

# ORTADOĞU®

# TIP

## DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL



**Bilimsel Tıp Dergisi**

Eylül 2018, Cilt:10 Sayı:3

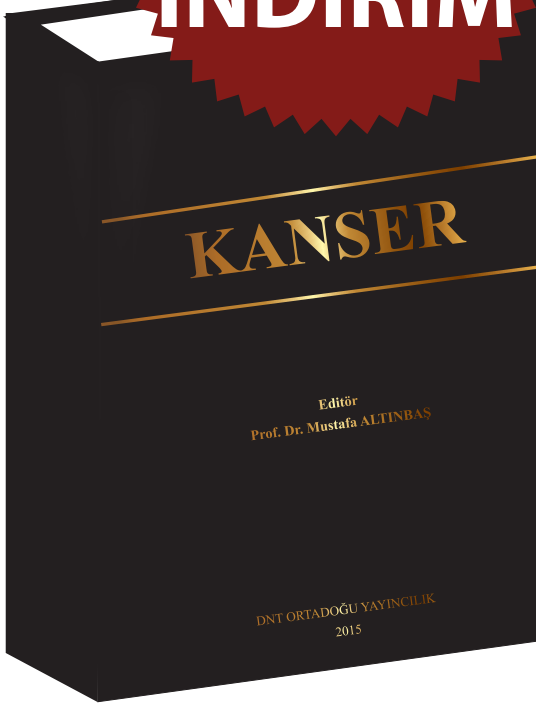
ISSN NO: 1309-3630

3 Ayda Bir Yayınlanır



**Ortadoğu**  
Yayıncılık

**% 50**  
**İNDİRİM**



**TÜRKİYE'DE BİR İLK !**  
154 UZMAN DOKTORUN HAZIRLADIğI  
**KAYNAK KİTAP**

~~300 TL~~  
**150 TL**

**Satış Noktaları**

**Dost Kitabevi**  
**Nobel Kitabevi**  
**Güneş Kitabevi**

**SİPARİŞ HATTI: 0 554 571 56 52**

# ORTADOĞU TIP DERGİSİ

## ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

### ONURSAL EDİTÖR / HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

### BAŞ EDİTÖR / EDITOR-in-CHIEF

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

### EDİTÖRLER/ EDITORS

Dr. Serkan TURSUN

Dr. Aydın ÇİFCİ

### EDİTÖR YARDIMCILARI / CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Mitat KOZ

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Salih CESUR

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Mustafa Sancar ATAÇ

### YAYIN YÜRÜTME KURULU / EDITORIAL BOARD

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Şevki Mustafa DEMİRÖZ

### İmtiyaz Sahibi / Franchise Owner

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş. adına

Dr. Eyüp ÖZEREN

### Genel Koordinatör / General Coordinator

Uğur C. SEVİM

### Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

### Grafik Tasarım / Graphic Design

Başak AY KARABAK

### Yayına Hazırlayan / Publisher

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA

GSM: 0554 571 56 52

www.dntortadoguyayincilik.com

E-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

Eylül 2018, Cilt:10 Sayı:3

ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 120 TL (4 SAYI)

Yazılarınız Dergipark Üzerinden Dikkate Alınacaktır.

Makale Gönderim Adresi

http: // dergipark.ulakbim.gov.tr/ortadogutipdersisi

### **ORTADOĞU TIP DERGİSİ**

**TÜRK TIP DİZİNİ, ULAKBİM, EBSCO ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ**

**KAPSAMINDADIR.**

### **EDİTÖRDEN / EDITORIAL**

2018 yılının üçüncü sayısı ile yine karşınızdayız.

Dergimizin bu Sayısında da mutlak olarak olageldiğinin üzerinde çok sayıda yayını bir araya getirdik. Dergimize gösterdiğiniz yüksek ilgi için çok teşekkür ederim.

Her bir yeni sayımızda daha kapsamlı, daha kaliteli ve daha doyurucu olabilmek adına ekip arkadaşlarımızla birlikte özveri ile çalışmalarımızı sürdürüyoruz. İsteklerinizin doğrultusunda ve imkanlar çerçevesinde daha iyiyi yakalamanın gayreti içindeyiz.

Dergi kalitesinin artması amacıyla yönelik olarak olabildiğince çok sayıda indekse girmek için uğraşı vermenin gayreti içindeyiz. E-SCI için başvurumuzu yaptık, gelişmeleri takip ediyoruz.

Bu sayımızda;

-23 adet orijinal Klinik Çalışma,

-1 adet Derleme,

-4 adet Vaka Sunumu,

yer almıştır.

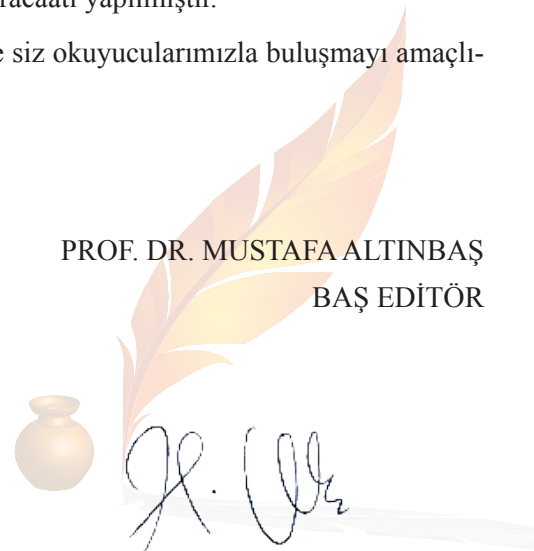
Index Copernicus ve DOAJ index müracaatı yapılmıştır.

Yeni sayılarda daha kaliteli içeriklerle siz okuyucularımızla buluşmayı amaçlıyoruz ve diliyoruz.

Sağlıkla kalın !

PROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ

BAŞ EDİTÖR



## DANIŐMA KURULU / ADVISORY BOARD

Dr. Cengiz AKALAN	Dr. Osman Nuri DİLEK	Dr. Muhammad Amanullah KHAN	Dr. Murat SÖNMEZER
Dr. Hüseyin AKAN	Dr. Ömer DİZDAR	Dr. Muzaffer KIRIŐ	Dr. Ömer ŐAKRAK
Dr. Hakan AKBULUT	Dr. İbrahim DOĞAN	Dr. Hakan KORKMAZ	Dr. Mustafa ŞAHİN
Dr. İbrahim AKDAĞ	Dr. Ayőenur DOSTBİL	Dr. Faruk KÖSE	Dr. Őaziye ŞAHİN
Dr. Ramazan AKDEMİR	Dr. Emir DÖNDER	Dr. Tankut KÖSEOĞLU	Dr. İrfan ŞENCAN
Dr. İstemihan AKIN	Dr. Murat DURANAY	Dr. Bahadır KÜLAH	Dr. Dilek ŐENEN
Dr. Mehmet Ali AKKUŐ	Dr. Engin DURSUN	Dr. Sayoki G. MFINANGA	Dr. İrfan TAŐTEPE
Dr. Duygu AKSOY	Dr. Őamil ECİRLİ	Dr. Aysel MİLANLIOĞLU	Dr. OĞuz TEKİN
Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU	Dr. Yahya Cem ERBAŐ	Dr. Jamal MUSAYEV	Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU
Dr. Murat ALBAYRAK	Dr. Behzat Rüchan ERGÜN	Dr. Nermin MUTLUER	Dr. Yasin TOKLU
Dr. Murat ALPER	Dr. Fikret ERGÜNGÖR	Dr. Öner ODABAŐ	Dr. Ahmet TOLU
Dr. Mehmet Akif ALTINBAŞ	Dr. Salim ERKAYA	Dr. Dilek KOŐAN OĞUZ	Dr. Murat TULMAÇ
Dr. Őadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ	Dr. Kuddusi ERKILIÇ	Dr. Abdurrahman OĞUZHAN	Dr. Sualp TURAN
Dr. Mustafa ALTINDİŐ	Dr. Mikhail EROPKIN	Dr. Harika OKUTAN	Dr. Sualp TURGUT
Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŐ	Dr. Hamit ERSOY	Dr. Metin ORHAN	Dr. Serkan TURSUN
Dr. Ömer ANLAR	Dr. Gülfem ERSÖZ	Dr. Mustafa ÖVDEN	Dr. Necla TÜLEK
Dr. Rajae El AOUAD	Dr. Ertuğrul ERTAŐ	Dr. İbrahim ÖZCAN	Dr. Hakan TÜRKÇAPAR
Dr. Turgut ANUK	Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Dr. Kürőat Murat ÖZCAN	Dr. Ahmet UÇANER
Dr. Levent ARAL	Dr. Lanfranco FATTORINI	Dr. Fatih ÖZCAN	Dr. Engin UÇAR
Dr. Ferda ARTÜZ	Dr. Ethem GELİR	Dr. Arif ÖZDEMİR	Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ
Dr. Doğan ATLIHAN	Dr. Faysal GÖK	Dr. Ahmet ÖZET	Dr. Vasfi ULUSOY
Dr. Metin AYDIN	Dr. Erol GÖKA	Dr. Füsün ÖZMEN	Dr. Selman ÜNVERDİ
Dr. Nursel AYDIN	Dr. Ülker GÜL	Dr. Onur ÖZLÜ	Dr. Yaprak ÜSTÜN
Dr. Mehmet Deniz AYLI	Dr. Mustafa GÜLŐEN	Dr. Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT	Dr. Hakan YAKUPOĞLU
Dr. Murat BAVBEK	Dr. Mehmet GÜMÜŐ	Dr. Berkant ÖZPOLAT	Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Fahri BAYRAM	Dr. Hamit HANCI	Dr. Cihan ÖZTOPÇU	Dr. Samet YALÇIN
Dr. Ünal BAYIZ	Dr. Őamil HIZLI	Dr. Adnan ÖZTÜRK	Dr. Ayşe Filiz YAVUZ
Dr. Aydın BİLGİN	Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU	Dr. Faruk ÖZTÜRK	Dr. Metin YILDIRIMKAYA
Dr. Cemal BULUT	Dr. Levent İNAN	Dr. Figen ÖZTÜRK	Dr. Nesligül YILDIRIM
Dr. Mustafa CENGİZ	Dr. Mehmet İLERİ	Dr. Gülay ÖZTÜRK	Dr. Derviş YILMAZ
Dr. Mehmet CITIRIK	Dr. İsmail İŐLEK	Dr. Ayőenur PAÇ	Dr. Nezih YILMAZ
Dr. Abdurrahman COŞKUN	Dr. Seyed Mohammad JAZAYERİ	Dr. Janusz Tadeusz PAWESKA	Dr. Ömer YILMAZ
Dr. Mustafa ÇETİN	Dr. Defne KALAYCI	Dr. Ömer Faruk RECEP	Dr. Özcan YILMAZ
Dr. Aydın ÇİFCİ	Dr. Süleyman KALMAN	Dr. Remzi SAĞLAM	Dr. Sinan YOL
Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU	Dr. Sefa KAPICIOĞLU	Dr. Sinan SARICAOĞLU	Dr. Tahir YOLDAŐ
Dr. Aliye ESMAOĞLU ÇORUH	Dr. Alp KARADEMİR	Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU	Dr. Fulden YUMUK
Dr. Nevzat DABAK	Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU	Dr. Pathom SAWANPANYALERT	Dr. Yüksel YUTTAŐ
Dr. Bülent DEMİRBEK	Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU	Dr. Meral SAYGUN	Dr. Nazmi ZENGİN
Dr. Birol DEMİREL	Dr. Erkan KAPTANOĞLU	Dr. İbrahim Serdar SERİN	Dr. Nurullah ZENGİN
Dr. Özgür DEREN	Dr. M. Evvah KARAKILIÇ	Dr. Birgül Asuman SEVİN	
Dr. Nesrin DİLBAZ	Dr. Oskay KAYA	Dr. Tezcan SEZGİN	



# İÇİNDEKİLER

## INDEX

### EDİTÖRDEN

#### Orijinal Makale (Original Article)

- Frequency of incidental liver and renal masses accompanying adrenal incidentalomas..... 220**  
Adrenal insidentalomaya eşlik eden karaciğer ve renal kitlelerinin sıklığı  
Narin Nasiroglu Imga, Yasemin Tutuncu, Mustafa Unal, Mazhar Muslum Tuna, Bercem Aycicek, Serhat Isik, Dilek Berker, Serdar Gule
- The diagnostic value of cyclophilin A and VAP-1 in patients with suspected pulmonary embolism.....228**  
Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda siklofilin A ve VAP-1'in tanısai değeri  
Aynur Sahin, Olgun Asik, Ozgur Tatli, Yunus Karaca, Selim Demir, Ahmet Mentese, Suleyman Caner Karahan, Suleyman Turedi
- BK virus associated nephropathy after renal transplantation: a single center experience.....234**  
Böbrek transplantasyonu sonrası BK virüs ilişkili nefropati: Tek merkez deneyimi  
Baris Eser, Ozlem Yayar, Mustafa Sahin, Unsal Savci, Basol Canbakan, Mehmet Deniz Ayli
- Erişkin lenfoma hastalarının epidemiyolojik ve sağkalm verileri: tek merkez deneyimi..... 240**  
Epidemiological and survival data of adult lymphoma patients: single centre experience  
Abdulkerim Yıldız, Hacer Berna Afacan Öztürk, Murat Albayrak, Osman Şahin, Çiğdem Pala Öztürk, Senem Maral, Esra Sarıbacak Can, Gürsel Güneş, Harika Okutan
- Akut koroner sendrom tanısında kardiyak belirteçlerin kesme değerlerinin incelenmesi.....247**  
Investigation of cardiac markers cut off values in the diagnosis of acute coronary syndrome  
Mustafa Şahin, Mehmet Kabalci, Ünsal Savcı
- Yenidoğan sepsis olgularında hematolojik parametrelerin tanısai değeri.....252**  
Diagnostic value of haematological parameters in neonatal sepsis cases  
Alaaddin Yorulmaz, Mehmet Yücel, Sadiye Sert
- Parçali proksimal humerus kırıklarının tedavisinde çimentolu ile çimentosuz hemiarthroplasti sonuçlarının karşılaştırılması.....263**  
Comparison of cemented and uncemented hemiarthroplasty results in the treatment of comminuted displaced proximal humeral fractures  
Ercan Şahin, Mahmut Kalem, Murat Songür, Baver Acar, Hakan Kocaoğlu
- Prematür adrenarşli olgularda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi.....268**  
Evaluation of hematological parameters in cases with premature adrenarş  
Nurullah Çelik, Emine Çantösun, İsmail Dünder
- Mekonyumla boyalı amnionun peripartum etkileri ve perinatal sonuçlarla ilişkisi.....274**  
Peripartum effects of meconium-stained amniotic fluid (MSAF) and relation to perinatal outcomes  
Hatice Akkaya, Rahime Bedir Fındık, Eyüp Gökhan Turmuş, Yasemin Taşçı, Esra Yaşar Çelik, Salim Erkaya
- H1 ve H2 reseptör antagonistlerinin kan gazı üzerine etkisi.....279**  
Effect of H1 and H2 receptor antagonists on blood gas  
Selma Karaahmetoğlu
- Guillain-Barré sendromunda mevsimsel özellikler ve klinik alt tiplerin 63 vakalık seride değerlendirilmesi .....284**  
Seasonal characteristics and clinical treatment in the Guillaine-Barré syndrome 63 evaluation of the patient series  
Yeşim Güzey Aras, Belma Doğan Güngen
- Yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personellerinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin değerlendirilmesi .....289**  
Assessment of knowledge levels of health care professionals working at intensive care units about infection control measures  
Reyhan Öztürk, Salih Cesur, Esmâ Meltem Şimşek, Süha Şen, Laser Sanal
- Ankilozan spondilitli hastalarda hepatit B ve hepatit C enfeksiyon prevalansı .....297**  
Hepatitis B and hepatitis C infection prevalence in ankylosing spondylitis patients  
Özgür Dağlı, Meliha Kasapoğlu Aksoy
- Böbrek nakli hastalarında vitamin D düzeyi ile 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ilişkisi.....302**  
The relationship between vitamin D levels and 24-hour ambulatory blood pressure in renal transplantation patients  
Fatih Karaahmet, Mustafa Arıcı
- Endometrium kanserinde nötrofil/lenfosit oranının ve platelet endekslerinin değerlendirilmesi.....307**  
Evaluation of neutrophil / lymphocyte ratio and platelet indexes in endometrium cancer  
İlkin Yeral, Cemile Dayangan Sayan
- Düşük doğum ağırlıklı prematür infantlarda yatak başı patent duktus arteriozus ligasyonu .....312**  
Bedside patent ductus arteriosus ligation in low-birth-weight premature infants  
Murat Koç
- İnguinal herni onarımında preoperatif quadratus lumborum blok uygulamasının postoperatif ağrı üzerine etkileri: retrospektif deneyimlerimiz.....317**  
The effects of preoperative quadratus lumborum block application on postoperative pain in inguinal hernia repair: our retrospective experience  
Ertuğrul Kılıç
- Kırsal kesimdeki bir aile sağlığı merkezine başvuran erişkinlerin fiziksel aktivite düzeylerinin incelenmesi.....322**  
Investigation of the physical activity levels who applied to a family health center in rural area  
Veli İşin, Fatih Özcan

# İÇİNDEKİLER

## INDEX

<b>Diffüz karaciğer hastalıkları nedeniyle ayaktan veya yatarak yapılan karaciğer biyopsilerinin analizi .....</b>	<b>331</b>
Analysis of liver biopsies performed as outpatient and inpatient, due to diffuse liver diseases Özlem Gül Utku, Ahmet Bektaş	
<b>Kronik pankreatit'te endoskopik tedavi: tek merkez sonuçları.....</b>	<b>343</b>
Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: single center results Fatih Karaahmet, Murat Kekilli	
<b>Assessment of the patients diagnosed with conversion disorder in the emergency department.....</b>	<b>348</b>
Acil serviste konversiyon bozukluğu tanısı alan hastaların değerlendirilmesi: Retrospektif, gözlemsel bir çalışma Togay Evrin, Eylem Kuday Kaykısız	
<b>Çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran yenidoğanlarda doğumsal kalp hastalığının değerlendirilmesi.....</b>	<b>356</b>
Evaluation of congenital heart disease in newborns referred to the pediatric cardiology outpatient clinics Derya Aydın Şahin	
<b>Non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring driver mutation (EGFR mutation or ALK translocations) with clinical characteristics and .....management in a real-life setting: a retrospective observational multicenter case series study</b>	<b>361</b>
EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonu olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastaların klinik özelliklerinin ve yönetiminin incelenmesi: retrospektif gözlemsel çok merkezli vaka serisi çalışması Ali Murat Sedef, Züleyha Çalıkları, Yasemin Bakkal Temi, Serkan Gökçay, Hüseyin Mertsoylu, Ali Ayberk Besen, Fatih Köse	
<b>The use of breastfeeding assessment tools to predict the excess weight loss risk in newborns.....</b>	<b>368</b>
Emzirme değerlendirme araçlarının yenidoğanlarda aşırı kilo kaybını tahmin etmede kullanımı Nilgun Altuntaş, Yıldız Atalay, Canan Turkyılmaz, Esin Koc	
<b><u>Derleme (Review)</u></b>	
<b>Dış hekimliğinde kullanılan büyütme sistemleri: derleme .....</b>	<b>374</b>
Magnification devices in dentistry: a review İnci Rana Karaca, Mert Gündoğdu	
<b>Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri .....</b>	<b>381</b>
Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes treatment İrfan Karahan, Çağlar Alp , Aşkın Güngüneş	
<b><u>Vaka Sunumu (Case Report)</u></b>	
<b>Diyabetik ayak sebebiyle sepsis gelişen bir hastada şiddetli kolestatik sarılık .....</b>	<b>386</b>
Severe cholestatic jaundice in a patient who develops sepsis due to diabetic foot Ayşe Önal, Tayfun Arslan, Aydın Çıfci, Şenay Arıkan Durmaz, Aşkın Güngüneş, Mehmet Kabalıcı, Turgut Kültür	
<b>Gebelik sırasında persiste rubella IgM antikorları: olgu sunumu.....</b>	<b>391</b>
Persistent rubella IgM antibody during pregnancy: a case report Hatice Kansu Çelik, Sinem Eldem, Esra Yasar Çelik, Burcu Kısa Karakaya, Serpil Ünlü, Yasemin Taşçı, Yaprak Engin Üstün	
<b>Concurrent ectopic mediastinal parathyroid carcinoma and neck parathyroid adenoma: a rare presentation .....</b>	<b>394</b>
Konkominan mediastinal paratiroid karsinom ve boyunda paratiroid adenoma: nadir tutulum Mustafa Çalışkan, Selvihan Beysel, Muhammed Kızılgül, Güleser Saylam, Erman Çakal	
<b>Amputasyon güdüğünde Citrobacter freundii'ye bağlı postoperatif osteomyelit gelişen olgu.....</b>	<b>400</b>
Postoperative osteomyelitis case due to Citrobacter freundii in amputation stump Esra Yüksekaya, Salih Cesur, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Şükran Baysal, Esra Kaya Kılıç, Sami Kınıklı	



# Ortadoğu

Yayıncılık





## Frequency of incidental liver and renal masses accompanying adrenal incidentalomas

*Adrenal insidentalomaya eşlik eden karaciğer ve renal kitlelerinin sıklığı*

Narin Nasiroglu Imga, Yasemin Tutuncu, Mustafa Unal, Mazhar Muslum Tuna, Bercem Aycicek, Serhat Isik, Dilek Berker, Serdar Guler

Saglık Bilimleri University, Ankara Numune Education and Research Hospital Department of Endocrinology and Metabolism, 06100, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi: 16.02.2018

Kabul Tarihi: 13.03.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.395907

### Abstract

**Aim:** An adrenal incidentaloma (AI) is an adrenal mass incidentally found on an imaging study that was not performed to diagnose an adrenal problem. Incidental hepatic and renal masses are often seen in abdominal imaging; however, for this research we aimed to determine the frequencies and kinds of hepatic and renal incidental masses in patients with AIs.

**Material and Method:** A retrospective evaluation of 381 AI patients (245 females and 136 males) and 285 control subjects (168 females and 117 males) was conducted. The adrenal masses were divided into two groups according to the Hounsfield unit (HU) scale ( $\leq 10$  or  $>10$ ) and classified as bilateral, right, or left sided. Hepatic or renal incidental masses and those with both were compared between AI patients and controls also; comparison was made within AI patients.

**Results:** The incidental renal mass frequency and both hepatic and renal incidental masses frequency were found to be higher in the AI group than in the controls. In those AI patients who had unilateral, bilateral, and left sided adrenal masses  $>10$  HU, the frequencies of both hepatic and renal incidental masses were found to be greater than in the AI patients with masses  $\leq 10$  HU ( $p=0.001$ ,  $0.049$ , and  $0.001$ , respectively).

**Conclusion:** In AI patients with adrenal masses  $>10$  HU, due to the increased frequencies of both hepatic and renal incidental masses, physicians should evaluate these cases carefully. Additional large studies are needed to define the incidence and follow-up of AI patients with hepatic and renal incidentalomas.

**Keywords:** Adrenal incidentalomas, renal mass, liver mass

## Öz

**Amaç:** Adrenal insidentaloma (AI) adrenal dışı bir problem nedeniyle yapılan görüntüleme yöntemleri sırasında tesadüfen saptanan adrenal beze ait kitlelerdir. Karaciğer ve renal kitleler rastlantısal olarak abdomene ait görüntülemelerde görülebilirler. Bu nedenle bu çalışmamızda AI hastalarında eş zamanlı görülebilen rastlantısal hepatik ve renal kitlelerin sıklığını ve çeşitlerini saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak 381 AI hastası (245 kadın ve 136 erkek) ve 285 kontrol bireyin (168 kadın ve 117 erkek) değerlendirilmesi yapıldı. Adrenal kitleler Hounsfield unit (HU) ölçeğine ( $\leq 10$  veya  $>10$ ) göre iki gruba ayrıldı ayrıca bilateral, sağ ve sol taraf kitleleri olarak sınıflandırıldı. Karaciğer veya renal kitleleri ya da her ikisi birlikte olanlar, hasta ile kontroller arasında ve ayrıca AI hastalarında kendi içerisinde karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Renal kitlesi olanların sıklığı ile birlikte hepatik ve renal kitlesi olanların sıklığı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Hasta grubunda adrenal kitle  $>10$  HU olanlarda tek taraflı, bilateral ve sol taraflı hepatik ve renal rastlantısal kitle sıklığı adrenal kitle  $\leq 10$  HU olan gruba göre daha yüksek saptandı ( $p = 0.001$ ,  $0.049$  ve  $0.001$ ; sırasıyla).

**Sonuç:** Adrenal kitle  $> 10$  HU olan AI hastalarında, hem hepatik hem de böbrek kitle sıklığının artması nedeniyle klinisyenler bu vakaları dikkatle değerlendirmelidir. İnsidental karaciğer ve renal kitlesi olan AI hastalarının görülme sıklığını belirlemek ve uzun dönem takipleri için geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenal insidentaloma, Böbrek kitlesi, Karaciğer kitlesi

## Introduction

An adrenal incidentaloma (AI) is an adrenal mass that is found on an imaging study when investigating causes of abdominal or back pain not apparently related to an adrenal problem. It can be benign or malignant; however, the origin of an AI is usually the adrenal cortex, medulla, or extra-adrenal tissue [1]. In clinical practice, the widespread use of advanced imaging techniques, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), has led to an increase in the incidence of AIs. In previous studies, the prevalence of AIs has been reported to be 2.3% in autopsy series and 0.5–2% in abdominal CT scans [2]. Radiological investigations have suggested that the prevalence of AIs increases with age; around 0.2% in young subjects compared with 6.9% in the elderly [3,4]. There is strong proof that most AIs are benign adrenocortical adenomas, and tend to be asymptomatic and nonfunctional [5]. In the assessment of benign and malignant AIs, measuring the X-ray absorption of tissues in a CT can assess the tissue density, which allows the calculation of the tissue attenuation as measured in HU. For a non-contrast CT, an HU of  $\leq 10$  is the most widely used threshold value for the diagnosis of a benign adrenal adenoma [6].

Accidentally detected liver masses, without liver specific symptoms, have been called liver or hepatic incidentalomas. In autopsy series, benign liver masses were seen in up to 50% of the general population, while in CT scans, the incidence of hepatic incidentalomas was 15% [7]. Hepatic incidental masses are often benign lesions, but because of the possibility of a primary or secondary malignant tumor of the liver, particularly in patients with a history of malignancy or a suspected diagnosis of hepatocellular adenoma, surgical resection is commonly indicated [8].

Incidental renal masses can be seen in various abdominal imaging methods. Due to the prevalence of renal cysts and incidence of renal cell carcinoma increasing with age, the frequency of incidental renal masses tends to increase in the older population [9,10]. Although the incidental detection of a renal mass can lead to the fortuitous diagnosis of renal cell cancer (RCC), these masses are commonly benign [11]. Previously published reports of autopsy series using common imaging methods revealed that 67–74% of RCCs remained undetected, while 8.9–20.0% of undiagnosed RCCs were responsible for mortality [12,13]. For these reasons, the evaluation of these incidental masses is of particular concern.

The primary end point of this study was to investigate the frequencies and kinds of incidental hepatic and renal masses in AI patients. The second end point was to determine if the results indicated a significant frequency of these masses with regard to the relationships and features that could be extrapolated to the entire group of AI patients.

## Material and Method

A retrospective evaluation of 381 AI patients and 285 controls was conducted between June 2009 and December 2015 at Ankara Numune Education and Research Hospital. Consecutively followed AI patients from the Department of Endocrinology, without any known renal or hepatic diseases, were included in this study. The controls were chosen randomly from healthy patients who underwent contrast-enhanced abdominal CT imaging for abdominal and/or back pain that were admitted to our hospital in recent years. For all of the participants (patients and controls), the height, weight, and body mass index (BMI) were evaluated. Those individuals with previous or concurrent histories of any known malignancy or with diseases known to cause renal or hepatic masses were excluded from this research. For the AI patients, the adrenal masses were divided into two groups based on the Hounsfield unit scale ( $\leq 10$  or  $>10$  HU) using abdominal CT scans in a non-contrast series. If the adrenal mass density was greater than 10, a relative contrast washout  $>40\%$  and an absolute contrast washout  $>60\%$  suggested that the lesion was benign (accepted values). Additionally, the AI patients were classified as unilateral (left or right) or bilateral according to the side on which the mass was located.

Renal masses were classified as cystic or solid lesions, and also evaluated for evidence of fat, septation, calcification, and wall thickness. The liver masses were grouped as hemangiomas, cysts, adenomas, or cystadenomas according to recent renal and hepatic incidentaloma studies [14]. Incidentaloma comparisons were made between the adrenal, hepatic, and renal masses. Those patients who had both hepatic and renal incidental masses were described as such.

Hormone excess assessments were conducted in the AI patients. Using a 1 mg overnight dexamethasone suppression test, the exclusion of autonomous cortisol secretion was made with a post-dexamethasone serum cortisol level  $\leq 1.8$   $\mu\text{g/dl}$ . The exclusion of pheochromocytoma was made by measuring the urinary fractionated metanephrines.

In those patients with concomitant hypertension or unexplained hypokalemia, the aldosterone/renin ratio was used to exclude primary aldosteronism. Those patients exhibiting these exclusion criteria were considered to have nonfunctioning adenomas.

## Ethic Committee:

The study approved by the Local Ethics Committee of the Ankara Numune Education and Research Hospital.

**Statistical Analyses:** The SPSS (version 19.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical program was used for performed the statistical analysis of data of the study. The relevance to normal distribution of the data was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. In comparing continuous variables that are in accordance with normal distribution, the normal student's t-test was used, and the data was expressed in terms of the average  $\pm$  standard deviation. In the comparison of continuous variables that are not in accordance with the normal distribution, the Mann-Whitney U and Kolmogorov-Smirnov tests were used as appropriate. Pearson's chi-squared and Fisher's exact tests were used to compare categorical data. Values were expressed in numbers and percentages. P levels of  $<0.05$  were accepted as statistically significant.

## Results

The general demographic characteristic of the AI patients and controls are summarized in Table 1. The AI group consisted of 245 females and 136 males, while the control group included 168 females and 117 males ( $p=0.159$ ). No statistically significant differences were found in terms of the age, height, weight, or BMI between the controls and AI patients ( $p=0.104$ ,  $0.377$ ,  $0.064$ , and  $0.317$ , respectively). In the AI group, the frequencies of incidental renal masses and both hepatic and renal incidental masses were higher than in the control subjects ( $n=111$  and  $16.7\%$  vs.  $n=61$  and  $9.2\%$ ,  $n=39$  and  $5.9\%$  vs.  $n=7$  and  $1.1\%$ ;  $p=0.015$  and  $<0.001$ , respectively); however, the incidental hepatic mass frequency was not significantly different between the controls and AI patients ( $n=14$  and  $2.1\%$  vs.  $n=26$  and  $3.9\%$ ;  $p=0.304$ ). Thirty-one AI patients underwent adrenalectomies ( $8.1\%$  of all AI patients), with the removal of  $45.1\%$  cortical adenomas,  $6.5\%$  adrenal hyperplasias,  $29.0\%$  pheochromocytomas,  $12.9\%$  adrenal cysts, and  $6.5\%$  cortical carcinomas.

**Table 1.** General demographic data of controls and patients with adrenal incidentalomas

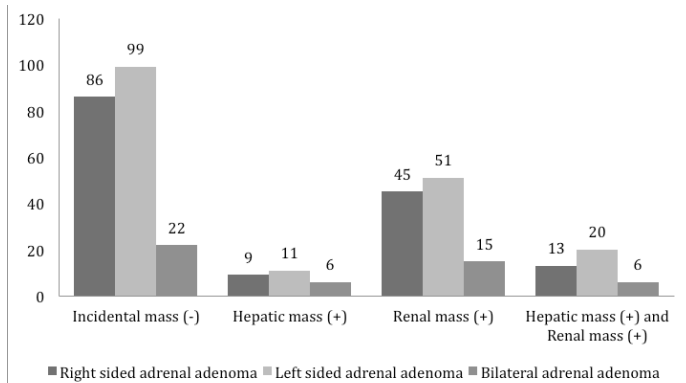
	Controls (n=285)	AI Patients (n=381)	p
Female (n)	168 (25.2%)	245 (36.8%)	0.159
Male (n)	117 (17.6%)	136 (20.4%)	
Age (years)	56.0 (35-87)	57.0(18-88)	0.104
Height (cm)	164.0(147-196)	165.0(140-182)	0.377
Weight (kg)	76.0 (50-102)	79 (45-103)	0.064
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.7 (19.7-41.3)	28.3 (22.8-40.0)	0.317
Hepatic incidental mass (n)	14 (2.1%)	26 (3.9%)	0.304
Renal incidental mass (n)	61 (9.2%)	111 (16.7%)	0.015
Both hepatic and renal incidental mass (n)	7 (1.1%)	39 (5.9%)	<0.001

BMI: Body Mass Index AIs: Adrenal incidentalomas

The natures of the hepatic masses were compared between the controls and AI patients. The frequencies of the hepatic cysts [n=9 (34.6%) vs. n=23 (47.9%)], hemangiomas [n=15 (57.7%) vs. n=23 (47.9%)], and solid masses [n=2 (7.7%) vs. n=2 (4.2%)] were not found to be significantly different (p=0.499). With regard to the nature of the renal masses in the controls and AI patients, the frequencies of the simple renal cysts [n=59 (85.5%) vs. n=97 (85.2%)], solid renal masses [n=4 (5.8%) vs. n=11 (9.1%)], and complex cystic renal masses [n=6 (8.7%) vs. 6 (5.8%)] were not significantly different (p=0.126). Furthermore, the right sided and left sided AI mass sizes, mass volumes, and mass HU were investigated (Table 2), but no significant differences were found (22.7±8.3 mm vs. 20.8±8.2 mm, 8.7±8.6 cm<sup>3</sup> vs. 7.2±8.6 cm<sup>3</sup>, 7.7±11 HU vs. 10.7±7.5 HU; p=0.965, 0.501, and 0.812, respectively). In the AI patients, comparisons were made between the right sided, left sided, and bilateral adrenal masses and the incidental hepatic mass frequency [9 (5.9%) vs. 11 (6.1%) vs. 6 (12.8%); p=0.225], incidental renal mass frequency [45 (11.8%) vs. 51 (13.4%) vs. 15 (3.9%); p=0.877], and both hepatic and renal incidental masses frequency [13 (3.4%) vs. 20 (5.2%) vs. 6 (1.6%); p=0.618], which were not found to be significantly different (Figure 1).

**Table 2.** The characteristic features of adrenal masses between right and left sided adrenal incidentalomas in AIs patients

	Right side adrenal incidentaloma	Left side adrenal incidentaloma	p
Size (mm)	22.7±8.3	20.8±8.2	0.965
Volume (cm <sup>3</sup> )	8.7±8.6	7.2±8.6	0.501
Mass HU	7.7±11	10.7±7.5	0.812



**Figure 1.** Comparison of localizations of adrenal incidental masses with hepatic and renal incidental mass availability in AIs patients (p=0.571)

The hepatic and/or renal mass frequencies were also investigated in those patients with unilateral and bilateral adrenal adenomas according to masses ≤10 HU and >10 HU in the abdominal CT scans (Table 3). In the unilateral adrenal adenoma group, between masses ≤10 HU and masses >10 HU no statistically significant difference was found with regard to the incidental hepatic mass or incidental renal mass groups, but the frequency of both hepatic and renal incidental masses was greater in the unilateral adrenal adenoma >10 HU group (p=0.001). However, those patients with bilateral incidental adrenal masses >10 HU had a higher frequency of both hepatic and renal incidental masses (p=0.049). In those patients with unilateral adrenal masses, the right side and left side mass sizes (≤10 and >10 HU) were compared with regard to the frequencies of hepatic and/or renal incidental masses (Table 4). In those patients, the frequency of both hepatic and renal incidental masses was higher in the patients with left sided AI masses of >10 HU, when compared to those with masses ≤10 HU (p=0.001).

**Table 3.** Comparison of hepatic and renal incidental mass availability according to adrenal adenoma HU in unoperated patients with adrenal incidentalomas

	Unilateral adenoma HU ≤10 (n=204)	Unilateral adenoma HU>10 (n=136)	Bilateral adenoma HU ≤10 (n=22)	Bilateral adenoma HU>10 (n=19)	p1	p2
Hepatic incidental mass (+)	13 (3.8%)	7 (2.1%)	2 (4.9%)	4 (9.8%)	0.638#	0.262*
Renal incidental mass (+)	59 (17.4%)	43 (12.6%)	3 (7.3%)	6 (14.6%)	0.595#	0.157*
Both hepatic and renal incidental mass (+)	11 (3.2%)	22 (6.5%)	1 (2.4%)	5 (12.2%)	0.001#	0.049*

\* Fisher's Exact test # Pearson Chi-Square  
p1: Unilateral adrenal adenoma HU ≤10 vs. HU>10  
p2: Bilateral adrenal adenoma HU ≤10 vs. HU>10





**Table 4.** Comparison of right and left adrenal adenoma side and adenoma HU with hepatic and renal incidental mass availability in unilateral AIs patients

	Right side adenoma HU ≤10 (n=103)	Right side adenoma HU>10 (n=73)	Left side adenoma HU ≤10 (n=117)	Left side adenoma HU>10 (n=70)	p1*	p2*
Hepatic incidental mass (+)	6 (3.4%)	8 (4.5%)	7 (3.7%)	8 (4.3%)	0.215	0.185
Renal incidental mass (+)	26 (14.8%)	20 (11.4%)	33 (17.6%)	15 (8.0%)	0.749	0.305
Both hepatic and renal incidental mass (+)	7(4.0%)	9(5.1%)	5 (2.7%)	13 (7.0%)	0.208	0.001

\* Pearson Chi-Square

p1: Right sided adrenal incidentaloma mass HU ≤10 vs. HU>10

p2: Left sided adrenal incidentaloma mass HU ≤10 vs. HU>10

## Discussion

With the wide availability and improvements in imaging methods and the increasing use of scanning tools, the detection of incidental masses will continue to rise. It has been reported that renal and hepatic cysts are the most commonly seen benign lesions, and that non-calcified pulmonary nodules and adrenal masses are the most frequently seen incidentalomas in abdominal CT scans [15]. In one systematic review assessing the frequency of incidental findings reported from diagnostic imaging techniques, the mean frequency of incidental findings in the genitourinary and gastrointestinal system was 24.9% [16]. For this research, we wanted to draw attention to incidental hepatic and renal masses in AI patients because the malign versions of these masses are the most commonly seen human malignancies detected using abdominal imaging methods. However, the frequency of incidental hepatic masses was not found to be different between the controls and AI patients. This may be related to the higher liver cancer incidence rate than that of RCC [17]. In our study, among the AI patients, the frequencies of incidental renal masses and both hepatic and renal incidental masses were found to be greater than in the controls. The increased frequency of both hepatic and renal incidental masses may be due to the elevated renal mass incidence.

The pathogenesis and molecular mechanisms of tumorigenesis of adrenocortical tumors remain controversial. Some researchers have suggested that adrenal carcinomas are the result of somatic mutations, arguing for the clonal expansion of a single transformed cell [18]. The wingless-type mouse mammary tumor virus integration site gene family (WNT) signaling pathway is expressed in the adrenal cortex, and is responsible for adrenocortical development and benign and malignant adrenal tumor progression [19]. In addition, the WNT

signaling pathway is involved in normal embryonic development, and controls the homeostatic self-renewal of stem cells in adult stem cell maintenance [20]. It also plays a pathological role in numerous human cancers, likely via mutations that activate the transcriptional response of the WNT pathway. Moreover, the inhibition of WNT signaling can have a stimulatory effect on cell proliferation [21]. A homozygous deletion of the CXXC4 gene, which is a negative regulator of WNT signaling, has been described previously in an RCC tumor [22].

In patients with a genetic predisposition toward developing renal masses, the mechanisms are still unknown, but some genetic markers have been associated with renal cell tumors. For example, the dissection of the molecular biology pathways involving the Wilms' tumor protein-1 (WT1) and the von Hippel-Lindau (VHL) genes has been associated with the development of renal tumors [23]. In addition, elevated levels of the insulin-like growth factor receptor (IGFR) have been detected in various human tumors. The IGFR plays an essential role in the regulation of cell growth, protection from apoptosis, differentiation, and oncogenic transformation. Moreover, the WT1 and VHL tumor suppressors regulate IGFR gene expression. An impaired IGFR gene has been related to defective cell division, chromosomal instability, and an increased incidence of cancer [24].

In adrenocortical tumorigenesis, the origination of the growth of a polyclonal tumor may be reflected by the action of extrinsic factors, such as mitogens or growth factors (epidermal growth factor, fibroblast growth factor, and IGFR), which may increase cell proliferation [25]. Comparative genomic hybridization (CGH), a powerful technique for studying amplified DNA sequences, has revealed chromosomal areas that contain amplified cellular oncogenes [26]. In adrenocortical tumors, a positive

correlation has been described between tumor size and CGH changes, suggesting that chromosomal alterations accumulate during tumor progression. Chromosomal alterations have been observed in 28% of benign adrenocortical tumors [27]. CGH has been described in many human neoplasms, including adrenal, renal, and hepatocellular tumorigenesis [28]. We believe that these gene mechanisms may have affected the increased incidence of both hepatic and renal incidental masses in the AI patients.

Nickerson et al. [29] described disease-causing mutations in the Birt-Hogg-Dubé (BHD) gene, a novel kidney cancer gene associated with renal oncocytoma or chromophobe renal cancer, as helping to understand the role of folliculin in pathways common to lung, skin, and kidney tissue expression. In addition, the c-Jun transcription factor has been associated with several cellular mechanisms, including proliferation, survival, and transformation [30]. Tumor suppressor genes, such as p53, retinoblastoma, and  $\beta$ -catenin are frequently transformed; likewise, Ras and c-Myc oncogenes that regulate the proliferation or apoptosis of hepatocytes are often activated. It has been shown that the deletion of c-Jun dramatically affects liver tumor formation [31]. These mechanisms are reflected in our study, because among the AI patients with unilateral adrenal masses  $>10$  HU and bilateral adrenal masses  $>10$  HU, the frequencies of both hepatic and renal incidental masses were higher. These findings suggest that adrenal masses  $>10$  HU reflect a greater tumor load, inducing a higher prevalence of multiple incidental masses in the kidney and liver. Further genomic studies in patients with single or multiple incidental masses will help elucidate this association.

One related mechanism may be epidermal growth factor receptor (EGFR) overexpression. The EGFR has been demonstrated in many solid tumors, and contains an extracellular domain, a transmembrane spanning domain, and an intracellular tyrosine kinase domain [32]. It plays an essential role in tumorigenesis, with various human solid organ tumors overexpressing EGFR, including colon, lung, and renal cancer. Targeting the EGFR via the EGFR inhibitor tyrosine kinase for the treatment of anti-EGFR antibodies inhibits the growth of human renal cell carcinoma tumors [33] and hepatocellular carcinoma tumors [34]. In addition, angiogenesis has an

important responsibility in tumor growth, progression, and invasiveness. Some studies have reported that the increased serum concentrations of angiogenesis markers, such as the vascular endothelial growth factor (VEGF), show an association with adrenal, hepatic, and renal tumors [35-37]. Therefore, high serum concentrations of VEGF may result in the growth of these tumors. Large prospective genetic studies will illuminate the role of most genetic variants in the formation of incidentalomas in the general population. An understanding of the genetic pathways that originate most incidentalomas offers an occasion for the specific therapeutic management of patients with multiple incidentalomas.

Our study does have some limitations. For example, the same radiologist through all the study did not perform a review of the CT scans, and the hepatic and renal masses were not evaluated according to the HU. Because of the hepatic and renal masses are the most seen masses; the other abdominal masses were not evaluated in the slice of the CT scans. Molecular and genetic analyzes of these patients were not performed, but it was done better results could have been obtained. Another limitation was that the number of patients undergoing surgery was low, and for this reason a comparison was not made between those patients who were and were not operated on. Finally, a long-term follow up of these incidental masses could not be done, which would have given us better information in terms of the tumor progression.

## Conclusion

An increased incidence of both hepatic and renal incidental masses was detected in the AI patients. We suggest that in AI patients with adrenal masses  $>10$  HU, due to this increased frequency, physicians should carefully evaluate these cases. To the best of our knowledge, this is the first report on the investigation of the frequency of incidental liver and renal masses in AI patients. Unfortunately, the overall lack of studies on this subject precludes making specific management recommendations. Larger studies are needed in the future to define the incidence and follow-up of AIs accompanied by hepatic and renal incidentalomas.

## Conflict of Interest: None declared.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.



## References

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;175:G1-34.
2. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G & Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:273–85.
3. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460–84.
4. Herrera MF, Grant CS, Van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991;110:1014–21.
5. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006;29:298-302.
6. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol* 1998;171:201–4.
7. Ehrl D, Rothaug K, Herzog P, Hofer B, Rau HG. “Incidentaloma” of the liver: management of a diagnostic and therapeutic dilemma. *HPB Surg* 2012;891787.
8. Zulke C, Loss M, Iesalnieks I, et al. Benign liver lesions: indication for surgery and postoperative results. *Viszeralchirurgie-stuttgart* 2004;39:86-97.
9. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982–1997). *Urology* 2000; 56:58–62.
10. Terada N, Ichioka K, Matsuta Y, Okubo K, Yoshimura K, Arai Y. The natural history of simple renal cysts. *J Urol* 2002;167:21–3.
11. O’Connor SD, Pickhardt PJ, Kim DH, Oliva MR, Silverman SG. Incidental finding of renal masses at unenhanced CT: prevalence and analysis of features for guiding management. *Am J Roentgenol* 2011;197:139-45.
12. Wunderlich H, Schumann S, Jantitzky V, et al. Increase of renal cell carcinoma incidence in central Europe. *European urology*. 1998;33:538-41.
13. Hajdu SI, Berg JW, Foote FW Jr. Clinically unrecognized, silent renal-cell carcinoma in elderly cancer patients. *J Am Geriatr Soc*. 1970;18:443–449.
14. Hitzeman N, Cotton E. Incidentalomas: initial management. *Am Fam Physician* 2014;90:784-9.
15. Ekeh AP, Walusimbi M, Brigham E, Woods RJ, McCarthy MC. The prevalence of incidental findings on abdominal computed tomography scans of trauma patients. *J Emerg Med* 2010;38:484-9.
16. Lumbreras B, Donat L, Hernández-Aguado I. Incidental findings in imaging diagnostic tests: a systematic review. *Br J Radio* 2010;83:276-89.
17. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65:87-108.
18. Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991;64:235-48.
19. Suwa T, Chen M, Hawks CL, Hornsby PJ. Zonal expression of dickkopf-3 and components of the Wnt signalling pathways in the human adrenal cortex. *J Endocrinol* 2003;178:149-58.
20. Austin TW, Solar GP, Ziegler FC, Liem L, Matthews W. A role for the Wnt gene family in hematopoiesis: expansion of multilineage progenitor cells. *Blood* 1997; 89:3624–35.
21. Taipale J, Beachy PA. The Hedgehog and Wnt signalling pathways in cancer. *Nature* 2001;411:349-54.
22. Kojima T, Shimazui T, Hinotsu S, et al. Decreased expression of CXXC4 promotes a malignant phenotype in renal cell carcinoma by activating Wnt signaling. *Oncogene* 2009;28:297-305.
23. Fleming S. Genetics of renal tumours. *Cancer Metastasis Rev* 1997;16:127-40.
24. Werner H, Sarfstein R. Transcriptional and epigenetic control of IGF1R gene expression: implications in metabolism and cancer. *Growth Horm IGF Res* 2014;24:112-8.
25. Mesiano S, Mellon SH, Jaffe RB. Mitogenic action, regulation, and localization of insulin-like growth factors in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:968–76.
26. Kallioniemi A, Kallioniemi O-P, Sudar D, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992;258:818-21.
27. Kjellman M, Kallioniemi OP, Karhu R, et al. Genetic aberrations in adrenocortical tumors detected using comparative genomic hybridization correlate with tumor size and malignancy. *Cancer Res* 1996;56:4219-23.
28. Knuutila S, Björkqvist AM, Autio K, et al. DNA copy number amplifications in human neoplasms: review of comparative genomic hybridization studies. *Am J Pathol* 1998;152:1107.

29. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer cell* 2002;2:157-64.
30. Jochum W, Passegue E, Wagner EF. AP-1 in mouse development and tumorigenesis. *Oncogene* 2001;20: 2401.
31. Eferl R, Ricci R, Kenner L, et al. Liver tumor development: c-Jun antagonizes the proapoptotic activity of p53. *Cell* 2003;112:181-92.
32. Bargmann CI, Hung MC, Weinberg R. The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor related protein. *Nature* 1986;319:226-30.
33. Prewett M, Rothman M, Waksal H, Feldman M, Bander NH, Hicklin DJ. Mouse-human chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits the growth of human renal cell carcinoma xenografts in nude mice. *Clin Cancer Res* 1998;4:2957-66.
34. Huether A, Höpfner M, Baradari V, Schuppan D, Scherübl H. EGFR blockade by cetuximab alone or as combination therapy for growth control of hepatocellular cancer. *Biochemical pharmacology* 2005; 70:1568-78.
35. Foltyn W, Strzelczyk J, Marek B, et al. The usefulness of determining the serum concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor type 2 (sVEGF-2) in the differential diagnosis of adrenal incidentalomas. *Endokrynol Pol* 2012;63:22-8.
36. Mukozu T, Nagai H, Matsui D, Kanekawa T, Sumino Y. Serum VEGF as a tumor marker in patients with HCV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2013; 33:1013-21.
37. Takahashi A, Sasaki H, Kim SJ, et al. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. *Cancer Res* 1994;54: 4233-7.

Corresponding Author: Narin Nasiroglu Imga, Sağlık Bilimleri University, Ankara Numune Education and Research Hospital Department of Endocrinology, 06100, Ankara, Turkey

E-mail: xnarinx@yahoo.com

## The diagnostic value of cyclophilin A and VAP-1 in patients with suspected pulmonary embolism

*Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda siklofilin A ve VAP-1'in tanısal değeri*

Aynur Sahin<sup>1</sup>, Olgun Asik<sup>2</sup>, Ozgur Tatli<sup>1</sup>, Yunus Karaca<sup>1</sup>, Selim Demir<sup>3</sup>, Ahmet Mentese<sup>4</sup>, Suleyman Caner Karahan<sup>5</sup>, Suleyman Turedi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Trabzon, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences, Trabzon Kanuni Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Trabzon, Turkey

<sup>3</sup>Karadeniz Technical University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Trabzon, Turkey

<sup>4</sup>Karadeniz Technical University, Health Services Vocational School, Medical Laboratory Techniques Department, Trabzon, Turkey

<sup>5</sup>Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Trabzon, Turkey

Received: 06.07.2018

Accepted: 31.08.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.441377

### Abstract

**Aim:** To investigate the diagnostic value of the biochemical markers cyclophilin A (CYPA) and vascular adhesion protein-1 (VAP-1), associated with endothelial dysfunction, platelet adhesion, and arterial thrombus in pulmonary embolism (PE), in whose pathophysiology platelet activation and aggregation resulting from endothelial damage are known to be involved.

**Material and Method:** Serum CYPA and VAP-1 levels of 165 patients presenting to the emergency department with suspected acute PE and with presence of PE investigated at spiral computerized tomography angiography were measured in this prospective clinical study. These patients were assigned into two groups, PE (+) and PE (-), based on the computerized tomography results, and their CYPA and VAP-1 levels were then compared.

**Results:** Comparison of the two groups' measurements revealed a significant difference in terms of VAP-1 levels ( $p=0.0001$ ), but none for CYPA ( $p=0.381$ ).

**Conclusion:** Diagnostic value was determined for serum VAP-1 levels in acute PE, but we couldn't detect any diagnostic value for CYPA in patients with acute PE.

**Keywords:** Pulmonary embolism, cyclophilin A, VAP-1



## Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı endotel hasarı sonucu trombosit aktivasyonu ve kümeleşmesinin patofizyolojisinde rol oynadığı bilinen pulmoner emboli (PE) hastalığında; endotel disfonksiyonu, platelet adezyonu ve arterial trombüs ile ilişkelendirilen siklofilin A (CYPA) ve vasküler adezyon protein- 1 (VAP-1) adlı biyokimyasal belirteçlerin tanısal değerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Prospektif olarak yapılan bu klinik çalışmada acil servise akut PE şüphesi ile başvurarak çalışmaya alınan ve spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile PE varlığı değerlendirilen 165 hastanın serum CYPA ve VAP-1 düzeyi ölçüldü. Bilgisayarlı tomografi sonuçlarına göre, PE (+) ve PE (-) olarak 2 gruba ayrılan bu hastaların ölçülen CYPA ve VAP-1 düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grup ölçümleri birbiriyle karşılaştırıldığında VAP-1 düzeyi bakımından gruplar arası fark istatistiksel anlamlı bulunurken ( $p=0.0001$ ), CYPA düzeyinin bakımından bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p=0.381$ ).

**Sonuç:** Akut PE'de serum VAP-1 düzeyinin tanısal olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir. Serum CYPA düzeyinin ise akut PE'de tanısal değeri bulunmamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner emboli, siklofilin A, VAP-1

## Introduction

Pulmonary embolism (PE) is a frequently encountered emergency condition. Since early treatment of PE is highly effective, early diagnosis is of very great importance. The latest and current diagnostic and treatment guideline published by the European Society of Cardiology (ESC) in 2014 recommends the use of a diagnostic algorithm that varies depending on the presence of shock findings. Of the current biochemical markers, only D-dimer is included in this algorithm for the purpose of diagnosis. Accordingly, D-dimer values are studied in the evaluation in terms of PE of patients without hypotension and other shock findings if these subjects are identified as low probability using the modified Wells Score as a clinical probability score. If D-dimer is negative, this casts doubt on a diagnosis of PE. Computerized tomography (CT) angiography is recommended in terms of excluding PE in patients with positive D-dimer tests. If the probability of PE based on clinical scoring is strong, direct CT angiography is performed. If patients with hypotension and other findings of shock are stabilized, CT angiography is recommended as the first diagnostic technique. However, if the patient is unstable, or if CT angiography cannot be performed, right ventricular dysfunction evaluation with bedside echocardiography (ECHO) is recommended. If findings of right ventricular loading are present at ECHO, a diagnosis of PE should be considered and treatment administered accordingly [1]. However, since CT angiography the

most important component of this algorithm, is not available always and everywhere, problems may arise such as delayed contrast and the need to transport patients in shock outside the emergency department. Although ECHO, another diagnostic method, can be performed at the bedside and is non-invasive, it is user-dependent and has lower sensitivity and specificity than CT angiography [2]. Moreover, as with ECHO, it may not be always be available in all centers.

CYPA is a cytosolic, highly abundant protein with peptidyl prolyl cis-trans isomerase activity. CYPA is an intracellular protein released from smooth muscle cells, macrophages and platelets in response to conditions of increased oxidative stress. It has pro-inflammatory effects on endothelial cells and plays an important role in the pathogenesis of inflammatory diseases (such as atherosclerosis) [3]. Additionally, CYPA has been determined to be an important  $Ca^{2+}$  regulator for platelets and to be associated with arterial thrombosis [4]. Furthermore, CYPA causes endothelial cell apoptosis leading to injury and resulting in endothelial dysfunction [5].

VAP-1 is coded by the AOC3 gene and expressed in adipocytes, the endothelium and smooth muscle [6]. VAP-1 possesses enzymatic activity, and is also known as primary amine oxidase or semicarbazide-sensitive amine oxidase. It catalyzes the breakdown of primary amines, and its activity is inhibited by semicarbazide. It is a human endothelial sialoglycoprotein released during the inflammatory process

at the cellular level [7]. VAP-1 activity is directly associated with carotid artery plaque and intima media thickness in the general population, and studies have shown that it may play a role in the pathophysiology of preclinical atherosclerosis [8]. One study determined significant correlation between severity of calcific aortic stenosis and an increase in serum VAP-1 levels, and concluded that VAP-1 can be used for monitoring the severity of aortic stenosis [9]. Plasma VAP-1 protein levels increase with ageing, and this has been linked to arterial stiffness in the elderly [10]. Due to its entry into circulation in ischemic events, VAP-1 has thus been shown to be capable of use as a potential biomarker in early ischemic vasculopathy [11].

Underlying causes implicated in PE include endothelial damage, hypercoagulopathy, and venous stasis. Substances released from endothelial cells and platelets are involved in the primary establishment of hemostasis. Our study was planned around the hypothesis that due to the endothelial damage, thrombosis, and frequently accompanying hypoxia and oxidative stress load in patients with PE, changes may also occur in CYPA and VAP-1 levels. The primary purpose of our study was to determine the diagnostic value of cyclophilin A and VAP-1, which have been linked to endothelial dysfunction, platelet adhesion, and arterial thrombosis in PE, in whose pathophysiology thrombocyte activation and aggregation resulting from endothelial damage are known to be involved. Our secondary aim was to determine the value of CYPA in determining the severity of pulmonary embolism assessed on the basis of ECHO, computerized tomography, and troponin levels. In addition, we also intended to determine whether or not CYPA measured at time of presentation is of any prognostic value in patients with PE by scanning prognosis together with such clinical outcome points as intensive care requirement, intubation and mechanical ventilator requirement, vasopressor support requirement, thrombolytic requirement, and mortality in PE patients in hospital and in the first three months after discharge.

## Material and Method

### Study design

This research was a prospective, randomized clinical study. Approval for the study was granted by the local ethical committee (No. 2016/173)

### Study setting and population

Our study was performed in the Karadeniz Technical

University School of Medicine Emergency Department, Turkey, a tertiary center serving approximately 50000 patients a year. All patients aged 18 or over and presenting to the emergency department with suspected PE in the one-year period following receipt of ethical committee approval and consenting to take part were included in the study. Patients with advanced liver failure, kidney failure, or acute mesenteric ischemia at time of presentation, pregnant women, and patients with missing record data were excluded from the study.

### Study Protocol

A diagnostic approach compatible with the algorithm set out in the ESC 2014 PE guideline was applied in the case of all patients presenting to the emergency department on suspicion of acute PE. Patients undergoing spiral CT angiography (Siemens Somatom Sensation, Germany) in line with that algorithm and identified as having PE were enrolled in the PE (+) group, and those without PE were enrolled in PE (-) group. The diagnostic values of CYPA and VAP-1 were then investigated.

### Laboratory Analysis

Blood specimens collected from subjects together with consent forms were placed into biochemistry tubes containing separator gel and allowed to stand for coagulation for 20 min at room temperature. The tubes were then centrifuged for 10 min at 1800×g. Following centrifugation, the serum part was carefully transferred into small tubes and stored at -80° C until analysis.

### VAP-1 and CYPA Measurement

CYPA levels in serum specimens were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Elabsience, Cat No: E-EL-H1934, Wuhan, China) in line with the manufacturer's instructions. VAP-1 levels were also determined using an ELISA kit (Elabsience, Cat No: E-EL-H2259, Wuhan, China). The results were expressed as ng/mL for CYPA, and as pg/mL for VAP-1.

### Data Analysis

Statistical analysis was performed on SPSS 23.0 (IBM SPSS, Armonk, NY) statistical software. Normal distribution of data was analyzed using the Shapiro-Wilk test, and the Mann-Whitney U test was used to compare the PE (+) and PE (-) groups. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

### Results

Two hundred twenty-one patients presenting to the



emergency department during the study period and with suspected PE were evaluated. However, following application of the exclusion criteria, serum VAP-1 and CYPA levels were measured in serum specimens from 165 patients. PE was determined in 40.6% of patients included in the study and undergoing tomography due to suspicion of the condition.

Patients' clinical and demographic characteristics are shown by groups in Table 1. No statistically significant difference was determined between the groups in terms of demographic or clinical characteristics. The mean age of the patients in whom PE was determined was 72.5 years, and women represented 60.6% of patients with suspected PE. The most common presentation symptom was dyspnea, observed in 83% of patients. The least common symptom in patients with confirmed PE was hemoptysis (1.8%).

VAP-1 and CYPA levels measured from serum specimens collected at time of presentation are shown in Table 2. Comparison shows no significant difference between the two groups in terms of CYPA levels ( $p=0.381$ ), but VAP-1 levels differed significantly ( $p= 0.0001$ ).

	PE (-)	PE (+)	p value
<b>Age,</b> Median (min-max)	72.5 (18-96)	78 (38-95)	0.69
<b>Sex</b>			
	n (%)	n (%)	
Female	55 (33.3%)	43 (27.3%)	0.194
Male	45 (26.1%)	22 (13.3%)	
<b>Symptom</b>			
	n (%)	n (%)	
Dyspnea	82 (49.7%)	55 (33.3%)	0.834
Chest pain	24 (14.5%)	17 (10.3%)	1.0
Hemoptysis	4 (2.4%)	3 (1.8%)	1.0
Syncope	16 (9.7%)	16 (9.7%)	0.237
DVT symptoms	3 (1.8%)	6 (3.6%)	0.161
Other symptoms	27 (16.4%)	23 (13.9%)	0.391
<b>Clinical signs</b>			
SBP mmHg, Mean±SD	118.57±23.9	117.08±24.4	0.649
DKB mmHg, (Median,min-max)	71.5 (40-140)	72 (40-120)	0.831
Heart beat /min, Mean±SD	101.94±23.3	98.65±21.9	0.320
Respiration rate/min Median (min-max)	22 (10-45)	24 (10-42)	0.257
Body temperature °C, med (min-max)	36.7 (35.9-39.5)	36.8 (36-39.2)	0.697

p values < 0.05 significant according to the Mann-Whitney U test

	Groups	
	PE(+) n=67	PE(-) n=98
<b>VAP-1 *(pg/mL)</b>		
Median	1472a	2257a
IQR	1207-1704	1900-2707
<b>CYPA (ng/mL)</b>		
Median	5.21	5.90
IQR	2.61-20.7	1.52 -17.5

p< 0.05 statistically significant according to the Mann-Whitney U test  
\* a for VAP-1 levels , p=0.0001

## Discussion

The biomarker currently used in the diagnostic algorithm for PE is D-dimer. Negative D-dimer excludes a diagnosis of PE, while several pathologies can give rise to positivity. Specific biochemical markers are now needed to assist the use in more limited indications of spiral CTA, the gold standard method in the diagnosis of PE, with its disadvantages of high costs, restricted availability, and potential complications such as contrast nephropathy. This clinical study investigated the diagnostic value in patients presenting to the emergency department with suspicion of PE of serum VAP-1 and CYPA levels, which have previously been linked to thrombosis in previous clinical and experimental studies. In the light of our findings, we conclude that serum CYPA levels are of no diagnostic value in acute PE, while serum VAP-1 levels can be used for diagnostic purposes.

Our first finding is that serum VAP-1 levels in patients with PE identified with spiral CTN angiography were significantly lower than those of the patients without PE. Although previous studies support the idea of an increase in levels in thrombotic events, ours is the first study to show that VAP-1 levels can be used for diagnostic purposes in PE. VAP-1 is a cellular adhesion molecule involved in atherosclerosis and inflammation. Previous studies have linked VAP-1, particularly released by the vascular endothelium, to stroke, obesity, cardiovascular system diseases, and, in addition, inflammatory bowel disease [6,8,12]. One clinical study showed that plasma VAP-1 is an independent risk factor for severity of arterial stiffness. That study cited inflammation, advanced glycation end-products emerging after ischemia, endothelial dysfunction, and increased oxidative stress as mechanisms potentially involved in the mechanisms underlying the relation

between plasma VAP-1 and severity of arterial stiffness, a known predictive risk factor for arterial stenosis, coronary artery disease, and stroke [10]. One experimental study in which an in vivo stroke model was induced in rats determined a positive correlation between plasma VAP-1 levels and myeloperoxidase levels. Those authors concluded that VAP-1 mediates neutrophil activation and migration by being released into plasma within a few hours of acute ischemic events [13]. In an experimentally induced hemorrhagic stroke model in mice, VAP-1 inhibition was shown to reduce adhesion molecule expression by preventing immune cell infiltration, thus causing an anti-inflammatory effect in tissue [14]. However, it is unclear why the anticipated difference should manifest with a low value in our PE patients.

Our second finding is the absence of any difference between the groups in terms of CYPA levels. Several publications have reported that CYPA levels are affected by various pathologies, including coronary artery disease, acute ischemic stroke, and aortic aneurysm [15-17]. The underlying pathogenesis involves the release of reactive oxygen products as a result of thrombosis from endothelial cells in the arterial wall, and these products' increasing the release of CYPA from endothelial cells [18,19]. CYPA release is a mediator that triggers inflammation by increasing leukocyte migration [20]. The results did not support our hypothesis that CYPA may increase in the inflammatory process resulting from acute thrombosis in the pathogenesis of PE, and that it may potentially be used in diagnosis.

In the light of our findings, we conclude that VAP-1 levels measured in patients presenting to the emergency department with suspected PE may be of diagnostic value, while CYPA levels are of no diagnostic significance.

### Study Limitations

The first limitation of our study is that since blood was collected from patients with suspected PE at time of presentation, no conclusion can be drawn concerning time-dependent changes in VAP-1 or CYPA levels. The second limitation is that ROC analysis was not performed for VAP-1 levels, which differed significantly between the two groups. The final limitation is that we are unable account for the difference in VAP-1 involving low values in our PE patients.

### Declaration of conflicting interests

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

### References

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. ESC/PCS New Guidelines. *Kardiol Pol* 2014; 72: 997-1053.
2. Bova C, Greco F, Misuraca G, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 180-3.
3. Seizer P, Fuchs C, Ungern-Sternberg SN, et al. Platelet-bound cyclophilin A in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Platelets* 2016; 27: 155-8. doi:10.3109/09537104.2015.1051466.
4. Elvers M, Herrmann A, Seizer P, et al. Intracellular cyclophilin A is an important Ca(2+) regulator in platelets and critically involved in arterial thrombus formation. *Blood* 2012; 120: 1317-26. doi:10.1182/blood-2011-12-398438.
5. Tian-Tian Z, Jun-Feng Z, Heng G. Functions of cyclophilin A in atherosclerosis. *Exp Clin Cardiol* 2013; 18:e118-24.
6. Pannecoeck R, Serruys D, Benmeridja L, et al. Vascular adhesion protein-1: Role in human pathology and application as a biomarker. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52: 284-300. doi:10.3109/10408363.2015.1050714.
7. Smith DJ, Salmi M, Bono P, Hellman J, Leu T, Jalkanen S. Cloning of vascular adhesion protein 1 reveals a novel multifunctional adhesion molecule. *J Exp Med* 1998; 188: 17-27.
8. Aalto K, Maksimow M, Juonala M, et al. Soluble vascular adhesion protein-1 correlates with cardiovascular risk factors and early atherosclerotic manifestations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 52332. doi:10.1161/ATVBAHA.111.238030.
9. Altug Cakmak H, Aslan S, Erturk M, et al. Assessment of the Relationship Between Serum Vascular Adhesion Protein-1 (VAP-1) and Severity of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Heart Valve Dis* 2015; 24: 699-706.
10. Chen DW, Zhao RM, Jin Y, et al. Plasma soluble vascular adhesion protein-1 concentration correlates with arterial stiffness: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 61: 67-71. doi:10.1016/j.archger.2015.04.007.
11. Airas L, Lindsberg PJ, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Vascular adhesion protein-1 in human ischaemic stroke. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34: 394-402. doi:10.1111/j.1365-2990.2007.00911.x.

12. Aalto K, Havulinna AS, Jalkanen S, Salomaa V, Salmi M. Soluble vascular adhesion protein-1 predicts incident major adverse cardiovascular events and improves reclassification in a finnish prospective cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7: 529-35. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000543.
13. Sun P, Sole M, Unzeta M. Involvement of SSAO/VAP-1 in oxygen-glucose deprivation-mediated damage using the endothelial hSSAO/VAP-1-expressing cells as experimental model of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37: 171-80. doi:10.1159/000357660.
14. Ma Q, Manaenko A, Khatibi NH, Vascular adhesion protein-1 inhibition provides antiinflammatory protection after an intracerebral hemorrhagic stroke in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 881-93. doi:10.1038/jcbfm.2010.167.
15. Karaca Y, Tatli O, Aksut N, et al. Diagnostic Value of Cyclophilin A in Acute Ischemic Stroke. *Eurasian J Emerg Med* 2017; 16: 54-6. doi:10.5152/eajem.2017.35119.
16. Nigro P, Satoh K, O'Dell MR, et al. Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med* 2011; 208: 53-66. doi:10.1084/jem.20101174.
17. Satoh K, Nigro P, Matoba T, O'Dell MR, Cui Z, Shi X et al. Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II-induced aortic aneurysms. *Nat Med*. 2009; 15: 649-56. doi:10.1038/nm.1958.
18. Jin ZG, Melaragno MG, Liao DF, et al. Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress. *Circ Res* 2000; 87: 789-96.
19. Liao DF, Jin ZG, Baas AS, et al. Purification and identification of secreted oxidative stress-induced factors from vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 2000;275(1):189-96.
20. Damsker JM, Bukrinsky MI, Constant SL. Preferential chemotaxis of activated human CD4+ T cells by extracellular cyclophilin A. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 613-8. doi:10.1189/jlb.0506317.

Corresponding Author: Aynur Sahin, Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Farabi Street, No: 66, 61080, Merkez, Ortahisar, Trabzon, Turkey

E-mail: dr-aynursahin@hotmail.com

## BK virus associated nephropathy after renal transplantation: a single center experience

### *Böbrek transplantasyonu sonrası BK virüs ilişkili nefropati: Tek merkez deneyimi*

Baris Eser<sup>1</sup>, Ozlem Yayar<sup>2</sup>, Mustafa Sahin<sup>3</sup>, Unsal Savci<sup>4</sup>, Basol Canbakan<sup>5</sup>, Mehmet Deniz Ayli<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hitit University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Çorum, Turkey

<sup>2</sup>Canakkale State Hospital, Department of Nephrology, Çanakkale, Turkey

<sup>3</sup>Hitit University, Erol Olçok Education and Research Hospital, Department of Medical Biochemistry, Çorum, Turkey

<sup>4</sup>Hitit University, Erol Olçok Education and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Çorum, Turkey

<sup>5</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Department of Nephrology, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi: 10.01.2017

Kabul Tarihi: 29.01.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.376965

### Abstract

**Aim:** BK virus (BKV) nephropathy is an important cause of allograft failure in renal transplant recipients that is linked to highly potent immunosuppressive therapy. The risk factors associated BKV viremia and BKV associated nephropathy (BKVN) and response to therapy were also evaluated in this study.

**Material and Method:** We retrospectively analyzed 107 renal transplant patients from cadaveric or living related donors between 2008 and 2014. After transplantation, we performed BKV polymerase chain reaction (PCR) assay screening for the presence of viremia in all patients. Peripheral blood samples were collected for screening monthly for first three months, after then every three months until the end of the first transplant year. BKV DNA copies were measured by real time PCR. Allograft biopsies were performed in the presence of clinical indication. All biopsies were analyzed according to Banff criteria and evaluated for the presence of BKVN.

**Results:** BK virus associated disease was totally detected in 14 patients (13,1%) (12 viremia/6 BKVN) of 107 patients. Demographic, clinical and laboratory findings of BKV-related patients (Group I, n: 14) and non-BKV related patients (Group II, n: 93) were compared. Serum creatinine levels were statistically significantly higher in patients with BKV related disease. Additionally, it was detected that older age and tacrolimus usage are important risk factors for developing BKVN ( $p < 0.05$ ). In all cases with BKV associated diseases were managed by reducing immunosuppression and, we used oral 500 mg/day levofloxacin for 1 month for all patients. Additionally in three patients with persistent allograft dysfunction following BKVN, the mycophenolic acid was stopped and oral 40 mg/day leflunomide was subsequently started. Leflunomide therapy continued until the BKV viremia disappeared and graft function was improved in the patients

**Conclusion:** The use of tacrolimus for BKVN development is associated with a significantly higher risk than cyclosporine. Because BKVN leads to graft loss, renal transplant patients should be screened regularly for BKV replication. Nowadays, reduction of dose immunosuppression is the most common treatment approach. In addition, the use of leflunomide appears to be an additional treatment option.

**Keywords:** BK virus, Renal transplantation, Nephropathy.

## Öz

**Amaç:** BK virüs (BKV) nefropatisi, böbrek transplant alıcılarında allogreft başarısızlığının önemli bir nedeni olup, yüksek derecede potent olan immünsupresif tedaviye bağlıdır. Bu çalışmada BKV viremisi ve BKV ile ilişkili nefropati (BKVN) ile ilişkili risk faktörleri ve tedaviye yanıt da değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** 2008 ve 2014 yılları arasında kadavra kökenli veya canlı ilişkili vericilerden retrospektif olarak 107 renal transplant hastasını analiz ettik. Transplantasyondan sonra, tüm hastalarda vireminin varlığı için BKV polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) taraması yaptık. Periferik kan numuneleri ilk üç ayda bir tarama için, daha sonra her üç ayda bir ilk nakil yılının sonuna kadar toplandı. BKV DNA kopyaları gerçek zamanlı PCR ile ölçüldü. Allogreft biyopsileri klinik endikasyona göre yapıldı. Tüm biyopsiler Banff kriterlerine göre analiz edildi ve BKVN varlığı açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Yüzyedi hastanın 14'ünde (% 13,1) (12 viremi/6 BKVN) BK virüsü ile ilişkili hastalık tespit edildi. BKV ilişkili hastalığı olan (Group I, n:14) ve olmayan hastalar (Group II, n:93) demografik, klinik ve laboratuvar bulgularına göre karşılaştırıldı. BKV ilişkili hastalığı olanlarda serum kreatinin düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca, yaşlılık ve takrolimus kullanımının BKVN gelişimi için önemli risk faktörleri olduğu saptandı (p <0.05). BKV ile ilişkili hastalığı olanlarda immünsüpresif tedavi dozu azaltıldı ve 1 ay boyunca oral 500 mg/gün levofloksasin kullanıldı. Bu hastalardan greft fonksiyon bozukluğu devam eden üç hastada mikofenolik asit tedavisi durduruldu ve oral 40 mg/gün leflunomid tedavisi eklendi. Leflunomid tedavisi BKV viremisi kaybolup greft fonksiyonu düzeleneye kadar devam edildi.

**Sonuç:** BKVN gelişiminde takrolimus kullanımı siklosporinden daha yüksek bir risk ile ilişkilidir. BKVN greft kaybına yol açtığından, BKV replikasyonu için böbrek nakli yapılan hastalar düzenli olarak taranmalıdır. Günümüzde immünsüpresyon dozunun azaltılması en sık görülen tedavi yaklaşımıdır. Ek olarak, leflunomid kullanımı ilave bir tedavi seçeneği gibi gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** BK virüsü, renal transplantasyon, nefropati

## Introduction

Polyomavirus hominis 1 is non-enveloped, with a circular double-stranded DNA virus and have three subgroups called BK, JC and SV40 [1]. Humans are the natural host for both, JC virus (JCV) and BK virus (BKV). Although polyomaviruses have high seroprevalence in the humans, they only show clinical signs in immunocompromised patients. BK and JC viral infections in childhood are located as latent infections in the renal and urinary tract epithelium [2]. The human Polyomavirus BK was first isolated in the 1970s [3,4] from the urine of a renal transplant patient with ureteric stenosis, shedding cytopathologically altered cells with atypical nuclear morphology [4]. This patient's initials gave the name to the virus.

After using powerful immunosuppressive agents, acute rejection rate has decreased in renal transplant patients. In addition, long-term patient and graft survival rates have improved after the use of strong triple drug therapy such as

calcineurin inhibitors (CNIs), antiproliferative agents and corticosteroids in these patients. The use of these drugs in clinical practice has been associated with a high prevalence of BKV-associated nephropathy (BKVN) [5]. A number of modifiable and non-modifiable risk factor for BKV viremia and BKVN have been reported such as older recipient and donor (>65 years), HLA mismatch, donor BKV seropositive/recipient BKV seronegative, virus associated factors, male recipient gender and immunosuppression [6]. Therefore, we aimed to investigate retrospectively 107 renal transplant patients who were on follow up at our center. The risk factors associated BKV viremia and BKVN and response to therapy were also evaluated in this study.

## Materials and Methods

### Patients

We retrospectively analyzed 107 renal transplant patients from cadaveric or living related donors between 2008 and 2014. The patients' demographic features and follow-up



data were obtained from their medical records. These patients were evaluated for relevant clinical data including age, gender, primary disease, diabetes mellitus, HLA mismatch, donor type, delayed graft function, acute rejection rates, induction therapy, immunosuppressive drugs, BKV viremia and BKVN.

As immunosuppressive treatment, most of our patients received induction therapy with basiliximab or anti-thymocyte globulin. The maintenance regimen include prednisolone, an antimetabolite (azathioprine, mycophenolate mophetil (MMF) or mycophenolate sodium (MPA)] and a CNI (tacrolimus or cyclosporine A). All patients received fluconazole, valganciclovir and sulfamethoxazole/trimethoprim as prophylaxis against fungal, viral and pneumocystis jirovecii infection, respectively.

After transplantation, we performed BKV polymerase chain reaction (PCR) assay screening for the presence of viremia in all patients. Peripheral blood samples were collected for screening monthly for first three months, after then every three months until the end of the first transplant year and after when the unexplained rise in serum creatinine at the posttransplant period. BKV DNA copies were measured by real time PCR. BKV viremia was defined as plasma BKV loads above the 104 copies/ml.

In addition, patients with renal dysfunction were evaluated for the indication renal biopsy. Allograft biopsies were performed in the presence of clinical indication. All biopsies were analyzed according to Banff criteria and evaluated for the presence of BKVN.

### Histology

BKVN was defined by the typical cytopathic changes in the epithelium of glomeruli, tubules and collecting ducts and further confirmed by immunohistochemical nuclear staining for SV40 large T antigen.

### Statistical Analysis

For statistical analysis, data represented mean  $\pm$  standart deviation. Differences among the independent groups were analyzed for continuous variables using unpaired t test to detect possible relationship. For categorical variables, Chi-square test and Fisher exact test used for the comparison of qualitative data between the independent groups. All statistical tests were two tailed, and results were considered significant at p values of  $< 0.05$ .

## Results

A total of 107 renal transplant patients were analyzed from 2008 to 2014. Fortytwo of the kidneys donated by cadaver and sixtyfive by living-related donors. The baseline characteristics of the 107 patients are presented in Table 1. We performed BKV PCR assay screening for the presence of viremia in all patients. After screening tests, BKV viremia was detected in 14 patients. In addition, six patients were diagnosed with BKVN in renal allograft biopsy specimens. Subsequently, we compared in patients with significant viremia and/or BKVN (Group I, n: 14) and without these findings (Group II, n:93) in terms of demographic characteristics, clinical findings and biochemical parameters. Serum creatinine level was statistically higher in patients with BKV related disease. Additionally, it was detected that older age and tacrolimus usage are important risk factors for developing BKVN ( $p < 0.05$ ). There was no association with detection of BKV associated disease among recipients characteristics (gender, HLA mismatch, donor source, delayed graft function and acute rejection rates). All findings compared two groups are presented in Table 2.

Table I. Baseline characteristics	
Characteristic	Value
Age, years	41.6 $\pm$ 10.7
Gender, F/M	43/64
Transplantation vintage, months	27.9 $\pm$ 30.7
Primary renal disease	
Chronic glomerulonephritis	20
Diabetes mellitus	18
Hypertension	12
Obstructive uropathy	3
Unknown	54
Cadaveric/living related donor	42/65
HLA mismatch number (0-3/4-6)	61/46
Induction therapy	
ATG	31
Basiliximab	65
Without induction	11
Maintenance	
CNI (Tacrolimus/CsA)	93/8
mTor inhibitors	6
Antimetabolite (Aza/MMF or MPA)	6/101

F: female; M: male; HLA: human leukocyte antigen; ATG: anti-thymocyte globulin; CNI: calcineurin inhibitor; CsA: cyclosporine A; Aza: azathioprine; MMF: mycophenolate mophetil; MPA: mycophenolate sodium.

**Table 2.** Comparison of demographical characteristics and important features between patients with BKV associated and non-BKV associated disease

	Group 1 (n=14)	Group 2 (n=93)	p value
Age, years	48.1 ± 11.8	40.9 ± 10.1	< 0.05
Gender, Female/Male	4/10	39/54	NS
Diabetes mellitus	2 (14%)	16 (17%)	NS
Creatinine, mg/dl	2.1 ± 0.4	1.3 ± 0.6	< 0.05
HLA mismatch 0-3, n (%)	8 (57.2)	53 (54)	NS
HLA mismatch 4-6, n (%)	6 (42.8)	40 (43)	NS
Living-related donor, n (%)	8 (57.1)	56 (60)	NS
Cadaveric, n (%)	6 (42.8)	37 (40)	NS
Anti-thymocyte globulin	4 (28.5%)	27 (29%)	NS
Basiliximab	8 (57.1%)	53 (56%)	NS
Without induction	1 (7.1%)	10 (10.8%)	NS
Delayed graft function, n (%)	3 (21.4)	27 (29)	NS
Acute rejection, n (%)	4 (28.5)	13 (14)	NS
Tacrolimus usage, n (%)	14 (100)	79 (84.9)	< 0.05
NS; Non significance			

In all cases with BKV associated diseases were managed by reducing immunosuppression. Antiproliferative agent was initially reduced by 25-50% after detection of viremia followed by subsequent serum tacrolimus level reduction to a 4-6 ng/ml range, if necessary to achieve viral clearance. Besides this, we used oral 500 mg/day levofloxacin for 1 month for all patients. Additionally in three patients with persistent allograft dysfunction following BKVN, the mycophenolic acid was stopped and oral 40 mg/day leflunomide was subsequently started. Leflunomide therapy continued until the BKV viremia disappeared and graft function was improved in patients treated with leflunomide. None of our patients had graft loss due to BKVN.

## Discussion

Renal transplantation does lead to a significant improvement in the patient's quality of life as well as provide a longer survival than other renal replacement therapies. Mortality risk in renal transplantation is less than half of that for dialysis patients [7]. The incidence of acute rejection in the early posttransplant period is significantly reduced with the use of newer immunosuppressive agents such as CNIs, antiproliferative agents steroids, that are often supplemented by induction with basiliximab or anti-thymocyte globulins. In addition, long term graft survival was achieved marked improvements with advances in immunosuppressive therapy [8]. Despite these advances, powerful immunosuppressive protocols have also lead to the emergence of infectious complications such as BKV associated disease in early posttransplantation period. BKV

infection has been described as causing several different manifestations such as ureteral stenosis, hemorrhagic cystitis, BKVN [9]. Of these, BKVN is most important manifestation because of its association with graft loss [10].

A number of demographic and clinical factors have been associated with increased the risk of BKV infection as mentioned earlier. In our study, tacrolimus usage and advanced recipient age were found to be significantly higher in patients with BKV viremia and/or BKVN compared to in patients without these findings. Brennan et al. reported that the highest levels of BKV viruria were apparent following the combination of tacrolimus-MPA and lowest with cyclosporine-MPA but failed to demonstrate a difference in the rates of BK viraemia [11]. In another multicenter study, 682 renal transplant receivers received basiliximab as an induction agent, MPA and steroids were randomized to either tacrolimus and cyclosporine. BK viremia was found statistically significant higher in recipients that received tacrolimus compared to cyclosporine at six and twelve months [12]. This finding has been confirmed in US Registry [13].

The risk of BKV infection can be related to over-immunosuppression. In a study including 240 renal transplant receivers shows association between BKV infection and drug levels. Both high serum tacrolimus levels (>10 ng/ml) and MPA (AUC 0-12 hr >50 hr mg/L) were detected as risk factors for BKV infection [14]. In another study, 56 renal transplant receivers with BKV viremia compared with 71 BKV negative recipients. The results of this study demonstrated that MMF and tacrolimus could promote BKV viremia [15]. In our study, we didn't find statistically significant difference between serum tacrolimus level and BKV viremia. Excessive immunosuppression is determined not only by immunosuppressive drugs but also by the humoral and cellular immunity of the recipient. In a prospective single-center randomized controlled trial of 105 renal transplant patients, Renner and collagues demonstrate that the incidence of BKV viremia to be increased among patients with defective cytotoxic CD8(+) T-cell-dependent immune reactivity. Recipients who progressed from BKV viremia to overt BKVN showed an additional immunologic defect in CD4(+) T-cell function. Patients on a tacrolimus plus MMF-based immunosuppression were at higher risk to develop BKV viremia [16].

In another data of our study demonstrates that the patients with BKV viremia and BKVN is more frequent in older age



than those without these findings. In addition to powerful immunosuppressive therapy, Hirsch et al. reported that male gender and older recipient age were identified as independent risk factors for BKV viremia at month 12 in their study including 682 renal transplant patients [12]. Both patient determinants have been reported previously as being associated with BKVN in some single-center studies [17]. In our study, despite the fact that older age was found statistically significant different consistent with the literature, gender was not found to be different between the two groups. This can be explained by the small number of patients included in the study.

There is limited knowledge on BKV specific immunity. In a study evaluating BKV specific cellular and humoral immunity among 122 immunocompetent individuals (1-84 years), it has been shown to be highly prevalent in young individuals. BKV specific cellular and humoral immunity reaches its maximum dose aged between 20 and 30 years and after progressively decrease to below detection limit [18]. These results may explain why BKV associated diseases in older renal transplant recipients appear more frequently than young ones.

The presence of biopsy proven acute rejection existence was found higher for BKV viremia and BKVN in some studies [14,19,20]. High-risk patients treated with more intensive immunosuppression may be an important factor in the increasing incidence of BKV associated diseases. In our study, acute rejection episodes were documented by biopsy in 28.5% (n=4) of in patients with BKV associated diseases compared with 14% (n=14) of in patients without these diseases. The difference did not reached statistically significant, probably because of the small number of patients.

Quinolone antibiotics such as levofloxacin may be effective in the treatment of BKV infections. In a retrospective study including 160 renal transplant recipients not receiving fluoroquinolone for prophylaxis and 40 received a fluoroquinolone for treatment of a bacterial infection. Gabardi et al. suggested that 1-month fluoroquinolone course after transplantation was associated with significantly lower rates of BKV viremia at 1 year compared with those with no fluoroquinolone [21]. However, controversial results have been reported in recent studies on this issue [22, 23]. A recently published meta-analysis suggests that fluoroquinolones may be ineffective in the prevention of BK polyomavirus infection in renal transplant patients [24].

In our research, we used 500 mg levofloxacin daily for 1 month in all BKV associated disease diagnosed renal transplant receivers. Besides this, antiproliferative agent was reduced by 25-50% after detection of viremia followed by subsequent serum tacrolimus level reduction to a 4-6 ng/ml range, if necessary to achieve viral clearance. The immunomodulatory drug leflunomide has antiviral activity against BKV in addition to immunosuppressive action [25]. In a study including 12 renal transplant patients with biopsy proven BKVN were treated with reduced immunosuppression and leflunomide. After treatment, clearance of BKV from blood was achieved in five of these twelve patients [26]. In our three patients who diagnosed BKVN with persistent graft dysfunction, MMF was stopped and leflunomide treatment was subsequently started. After treatment, graft function was improved in all patients treated with leflunomide.

Our study have a number of limitations. The main limitations are retrospective design and relatively small number of patients included. Another limitation of the study is the lack of detection of BKV in urine samples. Despite these limitations our results demonstrate that excessive immunosuppression and older age are important risk factors.

In conclusion, tacrolimus is associated significantly higher risk than cyclosporine regarding BKV associated diseases in renal transplant patients treated with MMF and steroids. Older age is an another risk factor due to our study. Because BKVN leads to graft loss, renal transplant patients should be screened regularly for BKV replication. Nowadays, reduction of maintenance immunosuppression is the most common treatment approach. In addition, it is important to follow viremia with PCR assay monthly for renal transplant receivers with BKV viremia. Use of leflunomide appears an adjunctive treatment option in renal transplant recipients receiving the diagnosis of BKVN.

### Declaration of conflicting interests

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

### References

1. Tan CS, Koralnik IJ. JC, BK, and other polyomaviruses: progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Mandell GL, editor. Principles and practices of infectious diseases. 10th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
2. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. J Med Virol 2003; 71:115-23

3. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 611-23.
4. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1: 1253-57.
5. Mengel M, Marwedel M, Radhermacher J, et al. Incidence of polyomavirus nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1190-6.
6. Acott P, Babel N. BK virus replication following kidney transplant: Does the choice of immunosuppressive regimen influence outcomes? *Ann Transplant* 2012;17:86-99.
7. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 1999;341:1725-30.
8. Kalluri HV, Hardinger KL. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future. *World J Transplant* 2012; 2:51-68.
9. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 611-23.
10. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79: 1277-86.
11. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005;5:582-94.
12. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013;13: 136-45.
13. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation* 2009;15:87:1019-26.
14. Borni-Duval C, Caillard S, Olgne J, et al. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation* 2013 27;95:1498-505.
15. Steubl D, Baumann M, Schuster T, et al. Risk factors and interventional strategies for BK polyomavirus infection after renal transplantation *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:466-74.
16. Renner FC, Dietrich H, Bulut N, Celik D, Freitag E, Gaertner N, et al. The risk of polyomavirus-associated graft nephropathy is increased by a combined suppression of CD8 and CD4 cell-dependent immune effects. *Transplant Proc* 2013 ;45:1608-10.
17. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2145-51.
18. Schmidt T, Adam C, Hirsch HH, et al. BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication. *Am J Transplant* 2014;14:1334-45.
19. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of Polyomavirus Type BK Replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347:488-96.
20. Schold JD, Rehman S, Kayle LK, Magliocca J, Srinivas TR, Meier Kriesche HU. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int* 2009; 22:626-34.
21. Gabardi S, Waikar SS, Martin S, et al. Evaluation of fluoroquinolones for the prevention of BK viremia after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 1298-304.
22. Min D, Vu D, Kawawat B, et al. Effect of ciprofloxacin prophylaxis on BK virus infection after renal transplantation. *Am J Transplant* 2013;13: 434 [Abstract].
23. Eng M, Jones C, Marvin M. Fluoroquinolone prophylaxis is ineffective in preventing BK polyoma viremia after renal transplant. *Transplantation* 2014; 98: 86 [Abstract].
24. Song TR, Rao ZS, Qiu Y, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in preventing BK polyomavirus infection after renal transplant: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci* 2016 Mar;32: 152-9.
25. Bernhoff E, Tylden GD, Kjerpeseth LJ, Gutteberg TJ, Hirsch HH, Rinaldo CH. Leflunomide inhibition of BK virus replication in renal tubular epithelial cells. *J Virol* 2010;84:2150-6.
26. Faguer S, Hirsch HH, Kamar N, et al. Leflunomide treatment for polyomavirus BK- associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 2007;20):962-9.

Corresponding Author: Mustafa Şahin, Hitit University, Erol Olçok Education and Research Hospital, Department of Medical Biochemistry, 19020, Çorum, Turkey  
Email: mustafaistanbulx@hotmail.com

## Erişkin lenfoma hastalarının epidemiyolojik ve sağkalım verileri: tek merkez deneyimi

### *Epidemiological and survival data of adult lymphoma patients: single centre experience*

Abdulkerim Yıldız<sup>1</sup>, Hacer Berna Afacan Öztürk<sup>1</sup>, Murat Albayrak<sup>1</sup>, Osman Şahin<sup>1</sup>, Çiğdem Pala Öztürk<sup>1</sup>, Senem Maral<sup>1</sup>, Esra Sarıbacak Can<sup>1</sup>, Gürsel Güneş<sup>1</sup>, Harika Okutan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Özel Lösante Çocuk ve Erişkin Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 16.02.2018

Kabul Tarihi: 01.03.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.395616

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, merkezimize başvuran lenfoma hastalarının epidemiyolojik, histomorfolojik özelliklerini, tedaviye yanıt oranlarını ve sağkalım verilerini inceleyerek, uzun vadeli sonuçlar hakkında deneyimimizi paylaşmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 2009-2017 yılları arasında merkezimize başvuran ve lenfoma tanısı konulan 228 hasta, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasının 2016 revizyonunda belirtilen tanı grupları baz alınarak retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler ve hastalık verileri incelenerek yanıt oranları, genel ve hastaliksız sağkalım oranları hesaplandı.

**Bulgular:** 8 yıllık çalışma süresi boyunca 228 lenfoma tanısı alan hastadan 190 hasta non-Hodgkin lenfoma (NHL), 38 hasta Hodgkin lenfoma (HL) idi. 135 hasta agresif NHL, 55 hasta indolent NHL ve 38 hasta HL olarak gruplandırıldı. Toplam 190 NHL olgularının 178'i (%93,7) B hücre kaynaklı, 12'si (%6,3) T hücre kaynaklı idi. DBBHL (%49,5) en sık görülen alttip idi. Medyan takip süresi 22,23±20,74 ay olarak bulundu. Agresif NHL hastalarında genel sağkalım (OS) 49,94 ay, hastaliksız sağkalım (PFS) 49,54 ay olarak bulunmuştur. İndolen NHL hastalarında OS 63,78 ay, PFS 64,31 ay olarak bulunmuştur. HL hastalarında OS 62,92 ay, PFS 62,92 ay olarak bulunmuştur. Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı parametrelerinin, ferritin ve vitamin B12 düzeylerinin sağkalım sürelerine etkisi olmadığı görülmüştür (p>0.05).

**Sonuçlar:** Merkezimizin lenfoma epidemiyolojisi, histopatolojik alt tip dağılımı, yanıt oranları ve sağkalım verilerinin, Türkiye ve gelişmekte olan ülke verilerine kısmen benzer olduğu görülmüştür. Tam kan sayımı parametrelerinin sağkalım üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Özellikle agresif NHL hastalarında sağkalım sürelerine olumlu etki sağlayabilecek yeni gelişmeler ve farklı prognostik belirteçler bulunması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfoma, epidemiyoloji, sağkalım

## Abstract

**Aim:** The aim of this study is to share our experience on long-term outcomes by analysing the epidemiological, histomorphologic characteristics, treatment response rates and survival data of lymphoma patients in our center.

**Material and Method:** 228 patients admitted to our center between 2009-2017 and diagnosed with lymphoma were reviewed retrospectively based on the diagnostic subgroups indicated in the revision of the World Health Organization (WHO) classification of 2016. Demographic data and disease rates were analyzed to determine response rates, Overall and progression-free survival rates.

**Results:** During the 8-year study period, among 228 patients diagnosed with lymphoma, 190 patients were non-hodgkin's Lymphoma (NHL) and 38 patients were Hodgkin's lymphoma (HL). 135 patients were classified as aggressive NHL, 55 as indolent NHL and 38 as HL. Of the total 190 NHL cases, 178 (93.7%) were of B cell origin and 12 (6,3%) were of T cell origin. DBBHL (49.5%) was the most common subtype. The median follow-up time was  $22.23 \pm 20.74$  months. Overall survival (OS) was 49.94 months and progression-free survival (PFS) was 49.54 months in aggressive NHL patients. OS in indolent NHL patients was found to be 63.78 months and PFS was 64.31 months. In HL patients, OS was 62.92 months and PFS was 62.92 months. Complete blood count parameters, ferritin and vitamin B12 levels have no effect on OS and PFS ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Epidemiology, subtypes distribution, response rates and survival data of lymphoma patients in our centre, was found to be partially similar to the data of Turkey and developing countries. Complete blood count parameters did not appear to have any effect on survival rates. More studies are needed to find new developments and different prognostic markers that may have a positive impact on survival, especially in aggressive NHL patients.

**Keywords:** Lymphoma, epidemiology, survival

## Giriş

Lenfomalar, klonal lenfoproliferasyon gösteren lenfoid neoplazmlardır. Klinik prezentasyon, histopatoloji, immünofenotip ve prognoz açısından heterojendirler [1]. Farklı coğrafi bölgelerde farklı özellikler göstermektedirler [1, 2]. Lenfoid seri hücre neoplazmları için altın standart sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2008 lenfoid neoplazm sınıflaması en son 2016'da güncellenmiştir [3,4]. Son yıllarda moleküler biyoloji, sitogenetik ve immünolojide meydana gelen gelişmeler, lenfoma patogenezinin anlaşılmasını kolaylaştırmış ve günümüzde hastalığı tedavi edilebilir neoplaziler arasına sokacak modern kemoterapi ve radyoterapi tekniklerinin geliştirilmesini sağlamıştır [5].

Bu çalışmanın amacı, merkezimize başvuran ve lenfoma tanısı alan hastaların epidemiyolojik, histomorfolojik özelliklerini, tedaviye yanıt oranlarını ve sağkalım verilerini inceleyerek, bu hastalığın yönetiminde klinisyenlere faydalı olacak uzun vadeli sonuçlar hakkında deneyimimizi paylaşmaktır.

## Gereç ve Yöntem

2009-2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'ne başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma dönemi boyunca herhangi bir lenfoma tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Lenfoma tanısı 2008 Dünya Sağlık Örgütü lenfoid neoplazmlarının sınıflandırılması ve 2016 revizyonuna göre değerlendirildi [4]. Plazma hücreli neoplazileri, dendritik hücre neoplazileri ve KLL/SLL hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma dönemi için toplam 228 lenfoma hastası tespit edildi. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), T hücre lenfoma (THL), Mantle hücreli lenfoma (MHL) ve Burkitt lenfoma (BL) ve primer santral sinir sistemi lenfoma (PSSSL) hastaları agresif hızlı seyreden NHL grubuna dahil edilirken, marjinal bölge lenfoma (MZL), folliküler lenfoma (FL), saçlı hücreli lösemi (SHL) ve lenfoplazmositik lenfoma hastaları indolent (yavaş seyirli) NHL grubuna dahil edildi. İncelenen tüm hastalar için demografik bilgiler, spesifik tanı, tanı tarihi, tedavi rejimi, tedavi yanıtı ve takip süreleri



kaydedildi. Bu veriler kullanılarak tam yanıt oranları, toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım verileri analiz edildi. 9 hasta ilk sıra tedavi almadan takipten çıktığından (2 DBBHL, 3 MZL, 3 HL, 1 MHL) ve 10 hasta halihazırda ilk sıra tedavisini tamamlamadığından (4 DBBHL, 3 MZL, 1 MHL, 1 THL, 1 HL) yanıt oranları ve sağkalım analizleri bu hastalar dahil edilmeden yapıldı. Hastaların tanı anındaki hematolojik parametrelerinden; hemoglobinin (Hb) düzeyi, hematokrit (Hct) düzeyi, platelet (plt) sayısı, beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil (neut) sayısı, lenfosit (lymp) sayısı, monosit (mono) sayısı, plateletcrit (pct), platelet distribution width (pdw), mean platelet volume (mpv), ferritin ve B12 vitamin düzeylerinin toplam sağkalım (OS) ve hastalıklı sağkalıma (PFS) etkileri analiz edildi.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı veriler yüzde olarak verildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Toplam sağkalım (OS); tanı anından ölüme veya son vizite kadar hesaplandı. Hastalıklı sağkalım (PFS); teşhisten ölüme, hastalığın ilerlemesi veya nüks etmesinden hangisi daha önce olduysa veya son vizite kadar hesaplandı. Hasta grupları arasındaki karşılaştırma log-rank testi ile yapıldı.

Bu çalışmada yapılan tüm prosedürler, kurumsal ve / veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne ve daha sonraki düzeltmelerine veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun yapılmıştır. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin standart bir bakım / eylem belgesi olan hasta kayıtları, tüm hastaların hastaneye yatış anında ve kemoterapi öncesinde ve diğer ilgili tanı / terapötik işlemler için standartlara göre bilgilendirilmiş onam verdiğini doğrulamıştır.

## Bulgular

8 yıllık çalışma süresi boyunca 228 lenfoma tanısı alan hastadan 190 (%83,4) hasta NHL, 38 (%16,6) hasta HL idi. Toplam 190 NHL olgusunun 178'i (%93,7) B hücre kaynaklı, 12'si (%6,3) T hücre kaynaklı idi. 135 hasta agresif NHL (%71) ve 55 hasta indolent NHL (%29) olarak gruplandırıldı. DBBHL (% 49,5) en sık görülen alt tip idi ve NHL olgularının yaklaşık yarısı kadardı. Hastalık alt tiplerinin vaka sayısı ve göreceli frekansları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Lenfoma tanısı konulan hastaların hastalık alt tipleri dağılımı

	Hasta sayısı	%
<b>Toplam</b>	228	100
<b>Hodgkin Lenfoma</b>	38	16.6
<b>Non-Hodgkin Lenfoma</b>	190	83.4
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	94	49.5
Marjinal Zon Lenfoma	29	15.2
Mantle Hücreli Lenfoma	20	10.5
Foliküler Lenfoma	15	7.9
T Hücreli Lenfoma	12	6.3
Primer SSS Lenfoma	8	4.2
Tüylü Hücreli Lösemi	6	3.1
Lenfoplazmositer Lenfoma	4	2.1
Burkitt Lenfoma	2	1.0

Yanıt oranları ve sağkalım analizleri yapılan 208 hastanın demografik verileri ve hastalık özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu hastalardan toplam 175 NHL hastasının 142'sine (%81) sadece kemoterapi, 2' sine radyoterapi, 13'üne hem kemoterapi hem radyoterapi verilmiştir. 12 MZL, 5 FL ve 1 THL tanılı toplam 18 hasta tanıdan itibaren tedavisiz takip edilmiştir. Kemoterapi rejimi olarak en çok CHOP-RCHOP (95 hasta, %45,7) ve CVP-RCVP (14 hasta, %6,7) kullanılmıştır. Toplam 33 HL hastasından 28 hastaya sadece kemoterapi, 4 hastaya hem kemoterapi hem radyoterapi ve 1 hastaya sadece radyoterapi verilmiştir. Tüm HL hastalarında ilk basamak kemoterapi rejimi olarak ABVD kullanılmıştır. Merkezimizde temmuz 2015 tarihinden itibaren yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli yapılmaktadır. Bu tarihten itibaren toplam 11 hastaya (4 MHL, 5 DBBHL, 1 HL ve 1 T hücreli NHL) yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli yapılmıştır. Bu hastalardan sadece 1'i ex olmuştur. Diğer 10 hastanın tam remisyonda takibi devam etmektedir.

Tedaviye yanıt oranlarını değerlendirmek için yapılan analize indolent lenfomalardan tanı anından itibaren tedavisiz takip edilen 18 hasta dahil edilmedi. Tanıdan itibaren takip edilip sonrasında en az bir basamak tedavisi tamamlanan 126 agresif NHL, 31 indolent NHL ve 33 HL hastası olmak üzere toplam 190 hasta analiz edildi. Tedavi yanıt oranları Tablo 3'te gösterilmiştir. Agresif NHL hastalarında hem tam yanıt hem toplam yanıt takip süresi sonunda azalırken, indolent NHL ve HL hastalarında yanıt oranları toplam takip süresince değişmemiştir.

**Tablo 2.** Hastaların demografik özellikleri ve hastalık özellikleri

	<b>Total N:208</b>	<b>Agresif NHL n:126</b>	<b>İndolent NHL n:49</b>	<b>HL n:33</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	57.81±17.78	60.63±15.84	64.45±11.67	37.18±17.99
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	102 (%49.0)	63 (%50.0)	25 (%51.0)	14 (%42.4)
Bayan	106 (%51.0)	63 (%50.0)	24 (%49.0)	19 (%57.6)
<b>Komorbide sayısı</b>	0.0 [0.0-4.0]	0.0 [0.0-4.0]	1.0 [0.0-3.0]	0.0 [0.0-3.0]
<b>Evre</b>				
1	26 (%12.5)	14 (%11.2)	10 (%20.4)	2 (%6.0)
2	42 (%20.2)	25 (%19.8)	5 (%10.2)	12 (%36.4)
3	62 (%29.8)	44 (%34.9)	6 (%12.2)	12 (%36.4)
4	78 (%37.5)	43 (%34.1)	28 (%57.2)	7 (%21.2)
<b>IPI</b>				
0-1	32 (%23.2)	26 (%21.8)	6 (%31.6)	
2-3	76 (%55.1)	66 (%55.5)	10 (%52.6)	
4 ve üzeri	30 (%21.7)	27 (%22.7)	3 (%15.8)	
<b>Toplam kemoterapi basamak sayısı</b>	1.0 [0.0-5.0]	1.0 [0.0-5.0]	1.0 [0.0-3.0]	1.0 [0.0-2.0]
<b>1.basamak</b>				
RCHOP-CHOP	95 (%45.7)	82 (%65.1)	13 (%26.5)	-
RCVP-CVP	14 (%6.7)	7 (%5.5)	7 (%14.3)	-
ABVD	32 (%15.4)	-	-	32 (%97.0)
Diğer	48 (%23.1)	37 (%29.4)	10 (%20.4)	1 (%3.0)
Tedavisiz	19 (%9.1)	-	19 (%38.8)	-
Diğer	48 (%23.1)	37 (%29.4)	10 (%20.4)	1 (%3.0)
Tedavisiz	19 (%9.1)	-	19 (%38.8)	-
<b>1.basamak kür sayısı</b>	6.0 [0.0-8.0]	6.0 [0.0-8.0]	2.0 [0.0-8.0]	6.0 [0.0-8.0]
<b>Takip süresi (ay)</b>	22.23±20.74	14.02±21.09	21.65±20.60	29.80±19.29
<b>Son durum</b>				
Eksitus	66 (%31.7)	53 (%42.1)	11 (%22.4)	2 (%6.1)
Yaşayan	142 (%68.3)	73 (%57.9)	38 (%77.6)	31 (%93.9)

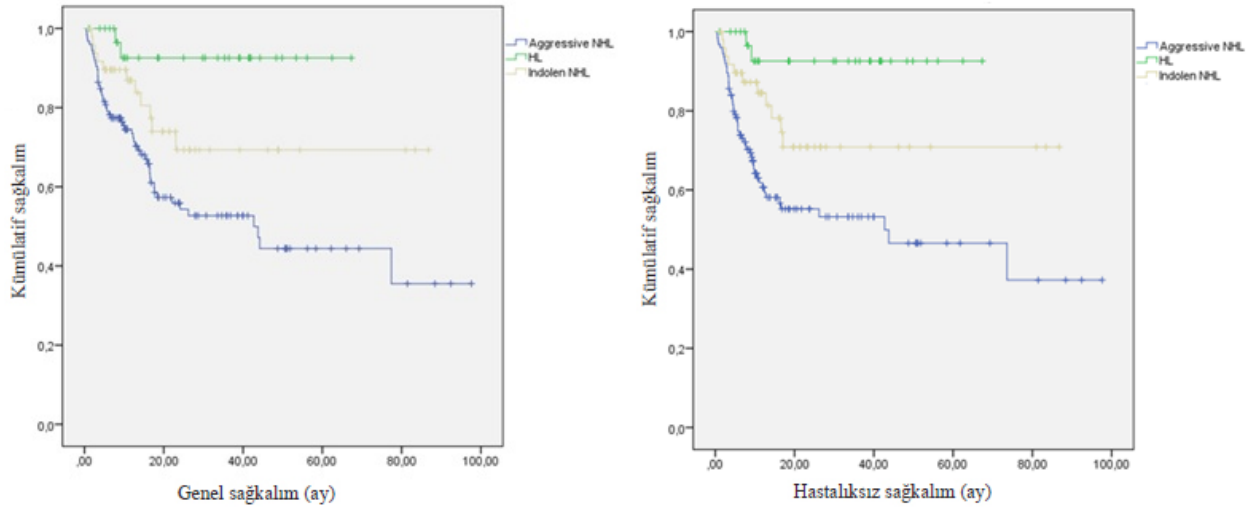
NHL:Non-Hodgkin Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma, IPI: International Prognostic Index, RCHOP: Rituksimab, siklofosamid, adriamisin, vinkristin, prednol,  
RCV: Rituksimab, siklofosamid, prednol, ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin

**Tablo 3.** En az bir basamak tedavi verilen lenfoma hastalarının tedaviye yanıt oranları

	<b>Agresif NHL n:126</b>	<b>İndolen NHL n:31</b>	<b>HL n:33</b>
<b>İlk basamak tedavi sonrası</b>	Hasta sayısı (%)		
Tam yanıt	77 (%61)	24 (%77)	31 (%94)
Kısmi yanıt	15 (%12)	2 (%6)	0
Toplam yanıt	<b>92 (%73)</b>	<b>26 (%83)</b>	<b>31 (%94)</b>
<b>Son takipte</b>	Hasta sayısı (%)		
Tam yanıt	69 (%54)	24 (%77)	30 (%91)
Kısmi yanıt	12 (%10)	2 (%6)	1 (%3)
Toplam yanıt	<b>81 (%64)</b>	<b>26 (%83)</b>	<b>31 (%94)</b>

Toplam 8 yıl için yapılan sağkalım analizleri sonucunda; 126 agresif NHL hastasında OS 49.94 ay, PFS 49.54 ay olarak bulunmuştur. 49 indolent NHL hastasında OS 63,78 ay, PFS 64,31 ay olarak bulunmuştur. 33 HL hastasında OS 62,92 ay, PFS 62,92 ay olarak bulunmuştur. Agresif

NHL tanıli hastaların OS ve PFS sürelerinin en düşük, indolent NHL tanıli hastaların OS ve PFS sürelerinin en yüksek olduğu görülmüştür (p=0.000). Hasta gruplarının sağkalım eğrileri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hasta gruplarında genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri

Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı parametrelerinin (Hb, hct, plt, neut, lymp, mon, pct, pdw, mpv), ferritin ve vitamin b12 düzeylerinin her bir grupta toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalıma etkisinin olmadığı görülmüştür (p>0.05).

### Tartışma

Lenfomalar yaklaşık olarak tüm kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadırlar ve hematolojik kanserler arasında en sık rastlanılan gruptur. Dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 9. kadınlarda 6. sırada yer almaktadır [6]. Genel olarak lenfoma insidansında 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Bu durum AIDS'in ortaya çıkışı ile ilişkilendirilse de çevresel koşullardaki değişiklikler, artan ve gelişen tanı koyma olanakları gibi etkenlerin de bu artışa katkı sağladığı düşünülmektedir [7]. Türkiye'de NHL, tüm kanserlerin yaklaşık olarak %4'ü ve yine kansere bağlı ölümlerin %4'ünü oluşturmaktadır. Türkiye Sağlık Bakanlığı 2010 yılı verilerine göre Hodgkin dışı lenfoma erkeklerde 7. kadınlarda ise 8. en sık görülen kanserdir [8]. Coğrafi bölgelere ve etiyolojik etkenlere göre dağılım farklılıkları göstermesine rağmen kabaca bakıldığında tüm dünyada lenfomaların yaklaşık %75'ini Hodgkin dışı, %25'ini Hodgkin lenfoma oluşturmaktadır [7]. Bu verilerden biraz farklı olmak üzere bizim çalışmamızda 8 yıllık takip süresi boyunca NHL oranı daha fazla idi. Çalışmamızda

lenfoma hastalarının %83,7'si NHL, %16,3'ü HL idi. Bizim çalışmamıza benzer bir sonuç bir uzakdoğu ülkesi olan Tayvan'da yapılan epidemiyolojik çalışmada elde edilmiştir. Bakılan 1347 lenfoma hastasının % 6.09'u HL ve % 93,31'i NHL olduğu görülmüştür [1]. Gelişmekte olan bölgeler ile gelişmiş bölgeleri karşılaştıran uluslararası NHL sınıflama projesi sonuçlarına göre; gelişmekte olan bölgelerdeki hastaların % 86,6'sı B hücreli lenfomalar, % 13,4'ü ise T ve doğal öldürücü (NK) hücreli lenfomalar olarak görülmüştür. Gelişmekte olan bölgelerde, gelişen dünyayla karşılaştırıldığında B-NHL'nin nispeten daha düşük sayıda ve T ve NK hücresi NHL'nin daha çok sayıda olduğu bildirilmiştir. Ayrıca agresif B-NHL'nin nispeten daha yüksek frekansı ve indolent B-NHL'nin düşük frekansı olduğu görülmüştür [2]. Ülkemizde teşhis ilişkili gruplar (TİG) veritabanı incelendiğinde 2014 yılında lenfoma tanısı ile yatış yapan 5.749 kişinin % 76'sına Hodgkin dışı lenfoma, % 24'üne Hodgkin lenfoma tanısı konduğu görülmüştür [8]. Bu veri bizim merkezimizdekinden farklı olarak özellikle batı bölgeleri olmak üzere tüm dünya verilerine daha yakın bir sonuçtur.

Hodgkin dışı lenfoma insidansında yaş ile birlikte artış olduğu gösterilmiştir [9]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Batı ülkelerinde hastalar genellikle 60-70'li yaşlarda tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde



hastalık 40- 50'li yaşlarda daha sık görülmektedir [9]. Ayrıca gelişmekte olan bölgelerdeki indolent ve agresif B-NHL hastalarının genel medyan yaşı, gelişmiş dünyadan anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir [2]. Bizim merkezimizde takip edilen lenfoma hastalarının tanı yaşları tüm lenfoma hastaları için  $57,81 \pm 17,78$ , agresif NHL için  $60,63 \pm 15,84$ , indolent NHL için  $64,45 \pm 11,67$ , HL için  $37,18 \pm 17,99$  olduğu görülmüştür. Türkiye verilerine bakıldığında merkezimizin sonuçlarına benzer veriler elde edilmiştir. 2014 yılında HL tanısı alan hastalarda, hastalığın erkeklerde en çok görülen yaş grubunun 25-49 yaş ve kadınlarda en çok görülen yaş grubunun 25-49 Yaş olduğu görülmüştür. NHL tanısı ile alan hastalarda, hastalığın erkeklerde ve kadınlarda en çok görülen yaş grubunun 65+ yaş olduğu [8].

HL ve NHL de genel olarak erkek/kadın oranı 3:1 civarındadır [10]. 2014 yılı Türkiye verilerine göre toplam 5.749 kişinin sağlık tesislerine lenfoma tanısı ile yatırıldığı, bunların % 60'ının erkek (3.444 kişi), % 40'ının kadın (2.305 kişi) olduğu görülmüştür [8]. HL tanısı konan hastaların % 65'inin erkek, % 35'inin kadın olduğu görülmüştür. NHL tanısı konan hastaların % 58'inin erkek, % 42'sinin kadın olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu oran HL hastaları hariç yaklaşık 1:1 olduğu görülmüştür. HL hastalarında bayan cinsiyet ağırlıklı olduğu görülmüştür. Gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında, gelişmekte olan bölgelerde önemli ölçüde daha fazla erkek hasta varlığı bildirilmiştir [2].

Hodgkin dışı lenfomalarda histolojik alt tip dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Tüm dünyada lenfomaların yaklaşık %90'ı B hücre kaynaklı olduğu görülmektedir [11]. T hücreli lenfomalar Asya'da Batıya nazaran daha fazla görülmekteyken, FL'ye Avrupa'da daha sık rastlanmaktadır [1]. Dünyada en sık histolojik alt tip olarak DBBHL görülmektedir [1,9,12-16]. İkinci en sık görülen alt tip ise FL olduğu bildirilmiştir [1,14,15]. Bizim çalışmamızda B hücre kaynaklı NHL olgularının (%93,7) görece daha fazla olduğu, T hücre kaynaklı NHL olgularının (%6,3) daha nadir olduğu görülmüştür. Beklenildiği üzere merkezimizde en sık görülen NHL alt tipi olarak DBBHL (%49,5) hastası takip edilmiştir. T hücre kaynaklı NHL tüm dünya ve özellikle doğu ülkelerine göre daha az görülmüştür. Bizim verilerimize göre MZL en sık 2. NHL alttipi olarak görülmüştür. Bu sonuç 2000 yılında yayınlanan Japonya verilerine yakın bir sonuçtur [16]. Çalışmamızda FL tanısı en sık 4. NHL alttipi

olarak bulunmuştur. Tüm dünya verilerine göre sıklığı daha az bulunmuştur. Bunun sebebi, düşük dereceli B hücre lenfomalarının alttip tayininde özellikle FL tanısı koymada patologlar açısından zorlayıcı faktörler olması olabilir. Bizim takip süremiz boyunca aslında FL olup MZL tanısı konulup takip ettiğimiz hastalar bulunması olasıdır.

Lenfoma alanında son yıllarda yeni gelişmeler olması ve özellikle monoklonal antikörlerin kullanılmasıyla beraber tedaviye yanıt oranları ve sağkalımda da ilerlemeler katedilmiştir. İndolen seyirli özellikle FL ve MZL hastalarında aktif takip/bekle-gör periyodu ile yönetilmeye başlanması lenfoma grubu hastalıklara ek bir boyut kazandırmıştır. Hastalar bireysel olarak birbirinden farklı seyir gösterebilirler. Aynı hastalığa sahip bir kısım hasta farklı tedavi rejimlerine farklı cevaplar verir. Bir kısım hasta uzun süre gözlemlenirken bir kısım hasta izlem boyunca birçok basamak kemoterapi almaktadır [14]. Merkezimizde tanı anından itibaren tedavisiz/ bekle gör periyodu ile takip edilen halihazırda 18 FL ve MZL hastası mevcuttur. 2004-2014 yılları arasını kapsayan Birleşik Krallık verisinde 5 yıllık genel sağkalım tüm lenfoma hastaları için %57,4, sadece NHL için %53,7, DBBHL hastaları için %46,3, MZL için % 61,2, MHL için %25, THL için % 39,5, FL %75,6, HL için %78,9 bulunmuştur [14]. 2012 yılında yayınlanan başka bir çalışmada erken evre HL hastalarında genel sağ kalım oranı  $>95$ , ileri evre HL hastalarında 3 yıllık PFS %83, OS %98 olduğu bildirilmiştir [17]. Bizim çalışmamızda 8 yıllık genel sağkalım tüm lenfoma hastaları için %68,3, agresif NHL için %57,9, indolent NHL için %77,6 ve HL için %93,9 olduğu görülmüştür. Agresif NHL hastalarında ilk basamak kemoterapiye toplam yanıt oranı %73, takip süresi sonunda toplam yanıt oranı %64 olarak görülmüştür. Indolent NHL ve HL hastalarında ilk basamak kemoterapiye tam yanıt oranları beklenildiği üzere daha yüksektir ve takip süresi sonunda değişmemiştir. NHL hastalarında oranlar önceki çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, son yıllarda NHL hastalarında sağkalım verilerinde daha iyi sonuçlar elde ettiğimizi göstermesi açısından önemlidir. HL hastalarındaki verilerimizin önceki çalışmalara benzer olduğu görülmüştür. Çalışmamızda OS ve PFS oranları sırasıyla NHL hastalarında 49,94 vs 49,54 ay, indolent NHL hastalarında 63,78 vs 64,31 ay, HL hastalarında 62,92 vs 62,92 ay olarak bulunmuştur. Beklenildiği üzere, agresif NHL tanılı hastaların OS ve PFS sürelerinin en düşük, indolent NHL tanılı hastaların OS ve PFS sürelerinin en yüksek olduğu görülmüştür. Tüm vakalarda erken evre (evre

1 ve 2) vaka sayısı ortalama %30-40 civarında olmasına rağmen radyoterapi alan hasta sayısının nispeten düşük olması iki olası nedenle açıklanabilir. Birincisi, önceki dönemlerde radyoterapinin özellikle erken evrelerde yalnız veya kemoterapi ile beraber kullanımının yüksek sayıda kemoterapi kürleri kullanımı gereksiz hastalarda tam remisyona sağladığı hakkında bilgilerin ve inancın az olması ile açıklanabilir. Diğer neden ise bu hastaların çoğunda kötü risk faktörlerinin bulunması olabilir.

Bunların yanında, lenfoma hastalarında sağkalıma etkisi daha önce kanıtlanmış ve halihazırda kullanılan prognostik belirteçlerden ve evreden farklı olan bir etken olup olmadığı merak konusudur. Biz de çalışmamızda hastaların tanı anındaki hematolojik parametrelerinin (Hb, hct, plt, neut, lymph, mon, pct, pdw), ferritin ve vitamin b12 düzeylerinin sağkalıma etkisinin olup olmadığını analiz ettik. Her bir grupta bu parametrelerin toplam sağkalım ve hastalısız sağkalıma etkisinin olmadığını gördük.

Sonuç olarak; merkezimizin lenfoma epidemiyolojisi, histopatolojik alttip dağılımı, yanıt oranları ve sağkalım verilerinin, Türkiye ve gelişmekte olan ülke verileri ile benzer ve farklı yönleri olduğu görülmüştür. Verilerimiz son yıllarda özellikle NHL hastalarında sağkalımın daha iyi olduğunu desteklemektedir. Tanı anında bakılan tam kan sayımı parametrelerinin sağkalım üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Özellikle agresif NHL hastalarında sağkalım sürelerine olumlu etki sağlayabilecek yeni gelişmeler ve farklı prognostik belirteçler bulunması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

### Kaynaklar

1. Chuang SS, Chen SW, Chang ST, et al. Lymphoma in Taiwan: Review of 1347 neoplasms from a single institution according to the 2016 Revision of the World Health Organization Classification. J Formos Med Assoc 2017;116:620-5.
2. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. Haematologica 2016;101:1244-50.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114:937-51.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-90.
5. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul:Galenos Yayınevi;2016.
6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001;94:153-6.
7. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. Eur J Cancer 1999;35:627-33.
8. Lenfoma Rapor Bülteni. İstatistik, Analiz ve Raporlama Daire Başkanlığı. www.tkhk.gov.tr 10.09.2015.
9. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. Histopathology 2011;58:4-14.
10. Yagci-Kupeli B, Akyuz C, Yalcin B, et al. Single institution experience on cancer among adolescents 15-19 years of age. Turk J Pediatr 2017;59:1-5.
11. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998;16:2780-95.
12. Beham-Schmid C. Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification. Memo 2017;10:248-54.
13. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. Am J Hematol 2015;90:790-5.
14. Smith A, Crouch S, Lax S, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer 2015;112:1575-84.
15. Miura Y, Fukuhara N, Yamamoto J, et al. Clinicopathological features of malignant lymphoma in Japan: the Miyagi Study. Tohoku J Exp Med 2011;224:151-60.
16. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, et al. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. Am J Med 2000;108:609-13.
17. Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, et al. Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma. Blood 2012;119:4129-32.

Sorumlu Yazar: Abdülkerim Yıldız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-mail: akerim@hotmail.com, Tel: +90 5327280414

## Akut koroner sendrom tanısında kardiyak belirteçlerin kesme değerlerinin incelenmesi

### *Investigation of cardiac markers cut off values in the diagnosis of acute coronary syndrome*

Mustafa Şahin<sup>1</sup>, Mehmet Kabalcı<sup>2</sup>, Ünsal Savcı<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>3</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

Geliş Tarihi: 15.11.2017

Kabul Tarihi: 26.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.353568

### Öz

**Amaç:** Akut göğüs ağrısı şikâyeti ile acil servise başvuran hasta sayısı oldukça fazladır ancak bunların çoğu akut koroner sendrom (AKS) tanısı almaz. Gerçek kardiyak hastaları belirleyebilmek için ilk aşamada non-kardiyak nedenleri dışlamak gerekir. Troponinler, kalp kasının yapısal proteinleri olup kardiyak hasara duyarlı ve özgün molekülleridir. Bu çalışmada AKS tanısı için Kreatin kinaz MB (CKMB) testinin kesme değerini kardiyak troponin T (cTnT) sonuçlarından ve ROC analizinden faydalanarak belirlemeyi amaçladık. Ayrıca akut miyokard infarktüsü (AMI) hasta yönetiminde kardiyak belirteçlerin ve klinik bilgilerin birlikte kullanımını değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Akut göğüs ağrısı ile acil servise başvuran 390 hastanın elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak belirteçler (cTnT, CKMB seviyeleri) de dâhil olmak üzere laboratuvar ve klinik verileri retrospektif olarak toplandı ve bu veriler kullanılarak bir strateji geliştirmeye çalışıldı. Olgular (yaş:58.65 ± 13,29) iki gruba ayrıldı: birinci grup AMI ve ikinci grup iskemik hasar olmayanlardı. CKMB seviyeleri Dimension Xpand Plus (Dade Behring Inc, Newark, ABD) marka biyokimya otoanalizöründe immünoinhibisyon yöntemiyle ölçüldü. cTnT için Cardiac T Quantitative Rapid Assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) hasta başı cihazı kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda 390 hastanın 36'sında (% 9,2) AMI saptandı. AMI öngörmede CKMB'nin tanısal özgüllüğü ve tanısal duyarlılığı, 16 U/L düzeyi için %92 ve %44; 12 U/L düzeyi için %86 ve %50; 9 U/L düzeyi için %79 ve %61; 6 U/L düzeyi için %63 ve %69 olarak bulundu. CKMB için eğri altındaki alan 0,72 (SE:0,055, p<0,001) idi.

**Sonuç:** Acil serviste AMI erken teşhisinde her ne kadar cTnT en önemli marker olsa da CKMB düzeyleri de hem yalancı negatifliği hem de yalancı pozitifliği azaltmak için birlikte kullanılması gereken güvenilir bir markerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut koroner sendrom, kardiyak troponin, kreatin kinaz MB, duyarlılık, özgüllük

## Abstract

**Aim:** The number of patients applying to the emergency service with acute chest pain complaint are rather high, however most of them are not diagnosed with acute coronary syndrome (ACS). Firstly non-cardiac causes should be excluded to be able to determine true cardiac patients. Troponins are structural proteins of the cardiac muscle, also sensitive and specific molecules of cardiac damage. In this study, we aimed to determine cut off value of Creatine kinase MB (CKMB) test for ACS diagnosis by using cardiac troponin T (cTnT) results and ROC analysis. We also evaluated the combined use of cardiac markers and clinical finding in acute myocardial infarction (AMI) patient management.

**Material and Method:** Laboratory and clinical data, including electrocardiography (ECG) and cardiac markers (cTnT, CKMB levels) of 390 patients applying to emergency service with acute chest pain were retrospectively collected and attempted to develop a strategy using these data. The cases (age: 58.65±13.29) were divided into two groups: first group AMI and second group non-ischemic injury. CKMB levels were measured by the immunoinhibition method in Dimension Xpand Plus (Dade Behring Inc, Newark, USA) chemistry autoanalyzer. The Cardiac T Quantitative Rapid Assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) was used for cTnT measurement.

**Result:** In our study, AMI was detected in 36 of 390 patients (9.2%). In prediction of AMI, the diagnostic specificity and diagnostic sensitivity of CKMB was 92% and 44% for 16 U/L; 86% and 50% for 12 U/L; 79% and 61% for 9 U/L, 63% and 69% for 6 U/L, respectively.

The area under the curve for CKMB was 0.72 (SE: 0.055, p <0.001).

**Conclusion:** Although cTnT is the most important marker in early diagnosis of AMI in emergency department, CKMB levels are a reliable marker that should be used together to reduce both false negative and false positives.

**Keywords:** Acute coronary syndrome, cardiac troponin, creatine kinase MB, sensitivity, specificity

## Giriş

Akut göğüs ağrısı şikâyeti acil servise başvuran hasta sayısı yüksek olsa da ancak %15'i AKS tanısı alır [1]. Gerçek kardiyak hastaları belirleyebilmek için ilk aşamada non-kardiyak nedenlerin dışlanması gerekir. Daha sonra iskemik hasarın başladığı hastaların da ayrıca sınıflandırılması önemlidir. AMI gelişen hasta grubunda trombolitik tedavinin veya girişimsel işlemlerin hızlıca başlatılması iskemiye önlemek açısından son derece önemlidir. AMI geçiren bir hastanın yoğun bakım ünitesinde takibi mortalite ve morbidite açısından hayattır. Diyabetik hasta sayısının giderek artması nedeniyle atipik göğüs ağrısı ve non-diagnostik EKG ile başvuran sessiz AMI vakaları da her geçen gün artmaktadır. Acil servise AKS ile başvuran hastaların %5'inin yanlış bir tanı ile taburcu edilmektedir [2]. Bu yüzden hem tanı koydurucu hem de dışlayıcı olarak kesinliği daha yüksek olan belirteçlere ihtiyaç vardır. CKMB kütle ölçümü ve cTnT, ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği) ve AHA (Amerika Kalp Cemiyeti) tarafından AKS'nin biyokimyasal belirteçleri olarak uzun süredir öneri

listesindedir [3]. CKMB tanısız değeri yüksek serolojik bir testtir. Ancak AMI sırasında serumdaki yükseklik kısa sürer ve kalp dışı kas dokusunda da bulunması tanısız değerini sınırlar [4]. Sınırdaki enzim yüksekliği ve atipik EKG değişikliği durumunda AKS tanısı koymak veya ekarte etmek mümkün değildir [5]. En sık kullanılan ve non-enzimatik marker olan cTnT'nin özgüllüğü yüksek olsa da kandaki seviyesi geç yükseldiğinden kesin tanı için acil serviste uzun süreli gözlem ve çok sayıda ölçüm gerekir [6]. cTnT'de hem çizgili kasta hem de kalp kasında bulunur. Ancak amino asit dizilimleri farklıdır. Böylece kardiyak cTnT izoformuna özgü bir enzim immünoassay geliştirmek mümkün olmuştur [7]. Günümüzde laboratuvarlar kardiyak hasarı değerlendirmede ve prognozun belirlenmesinde hayati bir rol üstlenmektedir. EKG ve kardiyak belirteçler de dahilretrospektif olarak toplanan klinik verileri kullanarak bir test stratejisi geliştirmeye çalıştık. CKMB için önerilen kesme değerlerine göre, acil servis hizmeti gerektirmeyen hastaların güvenli bir şekilde taburcu edilmesine izin vermemelidir.



## Gereç ve Yöntem

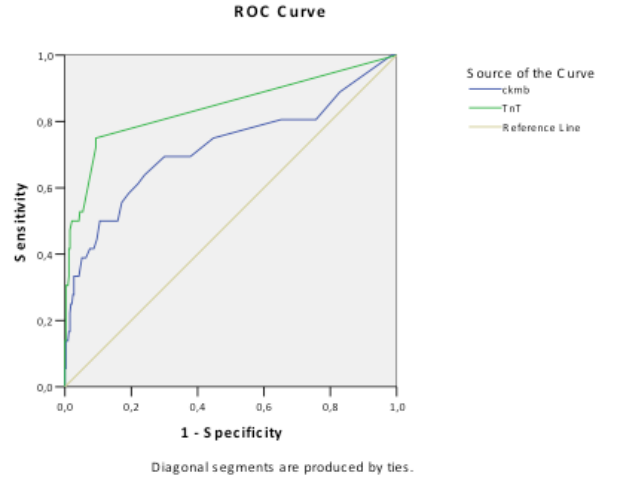
Bu çalışmaya 10 ay boyunca, hastaneye göğüs ağrısı, AMI ya da AKS düşündürülen semptomlarla gelen tüm hastalar dâhil edildi. Toplamda ardışık 390 hasta (140 kadın, 250 erkek) acil servise kabul edildi. Çalışma kapsamına dâhil olma kriteri, muhtemelen bir AKS ile ilişkili olarak, varıştan 12 saat önce süren göğüs ağrısıydı. CKMB seviyelerini etkileyebilecek durumu olan hastalar (polimiyozit, dermatomiyozit, mürskülerdistrofler, kronik böbrek yetmezliği ve kronik hemodiyaliz hastaları, son 24 saat içinde intramusküler injeksiyon yapılmış olan hastalar, son 3 gün içinde travma veya iskelet kası hasarı geçirmiş hastalar, hemolitik kan hastalığı olan hastalar, şok tablosuyla gelen hastalar, son bir haftadır ağır egzersiz yapmış hastalar) çalışmaya dahil edilmedi. Olgular iki gruba ayrıldı: birinci grup AMI'li ve ikinci grup ise iskemik hasar içermeyen hastalardı. cTnT ölçümü Cardiac T Quantitative Rapid Assay (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Almanya) hasta başı cihazında (point of care testing-POCT) tam kan numunelerinden yapıldı. CKMB seviyeleri Dimension Xpand Plus otoanalizöründe (Dade Behring Inc, Newark, ABD) immünoinhibisyon metoduyla ölçüldü.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler uygun şekilde kodlanarak düzenlendikten sonra sürekli değişkenleri tanımlamak için ortalamalar ve yüzdeler hesaplandı. Klinik test değerlendirmesi için ROC analizi kullanıldı; sonuçlar, %95 güven aralıkları da dâhil olmak üzere bireysel ROC eğrisi altındaki alanlar olarak ifade edilmiştir. Ölçülen kardiyak belirteç konsantrasyonları, seçilen eşik değer üzerinde veya eşit olan sonuçlar durumunda pozitif olarak ve eşğin altındaki tüm numuneler için negatif olarak sınıflandırıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

## Bulgular

Üç yüz doksan hastanın 36'sında (%9.2) AMI saptandı. Hastaların 140'ı (%36) kadın ve 250'si (%64) erkek idi. Yaş ortalaması ise 58.65±13.29 olarak bulundu. Cinsiyet ve yaş açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). AMI öngörmede cTnT için eğrisi altındaki alan (AUC-Area Under the Curve): 0.842 (SE: 0.044,  $p<0.001$ ) idi. AMI öngörmede CKMB için eğri altındaki alan 0.722 (SE: 0.055,  $p<0.001$ ) idi (Şekil 1).



Şekil 1. AMI tahmininde CKMB ve cTnT ROC analizi

AMI öngörmede CKMB'nin tanısal özgülüğü ve tanısal duyarlılığı aşağıdaki gibi bulundu;

1. CKMB: 16 U/L seviyesinde %92 ve %44,
2. CKMB: 12 U/L seviyesinde %86 ve %50,
3. CKMB: 9 U/L seviyesi için %79 ve %61,
4. CKMB: 6 U/L seviyesi için %63 ve %69.

## Tartışma

AKS tanısı alan hastaların acil serviste hızlı ve uygun triajı, trombolitik tedavi ve akut perkütan transluminal koroner anjioplasti gibi hayat kurtarıcı ileri tedavilerin planlanması için önemlidir [8]. AKS tanımı, klinik karar üçlüsünün (koroner arter hastalığı öyküsü dahil olmak üzere) her bir ögesinin spesifik özelliklerine, elektrokardiyografik değişikliklere ve biyokimyasal kardiyak belirteçlere bağlıdır [9]. AKS, dünyada hâlen kalıcı ve yıldırıcı bir sağlık sorunu olarak kalmaktadır. Aterosklerozun popülasyon risk faktörü modifikasyonu ve birincil önlenmesi konusundaki yoğun girişimlere rağmen, AMI için hastaneye kaldırma ve ölüm insidansı sabit kalır veya hafifçe artmaktadır [10]. AMI teşhisi konusundaki on yıllarca araştırmalara rağmen, teşhis süreci oldukça karmaşıktır, çünkü göğüs ağrısı olan hastaların çoğunluğu atipik semptomlar ve nonspesifik EKG değişiklikleri olan düşük veya orta risk kategorisine girer. Kardiyak biyokimyasal belirteçler, acil servis hekimlerinin AKS için tanı koymasına ve hastalar için riski kategorize etmeye yardımcı olmakta önemli bir rol oynamaktadır [11]. CKMB uzun yıllar AMI tanısı için kullanılan bir test olmakla birlikte cTnT'ye göre daha düşük tanı değeri mevcut olup kılavuzlarda troponin



çalışılmayan durumlarda veya reenfarkt değerlendirilmesi için kullanılması önerilmektedir [12,13]. Her ne kadar CKMB kit prospektüsünde 6 U/L kesme değeri olarak sunulsa da, her laboratuvar her test için kendi referans aralığını belirli şartlarda yerine getirerek hesaplamalıdır. Ayrıca kas kaynaklı testler ırklar ve cinsiyetler arasında farklılık gösterebilir. Serum CKMB seviyesinde yükselme AMI kesin teşhisinde hayati olmakla birlikte bu hastaların dörtte biri ile yarısı arasında normal referans aralığı içinde olabilir. Kardiyak testler son derece özeldir ancak, AMI hasta yönetiminde risk ve stabilite analizi yaparken hiçbir zaman EKG bulgularının ve hastanın fizik muayene bulgularının önüne geçmemelidir [14]. AMI hasta değerlendirmede fizik muayene bulguları ve hastanın öyküsü, kardiyak belirteçler, EKG bulguları birlikte ele alınmalıdır. Yine de hastaların CKMB yanında diğer kardiyak belirteçler ile birlikte değerlendirilmesi gri zonu daraltmaktadır. Örneğin AMI hastaları CKMB'ye ek olarak miyogloblin ile birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığın %97 olduğu bildirilmiştir [15]. Öte yandan kardiyak hasta değerlendirmesinde troponinlerde ortaya çıkan yalancı pozitiflik de önemli bir sorundur. Garbarz ve ark. [16] koroner stent implantasyon işlemi sonrası minör miyokard hasarını inceledikleri bir çalışmada 8. ve 24. saatlerde hastaların %27'sinde troponin, %15'inde CKMB yüksek bulunmuştur. İzole troponin yüksekliği gelişen hastaların %18'inde ise bu durumu açıklayacak bir bulgu izlenmemiştir. Troponin negatif hastalarda minör miyokard hasarı gözlenmediği rapor edilmiştir. Talasz ve ark. [17] komplikasyonsuz perkütan anjiyoplasti uyguladıkları hastalarda troponin ve CKMB artışı tespit etmediler ancak yan dal oklüzyonu gelişen hastalarda her iki belirtecin de korele olarak arttığını göstermişlerdir. Genser ve ark. [18] CKMB, cTnT ve cTnI düzeylerini karşılaştırdığı bir çalışmada semptomsuz minör yan dal oklüzyonu olan hastaların yarısında her üç parametrenin de orta derecede arttığını, akut damar tıkanması veya MI olan hastaların tamamında ise tüm belirteçlerin belirgin derecede arttığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; çalışmamızda AMI öngörmede CKMB'nin tanısal özgüllüğü ve tanısal duyarlılığı 16 U/L düzeyi için %92 ve %44 olarak bulundu. Laboratuvarımızda, Dimension Xpand Plus otoanalizöründe ölçülen CKMB seviyeleri için 16 U/L'lik kesme değeri kullanılmıştır.

EKG ve biyokimyasal belirteçlerin duyarlılıkları farklı olduğundan, hastalar AMI tanısında klinik ve laboratuvar verilerinin birlikte değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Fizik muayene bulguları, EKG sonuçları ve laboratuvar verileri AMI tanısı için önemli bir üçlü olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde kullanılan hiçbir kardiyak spesifik serum belirteci, AMI tanısı için tüm kriterleri karşılayacak ideal özellikte değildir. AMI teşhis ve tedavi kararlarında göğüs ağrısının başlangıcını takiben 6 saat içinde akut enfarktüs için %100 tanı koyduran ve dışlayabilen hiçbir test henüz yoktur. Acil serviste AMI erken teşhisinde her ne kadar cTnT en önemli marker olsa da CKMB düzeyleri de hem yalancı negatifliği hem de yalancı pozitifliği azaltmak için birlikte kullanılması gereken güvenilir bir markerdir.

### **Maddi destek ve çıkar ilişkisi**

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

### **Kaynaklar**

1. Green GB, Hill PM. Cardiovascular disease: Approach to chest pain. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. Emergency medicine: a comprehensive study guide. 6th ed. North Carolina: McGraw-Hill; 2004; 333-43.
2. Collinson PO, Premachandram S, Hashemiet K, et al. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. BMJ 2000; 324: 1702-05.
3. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for their definition of myocardial infarction. Euro Heart J 2000; 21: 1502-13.
4. Pierce GF, Jaffe AS. Increased creatine kinase MB in the absence of acute myocardial infarction. ClinChem 1986; 32: 2044-51
5. Dillon MC, Calbreath DF, Dixon AM, et al. Diagnostic problem in acute myocardial infarction: CK-MB in the absence of abnormally elevated total creatine kinase levels. Arch.Int.Med 1982; 142:33-8.
6. Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C, et al. Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. Am J Emerg Med 2012; 30: 440-8.

7. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-12.
8. Porela P, Pulkki K, Helenius H, et al. Prediction of short-term outcome in patients with suspected myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 413-20.
9. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190-9.
10. Rosamond TL. Initial appraisal of acute coronary syndrome: understanding the mechanisms, identifying patient risk. *Postgrad Med* 2002; 112: 29-42.
11. Chu WW, Dieter RS, Stone CK. A review of clinically relevant cardiac biochemical markers. *WMJ* 2002; 101: 40-8.
12. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeart J* 2011; 32: 2999-3054.
13. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focus update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am CollCardiol* 2011; 10; 57: 215-367.
14. Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19: 321-37.
15. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001; 25; 104: 1483-8.
16. Garbarz E, Iung B, Lefevre G, et al. Frequency and prognostic value of cardiac troponin I elevation after coronary stenting. *Am J Cardiol* 1999; 84: 515-8
17. Talasz H, Genser N, Mair J, et al. Side-branch occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Lancet* 1992; 339: 1380-2.
18. Genser N, Mair J, Talasz H, et al. Cardiac troponin I to diagnose percutaneous transluminal coronary angioplasty-related myocardial injury. *ClinChim Acta* 1997; 265: 207-17.

Sorumlu Yazar: Mustafa Şahin, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, 19040, Çorum, Türkiye  
E-mail: mustafaistanbulx@hotmail.com

## Yenidoğan sepsis olgularında hematolojik parametrelerin tanısal değeri

### *Diagnostic value of haematological parameters in neonatal sepsis cases*

Alaaddin Yorulmaz<sup>1</sup>, Mehmet Yücel<sup>2</sup>, Sadiye Sert<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Beyhekim Devlet Hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

Geliş Tarihi: 03.02.2018

Kabul Tarihi: 04.06.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.389829

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada klinik olarak sepsis tanısı konulan yenidoğanlarda, hematolojik parametrelerin yenidoğan sepsisinin erken tanısında kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma; Ocak 2014-Ocak 2016 tarihleri arasında Konya Beyhekim Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yenidoğan sepsisi ön tanısı yatırılmış olan 138 yenidoğan bebek üzerinde hasta kayıtlarından geriye dönük olarak yapıldı. Hasta dosyasından; cinsiyet, doğum şekli (normal vajinal doğum, sezaryen), doğum tartısı, hastaneye yatış tartısı, hastanın kaçınıcı gün yatırıldığı, gestasyon yaşı, yattığı gün sayısı, eşlik eden diğer yakınmalar, bebekte ve annede risk etmenler kaydedildi. Kan kültürlerinde üreme olup kanıtlanmış sepsisli hastalar ve kan kültürlerinde üreme olmayan ancak klinik sepsis tanısı konan hastalar çalışma grubuna alındı.

**Bulgular:** Ünitimize yatırılan 710 yenidoğan bebekten 138'inin (%19,43) neonatal sepsis tanısı ile tedavi aldığı saptandı. Bu hastaların 82'si (%59,4) erkek, 56'sı (%40,6) kız idi. E/K oranı 1,46 idi. 127 hastada klinik sepsis tanısı konulurken hastaların 11'i (%7,97) hemokültür ile kanıtlanmış sepsis idi. Hastaların ortalama doğum ağırlıkları 3082,14±423,90 gr olup, 12 (%8,69) hasta 2500 gramın altında idi. Yatışta vücut ağırlıkları ortalama 3042,36±422,09 gr idi.

**Sonuç:** Bu çalışma klinik olarak sepsis tanısı konulan yenidoğanlarda, hematolojik parametrelerin yenidoğan sepsisinin erken tanısında halen çok kıymetli olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan, sepsis, hematolojik parametreler

## Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to investigate whether haematological parameters could be used in the early diagnosis of neonatal sepsis in neonates diagnosed with sepsis clinically.

**Material and Method:** This study was performed retrospectively from the patient records on 138 newborn infants who were diagnosed with neonatal sepsis and admitted to Konya Beyhekim State Hospital Children's Health and Diseases Clinic, Neonatal Intensive Care Unit, between January 2014 and January 2016. Gender, type of delivery (normal vaginal delivery, cesarean section), birth weight, body weight at hospital admission, age at hospital admission, gestational age, duration of hospitalization, accompanying complaints/symptoms, risk factors in the baby and mother were recorded from patient record files. Patients with proven sepsis with positive blood culture results, and who were diagnosed with sepsis clinically without blood culture positivity were included in the study group.

**Results:** It was determined that 138 (19.43%) newborn infants of the 710 admitted to our unit were diagnosed with neonatal sepsis diagnosis. Of these patients, 82 (59.4%) were male and 56 (40.6%) were female. Male to female ratio was 1.46. While 127 patients were diagnosed with clinical sepsis, 11 (7.97%) of them were haemoculture-proven. The mean birth weights of the patients were  $3082,14 \pm 423,90$  g and 12 (8,69%) patients were below 2500 g. The average body weight of hospitalized patients was  $3042,36 \pm 422,09$  g.

**Conclusion:** This study once again revealed that haematological parameters are still very valuable in the early diagnosis of newborn infants diagnosed with sepsis.

**Keywords:** Newborn, sepsis, haematological parameters

## Giriş

Yenidoğan sepsisi, bebeklerde yaşamın ilk 28 günü içinde bakteriyeminin eşlik ettiği sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan etken patojenin üretildiği klinik sendromdur [1]. Sepsis yenidoğan bebeklerde, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir [2]. Sıklığı 1000 canlı doğumda 1-8 arasında olduğu bildirilmiştir [3]. İnsidans, prematüre ve 1500 gramın altında doğan bebeklerde 40-250/1000 kadar yükselmektedir [4]. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013 yılı verilerine göre 5 yaş altı ölümlerin %45'inin yenidoğan döneminde meydana geldiği görülmektedir [5]. Yenidoğan ölümlerinin %35'ini prematürite ve buna bağlı komplikasyonlar, %28'ini enfeksiyon, %23'ünü asfiksi ve doğum komplikasyonlarına bağlı geliştiği bildirilmektedir [6]. Yenidoğan ölümlerinin en önemli nedenlerinden olan enfeksiyon hastalıklarına bağlı olarak 2011 yılında 360.346 yenidoğan hayatını kaybetmiştir [7].

Yenidoğan sepsisinin erken teşhisi, klinik bulgularının değişken ve spesifik olmaması nedeniyle enfeksiyöz dışı nedenleri ayırt etmede güçlük hala sorun olmaya devam etmektedir. Tanı ve tedavideki bu gecikme çeşitli komplikasyonlar ve saatler içinde ölüme sebep olabilmektedir. Ayrıca yenidoğan sepsisinin erken tespit

edilmesi yanlış antibiyotik kullanımını ve ilaç dirençli suşların ortaya çıkmasını önler ve hastanede yatış sürelerini kısaltarak tedavi maliyetini düşürür. Bu nedenle yenidoğan sepsisi tanısının hemen konulması ve hızla tedavinin başlanması gerekmektedir.

Kesin tanı için kullanılan altın standart ve en özgün yöntem mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesidir. Ancak kültürlerde mikroorganizmayı üretmek günlerce sürebilmekte ve sensitivitesi sınırlıdır [8]. Teşhis doğruluğuna sahip belirli bir test de bulunmamaktadır [1]. Klinisyenler antibiyotiğe başlayıp başlamama kararında zorluklarla karşı karşıya kalmaktadırlar. Erken tanı için daha güvenilir ve hızlı testlerin bulunması önemini korumaktadır.

Bu çalışmada klinik olarak sepsis tanısı konulan yenidoğanlarda, hematolojik parametrelerin yenidoğan sepsisinin erken tanısında kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma; Ocak 2014-Ocak 2016 tarihleri arasında Konya Beyhekim Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yenidoğan sepsisi ön tanısı ile yatırılmış olan 138 yenidoğan bebek üzerinde hasta kayıtlarından geriye dönük olarak yapıldı. Neonatal hiperbilirubinemi nedeniyle servise yatırılan ve

başka problemi olmayan 95 hasta (44 erkek, 51 kız) kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalara ait veriler daha önce hazırlanmış olan yenidoğan sepsisi formuna kaydedildi. Hasta dosyasından; cinsiyet, doğum şekli (normal vajinal doğum, sezaryen), doğum tartısı, hastaneye yatış tartısı, hastanın kaçınıcı gün yatırıldığı, gestasyon yaşı, yattığı gün sayısı, eşlik eden diğer yakınmalar, bebekte ve annede risk faktörleri kaydedildi.

Çalışmaya kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde doğup, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yenidoğan sepsis ön tanısı yatırılan bebekler ve başka bir merkezden yenidoğan sepsis düşünülerek hastanemize sevk edilen yenidoğan bebekler dahil edildi. Kan kültürlerinde üreme olup kanıtlanmış sepsisli hastalar ve kan kültürlerinde üreme olmayan ancak klinik sepsis tanısı konan hastalar çalışma grubuna alındı. Klinik sepsis tanısı, yenidoğan sepsis semptom ve bulguları olması ve aşağıda belirtilen kriterlerden en az 2 tanesi mevcut olan hastalara konuldu:

- 1) Töllner sepsis skoru  $\geq 10$  (Tablo 1) [3,9]
- 2) hematolojik bulgu varlığı (lökositoz, lökopeni, trombositopeni, I/T oranı  $\geq 0,2$ )
- 3) CRP ve/veya prokalsitonin yüksekliği.

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok	-	Orta	Belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok	-	Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	-
Bradikardi	Yok	Var	-	-
Apne	Yok	Var	-	-
Respiratuvar distres	Yok	Var	-	-
Hepatomegali	Yok	> 4 cm	-	-
GİS bulgusu	Yok	Var	-	-
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz	-	Lökopeni
Sola kayma	Yok	-	Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok	-	Var	-
Metabolik asidoz pH	Normal	> 7.2	< 7.2	-

Asfiksi, meningomyelose, hidrocefali, ensefeloze gibi doğuştan anomalisi olan bebekler, solunum yetersizliği ve metabolik sorunları olan bebekler, herhangi bir cerrahi müdahale geçiren bebekler ve başka merkeze sevk edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Yenidoğan sepsisi tanısından uzaklaşan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Gebelik haftaları (GH) son adet tarihine göre hesaplandı. Son adet tarihi bilinmeyen bebeklerde ilk 48 saat içinde başvuranlarda

Dubowitz skorlaması kullanılarak, 48 saatten sonra ise klinik muayene bulgularına göre hesaplandı. 34 haftayı tamamlamış, 37 haftayı tamamlamamış yenidoğanlar (238-259 gün) geç preterm bebek olarak kabul edildi.

Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre <10 persentil olanlar düşük doğum ağırlıklı (small for gestational age, SGA), 10-90 persentil arasında olanlar uygun doğum ağırlıklı (appropriate for gestational age, AGA), >90 persentil olanlar fazla doğum ağırlıklı (large for gestational age, LGA) olarak değerlendirildi. Tanı anında yaşı  $\leq 3$  gün (<72 saat) olan yenidoğanlar erken sepsis, >3 gün (>72 saat) olanlar ise geç sepsis olarak değerlendirildi [2]. Anneye ve bebeğe ait risk faktörleri saptanarak kaydedildi. Erken membran rüptürü (EMR) 18 saat ve üzeri olarak kabul edildi [10].

Her hasta için tam kan sayımı, KC ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, C-reaktif Protein (CRP), prokalsitonin, periferik yayma değerlendirildi. Her hastadan kan kültürü, kliniğe göre idrar, beyin omurilik sıvısı ve göbek sürüntüsü kültürleri alındı. Lomber ponksiyon, tam idrar tetkiki ve radyolojik inceleme klinik duruma göre yapıldı. Lökosit sayısının >20,000/mm<sup>3</sup> olması lökositoz, lökosit sayısının <5,000/mm<sup>3</sup> olması lökopeni, trombosit sayısının <150,000/mm<sup>3</sup> olması trombositopeni olarak kabul edildi [10,11]. Lamın üzerine 1 damla kan damlatılarak Wright boyasıyla boyandı. Periferik yaymalar mikroskop ile x100'de incelendi. Lökosit formülü yapılarak immatür nötrofil/total nötrofil (I/T) oranı hesaplandı.

Tam kan sayımları için sodyum EDTA içeren plastik tüplere venöz kan alındı. Sysmex XN-1000 tam kan sayım cihazı (Sysmex, Kobe, Japonya) ile hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW, white blood count (WBC), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (PCT) düzeyleri incelendi. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) kan nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. Platelet-Lenfosit oranı (PLO) kan platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

C-Reaktif Protein (CRP) için herhangi bir solüsyon içermeyen test tüpüne 1 ml venöz kan alındı ve Siemens Centaur XP nefelometre cihazı ile ölçümler yapıldı. 5 mg/L üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi. Prokalsitonin, serumdan Mindray BS 800-M cihazı kullanılarak kemilüminesans yöntemi ile ölçüldü. 0,5 ng/ml üzerindeki değerler anlamlı



kabul edildi. Yenidoğan sepsis tanısı konulan hastalara Ampisilin ve Amikasin intravenöz olarak başlandı. Antibiyoterapi klinik ve laboratuvar bulguların normale gelmesiyle kesildi. Kan kültürlerinde veya diğer kültürlerinde üreme durumuna göre antibiyotik değişikliği yapıldı.

### İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin, istatistiksel analizleri için SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics 21) paket bilgisayar programı kullanıldı. Tanımlayıcı verilerin istatistiksel metodları mean±standart sapma ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya koymak amacıyla Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri yapıldı. Parametrik verilerin değerlendirilmesi Student t testi, parametrik olmayan veriler ki-kare testi, Mann-Whitney U testi ile yapıldı, p<0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Ünitemize yatırılan 710 yenidoğan hastadan 138'inin (%19,43) neonatal sepsis ön tanısı ile tedavi aldığı saptandı. Bu hastaların 82'si (%59,4) erkek, 56'sı (%40,6) kız idi. E/K oranı 1,46 idi. 127 hastada klinik sepsis tanısı konulurken hastaların 11'i (%7,97) hemokültür ile kanıtlanmış sepsis idi. Hastalarımızın demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Yenidoğan sepsisli ve kontrol grubundaki hastaların özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir.

	N	%
Cinsiyet		
Erkek	82	59,4
Kız	56	40,6
Doğum Şekli		
NSV	61	44,2
C/S	77	55,8
Gestasyonel Yaş		
36	4	2,9
37	15	10,9
38	24	17,4
39	34	24,6
40	43	31,2
41	18	13,0
Erken Sepsis	106	76,8
Geç Sepsis	32	23,2
	<b>Mean±SD (Minimum-Maksimum)</b>	
Doğum Tartısı (gram)	3082,14±423,90 (2045-4200)	
Yatış Tartısı (gram)	3042,36±422,09 (2045-4200)	
Yatış süresi (gün)	6,50±1,22 (5-13)	
	<b>Median (Minimum-Maksimum)</b>	
	2,0 (1-23)	

**Tablo 3.** Yenidoğan sepsisli ve kontrol grubundaki hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol grubu	P
Cinsiyet			
Erkek	82 (%65,1)	44 (%34,9)	0,610
Kız	56 (%52,3)	51 (%47,7)	
Gebelik haftası	39,03±1,24	38,72±1,31	0,610
Doğum Tartısı	3082,14±423,90	3061,68±434,02	0,720
Doğum şekli			
NVY	61 (%54,5)	51 (%45,5)	0,182
C/S	77 (%63,6)	44 (%36,4)	

Hastaların ortalama doğum ağırlıkları 3082,14±423,90 (2045-4200) gr olup, 12 (%8,69) hasta 2500 gramın altında idi. Yatışta vücut ağırlıkları ortalama 3042,36±422,09 gr (2045-4200) idi. Hastaların 61'inin (%44,2) normal spontan vajinal doğum, 77'sinin (%55,8) ise sezaryen doğum ile doğdukları saptandı. 11 (%7,97) hastanın evde doğum yapıldığı saptandı. Gebelik haftaları değerlendirildiğinde ortalama 39,09±1,30 hafta olarak saptandı. Olguların %2,9'u geç preterm (gebelik haftası <37) bebeklerdi. Bebeklerin hastanede yatış süresi ortalama 6,50±1,22 gün (min-max: 5-13) idi. Hastaların 106'sı (%76,8) erken sepsis, 32'si (%23,2) geç sepsis idi. Hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde 96 (%69,6) hastada emmeme, 88 (%63,76) hastada ateş yüksekliği, 69 (%50,00) hastada sarılık, 54 (%39,13) hastada kusma şikayetleri saptandı. Hastalarımızın klinik bulgularının dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Klinik Bulgular	N	%
Emmeme	96	69,6
Ateş	88	63,76
Sarılık	69	50,00
Kusma	54	39,13
Kilo kaybı	52	37,68
Taşikardi	49	35,50
Takipne	48	34,80
İnleme	44	31,90
Retraksiyon	43	31,15
Hipotoni	41	29,71
Huzursuzluk	33	23,91
Beslenme intoleransı	26	18,84
Siyanoz	22	15,94
Apne	20	14,49
Batın distansiyonu	17	12,31
Hipotermi	11	7,97
Hepatomegali	7	5,07
İshal	5	3,62
Letarji	5	3,62
Periferik dolaşım bozukluğu	5	3,62
Konvulziyon	3	2,17
Gaitada gizli kan	2	1,44

Risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde hastaların %63,04'ünde (n:87) bir veya birden fazla risk faktörü bulundu. Hastaların 4'ünde (%2,89) prematürite, 21'inde (%15,21) SGA, 4'ünde (%2,89) LGA olduğu tespit edildi (Tablo 5). 69 hastada (%50,0) hiperbilirubinemi, 45 hastada (%32,60) erken membran rüptürü, 51 hastada (%36,95) maternal enfeksiyon, 62 hastada (%44,92) annede sigara alışkanlığı, 22 hastada (%15,94) mekonyumlu doğum, 3 hastada (%2,17) çoğul gebelik, 82 hastada (%59,4) erkek cinsiyet, 1 hastada (%0,72) meningomiyelose tespit edildi.

**Tablo 5.** Hastalarımızın risk faktörleri

Risk Faktörleri	N	%
Prematüre	4	2,89
SGA	21	15,21
LGA	4	2,89
Hiperbilirubinemi	69	50,00
EMR	45	32,60
Çoğul gebelik	3	2,17
Mekonyumlu doğum	22	15,94
Erkek bebek	82	59,4
Meningomiyelose	1	0,72
Müdahaleli doğum	1	0,72
Maternal enfeksiyon	51	36,95
Maternal sigara	62	44,92
Akciğer grafisinde bulgu	40	28,98

Hastalarımızın 11'inde (%7,97) kan kültüründe üreme tespit edildi. 3 hastada (%2,17) koagülaz negatif Staphylococcus epidermidis, 3 hastada (%2,17) Staphylococcus aureus, 2 hastada (%1,44) Escherichia coli, birer hastada (%0,72) Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae ve grup B streptokok üredi. Enfeksiyon odakları değerlendirildiğinde 51 (%36,95) hastada üriner enfeksiyon, 40 (%28,98) hastada alt solunum yolu enfeksiyonu, 11 (%7,97) hastada gastroenterit, 5 (%3,62) hastada omfalit tespit edildi. 27 (%19,56) hastada idrar kültüründe üreme tespit edildi. Bu hastaların 17'sinde (%62,96) E.coli, 6'sında (%22,22) K.pneumoniae üreme tespit edildi. Diğer üreyen bakteriler Serratia marcescens, Klebsiella oxytoca, Enterobacter spp., Streptococcus viridans idi. Omfalit tespit edilen hastaların 2'sinde akıntı kültüründe E. coli ve Pseudomonas aeruginosa üremesi oldu.

Hastaların tam kan sayımı, CRP ve prokalsitonin düzeyleri incelendi. Hastalarımızın laboratuvar verileri Tablo 6'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama CRP değeri 19,01±15,30 mg/dl (min-max:3,14-77,10), ortalama prokalsitonin

değeri 7,75±6,72 ng/ml (min-max: 0,20-27,50) saptandı. CRP düzeyi hastaların %81,88'inde yüksek idi. Prokalsitonin düzeyi sadece 3 hastada normal tespit edildi. Hastalarımızın hematolojik parametreleri incelendiğinde 3 hastada (%2,17) lökopeni, 27 (%19,56) hastada lökositoz, 24 (%17,38) hastada trombositopeni tespit edildi. WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, NLO, MCV, RDW, trombosit sayısı, MPV, PDW, PCT açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. PLO düzeyi açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 6.** Hastalarımızın laboratuvar özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
WBC	15,56±5,21	11,68±2,89	0,001
Nötrofil sayısı	8,76±4,62	4,61±2,69	0,001
Lenfosit sayısı	4,72±1,81	5,03±1,41	0,039
NLO	2,07±1,28	1,03±0,77	0,001
Hemoglobin	17,61±2,53	17,54±2,02	0,815
Hematokrit	50,75±7,52	49,77±5,87	0,288
MCV	103,77±5,18	99,52±4,57	0,001
RDW	17,49±1,72	16,37±1,70	0,001
Platelet sayısı	280,88±96,91	341,52±106,74	0,001
PLO	68,24±28,72	71,27±25,67	0,178
MPV	10,71±0,90	9,74±0,74	0,001
PDW	12,077±1,84	11,11±1,55	0,003
PCT	0,30±0,08	0,33±0,10	0,035

## Tartışma

Gelişen teknoloji ve artan bilgi birikimine rağmen yenidoğanlarda enfeksiyon hastalıkları önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Yenidoğanda enfeksiyon etkenlerine karşı direnç göreceli immün yetmezlikten dolayı düşüktür [12]. Bunun yanısıra annenin sağlık sorunları ile doğum ve sonrasında karşılaşılan olumsuzluklar enfeksiyon riskini arttırmaktadır. İntrauterin dönemde steril bir ortamda bulunan fetus amniyon membranının yırtılmasıyla birlikte mikroorganizmalarla karşılaşmaya başlar [3]. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sepsis sıklığı %1.8 ile %39.8 arasında değişmektedir [4]. Çalışmamızda ünitemizdeki sepsis sıklığı %19,43 olarak saptandı. Bu oran yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü.

Yenidoğan sepsisi antimikrobiyal tedavideki yeni gelişmelere ve destekleyici tedavideki ilerlemelere rağmen, özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda mortalite ve morbidite nedenleri arasında önemli bir yer

tutmaya devam etmektedir [13]. Zor tanı konulması, klinik bulgularının özgün olmaması, tanı ve tedavide meydana gelebilecek gecikmenin morbidite ve mortaliteyi artırması yenidoğan sepsisine yaklaşımı daha da önemli kılmaktadır [14]. Bu nedenle hastalara doğru tanı ve tedaviyi en kısa sürede koymak önemlidir. Yenidoğan sepsisi erkek bebeklerde 2 kat daha sık görülmektedir [3]. Çalışmamızda sepsis tanısı ile tedavi edilen hastalarımızın erkek/kız oranı 1,46 saptandı. Bu oran yapılan çalışmalar ile uyumlu idi.

Sepsis için risk faktörlerinden en önemlisi prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır. Bunun yanısıra invaziv girişimler, santral venöz katater kullanımı, ventilatör desteği, yetersiz beslenme, EMR, koryoamniyonit, obstetrik komplikasyonlar gibi bir çok faktör sepsis riskini arttırmaktadır [2,12]. Yine annenin sağlık durumu, prenatal bakım, doğum odası bakımı, sağlık personelinin sayısı, verilen hizmetin kalitesi, hastane florası, yenidoğan immün sisteminin olgunlaşmamış olması, anatomik defektler ve kullanılan antibiyotikler sepsis için risk faktörleri arasında yer almaktadır [15]. Bhat ve ark. [16]'nın yaptıkları çalışmalarında risk faktörlerinin sıklığını %54,6 bulmuşlardır. Ülkemizde ise Kavuncuoğlu ve ark. [17]'nin çalışmasında bu oran %47,0 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastaların %63,04'ünde (n:87) bir veya birden fazla risk faktörü bulundu. Önemli risk faktörler SGA, mekonyumlu doğum, erken membran rüptürü ve maternal enfeksiyon idi.

Neonatal sepsis erken ve geç olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır [18]. Hayatın ilk 3 günü içinde ortaya çıkan erken sepsis, 3 günden sonra ortaya çıkanlar ise geç sepsis olarak adlandırılmaktadır [2]. Erken sepsis daha çok anneden geçen mikroorganizmalarla oluşmakta ve izlediği hızlı seyir nedeniyle mortalitesi daha yüksek olmaktadır. Geç sepsiste etken anne ya da çevresel kaynaklı olup daha yavaş bir seyir izlemekte ve fokal enfeksiyonlar daha sık görülmektedir [10]. Aygün ve ark. [19]'nın yaptıkları çalışmada erken neonatal sepsis %70, geç neonatal sepsis %30 oranında bulmuşlardır. Çalışmamızda hastaların %76,8'i (n:106) erken sepsis, %23,2'si (n:32) geç sepsis idi. Bu sonucun yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü.

Yenidoğan sepsisin klinik belirtileri nonspesifik olmasına rağmen yaygın olarak solunum sıkıntısı, apne, beslenme intoleransı, karın şişliği, ısı değişiklikleri, dolaşım bozukluğu, sarılık, letarji veya iritabilite görülmektedir

[20]. Çalışmamızda hastalarımızın %69,6'sında en sık emme bulgusu görülürken bunu sırasıyla ateş yüksekliği, sarılık ve kusma izlemektedir.

Yenidoğan sepsisinde kesin tanı mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesi ile konmaktadır [18]. Mikroorganizmayı kan kültüründe üretmek en erken 48 saat içerisinde olmaktadır. Ancak ciddi enfeksiyonlara rağmen kan kültürlerinde üreme olmamaktadır [21]. Grup B streptokok (GBS), H. influenza, L. monocytogenes, anaeroblar gibi mikroorganizmaların üretilmesinde zorluklar vardır. Ayrıca kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflik olmaktadır [22]. En iyi şartlarda bile kültürlerin %80'inde mikroorganizma üretilmektedir [23]. Tek kan kültür ile vakaların sadece %10-15'inde mikroorganizma üretilmektedir [24]. Ancak farklı çalışmalarda %6-82 arasında değişen sonuçlar bildirilmiştir [25]. Dünyada sepsis için kültür pozitifliği %17-80 oranında bildirilirken ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %8,8 ile %66,7 arasında değiştiği bildirilmektedir [16,17,26]. Yıldız ve ark. [27] hastaların %65,9'unda, İcağasıoğlu ve ark. [28] ise %46,7'sinde kan kültürlerinde üreme tespit etmişlerdir. Çalışmamızda kan kültüründe üreme oranı %7,97 oranında bulduk. Üniteler arasındaki farklı sonuçların kültür örnekleri alınmadan önce antibiyotik başlanması, yetersiz örnek alımı ve çalışma tekniği ile ilgili olduğu düşünüldü.

Yenidoğan sepsisine yol açan bakteriler farklı bölgelere göre değişiklikler göstermektedir. Avrupa ve ABD'de yapılan çalışmalarda erken başlangıçlı sepsiste en sık etken GBS tespit edilirken bunu Gram (-) basiller ve stafilokokların izlediği bildirilmiştir [29,30]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise klebsiella türleri ve Staphylococcus epidermidis'in sık görüldüğü bildirilmiştir [31]. Geç başlangıçlı sepsiste ise en sık üretilen mikroorganizma stafilokoklar olurken, bunu gram (-) basiller takip etmektedir [26]. Çalışmamızda sepsis olgularında stafilokokların üremesi daha fazla bulundu. Sonuçlarımız ülkemizdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Sepsis tanısı konan yenidoğanlarda idrar yolu enfeksiyonu oldukça sıktır. Ancak yenidoğanlarda uygunsuz şekilde idrar kültürün alınması tanı hatalarına neden olmakta ve gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Bu nedenle sonucun sağlıklı olabilmesi için idrar kültürünün idrar sondası veya suprapubik mesane aspirasyonu şeklinde alınması gereklidir [29]. Çalışmamızda vakaların tümünden idrar sondası ile kültür alınmış ve 27 (%19,56) hastada idrar

kültüründe üreme tespit edilmiştir. En sık etken olarak E. coli izole edilmiştir. Omfalit tespit edilen 2 hastada E. coli ve Pseudomonas aeruginosa üreme tespit edildi.

Hastaların en hızlı şekilde doğru tanıyı alması ve doğru antibiyotik tedavisi almasını sağlamak amacıyla yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla lökosit sayısı, total nötrofil sayısı, trombosit sayısı, CRP düzeyi, I/T oranı, eritrosit sedimentasyon hızı, fibronektin ve haptoglobülin ölçümleri kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda tanısız değerinin yüksek olduğu bildirilen prokalsitonin kullanılmaya başlanmıştır.

Yenidoğan sepsisinin tanısında çok sık kullanılan testlerden birisi de CRP'dir. Ancak perinatal asfiksi, respiratuvar distres sendromu, mekonyum aspirasyonu, erken membran rüptürü, intraventriküler kanama ve maternal ateş gibi enfeksiyon dışı nedenler de CRP düzeyini artırdığından özgünlüğünü düşürmektedir [27]. Tedavinin başlaması ile birlikte CRP düzeylerinde düşüş başlar ve bu da yenidoğan sepsisinin tedavisinde seyrinin ve etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilceğini düşündürmektedir. Ancak yenidoğan sepsisini göstermede seri CRP düzey ölçümlerinin faydalı olacağı ileri sürülmüştür. Bunun için de 12-24 saat ara ile en az 2 ölçüm yapmak gerekmektedir [26,30]. Yapılan bir çalışmada neonatal sepsiste CRP düzeyinin sensitivitesi %75, spesifisitesi %86 olarak saptanmıştır [32]. Forest ve ark. [33]'ün yaptıkları çalışmalarında sepsis tanısı için seri CRP düzeyinin antibiyoterapinin kesilmesinde yol gösterici olduğunu tespit etmişlerdir Tanı anında ilk ölçülen CRP yüksekliğini yaptıkları çalışmalarında Berger ve ark. [27]'i %78, Yıldız ve ark. [32]'i %85,1 olarak rapor etmişlerdir. Türkmen ve ark. [26]'nın çalışmasında sepsisli hastalarda CRP pozitifliği %75,6, Bulut ve ark. [31]'nin çalışmasında %79,5, Meral ve ark. [34]'nin çalışmasında ise %42,8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda sepsisli hastalara %81,88 oranında CRP yüksekliği eşlik etmekteydi ve bu oran yapılan diğer çalışmalarla benzerdi.

Prokalsitonin, son yıllarda yenidoğan sepsisinde oldukça sık kullanılmaya başlanan bir akut faz reaktanıdır. Bakteri endotoksininin prokalsitoninin üretimini güçlü bir şekilde uyardığı bilinmektedir [35]. Otoimmün hastalıklar, onkolojik hastalıklar, viral hastalıklar, lokal enfeksiyonlar ise prokalsitonin artışına neden olmaması nedeniyle en çok bakteriyel ile bakteriyel olmayan hastalıkları ayırt etmek için kullanılmaktadır. Serum prokalsitonin düzeyi sepsis, menenjit ve bakteriyemi gibi ciddi sistemik

enfeksiyonlarda da yüksek bulunmuştur [35]. Devamlı yüksek kalan veya yükselen prokalsitonin düzeyi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini ve prognozun kötü olacağını belirtir. Prokalsitonin düzeyinde azalma ise tedavinin etkili olduğunu, prognozun da genellikle iyi olabileceğini göstermektedir [36]. Neonatal sepsiste CRP ve prokalsitonin birlikte yüksek değerleri, sağlıklı yenidoğanlara göre ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur [37]. Çalışmamızda 3 hasta dışında tüm hastalarda prokalsitonin düzeyi normal düzeyin üzerindeydi. Bu 3 hastada CRP düzeyi yüksekliği ve trombositopeni vardı. Bu sonuçlar hala yenidoğan sepsisin tanı ve takipte kullanılmaya devam edilmesi gerekliliğini göstermektedir. Neonatal sepsisin başlangıcında hastaların beyaz küre sayılarında değişiklikler gözlenmektedir. Bazı çalışmalarda bu oranın %80-90 olduğu bildirilmektedir [38]. Başka bir çalışmada ise sepsis tanısı konan hastaların %34'ünde lökositoz veya lökopeni saptanmıştır [27]. Hastaların %16,7'sinde lökopeni, %6,7'sinde lökositozu olduğu literatürdeki değerlerden düşük bulunan çalışmalarda mevcuttur [38]. Çalışmamızda %2,17 oranında lökopeni, %19,56 oranında lökositoz saptandı.

Trombositopeni, yenidoğan sepsisinde geç ortaya çıkan ve özgün olmayan bir bulgudur [3,27]. Bakteri veya bakteriyel ürünlerin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu artırması ve immun mekanizmalar yoluyla olan trombosit yıkımı sonucunda olduğu düşünülmektedir. Berger ve arkadaşları yenidoğan sepsis üzerinde yaptıkları çalışmasında sepsis için trombositopeninin sensitivitesini %65, spesifisitesini %57 olarak bulmuşlar ve %45.5 oranında trombositopeni tespit etmişlerdir [32]. Bazı çalışmalarda ise trombositopeni oranının %10-70 arasında değiştiği saptanmıştır [39]. Sepsis tanısında trombositopeni diğer hematolojik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde anlamlıdır. Bu çalışmada trombositopeni %17,38 saptanmış olup, bu oran literatür ile uyumlu idi.

MPV, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun göstergesidir. Trombositlerin boyutu ve aktivitesi hakkında bilgi verir ve trombosit disfonksiyonunun bir ölçütü olarak kullanılır. Daha büyük trombositlerin daha aktif ve agregre olmaya meyilli olduğu, böylece endotelial disfonksiyona yol açabileceği düşünülmektedir. Farklı sistemik hastalıklarda MPV'nin rolünün incelendiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yenidoğan sepsisinde de



MPV düzeylerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Patrick ve ark. [40]'ı 156 sepsisli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada MPV'nin sensitivitesi %42, spesifitesini %95 bulmuşlardır. Vander Lelie ve ark. [41]'ı 25 kanıtlanmış sepsisi olan yenidoğanların 13'ünde MPV' de artış saptamışlardır. Ayrıca bu hastalarda tedaviden bir hafta sonra alınan kontrol MPV değerlerinin normale döndüğü tespit edilmiştir. Aynı çalışmalarında MPV yüksekliği devam eden hastalarda endokardit, abdominal apse gibi invaziv enfeksiyonlar bulmuşlar ve MPV yüksekliğinin invaziv bakteriyel enfeksiyonlarda bir gösterge olabileceğini ileri sürmüşlerdir [41]. O' Conner ve ark. [42]'ı koagülaz negatif stafilokok sepsisli 18 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada MPV düzeylerini yüksek bulmuşlar ve tedavi sonrasında normal seviyelere indiği gözlenmiştir. Çalışmamızda neonatal sepsisli hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre trombosit sayısını düşük, MPV düzeyini yüksek tespit ettik. Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Trombosit sayısı ve MPV düzeyinin sepsis tanı ve tedavinin izleminde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

PDW, trombosit aktivasyonundaki değişiklikleri ve trombosit fonksiyonunu yansıtan diğer bir trombosit fonksiyon belirteçidir. Trombosit hacmindeki farklılığı ve trombosit boyutundaki çeşitlilik derecesini yansıtan bir belirteçtir. Aktive trombositlerin psödopod formasyonu oluşturarak şekil değiştirmelerinden dolayı belirteç olarak kullanılabilir. Trombositopenide kemik iliği yanıtına bağlı olarak genç trombositlerin artması sonucu PDW düzeyinde artış saptanır. Ayrıca artmış PDW düzeyi anizositozu gösterir ve bu da psödopod oluşumuyla ilişkili olabilir. Fizyolojik koşullar altında, MPV ile PDW arasında doğrudan bir ilişki vardır. Her ikisi de genellikle aynı yönde değişir [43]. Literatürde trombosit hacmi ile sayıları arasındaki ilişki hakkında çelişkili raporlar bulunmaktadır ve bu da farklı mekanizmalardan etkilendiklerini göstermektedir [44,45].

Birdiğer trombosit indeksi olan PCT, kandaki trombositlerin yüzdesi olarak işgal edilen hacimdir ve  $PCT = \text{trombosit sayısı} \times \text{MPV} / 10000$  formüle göre hesaplanır. Fizyolojik koşullar altında kandaki trombosit miktarı rejenerasyon ve eliminasyon ile denge durumunda kalır. Trombositopeni olsa bile büyük trombositler ile trombosit fonksiyonlarını devam ettirileceğinden dolayı bu hastalarda PCT'e bakmak daha yararlı olmaktadır [46].

Sepsiste PDW ve PCT üzerinde çok az çalışma yapılmıştır. Bu indekslerin mortaliteyi de içeren advers klinik sonuçların prognozunda yararlı olduğu bulunmuştur [47]. Guclu ve ark. [47]'ı sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre MPV ve PDW'nin anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda sepsiste kontrol gruba göre MPV ve PDW'nin arttığı, trombosit ve PCT'nin azaldığını bulmuşlar ve sepsisin tanı ve takibinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir [48]. Çalışmamızda yenidoğan sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre PDW düzeyini yüksek, PCT düzeyini düşük bulduk. Sonuçlar az sayıda bulunan bu çalışmalar ile uyumlu idi. Bu durum yenidoğan sepsisinin tanı ve takibinde ümit vadeden belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Nötrofiller, akut ve kronik enfeksiyonlarda konak cevabında kilit rol oynayan hücrelerdir [49]. Sistemik inflamasyonda dolaşımdaki lenfosit sayısında azalma, nötrofil sayısında ise artış meydana gelmektedir. Apoptozisin gecikmesi, nötrofillerin demarjasyonu ve büyüme faktörleri aracılığı ile kök hücrelerin stimülasyonu sonucunda nötrofil meydana gelir. Artmış nötrofil sayısı artmış inflamasyona, düşük lenfosit sayısı ise genel sağlık durumundaki bozukluğa, fizyolojik stres nedeniyle artan kortizol seviyelerine ve artmış apoptoza bağlı ortaya çıkar ve sonuçta yüksek NLO değerleri ile karşımıza gelir [50]. Nötrofil/lenfosit oranı inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. NLO, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir belirteçtir.

Sepsiste polimorfonükleer nötrofiller bir taraftan büyük antimikrobiyal aktivitelere aracılık eder ve diğer taraftan birden fazla organ yetmezliğinin gelişimine katkıda bulunurlar [51]. Dolaşan lökosit hücrelerinin, doku hasarı, şiddetli travma, büyük cerrahi, yanıklar ve sepsis sendromu gibi geniş stresli olaylara fizyolojik immün yanıtı, nötrofillerin yükselmesi ve lenfosit sayılarının azalması ile karakterizedir [52]. Zahorec [52], nötrofil ve lenfosit sayımlarında, immün sisteminin cerrahi strese, sistemik inflamasyona veya sepsise olan cevabı olarak ortaya çıktığını ve nötrofil derecesi ile lenfopeni ve hastalık şiddeti arasında bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Zahorec ilk önce klinik uygulamalarda enfeksiyon belirteci olarak NLO kullanımını önermiştir [52]. Daha sonra Loonen ve ark. [53]'ı yaptıkları bir araştırmada, NLO'nun bakteriyemi varlığında kullanılabilecek bir belirteç olarak umut verici olduğunu ileri sürmüşlerdir. NLO'nun bakteriyemi için



CRP düzeyleri, beyaz küre sayısı ve nötrofil sayısı gibi rutin parametrelere göre daha iyi bir öngörücü olduğu da öne sürülmüştür [54]. Zhang ve ark. [55]'ı yaptıkları bir çalışmada prokalsitonin, CRP, PDW ve NLO değerleri pozitif kan kültürü olan hastalarda, bulunmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek buldular. Prokalsitonin ve NLO'nun, sepsisin öngörülmesi için yüksek tanısal performansa sahip olduğunu ve NLO'nun sepsisin öngörülmesi için CRP'ye göre daha yüksek duyarlılık ve doğruluk ile yüksek bir tanı etkinliği olduğunu saptadılar. Buna karşılık, Saliccioli ve ark. [56]'ı çalışmalarında sepsisli hastalarda NLO ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermiştir. Çalışmamızda sepsisli hastalarda NLO düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk. Yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi. Bu da yenidoğan sepsisinde tanı ve takibinde kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

PLO'nun, Ankilozan spondilit ve FMF gibi bir dizi inflamatuvar hastalıkta önemli oranda arttığı bildirilmiştir ve bu nedenle de inflamatuvar hastalıklarda yararlı bir belirteç olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir [57,58]. Çalışmamızda PLO'nun yenidoğan sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulmadık.

## Sonuç

Neonatal sepsis olgularının erkenden fark edilip uygun ampirik tedavinin başlanması ile sepsise bağlı ölüm oranlarının azalabileceği bilinmektedir. Yenidoğan sepsislerinin tanısında çeşitli laboratuvar testleri araştırılmakta ve her gün bu testlerin sayısı biraz daha artmaktadır. Bu sepsislerin ciddiyeti gözönüne alınırsa bu durum çok doğaldır. Bu çalışma klinik olarak sepsis tanısı konulan yenidoğanlarda, hematolojik parametrelerin yenidoğan sepsisinin erken tanısında halen çok kıymetli olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur.

## Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

## Kaynaklar

1. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of c-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012; 102: 25-36.
2. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taesch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taesch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn* (8th ed) Philadelphia: Elsevier Inc., 2005: 551-7.

3. Ovalı F: Bakteriye enfeksiyonlar. Editörler; Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. *Neonatoloji* (1.baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000: 679-707.
4. Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H ve ark. Üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım merkezinde kanıtlanmış nozokomial sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi: İki yıllık analiz. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg* 2004; 5: 5-9.
5. World Health Organization, Global Health Observatory Data Repository, 2013. Fromavailable: <http://apps.who.int/gho/data/view.main>.
6. Liu C, Johnson H, Cousens S, et al. Global, regional and national cause of child mortality: an updated systematic analysis. *Lancet* 2012; 379: 2151-61.
7. DuPont-Thibodeau G, Joyal JS, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns. *F1000 Prime Rep* 2014;6:67. doi.org./10.12703/P6-67.
8. Al-Zahrani AK, Ghonaim MM, Hussein YM, et al. Evaluation of recent methods versus conventional methods for diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 388-93.
9. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Clinical studies and sepsis score. Eur J Pediatr* 1982; 138: 331-7.
10. Ovalı F. Yenidoğan enfeksiyonları. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006: 107-60.
11. Zaidi AKM, Darmstadt GL, Stoll BJ. Neonatal İnfections: A global perspective. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, Klein JO [eds]. *Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 25-9.
12. Çoban A. Yenidoğan enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T, editör: *Pediatric Nobel Tıp Kitabevleri*.3. Baskı İstanbul; 2002: 431-44.
13. Thaver D, Zaidi AKM. Burden of neonatal infections in developing countries: A review of evidence from community-based studies. *PIDJ* 2009; 28: 3-9.
14. Leonard EG, Dobbs K. Postnatal bacterial infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*, 10th edn. St. Louis: Elsevier Mosby Inc. 2015: 734-50.
15. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: A multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000; 105: 21-6.
16. Bhat YR, Lewis LE, Vandana KE. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. *Ital J Pediatr* 2011; 11: 32-7.
17. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H ve ark. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kültür Pozitif Sepsisli Olguların Sıklık,

- Etiyolojik Faktörler, Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnci Yönünden İncelenmesi. *JOPP Derg* 2011; 3: 129-38.
18. Dear P. Infection in the newborn. In: Rennie M.J, Robertson NRC, editors: *Textbook of Neonatology*. Churchill Living; 1999: 1109-39.
19. Aygün C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda prokalsitonin düzeyleri ve sepsis tanısındaki yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 2003; 46: 83-9.
20. Ferrieri P, Wallen LD. Neonatal bacterial sepsis. In: Gleason CA, Devaskar SU, eds. *Avery's Diseases of The Newborn*, 9th edn. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2012: 538-50.
21. Pourcyrous M, Bada US, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 431-5.
22. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-69.
23. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic pathologic findings in fatal and non-fatal cases. *Pediatrics* 1979; 64: 60-4.
24. Stoll J. B. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson BH, editörs: *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Saunders, Philadelphia; 2004: 623-40.
25. Bont ESJM, Martens A, Raan VJ, et al. Tumor Necrosis Faktör-alfa, interleukin-1β, Interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatric Research* 1993; 33: 380-3.
26. Türkmen MK, Telli M, Erisen S, Güzünler M, Eyigör M. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *ADU Tıp Fak Derg* 2010; 11: 15-20.
27. Yıldız C. Neonatal Sepsis Erken Tanısında Prokalsitoninin yeri ve önemi. *SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği Uzmanlık Tezi İstanbul*, 2001.
28. Icagasioglu D, Caksen H, Sütçü I, Cevit O. Serum Creactive protein and interleukin 6 levels in neonatal sepsis. *Acta Medica* 2002; 45: 111-13.
29. Edwards M, Baker C. Sepsis in the newborn. In: Katz S, Gershon A, Hotez P (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children* [10th ed]. St.Louis: Mosby Year Book, 1998: 415-28.
30. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-59.
31. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D ve ark. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 63-8.
32. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 138-44.
33. Forest JC, Lariviere F, Boke P, Masson M, Nadeou L. Creactive protein as biomedical indicator of bacterial infection in neonates. *Clin Biochem* 1986; 19: 192-4.
34. Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Tunç T, et al. Neonatal sepsis olgularının ve etkenlerinin retrospektif değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8: 329-32.
35. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9.
36. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C-reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.
37. Köksal N, Harmancı R, Çetinkaya M, Hacımustafaoglu M. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 21-9.
38. Sütçü İ. Neonatal Sepsisin erken tanısında interleukin-6 ve C-reaktif protein'in kullanımı. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Sivas*, 1999.
39. Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 301-6.
40. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DJ. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1998; 112: 761-7.
41. Van Der Lelie J, Van Dem Barae AK. Increased mean platelet volume in septicemia. *J Clin Pathol* 1983; 36: 693-6.
42. O'Connor TA, Ringerk M, Gaddis ML. MPV during staphylococcal sepsis in neonates. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 69-71.
43. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010; 14: 28-32.
44. Mariani E, Filardo G, Canella V, et al. Platelet-rich plasma affects bacterial growth in vitro. *Cytherapy* 2014; 16: 1294-304.
45. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR. Mean platelet volume: the inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 289-93.
46. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Applied Thrombosis/Hemostasis* 2004; 10: 175-8.
47. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci* 2013; 13: 333-8.

48. Yilmaz Z, Eralp O, Icol YO. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Vet Clin Pathol* 37: 159–63.
49. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 519-31.
50. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010; 105: 186-91.
51. Bermejo-Martín JF, Tamayo E, Ruiz G, et al. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Crit Care* 2014; 18: 407.
52. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14.
53. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC and van den Brule AJ: Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One* 9: e87315, 2014.
54. De Jager CP, Van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010; 14: 192.
55. Zhang HB, Chen J, Lan QF, et al. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil lymphocyte count ratio for sepsis. *Experimental Therapeutic Med* 2016; 12: 2215-9.
56. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Critical Care* 2015; 19: 13.
57. Ozer S, Yilmaz R, Sonmezgoz E, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit* 2015; 21: 298-303.
58. Boyraz I, Koc B, Boyaci A, et al. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 2912-5.

Sorumlu Yazar: Alaaddin Yorulmaz, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Akademi Mah, Celal Bayar Cad, No: 313, 42130, Konya, Türkiye

E-mail: dralaaddiny@gmail.com Tel: +90 332 224 39 84

## Parçalı proksimal humerus kırıklarının tedavisinde çimentolu ile çimentosuz hemiarthroplasti sonuçlarının karşılaştırılması

*Comparison of cemented and uncemented hemiarthroplasty results in the treatment of comminuted displaced proximal humeral fractures*

Ercan Şahin<sup>1</sup>, Mahmut Kalem<sup>2</sup>, Murat Songür<sup>1</sup>, Baver Acar<sup>3</sup>, Hakan Kocaoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

Geliş Tarihi: 14.08.2018

Kabul Tarihi: 29.08.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.453456

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmamızda parçalı proksimal humerus kırığı sonrasında hemiarthroplasti yapılan ileri yaş hastalarda çimentolu ve çimentosuz uygulamalarımızın sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 2008 ile 2014 yılları arasında, parçalı proksimal humerus kırığı nedeniyle hemiarthroplasti yapılan hastalar iki üniversite hastanesinin bilgi sistemi kullanılarak retrospektif olarak araştırıldı ve en az 2 yıllık takibi olan hastalar çalışmaya alındı. Son takiplerinde muayene bilgileri olmayan, telefon ile ulaşılamayan ve patolojik veya açık kırığı olan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Hastaların demografik bilgileri, kırık tipi, son takipte fonksiyonel sonuç, son takipte vizüel analog skala skoru ve ameliyatından memnuniyeti, son takipte radyolojik değerlendirme, ortalama takip süresi ve komplikasyonlar çimentolu ile çimentosuz uygulamalarda karşılaştırılarak not edildi.

**Bulgular:** Çalışmamızın kriterlerini karşılayan toplam 22 hasta (12 erkek, 10 kadın)(ortalama yaş: 76,4 yıl, aralık: 67-88) çalışmaya dahil edildi. 8 hastada çimentosuz, 14 hastada ise çimentolu hemiarthroplasti yapılmış ve ortalama takip süresi 38 ay idi. Ortalama öne elevasyon, eksternal rotasyon ve internal rotasyon derecesi çimentosuz hemiarthroplasti yapılan hastalarda daha iyi olmakla beraber her iki grup arasında fonksiyonel açıdan anlamlı fark bulunamadı. Yine çimentosuz hemiarthroplasti grubunda ortama vizüel analog skala skoru  $0,87 \pm 1,12$  iken çimentolu grupta ortalama vizüel analog skala skoru  $1,28 \pm 0,91$  idi ve anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,33$ ). Radyolojik değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Çimentolu ve çimentosuz hemiarthroplasti yapılan hasta gruplarında 1'er hastada periprotetik kırık görülürken, çimentosuz grubunda 1 hastanın omuzunda sıkılık, çimentolu grubunda ise yine 1 hastada derin doku enfeksiyonu saptandı.

**Sonuç:** Proksimal humerus kırığı sonrası hemiarthroplasti yapılan hastalarımızda çimentolu ve çimentosuz uygulamalarımızın fonksiyonel ve radyolojik sonuçları en az 2 yıllık takiplerinde benzer olarak bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Proksimal humerus kırığı, hemiarthroplasti, çimento, omuz



## Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to compare the results of cemented and uncemented hemiarthroplasty results in elderly patients for the treatment of comminuted proximal humerus fractures.

**Material and Method:** Between 2008 and 2014, patients who underwent hemiarthroplasty due to comminuted proximal humerus fracture were retrospectively investigated using the data system of two university hospitals. Patients who were followed for at least 2 years were included. Demographic information of the patients, fracture type, functional results at final follow-up, visual analog scale score and satisfaction status, radiological results, mean follow-up time and complications were noted.

**Results:** A total of 22 patients (12 males, 10 females) (mean age: 76.4 years, range: 67-88)(8 cemented hemiarthroplasty, 14 uncemented hemiarthroplasty) were included. The mean follow-up time was 38 months. Although the mean forward elevation, external rotation and internal rotation were better in patients who underwent uncemented hemiarthroplasty, no significant difference was found between the two groups. The mean visual analog scale score in uncemented hemiarthroplasty group was  $0.87 \pm 1.12$ , whereas the mean visual analog scale score in cemented group was  $1.28 \pm 0.91$  and no significant difference was found ( $p = 0.33$ ). At radiologic evaluation, no significant difference was found. Periprosthetic fracture was seen in 1 patient of both groups. We have seen 1 shoulder stiffness in uncemented group and 1 deep tissue infection in cemented hemiarthroplasty group.

**Conclusion:** The functional and radiological results of our cemented and uncemented HA patients were similar for the treatment of comminuted proximal humerus fractures in at least 2 years follow-up.

**Keywords:** Proximal humerus fracture, hemiarthroplasty, cemented, shoulder

## Giriş

Acil bölümüne başvuran kırıkların yaklaşık %4 ile %5'ini proksimal humerus kırıkları oluşturmakla beraber ileri yaş hastalarda aynı zamanda üst ekstremitte kırıklarında da ikinci sıklıkta görülmektedir [1,2].

Genç hastalarda tedavi seçimi açısından fikir birliği sağlanmış iken, ileri yaş hastaların çok parçalı proksimal humerus kırıklarının tedavisinde cerrahi dışı seçenekler nadiren önerilmekle beraber bazı yazarlar açık redüksiyon ve internal fiksasyon tekniklerini önerirken bazı yazarlar ise hemiarthroplastiyi uygulamasını önermektedir [3,4]. Açık redüksiyon ve internal fiksasyonda kilitli plaklar ile anatomi sağlanmaya çalışılmasına rağmen kaynamama, humerus başı nekrozu ve implant ile ilgili komplikasyonlar yaşanabilir [5]. Hemiarthroplastide ise omuzun eski fonksiyonlarını kazanması beklenemez [6]. Ancak kemik kalitesi zayıf, osteosenteze uygun olmayan, sağlık durumu kötü ve rehabilitasyon olasılığı düşük olan hastaların çok parçalı kırıklı çıkık, anatomik boyun kırıklı eklemin %40'ından fazlası etkilenmiş proksimal humerus travmalarında hemiarthroplastide endikedir [5].

İleri yaş hastalarda kemik kalitesinin düşük olması sebebiyle çoğunlukla çimentolu humeral stemler tercih edilmekle beraber proksimal poröz kaplı çimentosuz

femoral stemlerde birçok hastada son zamanlarda kullanılabilir [7]. Ancak ileri yaş hastalarda çok parçalı proksimal humerus kırıkları sonrası hemiarthroplastide uygulamalarında çimentolu veya çimentosuz humeral stem seçimi ile ilgili öneriler yetersizdir.

Bu çalışmamızda ise parçalı proksimal humerus kırığı sonrasında hemiarthroplastide yapılan ileri yaş hastalarda çimentolu ve çimentosuz uygulamalarımızın sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için üniversitemiz etik kurulunun onayının alınması sonrasında, 2008 ile 2014 yılları arasında, parçalı proksimal humerus kırığı nedeniyle hemiarthroplastide yapılmış olan 37 hasta iki üniversite hastanesinin bilgi sistemi kullanılarak retrospektif olarak araştırıldı ve en az 2 yıllık takibi olan hastalar çalışmaya alındı. Son takiplerinde muayene bilgileri olmayan 7 hasta, telefon ile ulaşılamayan 6 hasta, çeşitli sebeplerle hayatını kaybeden 2 hasta, preoperatif artirik değişiklikleri olan ve patolojik veya açık kırığı olan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Toplamda 22 hasta; 8 hastada çimentosuz, 14 hastada çimentolu humeral stem kullanılmış olarak çalışmaya dahil edildi (Figür 1). Hastaların demografik bilgileri (cerrahi sırasında yaş, cinsiyet, taraf, yaralanma mekanizması),



**Figür 1:** Çalışma planı

Neer sınıflamasına göre kırık tipi (ön araka grafi ve yan grafide 1 cm'den fazla deplase ve 45°den fazla açılanması olmuş humerus proksimalinde kırık fragman sayısına göre), son takipte fonksiyonel sonuç (öne elevasyon derecesi, eksternal rotasyon derecesi, internal rotasyon derecesi), son takipte VAS skoru (ağrı için vizual analog skalası) ve ameliyatından memnuniyeti, son takipte en az beş yıllık ortopedik cerrahi tecrübesi olan iki ortopedist tarafından radyolojik değerlendirme (AP ve Aksiller grafide gevşeme yok, <1mm gevşeme, 1-2mm gevşeme olması, tüberkulum majusta rezorbsiyon, glenoidte artrit bulgular ve heterotopik kemik oluşumu varlığı), ortalama takip süresi ve komplikasyonlar çimentolu ile çimentosuz uygulamalarda karşılaştırılarak not edildi (Tablo 1)[8].

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri, yaralanma mekanizmaları ve takip süreleri			
	Çimentolu HA	Çimentosuz HA	Toplam
<b>Hasta sayısı (n)</b>	14	8	22
<b>Ortalama yaş (yıl)</b>	79,5 (aralık, 75-88)	70 (aralık,67-76)	76,4 (67-88)
<b>Kadın (n)</b>	6	4	10
<b>Taraf (sağ/sol)</b>	8/6	5/3	13/9
<b>Yaralanma mekanizması (n)</b>			
Yüksekten düşme	2	1	3
Ev kazası	5	3	8
Trafik kazası	3	2	5
Yürürken basit düşme	4	2	6
<b>Kırık tipi (Neer ve ark. göre) (n)</b>			
Tip 3	4	1	5
Tip 4	8	7	15
<b>Ortalama takip süresi (ay)</b>	37	38,5	37

## İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 3 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Alt grup karşılaştırmaları için Bonferonni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Sonuçlar

Çalışmamızın kriterlerini karşılayan toplam 22 hasta (12 erkek, 10 kadın)(ortalama yaş: 76,4 yıl, aralık: 67-88) çalışmaya dahil edildi. 8 hastada çimentosuz, 14 hastada ise çimentolu hemiarthroplasti yapılmış ve ortalama takip süresi 38 ay idi. Ortalama öne elevasyon, eksternal rotasyon ve internal rotasyon derecesi çimentosuz hemiarthroplasti yapılan hastalarda daha iyi olmakla beraber her iki grup arasında fonksiyonel açıdan anlamlı fark bulunamadı. Yine çimentosuz hemiarthroplasti grubunda ortalama VAS skoru 0,87±1,12 iken çimentolu grupta ortalama VAS skoru 1,28±0,91 idi ve anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,33). Radyolojik değerlendirmede her iki grupta da 1'er hastada 1-2mm gevşeme bulgusu görülürken 20 hastada herhangi bir gevşeme bulgusu gözlenmedi. 6 hastada glenoidte artrit bulgular, 13 hastada heterotopik kemik oluşumu ve 3 hastada ise tüberkulumda rezorbsiyon saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu. 9 hasta ameliyatından memnun iken, 7 hasta yapılan ameliyattan memnuniyetsiz olduğunu belirtti ancak gruplar arasında fark yok idi (Tablo 2). Çimentolu ve çimentosuz hemiarthroplasti yapılan hasta gruplarında 1'er hastada periprostetik humeral kırık görülürken, çimentosuz grubunda 1 hastanın omuzunda sıkılık, çimentolu grubunda ise yine 1 hastada derin doku enfeksiyonu saptandı. Periprostetik humeral kırık saptanan hastada açık redüksiyon ve internal fiksasyon yapılırken, omuzunda sıkılık saptanan hastada ise anestezi eşliğinde kapalı manipülasyon uygulandı. Derin doku enfeksiyonu saptanan hastada 6 hafta antibiyoterapi sonrası iyileşme sağlanamaması nedeniyle protez çıkarıldı. Antibiyotikli

çimentoya protezin şekli verilerek oluşan boşluğa koyuldu ve enfeksiyon parametrelerinin gerilemesi üzerine reverse omuz protezi uygulandı.

**Tablo 2.** Hastaların fonksiyonel ve radyolojik değerlendirmesi

	Çimentosuz HA	Çimentolu HA	P değeri
<b>Fonksiyonel değerlendirme</b>			
Öne elevasyon (°) (mean)	96,25±32,48	73,57±27,06	p=0,110
Eksternal rotasyon (°) (mean)	27,5±15,58	20±10,56	p=0,165
Internal rotasyon (°) (mean)	6,25±4,43	3,21±2,48	p=0,110
<b>Radyolojik değerlendirme (AP veya Axiller grafide)</b>			
<1mm gevşeme	0	0	
1-2mm gevşeme	1	1	
tüberkulum majusta rezorbsiyon	1	2	
glenoidte artrit bulgular	4	2	
heterotopik kemik oluşumu	5	8	
<b>VAS skoru (mean)</b>	0,87±1,12	1,28±0,91	p=0,330
<b>Ameliyat memnuniyeti</b>			
Memnun	3	6	
Memnun değil	3	4	

## Tartışma

Boileau ve ark. [9] Neer tip 3 ve tip 4 proksimal humerus kırığı olan 60 hastada (61 omuz) çimentolu hemiarthroplasti cerrahisi yapmışlar ve öne elevasyonun ortalama 124,8 olduğunu eksternal rotasyonun ise ortalama 29 olduğunu belirtmişler ve tüberkulum majusta kaynama sağlanan hastalarda fonksiyonel sonucun daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Phadnis ve ark. [10] ise çimentolu ve çimentosuz humeral stem uygulanan revers omuz protezleri üzerinde çalışılmış 41 adet çalışmayı değerlendirdikleri derlemelerinde fonksiyonel sonuçlar arasında anlamlı fark olmadığını söylemişlerdir. Robert B ve ark. [11] ise total omuz artroplastisi yaptıkları 141 hastada çimentolu ile çimentosuz humeral stemi karşılaştırmışlar ve çimentolu humeral stem kullandıkları hastaların hayat kalitelerinin ve eklem hareket açıklıklarının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Harm W ve ark. [2] neer tip 4 proksimal humerus kırıklı 50 hastalık randomize prospektif olarak yaptıkları çalışmalarında 25 hastaya cerrahi uygulamazken 25 hastaya ise çimentolu omuz hemiarthroplastisi yapmışlardır. Bir yıllık takipleri

sonunda fonksiyonel olarak her iki grup arasında anlamlı fark bulamadıklarını belirtmişlerdir. Omuz artroplastileri sonrası fonksiyonel sonuçlar ile ilgili çeşitli çalışmalar olmakla beraber farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Omuz hemiarthroplastilerinde çimentolu ile çimentosuz humeral stem sonuçlarını karşılaştıran çalışma sayısı ise çok azdır. Bizim çalışmamız bu açıdan değerli olmakla beraber omuz hemiarthroplastisi yaptığımız hastalarda fonksiyonel açıdan çimentolu ve çimentosuz kullanılan humeral stemler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Omuz artroplastilerinde humeral komponentin gevşeme riski düşük olmakla beraber Sanchez-Sotelo ve ark. [12] omuz artroplastisi yaptıkları 43 hastanın 16'sında radyolusen çizgileri fark etmişler ve hastalarının %2'sinde gevşeme riski olduğunu belirtmişlerdir. Torrens C ve ark. [13] da benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Rahme ve ark. [14] ise romatoid artritli 24 hastanın 26 omuzunda uyguladıkları omuz artroplastisinde çimentolu ve çimentosuz humeral stem gevşemesini direk grafi ile yine radyolusen çizgilere bakarak karşılaştırmışlar ve iki yıllık takiplerinde gevşeme açısından belirgin fark olmadığını raporlamışlardır. Phadnis ve ark. [15] çimentolu ve çimentosuz humeral stem uygulanan omuz protezleri üzerinde çalışılmış 41 adet çalışmayı değerlendirdikleri derlemelerinde, çimentosuz humeral stemlerin daha sık migrasyona uğradıklarını, ancak gevşeme açısından aralarında fark olmadığını belirtmişlerdir. Raiss [16] 395 hastada yapılan omuz artroplastisi sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, 30 hastada çimentosuz, 36 hastada ise çimentolu omuz hemiarthroplastisi yaptıklarını belirtmişlerdir. Çimento kullanmadıkları humerularda stres şilding etkisi görüldüğünü belirtmişler ve hemiarthroplasti yaptıkları hiçbir hastalarında osteolizis saptamamışlardır. Yine çimentosuz humeral stem kullandıkları hastalarında gevşeme görmezken, çimentolu humeral stem kullandıkları bir hastalarında gevşeme görmüşlerdir. 7 hastada omuzda sıklık olduğunu belirtmişler ancak hangi grup hastada olduğuna dair bilgi vermemişlerdir. Bizim çalışmamızda her iki grupta 1'er hastada 1-2mm gevşeme bulgusu görülürken, 3 hastada tüberkulum majusta rezorbsiyon görüldü ancak radyolojik olarak anlamlı fark görülemedi. 1 hastamızda ise omuzda sıklık tespit edildi.

Phadnis ve ark. [15] 41 adet çalışmayı değerlendirdikleri derlemelerinde çimentolu humeral stemlerde enfeksiyon, sinir yaralanması ve tromboembolizm, riskin daha yüksek

olduğunu, ancak çimentosuz femoral stemlerde akromiyon kırıklarının daha az görüldüğünü raporlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise çimentosuz humeral stem yapılan bir hastamızda periprostetik kırık tespit edilirken, çimentolu humeral stem yapılan 1 hastamızda ise derin doku enfeksiyonu nedeniyle iki basamaklı revizyon cerrahisi yapıldı.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcıları retrospektif dizayn edilmiş bir çalışma olması, hasta sayımızın az olması, ameliyat raporlarında ayrıntılı bilgilere ulaşılamaması, hastalarımızın komorbiditelerinin belirtilememesi, ameliyat öncesi rotator kaf değerlendirmesinin yapılmaması, radyolojik değerlendirmenin grafi bazlı olması ve sadece iki ortopedist tarafından değerlendirilmiş olmasıdır.

### Çıkarımlar

Çok parçalı (Neer tip 3 ve 4) proksimal humerus kırığı sonrası hemiarthroplasti yapılan hastalarımızda çimentolu ve çimentosuz uygulamalarımızın fonksiyonel ve radyolojik sonuçları en az 2 yıllık takiplerinde benzer olarak bulunmuştur.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

### Kaynaklar

1. Baron JA, Barrett JA, Karagas MR. The epidemiology of peripheral fractures. *Bone* 1996; 18: 209-13.
2. Boons HW, Goosen JH, van Grinsven S, van Susante JL, van Loon CJ. Hemiarthroplasty for humeral four-part fractures for patients 65 years and older: a randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res* 2012 Dec; 470: 3483-91. doi: 10.1007/s11999-012-2531-0.
3. Schai P, Imhoff A, Preiss S. Comminuted humeral head fractures: a multicenter analysis. *J Shoulder Elbow Surg* 1995;4: 319-30.
4. Wijnman AJ, Roolker W, Patt TW, Raaymakers EL, Marti RK. Open reduction and internal fixation of three and four-part fractures of the proximal part of the humerus. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:1919-25.
5. Richard B. Jones, M.D. Hemiarthroplasty for Proximal Humeral Fracture. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 2013; 71: 60-3.
6. Hanson B, Neidenbach P, de Boer P, Stengel D. Functional outcomes after nonoperative management of fractures of the proximal humerus. *J Shoulder Elbow Surg* 2009 Jul-Aug; 18: 612-21.
7. Maier D, Jaeger M, Izadpanah K, Strohm P, Suedkamp N. Proximal humeral fracture treatment in adults. *Bone Joint Surg Am* 2014 Feb 5; 96: 251-61. doi: 10.2106/JBJS.L.01293.

8. Neer CS 2nd. Displaced proximal humeral fractures: I. Classification and evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52: 1077-89.
9. Boileau P, Winter M, Cikes A, Han Y, Carles M, Walch G, Schwartz DG. Can surgeons predict what makes a good hemiarthroplasty for fracture? *J Shoulder Elbow Surg* 2013 Nov; 22: 1495-506. doi: 10.1016/j.jse.2013.04.018.
10. Hadnis J, Huang T, Watts A, Krishnan J, Bain GI. Cemented or cementless humeral fixation in reverse total shoulder arthroplasty? a systematic review. *Bone Joint J* 2016 Jan;98-B(1):65-74. doi: 10.1302/0301-620X.98B1.36336.
11. Litchfield RB, McKee MD, Balyk R, et al. Cemented versus uncemented fixation of humeral components in total shoulder arthroplasty for osteoarthritis of the shoulder: a prospective, randomized, double-blind clinical trial-A JOINTS Canada Project. *J Shoulder Elbow Surg* 2011 Jun; 20: 529-36. doi: 10.1016/j.jse.2011.01.041.
12. Sanchez-Sotelo J, O'Driscoll SW, Torchia ME, Cofield RH, Rowland CM. Radiographic assessment of cemented humeral components in shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg* 2001; 10: 526-53.
13. Torrens C, Martínez-Díaz S, Ruiz A, Gines A, Cáceres E. Assessment of radiolucent lines in cemented shoulder hemiarthroplasties: study of concordance and reproducibility. *Int Orthop*. 2009 Feb; 33: 165-9. Epub 2007 Oct 17.
14. Rahme H, Mattsson P, Wikblad L, Larsson S. Cement and press-fit humeral stem fixation provides similar results in rheumatoid patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Jul;448:28-32
15. Phadnis J, Huang T, Watts A, Krishnan J, Bain GI. Cemented or cementless humeral fixation in reverse total shoulder arthroplasty? a systematic review. *Bone Joint J* 2016 Jan; 98-B(1): 65-74. doi: 10.1302/0301-620X.98B1.36336.
16. Raiss P, Edwards TB, Deutsch A, et al. Radiographic changes around humeral components in shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2014 Apr 2; 96: e54. doi: 10.2106/JBJS.M.00378.

Sorumlu Yazar: Ercan Şahin, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye  
E mail: dr\_erc\_sah@yahoo.com.tr



## Prematür adrenarşli olgularda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi

### *Evaluation of hematological parameters in cases with premature adrenarche*

Nurullah Çelik<sup>1</sup>, Emine Çamtosun<sup>2</sup>, İsmail Dündar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

<sup>3</sup>Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Malatya, Türkiye

Geliş Tarihi: 31.05.2018

Kabul Tarihi: 18.06.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.429250

### Öz

**Amaç:** Obez olmayan prematür adrenarşli olgularda hematolojik parametreleri değerlendirmek ve bu parametrelerin androjenlerle olan korelasyonlarını göstermektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma bir vaka kontrol çalışması olup hasta dosyaları retrospektif olarak araştırıldı. PA tanılı 6-9 yaş arası prepubertal 44 çocuk ile herhangi bir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyetleri benzer 45 çocuk çalışmaya dahil edildi. Gruplar arası hemogram parametreleri karşılaştırıldı, androjen düzeyleri ile olan korelasyonları değerlendirildi.

**Bulgular:** Vaka grubunda yaş ortalaması  $7,61\pm 1$  yıl iken kontrol grubunda  $7,42\pm 0,9$  idi, ( $p>0,05$ ). Vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında eritrosit sayıları ( $5,07\pm 0,22$ ,  $4,87\pm 0,31$ ;  $p<0,05$ ), Hemoglobin düzeyleri (Hgb) ( $13,77\pm 0,79$ ,  $12,89\pm 0,84$ ;  $p<0,05$ ), ortalama eritrosit hacmi ( $81,83\pm 3,73$ ,  $79,99\pm 3,74$ ;  $p<0,05$ ) ve eritrosit dağılım aralığı ( $12,71\pm 1,80$ ,  $13,56\pm 0,66$ ;  $p<0,05$ ) farklı idi. Ayrıca dehidroepiandrosteron-sülfat düzeyi ile Hgb düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardı ( $r=0,27$ ;  $p=0,03$ ).

**Sonuç:** Prematür adrenarşli olgularda daha yüksek Hgb ve eritrosit düzeyleri bu olgularda görülen androjen biyosentez basamaklarında erken hızlanmış fonksiyonel aktivite ile ilişkili olabilir. Bu konuda daha geniş vaka serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Prematür adrenarş, hemoglobin, eritrosit, dehidroepiandrosteron sülfat

## Abstract

**Aim:** To investigate hematological parameters in cases with non-obese premature adrenarche (PA) and to evaluate the correlations between this parameters and androgen levels

**Material and Method:** The study was a case-control study and the files of the patients was analysed retrospectively. Forty-four children with PA aged 6-9 years and their age and sex matched healthy controls (n=45) were included for the study. Hematological parameters between groups were compared and the correlations between this parameters and androgen levels were evaluated.

**Results:** The mean ages of the case (7.61±1) and control (7.42±0.9) groups were similar (p>0.05). When we compared between case and control groups, mean erythrocyte count (5.07±0.22, 4.87±0.31; p<0.05), hemoglobin (Hgb) levels (13.77±0.79, 12.89±0.84; p<0.05), mean corpuscular volume (81.83±3.73, 79.99±3.74; p<0.05) and red cell distribution wide (12.71±1.80, 13.56±0.66; p<0.05) were different. On the other hand, dehydroepiandrosterone sulfate level was positively correlated with Hgb levels (r=0.27; p=0.03).

**Conclusion:** Higher Hgb and erythrocyte levels in cases with PA may be partially explained with increased early and accelerated function in the androgen biosynthetic steps in this patients. Larger comprehensive studies with an increased number of cases in each group are needed to explore the alterations. early and accelerated function in the androgen biosynthetic steps.

**Keywords:** Premature adrenarche, erythrocyte, hemoglobin, dehydroepiandrosterone sulfate

## Giriş

Adrenarş adrenal bezin pubertesidir. Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmaksızın pubik/aksiller kıllanmanın başlaması prematür adrenarş (PA) olarak isimlendirilir [1]. Adrenal androjen öncülleri kortekste zona retikulariste sentezlenir. Dehidroepiandrosteron ve sülfat formu ile androstenedion en önemli adrenal androjen prekürsörleridir [2]. İzole PA'da adrenal androjen biyosentez basamaklarında erken hızlanmış fonksiyonel bir aktivite dikkati çekmektedir. Adrenarşın en tipik belirleyicisi serumda Dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-SO<sub>4</sub>) düzeyinin 40 µg/dl'nin üzerine çıkmasıdır. Adrenarşın başlangıcını ve kontrolünü sağlayan mekanizmalar henüz tam açıklık kazanmamıştır. Ancak 17-hidroksilaz/17,20-liyaz enzim aktivitesindeki artışla ilgili olabileceği öne sürülmektedir [3]. Ayırıcı tanıda geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, androjen üreten tümörler ve gerçek erken ergenlik dışlanmalıdır.

Androjenler etkilerini androjen reseptörleri üzerinden gösterirler. Bu reseptörler eritroblastlarda da bulunmaktadır [4]. Androjenler bu reseptörler üzerinden eritropoezi uyarırlar. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek hemoglobin (Hgb) düzeyleri ve erkek adolesanlarda

puberte esnasında Hgb düzeyindeki artış yüksek androjen düzeyleri ile izah edilmektedir [5,6]. Bu verilerden yola çıkılarak PA'lı olgularda eritrosit ve Hgb düzeylerinin yaş ve cinsiyetleri benzer kontrol grubuna göre daha yüksek olması beklenir. Ancak literatürde bu konunun araştırıldığı yalnızca bir çalışma vardır. Utriainen ve ark. [7] çalışmalarında PA'lı olgularda eritrosit sayısı ve Hgb düzeylerinin sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Prematür adrenarşli olgularda, metabolik sendrom, dislipidemi ve hiperinsülinemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri yaygın bir şekilde araştırılmış olmasına rağmen bizim bilgilerimize göre bu olgularda hematolojik parametrelerdeki değişiklikler yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, PA'lı olgularda hematolojik parametreleri karşılaştırmak ve bu parametrelerin androjen düzeyleri ile olan korelasyonlarını değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Eylül 2015-Eylül 2017 tarihleri arasında Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde muayene olan ve PA tanısı konulan 6-9 yaş arası hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak vaka grubu oluşturuldu (n=44). PA'lı olgularda; geç başlangıçlı KAH tanısını ekarte etmek için 17-OH-progesteron, total testosteron ve DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyleri

çalışılmaktadır. Ayrıca sağlam çocuk polikliniğine rutin kontrol amaçlı başvuran, aktif şikayeti olmayan ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyetleri benzer prepubertal olgulardan, vücut ağırlığı ve boy olmak üzere antropometrik ölçümleri düzgün olarak kayıt edilmiş ve hemogram düzeyi bakılmış olgular kontrol grubunu oluşturdu (n=45).

Vaka grubu için çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri;

- Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubik ve/veya aksiller kıllanma başlamış olması
- Prepubertal olmak; kızlarda meme gelişimi Tanner evre 1 olması, erkeklerde testis volümü <4 mL olması,
- Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi veya adrenal/gonadal tümör gibi hiperandrojenemiye neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması

Vücut ağırlığı, kalın giysiler ve ayakkabılar çıkarılarak seca marka dijital teraziyle; boy, ayaklar yan yana ve baş Frankfort düzleminde iken Harpenden stadiometre kullanılarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) [vücut ağırlığı (kg)/boy (m)<sup>2</sup>] formülü ile hesaplandı. Yaş ve cinsiyete göre hazırlanmış Türk toplum verilerini yansıtan çizelgelerde yapılan değerlendirme sonrasında VKİ'nin %95 ve üzeri olması obezite olarak kabul edildi [8] ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı.

Testosteron ve DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyleri Roche cobas®6000 analizör cihazı ile kemilüminesan yöntemi ile, 17-hidroxyprogesterone düzeyi Radio Immün Assay yöntemi (PC-RIA.MAS Stratec, Germany) ile ölçüldü. Hematolojik parametrelerden, eritrosit, lökosit, trombosit sayısı, Hgb, hematokrit (Hct), ortalama eritrosit hacmi (MCV) düzeyleri için EDTA'lı tüpe alınan kan Sysmex300 kan sayımı cihazı kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel Değerlendirme: Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15 kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) normal dağılıma uygunluğunun araştırılması amacıyla Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri ve grafiksel yöntemler kullanılmıştır. Nicel verilerin sunumu için ortalama, standart sapma, kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise yüzde değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesinde Chi-Square ( $\chi^2$ ) testi kullanılmıştır. Parametrik test koşullarının

sağlandığı nicel değişkenler, iki grubun karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplar Student's t testi kullanıldı. Korelasyon analizi yapılarak değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayıları kullanılarak değerlendirilmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak  $p < 0,05$  değeri kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 89 çocuğun 45'i vaka grubunu, 44'ü ise kontrol grubunu oluşturdu. Vaka grubundaki çocukların yaş ortalaması  $7,61 \pm 1$  yıl iken kontrol grubunda  $7,42 \pm 0,9$  idi. Gruplar arası yaş ortalaması benzerdi ( $p > 0,05$ ). Benzer şekilde cinsiyetler açısından da fark yoktu (%64,4 kız, %81,8 kız, sırası ile;  $p > 0,05$ ) (Tablo 1).

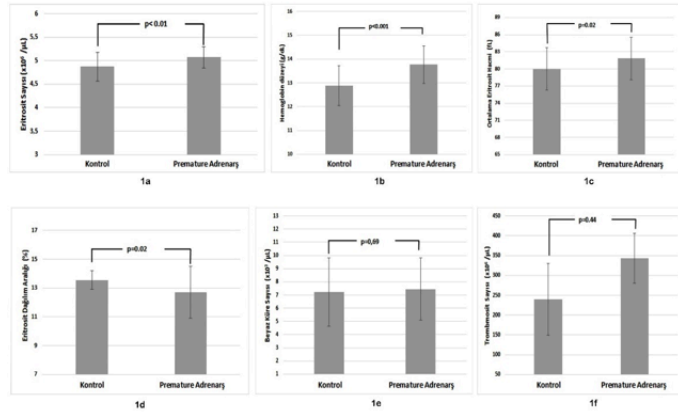
Çalışma gruplarında vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKİ ve VKİ-SDS açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülemedi ( $p > 0,05$  tüm karşılaştırmalar için). Ancak vaka grubu boy uzunluğu ( $126,3 \pm 7,2$  cm), kontrol grubu ile ( $122,8 \pm 7,5$  cm) karşılaştırıldığında anlamlı farklılık vardı ( $p = 0,03$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan olguların antropometrik ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Vaka	p
Yaş	$7,42 \pm 0,9$	$7,61 \pm 1,0$	0,38
Cinsiyet (%kız)	64,4	81,8	0,09
Vücut Ağırlığı (Kg)	$24,3 \pm 5,1$	$25,8 \pm 4,3$	0,13
Vücut Ağırlığı-SDS	$-0,4 \pm 0,9$	$0,17 \pm 0,8$	0,29
Boy (cm)	$122,8 \pm 7,5$	$126,3 \pm 7,2$	0,03
Boy SDS	$-0,03 \pm 1,03$	$0,28 \pm 0,94$	0,12
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	$15,4 \pm 1,77$	$16,1 \pm 1,63$	0,08
Vücut Kitle İndeksi - SDS	$-0,33 \pm 0,28$	$0,02 \pm 0,82$	0,09
Kan Şekeri	$87,93 \pm 6,07$	$86,65 \pm 7,52$	0,38
Lökosit Sayısı (x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	$7,23 \pm 2,59$	$7,45 \pm 2,35$	0,69
Eritrosit Sayısı (x10 <sup>6</sup> / $\mu$ L)	$4,87 \pm 0,31$	$5,07 \pm 0,22$	0,01
Trombosit Sayısı (x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	$239,87 \pm 90,72$	$343,09 \pm 63,34$	0,44
Hemoglobin düzeyi (g/dL)	$12,89 \pm 0,84$	$13,77 \pm 0,79$	<0,001
Ortalama Eritrosit Hacmi (fL)	$79,99 \pm 3,74$	$81,83 \pm 3,73$	0,02
Ortalama Eritrosit Dağılım Aralığı (fL)	$13,56 \pm 0,66$	$12,71 \pm 1,80$	0,02
Dehidroepiandrosteron-sülfat ( $\mu$ g/dL)	-	$100 \pm 67,01$	-
Total Testosteron (ng/dL)	-	$2,5 \pm 0,0$	-
17-OH-Progesteron (ng/mL)	-	$0,94 \pm 0,50$	-

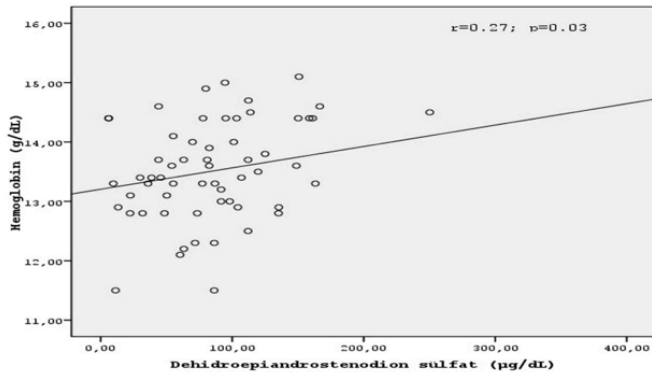
Gruplar arası hematolojik parametreler karşılaştırıldığında, vaka ve kontrol grubu beyaz küre sayıları ( $7,45 \pm 2,35$ ,  $7,23 \pm 2,59$  sırası ile;  $p > 0,05$ ), trombosit sayıları

(343,09±63,34x10<sup>3</sup>, 239,87±90,72 x10<sup>3</sup>; p>0,05) benzerken, eritrosit sayıları (5,07±0,22, 4,87±0,31; p<0,05), Hgb düzeyleri (13,77±0,79, 12,89±0,84; p<0,05) ortalama eritrosit hacmi (81,83±3,73, 79,99±3,74; p<0,05) ve eritrosit dağılım aralığı (12,71±1,80, 13,56±0,66; p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı idi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya alınan olguların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Androjen düzeyleri ile hematolojik parametreler arası korelasyonlar değerlendirildiğinde, DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyi ile Hgb düzeyi arasında pozitif bir korelasyon varken (r=0,27; p=0,03), (Şekil 2) diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 2).



Şekil 2. Hemoglobün düzeyi ile dehidroepiandrosteron-sülfat düzeyleri arasında korelasyon

Tablo 2. Prematür adrenarşli olguların (vaka grubu) androjen düzeyleri ile hematolojik parametreler arası korelasyonları

	DHEASO <sub>4</sub>		Total Testosteron		17- OH-Progesteron	
	p	r	p	r	p	r
RBC	0,49	0,08	0,59	0,07	0,07	0,22
Hgb	0,03	0,27	0,80	0,03	0,09	0,21
MCV	0,09	0,21	0,72	0,04	0,31	0,12
RDW	0,54	-0,79	0,48	0,09	0,27	0,13

## Tartışma

Çalışmamızda PA'lı olgularda ortalama eritrosit sayısı, Hgb düzeyi, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve eritrosit dağılım aralığı, her ne kadar normal sınırlar içinde olsa da, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı idi. Ayrıca vaka grubunda DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyi ile Hgb düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardı.

Androjenlerin eritropoz üzerine olan etkisi daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [9]. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek hemeoglobün düzeyleri, erkeklerde artmış androjen seviyeleri ile açıklanabilir. Öte yandan prepubertal kız ve erkek çocukların Hgb düzeyleri benzerken, puberte ile birlikte erkeklerde Hgb düzeyindeki artış androjen seviyesindeki artışa bağlıdır [10]. Kızlarda menstrüel kanama ile Hgb düzeyinin düşmesi bu farkın nedeni olamaz, çünkü Hgb düzeylerindeki farklılık amenoreik kadınlarda da devam etmektedir [11]. Kemik iliği yetmezliğinde androjen tedavisi ile Hgb düzeyleri artmakta, aksine prostat kanserinde androjen düzeylerini azaltıcı tedaviler Hgb düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır [12,13].

Daha önce yapılan çalışmalarda PA'lı çocuklarda DHEA-SO<sub>4</sub> düzeylerinin sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gösterilmiştir [14]. Çalışmamızda vaka grubunda daha yüksek Hgb ve eritrosit düzeyleri artmış DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyi ile ilişkili olabilir. Her ne kadar kontrol grubunda DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyi bakılmamış olsa da vaka grubunda ortalama düzey 100±67,01 µg/dL olup prepubertal normal değer olan 40 µg/dL düzeyinin üzerindedir. Ayrıca DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyinin Hgb düzeyi ile pozitif korele oluşu da bu hipotezi desteklemektedir. Ultrainen ve ark. [7] çalışmamıza paralel şekilde PA'lı çocuklarda Hgb ve eritrosit düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Öte yandan, Karunasena ve ark. [15] konjenital adrenal hiperplazisi olan kadınlarda Hgb düzeyinin androjen düzeyleri ile korele olduğunu göstermişler ve Hgb düzeyinin hastalık kontrolünde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Daha önce yapılan çalışmalarda prepubertal çocuklarda Hgb düzeyinin insulin-benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1) ve insulin-benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyi ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir [16]. Bu bulgu büyüme hormonu (BH)-IGF aksının Hgb düzeyinin düzenlenmesinde etkili olduğunun bir



göstergesidir. Navarro ve ark. [17] periton diyalizi ile tedavi gören kronik böbrek yetmezliği olan hastaların androjen tedavisi ile anemilerinin düzeldiğini göstermişler ve androjen tedavisinin BH-IGF aksı üzerinden etki ederek Hgb düzeylerini arttırdığını öne sürmüşlerdir. PA'lı çocuklarda prepubertal büyümede artış olduğu ve bu çocukların daha yüksek IGF seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir [18,19]. Bu veriler eşliğinde, PA'lı çocuklarda görülen eritrosit artışı, artmış IGF düzeylerinin bir sonucu da olabilir. Ancak bizim çalışmamızda IGF düzeyleri ölçülmediğinden, Hgb düzeyindeki artışın BH-IGF aksı ile olan ilişkisini değerlendiremedik.

Prematür adrenarş, her ne kadar masum bir durum olarak bilinse de, yapılan çalışmalarda bu çocuklarda kardiyometabolik bazı değişikliklerin de olabileceği gösterilmiştir [20]. Cebeci ve ark. [21] çalışmalarında PA'lı kızların daha yüksek total vücut yağ oranına sahip olduğunu göstermişlerdir. Yine ülkemizden yapılan bir çalışmada PA'lı çocuklarda kan lipid profilinin sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında total kolesterol LDL düzeyi ve aterosklerotik indeksin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [22]. Ayrıca PA'lı olgularda, bazal, uyarılmış insülin düzeyleri ve insülin direncinin bir göstergesi olarak HOMA-IR düzeyleri de bir çok çalışmaya konu olmuş ve çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır [2,23-25]. Mathew ve ark. [26] PA'lı olgularda karotis arter sonografik bulgularının karşılaştırıldığı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağlıklı kontrollerine göre daha yüksek bulmuşlar. Bu çalışmada örneklem sayısının az oluşu nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadığını düşünüyoruz. PA'lı olgularda görülen metabolik ve kardiyak değişikliklerin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Bizim kanaatimize göre bu olgularda görülen hafifçe artmış androjen (DHEA-SO4) düzeyleri tek başına kardiyometabolik değişiklikleri açıklayamaz. PA'lı olgularda görülen bu kardiyometabolik değişikliklerin ortak bir genetik yatkınlıkla ilişkili olabileceği speküle edilebilir. Her ne kadar PA'lı olgularda yeterince geniş çalışma olmasada tek nükleotid polimorfizimleri bu olgularda araştırılmış farklı sonuçlar elde edilmiştir [27-29].

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları; öncelikle retrospektif verilerden elde edilen bir vaka-kontrol çalışması olması ve vaka sayısının yetersiz oluşu nedeni ile elde edilen veriler sebep sonuç ilişkisini tam olarak açıklayamaz. Kontrol grubunda androjen düzeyleri çalışılmadığı için androjen düzeylerini karşılaştırma

şansımız olamadı. Son olarak eritropoetin düzeyi ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri bakılmadığından PA'lı olgularda artan eritrosit düzeylerinin bu parametrelerle olan ilişkisi ve androjen düzeyleri ile bu parametrelerin korelasyonları değerlendirilemedi. Vaka sayısının yetersiz oluşu da bir diğer zayıf yönüdür.

Sonuç olarak; bu çalışma ile PA'lı çocuklarda Hgb ve eritrosit düzeylerinin sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gösterilmiş olup bu bulgular, PA'lı olgularda görülen androjen biyosentez basamaklarında erken hızlanmış fonksiyonel aktivite ile açıklanabilir. Bu konuda daha geniş vaka serili ve BH-IGF aksının da değerlendirildiği geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

### Kaynaklar

1. Ghizzoni L, Milani S. The natural history of premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 5: 1247-51.
2. Voutilainen R, Jaaskelainen J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 145: 226-36.
3. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Street ME, Carrascosa A. Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty: evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing. *Fertil Steril* 1997; 67: 849-55.
4. Claustres M, Sultan C. Androgen and erythropoiesis: evidence for an androgen receptor in erythroblasts from human bone marrow cultures. *Horm Res* 1988; 29: 17-22.
5. Moriyama Y, Fisher JW. Effects of testosterone and erythropoietin on erythroid colony formation in human bone marrow cultures. *Blood* 1975; 45: 665-70.
6. Udupa KB, Crabtree HM, Lipschitz DA. In vitro culture of proerythroblasts: characterization of proliferative response to erythropoietin and steroids. *Br J Haematol* 1986; 62: 705-14.
7. Utriainen P, Jaaskelainen J, Voutilainen R. Blood erythrocyte and hemoglobin concentrations in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E87-E91.
8. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006; 95: 194-8.

9. Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 704-16.
10. Yip R, Johnson C, Dallman PR. Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 427-36.
11. Hendler ED, Goffinet JA, Ross S, Longnecker RE, Bakovic V. Controlled study of androgen therapy in anemia of patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 291: 1046-51.
12. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 914-9.
13. Grossmann M, Zajac JD. Hematological changes during androgen deprivation therapy. *Asian J Androl* 2012; 14: 187-92.
14. Celik N, Alp H, Camtosun E, Alp E, Celik S, Berk E. The Association between Premature Adrenarçe and Cardiovascular Risk May Be Greater than Expected. *Horm Res Paediatr* 2017; 870: 7-14.
15. Karunasena N, Han TS, Mallappa A, Elman M, Merke DP, Ross RJ, et al. Androgens correlate with increased erythropoiesis in women with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 19-25.
16. Anttila R, Koistinen R, Seppala M, Koistinen H, Siimes MA. Insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 as determinants of blood hemoglobin concentration in healthy subjects. *Pediatr Res* 1994; 36: 745-8.
17. Navarro JF, Mora C, Macia M, Garcia J. Randomized prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1537-44.
18. Liimatta J, Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J. Girls with a History of Premature Adrenarçe Have Advanced Growth and Pubertal Development at the Age of 12 Years. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 291.
19. Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J. Girls with premature adrenarçe have accelerated early childhood growth. *J Pediatr* 2009; 154(6):882-7.
20. Ibanez L, Diaz R, Lopez-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarçe: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10: 63-76.
21. Cebeci AN, Tas A. Higher body fat and lower fat-free mass in girls with premature adrenarçe. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 45-8.
22. Guven A, Cinaz P, Bideci A. Is premature adrenarçe a risk factor for atherogenesis? *Pediatr Int* 2005; 47: 20-5.
23. Utriainen P, Jaaskelainen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarçe. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4282-5.
24. Potau N, Williams R, Ong K, Sanchez-Ufarte C, de ZF, Ibanez L, et al. Fasting insulin sensitivity and post-oral glucose hyperinsulinaemia related to cardiovascular risk factors in adolescents with precocious pubarçe. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 756-62.
25. Ibanez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarçe. *Diabetologia* 1998; 41: 1057-63.
26. Mathew RP, Hernanz-Schulman M, Wang W, Saville B, Bremer A. Changes in carotid artery sonogram in premature adrenarçe. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 139-45.
27. Roldan MB, White C, Witchel SF. Association of the GAA1013-->GAG polymorphism of the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) gene with premature pubarçe. *Fertil Steril* 2007; 88: 410-7.
28. Kang MJ, Lee JS, Kim HY, Jung HW, Lee YA, Lee SH, et al. Contributions of CAG repeat length in the androgen receptor gene and androgen profiles to premature pubarçe in Korean girls. *Endocr J* 2017; 64: 91-102.
29. Yerges-Armstrong LM, Chai S, O'Connell JR, Curran JE, Blangero J, Mitchell BD, et al. Gene Expression Differences Between Offspring of Long-Lived Individuals and Controls in Candidate Longevity Regions: Evidence for PAPSS2 as a Longevity Gene. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 1295-9.

Sorumlu Yazar: Nurullah Çelik, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Sivas, Türkiye  
E-mail: celiknurullah@hotmail.com

## Mekonyumla boyalı amnionun peripartum etkileri ve perinatal sonuçlarla ilişkisi

### *Peripartum effects of meconium-stained amniotic fluid (MSAF) and relation to perinatal outcomes*

Hatice Akkaya<sup>1</sup>, Rahime Bedir Fındık<sup>1</sup>, Eyüp Gökhan Turmuş<sup>1</sup>, Yasemin Taşçı<sup>1</sup>, Esra Yaşar Çelik<sup>2</sup>, Salim Erkaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Özel Giresun Ada Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Giresun, Türkiye

<sup>3</sup>Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi:18.03.2018

Kabul Tarihi: 26.04.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.407330

### Öz

**Amaç:** Koyu mekonyum varlığında elektronik fetal monitorizasyonda fetal sıkıntı olup olmama durumuna göre travay özellikleri ile doğum sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, tersiyer bir merkezde Haziran-Eylül 2016 tarihlerinde 35-42 hafta arası sancılı gebelik endikasyonu ile doğum salonuna yatırılan ve koyu mekonyumlu amniyon sıvısı saptanan 107 gebenin klinik özellikleri ve doğum sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** İstatistiksel olarak doğumun gerçekleştiği gebelik haftası, yenidoğan cinsiyet, boy ve kilo, doğum şekilleri, düşük 5. dakika APGAR skoru ( $\leq 5$ ) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Ancak düşük 1. dakika APGAR skoru ( $\leq 5$ ) değerleri, acil şartlarda sezaryen olma ve yenidoğan yoğun bakım kabulü fetal distress grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0.037$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.002$ ).

**Sonuç:** Mekonyum varlığında elektronik fetal monitorizasyonla yakın takiple aktif travay yönetimi ve doğum indüksiyonu denenebilir. Ancak stres bulguları varlığında dikkatli olunmalıdır. Bu olgular kronik stresle ilişkili olarak artmış kötü perinatal sonuçlarla birliktedir. Artmış sezaryen oranları fetal sonuçların düzelmesinde yeterli olmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Apgar skoru, fetal sıkıntı, koyu mekonyum, mekonyumla boyalı amnion sıvısı, doğum sonuçları

### Abstract

**Aim:** To determine any possible relationship between fetal distress signs on electronic fetal monitoring and birth outcomes, in case of meconium stained amniotic fluid.

**Material and Method:** This retrospective cohort study included 107 pregnant women at the gestational age of 35-42 weeks, who were admitted to the labor room with signs of active labor process and meconium stained amniotic fluid leakage, between June and September 2016.

**Results:** There were no statistically significant difference between the groups in terms of gestational week at birth, gender of baby, birth length and weight, mode of delivery, and low 5th minute APGAR score ( $\leq 5$ ). However, low 1st minute APGAR score ( $\leq 5$ ) values, emergency cesarean delivery and neonatal intensive care unit admission were significantly higher in the fetal distress group ( $p=0.037$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.002$ , respectively).

**Conclusion:** Active labor management and induction of labor can be implemented with closely electronic fetal monitoring in the presence of meconium. However, the presence of stress findings should be taken into account. Cases with fetal distress findings are associated with increased poor perinatal outcomes in relation to chronic stress. Moreover, to choose cesarean section as the mode of delivery did not seem to improve perinatal outcomes.

**Keywords:** Apgar score, fetal distress, meconium stained amniotic fluid, thick meconium, perinatal outcome

## Giriş

Mekonyum fetüsün ilk dışkısidir. İntrauterin yaşam süresince fetüsün bağırsağında biriken materyalden oluşmaktadır. 1900'lü yıllarda fetüsün intrauterin dönemde tamamen steril bir ortamda bulunduğu düşünülmekteydi [1]. Günümüzde gebe ve fetüsün karşılıklı etkileşimiyle fetal bağırsak florasının oluştuğu savunulmaktadır [2]. Mekonyum gebenin florasından, beslenme özelliklerinden ve fiziki çevrede maruz kaldıklarından etkilenir. Bu sebeple farklı bileşimlerde olabilmektedir.

Mekonyum kokusuzdur, koyu kıvamlı, safra pigmenti içeriğiyle yeşil-siyah renktedir. Bileşiminde fetal ciltten dökülen materyal, lanugokılları, vernikskazeoza, amniyotik sıvı ve gastrointestinal sekresyonlar bulunmaktadır. Ayrıca kan grubuna özgü glikoproteinler, lipid ve protein içerir [3]. Mekonyumun fetüsün bağırsağında bulunması doğal fizyolojik bir süreçtir. Ancak bağırsak içeriğinin amniyotik kaviteye ilerlemesi riskli durumlarla ilişkilendirilmektedir [4]. Mekonyum, bazen amniyon sıvısında ultrasonografik bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Çoğu kez membranların rüptürüyle birlikte gözle görülebilir hale gelir ve hem sağlık ekibinde hem de gebede endişeye sebep olur [4].

Mekonyumla boyalı amniyonu olan yenidoğanların %20-33 'ünde solunum sıkıntısı ve %2-10'unda mekonum aspirasyon sendromu (MAS) gelişir [5,6]. Kronik hipoksi, intrauterin enfeksiyon ve asidoz, intrauterin stresle bağırsaktan mekonyumun pasajına ve sonrası fetüsün akciğere aspirasyonuna neden olabilir [6]. MAS, bulguları başka türlü açıklanamayan mekonyumla boyalı amniyon sıvısına sahip olan yenidoğanlarda görülen solunum sıkıntısı olarak tanımlanmaktadır [7].

MAS ve mekonyumla boyalı amniyon sıvısı sıklıkla postmatür ve doğum haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) yenidoğanlarda görülmektedir [8].

Mekonyumla boyalı amniyon sıvısı artmış perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Mekonyumun güven vermeyen fetal kalp hızı traseleri, düşük Apgar skorları, acil sezaryen, yenidoğan solunum sıkıntısı ve fetal ölümle ilişkili olduğu bulunmuştur [9,10].

Bu çalışmada amacımız; mekonyumla boyalı amniyon sıvısına sahip olguların elektronik fetal monitorizasyon bulgularına göre fetal streste olup olmama durumuyla doğum sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Böylece aktif travayda sıkça karşılaşılan bu durumun yönetiminde olguların klinik bileşenleri ve perinatal sonuçları göz önüne alınarak takipte dikkat edilecek parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada retrospektif olarak bir eğitim araştırma hastanesinde Haziran-Eylül 2016 tarihlerinde 35-42 hafta arası sancılı gebelik endikasyonu ile doğum salonuna yatırılan ve koyu mekonyumlu amniyon sıvısı saptanan 107 gebenin klinik özellikleri ve doğum sonuçları değerlendirildi. Çalışma protokolu için lokal etik komite onayı alınmıştır (Etik kurul numarası EK 34-27/06/2013) ve çalışmada Helsinki Deklerasyonu şartlarına uyulmuştur.

Çalışma popülasyonu spontan, vertex geliş, tekil gebelerden oluşturuldu. Doğum amaçlı travay takibine alınan, vajinal doğuma elverişli muayenesi olanlar, yatış ultrasonografisinde amniyon sıvısı normal sınırlarda bulunan, düşük riskli gebeler çalışmaya dahil edildi. İlk değerlendirmede çoğul gebelik, baş geliş hariç diğer fetal kısım gelişleri, maternal fetal enfeksiyon bulguları olan, gebelikle ilişkili hipertansiyon ve diyabeti bulunan olgular, fetal anomali yada amniyon sıvısının aşırı azlığı yada fazlalığı (oligohidroamniyos, polihidroamniyos) durumunda bulunan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Fetüsün iyilik halini test eden çeşitli yöntemler mevcuttur. Biyofizik profil, modifiye biyofizik profil, fetal hareket sayımı, kontraksiyon stres test başlıca tekniklerdir. Bu yöntemler elektronik fetal monitorizasyonu temel olarak ilave testler kullanılarak yapılmaktadır. Fetal distres "anne-plasenta-fetus" sisteminde akut veya kronik rahatsızlıkların sonucu gelişen bir durumdur. Fetal distres, doğum stresine fetüsün yanıtının elektronik fetal monitorizasyon bulgularına fetal kalp hızı değişimi olarak yansımadır [11].

Çalışmamızda fetal distres elektronik fetal monitorizasyonda anormal kalp hızı görülmesi olarak tanımlandı. Fetal monitorizasyonda geç deselerasyon ve/veya belirgin variabilite kaybı olan 52 olgu fetal distres grubu olarak belirlendi. Normal elektronik fetal monitorizasyon bulguları olan 55 olgu ise kontrol grubu olarak kabul edildi ve gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı.

Tüm olguların sosyo-demografik ve obstetrik özellikleri, maternal vücut kitle indeksi değerleri, gebelikte alınan kilo, sigara alışkanlıkları incelenmiştir. Sancılı gebelik tanısıyla yatış yapılan ve takipte kalın mekonyum saptanan bu olguların doğum özellikleri, doğum boy ve ağırlıkları, APGAR skorları, doğum şekilleri, acil sezaryen ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyaçları değerlendirildi.

İstatistik: İstatistiksel çalışma ve veri analizinde SPSS Windows 21.0 (SPSS Inc. IL, USA) programı kullanıldı.



Verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında independent samples t test, Mann Whitney U test ve Ki kare test kullanıldı. P değeri 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya katılan 107 olgunun yaş ortalaması  $26,9 \pm 5,8$  (18-41) idi. Olguların 59'u (%55,1) primigravida iken 48'i (%44,9) ikinci gebeliği ya da daha fazla doğum öyküsü mevcuttu. Olguların doğum salonuna kabul edildiğinde ki ortalama gebelik haftaları son adet tarihine (SAT) göre  $39,5 \pm 1,5$  (35-42) hafta idi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Elektronik fetal monitorizasyonda fetal distres varlığına göre grupların sosyo-demografik özellikleri

Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Fetal distres pozitif Grup 1 n=52	Kontrol grubu Grup 2 n=55	p değeri
Yaş (yıl)	$27.5 \pm 6.1$	$26.3 \pm 5.5$	0.29*
Gebelik sayısı	$2.2 \pm 1.5$	$1.8 \pm 1.1$	0.12*
Doğum sayısı	$0.9 \pm 1.2$	$0.5 \pm 0.8$	0.063*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$30.5 \pm 4.8$	$29.9 \pm 4.1$	0.52*
Gebelikte alınan kilo (kg)	$13.06 \pm 5.2$	$12.3 \pm 4.9$	0.49*
Sigara +/-	8/44	9/46	0.89*

\*p>0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Gebelerin vücut kitle indeksi değerleri ve gebelikte alınan toplam kilo özellikleri ve sigara kullanma alışkanlıkları her iki grupta benzerdi (p değerleri sırasıyla p=0.52, p=0.49, p=0.89). Mekonyumlu amniyon sıvısına sahip bu olguların %60.7'si başlangıç vajinal maunenede aktif doğum eyleminde idi. Serviks dilatasyonu 4 cm olduktan doğuma kadar geçen süre doğumun aktif evresi olarak tanımlandı [12].

Oksitosinle doğum augmentasyon (destekleme) yapılanların oranları fetal distres grubunda %36,5 iken kontrol grubunda %36,3 olduğu saptandı. Olguların travayda kalma süreleri ve hastanede kalma süreleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.79, p=0.61). Doğum şekillerine bakıldığında her iki grupta da sezaryen ile doğum neredeyse tüm olgulara uygulanmıştı (%97,2) Fetal distres grubundaki olgular acil koşullarda sezaryene alınırken, diğer grup gebelerde planlı sezaryen ile doğum gerçekleştirilmişti (p<0.0001) (Tablo2).

**Tablo 2.** Gruplara göre tüm olguların travay özellikleri

Özellikler	Fetal distres pozitif Grup 1 n=52	Kontrol grubu Grup 2 n=55	p değeri
Aktif eylem +/-	33/19	32/23	0.57*
Bishop skoru ( $\geq 6$ /diğer)	32/20	31/24	0.58*
İndüksiyon +/-	19/33	20/35	0.98*
Travay süreci (saat)	$7.8 \pm 11$	$7.3 \pm 8.1$	0.79*
Hastanede kalma süresi (saat)	$64.1 \pm 39.1$	$60,1 \pm 41,5$	0.61*
Doğum şekli (vajinal/sezaryen)	0/52	3/52	0.08*
Acil /Planlı C/S	47/5	1/54	<0.0001**

\*p>0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. \*\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

İstatistiksel olarak doğumun gerçekleştiği gebelik haftası, yenidoğan cinsiyet, boy ve kilosu, doğum şekilleri, düşük 5. dakika APGAR skoru ( $\leq 5$ ) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Olgular düşük 1. dakika APGAR skoru ( $\leq 5$ ), acil sezaryen olma, yenidoğan yoğun bakıma gidiş özellikleri açısından incelendiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık izlendi (p değerleri verilen sırası ile p=0.037, p<0.0001, p=0.002) (Tablo3).

**Tablo 3.** Elektronik fetal monitorizasyon özelliklerine göre düzenlenmiş gruplardaki gebelerin doğum sonuçları

Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Fetal distres pozitif Grup 1 n=52	Kontrol grubu Grup 2 n=55	p değeri
Yenidoğan kilo(gr)	$3314 \pm 479$	$3322 \pm 484$	0.93*
Yenidoğan boy(cm)	$50.2 \pm 2.5$	$50.6 \pm 1.9$	0.29*
Doğum haftası (hafta)	$39.4 \pm 1.3$	$39.6 \pm 1.6$	0.59*
Late term gebelik $\geq 41$ hafta	12 (%23.1)	19 (%34.5)	0.19*
Postterm gebelik $\geq 42$ hafta	5(%9.6)	3(%5.4)	0.51*
SGA varlığı +/-	10/42	5/50	0.12*
APGAR 1.minute $\leq 5$	8(%15.4)	2(%3.6)	0.037**
APGAR 5.minute $\leq 5$	2(%3.8)	0	0.14*
Bebek cinsiyeti (erkek/kız)	27/25	35/20	0.21*
YDYBU	8(%15.4)	0	0.002**

\*p>0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. \*\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

## Tartışma

Amniyon sıvısında mekonyum bulunması fetal maturasyon bulgusu olabileceği görüşü bulunmakla birlikte sıklıkla fetal stresin bir belirteci olarak kabul görmektedir [13,14]. Mekonyumla boyalı amniyon sıvısı doğum asifiksisi, sepsis, yenidoğan depresyonu, persistan pulmoner hipertansiyon, mekonyum aspirasyonu, nörolojik sekel ve ölüm gibi kötü perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmektedir [9,14].

Biz bu çalışmamızda amniyon sıvısında mekonyumun ilk olarak saptandığı dönemin özelliklerini inceledik. Mekonyumun aktif doğum eylemindeki gebeye, doğum süreci ve sonuçlarına etkisi olup olmadığını değerlendirdik.

Literatürde çalışmalar daha çok mekonyum aspirasyonu geliştikten sonra yenidoğanda gelişen morbidite ve mortalite üzerine odaklanmıştır. Biz koyu mekonyuma sahip tüm olgularımızın travay özelliklerini inceleyerek aralarından riskli olanların belirlenmesini hedefledik. Çalışmamız mekonyumlu ancak henüz doğum gerçekleşmemiş bu olguları elektronik fetal monitorizasyonda fetal sıkıntı olup olmama durumuna göre irdelemesi yönüyle literatürdeki ilk çalışmadır.

Mekonyum, perinatal dönemde etkileri nedeniyle başta gebe olmak üzere anne ve bebeği takip eden ekip için de endişe verici bir konudur [9,15]. Amniyon sıvısında mekonyum bulunması kötü gebelik sonuçlarıyla mı ilişkilidir? Koyu mekonyum fetal sıkıntı açısından ciddi bir önem taşır mı? Çalışmamızda bu sorulara cevap aranmıştır.

Hindistan da yapılan bir çalışmada mekonyumla boyalı amniyon sıvısı varlığını fetal iyilik halinde bozulma ve doğum stresini kaldırmayla ilgili oluşan kaygılar nedeniyle artmış sezaryen oranlarıyla ilişkili bulmuştur. Aynı çalışmada mekonyumla boyalı amniyon sıvısının postterm gebeliklerde daha sıklıkla görüldüğü ve olguların %20 'sinin düşük Apgar skoru ve %3,03'ünde MAS görüldüğünden bahsedilmektedir [15]. Bizim çalışmamızda postterm gebelik ve SGA'lı fetüs olma bakımından gruplar benzerdi. Leo Doherty ve ark. [16] çalışmalarında geç term gebeliği 41 haftanın üzerindeki gebelikler olarak sınıflamışlardır. Tüm gebeliklerin %14 geç term grubuna girmektedir. Ayrıca postterm gebelik 42 haftanın üzeri gebelik olarak tanımlanmıştır ve tüm gebeliklerin % 6'sı bu grupta yer alır. Postterm gebelik mekonyumun erken pasajı için önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızın literatürde bahsi geçen oranlardan daha fazla geç term ve postterm gebelikleri içerdiği gözlenmiştir. ( $\geq 42$  hafta %7,5 ve  $\geq 41$  hafta %28,9). Ancak iki grup arasında postterm olma durumu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.51$ ). Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranı fetal distres grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.002$ ). Takiplerimiz sonucu 4 olgu (%3,7) fetal solunum sıkıntısı ve 4 olgu (%3,7) MAS nedeniyle yenidoğan yoğun bakıma kabul edilmişti. Bizim çalışma popülasyonumuzda MAS gelişimi literatürle benzer olarak gözlenmiştir [5,17].

Literatürde kalın mekonyum varlığının 5 ile 7 kat artmış perinatal ölümle ilişkisi olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada kalın mekonyum fetal taşikardi, intrapartum fetal akselerasyon yokluğu MAS gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu monitorizasyon bulgularının varlığında doğumda ve sonrasında müdahale gerekecek bebek açısından dikkatli olunmalıdır [18]. Bizim olgularımızın elektronik fetal monitorizasyonda geç deselerasyon ve/veya variabilite kaybı olan fetal distres grubunun daha sıklıkla olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Birinci dakika APGAR skoru düşüklüğü, artmış fetal distres nedeniyle acil sezaryen oranları ve yenidoğan yoğun bakıma yatırılma ihtiyacında artış olması bu durumun kronik bir stresle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Aktif doğum eyleminde de olsa, elektronik fetal monitorizasyonda fetal distres olmasa da nihayetinde olgularımız için sezaryen ile doğum tercih edilmiştir. Kalın mekonyum gerek sağlık ekibinde oluşturduğu sıkıntılar gerekse acil sezaryen gereksinimi nedeniyle doğum şekli tercihlerini etkiler. Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda kalın mekonyum bulunmasına rağmen bazı olgularda vajinal doğum gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların sezaryen oranları bizim olgularımızın oranlarından daha düşüktür [9,13]. Bu çalışmalar daha önceki dönemlere ait olup günümüzde artan sezaryen oranları mediko-legal problemler dolayısıyla daha korumacı ve liberal sezaryen kararı verilmesiyle ilişkili olması muhtemeldir. Ancak sezaryen oranları artmasına rağmen mekonyum aspirasyonu ve olumsuz perinatal sonuçların önüne geçilemediği görülmektedir.

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılmış olması başlıca kısıtlılığdır. Bir diğer kısıtlılık da çalışmamızın düşük riskli gebelik popülasyonunda yapılmış olmasıdır. Yüksek riskli gebelikleri de içeren çalışmalarla mekonyum varlığının ek risk faktörleriyle perinatal doğum sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi ile daha farklı sonuçlara ulaşılabilir. Mekonyumun yenidoğanın akciğerine aspire edilmesiyle vazoaktif maddelerin uyarılması ve sitokinlerin salınımı ile kardiyovasküler ve inflamatuvar cevap oluşmaktadır [19]. Ayrıca hava yolu tıkanıklığı, kimyasal irritasyon, sürfaktan inaktivasyonu ve infeksiyon oluşumuyla akciğer hasarı oluşturur [20]. Kalın mekonyumun doğum depresyonu ile ilişkisini gösterecek amniyon sıvısı, fetüs ve gebeden alınacak materyalle kliniğe yansımalarının değerlendirildiği prospektif bir çalışma dizayn edilebilir.

## Sonuç

Mekonyumla boyalı amniyon sıvısı varlığı mekonyum aspirasyonu sendromu için bir risk faktörüdür. Amniyonda mekonyum bulunması halinde elektronik fetal monitorizasyonla yakın takip uygulanarak, aktif travay yönetimi ve doğum induksiyonu denenebilir. Ancak elektronik fetal monitorizasyonda fetal stres bulguları varlığında dikkatli olunmalıdır. Fetal distresli olgular düşük 1. dakika Apgar skoru değerleri, acil sezaryan oranları ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyaçları açısından artmış kötü perinatal sonuçlara sahiptir. Ayrıca sezaryen oranlarındaki artış fetal sonuçların düzelmesinde yeterli olmamıştır.

## Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

## Kaynaklar

1. Tissier, H. Recherches sur la flore intestinale des nourissons (etat normal et pathologique). Paris Thèses: University of Paris School of Medicine, Paris; 1900.
2. Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Research in microbiology 2008; 159: 187-93.
3. Rapoport S, Buchanan DJ. The composition of meconium: isolation of blood-group-specific polysaccharides. Abnormal composition of meconium in meconium ileus. Science 1950;112:150-3.
4. Balci BK, Goynumer G. Incidence of echogenic amniotic fluid at term pregnancy and its association with meconium. Archives of Gynecology and Obstetrics 2018;1: 1-4.
5. Whitfield JM, Charsha DS, Chiruvolu A. Prevention of meconium aspiration syndrome: an update and the Baylor experience. In Baylor University Medical Center Proceedings 2009; 22:128-31.
6. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome: an update. Pediatric Clinics 1998; 45:511-29.
7. Fanaroff AA. Meconium aspiration syndrome: historical aspects. Journal of Perinatology 2008; 28:3.
8. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. Obstetrics & Gynecol 1999;94:758-62.
9. Meydanli MM, Dilbaz B, Çalışkan E, Dilbaz S, Haberal A. Risk factors for meconium aspiration syndrome in infants born through thick meconium. Int J Gynecol Obstetr 2001;72: 9-15.
10. Özdemir R, Akçay A, Dizdar EA, et al. Mekonyum aspirasyon sendromu sıklığı ve prognostik faktörler: tek merkez deneyimi. Çocuk Sağ Hast Derg 2011;54:211-5.
11. Georgieva A, Payne SJ, Moulden M, Redman CW. Computerized intrapartum electronic fetal monitoring: analysis of the decision to deliver for fetal distress. In Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC Annual International Conference of the IEEE 2011;8:5888-91
12. Tilden EL, Lee VR, Allen AJ, Griffin EE, Caughey AB. Cost-Effectiveness Analysis of Latent versus Active Labor Hospital Admission for Medically Low-Risk, Term Women. Birth 2015;42:219-22
13. Matthews TG, Warshaw JB. Relevance of the gestational age distribution of meconium passage in utero. Pediatrics. 1979;64:30-1.
14. Rawat M, Nangia S, Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S. Approach to infants born through meconium stained amniotic fluid: Evolution Based on Evidence? AmJ Perinatol 2018 doi: 10.1055/s-0037-1620269. [Epub ahead of print]
15. Mundhra R, Agarwal M. Fetal outcome in meconium stained deliveries. J Clin Diagn Res 2013;7:2874-6.
16. Doherty L, Norwitz ER. Prolonged pregnancy: when should we intervene?. Current opinion in Obstetrics and Gynecology 2008;20: 519-27.
17. Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. J Perinatol 2009;29:497.
18. Rossi EM, Philipson EH, William TG, Kalhan SC. Meconium aspiration syndrome: intrapartum and neonatal attributes. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1106-10.
19. Sienko A, Altshuler G. Meconium-induced umbilical vascular necrosis in abortuses and fetuses: a histopathologic study for cytokines. Obstetr & Gynecol 1999;94:415-20.
20. Ghidini A, Spong CY. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. American Journal of Obstetr & Gynecol 2001;185: 931-8.

Sorumlu Yazar: Hatice Akkaya, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Hamamönü, Ankara, Türkiye  
E-mail: doktorhakkaya@gmail.com

## H1 ve H2 reseptör antagonistlerinin kan gazı üzerine etkisi

### *Effect of H1 and H2 receptor antagonists on blood gas*

Selma Karaahmetoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği, Ankara, T¼rkiye

Geliş Tarihi: 07.07.2018

Kabul Tarihi: 30.07.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.441553

### z

**Amaç:** Histamin organizmada yaygın olarak bulunan bir amindir. H¼crelerin histamine yanıtları sitoplazmada bulunan H1 ve H2 reseptörleri ile sağlanır. Bu çalışmada organizmada yaygın olarak bulunan histamin reseptörlerinin ilaçlarla bloke edilmesinin böbrek akciğer ve hemoglobin aracılığı ile çok dar aralıktaki dengede tutulan kan gazı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** alışma 1988-1989 yılları arasında Ankara Numune Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği'ne yatarak tedavi gören 25 peptik ülser, 10 alerji, 10 kan gazını etkilemeyen farklı hastalık nedeniyle yatan 25 kadın 20 erkek olgu alındı. Alerji nedeniyle yatan hastalara H1 ve peptik ülser hastalarına H2 reseptör antagonistleri olağan tedavi dozunda intravenöz uygulandı. Uygulamadan önce ve uygulamadan 1 saat sonra kan gazı örnekleri alınarak değerlendirme yapıldı. Kontrol grubuna ilaç verilmeksizin 1 saat ara ile kan gazı değerlendirmesi yapıldı.

**Bulgular:** H1 reseptör antagonistlerinin pH, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, BEB, BEcf değişimi istatistiksel olarak anlamsız bulunurken (p>0.05), pCO<sub>2</sub> değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşme (ilaç öncesi 36,01±4,023; ilaç sonrası ortalama pCO<sub>2</sub> 34,42±3,72 p<0.05) saptandı. H2 reseptör antagonisti uygulamasında ise pCO<sub>2</sub> ve pO<sub>2</sub> değişiminde istatistiksel olarak anlamlı değerlik bulunmazken, pH (<0.05), HCO<sub>3</sub> (p<0.001), BEB (p<0.01) ve BEecf (p<0.01) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artma bulundu.

**Sonuç:** Histamin reseptör antagonisti ilaçlar kan gazı parametrelerinde antagonize ettikleri reseptörlere bağlı olarak patolojik sınırlarda olmayan değerlişlere neden olabilirler. Ancak kan gazında değerlişime neden olan klinik durumlarda ciddi problem yaratıp yaratmayacakları hakkında yorum yapabilmek için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** H1 ve H2 reseptör antagonisti, kan gazı, etki



## Abstract

**Aim:** Histamine is a common anhydrous substance in the organism. Histamine responses of the cells were found in the cytoplasm of H1 and it is provided by H2 receptors. In the IBU study, it was aimed to investigate the effect of drug-blocking of histamine receptors commonly found in organism on blood gas, which is maintained in a very narrow range with kidney lung and hemoglobin.

**Material and Method:** Between 1988-1989, 25 female and 20 male patients who were hospitalized in Ankara Numune Hospital 1st Internal Medicine Clinic were included in this study. H1 and peptic ulcer patients received H2 receptor antagonists intravenously at the usual treatment dose and blood gas samples were taken before and 1 hour after administration. Blood gas evaluation was performed in the control group at 1 hour interval without drug administration.

**Result:** The change of pH, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, BEB, BEcf of H1 receptor antagonists was statistically insignificant (p>0.05) while pCO<sub>2</sub> value was statistically significant (36.01+4.023 before treatment, 34.42+3.72 p<0.05 after treatment). H2 receptor antagonist administration showed statistically insignificant change in pCO<sub>2</sub> and pO<sub>2</sub> levels but statistically significant increase in pH (<0.05), HCO<sub>3</sub> (p<0.001), BEB (p<0.01) and BEcf (p<0.01).

**Conclusion:** Histamine receptor antagonist drugs may cause changes to the blood gas parameters that are not pathological depending on the receptors to which they are antagonized. However, there is a need for more extensive work to comment on whether or not they will cause serious problems in clinical situations that cause change in blood gas.

**Keywords:** H1 and H2 receptor antagonist, blood gas, effect

## Giriş

Histamin organizmada yaygın olarak bulunan bir amindir. Histamine L-histidin(HDC) dekarboksialaz enzim tarafından l-histidinden oluşur. Histamin ekspresyonu glukokortikoid, intrasellüler cAMP, kalsiyum iyonları, protein kinaz C aktivitesi ile düzenlenir [1-4]. Hücrelerin histamine yanıtları sitoplazmada bulunan H1 ve H2 reseptörleri ile sağlanır [5-11]. Ancak günümüzde histamin reseptör sayısı dörte (H1R, H2R, H3R, H4R) çıkmıştır [12-15]. Histamin reseptörleri 7-transmembran G protein-coupled reseptör ailesinde yer alır. Bilinen bütün histamin reseptör alt tipleri klinik farmakoterapide kullanılır [16-18]. Bazı organlarda örneğin mast hücrelerde H1 reseptörü varken bazı organlarda örneğin paryetal hücrelerde H2 reseptörü bulunur. Kan damarlarında ise hem H1 hem de H2 reseptörü vardır [19-21]. Histamin reseptör antagonistlerinin etkileri; H1 ve H2 reseptörlerinin yoğun bulunduğu organlara bağlı olarak, antagonize edebilme özelliklerine göre değişir [19,20]. H1 reseptör antagonistleri hipotansiyon, kapiller permeabilitede artma, bronkodilatasyon, vazodilatasyon, barsak tonüs ve motilitesinde artma, ürtiker ve anjiyonörotik ödemi engelleme gibi spesifik etkileri yanı sıra nonspesifik olarak uykusuzluk, huzursuzluk, lokal anestetik etki

yaparlar. H2 reseptör antagonistleri ise midenin bazal ve gıdalarla provoke asit salgısını inhibe ederler [21,22]. H3 reseptörleri histamin içeren nöronlarda bulunur, histamin sentez ve salınımının feedback inhibisyonuna aracılık eden presinaptik oto reseptör olarak hareket eder [23]. H4 reseptörleri gen yapısı sinyal iletimi yönünden H3 reseptörlerine benzer ancak beyinde daha az bulunur. Yoğun olarak hematopoetik hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir [24]. Dört histamin reseptörü olmasına karşın günümüzde de tedavide kullanılanlar H1 ve H2 reseptör antagonistleridir [5,25]. Organizmada pH 7.35-7.45 aralığında tutulmaya, asit ve alkali yükselmesi yada düşmesi hücre içi ve dışı tampon sistemi ile dengelenmeye çalışılır [22]. Günümüzde kullanılan ilaçların bazıları hafiften ciddiye kadar değişen metabolik asidoz [26], alkaloz [27] ve özellikle anestetik ajanlar da solunumsal asidoz ve alkalozu neden olmaktadır. Bu çalışmada organizmada yaygın olarak bulunan histamin reseptörlerinin ilaçlarla bloke edilmesinin böbrek, akciğer ve hemoglobin aracılığı ile çok dar aralıkta dengede tutulan kan gazı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 1988-1989 yılları arasında Ankara Numune Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği'ne yatarak tedavi gören 25

peptik ulcus, 10 alerji, 10 kan gazını etkilemeyen farklı hastalık nedeniyle yatan 25 kadın 20 erkek olgu alındı. Peptik ulcus tanısı öyküde periyodik açlık ağrısı olan baryumlu mide-duodenum grafisinde niş saptanması ile konuldu. Çalışmaya alınma kriteri peptik ülser tanısı konulan hastaların daha önce H1 ve H2 reseptör antagonisti ve antiasit kullanmamış olması ile kan gazını etkileyecek hastalığı olmaması idi. Hastaların yaşı, kilosu, kullanılan ilaçların dağılım ve eliminasyon kinetikleri bilinmediği için değerlendirmeye alınmadı. İlaç uygulaması alerji hastalarına H1 (difenhidramin) ve peptik ülser hastalarına H2 reseptör antagonistleri (simetidin) olağan tedavi dozunda intravenöz uygulandı ve uygulamadan önce ve uygulamadan 1 saat sonra kan gazı örnekleri alınarak değerlendirme yapıldı. Kontrol grubuna ilaç verilmeksizin 1 saat ara ile kan gazı örneği alındı. Kan gazı değerlendirilmesi IL 1312 Computerised Blood

Gase Manager (model 1985) ve AVL Automatic Blood Gase System (Model 1979-1980) ile yapıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Student-t test ve Paired-t testi kullanıldı,  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

H1 reseptör antagonisti uygulanan 5 erkek 5 kadın hastanın ortalama pH düzeyi ( ilaç öncesi ortalama pH 7,394  $\pm$  0,522, ilaç uygulamasından 1 saat sonrası ortalama pH 7,417  $\pm$  0,541);  $pO_2$  (sırasıyla 88,4  $\pm$  4,88, 89,2  $\pm$  6,14);  $HCO_3$  (sırasıyla 21,724, 21,96  $\pm$  3,82); BEB ( sırasıyla -1,25  $\pm$  3, -0,96  $\pm$  4,92); BEcf (sırasıyla -1,69  $\pm$  3,14, -0,94  $\pm$  4,02) değerlerine bakıldı. Sonuç olarak; pH,  $pO_2$ ,  $HCO_3$ , BEB, BEcf değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ );  $pCO_2$  değeri ise istatistiksel olarak anlamlı (ilaç öncesi 36,01  $\pm$  4,023, ilaç sonrası ortalama  $pCO_2$  34,42  $\pm$  3,72  $p < 0.05$ ) düşme tespit edildi. Sonuçlar Tablo 1’de özetlenmiştir

**Tablo 1.** H1 reseptör antagonisti uygulanan olgularda değerler

	PH	pCO2	O2	HCO3	BEB	BEcf
Başlangıç	7,392 $\pm$ 0,522	36,01 $\pm$ 4,02	88,40 $\pm$ 4,88	21,72 $\pm$ 4	-1,23 $\pm$ 3	-1,69 $\pm$ 3,14
1 saat sonra	7,417 $\pm$ 0,541	34,42 $\pm$ 1,72	89,20 $\pm$ 6,14	21,96 $\pm$ 3,82	-0,96 $\pm$ 3,92	-0,94 $\pm$ 4,02
P değeri	$P > 0.05$	$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$

H2 reseptör antagonisti uygulanan 11 erkek 14 kadın hastanın ortalama pH düzeyinde normal sınırlar içerisinde kaldı ancak yükselme istatistiksel olarak yükselme anlamlı (sırasıyla ilaç öncesi ortalama pH 7,375  $\pm$  0,0361, ilaç uygulanmasından 1 saat sonrası ortalama pH 7,390  $\pm$  0,028,  $p < 0.05$ ) bulundu. H2 reseptör antagonistinin kan gazı üzerine en anlamlı değişimi  $HCO_3$  üzerinde oldu. Test başlangıcında ortalama  $HCO_3$  22,25  $\pm$  2,74, ilaç uygulama

sonrası 23,38  $\pm$  2,43  $p < 0.001$  idi. BEB ve BEcf değişimleri de anlamlı olarak yükselme saptandı. Ölçülen  $pO_2$  (sırasıyla 88,23  $\pm$  7,93, 88,6  $\pm$  4,83) ve  $pCO_2$  (sırasıyla 37,17  $\pm$  3,72, 37,9  $\pm$  2,94  $p < 0.05$ ) değerlerinde değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlar Tablo 2’de özetlenmiştir.

Kontrol grubunun kan gazı değerleri Tablo 3’te özetlendiği şekilde değişim olmamıştır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 2.** H2 Reseptör antagonisti uygulanan hastaların kan gazı değerleri

	pH	pCO2	Po2	HCO3	BEB	BEcf
Başlangıç	7,375 $\pm$ 0,362	37,172 $\pm$ 2,94	82,39 $\pm$ 9,45	22,35 $\pm$ 2,74	-1,92 $\pm$ 2,83	-2,812 $\pm$ 3,18
1 saat sonra	7,390 $\pm$ 0,288	37,90 $\pm$ 2,94	81,92 $\pm$ 9,84	23,38 $\pm$ 2,43	-0,864 $\pm$ 2,46	-1,756 $\pm$ 2,78
P değeri	$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.001$	$P < 0.01$	$P < 0.01$

**Tablo 3.** Kontrol grubu kan gazı değişimi

	pH	pCO2	Po2	HCO3	BEB	BEcf
Başlangıç	7,373 $\pm$ 0,027	37,28 $\pm$ 1,416	87,30 $\pm$ 7,92	21,76 $\pm$ 1,94	-2,12 $\pm$ 1,97	-3,28 $\pm$ 2,19
1 saat sonra	7,374 $\pm$ 0,021		88,60 $\pm$ 4,83	21,32 $\pm$ 1,73	-2,53 $\pm$ 1,74	-1,7 $\pm$ 1,96
P değeri	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$
T değeri	0.464	0.382	0.331	0.300	0.314	0.328

## Tartışma

Histamin organizmada yaygın olarak bulunan bir amindir. Histamin ekspresyonu glukokortikoid, intrasellüler cAMP, kalsiyum iyonları, protein kinaz C aktivitesi ile düzenlenir. (1-4). Hücrelerin histamine yanıtları sitoplazmada bulunan H1 ve H2 reseptörleri ile sağlanır [5-11]. Ancak 1999 yılından itibaren H3 ve H4 reseptörleri de saptanmıştır. (12-15). Buna karşın ilaç olarak bu güne kadar sadece H1 ve H2 reseptör antagonistleri kullanılmaktadır (25). Günümüze kadar yapılan literatür taramasında histamin reseptör antagonistlerinin kan gazı ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamıştır.

Dale ve ark. [22] kedi ve köpeklere histamin enjeksiyonu sonrasında şok tablosunun oluştuğunu gösterdiler. Wallace ve ark. [28] histamin enjeksiyonu sonrası plazma bikarbonatında artma olduğunu göstermiş, ancak Underhill ve ark. [29]'nın yaptığı çalışmada diğer şoklardan farklı olarak histamine bağlı şok tablosunda CO<sub>2</sub> in düşmediği gösterilmiştir.

Alma Hiller [30] histamin enjeksiyonu sonrası histaminin asid baz metabolizması üzerine yaptığı etkiyi araştırdığı çalışmada; histamin enjeksiyonu sonrası pH ve pCO<sub>2</sub> düşme olduğunu gösterdi. Bu etkinin histaminin tükürük, mide ve pankreastaki sekresyonu artırıcı etkisine bağlı olabileceğini öne sürmüştür. Ancak bizim çalışmamızda H1 reseptör antagonisti sonrası pCO<sub>2</sub> de azalma gözlemlendi. Bulunan bu sonuç H1 reseptör antagonistlerinin akciğerlerde buluna histamin reseptörlerinin antagonize edilmesine bağlanmıştır. Histamin reseptörlerinin akciğerlerde varlığı ilk kez 1927 yılında Best ve ark. [31] tarafından gösterilmiştir. H1 reseptör antagonistleri histaminin H1 reseptörleri aracılığı ile hem vagal refleksi uyandır hem de bronkokonstriktör endojen madde olan tromboxan A, prostoglandin F salınımını inhibe ederek bronkokonstriksiyon yapar. Bununla beraber histaminin damar çevresindeki mast hücrelerinde yoğun şekilde olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [10,21,22] ve H1 reseptör antagonistleri de mast hücrelerinden salınan histamini antagonize ederek pulmoner arterde vazodilatasyon yapar [32,33].

Çalışmamızda H1 reseptör antogonisti uygulaması sonrası pCO<sub>2</sub> değerindeki istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır. Bu değişimin yanı sıra diğer kan gazı parametreleri üzerine hiçbir etkisi olmamıştır. Bunun nedeni histaminin H1 reseptörü aracılığı ile akciğerde yapmış olduğu bu etkilerin bloke edilmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

H2 reseptör antagonisti uygulanması ise pCO<sub>2</sub> değerinde değişime neden olmazken HCO<sub>3</sub> düzeyinde ve metabolik

değişikliklere bağlı olarak bir litre kandaki artmış yada azalmış asit-baz miktarının değişimini gösteren BEB değerinde ve BEcf değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselmeye neden olmuştur. Alma Hiller [30] yaptığı çalışmada histamin enjeksiyonu sonrası idrarla bikarbonat atılımında artma olduğunu göstermiştir. Bunun nedenini histaminin paryetal hücrelerden asit atılımını artırarak böbreklerden alkali absorpsiyonunun azalması olabileceği teorisini ileri sürmüştür. Bizim çalışmamızda; H2 reseptör antagonisti uygulaması sonrası kanda HCO<sub>3</sub> değerindeki artış paryetal hücrelerden salınan asit volümünden bağımsız olarak histaminin böbreklerden idrarla HCO<sub>3</sub> artırıcı etkisi olduğunu ve bu etkisini H2 reseptörleri aracılığı ile yaptığını bize düşündürmüştür. Çünkü kan gazı tampon sistemindeki solunum sistemine ait parametrelerde bir değişim görülmemiştir. Belki de idrarla bikarbonat atılımını artırıcı etkisi H2 reseptörleri ile meydana gelirken, H1 reseptörleri idrarla bikarbonat atılımını azaltmaktadır. H2 reseptörünün bloke edilmesi H1 reseptör etkisini baskın hale getirmiş olabilir. Ancak bu çalışma ilaç olarak kullanılan histamin reseptör antagonistlerinin kan gazı üzerine etkisini araştıran literatürdeki ilk ve tek çalışma olup çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısı azlığı, idrar pH'sının takip edilmemiş olması, kan gazı değerlendirmesinin 1 saat ile sınırlandırılmış olmasıdır.

Sonuç olarak; histamin reseptör antagonisti ilaçlar kan gazı parametrelerinde antagonize ettikleri reseptörlere bağlı olarak patolojik sınırlarda olmayan değişimlere neden olabilirler. Ancak kan gazında değişime neden olan klinik durumlarda ciddi sorun oluşturup oluşturmayacakları hakkında yorum yapabilmek için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır

## Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

## Teşekkür

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen merhum Yavuz Erkoçak hocama saygılarımla.

## Kaynaklar

1. Höcker M, Henihan RJ, Rosewicz S, et al. Gastrin and phorbol 12-myristate 13-acetate regulate the human histidine decarboxylase promoter through Raf-dependent activation of extracellular signalregulated kinase-related signaling pathways in gastric cancer cells. J Biol Chem 1996; 272: 27015-24.
2. Höcker M, Zhang Z, Koh TJ, Wang TC. The regulation of histidine decarboxylase gene expression. Yale J Biol Med 1996; 69: 21-33.

3. Höcker M, Zhang Z, Merchant JL, Wang TC Gastrin regulates the human histidine decarboxylase promoter through an AP-1-dependent mechanism. *Am J Physiol* 1997; 272: 822-30.
4. Ichikawa A, Sugimoto Y, and Tanaka S. Molecular biology of histidine decarboxylase and prostaglandin receptors. *Proc Jpn Acad, Ser B, Phys Biol Sci* 2010; 86: 848-66.
5. Flynn SB, Gristwood RW, Owen DAA. Differentiation of the roles of histamine H1 and H2 receptors in the mediation of the effects of histamine in the isolated working heart of the quinea pig. *Br J Pharmacol* 1977; 65: 127-37.
6. Ash AS, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol Chemother* 1966; 27: 427-39
7. Carpenter DO, Gaubatz GL. H1 and H2 histamine receptors on aplasia neurons. *Nature* 1973; 254: 343.
8. Borchard D, Hafner D. Electrophysiological characterization of histamine receptors subtypes in mammalian heart preparation. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol* 1986; 334: 294-302.
9. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons ME. Definition and antagonism of histamine H1 receptors. *Nature* 1972; 236: 385-90.
10. El-Acked TM, Brody MJ. Evidence for mast cell histamine in the vascular wall, blood vessels 1975; 12: 181.
11. Anton AH, Sayre DF. A modified fluorimetric procedure for tissue histidine and its distribution in various animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1969; 166: 285.
12. Esch IJ, Thurmond RL, Jongejan A, Leurs R. The histamine H4 receptor as a new therapeutic target for inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 462-9.
13. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 41-53.
14. Leurs R, Chazot PL, Shenton FC, Lim HD, de Esch IJ. Molecular and biochemical pharmacology of the histamine H4 receptor. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 14-23.
15. Seifert R, Strasser A, Schneider EH, Neumann D, Dove S, Buschauer A. Molecular and cellular analysis of human histamine receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34: 33-58.
16. Kobilka BK and Deupi X. Conformational complexity of G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 397-406.
17. Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. Diversity and modularity of G protein-coupled receptor structures. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 17-27.
18. Venkatakrishnan AJ, Deupi X, Lebon G, Tate CG, Schertler GF, Babu MM. Molecular signatures of G-protein-coupled receptors. *Nature* 2013; 494: 185-94.
19. Reinhardt D, Borchard UH. H1 receptor antagonists: comparative pharmacology and clinical use. *Clin Wochenschr* 1982; 60: 983-90.
20. Levi R, Capurro N, Lee CH. Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors: sensitivity to H1 and H2 receptor agonists and antagonists. *Eur J Pharmacol* 1975; 30: 328-35.
21. Corbic M, Munoz C, Dumont M, Erlinger S. Effect of systemic pH, pCO<sub>2</sub> and bicarbonate. *Concentration* 1985; 5: 594-9.
22. Dale HH. Conditions which are conducive to the production of shock by histamine. *British J Experimental Pathol* 1920; 1: 103-14.
23. Tiligada E, Zampeli E, Pharm B, Stark H. Histamine H3 and H4 receptors as novel drug targets. *J Expert Opin Investigational Drugs* 2009; 10: 1519-31.
24. Leurs R, Hough LB, Blandina P, Haas HL. Chapter 16-Histamine. In *Basic Neurochemistry*, 8th ed; Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL. Academic Press: New York, NY, USA, 2012; 323-41.
25. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139-50.
26. Pham AQT, Richie Xu LH, Moe OW. Drug-induced metabolic acidosis [version 1; referees: 3 approved] *F1000 Research* 2015; 4: 2-13
27. Mitchell L, Kamel HS, Kamel MD. *Nephrology Secrets (Third Edition)* 2012; 595-604.
28. Wallace GB, Pellini EJ. Society for Experimental Biology and Medicine (New York NY). *Proc Soc Exper Biol Med* 1920; 21: 18:115.
29. Underhill FP, Ringer M. Studies on the physiological action of some protein derivatives IX. Alkali reserve and experimental shock. *J Biol Chem* 1921; 48: 533.
30. Hiller A. The effect of histamine on the acid-base balance. *J Biol Chem* 1927; 3: 833-46.
31. Best CH, Dale HH, Dudley HW, Thrpe WV. The nature of the vasodilator constituents of certain tissues. *J Physiol* 1927; 62: 397.
32. Chand N. Distribution and classification of airway histamine receptors: the physiological significance of histamine H1 receptors. *Adv Pharmacol Chemother* 1980; 17: 103.
33. Lindgren BR, Grunström N, Andersson RGG. Comparison of the effects of clonidine and guanfacine on the histamine liberation from human mast cells and basophils and on the human bronchial smooth muscle activity. *Arzneim Forsch Drug Resp* 1987; 37: 551-3.

Sorumlu Yazar: Selma Karaahmetoğlu, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği, Talatpaşa Blv, No: 44, 06230, Altındağ, Ankara, Türkiye  
E-mail: selmakaraahmetoglu@hotmail.com



## Guillain-Barré sendromunda mevsimsel özellikler ve klinik alt tiplerin 63 vakalık seride değerlendirilmesi

### *Seasonal characteristics and clinical treatment in the Guillaine-Barré syndrome 63 evaluation of the patient series*

Yeşim Güzey Aras<sup>1</sup>, Belma Doğan Güngen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Rumeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Reyap Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi: 05.08.2017

Kabul Tarihi: 30.10.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdersisi.332864

### Öz

**Amaç:** Guillain–Barré sendromu (GBS) akut yada subakut başlayabilen genellikle ilerleyici flask paralizi ile seyreden inflamatuvar demyelinizan poliradikülonöropatiler içerisinde yer alan bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı kendi hasta grubumuzda GBS'nin mevsimlere göre dağılımını, mevsimle GBS alt tipleri arasındaki ilişkiyi ve mevsimle prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 2007-2017 yılları arasında kliniğimizde yatarak tedavi görmüş Asbury tanı kriterlerine göre kesin GBS tanısı almış erişkin hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, geçirilmiş enfeksiyonlar, mevsimlere göre dağılımı, klinik alt tipleri, hastanede kalış süreleri, Hughes Fonksiyonel Ölçeği Skoru (HFÖS), yoğun bakım ihtiyaçları, entübasyon, mortalite durumları kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 63 hasta alındı. Hastaların 35'i erkek, 28'i kadındı. Yaş ortalaması erkeklerde 51,4±18,2, kadınlarda 47,07±18,9 idi. AIDP hastaların 37 (%58,7)'sinde, AMAN hastaların 8 (%12,7)'inde, AMSAN hastaların 6 (%9,5)'sında, Miller-Fisher sendromu hastaların 5 (%7,9)'inde görüldü. GBS semptomları başlamadan önceki 2-4 haftada hastaların 30 (%47,6)'unda ÜSYE, 15 (%2,8)'inde GİS enfeksiyonu, 1 (%1,6)'inde aşı öyküsü vardı. Mevsimsel dağılıma bakıldığında hastaların 13 (%20,6)'ü kış mevsiminde, 21 (%33,3)'i ilkbaharda, 19 (%30,2)'u yaz mevsiminde, 10 (%15,9)'u sonbaharda idi. Mevsimsel dağılım ile klinik alt tipler arasındaki ilişkiye bakıldığında AIDP formunda mevsimsel fark saptanmazken aksonal formlar ilkbahar ve yaz mevsiminde diğer mevsimlere göre daha sık ortaya çıkmıştır. Hastaneye ilk başvuru HFÖS ile mevsimsel dağılıma bakıldığında en düşük HFÖS ilkbaharda saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, GBS hastalarında aksonal form, ilkbahar ve yaz mevsiminde daha sıklı. Buna ek olarak, ilkbaharda görülenler vakalarda prognoz daha iyi iken kış aylarında daha kötüdür. Hastaların mevsimsel dağılımları arasındaki ilişkinin daha fazla sayıda hasta ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Mevsim, Guillain–Barré sendromu, prognoz

## Abstract

**Aim:** Guillain-Barré syndrome (GBS) is a disease that occurs with in the inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies of the common flaccid paralysis that can begin in the acute or subacute stage. The aim of this study was to investigate the relationship between seasonal distribution of GBS in our own patient group, the relationship between seasonal GBS subtypes and seasonal prognosis.

**Material and Method:** This study retrospectively reviewed the files of adult patients who were diagnosed as GBS-diagnosed according to Asbury diagnostic criteria in our clinic between 2007 and 2017. Age, sex, past infections, seasonal distribution, clinical subtypes, hospitalization times, Hughes Functional Scale HFRS), intensive care needs, intubation, and mortality were recorded.

**Results:** Sixty-three patients were included in the study. The patients were 35 males and 28 females. The mean age was  $51.4 \pm 18.2$  in males and  $47.07 \pm 18.9$  in females. In 37 (58.7%) of AIDP patients, 8 (12.7%) in AMAN patients, 6 (9.5%) in AMSAN patients and 5 (7.9%) in Miller-Fisher syndrome patients were found to be indent. Before the onset of GBS symptoms, there were 30 (47.6%) Upper respiratory tract infection patients, 15 (23.8%) indent GIS infections, and 1 (1.6%) indent vaccination history at 2-4 weeks. When the seasonal distribution was examined, 13 (20.6%) of the patients were in the winter, 21 (33.3%) were in the spring, 19 (30.2%) were in the summer and 10 (15.9%) were in the autumn. Given the relationship between seasonal distribution and clinical subtypes, no seasonal difference was found in AIDP form, where asaxonal forms appeared more frequently in spring and summer than in other seasons. When the first application to the hospital and the seasonal distribution with HFRS were taken, the lowest HFRS was determined in the spring.

**Conclusion:** In our study, axonal form in GBS patients was more frequent in spring and summer seasons. In addition, those who are seen in the spring are better be haved and the treatment is worse in the winter months while the treatment is better. We think that the relationship between seasonal distributions of patients should be evaluated with higher number of studies.

**Keywords:** Season, Guillain-Barré syndrome, prognoziz

## Giriş

M Guillain-Barré sendromu (GBS) periferik sinir sistemi üzerinde akut başlangıçlı immün aracılı flask felce yol açan ve %5-10 arası mortaliteye sahip bir hastalıktır [1]. Polionun eradike edilmesinden sonra akut flask paralizilerin en yaygın nedeni olarak ortaya çıkmaktadır [2]. Yıllık insidansı 1-2/100.000 civarındadır [3]. Kliniğinde ilerleyici kas güçsüzlüğü, arefleksi ile motor, duysal ve otonomik bulgular mevcuttur [4]. Akut inflamatuvar demyelinizan polinöropati (AIDP), akut motor aksonal nöropati (AMAN), akut motor-sensoriyel nöropati (AMSAN), Miller Fisher sendromu (MFS), akut pandisotonomi ve akut duysal nöropati gibi farklı klinik alt tipleri tanımlanmıştır [5].

Tanı klinik bulgular beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları ve sinir ileti çalışmaları ile konulur. BOS'ta artmış protein düzeylerine karşılık hücre sayımı normal sınırlardadır. Sinir ileti çalışmalarında ileti hızında yavaşlama yada ileti blokları görülür [6]. GBS'nin mevsimsel dağılımı üzerine yapılmış yeterince çalışma yoktur. Varolan çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmesi ÜSYE ve GIS enfeksiyonu gibi farklı predizpozan faktörlerin farklı mevsimlerde sıklığının artması ile açıklanmaya çalışılmıştır [7]. Ayrıca ülkemizdeki veriler de çok sınırlıdır. Bu çalışmadaki amacımız kendi hasta grubumuzda GBS'nin mevsimlere göre dağılımını, mevsimle GBS alt tipleri arasındaki ilişkiyi ve mevsimle prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmak ve literatüre katkı sağlamaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 2007-2017 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş Asbury tanı kriterlerine göre kesin GBS tanısı almış hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. BOS'da pleositozu tespit edilenler, takiplerinde kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati (CIDP) tanısı almış hastalar, seviye veren duyu kusuru olanlar, idrar ve gaita inkontinansı olanlar ve özgeçmişinde nöropati yapabilecek diyabet, alkolizm, toksik madde ve ilaç kullanımı olanlar, EMG ile alt tipi belirlenmemiş olan hastalar ile dosya verileri yetersiz olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, geçirilmiş enfeksiyonlar, mevsimlere göre dağılımı, klinik alt tipleri, hastanede kalış süreleri, HFÖS, yoğun bakım ihtiyaçları, entübasyon, maluliyet, mortalite durumları kaydedildi.

**Hughes Fonksiyonel Ölçeği Skoru (HFÖS):** İlk olarak GBS hastalarında steroid tedavisinin etkinliğini değerlendirmek üzere Hughes [8] tarafından geliştirilen ve daha sonra Kleyweg ve ark. [9] tarafından geçerliliği gösterilen 7 basamaklı ve skor yükseldikçe olumsuz, düştükçe olumlu sonucu gösteren HFÖS kullanılmıştı.

**İstatistiksel Analiz:** SPSS 21.0 package software (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Armonk, NY, ABD) analiz programı kullanılarak yapıldı. Veriler, ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde özetlendi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Student t testi ile, nonparametrik veriler Ki-kare analizi ile karşılaştırıldı.

## Bulgular

Çalışmaya 63 hasta alındı. Hastaların 35'i erkek, 28'i kadındı. Yaş ortalaması erkeklerde  $51,4 \pm 18,2$ , kadınlarda  $47,07 \pm 18,9$  idi. Mevsimsel dağılıma bakıldığında hastaların 13 (%20,6)'ü kış mevsiminde, 21 (%33,3)'i ilkbaharda, 19 (%30,2)'u yaz mevsiminde, 10 (%15,9)'u sonbaharda idi. Mevsimsel dağılım ile klinik alt tipler arasındaki ilişkiye bakıldığında AIDP formunda mevsimsel fark saptanmazken aksonal formlar ilkbahar ve yaz mevsiminde diğer mevsimlere göre daha sık ortaya çıkmıştır. GBS semptomları başlamadan önceki 2-4 haftada hastaların 30 (%47,6)'unda ÜSYE, 15 (%23,8)'inde GİS enfeksiyonu, 1 (%1,6)'inde aşı öyküsü vardı. AIDP hastaların 37 (%58,7)'sinde, AMAN hastaların 8 (%12,7)'inde, AMSAN hastaların 6 (%9,5)'sında, MFS hastaların 5 (%7,9)'inde görüldü. Hastaneye ilk başvuru HFÖS  $3,19 \pm 0,98$  iken taburculuk HFÖS  $2,4 \pm 1,1$  idi (Tablo 1).

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	35 (55,6)
	Kadın	28 (44,4)
Yaş Ortalaması	Erkek	$51,4 \pm 18,2$
	Kadın	$47,07 \pm 18,9$
Mevsim	Kış	13 (%20,6)
	İlkbahar	21 (%33,3)
	Yaz	19 (%30,2)
	Sonbahar	10 (%15,9)
Özgeçmişte enfeksiyon ve aşı	ÜSYE	30 (%47,6)
	GİS Enfeksiyonu	15 (%23,8)
	Aşı	1 (%1,6)
GBS tipi	AIDP	37 (%58,7)
	AMAN	8 (%12,7)
	AMSAN	6 (%9,5)
	MFS	5 (%7,9)
	Diğer	7 (%11,1)
		Mean $\pm$ sd
İlk geliş HFÖS ortalaması		$3,19 \pm 0,98$
Taburculuk HFÖS ortalaması		$2,4 \pm 1,1$

Cinsiyetin mevsimsel dağılımına bakıldığında kış mevsiminde 6 (%46,2)'si erkek, 7 (%53,8)'si kadın, ilkbaharda 12 (%57,1)'si erkek, 9 (%42,9)'u kadın, yaz mevsiminde 10 (%52,6)'u erkek, 9 (%47,4)'u kadın, sonbaharda 7 (%70)'u erkek, 3 (%30)'ü kadın idi. En çok olgunun ortaya çıktığı mevsim ilkbahar iken en az olgu sonbaharda görülmüştür. Yaş dağılımına bakıldığında ise kış mevsiminde ortaya çıkan vakaların yaş ortalaması  $46,08 \pm 17,6$ , ilkbaharda  $44,1 \pm 17,7$ , yaz mevsiminde  $54,6 \pm 20$ , sonbaharda  $55,2 \pm 16,5$  idi. Özgeçmişinde ÜSYE olan olguların 11 (%84,6)'i kış mevsiminde, 11 (%52,4)'i ilkbaharda, 4 (%21,1)'ü yaz mevsiminde, 4 (%40)'ü sonbaharda ortaya çıkmıştır. GİS enfeksiyonu en sık yaz mevsiminde 6 (%31,6), en az kış mevsiminde 2 (%15,4) görülmüştür. GBS alt tiplerinin mevsimsel dağılımına bakıldığında AIDP tipi kış mevsiminde 9 (%69,2), ilkbaharda 9 (%42,9), yaz mevsiminde 10 (%52,6), sonbaharda 9 (%90) görülmüştür. AMAN ve AMSAN gibi aksonal formları en çok ilkbaharda 4 (%19) görülmüş, sonbaharda görülmemiştir. Yoğun bakım ihtiyacı gelişen 13 hastanın 4 (%30,8)'ü kış mevsiminde, 3 (14,3)'ü ilkbaharda, 5 (%26,3)'i yaz mevsiminde, 1 (%10)'i sonbaharda idi. Ex olan 2 olguda kış mevsiminde ortaya çıkmıştır. Hastaneden kalış sürelerine bakıldığında en uzun süre  $24,1 \pm 22$  gün ile yaz mevsiminde en kısa süre ise  $11,7 \pm 5$  gün ile ilkbaharda saptanmıştır. Hastaneye ilk başvuru HFÖS ile mevsimsel dağılım ilişkisine bakıldığında en yüksek  $3,5 \pm 1,1$  ile yaz mevsiminde en düşük  $2,7 \pm 0$  ile ilkbaharda saptanmıştır. Taburculuk HFÖS bakıldığında en yüksek skor  $3 \pm 1,4$  ile kış mevsiminde, en düşük  $1,7 \pm 0,9$  ile ilkbaharda saptanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Olguların demografik verileri, GBS tipi, yoğun bakım ihtiyacı ve fonksiyonel skorlarının mevsimlere göre dağılımı

		Kış	İlkbahar	Yaz	Sonbahar
Cinsiyet	Erkek	6(%46,2)	12(%57,1)	10(%52,6)	7(%70)
	Kadın	7(%53,8)	9(%42,9)	9(%47,4)	3(%30)
Yaş		46,08±17,6	44,1±17,7	54,6±20	55,2±16,5
Özgeçmişte enfeksiyon ve aşı	ÜSYE	11(%84,6)	11(%52,4)	4(%21,1)	4(%40)
	GİS enfeksiyonu	2(%15,4)	4(%19)	6(%31,6)	3(%30)
	Aşı	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1(%30)
GBS TİPİ	AIDP	9(%69,2)	9(%42,9)	10(52,6)	9(%90)
	AMAN	2(%15,4)	4(%19)	2(%10,5)	0(%0)
	AMSAN	0(%0)	4(%19)	2(%10,5)	0(%0)
	MFS	1(%7,7)	2(%9,5)	1(%5,3)	1(%10)
	DİĞER	1(%7,7)	2(%9,5)	4(%2,4)	0(%0)
Yoğun bakım ihtiyacı	Var	4(%30,8)	3(14,3)	5(%26,3)	1(%10)
	Yok	9(%69,2)	19(%85,7)	14(%73,7)	9(%90)
Ex olan olgu	Var	2(%15,4)	0(%0)	0(%0)	0(%0)
	Yok	11(%84,6)	21(%100)	19(100)	10(%100)
Hastanede kalış süre		20,11±21,9	11,7±5	24,1±22	13,1±4,83
İlk geliş HFÖS		3,4±0,8	2,7±0,9	3,5±1,1	3,1±0,5
Taburculuk HFÖS		3±1,4	1,7±0,9	2,6±1,1	2,4±0,5

## Tartışma

Bu çalışmada GBS hastalarında demografik veriler, mevsimsel dağılım, mevsimsel dağılım ile klinik alt tipler arasındaki ilişkinin ve prognozun kendi hasta grubumuzda değerlendirilmesi amaçlanmıştır. GBS ile ilgili yapılan çalışmalarda görülme yaşı ve cinsiyet dağılımı incelendiğinde yaşla beraber görülme sıklığının arttığı ve erkek cinsiyette biraz daha fazla görüldüğü saptanmıştır [6]. Bizim olgularımızın yaş ortalaması 50 yaş civarında idi. Ayrıca hasta grubumuzda literatürle uyumlu olarak erkek olgu sayısı kadınların olgu sayısından fazlaydı. Bir çok çalışmada hastaların %40-70'inde hastalık semptomları başlamadan önce ortaya çıkan enfeksiyon yada predizpozan faktör tanımlanmıştır [10]. Bizim çalışmamızda da hastaların %70'inde predizpozan faktör mevcuttu. Etiyolojide en sık geçirilmiş ÜSYE ve GİS enfeksiyonları sorumlu tutulmuştur [11]. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da etiyolojide en sık ÜSYE 30 (%47,6) ve GİS enfeksiyonu 15 (%23,8) saptanmıştır. GBS alt tipi dağılımını inceleyen çalışmalarda AIDP formu Kuzey Amerika ve Avrupa'da en sık görülen form olup yaklaşık vakaların %90'ında saptanmıştır. Ancak dünyanın başka bölgelerinde (Asya, Güney Amerika gibi) AMAN ve AMSAN gibi aksonal formlar %30-47 oranında görülür [11]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık AIDP formu saptanmıştır.

GBS'nin mevsimle ilişkisi üzerine birçok ülkede çalışmalar yapılmıştır. Brezilya, İran'ın Kuzeybatısı, Kuzey ve

Doğu İtalya ve İspanya'da yapılan çalışmalarda GBS'nin mevsimle ilişkisi saptanmamıştır. Ancak Kuzeybatı Yunanistan'da ve Tayvan'da ilkbaharla, Çin ve Kuzey Kore'de yaz mevsimiyle, İsveç'te sonbaharla, Hollanda'da kış ve yaz mevsimiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [2]. GBS her mevsimde görülmekle birlikte *Campylobacter Jejuni* enfeksiyonuna bağlı ortaya çıkan aksonal formların yaz aylarında kümelenildiği gözlenmiştir [12]. Sharma ve ark. [13] yaptığı çalışmada ilkbahar ve yaz aylarında sıklığının arttığı saptanmış ancak *Campylobacter jejuni* enfeksiyonuna bağlı ortaya çıkan vakaların bahar ve kış aylarında kümelenildiği gözlenmiştir. Webb ve ark. [14] yaptığı 9836 hastayı içeren bir metaanalizde en çok vaka kış ayında ortaya çıkmıştır. Suryapranata ve ark. [11]'nin yaptığı bir başka çalışmada yine en sık kış ve ilkbaharda görüldüğü saptanmıştır. Alcalde-Cabero ve ark. [15]'nin yaptığı çalışmada da en sık vaka kış mevsiminde görülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık vaka ilkbahar ve yaz mevsiminde ortaya çıkmıştır. Son dönemlerde yapılan bir çalışmada en kısa hastanede kalış süresi ilkbaharda saptanmıştır [16]. Bizim çalışmamızda da en kısa hastanede kalış süresi ilkbahar mevsimindeydi. İlkbahar aylarında ortaya çıkan GBS olgularının hastanede kalış süresinin diğer mevsimlerdeki süreden kısa olması ve taburculuk HFÖS'nün diğer mevsimlerde görülenden düşük olması ilkbaharda görülen formların diğer mevsimlere göre daha iyi seyretmekte olduğunu ve tedaviye daha iyi yanıt verdiğini düşündürmektedir.



Çalışmamızda HFÖS ile mevsimsel dağılım ilişkisine bakıldığında ise en yüksek HFÖS 3,5±1,1 ile yaz mevsiminde en düşük HFÖS 2,7±0,9 ile ilkbaharda saptanmıştır. Taburculuk HFÖS bakıldığında en yüksek HFÖS 3±1,4 ile kış mevsiminde, en düşük HFÖS 1,7±0,9 ile ilkbaharda saptanmıştır. Ayrıca mevsimle mortalitenin ve GBS subtiplerinin ilişkili olduğunu düşündüren veriler bulunmaktadır [13]. Bizim çalışmamızda ex olan iki hastada kış mevsiminde idi. GBS subtiplerinden AIDP tipi kış mevsiminde AMAN ve AMSAN gibi aksonal formları en çok ilkbaharda görülmüştür.

Sonuç olarak; çalışmamızda tedaviye daha olumlu yanıt, mortalite ve hastalığın alt tiplerinin mevsimsel olarak dağılımında bazı farklılıklar saptansa da bunun klinik pratikte klinisyene ve hastaya yararda nasıl kullanılacağı konusunda prospektif ve daha yüksek sayıda çalışmalara gerek olduğu düşüncesindeyiz.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

### Kaynaklar

- Hou HQ, Miao J, Feng XD, Han M, Song XJ, Guo L. Changes in lymphocyte subsets in patients with Guillain-Barré syndrome treated with immunoglobulin. *BMC Neurol* 2014; 14: 202.
- Bhargava A, Banakar BF, Pujar GS, Khichar S. A study of Guillain-Barré syndrome with reference to cranial neuropathy and its prognostic implication *J Neurosci Rural Pract* 2014; 5: 43-7.
- Nyati KK, Prasad KN. Role of cytokines and toll-like receptors in the immunopathogenesis of Guillain-Barré syndrome mediators of inflammation. Volume 2014, Article ID 758639, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/758639>
- González-Suárez I, Sanz-Gallego I, Rodríguez de Rivera FJ, Arpa J. Guillain-Barré syndrome: Natural history and prognostic factors: a retrospective review of 106 cases. *BMC Neurology* 2013; 13:95 <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/13/95>.
- Gazıoğlu S, Tomak T, Boz C. Guillain Barre sendromunda klinik özellikler ve prognoz. *J Neurol Sci* 2013; 1: 124-34.
- Walling AD, Dickson G, Guillain-Barré syndrome. *Am Fam Physician* 2013; 87: 191-7.
- Mathew T, Srinivas M, Nadig R, Arumugan R, Sarma GRK. Seasonal and monthly trends in the occurrence of Guillain-Barre syndrome over a 5-year period: a tertiary care hospital-based study from South India. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17: 239-41.
- Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978; 2: 750-3.
- Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. Inter observer agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1103-9.
- Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Sepehrar M, et al. Guillain-Barre syndrome: clinical profile and management. *Ger Med Sci* 2015;13: Doc16. doi:10.3205/000220.
- Suryapranata FST, Ang CW, Chong LL, Murk JL, Falconi J, Ralph MHG. Huits epidemiology of Guillain-Barré syndrome in Aruba. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94: 1380-4.
- Dimachkie MM, Barohn RJ, Guillain-Barré syndrome and variants. *Neurol Clin* 2013; 31: 491-510. doi:10.1016/j.ncl.2013.01.005.
- Sharma A, Lal V, Modi M, Vaishnavi C, Prabhakar S. Campylobacter jejuni infection in Guillain-Barré syndrome: a prospective case control study in a tertiary care hospital. *Neurology India* 2011; 59: 717-21.
- Webb AJS, Brain SAE, Wood R, Rinaldi S, Turner MR. Seasonal variation in Guillain-Barré syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxford shire cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 1196-201. doi:10.1136/jnnp-2014-309056.
- Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, López FJG, Ara-Callizo JR, Avellanal F. Carlos and Spanish GBS Epidemiology Study Group. Guillain-Barré syndrome following the 2009 pandemic monovalent and seasonal trivalent influenza vaccination campaigns in Spain from 2009 to 2011: outcomes from active surveillance by a neurologist network, and records from a country-wide hospital discharge data base. *BMC Neurology* 2016; 16: 75.
- Sriganesh K, Netto A, Kulkarni GB, Taly AB, Rao GSU. Seasonal variation in the clinical recovery of patients with Guillain Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurol India* 2013; 61: 349-54.

Sorumlu Yazar: Yeşim Güzey Aras, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Adnan Menderes Cad, Sağlık Sok, No: 195, Sakarya, Türkiye  
E-mail: yesimguzeyaras@hotmail.com

## Yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personellerinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin değerlendirilmesi

### *Assessment of knowledge levels of health care professionals working at intensive care units about infection control measures*

Reyhan Öztürk<sup>1</sup>, Salih Cesur<sup>2</sup>, Esmâ Meltem Şimşek<sup>3</sup>, Süha Şen<sup>4</sup>, Laser Sanal<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>5</sup>Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 08.08.2017

Kabul Tarihi: 21.09.2017

Doi: 0.21601/ortadogutipdergisi.333462

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada Ankara ilinde dört eğitim ve araştırma hastanesinin yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personelinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin eğitim öncesi ve eğitim sonrasında değerlendirilmesi ve bilgi düzeylerini etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Mart-Nisan 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakımları'nda çalışan ve çalışmaya katılmayı kabul eden doktor ve hemşireler dahil edilmiştir. Enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilgili on adet soruyu içeren bir anket formu çalışmaya katılmak isteyen sağlık personeline (doktor ve hemşire) uygulanmış, bir ay sonra enfeksiyon kontrol önlemlerine ilişkin bir eğitim verildikten sonra aynı anket formu uygulanarak eğitim sonrasındaki değişiklikler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya toplamda 164 sağlık çalışanı dahil edilmiştir. Eğitim öncesi ve eğitim sonrasındaki anket formuna verilen yanıtlar Excel programına girilmiş ve SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 veri analizi programı ile istatistiksel değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir.  $P \leq 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Eğitim öncesi başarı oranı %72 iken, eğitim sonrası başarı oranı %83'e yükseldi, doğru cevap sayısı eğitimden önce ortalama sekiz iken (1-10), eğitimden sonra dokuz (4-10) olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.00$ ). Sağlık personelinin enfeksiyondan korunma önlemleri hakkındaki bilgisi eğitimden sonra anlamlı olarak artmıştır. Daha önceki meslek hayatında eğitim alanların bilgisi almayanlara oranla anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Her iki cinsten ve tüm yaş gruplarında eğitimle bilgi düzeyinin arttığı saptanmıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak, sağlık personelinin sürekli hizmet içi eğitimlerle bilgilerinin yenilenmesi ve güncellenmesi, bunun yanı sıra eğitim öncesi ve sonrasında uygulanacak testlerle değerlendirilmesinin sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde yararlı olacağı görüşündeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Hastane enfeksiyonları, anket, enfeksiyon kontrol önlemleri, eğitim

## Abstract

**Aim:** The aim of this study is to assess knowledge levels of intensive care unit staff working at four training and research hospitals in Ankara about infection prevention measures before and after receiving training, and to determine the factors which will affect knowledge levels about infection prevention measures.

**Material and Method:** Doctors and nurses who work at intensive care units in Ankara Numune Training and Research Hospital (TRH), Ankara TRH, Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health TRH and Ankara Turkey High Speciality TRH participated voluntarily in the study between March-April 2015. A questionnaire comprising ten questions about infection prevention measures was administered to healthcare professionals who volunteered to participate in the study (doctors and nurses), and then participants received a training regarding infection prevention measures, after the training, the same questionnaire was administered in order to evaluate the differences statistically. One hundred-sixty four health care workers were included in the study.

Answers given to the questionnaire items before and after the training were listed in Excel program and statistical analysis was carried out with SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) data analysis program. Value of  $p \leq 0.05$  was considered as statistically significant.

**Results:** While the success rate was 72% before the training, it reached to 83% after the training, the average number of correct answers was eight before the training (1-10), after the training, the average number of correct answers was nine (4-10) and statistically significant difference was observed ( $p=0.00$ ). Knowledge levels of health care professionals about infection prevention measures significantly increased after the training. Those who have received such training in their earlier professional life had statistically higher knowledge levels compared to those who have not received such training earlier in their career. It was observed that knowledge level increased through training in both genders and in every age group.

**Conclusion:** As a result of the renewal of knowledge with continuous training of health personnel and updating services as well as evaluating the training by using the tests before and after the training is an effective approach to the prevention of infections associated with healthcare associated infections.

**Keywords:** Healthcare- associated infections, survey, infection control measures, training

## Giriş

Sağlıkla ilişkili enfeksiyonlar (nozokomiyal enfeksiyonlar, hastane enfeksiyonları) tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. Hastane enfeksiyonlarının kontrolünde en önemli bileşenlerden birisi sağlık personelinin hizmet içi eğitimidir [1].

Yoğun bakım üniteleri nozokomiyal enfeksiyonların en sık görüldüğü hastane birimleridir. Yoğun bakımda yatan hastalarda mortalite, morbidite ve tedavi maliyeti oranları diğer kliniklere göre daha yüksektir. Bu nedenle tüm hastanelerde ve yoğun bakım ünitelerinde yazılı bir enfeksiyon kontrol programı olmalıdır. Enfeksiyon kontrol programının en önemli bileşeni tüm sağlık personelinin belirli aralıklarla bu konuda eğitimidir [1]. Bu çalışmada Ankara ilindeki Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH), Ankara EAH, Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı

EAH ve Ankara Türkiye Yüksek İhtisas EAH' de yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personelinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin eğitim öncesi ve eğitim sonrasında değerlendirilmesi ve bilgi düzeylerini etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Mart-Nisan 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH), Ankara EAH, Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı EAH ve Ankara Türkiye Yüksek İhtisas EAH de yoğun bakımlarda çalışan ve çalışmaya katılmayı kabul eden sağlık personeli (doktor ve hemşireler) dahil edilmiştir. Enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilgili on adet soruyu içeren bir anket formu çalışmaya katılmak isteyen sağlık personeline uygulanmış, bir ay sonra enfeksiyon kontrol önlemlerine ilişkin bir eğitim verildikten sonra aynı anket formu uygulanarak

eğitim sonrasındaki değişiklikler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya başlangıçta 272 yoğun bakım çalışanı katılmış ve bu personele on sorudan oluşan anket formu uygulanmıştır, ancak eğitim sonrası ankete katılmayan 108 kişi çalışma dışında bırakılarak hem eğitim öncesi hem de eğitim sonrası anketi cevaplandırılan toplam 164 sağlık çalışanı çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu anket çalışması için Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği Ankara 1. Bölge Genel Sekreterliği'nden resmi izin alınmıştır.

Eğitim konusu hastane enfeksiyonlarının önemi, el yıkama, standart önlemler (eldiven, maske ve önlük giyilmesi gereken durumlar vb) ve izolasyon önlemleri (temas, damlacık ve solunum) ve bu önlemlerin alınmasını gerektiren enfeksiyon hastalıklarından (örneğin MRSA enfeksiyonunda temas izolasyonu, grip enfeksiyonunda damlacık izolasyonu vb.) oluşmaktaydı. Eğitim aynı enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından, belirli günlerde 272 kişiye, 15-20 arası gruplar halinde, günde en fazla 1 saat olacak şekilde, toplam 18 saat süreyle verildi. Tüm gruplarda eğitim öncesi çoktan seçmeli 10 sorudan oluşan ön test (pretest) uygulandı. Daha sonra aynı eğitimi alan kişilere ön testteki sorular ile aynı olan eğitim sonrası (son test) soru anketi uygulandı. Eğitim öncesi test uygulanmayanlar veya eğitim sonrası teste katılmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Araştırmada kullanılan soru anketi eğitimlerde anlatılan hastane enfeksiyonları kontrolüne yönelik alınması gereken önlemleri (el yıkama, maske, önlük takılması ve izolasyon önlemlerini) içermekteydi. (Ek 1. Anket soruları).

Eğitim öncesi ve eğitim sonrasındaki anket formuna verilen yanıtlar excel programına girildi ve SPSS 15.0 programı ile istatistiksel değerlendirmeler gerçekleştirildi. Eğitim öncesi ve eğitim sonrasındaki istatistiksel değerlendirmelerde sırasıyla; Npar test, Wilcoxon signed ranks test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis ve Chi-Square testleri uygulandı.  $P \leq 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 164 sağlık çalışanının 14'ü (%8,5) doktor, 150 tanesi (%91,5) hemşire idi. Ankete katılanların yaş aralığı 20-47 ( $29 \pm 6,4$ ) idi. Çalışmaya katılan gönüllülerin 130 (%79,3)'ü kadın, 34 (%20,7)'ü erkek idi. Eğitim sonundaki ankete katılım oranının düşüklüğünün nedenleri; çalışmaya katılanların iş yoğunluğu veya ankete katılım için isteksiz oluşu, başarısız olma korkusu vb. durumlardan kaynaklanabilir.

Çalışmaya katılan sağlık personeline ait nitel değişkenler Tablo 1'de verilmiştir.

Değişkenler	Kategori	Sayı (%)
Yaş aralığı	20-30 yaş	88 (53,7)
	30-40	62 (36,6)
	40 yaş üzeri	14 (9,7)
Eğitim durumu	Lise	33 (20,1)
	2 yıllık üniversite	43 (26,2)
	4 yıllık üniversite	74 (45,1)
	6 yıllık üniversite	14 (8,5)
Daha önce hastane enfeksiyonları kontrolü eğitimi	Eğitim alanlar	146 (89,0)
	Eğitim almayanlar	18 (11,0)
İş memnuniyeti	İşinden memnun olanlar	119 (72,6)
	İşinden memnun olmayanlar	45 (27,4)
Meslekteki toplam çalışma süresi (yıl)	2 yıldan az	22 (13,4)
	2-5 yıl arası	42 (25,6)
	5-10 yıl arası	52 (31,7)
	10 yıl ve üzeri	48 (29,3)
Yoğun bakımda çalışma süresi	2 yıldan az	45 (27,4)
	2-5 yıl arası	72 (43,9)
	5 yıl ve üzeri	47 (28,7)

Çalışmamızda eğitim sonrasında doğru cevap verme oranında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ( $p=0.00$ ) (Tablo 2).

	Eğitimden önce	Eğitimden sonra
Başarı Oranı Kötü (%70'in altında doğru cevap)	%34,2	%16,4
Başarı Oranı Orta (%70-80 doğru cevap)	%29,3	%27,5
Başarı Oranı İyi (%90-100 doğru cevap)	%36,6	%56,1

Başarı oranı daha önceden eğitim aldığını belirten grupta ( $p=0.001$ ) ve işini severek yaptığını belirten grupta daha yüksek idi ( $p=0.00$ ). Başarı ortalaması kadınlarda eğitim öncesi %89,2 iken, erkeklerde %56,5 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ( $p=0.011$ ). Eğitimden sonra kadınlarda doğru cevap sayısında yüzde değişim 11,1 lik bir değer olarak saptanırken, erkeklerde 20,0'lık bir yüzde değişim saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0.015$ ). Eğitimden önce yaşla birlikte doğru cevap sayısında artış mevcuttu ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ( $p=0.037$ ). Yaşla birlikte eğitim öncesi ve sonrasındaki yüzde değişim incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=1.00$ ).



Eğitimden önce test başarısı açısından hemşire ve doktorlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Eğitime yanıt açısından da doktor ve hemşireler arasında eğitim öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.881$ ). Çalışma süresi ve yoğun bakımda çalışma süresinin eğitimden önce test başarısında anlamlı bir farka neden olmadığı, aynı şekilde çalışma süresi ve yoğun bakımda çalışma süresi açısından eğitim öncesi ve sonrası anlamlı bir olmadığı saptandı. Eğitim düzeyine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında eğitimden alınan fayda açısından bir fark saptanmadı ( $p=0.282$ ).

### Tartışma

Sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar (eski adıyla hastane kaynaklı enfeksiyonlar) hala yoğun bakım ünitelerinde çok sık görülmekte ve bu ünitelerin en önemli problemi haline gelmektedir. Yine bu enfeksiyonların kritik hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı hastanede yatış süresi ve maliyeti de arttırdığı bilinmektedir [2].

Sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar hasta güvenliği ile ilgili başlıca sorunlardandır. Birleşik Devletlerde hastane kaynaklı enfeksiyonlar ölüm nedenleri arasında 6. sırada gelmektedir ve her 100 kabulde 4,5 oranında görülmekte ve yaklaşık 99.000 ölümlle ilişkilidir [3]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada nozokomiyal enfeksiyon 1000 yoğun bakım ünitesi gününde 22,1 olarak saptanmıştır [4].

Yirmi üç ülkeden 66 hastanenin katıldığı bir çalışmada hastaneye yatan hastaların %7,1'inde hastane enfeksiyonu geliştiği saptanmış. Yoğun bakım ünitelerinde ise bu oran %28,1 şeklinde oldukça yüksek olduğu görülmüş [5].

Hastane enfeksiyonlarını önlemek için enfeksiyon kontrol önlemlerinin sağlık çalışanları tarafından çok iyi biliniyor ve uygulanıyor olması ve hizmetiçi eğitimlerle bu bilgilerin güncel tutulması gerekmektedir. Çalışmamızda katılımcıların %89'u daha önceden hastane enfeksiyonlarının kontrolü hakkında bir eğitim aldığını söylerken, %11'i konu ile ilgili daha önce herhangi bir eğitim almadığını ifade etti. Demirdal ve ark. [6]'nın yaptığı bir çalışmada hemşirelerin %72'si, asistan doktorların ise %58,7'si hastane enfeksiyonlarının kontrolü hakkında eğitim aldığını ifade etmiştir. Aynı çalışmada el yıkama konusunda eğitim ve bilgiyi hemşirelerin, en çok okuldan (%24,7) ve enfeksiyon kontrol komitesinden (%14,7), asistan doktorların ise okuldan (%24) ve çalıştıkları birimden (%14,7) aldıklarını saptamışlar. Demir ve ark. [7]'nin yaptığı bir çalışmada, katılımcıların %80,4'ü el

hijyeni konusunda eğitim aldığını belirtirken, %19,6'sının bu konuda eğitim almadığı görülmüştür. El yıkama konusunda, katılımcıların %59'u sağlık çalışanlarından (Enfeksiyon Kontrol Komitesi), %30'u Sağlık Bakanlığı internet sitesinden bilgi aldığını belirtmiştir.

Helder ve ark. [8], yaptıkları çalışmada eğitim programı ile sağlık çalışanlarının el hijyenine uyumlarının arttığını, hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının azaldığını saptamışlardır. Pekuslu ve ark. izolasyon önlemlerine ilişkin eğitim alan doktor ve hemşirelerin uyumlarının daha iyi olduğunu belirlemişlerdir [9].

Ege üniversitesinde yapılan bir çalışmada 1286 temas (914 yüzeysel, 372 invaziv) değerlendirildiğinde, el hijyenine uyum %5,9 gibi düşük bir oranda saptanmıştır [10].

Sunduğumuz çalışmada eğitim öncesi başarı oranının (%72), eğitim sonrasında arttığı (%83) ve aradaki istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Wisnievski ve ark. [11]'nin yaptığı bir çalışmada enfeksiyon kontrolü konusundaki eğitim ve toplantıların doktorlarda ve yardımcı sağlık personelinde enfeksiyon kontrolü hakkındaki bilgileri anlamlı olarak arttırdığı saptanmış. Sunduğumuz çalışmada da Wisnievski ve ark. [11] çalışmasında olduğu gibi sağlık personelinde her iki cinste ve tüm yaş gruplarında eğitimle bilgi düzeyinin arttığı saptandı. Ancak, çalışmamızda daha önceki meslek hayatında eğitim alanların eğitim sonrası uygulanan testteki başarı oranı anlamlı oranda yüksekti.

İspanya'da iki pediatrik yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personelinde yapılan çalışmada, 20 dakika süreyle uygulanan bir eğitim programının sağlık personelinin bilgi düzeyi ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu insidansının üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada sağlık çalışanlarının kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun önlenmesi ile ilgili bilgileri, eğitim öncesi ve sonrası 12 soruyu içeren bir anketle değerlendirilmiş. Tüm sağlık çalışanlarına her bir yoğun bakım şiftinde 20 dakikalık bir program sunulmuştur. Sadece 20 dakikalık bir eğitimin yoğun bakım sağlık çalışanlarının kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ile ilgili bilgilerini anlamlı derecede düzelttiği fakat enfeksiyon insidansında azalmayı sağlamak için yeterli olmadığı saptanmıştır [12].

Adana'da Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi ile T.C. Sağlık Bakanlığı Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinin yaptığı bir çalışmada hemşirelerin hastane enfeksiyonları ile ilgili

eğitim alma durumları incelendiğinde %63,3'ünün eğitim aldıkları saptanmıştır. Çalışmaya katılan 210 hemşirenin verdikleri doğru cevap sayıları ile hastane enfeksiyonu konusunda eğitim alıp- almama durumları incelendiğinde; eğitim alan hemşirelerde doğru cevap verme oranı, eğitim almayanlardan anlamlı oranda yüksek saptanmıştır [13]. Sunduğumuz çalışmada da bu çalışmayla benzer şekilde daha önceki meslek hayatlarında eğitim alanların değerlendirme testinde doğru cevap verme oranı, eğitim almayanlara göre anlamlı oranda yüksekti. Ayrıca, çalışmamızda personelin sorulara doğru cevap verme oranının eğitimden sonra eğitim öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığını saptadık. Bu durum eğitimlerin belirli periyotlarla tekrarlanmasının son derece yararlı ve gerekliliği olduğunu göstermektedir.

Coopersmith ve ark. [14]'nin yaptığı bir çalışmada toplam 42 sağlık çalışanına kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının azaltılması ile ilgili verilen eğitim sonucunda; enfeksiyon oranının 1000 kateter gününde 11,8'den 3,7'ye gerilediği ve eğitim öncesi periyoda göre %66 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir.

Mc Alearney ve ark. [15]'nin santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını önleme metotları ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, başarıyı etkileyen faktörler eğitim, yönetim, veri ve uyum bulunmuş. Enfeksiyon kontrol çalışanlarının yeni bir perspektifle bakışının sağlanmasının başarıyı arttırdığı saptanmıştır.

Mısır'da yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde çalışan 125 hemşirenin enfeksiyon kontrolü ile ilgili davranış biçimleri yapılan bir öntest anketle değerlendirilmiş. Daha sonra bu personele power point ve video sunumuyla bir eğitim verilmiş ve eğitim sonunda hemşirelerin enfeksiyon kontrolü ile ilgili bilgileri yeniden değerlendirilmiş. Hemşirelerin hastane enfeksiyonları ilgili bilgilerinin eğitim sonrası anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Yine enfeksiyon kontrol önlemlerinin kendilerini enfeksiyonun bulaşından önlediğine olan inançları %65,6 dan 79,2 ye yükseldiği saptanmış. Multidisipliner ve katılımcı eğitim modelleri ile enfeksiyon kontrol önlemlerinin öneminin çok daha iyi anlaşılabilir uygulanabileceği sonucuna varılmış [16].

Sunduğumuz çalışmada eğitimden önce yaşla birlikte doğru cevap sayısında artış mevcuttu ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi fakat çalışma süresinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyi üzerine anlamlı bir etkisi yok idi. Çalışmamızın aksine Ho ve ark. [17]'nin yaptığı bir çalışmada

yaş grupları arasında el hijyeni konusundaki bilgi ve uyum arasında anlamlı bir fark saptanmazken, çalışma süresi arttıkça el hijyeni ile ilgili bilgi ve uyumda anlamlı bir artış saptanmıştır. Hemşirelerin el hijyenine uyum konusundaki bilgi ve uygulamalarının iyi olduğu, hemşirelerin çalışma yıllarının bu uyumu arttırdığı belirlenmiştir.

Gatell ve ark. [17] yaptıkları çalışmada hemşirelerin ventilatör ilişkili pnömoni önleme metotları hakkındaki teorik bilgilerini ve pratik uygulamalarını bir eğitim öncesi ve sonrasında değerlendirmişler. Eğitim sonrası teorik bilgilerde, subglottik sekresyonların aspirasyonunun nasıl önleneceği ve oral hijyen hakkındaki bilgilerinde anlamlı bir artış saptanmış ve VİP insidansının eğitim sonrası anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir (1000 ventilatör gününde 4,6 dan 3,1'e). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da eğitim sonrası doğru cevap sayısında anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu çalışmada, katılımcıların %89,6'sı kateter aspirasyonundan önce ve sonra el yıkamanın gerekli ve önemli olduğunu bilmesine rağmen sadece %98'inin kateter takmadan önce ellerini yıkadığı, taktıktan sonra ise el yıkama oranının %34,1'e yükseldiği saptanmıştır. Araştırmacılar bilgide artmanın her zaman uyumda artışa neden olmadığı ifade etmişlerdir.

Lin ve ark. [19] yaptıkları 133 katılımcının olduğu anket çalışmalarında, yoğun bakım lisansı olan ve kıdemli olan hemşirelerde VIP önleme konusunda daha bilgili olduklarını saptamışlardır. Sunduğumuz çalışmada, bu çalışmanın aksine sağlık personelinde çalışma süresi ve öğrenim süreleri test başarısı açısından anlamlı bir farka neden olmadı.

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Eğitim Hastanesi'nde yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir anket çalışmasında büyük yaş grubundaki hemşireler küçük yaş grubundaki hemşirelere göre, eğitimlerin daha az etkin olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hemşirelerin hizmet içi eğitimlerden beklentileri oldukça yüksek düzeyde olduğu da saptanmıştır [20].

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerde ventilatör ilişkili pnömoniyi önlemek için verilen uygulamalı bir eğitimden sonra, bilgi ve becerilerinin anlamlı derecede arttığı saptanmış [21].

İran'da 150 yoğun bakım hemşiresinin katıldığı bir çalışmada el hijyeni ve enfeksiyon kontrolü konusunda hemşirelerin iş deneyimleri ve önceki eğitimlerinin bilgilerini belirleyen en önemli faktör olduğu görülmüş. Yine bu çalışmadaki bulgular katılımcıların %68'inin

el hijyeni konusunda sürekli eğitime ihtiyacı olduğu saptanmış. Bu çalışmada katılımcıların %15,9'u daha önceden el hijyeni ile ilgili bir eğitime katılmadıklarını ifade etmişler [22].

Sodjj ve ark. [23]'nin yaptığı 100 hemşirenin katıldığı ve 40 sorunun sorulduğu bir anket bir çalışmada enfeksiyon kontrol önlemleri hakkında hemşirelerin bilgi düzeylerinin %5'inde çok iyi (%90'ın üzerinde doğru cevap), %37'sinde iyi (%80-90 doğru cevap), %40'ında orta (%70-80 doğru cevap) ve %18'inde kötü (%70'in altında doğru cevap) olduğu saptanmış. Sunduğumuz çalışmada, katılımcıların %34,2'sinin başarı oranı kötü, %29,3'ünün orta, %36,6'sının ise iyi olduğu saptandı. Başarı oranı daha önceden eğitim aldığını belirten grupta ve işini severek yaptığını belirten grupta daha yüksek idi. Çalışmamızda meslek grupları arasında enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyleri açısından bir fark saptanmadı. Benzer şekilde Alkubati ve ark. [24]'nin yaptığı bir çalışmada 40 doktor ve 60 hemşirenin katıldığı ve santral venöz kateter ilişkili enfeksiyon önleme ile ilgili bilgilerinin ölçüldüğü bir çalışmada iki meslek grubunun bilgi düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Demir ve ark. [25]'nin yaptığı bir çalışmada genel olarak sorulara doğru cevap verme oranı açısından meslekler ve çalışılan birimler arasında fark saptanmamış fakat yeni mezunların daha fazla soruyu doğru cevapladığı gözlenmiştir. İtalya'da Orsi ve ark. [26]'nin yaptığı bir çalışmada enfeksiyon kontrol programının yoğun bakım çalışanlarına anlatıldıktan sonra hastane kaynaklı enfeksiyonların insidansında ve mortalitesinde azalma görüldüğü tespit edilmiş.

Diker [27] çalışmasında hizmet içi eğitim alma durumları ile bilgi puanı arasında herhangi bir ilişki bulamadığını belirtmiştir. Sunduğumuz çalışmada Diker ve ark.'nin çalışmasının aksine daha önceden hizmet içi eğitim alanlarda başarı düzeyi daha yüksek saptandı.

Sunduğumuz çalışmada, sağlık personelinin enfeksiyondan korunma önlemleri hakkındaki bilgisi her iki cinsiyete ve tüm yaş gruplarında eğitimden sonra arttığı saptandı. Elde ettiğimiz bu sonuç enfeksiyon kontrolüne yönelik hizmet içi eğitimin yararını ve gerekliliğini göstermektedir.

Sonuç olarak; sağlık personeline sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar ve korunma yöntemleri hakkında belirli periyotlarla eğitimlerin verilmesi, eğitimlerin güncellenmesi, bunun yanı sıra eğitim öncesi ve sonrasında

yapılacak testlerle verilen eğitimlerin değerlendirilmesinin yararlı olacağı görüşündeyiz.

### **Maddi destek ve çıkar ilişkisi**

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

### **Kaynaklar**

1. Yüceer S, Demir SG. Yoğun bakım ünitesinde nozokomial enfeksiyonların önlenmesi ve hemşirelik uygulamaları. Dicle Tıp Derg 2009; 36: 226-32.
2. Zaragoza R, Ramirez P, Lopez-duego MJ. Nosocomial infections in intensive care units. Enferm Infec Microbiol Clin 2014 May; 32: 320-7.
3. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. N Engl J Med 2010 May 13;362: 1804-13.
4. Tükenmez Tigen E, Doğru A, Koltka EN, Ünlü C. Device-associated nosocomial infection rates and distribution of antimicrobial resistance in a medical-surgical intensive care unit in Turkey. Jpn J Infect Dis 2014; 67: 5-8.
5. Zarb P, Coignard B, Griseviciene J. et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. www.eurosurveillance.org.
6. Demirdal T, Uyar S, Demirtürk N. Bir üniversite hastanesinde çalışanlarda el yıkama uygulamalarının ve bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. Kocatepe Tıp Derg 2007 ;8: 39-43.
7. Demir NA, Kölgelir S, Küçük A, Özçimen S, Sönmez B, Saltuk L. Sağlık çalışanlarının el hijyeni hakkındaki bilgi düzeyi ve el hijyenine uyumu. Nobel Med 2013; 9: 104-9.
8. Helder OK, Brug J, Looman CWN. The impact of an education program on hand hygiene compliance and nosocomial infection incidence in an urban neonatal intensive care unit: an Intervention Study with before and after Comparison. International Journal of Nursing Studies 2010; 47: 1245-52.
9. Pekuslu S, Demirci H, Taşçıoğlu S. et al. Bir devlet hastanesinde çalışan hekim ve hemşirelerin izolasyon önlemlerine uyumlarının değerlendirilmesi. Beylik U, Önder Ö, Güler H, Öztürk A. III. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi. Sözel Bildiriler Kitabı. Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 1. Basım. 2011; 51-62.
10. Arda B, Şenol Ş, Taşbakan Mİ. et al. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitelerinde el temizliği kurallarına uyumun değerlendirilmesi. Yoğun Bakım Derg 2005; 5: 182-6.
11. Wisniewski MF, Kim S, Trick WE, Welbel SF, Weinstein RA. Effect of education on hand hygiene beliefs and practices: a 5-year program. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007 Jan; 28: 88-91.

12. Guembe M, Perez-Parra A, Gomez E. et al. Impact on knowledge and practice of an intervention to control catheter infection in the ICU. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012 Oct; 31: 2799-808.
  13. Aytaç N, Naharcı H, Öztunç G. Adana’da eğitim araştırma hastanelerinin yoğun bakım hemşirelerinde hastane enfeksiyonları bilgi düzeyi. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg* 2008; 9: 9-15.
  14. Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE. et al. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream Infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 59-64.
  15. Mc Alearney AS, Hefner JL. Facilitating central line-associated bloodstream infection prevention: a qualitative study comparing perspectives of infection control professionals and frontline staff. *Am J Infect Control* 2014 Oct; 42: 216-22.
  16. Galal YS, Labib JR, Abouelhamd WA. Impact of an infection-control program on nurses' knowledge and attitude in pediatric intensive care units at Cairo University hospitals. *J Egypt Public Health Assoc* 2014; 89: 22-8.
  17. Ho SE, Ho CC, Hng SH, Liu CY, Jaafar MZ, Lim B. Clin Ter. Nurses compliance to hand hygiene practice and knowledge at Klang Valley hospital. 2013; 164: 407-11.
  18. Gatell MRJ, Roig MS, Vian OH. et al. Assessment of a training programme for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *British Association of Critical Care Nurses*. 2012; 17: 285-92.
  19. Lin HL, Lai CC, Yang LY. Critical care nurses' knowledge of measures to prevent ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 2014; 42: 923-5.
  20. Çelen Ö, Karaalp T, Kaya S, Demir C, Teke A, Akdeniz A. Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Eğitim Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde görev yapan hemşirelerin uygulanan hizmet içi eğitim programlarından beklentileri ve bu programlar ile ilgili düşünceleri. *Gülhane Tıp Derg* 2007; 49: 25-31.
  21. Jansson MM, Ala-Kokko TI, Ohtonen PP, Merilainen MH, Syrjala HP, Kyngas HA. Human patient simulation education in the nursing management of patients requiring mechanical ventilation: a randomized, controlled trial. *Am J Infect Control* 2014; 42: 271-6.
  22. Asadollahi M, Bostanabad MA, Jebraili M, Mahallei M, Rasooli AS, Abdolalipour M. Nurses' Knowledge Regarding Hand Hygiene and Its Individual and Organizational Predictors. *J Caring Sci* 2015; 4: 45-53.
  23. Sodhi K, Shrivastava A, Arya M, Kumar M. Knowledge of infection control practices among intensive care nurses in a tertiary care hospital. *J Infect Public Health* 2013; 6: 269-75.
  24. Alkubati SA, Ahmed NT, Mohamed ON, Fayed AM, Asfour HI. Health care workers' knowledge and practices regarding the prevention of central venous catheter-related infection. *Am J Infect Control*. 2015; 43: 26-30.
  25. Demir NA, Kölgelir S, Küçük A. et al. AÇ. Sağlık çalışanlarının el hijyeni hakkındaki bilgi düzeyi ve el hijyenine uyumu. *Nobel Medicus* 2013; 9: 104-9
  26. Orsi GB, Raponi M, Franchi C, Rocco M, Mancini C, Venditti M. Surveillance and infection control in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 321-5.
  27. Diker S. Uşak il merkezindeki hastanelerde çalışan hemşirelerin hastane enfeksiyonlarına ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, 2003.
- Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cad, 06230, Altındağ, Ankara, Türkiye  
E-mail: scesur89@yahoo.com

### Ek 1. Anket formu

Adınız:

Cinsiyetiniz:

Yaşınız:

Göreviniz:

Öğrenim durumunuz:

Kaç yıldır görev yapıyorsunuz:

Ne kadar süredir yoğun bakımda çalışıyorsunuz:

Daha Önce enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilgili eğitim aldınız mı?

İşinizi severek yapıyor musunuz?

### Yoğun Bakım Ünitesinde Çalışan Personelin Enfeksiyon Kontrol Önlemleri Hakkındaki Bilgi Düzeyinin Ölçülmesi Anketi

**Soru 1:** Enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmasının ne yararı vardır?

a.Hastalardan bize enfeksiyon bulaşmasını engeller

b.Bizden hastalara enfeksiyon bulaşmasını engeller

c.Hastalardan diğer hastalara enfeksiyon bulaşmasını engeller



- d. Dirençli mikroorganizmaların yayılmasını azaltır
- e. Hepsi

**Soru 2:** Aşağıdaki enfeksiyon etkenlerinden hangisinde temas izolasyonu gerekmez?

- a. MRSA
- b. Acinetobacter
- c. ESBL pozitif Klebsiella
- d. E. coli
- e. P. aeruginosa

**Soru 3:** Hangisi damlacık yoluyla bulaşmaz?

- a. VRE
- b. Boğmaca
- c. İfluenza
- d. Kızamıkçık
- e. İnvaziv Neisseria meningitidis menenjitisi

**Soru 4:** Hangisinde solunum izolasyonuna gerek yoktur?

- a. ESBL pozitif E. coli
- b. Tüberküloz
- c. Su çiçeği
- d. SARS
- e. Kızamık

**Soru 5:** Damlacık yoluyla bulaş ya da solunum yolu ile bulaş ile ilgili hangisi yanlıştır?

- a. Damlacık enfeksiyonu ile temasta bulaşmanın olması için yakın temas gereklidir (1 metre veya daha az)
- b. Damlacık yolu ile bulaş küçük partiküllü parçacıklar ile olur.
- c. Solunum izolasyonu gerektiren hastalıklarda partiküller havada asılı kalır ve hava akımıyla uzaklara yayılabilir.
- d. Solunum yolu ile bulaşan hastalıklarda önlem alınmazsa aynı odada olmayan hastalara da bulaş olabilir.
- e. Solunum yolu ile bulaş küçük partiküllü parçacıklar ile olur.

**Soru 6:** Temas izolasyonunda hangi ekipmana ihtiyaç yoktur?

- a. N95 maske
- b. Eldiven
- c. Önlük
- d. El antiseptiği
- e. Hastanın kan ya da vücut sıvısı ihtimali varsa önlük

**Soru 7:** Eller ne zaman yıkanmalıdır?

- a. Hasta ile temastan önce
- b. Hasta ile temastan sonra
- c. Hastaya yapılan girişimler sonunda
- d. Eldiven çıkardıktan sonra
- e. Hepsi

**Soru 8:** Hangisinde N 95 ya da FFP3 maske kullanmak gerekir?

- a. MRSA
- b. VRE
- c. Su çiçeği
- d. ESBL pozitif E. coli
- e. Acinetobacter

**Soru 9:** Negatif basınçlı oda hangi izolasyon yönteminde gerekir?

- a. Standart önlemler
- b. Temas izolasyonu
- c. Sıkı temas izolasyonu
- d. Solunum izolasyonu
- e. Damlacık izolasyonu.

**Soru 10:** Standart önlemler enfekte olup olmadığına bakılmaksızın tüm hastalarda uygulanan kontrol önlemleridir. Aşağıdakilerden hangisi standart önlem değildir?

- a. Eldiven kullanılması
- b. El hijyenine uyulması
- c. N95 maske takılması
- d. Kan ya da vücut sıvılarının sıçraması ihtimali olan işlemlerde önlük , maske, yüz ve göz koruyucusu kullanılması
- e. Kontamine ekipman veya araçların uygun şekilde uzaklaştırılması

## Ankilozan spondilitli hastalarda hepatit B ve hepatit C enfeksiyon prevalansı

### *Hepatitis B and hepatitis C infection prevalence in ankylosing spondylitis patients*

Özgür Dağlı<sup>1</sup>, Meliha Kasapoğlu Aksoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Bursa, Türkiye

Geliş Tarihi: 06.02.2018

Kabul Tarihi: 18.04.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.390938

### Öz

**Amaç:** Romatizmal hastalıkların tedavisi için kullanılan ilaçların immünsupresif etkileri, hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) ile karşılaşmış hastalarda reaktivasyona neden olmaktadır. Bu çalışmada ankilozan spondilitli hastalarda HBV ve HCV enfeksiyon prevalansını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'nde takip edilmekte olan 134 ankilozan spondilitli hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 43,0±12,0 olarak tespit edildi. %4,5'inde HBsAg pozitif olarak saptandı. Anti HBs pozitiflik oranı %22,4 olarak gözlemlendi. Hastaların 2'sinde (%1,5) anti HCV pozitif bulundu, 32 hastada (%23,8) izole anti HBc IgG pozitifliği saptandı.

**Sonuç:** Ankilozan spondilit'li hastalarda HBV ve HCV enfeksiyon prevalansı daha önceki çalışmalarda bildirilen oranlara paralel iken izole anti HBc IgG pozitifliği ise yüksektir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit, ankilozan spondilit

### Abstract

**Aim:** Immunosuppressive effects of drugs used for treatment of rheumatological diseases can lead to activation of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) in patients who came across before with these viruses.

**Material and Method:** 134 ankylosing spondylitis patients who were followed in University of Health Sciences Bursa Research and Training Hospital Physical Treatment and Rehabilitation Polyclinics were analysed retrospectively.

**Results:** Patients average age was 43.0±12.0. HBsAg positivity was 4.5%. Anti HBs positivity was 22.4%. In 2 patients (1.5%) anti HCV was positive. In 32 patients (23.8%) isolated anti HBc IgG positivity was present.

**Conclusion:** HBV and HCV infection prevalence in ankylosing spondylitis patients was parallel to previous literature whereas isolated anti HBc IgG positivity rate was higher.

**Keywords:** Hepatitis, ankylosing spondylitis

## Giriş

Ankilozan spondilit (AS) etiyolojisi kompleks ve tam olarak anlaşılmayan sistemik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır ve özellikle aksiyel iskelet ve sakroiliyak eklemi etkiler. Genetik olarak yatkın bireylerde, hepatit B, hepatit C ve HIV virüsü etiyopatogeneizde önemli olan immün yanıtı tetikleyebilmektedir [1]. AS prevalansı % 0,1 ve 1,4 arasında değişmektedir. Prevalansı en fazla kuzey Avrupa ülkelerinde ve en az sahra altı Afrika ülkelerinde rapor edilmiştir. Erkek kadın oranı 3:1 olup hastaların % 80 inde semptomlar 30 yaş altı başlar [2]. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri olan 2 milyar kişi ise HBV ile karşılaşmıştır, 170 milyon kişi ise HCV ile enfektedir. HBV parenteral, vertikal, cinsel ve horizontal yollarla bulaşır, 240 milyon kişi ise HBV taşıyıcısıdır. HBV enfeksiyonu, HBsAg pozitifliği 6 aydan uzun sürdüğünde değişen oranlarda karşılaşılan yaşa bağlı olarak kronikleşir. Hepatit C virusu (HCV) ise parenteral, vertikal ve cinsel olarak bulaşır. HCV hastaların yaklaşık %30' unda 6 ay içinde kaybolurken %70'i kronikleşir [3-5]. Türkiye'de HBV ve HCV enfeksiyonlarının genel popülasyondaki prevalansı coğrafi lokalizasyona göre değişmektedir. Bu prevalans %3,99 ve %0,95 olarak bildirilmiştir [6]. AS li hastalarda ise bu prevalans çeşitli çalışmalarda %6 ve %1 olarak tespit edilmiştir.[7] Ankilozan spondilitte uygulanacak olan immüsupresyon tedavilerinin HBV veya HCV taşıyıcısı hastalarda reaktivasyona yol açabileceği bilindiğinden her hastaya mutlaka tedavi öncesi HBV ve HCV serolojisi bakılmalı, hasta bu sonuçlara göre mutlaka tekrar değerlendirilmelidir [8,9]. Çalışmanın amacı ankilozan spondilitli hastalarda HBV ve HCV prevalansını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğinde takip edilmekte olan 134 ( kadın/erkek: 50/84) AS'li hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil etme kriterleri 1984 New York AS kriterleri [(10); 3 aydan uzun süren bel ağrısı, lomber omurga kısıtlılığı, sakroilitis ve  $\geq 18$  yaş üstü olarak belirlendi.18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı. HBV yüzey antijeni (HBsAg) ve HCV antikoru (anti HCV) prevalansı retrospektif olarak incelendi. HBs Ag ve anti HCV enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile belirlendi. HBV DNA (IU/ml), ( $>30$  IU/ml pozitif) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile test edildi. Değişkenler ortalama ve standart sapma olarak değerlendirildi.

İstatistik Değerlendirme: Kantitatif değişkenler için Chi-square testi, ortalamaların karşılaştırmasında ise bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Farklılıklar  $p < 0.05$  olduğunda anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Araştırmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'ne başvuran 134 hasta dahil edildi. Hastaların %62,7'si erkek, %37,3'ü kadın, %53'ü ilkökul, %26,1'i lise, %20,9'u üniversite düzeyinde öğrenim görmüştü. Hastaların %80,6'sı evli, %19,4'ü bekar, 20 ile 85 yaş aralığında olup yaş ortalaması  $43.00 \pm 12.09$  yıl olarak tespit edildi. Ayrıntılı demografik özellikler Tablo 1'de mevcuttur. Hastaların radyolojik olarak %20,9'unun hastalığı 1. evrede, %34,3'ü 2. evre, %26,9'u 3. Evre %17,9'u 4. evreydi. Hastaların %61,2'si anti-TNF, %2,2'si DMARD, %36,6'sı NSAİ kullanmaktaydı. Hastaların %73,1'inin ek hastalığı bulunmamakta; %17,2'sinin HT, %1,5'inin DM, %4,5'inin DM+HT, 1 hastanın psöriazis, 1 hastanın meme kanseri, 2 hastanın gut, 1 hastanın FMF hastalığı bulunmaktaydı. Hastaların ortalama hastalık süresi  $10.81 \pm 9.59$  yıl olarak bulunmuştur (Tablo 2). Hastaların %55,2'sinde HLA-B27 antijeni pozitif olarak saptandı. Hastaların %4,5'inde HBsAg pozitif. Hastaların 2'sinde (%1,5) anti HCV pozitif bulundu, %22,4'ünde anti HBS pozitif iken; 32 hastada (%23,8) izole anti Hbc IgG pozitifliği saptandı. Bu hastaların 6'sında HBV DNA pozitif olarak tespit edildi (Tablo 3). Hastaların HBs Ag, anti HCV, BKİ ve cinsiyet özellikleri ile HLA-B27 pozitif/negatifliği arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edildi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı		
Özellik	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	84	62,7
Kadın	50	37,3
<b>Öğrenim düzeyi</b>		
İlkökul	71	53,0
Lise	35	26,1
Üniversite	28	20,9
<b>Medeni durum</b>		
Evli	108	80,6
Bekar	26	19,4
<b>Yaş</b>		
Ortalama $\pm$ SS	43.00 $\pm$ 12.09	
Min./Max.	20/85	
<b>Boy (cm)</b>		
Ortalama $\pm$ SS	166.25 $\pm$ 105.93	
Min./Max.	123/190	
<b>Beden Kitle İndeksi</b>		
Ortalama $\pm$ SS	28.12 $\pm$ 5.95	
Min./Max.	17.63/59.49	
<b>BKİ Durumu</b>		
Normal $<25$	37	27,6
Fazla kilolu 25-30	56	41,8
Obez $>30$	41	30,6

SS: Standart sapma BKİ: Beden kitle indeksi

**Tablo 2.** Hastaların hastalık durumuna göre dağılımı

Hastalık bilgisi	n	%
<b>Radyolojik evre</b>		
1. evre	28	20,9
2. evre	66	34,3
3. evre	36	26,9
4. evre	24	17,9
<b>Kullanılan ilaç</b>		
Anti-TNF	82	61,2
DMARD	3	2,2
NSAİ	49	36,6
<b>Ek hastalık</b>		
Yok	98	73,1
HT	23	17,2
DM	22	1,5
DM+HT	6	4,5
Psöriasis	1	0,7
Meme kanseri	1	0,7
Gut	2	1,5
FMF	1	0,7
<b>Hastalık süresi</b>		
Ortalama±SS	10.81±9.59	
Min./Max.	1/60	
TNF: Tümör nekrozing faktör, NSAİ: Non steroid anti inflamatuvar, SS: Standart sapma DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus FMF: Familial mediterenian fever		

**Tablo 3.** Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	n	%
<b>HLA-B27</b>		
Pozitif	74	55,2
Negatif	60	44,8
<b>HBsAg</b>		
Pozitif	6	4,5
Negatif	128	95,5
<b>Anti HCV</b>		
Pozitif	2	1,5
Negatif	132	98,5
<b>Anti HBs</b>		
Pozitif	30	22,4
Negatif	104	77,6
<b>İzole AntiHBc IgG</b>		
Pozitif	32	23,8
(HBV DNA pozitif) (6/32)	6	18,7

**Tablo 4.** Hastaların laboratuvar bulguları, cinsiyetleri ile HLA-B27 karşılaştırması

Laboratuvar bulguları Ve Cinsiyet	HLA-B27 Pozitif N	HLA-B27 Negatif N	p
<b>HBsAg</b>			0.157
Pozitif	5	1	
Negatif	69	59	
<b>Anti HCV</b>			0.114
Pozitif	0	2	
Negatif	74	58	
<b>BKİ Durumu</b>			0.813
Normal (<25)	21	16	
Fazla kilolu(25-30)	34	22	
Obez (>30)	19	22	
<b>Cinsiyet</b>			0.213
Erkek	47	37	
Kadın	27	23	
BKİ: Beden Kitle İndeksi			

## Tartışma

Hepatit virüs enfeksiyonları otoimmün hastalıkların etiopatogeneğinde önemli rol oynar ve birçok romatolojik bulgu ile ortaya çıkabilir [3]. Immüsupresif ilaçlar romatolojik hastalıklarda sıklıkla kullanılmakta olup inaktif HBV taşıyıcılarında çoğunluğu asemptomatik viral reaktivasyonlara yol açmaktadır. Dolayısıyla immüsupresif tedavi öncesi HBV ve HCV taramaları tavsiye edilmektedir [9]. Kortikosteroidler HBV ekspresyonunu viral genomda bulunan glukokortikoide yanıt elementi ile arttırmakta ve tedavi sırasında viral replikasyon uyarılmaktadır. Sıklıkla reaktivasyon immüsupresif tedavinin bırakılmasından aylarca sonra ortaya çıkar [11]. Türkiye gibi orta endemisiteye sahip ülkelerde HBV enfeksiyon prevalansı coğrafi bölgeye göre %2-8 arasında değişmektedir. Ortalama prevalans %3,99 iken bu oran güneydoğuda %9,9 ve batıda %0,7-2,5 olarak bildirilmiştir. HCV prevalansı ise ülkemizde %0,95 olarak saptanmıştır [12,13]. AS hastalarında yine Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada HBV ve HCV enfeksiyonu prevalansı sırasıyla %5,7 ve %1,4 bulunmuştur [14]. Çok merkezli başka bir çalışmada ise Türkiye’de AS hastalarında HBs Ag seropozitifliği %3 olarak tespit edilmiştir [15]. Çalışmamızda ise 134 AS hastasında HBV prevalansı %4,5 iken HCV prevalansı %1,5 olarak saptanmış olup ülke verilerine paraleldir. HBV ve HCV hastalarının hastaların demografik özellikleri ile yapılan istatistiksel karşılaştırmasında çalışmamızda istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. HLA B27 pozitif ve negatif ankilozan spondilitli hastalarda inflamatuvar



belirteçlerin karşılaştırıldığı bazı çalışmalar mevcut olmakla beraber [16] HBs Ag seropozitifliği açısından iki grubun karşılaştırıldığı literatürde fazla çalışma yoktur. Çalışmamızda ise HLA B27 pozitif ve negatif AS hastalar arasında HBV prevalansı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda AS'li hastalarda HLA-B27'nin pozitif olma oranı %70'tir [17]. Çalışmamızda bu oran %55,2 olarak saptanmıştır. Bu gözlem coğrafi bölgelerdeki etnik yapı ve genetik farklılıklar açısından önemli olup ek çalışmalar yapılmasını gerektirecek bir bulgudur. Hastalarda bu bulgunun yanı sıra anti HCV, BKİ ve ciniyet özellikleri ile HLA-B27 pozitif/negatifliği arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edildi. Çalışmamızın en önemli bulgularından biri 32 hastada (%23,8) ile izole anti HBc IgG pozitiflik oranıdır. HBV enfeksiyonunda diğer serolojik göstergeler olmaksızın anti HBc'nin tek başına saptanması izole anti HBc pozitifliği olarak adlandırılır [18]. İzole anti HBc sıklığı çeşitli toplumlarda %0,1 ile %20 arasında değişmektedir [19]. Ülkemizde yapılan çalışmalar bu oranın ortalama %3-5 kadar olduğunu göstermektedir [20]. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise hepatit B ile karşılaşmış olanların %5,8'inde izole anti HBc belirlenmiştir. İzole anti HBc IgG pozitifliği HBV serolojisinde en sık görülen olağan dışı profil olup immün baskılanma durumunda daha yüksek oranda görülür. Yalancı pozitiflik %50-60 oranında söz konusudur. Pozitif çıkması durumunda yeni serum ile test tekrarı yapılmalı, tekrar pozitif çıkarsa HBV DNA testi yapılmalıdır. İzole anti HBc IgG pozitifliği durumunda hepatit aşısı yapılmasının daha uygun olduğunu ifade eden çalışmalar da mevcuttur [21]. AS gibi immünespresif tedavi alacak hastalarda bu seroloji önemlidir. HBsAg negatif kan bağışçılarında izole anti HBc oranları ülkelere göre değişiklikler göstermekte olup ülkemizde bu oran %4,6 olarak bildirilmiştir [6]. Fakat bu oranın immünespresif tedavi alan maligniteli veya romatolojik hastalığı olan gruplarda %0,1-20 arasında değişebildiği rapor edilmiştir [22]. Ülkemizde 1994-2000 yılları arasında yapılan çalışmalarda bu oran %3-5 arasında [23], Bursa'da yapılan bir çalışmada ise %2,5 olarak izole anti HBc pozitifliği saptanırken bu hastalarda HBV DNA pozitifliği %0,01 olarak saptanmıştır [24]. Isparta'da yapılan bir çalışmada ise izole anti HBc pozitif olan hastalarda HBV DNA pozitiflik oranı %6,6 olarak saptanmıştır [25]. İzole anti HBc pozitif vakaların HBV DNA pozitiflik oranı ise otoimmün hepatit, hemodiyaliz hastaları, organ nakli yapılan hastalar, homoseksüeller, uyuşturucu kullanımı öyküsü bulunan kişilerde %40'a yaklaşmaktadır. Çalışmamızda izole anti HBc IgG 32 hastanın 6'sında (%18,7) HBV DNA pozitifliği saptandı. AS hastalarının diğer romatolojik hastalıklarda kullanılan

immünespresif tedaviler açısından özellikle hepatit B enfeksiyonu yönünden taranması HBsAg pozitif olan bütün hastalara entekavir veya tenofovir ile profilaksiye başlanması, Anti-HBc pozitif endikasyonlarda ise HBV DNA izlemi önerilmektedir [26]. AS hastalarında HBV ve HCV prevalansı açısından çalışmamızda literatüre paralel veriler elde edilmiştir. HBs Ag pozitifliği ve HLA B27 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. İzole anti HBc IgG pozitifliği AS hastalarında genel verilere göre yüksek saptanmıştır. Bu hastaların tedavi boyunca reaktivasyon açısından yakından takip edilmeleri gerekmektedir.

Sonuç olarak; daha fazla vaka içeren AS olmayan hepatit hastalarının kontrol grubu olarak alınacağı ve AS hastalarının aldıkları tedavilere göre hepatit serolojilerinin ayrıntılı inceleneceği çalışmalar yapılabilir. Bu açıdan çalışmanın kısıtlılıkları mevcut olmakla birlikte literatürle karşılaştırıldığında ankilozan spondilitli hastalarda saptanan beklenenden yüksek izole anti HBc IgG pozitifliği ve düşük HLA B27 oranının saptanması önemli bulgular olup daha ileri çalışmalarda bölgesel farklılıklar açısından incelenmeye değer verilerdir.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

### Kaynaklar

1. Girschick HJ, Guilherme L, Inman RD, et al. Bacterial triggers and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 12-7.
2. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369: 1379-90.
3. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 983-9.
4. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-9.
5. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61: 77-87.
6. Tozun N, Ozdoğan O, Cakaloglu Y, et al. Nationwide Prevalence Study and Risk Factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2010, Boston USA, *Hepatology* Vol 52;1: 697.
7. Koca T. Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalıkları ile B ve C viral hepatiti ilişkisi. *Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı (yayınlanmamış)* 2011; 56-8.

8. Pyrasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31: 403-4.
9. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ;59: 762-84.
10. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8.
11. López-Serrano P, Briongos EF, Alonso EC, Pérez-Calle JL, Rodríguez CF. Hepatitis B and immunosuppressive therapies for chronic inflammatory diseases: When and how to apply prophylaxis, with a special focus on corticosteroid therapy. *World J Hepatol*.2015; 7: 539-47.
12. Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 299-305.
13. Uner A, Kirimi E, Tuncer I, Ceylan A, Turkdogan M, Abuhandan M. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in the Eastern Anatolia. *East J Med* 2001; 6: 4042.
14. Çefle A, Yazıcı A. Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli hastalarda hepatit B ve hepatit C virüsü enfeksiyonlarının prevalansı. *Tıp Araştırmaları Derg* 2009; 7: 126-31.
15. Yılmaz N, Karadağ Ö, Kimyon G, et al. Prevalence of hepatitis B and C infections in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A multicenter countrywide study. *Eur J Rheumatol* 2014; 1: 51-4.
16. Reynolds T, Khan M, Linden S, Cleveland R. Differences in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis: study of clinical disease activity and concentrations of serum IgA, C reactive protein, and haptoglobulin. *Annals Rheumatic Dis* 1991;50: 154-57.
17. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 299-302.
18. Ertekin V, Selimoğlu M. A, Alp H. Erzurumda 6-17 yaş grubu çocuklarda HBV enfeksiyonu prevalansı çalışması sırasında saptanan atipik serolojik profiller. *Viral Hepatit Derg* 2003; 1: 60-3.
19. Sünbül M, Eroğlu C, Barut Ş, Esen Ş, Hökelek M, Leblebicioğlu H. HBsAg ve anti-HBs negatif, anti-HBc pozitif olgularda hepatiti B aşısına yanıt. *Viral Hepatit Derg* 1999; 1; 34-6.
20. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole anti-HBc pozitifliğinde Hepatit B virüs enfeksiyözitesinin araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 10-5.
21. Özdemir D, Yılmaz Z, Şencan İ, Yıldırım M, Küçükbayrak A. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastalarda hepatiti b aşısına immün yanıtların değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Fak Derg* 2008; 1: 28-31.
22. Kazak E, Yılmaz E, Mıstık R, Akalın H, Akgöz S, Göral G. İzole anti-HBc Ig G pozitif olan olgularda hepatit B aşılmasına karşı gelişen antikor yanıtı. *Viral Hepatit Derg* 2012;18: 71-5.
23. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole anti-HBc pozitifliğinde hepatit B virüs enfeksiyözitesinin araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 10-5.
24. Bal SH, Heper Y, Kumaş LT, Mıstık R, Töre O. İzole anti-HBc pozitif olgularda HBV-DNA varlığının araştırılması ve bu olguların kan bankacılığı açısından önemi. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 243-50.
25. Tas T, Kaya S, Onal S, Küçükbayrak A. The detection of HBV-DNA with polymerase chain reaction in blood donors with isolated hepatitis B core antibody. *Med Glass (Zenica)* 2012; 9: 227-30.
26. Vigano M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immune-mediated disorders *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1019-31.

Sorumlu Yazar: Özgür Dağlı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü,  
Emniyet Cad, 16130, Yıldırım, Bursa, Türkiye  
Tel: +90 505 813 7330  
E-mail: drozgurdagli@yahoo.com

## The relationship between vitamin D levels and 24-hour ambulatory blood pressure in renal transplantation patients

*Böbrek nakli hastalarında vitamin D düzeyi ile 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ilişkisi*

Fatih Karaahmet<sup>1</sup>, Mustafa Arıcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 30.07.2018

Kabul Tarihi: 06.08.2019

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.449335

### Abstract

**Aim:** GRenal transplantation is the most prominent treatment of renal insufficiency. Vitamin D deficiency found to be common in renal transplant patients. Through renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, it protects from hypertension and cardiovascular diseases. In this study, we investigated the relation between vitamin D levels and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and parameters (body mass index, fasting plasma glucose, lipid profile) that may affect graft function.

**Material and Method:** Association of clinical parameters with vitamin D levels and blood pressure were prospectively compared in renal transplant patients. All patients blood pressure levels were evaluated by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

**Results:** A total of 115 renal transplant recipients were enrolled in the study. Mean level of vitamin D was  $16.28 \pm 5.2$  ng/ml, 10.4 % of the patients had severe vitamin D insufficiency ( $<10$  ng/ml), 70.4 % with a level between 10-20 ng/ml. The vitamin D deficiency (10-20 ng/ml) was seen more frequently in women than man. Patients has been divided into two groups, the first with levels of less than 20 ng/ml, the second one with levels of equal or higher than 20 ng/ml. There were no statistically significant difference in age, body mass index and donor features between two groups. Systolic, diastolic, and mean artery 24-hour ambulatory blood pressures in two groups were similar.

**Conclusion:** Vitamin D deficiency was found to be common in renal transplant patients. Vitamin D status was not found to be associated with blood pressure in renal transplant patient.

**Keywords:** Hypertension, vitamin D levels, renal transplantation, 24-hour ambulatory blood pressure, graft function

## Öz

**Amaç:** Böbrek transplantasyonu böbrek yetmezliğinin en önde tedavisidir. Renal transplant hastalarında D vitamini eksikliği yaygın görülmektedir. Vitamin D Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu ile hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklardan korumaktadır. Bu çalışmadaki amaç, vitamin D düzeyleri ile 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ve greft fonksiyonunu etkileyebilecek parametreler (vücut kitle indeksi, açlık plazma glikozu, lipid profili) arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

**Yöntem ve Gereç:** Renal transplant hastalarında klinik parametreler, D vitamini düzeyleri ve kan basıncı arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Tüm hastaların kan basıncı seviyeleri 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 115 renal transplant hastası alındı. Ortalama D vitamini düzeyi  $16,28 \pm 5,2$  ng/ml olup hastaların % 10,4'ünde ciddi vitamin D yetmezliği (<10ng / ml), ve % 70,4'ünde vitamin D eksikliği (10-20ng/ml) saptandı. D vitamini eksikliği (10-20ng/ml) kadınlarda erkeklerden daha sık olduğu bulundu. Çalışmada hastalar iki gruba ayrıldı, birinci grup vitamin D düzeyi 20 ng/ml'den az olanlar, ikinci grup vitamin D düzeyi 20 ng/ml'ye eşit ya da daha yüksek olanlar. İki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi ve donör özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sistolik, diyastolik ve ortalama 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı her iki grupta benzerdi.

**Sonuç:** D vitamini eksikliği renal transplant hastalarında yaygın olduğu saptandı. Renal transplant hastalarında vitamin D düzeyinin kan basıncı ile ilişkili olmadığı bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon, vitamin D, böbrek nakli, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı, greft fonksiyonu

## Introduction

Renal transplantation is the treatment of choice for end-stage renal disease. Despite improvement in acute rejection in patients with renal transplantation, the loss of the chronic rejection graft remains unclear [1,2]. The poor results of renal fibrogenic driving forces include endothelial dysfunction, renal intimal proliferation, and renal ischemia related to hypertension (HT) play an important role in this process of accelerating graft loss [2]. In this process, vitamin D may play an important modulatory role in the vascular area for suitable graft function.

Vitamin D is one of the fat-soluble vitamins. The most important function of vitamin D is keeping parathyroid hormone (PTH) together with calcium (Ca) and phosphorous (P) levels in the physiological range, by providing Ca and P absorption in the intestine [3]. Beside the effect of vitamin D on bone and mineral metabolism, it also has non-genomic effects in many tissues that has the vitamin D receptors. In the liver it regulates lipid metabolism and balances insulin levels. Through renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibition, vitamin D has beneficial effect on HT and cardiovascular diseases [4]. Moreover, vitamin D in renal transplant patients may have protective effects in the process of graft loss and occurrence of HT. Vitamin D has also been demonstrated to be deficient in renal transplant patients [5].

In line with this evidence we aimed to investigate the relation between vitamin D levels and 24-hour ambulatory blood pressures and parameters that affect graft function include body mass index (BMI), fasting plasma glucose, lipid profile in renal transplantation patients.

## Material and Method

This prospective study was conducted at Hacettepe University, Department of Nephrology, with the approval of the local ethics committee. Consecutive renal transplant patients (transplantation date >6 months) over the age of 18 who were under regular follow-up, at our hospital between 15th January to 15th March, were screened for eligibility for inclusion in this study.

In all patients vitamin D levels, serum creatinine, blood urea nitrogen, calcium (Ca), phosphate (P), lipid profiles, alkaline phosphatase (ALP), fasting plasma glucose were measured and at the same time the blood pressure has been followed and the antihypertensive drugs were recorded.

Venous blood sample for biochemical parameters was obtained by venipuncture. Vitamin D level was measured by high sensitivity ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay) method by using Roche Hitachi Cobas 6000 analyzer. Vitamine D results were given in ng / mL. Vitamin D status was defined as sufficient >30ng/



mL, insufficient 10-20 ng/ml, or deficient <10 ng/mL according to manufacturer's instructions. Moreover, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring was performed simultaneously with venous blood sample.

24-hour ambulatory blood pressure readings were taken every 30 minutes during the day and every hour at night. The heart rate were also be measured at the same time. Multiple blood pressure readings were averaged over the 24-hour period to obtain the mean or average blood pressure. Variations in blood pressure and heart rate, the blood pressure distribution pattern, and other statistics were also calculated. HT were defined according to 24-hour ambulatory blood pressure when one or more of these criteria exist; the 24-hour average blood pressure was >130/80 mmHg and the daytime average >135/85 mmHg and/or nighttime average >120/70 mmHg. Also, when blood pressure falls by <10% during nighttime, it was defined as nondipping.

Immunosuppressive therapy, antihypertensive treatment and BMI of renal transplant patients were recorded. Estimated glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

In this study, the exclusion criteria included having active infection, liver disease, malignancy and under the 6 six months from the date of transplantation.

All statistical analysis was carried out using SPSS for Windows version 11.5 (SPSS, Chicago, IL). Comparison of parametric and nonparametric data between groups were done using Student's t-test, Mann-Whitney U test and Kruskal Wallis variance analysis, respectively. Results are given as mean ± standard deviation and median (min-max). A p-value of less than 0.05 was considered as statistically significant.

## Result

A total of 115 renal transplant recipients (aged 19-74 years) were enrolled in the study. The mean age of the patients was 38.9±12.6, mean BMI 25.67±4.5, mean duration of dialysis 37.35±14 months and mean posttransplant time were 68.2±65.55 months. The demographic characteristics of the study group have been summarized in Table 1.

**Table 1.** Demographic features of renal transplant patients

Variable	Patients (N:115)
Creatinine (mg / dL)	1.31±0.8
Blood Urea Nitrogen (mg / dL)	21.24±11.6
GFR (mL / min)	78.19±26.49
Calcium (mg / dl)	9.48± 0.63
Phosphorus (mg / dl)	3.36±0.69
Alkaline phosphatase (U / I)	88.4±42.8
24 hour urine Na (mEq / lt)	154.4±64.5
24-hour urine protein (mg / day)	377.1±646
Glucose (mg / dl)	99.85±23.65
Hemoglobin (g / dl)	13.6±1.81
Cholesterol (mg / dl)	193.79±42.85
Triglyceride (mg / dl)	168.1±86
Low density lipoprotein (mg/dl)	113.5±35.17
High density lipoprotein (mg/dl)	57±17.62
Values are given as mean ± standard deviation	

The vast majority etiology of chronic kidney disease were glomerulonephritis and renal disease of unknown aetiology. Most of the patients (%58) had a living donor. Mean level of vitamin D was 16.28±5.2ng/ml, 10.4% of the patients had severe vitamin D insufficiency (<10ng/ml), 70.4% with a level between 10-20 ng/ml, 17.5% between 21-30ng/ml, and the rest (1.7%) had levels more than 30 ng/ml. The vitamin D deficiency (<20ng/ml) was seen more frequently in women than man.

According to the level of vitamin D, patients has been divided into two groups, the first with levels of less than 20 ng/ml, the second one with levels of equal or higher than 20 ng/ml. There were no statistically significant difference in age, BMI and donor features between two groups. Systolic, diastolic, and mean artery blood pressures in two groups were similar. 67.8% of the patients had HT and 37.4% of the cases had using one, 26.1% two and 4.3% three antihypertensive agents. 32.2% of the cases were normotensive. Age, sex, BMI, donor characteristics and blood pressure values of the study groups have been summarized in Table 2.

**Table 2.** Age, sex, BMI, donor characteristics and blood pressure values of the study population

Parameters	Group 1 (vitamin D <20 ng/ml ) (n=93)	Group 2 (vitamin D ≥20 ng/ml ) (n=22)	P value
Age (years)†	38.6 ± 11.9	40.2 ± 15.6	>0.05
Gender (Male)Ω	38(55)	3(19)	0.041
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) †	25.8 ± 4.5	24.8 ± 4.6	>0.05
Donor (% live) †	60	50	>0.05
Systolic blood pressure (mm/Hg)†	127.7 ± 12.3	124.8 ± 12.9	>0.05
Diastolic blood pressure(mm/Hg)†	79.8 ± 7.9	80 ± 8	>0.05
Mean blood pressure (mm /Hg) †	93.59 ± 9.3	93.54 ± 8.6	>0.05
† Values are given as mean ± standard deviation			
Ω Values are given as percentage			
* Values are given as median (minimum-maximum)			

Laboratory investigations (GFR, creatinine, Ca, P, ALP, C-reactive protein, fasting plasma glucose, hemoglobin, lipid profile) showed no significant difference among two groups (Table 3).

**Table 3.** Laboratory characteristics of the study population

Parameters	Group 1 (vitamin D <20 ng/ml ) (n=93)	Group 2 (vitamin D ≥20 ng/ml ) (n=22)	P value
Creatinine (mg / dl)	1.24 ± 0.76	1.58 ± 0.93	>0.05
Blood Urea Nitrogen (mg / dl)	19.7 ± 10.2	27.7 ± 14.8	0,003
Glomerular Filtration Rate (ml / min)	79.9 ± 25.8	70.6 ± 25.5	>0.05
Calcium (mg / dl)	9.43 ± 0.65	9.69 ± 0.47	>0.05
Phosphorus (mg / dl)	3.32 ± 0.67	3.54 ± 0.77	>0.05
Alkaline phosphatase (U / I)	90 ± 46.1	81.5 ± 23.5	>0.05
24 hour urine Na (mEq /lt)	153.17 ± 63.4	159.68 ± 70.1	>0.05
24 hour urine protein (mg / day)	394.2±687.5	305±440.8	>0.05
C-reactive protein (mg / L)	0.57±0.53	0.43±0.38	>0.05
Glucose (mg / dl)	99.47 ± 21.67	101.45 ± 31.21	>0.05
Hemoglobin (g / dl)	13.47 ± 1.78	14.26 ± 1.83	>0.05
Cholesterol (mg / dl)	197.1 ± 44.16	179.8 ± 34.28	>0.05
Triglyceride (mg / dl)	168.1 ± 83.5	168.2 ± 98.38	>0.05
Low density lipoprotein (mg/dl)	115.65 ± 36.83	104.8 ± 25.97	>0.05
High density lipoprotein (mg/dl)	58.4 ± 18.28	51.3 ± 13.39	>0.05
Values are given as mean ± standard deviation			

## Discussion

Renal transplantation is the leading treatment method in chronic kidney disease. Efforts to extend the graft survival period after kidney transplantation have increased successfully. However, metabolic complications and HT have also been increased. The incidence of HT in kidney transplant cases ranges from 50 to 90% in the literature [6-8]. In a study conducted by Paoletti et al. [8] of 94 renal transplant patients (69.1% male) which had monitoring with 24-hour ambulatory blood pressure, only 5% of the patients were normotensive. Also, poor affects of HT in renal transplant patients morbidity and mortality has been demonstrated in the study.

Among the reasons for high rates of HT after transplantation include presence of pre-transplant HT, higher BMI values, characteristics of the donor (elderly, male, hypertensive), prolonged transplantation surgery and allograft ischemia, renal artery stenosis, calcineurin inhibitors and steroids, recurrent or newly developing glomerulonephritis, chronic allograft nephropathy [9]. Understanding pathogenesis of HT in renal transplant patients is crucial for management of the complications, as well as developing efficient treatment regimens.

The positive effects of vitamin D on regulation of blood pressure are known. The molecular effect of vitamin D on RAAS activation is suppression of renin expression by binding of the transcription factor (cAMP-response element-binding protein) to vitamin D receptor (VDR) [10]. Increased RAAS activation was seen in mice that were blocked with VDR and the 1 $\alpha$ -hydroxylase system [11]. Additionally, studies have shown that vitamin D and its analogues can decrease renin and angiotensin II levels [12]. Furthermore, vitamin D has also vasculoprotective effect by increasing endothelial nitric oxide synthase, reducing endothelial adhesion molecules and creating anti-inflammatory results [13].

In the present study, only 1.7% of the cases had adequate vitamin D levels above  $\geq 30$  ng/ml. Stavroulopoulos and colleagues found that vitamin D deficiency and insufficiency in 509 kidney transplant recipients were present in 85.2%. In renal transplant patients vitamin D insufficiency has been reported between 29% and 43%, deficiency between 56% and 46%, and severe deficiency between 12% and 5% [14]. In a study conducted by Boudville et al. they have found that 75.5% of patients with renal transplant have vitamin D deficiency and insufficiency [15].

Because the vitamin D levels were not sufficient in all of the patients, the patients were divided into two groups: those with vitamin D levels <20ng / ml (80.8%) and those

with  $\geq 20$  ng / ml (19.2%). This distinction allows the determination of the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency and comparison of both groups with other data. This also may have posed limitations in this study. Additionally, no statistically significant difference was observed between the systolic, diastolic and mean blood pressures values, between the two groups ( $p > 0.05$ ).

Argiles and colleagues investigated the relationship between blood pressures and vitamin D levels in 22 stable hemodialysis patients, and found a significant association between blood pressure and vitamin D levels [16]. While there are conflicting results regarding Vitamin D and HT, our results support the argument that there were no relation with vitamin D and HT in renal transplant patients. Similarly, there were no relation between vitamin D levels parameters (body mass index, fasting plasma glucose, lipid profile) that effect graft function.

This study has several limitations. Patients mostly had vitamin D level below  $< 30$  ng/ml which limit the variety of the patients. However, these limitations do not hinder the results of the study; rather, they reveal the lack of homogeneity. Furthermore, this was a single-center study and additionally the small sample size may have posed limitations in this study.

In conclusion, vitamin D deficiency is seen in high proportions in kidney transplant patients. Vitamin D level was not found to be associated with blood pressure in renal transplant patient. More studies with a larger sample population are needed to determine whether such an association does in fact exist.

**Financial & competing interests disclosure:** We are stating that we have no financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) our work. As a result we have no conflict of interest to report. We hereby declare that we have made a substantial contribution to the information submitted for publication; we have read and approved the final manuscript and the manuscript or portions thereof are not under consideration by another journal.

### Declaration of conflicting interests

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

### References

1. Kasiske BL, Zeier MG, Craig JC, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl: 1-155.
2. European best practice guidelines for renal transplantation.

Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.2.1 Differential diagnosis of chronic graft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl: 4-8.

3. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
4. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71.
5. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 526-9.
6. Kasiske BL, Anjum S, Shah R et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1071-81.
7. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603-11.
8. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation* 2009; 87: 1864-69.
9. Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1166-9.
10. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007; 282: 29821-30.
11. Li C, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
12. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium regulating hormones in essential hypertension. relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649-54.
13. Courbebaisse M, Souberbielle J, Thervet E. Potential nonclassical effects of vitamin D in transplant recipients, *Transplantation* 2010; 89: 131-7.
14. Stavroulopoulos A, Cassidy MJD, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. Vitamin status in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2546-52.
15. Boudville NC, Hodsman AB. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2621-4.
16. Argiles A. Blood pressure is correlated with vitamin D<sub>3</sub> serum levels in dialysis patients. *Blood Purif* 2002; 20: 370-5.

Sorumlu Yazar: Fatih Karaahmet, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye, Ankara, Türkiye

E-mail: karaahmetf@gmail.com

## Endometrium kanserinde nötrofil/lenfosit oranının ve platelet endekslerinin değerlendirilmesi

### *Evaluation of neutrophil / lymphocyte ratio and platelet indexes in endometrium cancer*

İlkin Yeral, Cemile Dayangan Sayan

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 18.07.2018

Kabul Tarihi: 06.08.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.445159

#### Öz

**Amaç:** Jinekolojik kanserler arasında en sık görüleni endometrium kanseridir. Tüm kanserlerde olduğu gibi, endometrium kanserinde de kronik inflamasyon etiyolojik faktör olarak rol oynamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza her grupta 35 olmak üzere üç grup ve toplam 105 hasta dahil edildi. Endometrial örnekleme sonuçlarına göre gruplar; benign grup, hiperplazi grubu ve malign grup olarak isimlendirildi. Gruplar arasında hematolojik parametrelerde anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

**Bulgular:** Nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hemoglobinin, ortalama platelet volümü ve Platelet dağılım genişliği değerleri malign grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bize; inflamasyonun, platelet aktivitesini artırarak endometrium kanserine zemin hazırlayabileceğini düşündürdü.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium kanseri, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama platelet volümü, platelet dağılım genişliği

#### Abstract

**Aim:** Endometrium cancer is the most commonly seen gynecologic cancer. As in all the cancer processes, chronic inflammation plays an etiological role.

**Material and Method:** The study included a total of 105 patients. Three groups each consisting 35 patients are formed. Based on the results of endometrial sampling, the patients are grouped as benign, hyperplasia and malignant. Differences of hematologic parameters between the groups were investigated.

**Results:** There was no statistically significant difference between the groups in terms of neutrophil, lymphocyte, and platelet count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) ( $p>0,05$ ). Hemoglobin, mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) values were found statistically significantly higher in the malignant group ( $p<0,05$ ).

**Conclusion:** As a result; inflammation may increase platelet activity and provide a basis for endometrial cancer.

**Keywords:** Endometrium cancer, neutrophil/lymphocyte ratio, mean platelet volume, platelet distribution width



## Giriş

Endometrium kanseri, en sık görülen jinekolojik kanser olup; tüm kadın kanserleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Diğer jinekolojik kanserlere kıyasla daha yavaş seyirli olmasından dolayı erken tanı ve tedavisiyle kür şansı yüksektir. Erken cerrahi ile çoğu olguda adjuvan kemoterapi veya radyoterapi gerekliliği olmamaktadır [1]. Bu nedenle tanı koymada geç kalınmaması ve şüpheli durumlarda kesin tanı için endometrial örnekleme yapılması gerekmektedir.

Günümüzde endometrium kanseri gelişiminde; yaş, parite, obezite, hipertansiyon, diyabet, aile hikayesi, genetik nedenler gibi faktörlerin yanısıra karşılanmamış östrojen maruziyeti en önemli etiyolojik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Karşılanmamış östrojen maruziyeti durumunda ortaya çıkabilen endometrial hiperplaziler, prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilmektedir. Özellikle kompleks atipili hiperplazilerde progresyon riski %30'lara varmaktadır. Endometrial biyopsi sonucunda atipili hiperplazi saptanarak histerektomi yapılan olguların yaklaşık yarısında, eş zamanlı iyi differansiye endometrium kanseri tespit edilmiştir [2].

Kanser gelişiminde inflamasyon önemli nedenler arasındadır. Bu esnada ortama salınan inflamatuvar mediatörler hücrel DNA hasarına neden olarak apoptozu inhibe etmekte, anjiyogenezi uyarmakta ve kanser hücrelerine progresyona neden olmaktadır [3]. Plateletler bu mediatörlerin salınımında büyük rol oynamaktadır. Platelet aktivasyonunu en iyi gösteren hematolojik belirteç ortalama platelet volümü (MPV)'dür. Büyük plateletler, metabolik ve enzimatik olarak küçük plateletlere oranla daha aktiftir. [4]. Platelet dağılım genişliği (PDW) ise platelet heterojenitesinin göstergesidir. Nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) da inflamatuvar durumu gösterebilen diğer hematolojik belirteçlerdir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için gerekli etik onayı; Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan

alınmış ve 03.04.2018 tarihinde 08/03 karar numarası ile onaylanmıştır. Kliniğimize başvuran hastalar endometrial örnekleme sonuçlarına göre 3 gruba ayrıldı. Birinci grup; endometrial biyopsi sonucunda endometrial polip, hormonal değişiklikler, atrofi gibi patoloji saptanan hastalardan oluşan 'benign grup', ikinci grup; endometrial biyopsi sonucunda basit, kompleks, atipisiz veya atipili hiperplazi saptanan hastalardan oluşan 'hiperplazi grubu', 3. grup ise; endometrial biyopsi sonucunda endometrioid tip adenokarsinom saptanan hastalardan oluşan 'malign grup' olarak isimlendirildi. Her grupta 35 hasta olmak üzere toplam 105 hasta çalışmaya dahil edildi.

Gruplar arası demografik veriler (yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi(VKİ)), örnekleme öncesi endometrial kalınlık, hipertansiyon (HT) veya diabetes mellitus (DM) olup olmadığı ve hematolojik parametreler karşılaştırıldı. Hematolojik parametreler için Siemens Healthcare Diagnostic Item ADVIA 2120i cihazı kullanıldı.

Veriler SPSS 16.0 (SPSS Inc. IL, USA) programı kullanılarak bilgisayar ortamına aktarıldı ve istatistiksel değerlendirme yapıldı. Sürekli değişkenler ortanca (minimum–maksimum) veya ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtilirken; kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Verilerin dağılımının normal olduğunun tespit edilmesi üzerine parametrik testler kullanıldı. Sürekli değişkenler için, tüm grupların karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi ve ikili grupların karşılaştırılmasında Student t test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.  $P<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Gruplar arası demografik veriler, hematolojik parametreler ve örnekleme öncesi endometrial kalınlıkların karşılaştırılması Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Çalışmamızın sonunda; yaş, gravida, parite ve VKİ bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ve malign grupta daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Gruplar arasında örnekleme öncesi bakılan endometrial kalınlık ortalamaları açısından anlamlı fark vardı ve hiperplazi grubunda en yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması

	Benign grup	Hiperplazi grubu	Malign grup	p değeri
Yaş	46,4±7,1	43,6±6,6	64,1±6,8	<0,05*
Gravide	3,4±1,8	3,6±1,5	4,3±0,9	<0,05*
Parite	2,8±1,3	2,4±1,3	3,2±0,9	<0,05*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,9±5,6	29,8±4,5	32,7±4,1	<0,05*
Endometrium (mm)	8,4±2,7	14±5,9	12±3,7	<0,05*

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. VKİ, vücut kitle indexi

Gruplar hematolojik parametreler açısından değerlendirildiğinden ise; hemoglobin, MPV ve PDW değerleri malign grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,05).

Nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, NLR ve PLR bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gruplar arası hematolojik parametreler ve endometrial kalınlıkların karşılaştırılması

	Benign grup	Hiperplazi grubu	Malign grup	p değeri
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	8,1±2	8,5±2,2	8,7±2,3	0,384
Hemoglobin (g/dl)	11,8±1,8	11,3±1,8	12,6±1,7	<0,05*
Platelet (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	292,3±75,3	305,1±82,5	281,2±68,8	0,419
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5,1±1,8	5,3±1,9	5,8±2,1	0,229
Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	2,3±0,6	2,3±0,5	2,2±0,8	0,423
NLR	2,2±0,9	2,6±1,4	2,8±1,2	0,71
PLR	129,7±37,3	144,9±65,8	134,2±40,9	0,421
PDW (fL)	15,5±0,5	15,6±0,5	16,3±0,7	<0,05*
MPV (fL)	9,1±1,1	9,3±1,3	10,2±1,9	<0,05*

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. NLR, nötrofil/lenfosit oranı; PLR, platelet/lenfosit oranı; PDW, platelet dağılım genişliği; MPV, ortalama platelet volümü.

Ayrıca gruplar DM ve HT varlığı açısından incelendi. Tüm hasta grupları içinde DM varlığı %19 (n=20) olarak saptandı. Malign gruptaki hastaların %45,7'sinde (n=16) DM olduğu tespit edildi. Tüm hasta grupları içinde HT varlığı %18,1 (n=19) olarak saptandı. Malign gruptaki hastaların %28,6'sında (n=10) HT olduğu tespit edildi.

### Tartışma

Endometrium kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık görüleni ve erken dönemde tedaviyle kür şansı en yüksek olanıdır. Çoğu olguda erken tanı sonrası cerrahi tedavi tek başına yeterli olmakta, kemoterapi veya radyoterapi gibi adjuvan tedavilere gerek kalmamaktadır [1]. Böylece hem adjuvan tedavilerin olası yan etkilerinden kaçınılmakta hem de prognozun daha iyi olması sağlanmaktadır. Bu nedenle şüpheli durumlarda; kesin tanı için gerekli olan endometrial örnekleme, zaman kaybedilmeden yapılması önerilmektedir.

Bilindiği üzere hücre turn-overının fazla olduğu doku ve organlarda kanser riski de fazladır. Hücreler; sürekli bölündükçe mitoz bölünmeye daha çok maruz kalmakta ve DNA replikasyonları sırasında oluşan DNA hasarlarıyla hücresel atipi riski artmaktadır. Bu durum endometrium kanseri için de geçerlidir. Hiperöstrojenizm ve karşılanmamış östrojen maruziyeti durumunda endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riski artmaktadır. Bu nedenle özellikle obezite, erken menarş, geç menopoz, polikistik over sendromu, eşlik eden endometriosis gibi durumlarda; endometrial örnekleme kaçınılmaz olmaktadır [5].

Güncel bilgiler ışığında; epitelyal kökenli kanserlerin %25'inin etiyolojisinde kronik inflamatuvar süreç rol oynamaktadır [6]. İnflamatuvar süreçte ortaya çıkan prostaglandinler ve COX-2'nin endometrium kanseri olan hastalarda arttığı ve antiinflamatuvar ilaçların in vitro

ortamda endometrium kanser hücrelerinde apoptozu arttırdığı gösterilmiştir [7]. Hatta interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  gibi sitokinlerin de endometrium kanser hücrelerinde arttığı tespit edilmiştir [8]. Bu sitokinlerin salınımında plateletler büyük rol oynamaktadır. Platelet aktivitesini en iyi gösteren hematolojik belirteç MPV'dir. PDW ise platelet heterojenitesinin göstergesidir. PDW'nin, MPV'a göre platelet aktivasyonunda daha spesifik bir gösterge olduğu ancak platelet aktivasyonunun tahmininde MPV ve PDW'nin birlikte ele alınmasının daha yararlı olacağı bildirilmiştir [9]. Daha önceleri yapılan çalışmalarda; platelet fonksiyonlarının artışı ile tümör metastazı arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur [10].

Yapılan bazı çalışmalarda; MPV ve PDW dışında platelet sayısı, nötrofil/lenfosit oranının da inflamasyonu gösterdiği ve malignitelerde serum değerlerinde artış tespit edildiği gösterilmiştir. Jinekolojik kanserler üzerinde yapılan farklı çalışmalarda; endometrium kanseri ve over kanserinde hematolojik parametre değişiklikleri araştırılmıştır. Oge ve ark. [11] ile Yılmaz ve ark. [12] yapmış olduğu farklı çalışmalarda; MPV yüksekliği ile endometrium kanseri arasında yakın ilişki tespit edilmiştir. Yine Karateke ve ark. [13] yapmış olduğu başka bir çalışmada; endometrium kanseri ile MPV yüksekliğinin yanısıra PDW yüksekliği ile de yakın ilişki saptanmıştır. Biz de çalışmamızda; endometrium kanseri olgularında MPV ve PDW değerlerini daha yüksek saptadık. Over kanseri ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi karşılaştıran çalışmalarda ise; nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve platelet sayısı, over kanserli olgularda anlamlı derecede yüksek tespit edilmiş, MPV ve PDW değerleri ile over kanseri arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır [14,15]. Biz çalışmamızda; endometrium kanserli olgularda nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, NLR ve PLR'yi gruplar arasında karşılaştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik.

Çalışmamızda gruplar arası hemoglobin değerleri incelendiğinde; endometrium kanserli olgularda benign ve hiperplazi gruplarına göre daha yüksek düzeylerde saptandı. Biz bu farklılığın nedeninin; endometrium kanserinin daha sık görüldüğü postmenopozal hastaların, kanama

durumunda vakit kaybetmeden hekime başvurmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Premenopozal dönemde ise; daha benign nedenlerle olan aşırı kanama olgularında; hastalar durumu pek önemsememekte, hekime başvuru gecikmekte ve bu durum anemiye neden olmaktadır.

## Sonuç

Çalışmamız sonucunda, endometrium kanserli hastalarda etiyolojik faktör olarak inflamatuvar süreci değerlendirdiğimizde; platelet sayısından ziyade, fonksiyonlarının daha etkili olduğunu saptadık. Bu durum bize platelet fonksiyonlarındaki artışın, ortama salınan mediatörler aracılığıyla; gerek kanser gelişiminde gerekse kanser hücrelerinin invazyon ve metastazında rolü olduğunu düşündürmektedir.

## Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

## Kaynaklar

1. Elit LM, Pond G, Seow H. Time interval between endometrial biopsy and surgical staging for type I endometrial cancer: association between tumor characteristics and survival outcome. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1497-8.
2. Kim MK, Seong SJ, Kim JW, et al. Management of endometrial hyperplasia: A Survey of Members of the Korean Gynecologic Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1277-84.
3. Kim DK, Oh SY, Kwon HC, et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level inoperable gastric cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 155.
4. Mangalpally KK, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M, Dong JF, Kleiman NS, Guthikonda S. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thrombosis Thrombolysis* 2010; 30: 251-62.
5. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113: 299-310.
6. D. W. Kamp, E. Shacter, and S. A. Weitzman, Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. *Oncology* 2011; 400-13.
7. Arango HA, Icely S, Roberts WS, Cavanagh D, Becker JL. Aspirin effects on endometrial cancer cell growth. *Obstet Gynecol* 2001; 423-7.

8. L. Dossus, S. Rinaldi, S. Becker, et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective Case-Control Study. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 1007–19.
9. 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.
10. Tuszynski GP, Nicosia RF. The role of thrombospondin-1 in tumor progression and angiogenesis. *Bioessays* 1996; 71-6.
11. Oge T, Yalcin OT, Ozalp SS, Isikci T. Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 301-4.
12. Ercan Yılmaz, Ebru İnci Coşkun, Nurhan Şahin, Tamer Elkıran, Barış Cıplak, Yavuz Şimşek. The significance of MPV and N/L value in diagnosis of endometrial cancer. *Türk Jinekolojik Onkoloji Derg* 2015; 33-6.
13. Karateke A, Kaplanoglu M, Baloglu A. Relations of platelet indices with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4905-8.
14. Yıldırım MA, Seekin KD, Togrul C, et al. Roles of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in the early diagnosis of malignant ovarian masses. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6881-5.
15. Kokcu A, Kurtoglu E, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E, Ozdemir AZ. May the platelet to lymphocyte ratio be a prognostic factor for epithelial ovarian cancer? *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 9781-4.

Sorumlu Yazar: İlkin Yeral, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye  
E-mail: [ilkinyeraldr@hotmail.com](mailto:ilkinyeraldr@hotmail.com)

GSM: +90 532 767 75 65



## Düşük doğum ağırlıklı prematür infantlarda yatak başı patent duktus arteriozus ligasyonu

### *Bedside patent ductus arteriosus ligation in low-birth-weight premature infants*

Murat Koç

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 21.06.2018

Kabul Tarihi: 30.06.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.435510

### Öz

**Amaç:** Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinin asgari standartlarının belirlenmesiyle beraber gelişmiş standartlara uygun olarak hizmet veren yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde düşük doğum ağırlıklı ve prematüre infantlarda patent duktus arteriozusun (PDA) güvenli bir şekilde ligasyonunun yapılabileceğinin gösterilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 2011-2017 yılları arasında patent duktus arteriozus nedeniyle ameliyat olan 16 hastanın gestasyonel yaşı, ameliyat tarihindeki yaşı, ameliyat tarihindeki vücut ağırlığı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım kalış süreleri ile ameliyat öncesi ve sonrası PDA nedeniyle gelişmiş olan komplikasyonları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Altı kız, 10 erkek olmak üzere toplam 16 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamı ameliyat öncesi PDA kapanması için 2 kür siklooksinez inhibitörleri ile medikal tedavi aldı. PDA kapanmadığı için cerrahi ligasyon kararı alındı. Hastaların doğum ağırlığı  $1125,9 \pm 254$  gr ortalama gestasyonel yaşları  $26,6 \pm 1,4$  hafta idi. Ortalama yoğun bakımda kalış süreleri  $72,6 \pm 48,9$  gün mekanik ventilasyon süresi ise  $28,5 \pm 30,5$  gündü.

Postoperatif dönemde iki hastada mortalite gelişti. Trizomi 18 sendromu olan 24 haftalık ve 542 gr olan olarak doğan hasta postoperatif 126. günde ağır kalp ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Mortalite gelişen diğer hasta ise 28 haftalık ve 914 gr olarak doğmuştu. Ameliyat sonrası 21. günde sepsis nedeniyle kaybedildi.

**Sonuç:** Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı infantlarda PDA sık görülen ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Siklooksijenaz inhibitörleri ile %50-60 oranında kapanma ihtimali bulunmaktadır. Erken dönem uygulanan cerrahi ligasyon mekanik ventilasyon süresinde azalma ve daha az komplikasyon gelişimi ile ilişkilidir. Ayrıca gelişmiş standartlara uygun yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastalar transferden kaynaklanacak risklerden korunarak güvenli bir şekilde ameliyat edilebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Patent duktus arteriozus, prematür, yoğun bakım, cerrahi

## Abstract

**Aim:** The aim of our study is to demonstrate that the patent ductus arteriosus (PDA) can be safely ligated in low birth weight and premature infants in intensive care units after the minimum standards of intensive care units are determined in our country.

**Material and Method:** Sixteen patients who underwent operation due to patent ductus arteriosus (PDA) in neonatal intensive care unit between 2011 and 2017 were evaluated retrospectively for gestational age, age at operation date, body weight at operation, duration of mechanical ventilation, intensive care unit stay, and preoperative and postoperative PDA complications were evaluated.

**Results:** A total of 16 patients were included in the study, including six girls and ten boys. All patients received medical treatment with cyclooxygenase inhibitors 2 times for PDA closure prior to surgery. The surgical ligation decision was made because the PDA did not close. Birth weight of the patients was 1125.9±254 gr mean gestational age was 26,6±1,4 weeks. Mean intensive care unit stay was 72.6±48.9 days and mechanical ventilation duration was 28.5±30.5 days. Postoperative mortality developed in two patients. Trisomy 18, a 24-week-old woman with syndrome of 542 g, died on the postoperative day 126 due to severe heart and respiratory failure. The other patient who developed mortality was born at 28 weeks and 914 gr. She died due to sepsis at 21 days postoperatively.

**Conclusion:** In premature and low birth weight infants PDA is a frequent cause of significant mortality and morbidity. There is a 50-60% chance of closure with cyclooxygenase inhibitors. Early surgical ligation is associated with decreased mechanical ventilation duration and less complication. In addition, in neonatal intensive care units conforming to developed standards, patients can be operated safely while preserving risks related to transfer.

**Keywords:** Patent ductus arteriosus, premature, intensive care, surgery

## Giriş

Patent duktus arteriozus (PDA) düşük doğum ağırlıklı ve/veya prematüre infantlarda sık karşılaşılan bir doğumsal kalp hastalığıdır. PDA'nın normalde doğum sonrası ilk birkaç gün içerisinde kapanması beklenir. 28. hafta öncesi doğan ya da 1000 gram altındaki infantlarda yaklaşık %70 oranında görülmektedir [1]. Pulmoner kan akımında meydana gelen artış hastalarda pulmoner hemoraji, pulmoner ödem ve kronik akciğer hastalığı oluşmasına neden olabilmektedir. Ayrıca soldan sağa doğru olan şant nedeniyle sistemik kan akımında meydana gelen azalma sonucu intraventriküler kanama (IVK), nekrotizan enterokolit (NEK), retinopati, azalmış böbrek fonksiyonları gibi komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır [2]. Bu hastalarda duktusun kapanmaması duktal medial kasların azlığı, oksijene olan duyarlılığın düşük olması ya da prostaglandinlere olan artmış duyarlılık nedeniyle görülmektedir [3]. PDA'nın kapanması için günümüzde en sık kullanılan medikal ajanlar indometazin ve ibuprofen'dir [4]. Medikal tedaviye yanıt alınamayan ve kalp yetmezliği

bulguları kontrol edilemeyen olgularda invazif yöntemlerle duktus kapatılması uygulanabilecek bir yöntem olsa da prematür ve düşük doğum ağırlıklı (DDA) infantlardaki damar erişimi sorunları ve damar komplikasyonlarının çokluğu nedeniyle cerrahi halen altın standarttır [5]. Cerrahinin zamanlaması halen tartışmalı bir konu olmakla beraber Ko ve ark. [6] indometazin vb ilaçlarla tedavinin mekanik ventilasyon süresini uzatacağı için semptomatik PDA olgularında ilk tedavi seçeneğinin cerrahi ligasyon olması gerektiğini savunmaktadır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde monitörize, entube ve birçok infüzyon hatlarına bağımlı olarak takip edilen kritik infantlarda günümüzde bazı merkezlerde hastalarda gelişebilecek transporta bağlı komplikasyonlardan kaçınmak için yatak başı PDA ligasyonu yapılmaktadır.

Çalışmamızın amacı da prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı infantlarda ameliyathane transportu nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlardan korunmak amacıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatak başı PDA ligasyonu olgularındaki deneyimimizi sunmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 2011-2017 yılları arasında gestasyonel yaşı 28 hafta ve doğum ağırlığı 1500 gram altında olan semptomatik PDA nedeniyle yatak başı PDA ligasyonu yapılan olgular (n=16) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastanemiz tıpta uzmanlık eğitim komisyonu ve başhekimliğinin onayı alındı. Hastanemizin hasta takip sistemi kayıtları ile arşiv dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların gestasyonel yaşı, ameliyat tarihindeki yaşı, ameliyat tarihindeki vücut ağırlığı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım kalış süresi değerlendirildi. Ayrıca ameliyat öncesi veya sonrası gelişen sepsis, pnömotoraks, NEK, IVK, respiratuvar distres sendromu (RDS) gibi komplikasyonlar hasta dosyalarından kayıt edildi. Kan kültüründe üreme tespit edilen olgular sepsis olarak kabul edildi. Grade 3-4 intraventricüler kanamalar ağır intraventricüler kanama olarak kabul edildi. Nekrotizan enterokolit değerlendirmesinde modifiye Bell kriterleri kullanıldı ve stage 2A ve üzeri olanlar değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yatak başı PDA ligasyonu işlemi yoğun bakım ünitesinde sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyularak kalp ve damar cerrahisi, anestezi uzmanı ve diğer yardımcı ameliyathane personeli eşliğinde gerçekleştirildi. Hastalar 37 °C

vücut ısısında genel anestezi altında sağ lateral dekübit pozisyonuna alındılar, iodin ile cilt temizliği yapıldıktan sonra sterilizasyon kurallarına uygun olarak kapatıldı. Sol mini torakotomi uygulandı. Akciğer ekartasyonu sonrası posterior plevra açıldı ve PDA bulunup serbestleştirildi. Rekürren sinir hasarı olmamasına dikkat edilerek PDA hemoklip ile aortik ve pulmoner taraftan birer klip konularak kapatıldı. Diastolik kan basıncı artışı ve PDA üzerinden trilin kayb olduğu görüldükten sonra tüm hastalara bir adet toraks dreni konuldu, kanama kontrolü yapıldı ve toraks anatomik plana uygun olarak kapatıldı.

PDA yanında başka konjenital kalp hastalığı bulunan hastalar, gestasyonel yaşı 28 haftadan fazla veya 1500 gramdan daha ağır olan hastalar çalışmamızda hariç tutuldu.

## Bulgular

Çalışmamıza 6 kız 10 erkek olmak üzere toplam 16 hasta dahil edildi. Hastaların tamamı ameliyat öncesi PDA kapanması için iki kür ibuprofen ya da parasetamol ile medikal tedavi almış, PDA kapanmadığı için cerrahi ligasyon kararı alınmış hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların doğum ağırlığı 1125,9±254 gr (minimum 760, maksimum 1490 gr), ortalama gestasyonel yaşları 26,6±1,4 hafta idi. Hastaların preoperatif demografik verileri tablo 1'de verilmiştir. Ortalama yoğun bakımda kalış süreleri 72,6±48,9 gün, mekanik ventilasyon süresi ise 28,5±30,5 gündü.

**Tablo 1.** Hastaların preoperatif demografik verileri

Demografik özellikler	n	Ortalama ±SD	Median	Aralık (min-maks)
Hasta Sayısı	16			
Cinsiyet (Kız/Erkek)				
Erkek	10			
Kız	6			
Yaş (gün)		20,2 ± 10,5 gün	17,4 gün	7 gün - 41 gün
Ağırlık (kg)		800,6 ± 159,5 gr	818,5	526 gr – 1032 gr
Yoğun Bakım Süresi		72,6±48,9 gün	58,5 gün	21-187 gün
Mekanik Ventilasyon Süresi		28,8 ± 30,3 gün	20 gün	2-126 gün

SD: Standard Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum.

Miyokardiyal disfonksiyon ve/veya hipotansiyon nedeniyle hastaların tamamı inotrop tedavi aldılar. Tüm hastalar ameliyat öncesi dönemde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde entübe ve mekanik ventilatöre bağlı olarak izlenmekteydi. Üç hastada preoperatif dönemde kreatinin düzeyi yüksekliği ve akut böbrek yetmezliği bulunmaktaydı, bir hastada postoperatif dönemde anüri nedeniyle periton diyalizi ihtiyacı oldu. Her üç hastada böbrek yetmezliği

takiplerde düzeldi. İki hastada ameliyat öncesi NEK görüldü, bunlardan birisi çocuk cerrahisi tarafından ameliyat edildi diğeri ise PDA ligasyonu sonrası geriledi. Üç hastada IVK, tüm hastalarda ise RDS bulunmaktaydı. Postoperatif dönemde bir hastada gelişen pnömotoraks ve 3 hastada sepsis komplikasyon olarak gözlemlendi. Hastaların ameliyat yaşları, vücut ağırlıkları ve PDA çapları Tablo 2'de verilmiştir. İki hastada postoperatif dönemde hastane

İçerisinde mortalite gelişti. Bunlardan ilki postoperatif 16. günde ağır kalp yetmezliği ve RDS nedeniyle exitus oldu. Bu hastanın genetik incelemesi daha sonra trizomi 18 olarak rapor edildi. Mortalite gelişen diğer hasta ise ameliyat

sonrası 126. günde sepsis nedeniyle kaybedildi. Taburculuk sonrası takiplerde en sık olarak solunum yolları problemleri ile karşılaşıldı ve mortalite gözlenmedi.

**Tablo 2.** PDA çapı, yaş, yoğun bakım, mekanik ventilasyon ve mortalite dağılımı

Hasta	Gestasyonel Yaş (Hafta)	Doğum Ağırlığı (Gr)	Ameliyat Yaşı (Gün)	PDA Büyüklüğü (mm)	Yoğun Bakım Süresi (gün)	MV Süresi (gün)	Mortalite
1	26	773	32	4,3	45	2	Hayır
2	28	980	29	3,5	26	20	Hayır
3	27	752	18	3,6	82	72	Hayır
4	27	876	43	4,1	64	21	Hayır
5	25	613	31	3,7	124	27	Hayır
6	24	542	7	5,1	126	126	Evet
7	28	914	8	3,2	21	21	Evet
8	27	715	14	3,3	151	32	Hayır
9	24	526	9	2,9	187	38	Hayır
10	28	932	10	2,7	45	12	Hayır
11	26	910	32	5,2	53	18	Hayır
12	28	821	18	3,4	34	11	Hayır
13	25	627	16	4,5	27	9	Hayır
14	28	1032	7	4,7	67	20	Hayır
15	28	972	15	3,6	64	19	Hayır
16	27	816	17	3,1	46	14	Hayır

## Tartışma

Günümüzde çoğunlukla siklooksijenaz inhibitörü (SOI) ilaçlar ile tedaviye yanıt alınamayan prematür ve düşük doğum ağırlıklı infantlarda PDA'nın tedavisinde öncelikle cerrahi olarak ligasyon yapılmaktadır [7]. Medikal tedavide başarı 1750 gr altındaki bebeklerde %79 olarak bildirilmiştir fakat 800 gr ve altındaki bebeklerde bu oran %40-50 arasındadır [8]. Ayrıca SOI ilaçların ve özellikle indometazinin NEK ve barsak perforasyonunu artırdığı gösterilmiştir [9]. Bazı merkezler bu nedenlerden dolayı cerrahi ligasyonu medikal tedaviye göre öncelikli tedavi seçeneği olarak kullanmaktadır. Cotton ve ark. [10] çalışmalarında erken cerrahi ligasyonun sağ kalım üzerinde önemli bir farklılığa neden olmadığını fakat hastaların mekanik ventilasyon desteği ihtiyacında önemli oranda azalma sağladığını göstermişlerdir. Hsiao ve ark. [11] ise erken cerrahi uygulanan hastalarda daha erken dönemde oral yolla beslenme sağlandığını ve bununla hastaların gelişimi ve kilo alımlarına önemli katkı sağladığını göstermişlerdir. Yine de hangi hastaların

öncelikle medikal tedavi alacağı ya da cerrahi olarak duktusun bağlanmasına öncelik verileceği konusunda fikir birliği halen sağlanamamıştır.

Tedavi edilmeyen olgularda ise PDA'ya bağlı olarak gelişecek mortalite oranı tahmin edilenlerden daha yüksek olabilmektedir. Bu nedenle özellikle pulmoner ödem ya da kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce yapılan cerrahi ligasyonlarda mortalite ve morbiditenin gelişimi büyük oranda engellenebilmektedir. Gecikmiş olan cerrahi tedavi ise mortalite riskinde azalma sağlamamaktadır [12]. Brooks ve ark. [13] cerrahi tedavi uygulanmayan ve iki kür indometazin tedavisi verilen olgularda tedavi sonrası duktus açıklığı devam edenlerde görülen mortalitenin duktusu kapananlara göre 3 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Bu hasta grubunda cerrahi tedavinin erken ya da geç mortalite ve morbiditeyi önlemede öncelikli tedavi seçeneği olarak ele alınması gerektiği son yıllarda yapılan birçok çalışma ile desteklenmektedir.

Prematür ve düşük doğum ağırlığına sahip olan hastalarda



cerrahi planlanırken yaşanan en önemli problem ise bu hastaların gerek cerrahi uygulanabilen bir merkeze ve gerekse de merkez içinde yoğun bakım ünitesinden ameliyathaneye transferidir. Hastalar genellikle yoğun bakım ünitesinde monitörize, entübe, mekanik ventilatöre bağlı ve birçok damar yolu ve tedavi hatları bağlı şekilde takip edilmektedirler. Bu hastaların transferinde ilaçlarının kesilmesi hatların kopması monitörizasyonun bozulması ya da endotrakeal tüpe bağlı komplikasyonlar sıklıkla gelişmektedir. Ayrıca prematür hastalarda vücut ısısı kontrolünün sağlanmasındaki zorluk nedeniyle hastalar transfer esnasında ve ameliyat odasında hızla ısı kaybetmekte ve hipotermiye bağlı ek komplikasyonlar da ortaya çıkmaktadır. Tüm bu riskler göz önüne alındığında günümüz şartlarında dizayn edilmiş uygun havalandırma ve dezenfeksiyon şartları sağlanmış modern yoğun bakım ünitelerinde bu ameliyatlar daha yüksek hasta güvenliği, düşük morbidite ve mortalite oranları ile gerçekleştirilebilir. Ülkemizde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin ruhsatlandırılması ve sınıflandırılması 2011 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanmış olan tebliğ ile standartlara bağlanmıştır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı infantların takip ve tedavilerinin yürütülebileceği kapsamda bulunan yenidoğan yoğun bakım üniteleri fiziki şartları, havalandırma standartları, dezenfeksiyon ve sterilizasyon standartları açısından mini torakotomi ile PDA ligasyonu gerçekleştirilebilecek ortamı sağlayabilecek şekilde belirlenmiştir. 2011 yılında itibaren biz de hastanemizde infant PDA ligasyonu ameliyatlarını yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatak başı olarak gerçekleştirmekteyiz.

Sonuç olarak; çalışmamızda paylaştığımız tecrübelerimizin günümüzde gelişmiş standartlara uygun olan yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematür ve düşük doğum ağırlıklı infantlarda yatak başı PDA ligasyonunun etkinliğinin ortaya konulması yönünden önemli olmakla kalmayıp benzer özellikteki hastaların izlendiği merkezlerde cerrahi ekibin hastaya transferi ile yatak başı cerrahi tedavi yapılmasına yönelik çalışmalar açısından da yol gösterici olacağına inanmaktayız.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi bulunmamaktadır

### Kaynaklar

1. Avsar MK, Demir T, Celiksular C, Zeybek C. Bedside PDA ligation in premature infants less than 28 weeks and 1000 grams. J Cardiothoracic Surg 2016; 11: 146.

2. Mercanti I, Boubred F, Simeoni U. Therapeutic closure of the ductus arteriosus: benefits and limitations. J Matern Fetal Neonatal Med 2009; 22: 14–20.

3. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. Eur J Pediatr 2002; 161: 202–7.

4. Sekar KC, Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? J Perinatol 2008; 28: 60–2.

5. Quek SC, Santos D, Rajgor DD, Yu F, Grignani R. Comparison of outcomes and costs of transcatheter therapeutic intervention and surgical ligation for the treatment of Patent Ductus Arteriosus. Ann Acad Med Singapore 2016; 45: 256–8.

6. Ko YC, Chang CI, Chiu IS, Chen YS, Huang SC, Hsieh WS. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight premature infants in the neonatal intensive care unit. J Formos Med Assoc 2009; 108: 69–71.

7. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2013; 28: CD0039.

8. Trus T, Winthrop AL, Pipe S, Shah J, Langer JC, Lau GY. Optimal management of patent ductus arteriosus in the neonate weighing less than 800 g. J Pediatr Surg 1993; 28: 1137–9.

9. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. Ann Surg 1996; 224: 350–7.

10. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Pediatr 1978; 93: 647–51.

11. Hsiao CC, Wung JT, Tsao LY, Chang WC. Early or late surgical ligation of medical refractory patent ductus arteriosus in premature infants. J Formos Med Assoc 2009; 108: 72–7.

12. Metin K, Maltepe F, Kır M, et al. Ligation of patent ductus arteriosus in low birth weight premature infants: timing for intervention and effectiveness of bed-side surgery. J Cardiothorac Surg 2012; 7:129.

13. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: F235–F239

Sorumlu Yazar: Murat Koç, Adres: Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, Plevne Mahallesi, Babür Cd. No: 41, 06080, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-mail: drmuratkoc@hotmail.com - Tel: +90 505 221 45 67

## İnguinal herni onarımında preoperatif quadratus lumborum blok uygulamasının postoperatif ağrı üzerine etkileri: retrospektif deneyimlerimiz

*The effects of preoperative quadratus lumborum block application on postoperative pain in inguinal hernia repair: our retrospective experience*

Ertuğrul Kılıç

Gaziantep Şehitkamil Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Gaziantep, Türkiye

Geliş Tarihi: 30.04.2018

Kabul Tarihi: 06.08.2019

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.419968

### Öz

**Amaç:** Quadratum lumborum bloğu II (QL II) batın cerrahilerden sonra ağrı kontrolü için kullanılmakta olan bir yöntemdir. Bu çalışmada, ultrasound eşliğinde yapılan QL II nin genel anestezi altında yapılan İnguinal Herni onarımı cerrahisi (IHC) operasyonlarında postoperatif analjezi ve opioid tüketimine etkisini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak planlanan bu çalışma 01 Ocak 2018 ile 01 Nisan 2018 tarihleri arasında kliniğimizde genel anestezi altında IHC olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranarak yapıldı.

Genel anesteziye ek olarak QL II uygulanan (grup Q) ve uygulanmayan (grup G) hastalar olarak iki grupta incelendi. Bu hastaların vizüel analog skala (VAS) ile ağrı düzeyleri, analjezik tüketimleri ve analjezik ilk kullanım zamanı dosya incelenmesine göre kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Postoperatif VAS 2., 4., 8., ve 12. saat lerde grup G da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Postoperatif toplam opioid tüketimi ise grup G de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Postoperatif ilk opioid kullanım zamanı grup G da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa sürede idi.

**Sonuç:** Retrospektif olarak dizayn edilen bu çalışmaya göre inguinal herni operasyonlarında QL II postoperatif ilk 24 saatte ağrı kontrolünde etkili olduğunu, opioid ilk kullanım zamanını uzattığını ve opioid tüketimini azalttığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** İnguinal herni, postoperatif analjezi, quadratus lumborum blok

## Abstract

**Aim:** Quadratum lumborum block II (QL II) is a method used for pain control after abdominal surgeons. In this study, we aimed to retrospectively investigate the effect of ultrasound-guided QL II on postoperative analgesia and opioid consumption in Inguinal Hernia repair surgery (IHC) operations under general anesthesia.

**Material and Method:** This retrospective study was carried out retrospectively with the files of patients with IHC under general anesthesia in our clinic between 01.01.2018 and 01.04.2018. The patients who were under general anesthesia divided two groups. QL-used (group Q) and unused (group G) patients. Pain levels measured by postoperative visual analog scale (VAS) and consumption of opioid were recorded according of their file knowledges.

**Result:** Postoperative VAS at 2, 4, 8 and 12 hours group G was statistically significantly higher. Postoperative total opioid consumption was statistically higher in group G. Postoperative opioid first using time was statistically prolonged in group Q.

**Conclusions:** For result of this retrospectively designed study was observed that inguinal hernia operations were effective in QL pain control in the first 24 hours postoperatively. Prolonging opioid first using time also reducing opioid consumption.

**Keywords:** Inguinal hernia, postoperative analgesia, quadratus lumborum blok

## Giriş

Inguinal herni onarımı cerrahisi (IHC), inguinal herni defektinin onarımı için sıkça uygulanmakta olan bir cerrahidir. Bu cerrahinin uygulanması için genel anestezi veya spinal anestezi tercih edilmektedir. Anestezi tipinin belirlenmesinde anestezi uzmanı, cerrah ve hastanın tercihi önemli rol oynamaktadır [1]. Genel anestezi uygulanan hastalarda postoperatif ağrı kontrolü hastanın konforu için önemlidir.

Ultrasound eşliğinde quadratum lumborum bloğu (QL) abdominal cerrahi sonrası postoperatif analjezi için Blanco tarafından tariflenmiştir [2]. Sauter ve ark. [3] ise QL için shamrock işaretini tanımlayarak lumbar plexus bloğu için alternatif bir teknik olarak tariflemişlerdir. Børglum ve ark. [4] Shamrock işaretini kullanarak transmusküler quadratus lumborum bloğunu tanımladılar. Blanco [2] tarafından tanımlanan orjinal QL (QL I) lokal anestezi (LA) musculus quadratum lumborumun anterolateral sınırına verilirken, QL II için musculus quadratum musculus erectör spina komşuluğundaki arka yüzeyi ne LA verilmektedir. Transmusküler quadratum lumborum bloğunda (TMQL) ise ultrasound kullanılarak vertebra nın landmarkı dikkate alınarak musculus quadratum lumborumun ile psoas majör (PM) kasları arasına lokal anestezi ilaç verilmektedir [3,4]. Pediatrik pyeloplasti operasyonu vakalarında Perioperatif analjezi içinde QL II başarılı bir şekilde kullanılmıştır [5].

Biz bu çalışmamızda 01.01.2018 ile 01.04.2018 tarihleri arasında kliniğimizde inguinal herni operasyonu olan hastaların kayıtlarını (otomasyon sistemi ve dosya taraması ile) geriye dönük inceleyerek QL II uygulanmasının postoperatif ilk 24 saatteki ağrı düzeyi ve opioid tüketimi üzerine olan etkisini araştırmayı planladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız 01 Ocak 2018 ile 01 Nisan 2018 tarihleri arasında IHC yapılan 81 hastanın dosyaları etik kurul (SANKO Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu 2018/4, Oturum Karar No:12) izni alındıktan sonra geriye dönük incelenerek yapıldı. American Society of Anaesthesiology (ASA) I-II-III fiziksel durumda olan genel anestezi altında hastaların dosyaları incelendi. Tamamına genel anestezi uygulanan hastalar 2 gruba ayrıldı. QL II uygulanmayan hastalar Grup G'yi oluştururken, QL II uygulanan hastalar Grup Q olarak kabul edildi. Hastaların servis hemşiresi tarafından kayıt altına alınmış postoperatif 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24. saatlerdeki vizüel analog skala (VAS) değerleri, toplam analjezik ilaç tüketimleri ile ilk doz analjezik uygulanma zamanları kaydedildi. Gruplar VAS değerleri ile toplam analjezik tüketimi ve ilk doz analjezik kullanma zamanı açısından karşılaştırıldı. VAS, hastaların hiç ağrının olmadığı '0' ve hayatında hissettiği en şiddetli ağrının '10' olarak gösterildiği horizontal bir çizginin üzerinden işaretleme yapmaları sonucu oluşturulmaktadır. Grup G deki hastalara postoperatif ağrı kontrolü için

intraoperatif olarak operasyon bitimine 30 dakika kala 100 mg intravenöz(IV) tramadol hcl uygulanmıştı. Grup Q ya alınan hastalara genel anestezi uygulaması sonrası operasyonun yapılacağı tarafa ultrasound eşliğinde QL II uygulandığı ve QL II uygulanmasından 30 dakika sonra cerrahi başlamıştı. Blok için %0,0125 isobarik bupivakain 0,2cc/kg dozundan uygulanmıştı. Her iki grup için analjezik olarak tramadol hcl 100mg (IV) postoperatif VAS değeri 4 ve 4 ün üzerinde olduğunda uygulanmıştı.

İstatistik Analizi: Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 15 (Chicago IL., USA) paket programında yapıldı. Sürekli verilerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Bağımsız Örneklem t testi kullanıldı. Tüm incelemelerde anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## Bulgular

Ocak-Nisan 2018 tarihleri arasında kayıtları incelenebilen genel anestezi ile IHC operasyonu yapılmış 81 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 42 hastaya (%51,8) sadece genel anestezi verildiği (Grup G); 39 hastaya (%48,2) ise operasyonun başında genel anesteziye ek olarak QL II uygulandığı (Grup Q) görüldü. Hastaların yaş, cinsiyet, ASA ve operasyon süreleri Tablo 1’de verilmiştir. Hastaların demografik verilerinde ve operasyon sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 1.** Demografik veriler

	Grup Q	Grup G	p
Yaş (yıl)	45,33±8,59 (28-62)	47,28±7,45(33-62)	0,27
cinsiyet(erkek/kadın)	21/18	23/19	0,76
ASA(I/II/III)	7/23/9	8/25/9	0,74
Operasyon süresi(dakika)	57,43±5,6(50-70)	58,21±4,66(50-65)	0,5

Postoperatif 2, 4, 8, 12. saatlerdeki VAS değerlerinin grup G de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. [(1,89±0,68, 3,09±0,61; 2,05±0,68, 2,47±0,5; 3,2±0,92, 3,88±1,01; 2,73±0,73, 2,71±0,99] (Tablo 2).

**Tablo 2.** Grupların VAS değerleri

	GROUP Q	GROUP G	P
VAS2	1,89±0,68(1-3)	3,09±0,61(1-4)	0,000
VAS4	2,05±0,68(1-4)	2,47±0,5(2-4)	0,002
VAS8	3,2±0,92(1-6)	3,88±1,01(2-5)	0,005
VAS12	2,73±0,73(1-4)	2,71±0,99(1-5)	0,041
VAS16	2,33±0,73(1-4)	2,69±0,94(1-5)	0,064
VAS20	1,71±0,79(1-4)	2,07±0,8(1-4)	0,51
VAS24	1,89±0,71(1-4)	2,11±0,67(1-5)	0,155

Postoperatif opioid ilk uygulama zamanı ve toplam opioid tüketiminde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı. Opioid in ilk uygulanma zamanı Grup G için 130,71±9,21 dakika iken Grup Q da 329,48±57,12 dakika olarak gerçekleşmişti. Opioid toplam tüketimi Grup G de 254,76 ±70,54 mg iken Grup Q da 130,76±46,75 mg olarak saptandı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Opioid tüketim oranları

	Grup Q	Grup G	P
İlk opioid uygulanma zamanı(dakika)	329,48±57,12(240-430)	130,71±9,21(120-150)	0,000
Toplam opioid tüketimi (mg)	130,76±46,75(100-200)	254,76±70,54(100-400)	0,000

## Tartışma

IHC sonrası ağrı hastalarda hareket kısıtlılığına ve geç derlenmeye yol açabilmektedir [6]. Çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki analjezinin bir parçası olarak kullanılan QL II genel anestezi altında IHC sonrasında blok uygulanmayanlara göre hem daha etkili bir analjezi sağlamakta hem de opioid tüketimini azaltmaktadır.

IHC’de postoperatif analjezi için paravertebral blok, spinal ve epidural blok, psoas blok, lokal anestezik infiltrasyonu ve sistemik analjezik gibi birçok teknik önerilmiştir [6-10]. Ancak QL II nin IHC’de kullanımı ilgili olarak herhangi bir çalışmada gözlemedik.

Rafael ve ark. [11] spinal anestezi altında sezaryen operasyonu olan hastaların postoperatif ağrı kontrolünde QL kullanılımasının etkili olduğunu bildirmişlerdir. Rafael ve ark. yaptığı başka çalışmada, sezaryen operasyonu olan hastalarda postoperatif ağrı kontrolünde QL kullanılımasının transvers abdominal plane blok tan daha etkili olduğunu gözlemişlerdir [12]. Batın operasyonlarda ve kalça operasyonu sonrası postoperatif ağrı kontrolü için QL kullanımı literatürde bildirilmiştir [13-16]. Baidya ve ark. [5] yaptıkları çalışmada pyeloplasti operasyonu olan çocuk hastalarda postoperatif ağrı kontrolü için QL tercih etmişler ve postoperatif ağrı kontrolünde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada geriye dönük dosya incelememizde preoperatif QL uygulandıktan sonra IHC olan hastalarda daha iyi postoperatif ağrı kontrolü sağlandığını tespit ettik. Postoperatif 2.,4.,8., 12. saatlerdeki takipleri incelediğimizde QL II aracılığı ile isobarik bupivakain kullanılan grupta VAS istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük idi.



Graça ve ark. [17] parsiyel nefrektomi yapılan vaka sunumlarında QL yapılan hastada postoperatif 24 saat analjezik ihtiyacı olmadığını bildirmişlerdir. Bizim geriye dönük çalışmamızda ise ilk 24 saatte opioid kullanım ihtiyacı olmuştur. Graça ve ark. QL uyguladıkları hastaya devamında blok uygulanan bölgeye katater yerleştirerek ropivakain infüzyonuna 5,2 cc/saat dozundan 48 saat boyunca devam etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise QL II uygulaması sonrası kateter yerleştirilmediği için devamlı infüzyon uygulanmamış olması bunun nedeni olabilir.

Birçok farklı cerrahi operasyon sonrası ağrı kontrolü için tramadol hcl kullanımı literatürde bildirilmiştir. Kaki ve ark. inguinal herni operasyonlarında yara yerine tramadol hcl infiltrasyonu kullanılmasının postoperatif analjezik kullanımı üzerine etkilerini ölçtükleri çalışmalarında postoperatif ağrı kontrolünde etkili sonuçlar gözlemişlerdir [18]. Menteş ve ark. [19] yaptıkları çalışmada inguinal herni operasyonu sonrası tramadol ile lornoxicam kullanarak etkili analjezi sağladıklarını bildirmişlerdir. Bizim geriye dönük çalışmamızda da postoperatif ağrı kontrolü için intravenöz tramadol HCl kullanılmıştı.

Bu çalışmanın retrospektif olarak düzenlenmiş olmasından dolayı QL II uygulamasında ilaç dağılımı etkilediği düşünülen hastaların vücut kitle indeksi bilgilerine dosya incelenmesinde ulaşılamamıştır. Bu durum çalışmamızı sınırlayan bir durum olmaktadır. Yeni çalışmalarda bu kriterin göz önüne alınmasını öneririz.

Sonuç olarak İnguinal herni operasyonlarında QL II in postoperatif ağrı skorunu ve analjezik tüketimini düşürmek için etkili bir yöntem olduğu kanaatindeyiz.

### **Maddi destek ve çıkar ilişkisi**

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

### **Kaynaklar**

1. Khetarpal R, Chatrath V, Kaur A, Jassi R, Verma R. Comparison of Spinal Anesthesia and Paravertebral Block in Inguinal Hernia Repair. *Anesth Essays Res* 2017; 11: 724-9.
2. Blanco R. Tap block under ultrasound guidance: the description of a 'no pops' technique. *Reg. Anesth Pai Med* 2007; 32: 130.
3. Sauter AR, Uullensvang K, Bendtsen TF, Børglum J, Pripp AR, Romundstad L. The Shamrock blockade-the minimum effective local anaesthetic volüme for a new ultrasound- guided lumbar plexus technique. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32: 1-7.
4. Børglum J, Moriggl B, Jensen K, et.al. Ultrasound-guided transmuscular quadratus lumborum blockade. *Br J Anaesth* 2013 (doi:10.1093/bja/el\_9919).
5. Baidya DK, MaitraS, Arora MK, Agarwal A. Quadratus lumborum block: an effective metod of perioperative analgesia in children undergoing pyeloplasty. *J. Clin Anesth* 2015; 27: 694-6.
6. Faas CL, Acosta FJ, Campbell MD, O'Hagan CE, Newton SE, Zagalaniczny K. The effects of spinal anesthesia vs epidural anesthesia on 3 potential postoperative complications: pain, urinary retention, and mobility following inguinal herniorrhaphy. *AANA J* 2002; 70: 441-7.
7. Bhattacharya P, Mandal MC, Mukhopadhyay S, Das S, Pal PP, Basu SR. Unilateral paravertebral block: an alternative to conventional spinal anaesthesia for inguinal hernia repair. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 246-51.
8. Tammam TF, Salama AF. Laparoscopic-guided psoas blockade as a novel analgesic method during inguinal herniorrhaphy: a clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017; 61: 232-40.
9. Sinha SK, Brahmchari Y, Kaur M, Jain A. The comparative evaluation of safety and efficacy of unilateral paravertebral block with conventional spinal anaesthesia for inguinal hernia repair. *Indian J Anaesth* 2016; 60: 499-505.

10. Law LS, Tan M, Bai Y, Miller TE, Li YJ, Gan TJ. Paravertebral Block for Inguinal Herniorrhaphy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2015; 121: 556-69.
11. Blanco R, Ansari T, Girgis E. Quadratus Lumborum Block for Postoperative pain after Caesarean Section: A Randomised Controlled Trial. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32: 812-8.
12. Blanco R, Ansari T, Riad W, Shetty N. Quadratus Lumborum Block Versus Transversus Abdominis Plane Block for Postoperative Pain After Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41: 757-62.
13. La Colla L, Uskova A, Ben-David B. Single-shot Quadratus Lumborum Block for Postoperative Analgesia After Minimally Invasive Hip Arthroplasty: A New Alternative to Continuous Lumbar Plexus Block? *Reg Anesth Pain Med* 2017; 42: 125-6.
14. Mullins CF, O'Brien C, O'Connor TC. Novel use of combination of electromyography and ultrasound to guide quadratus lumborum block after open appendicectomy. *BMJ Case Reports* 2017 (doi:10.1136/bcr-2017-219680).
15. Kadam VR. Ultrasound-guided quadratus lumborum block as a postoperative analgesic technique for laparotomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29: 550-2.
16. Cardoso JM, Sá M, Reis H, et.al. Type II Quadratus Lumborum block for a sub-total gastrectomy in a septic patient. *Rev Bras Anesthesiol* 2018; 68: 186-9.
17. Graça R, Miguelez P, Cardoso JM, et.al. Continuous quadratus lumborum type II block in partial nephrectomy . *Rev Bras Anesthesiol*. 2018 (doi: 10.1016/j.bjan.2018.03.001).
18. Kaki AM, Al Marakbi W. Post-herniorrhaphy infiltration of tramadol versus bupivacaine for postoperative pain relief: a randomized study. *Ann Saudi Med* 2008; 28: 165-8.
19. Menten O, Bağcı M. Postoperative pain management after inguinal hernia repair: lornoxicam versus tramadol. *Hernia* 2009; 13: 427-30.

Sorumlu Yazar: Ertuğrul Kılıç, Gaziantep Şehitkamil Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Pir Sultan Mah, Çetin Emeç Cad, 27070, Şehitkamil, Gaziantep, Türkiye

E-mail: drertugrulkilic@yahoo.com

## Kırsal kesimdeki bir aile sağlığı merkezine başvuran erişkinlerin fiziksel aktivite düzeylerinin incelenmesi\*

*Investigation of the physical activity levels who applied to a family health center in rural area\**

Veli İşin, Fatih Özcan

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Geliş Tarihi: 04.06.2018

Kabul Tarihi: 31.07.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.430572

\*Bu çalışmanın bir bölümü, 12-15 Nisan 2018 tarihlerinde Adana'da gerçekleşen "12. Aile Hekimliği Araştırma Günleri"nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

### Öz

**Amaç:** Bu araştırma, Manisa'da kırsal kesimdeki bir aile sağlığı merkezine başvuran 25 yaş ve üzeri kişilerin fiziksel aktivite düzeyinin saptanması ve bunu etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmamız kesitsel tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Çalışmamız, Ağustos 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş olup Manisa ili Şehzadeler ilçesi Sancaklıbozköy Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran 25 yaş ve üzeri 250 birey üzerinde yürütülmüştür. Araştırma grubunun fiziksel aktivite düzeyini saptamak için "Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA) kısa formu" kullanılmıştır. Bireylerin sosyoekonomik durumları, günlük aktiviteleri ile fiziksel aktivite yapmama sebepleri literatürden derlenerek hazırlanan anket ile belirlenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya katılanların %54,1'i kadın %45,9'u erkek olup yaş ortalamaları 52,86±14,51 yıldır. Katılımcıların %47,2'sinin inaktif (hareketsiz), %36,4'ünün düşük düzeyde aktif, %16,4'ünün aktif oldukları saptanmıştır. Çalışmamızda obezite oranı kadınlarda %54,3, erkeklerde %30,9 toplamda %44 olarak bulunmuştur. Araştırmamızda erkekler kadınlardan, gençler yaşlılardan, kronik hastalığı olmayanlar olanlardan anlamlı olarak daha aktif bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bireylerin eğitim düzeyi artıçça fiziksel aktivite düzeyinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Hareketsizlik ve obeziteyle mücadele, hem kentleri hem köyleri kapsayacak şekilde olmalıdır. Bu önemli sorunun çözümlenebilmesi için "kişiyeye özel fiziksel aktivite programı" oluşturulmalıdır. Bunun yapılabilmesi için bu alanda yüksek öğrenim görmüş spor eğitimcilerinin sağlık hizmetlerinde istihdam edilmesi doğru bir adım olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Fiziksel aktivite düzeyi, kırsal alan, aile sağlığı merkezine başvuran kişiler

## Abstract

**Aim:** This study was conducted to determine the physical activity level of 25 years and over persons who applied to a family health center in rural area in Manisa and examine the factors affecting it.

**Material and Method:** Our research is a cross-sectional descriptive study. Our study was conducted on 250 individuals over 25 years old who applied to the Sancaklıbozköy Family Health Center in Manisa province. The "International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short form" was used to determine the physical activity level of the research group. Socioeconomic status of individuals, daily activities, reasons for not doing physical activity were determined by a questionnaire prepared from literature.

**Results:** 54.1% of individuals who participated in our study were female, 45.9% were male, and mean age was 52.86±14.51 years. 47.2% of the participants were inactive, 36.4% were active at low level and 16.4% were active. In our study, the rate of obesity was as 54.3% in females, 30.9% in males, and 44% in total. In our research, men were significantly more active than women, young people were significantly more active than aged ones and individuals without chronic disease were significantly more active than those with chronic disease ( $p<0.05$ ). The level of physical activity increased significantly as the level of education of individuals improved ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Our findings show it is essential to fight obesity both in cities and in villages. To solve this problem, it is necessary to create the "personalized exercise program". In order to be able to do this, it would be a good step to employ the health educators of the highly educated sports instructors in this area.

**Keywords:** Physical activity level, rural area, people referring to family health center

## Giriş

Araştırmamızın yapıldığı yer Manisa ili Şehzadeler ilçesi'ne bağlı Sancaklıbozköy mahallesidir. Burası halen köy olmakla birlikte 2012 yılında çıkarılan Büyükşehir Kanunu ile mahalle olarak adlandırılmıştır. Spil dağı eteklerinde bulunmaktadır. Mahallenin il merkezine uzaklığı 25 km'dir. 2017 yılı nüfus verilerine göre mahalle nüfusu 2075 kişidir. En önemli geçim kaynağı tarımdır. Mahallede bir ilköğretim okulu ve bir Aile Sağlığı Merkezi bulunmaktadır.

Fiziksel aktivite, enerji harcaması ile sonuçlanan ve kas kasılması tarafından üretilen vücut hareketleridir [1]. Toplumun büyük bir çoğunluğunda fiziksel aktivite, "spor" kelimesi ile eş anlamlı olarak bilinmektedir. Oysa Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fiziksel aktiviteyi iskelet kasları tarafından üretilen enerji gerektiren herhangi bir bedensel hareket (çalışırken, oynarken, ev işleri yaparken ve boş zamanlarda yapılan hareketler dâhil) olarak tanımlamaktadır. Bu kapsamda spor aktivitelerinin yanı sıra egzersiz, oyun ve gün içinde yapılan çeşitli aktiviteler de fiziksel aktivite olarak kabul edilmektedir [2,3].

İnsanların fiziksel ve ruhsal sağlıkları üzerine birçok olumlu etkiler yapan; hem hastalıklardan korunmada, hem de hastalıkların tedavisinde yararlı olan fiziksel aktivitenin sağlıklı doğrusal bir ilişkisi vardır [4,5,6]. Fiziksel aktivitenin, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini olumlu

etkilediği gösterilmiştir [4,7,8,9]. Erken yaştan itibaren düzenli fiziksel aktivite alışkanlığı kazandırmak, günlük yaşamın bir parçası haline getirmek ve günlük aktivite miktarını artırmak, sağlığın korunması ve karşılaşılabilecek sağlık sorunlarının önlenmesinde oldukça büyük öneme sahiptir [1]. İnaktivite kronik hastalıklar ve küresel mortalite açısından önde gelen 5 önemli risk faktöründen biridir. İskemik kalp hastalıklarının yaklaşık %30'unun, diyabetin %27'sinin, meme ve kolon kanserlerinin yaklaşık %21-25'inin ana nedeninin fiziksel inaktivite olduğu tahmin edilmektedir. Kronik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde fiziksel aktivite ve egzersizin çok sayıda yararı olduğunun bilinmesine rağmen, bireyler hareketsiz yaşam tarzını sürdürmeye devam etmektedir. Toplumumuzda da kronik hastalıklar sağlık bakımı ve harcamaları için ciddi bir yük oluşturmaktadır [10]. Çeşitli yaş gruplarında özellikle çocukluk ve genç erişkinlerde fiziksel aktivite düzeyini inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu şehir merkezlerinde yaşayanlara uygulanmıştır. Ülkemizde kırsal kesimde yaşayan insanların fiziksel aktivite düzeyini ve alışkanlıklarını araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu araştırmamızda, kırsal kesimdeki bir Aile Sağlığı Merkezine başvuran 25 yaş ve üzeri kişilerin fiziksel aktivite düzeyinin saptanması ve bunu etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.



## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, kesitsel tanımlayıcı bir araştırmadır. Araştırmamız, Manisa İli Şehzadeler İlçesi Sancaklıbozköy Aile Sağlığı Merkezi (ASM)'nde Ağustos 2017-Ocak 2018 arasında gerçekleştirilmiştir.

Araştırmamızın evrenini, Sancaklıbozköy ASM'ye bağlı 25 yaş ve üzeri 2158 kişi oluşturmaktadır. Araştırmaya 25 yaş ve üzerindeki kişilerin alınmasının nedenleri; günümüzde ergenlik çağının 25 yaşa kadar uzayabildiğine ilişkin bilimsel görüşlerin olması, gençlerin genellikle ailelerinden bağımsız olarak yaşadığı dönemin başlangıcı olması ve 25 yaş altındaki kişilerin diğer yaş gruplarına göre fiziksel olarak daha aktif olmalarıdır. Araştırmanın örnek büyüklüğü Epiinfo 7.0 programı kullanılarak prevalans %18 fiziksel aktivite yapma sıklığı, %95 güven aralığı ve %5 hata payı ile 206 kişi olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya katılmayı 250 kişi kabul etmiş, 30 kişi değişik nedenlerle çalışmaya katılmak istememiştir. Katılım oranı %89,3 dür.

### Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 25 yaş ve üzerinde olmak
- Sancaklıbozköy ASM'ye kayıtlı olup o köyde yaşıyor olmak

### Veri toplama araçları

#### 1) Sosyodemografik form

Araştırmaya alınacak bireylere yönelik sosyodemografik form, araştırmacılar tarafından literatürden yararlanılarak geliştirilmiştir. Formda kişilerin yaş, cinsiyet, boy, kilo, medeni durum, eğitim durumu, meslek, sigara ve alkol kullanma durumu, kronik hastalık öyküsü, teknoloji ve internet kullanımı ve fiziksel aktivite düzeylerini etkileyen faktörlere ilişkin verilerini değerlendiren toplam 20 soru yer almaktadır.

#### 2 Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA-International Physical Activity Questionnaire)

Araştırmamıza katılan kişilerin fiziksel aktivite düzeyinin saptanması için Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA) kısa formu kullanılmıştır. Uluslararası geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Craig ve arkadaşları tarafından yapılan bu anket için Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Öztürk tarafından üniversite öğrencilerine yapılmıştır. UFAA'nın 7 ve 27 sorudan oluşan kısa ve uzun formları vardır. Çalışmamızda, anketin fiziksel aktivite düzeyinin değerlendirilmesinde "son yedi gün"ü içeren kısa formu kullanılmıştır. Bu kısa form yedi sorudan oluşmaktadır; oturma, yürüme, orta düzeyde şiddetli aktiviteler ve şiddetli aktivitelerde harcanan

zaman hakkında bilgi sağlamaktadır. Bütün aktivitelerin değerlendirilmesinde her bir aktivitenin tek seferde en az 10 dakika yapıyor olması ölçüt alınmaktadır.

### Fiziksel aktivite düzeyleri;

- Fiziksel olarak aktif olmayan <600 MET-dk/hafta
- Fiziksel aktivite düzeyi düşük olan 600-3000 MET-dk/hafta
- Fiziksel aktivite düzeyi yeterli olan >3000 MET-dk/hafta şeklinde sınıflandırılmıştır [11].

UFAA kısa formun son sorusu olan oturma sorusu ek bir belirleyicidir. Fiziksel aktivitenin puanlandırmasının herhangi bir parçasında yer almaz ve kabul edilmiş bir eşik değeri yoktur [12].

### Verilerin toplanması

Sosyodemografik bilgiler ve araştırma formu ile UFAA ölçeği, Sancaklıbozköy ASM'ye başvuran 25 yaş ve üzeri kişilere araştırma ekibinden bir hekim tarafından yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanmıştır.

### Araştırmanın etik boyutu

Bu araştırmanın yapılabilmesi için 11.08.2017 tarihinde Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulundan onay alınmıştır.

Araştırmamızın Sancaklıbozköy ASM'nde yürütülebilmesi için 17.08.2017 tarihinde Manisa Halk Sağlığı Müdürlüğü Şehzadeler Eğitim Toplum Sağlığı Merkezi Eğitim Koordinasyon Kurulu'ndan izin onayı alınmıştır.

Çalışma yürütülürken, araştırmamıza katılmayı kabul eden gönüllülerin aydınlatılmış yazılı izin onayları alınmıştır.

Araştırma verilerinin değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler "SPSS.15 (Statistical Package for Social Science) for Windows" programıyla değerlendirilmiştir. Verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi kullanılmıştır, p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Araştırmamıza, Sancaklıbozköy ASM'ye başvuran kişilerden 25 yaş ve üzeri 250 kişi katılmıştır. Tablo 1'de çalışmaya katılanların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı yer almaktadır. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 52,86±14,51 yıl, boy ortalaması 163,38±8,86 cm, ağırlık ortalaması 78,96±15,06 kg olarak belirlenmiş, çoğunluğunun kadın (%54,1), evli (%88,8), ilkökul mezunu (%72,4), ev hanımı (%52) olduğu görülmüştür.

Bireylerin %20,4'ünün sigara kullandığı, %6'sının alkol aldığı, %55,6'sının kronik hastalığının olduğu, %51,6'sının sürekli ilaç kullandığı belirlenmiştir.

<b>Tablo 1. Bireylerin sosyodemografik özellikleriyle fiziksel aktivite düzeylerinin ilişkisi</b>						
<b>Fiziksel Aktivite Düzeyi</b>						
	<b>Yetersiz FA1</b>		<b>Yeterli FA2</b>			
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde(%)</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde(%)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>						
25-39	40	72,7	15	27,3	55	0,012
40-64	113	83,7	22	16,3	135	
65 ve üstü	56	93,3	4	6,7	60	
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	124	88,6	16	11,4	140	0,017
Erkek	85	77,3	25	22,7	110	
<b>Medeni durum</b>						
Evli	185	83,3	37	16,7	222	0,745
Diğer <sup>3</sup>	24	85,7	4	14,3	28	
<b>Eğitim düzeyi</b>						
İlkokul ve altı	170	86,7	26	13,3	196	0,032
Ortaokul	23	69,7	10	30,3	33	
Lise ve üzeri	16	76,2	5	23,8	21	
<b>İşi</b>						
Bedensel işi olmayan <sup>4</sup>	156	89,7	18	10,3	174	0,001
Bedensel işi olan	53	69,7	23	30,3	76	
<b>Gelir düzeyi</b>						
Gelir giderden fazla	46	83,6	9	16,4	55	0,333
Gelir gider eşit	117	81,3	27	18,8	144	
Gelir giderden az	46	90,2	5	9,8	51	
<b>Yaşam ortamı</b>						
Tek başına	18	78,3	5	21,7	23	0,552
Diğer <sup>5</sup>	191	84,1	36	15,9	227	
FA:Fiziksel aktivite						
1Yetersiz FA : UFAA 'dan elde edilen inaktif ve düşük düzeyde aktif olan bireyler birlikte alınmıştır.						
2Yeterli FA : UFAA'dan elde edilen Aktif bireyler alınmıştır.						
3Bekar, eşi vefat etmiş, boşanmış bireyler dahil edilmiştir.						
4Çalışmayan, ev hanımı, emekli, masabaşı işler dahil edilmiştir.						
5Eşyle, eşi ve çocuklarıyla, bakıcı ile yaşayanlar dahil edilmiştir.						

Bireylerin çoğunluğunun (%68) 4-8 saat arası uyuduğu, %44,8'inin 1 saatin altında ve %40,4'ünün 1-3 saat arası televizyon izlediği, %88,4'ünün cep telefonu kullandığı saptanmıştır. Kişilerin %24,4'ünün internet kullandığı, sosyal medya hesabı (facebook, twitter, instagram vb.) olanların %23,2 olduğu belirlenmiştir. İnternet kullananların %95'inin sosyal medya hesabı olduğu saptanmıştır. Günlük internette geçirilen süre 5-240 dakika

arasında olup ortalama 83,23±64,71 dakikadır. Günlük sosyal medyada geçirilen sürenin 5-240 dakika arasında olup ortalama 55,27±51,97 dakika olduğu belirlenmiştir. Bireylerin vücut kitle indeksine (kg/m<sup>2</sup>) göre obezite sınıflaması Tablo 2'de gösterilmektedir. Kadınların %54,3'ü, erkeklerin %30,9'u obezdir. Genel olarak %44'ü obezdir.

**Tablo 2.** Araştırma grubunun vücut kitle indeksi'ne (kg/m<sup>2</sup>) göre obezite sınıflaması

	Kadın (n=140)		Erkek (n=110)		Toplam (n=250)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<b>VKİ* (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Zayıf (18,50'in altı)	1	0,7	0	0	1	0,4
Normal kilolu (18,50-24,99)	19	13,6	27	24,5	46	18,4
Fazla kilolu (25,00-29,99)	44	31,4	49	44,5	93	37,2
Obez (30,00 ve üzeri)	76	54,3	34	30,9	110	44
<b>Ort±SS</b>	30,61±5,71		28,29±4,52		29,59±5,33	
*VKİ: Vücut kitle indeksi						

Bireylerin fiziksel aktivite yapmama nedeni olarak en çok yanıt verilen seçenek; %32,8'le “Yeteri kadar vaktim yok” olmuştur (Tablo 3).

**Tablo 3.** Araştırma grubunun yeterli fiziksel aktivite yapmama sebepleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yeteri kadar vaktim yok	82	32,8
Vücut ağırlığım normal ihtiyacım yok	5	2
Aktivite yaparken çocuklarımla ilgilenecek kimse yok	17	6,8
Tek başına aktivite yapmaktan keyif almıyorum	20	8,0
Sağlık problemlerim var riske girmek istemiyorum	56	22,4
Evimin çevresinde fiziksel aktivite yapacak mekan yok	44	17,6
Yaşım fiziksel aktivite yapmaya müsait değil	12	4,8
*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.		

Tablo 4'de araştırma grubunun UFAA ölçeğine göre belirlenen fiziksel aktivite düzeyinin dağılımı gösterilmiştir. Çalışmadaki kadınların %55'i inaktif (hareketsiz),

erkeklerin %37,3'si inaktif olarak saptanmıştır. Çalışmadaki tüm bireylerin %47,2 si inaktif, %36,4'ü düşük düzeyde aktif, %16,4'ü aktif olarak belirlenmiştir.

**Tablo 4.** Araştırma grubunun Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketinden (UFAA) elde edilen fiziksel aktivite düzeylerinin dağılımı

	Kadın (n=140)		Erkek (n=110)		Toplam (n=250)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<b>Fiziksel aktivite düzeyi</b>						
İnaktif	77	55,0	41	37,3	118	47,2
Düşük	47	33,6	44	40,0	91	36,4
Aktif	16	11,4	25	22,7	41	16,4

Yaş arttıkça yeterli FA düzeyi azalmaktadır. Yaşa göre yeterli fiziksel aktivite yapan grup ile yetersiz fiziksel aktivite yapan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). Çalışmaya katılanların cinsiyete göre FA düzeyine bakıldığında kadınların %11,4'ü, erkeklerin ise %22,7'si yeterli FA düzeyine sahiptir. Çalışmamızda erkekler kadınlardan daha aktiftir. Cinsiyete göre yeterli fiziksel aktivite yapan grup ile yetersiz fiziksel aktivite yapan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

Çalışmaya katılanların eğitim düzeyine göre FA düzeyine bakıldığında ilkokul ve altı mezunu olan bireylerin %13,3'ü,

ortaokul mezunu olanların %30,3'ü, lise ve üzeri mezunu olanların %23,8'i yeterli FA'ya sahiptir (p<0,05). Çalışmaya katılanların yapılan işe göre FA düzeyine bakıldığında bedensel iş yapmayan bireylerin %10,3'ü, bedensel iş yapanların %30,3'ü yeterli FA'ya sahiptir (p<0,05).

Vücut kitle indeksine göre yeterli fiziksel aktivite yapan grup ile yetersiz fiziksel aktivite yapan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Cep telefonu kullanma durumuna göre yeterli fiziksel aktivite yapan grup ile yetersiz fiziksel aktivite yapan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

**Tablo 5.** UFAA' dan elde edilen günlük fiziksel aktivite ve oturma sürelerinin dağılımı

	Sayı	Min	Max	(Ort±SS)
Şiddetli FA* süresi (dk/gün)	32	5,0	420	143,28±120,94
Orta şiddetli FA süresi (dk/gün)	63	5,0	420	116,66±116,91
Yürüme süresi (dk/gün)	192	10	360	64,42±62,63
Toplam FA (MET**-dk/hf)	250	0	36078	1784,3±3592,7
Oturma süresi(dk/gün)	250	60	900	376,8±183,47

\*FA: Fiziksel aktivite \*\*MET: 1.25 kcal/dk

Tablo 5’de UFAA’dan elde edilen günlük fiziksel aktivite ve oturma sürelerinin dağılımı gösterilmektedir. Buna göre şiddetli FA süresi ortalama 143,28±120,94 dk/gün dür. Orta şiddetli FA süresi 116,66±116,91 dk/gün dür. Yürüme süresi 64,42±62,63 dk/gün dür. Toplam FA skoru ortalama 1784,3±3592,7 MET (dk/hf) dir. Günlük oturma süresi ortalama 376,8±183,47 dk/gün olarak belirlenmiştir.

### Tartışma

Sağlık Bakanlığı tarafından 2011’de yapılan “Kronik Hastalıklar Risk Faktörleri Araştırması”na göre Türkiye genelinde kadınların %87’sinin, erkeklerin %77’sinin yeterli ölçüde fiziksel aktivite yapmadığı belirlenmiştir. Bu oranlar, hareketsiz yaşam tarzının ülkemiz için ciddi boyutlarda olduğunu ortaya koymaktadır [13].

Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 52,86±14,51 yıldır. Çalışmanın yapıldığı aile sağlığı merkezine bağlı 25 yaş ve üzeri nüfusun %71’ini 45 yaş ve üzeri kişiler oluşturmaktadır. Bu nedenle örnekleme orta yaş grubu çoğunluktadır. Çalışmamız kırsal bölgede yapılmış olup kadınların çoğunluğu ev hanımı, erkeklerin çoğu çiftçi ve emeklidir. 2011’de yapılan Türkiye Kronik hastalıklar Risk Faktörleri Sıklığı araştırmasına göre 15 yaş ve üzeri bireylerde sigara kullananlar kırdaki yaşayanlarda %25 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada kırdaki alkol kullanım oranı %11 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda hem sigara kullanım hem alkol kullanım oranları daha düşük bulunmuştur. Bu da araştırma grubunun çoğunluğunun kadın olmasından ve çalışmamızdaki kadınların sadece %0,7’sinin alkol kullanmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızdaki kronik hastalık oranının yüksek olması çalışmanın yapıldığı ASM’ye bağlı 25 yaş ve üzeri nüfusun çoğunluğunun yaşlı (%51’i 55 yaş ve üzeri) olmasından kaynaklanabilir. Çalışmaya katılan kişilerin %88,4’ünün cep telefonu kullandığı belirlenmiştir. TÜİK 2016 yılı Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması’na

göre toplumun %96,9’unda cep telefonu veya akıllı telefon bulunmaktadır [14]. Çalışmamızda cep telefonu kullanım oranı Türkiye ortalamasının altındadır. Bunun sebebi örnekleme sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmaya katılan kişilerin %24,4’ünün internet kullandığı, sosyal medya hesabı (Facebook, Twitter, Instagram vb.) olanların %23,2 olduğu belirlenmiştir. Çalışmada günlük internette geçirilen sürenin ortalama 83,23±64,71 dakika, günlük sosyal medyada geçirilen sürenin ortalama 55,27±51,97 dakika olduğu saptanmıştır. TÜİK 2017 yılı Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması’na göre internet kullanım oranları 16-74 yaş grubundaki bireylerde %66,8’dir (15). TÜİK Zaman Kullanım Araştırması’na göre sosyal medyada vakit geçirme oranı %33,9 olarak belirlenmiştir [16]. Çalışmamızdaki internet ve sosyal medya kullanıcı sayısı ve bunları kullanım süreleri ülke ortalamalarının altındadır. Bunun sebebi çalışmanın kırsal bölgede yapılması ve çalışmada yer alan kişilerin çoğunluğunun orta yaşlı olmasıyla açıklanabilir.

Araştırma grubunun ortalama VKİ değeri 29,59±5,33 kg/m<sup>2</sup> olup kadınlarda 30,61±5,71 kg/m<sup>2</sup>, erkeklerde 28,29±4,52 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. DSÖ obezite sınıflamasına göre kadınların ortalama VKİ değeri obez (VKİ: >30 kg/m<sup>2</sup>) erkeklerin ise fazla kilolu (VKİ: 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) düzeyindedir.

Çalışmaya katılanların vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması yapıldığında obezite sıklığı kadınlarda %54,3 erkeklerde %30,9 genelde %44 olarak bulunmuştur. Yaklaşık 25000 kişinin katıldığı 1999-2000 yılları arasında yapılan TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması) araştırmasında obezite prevalansı erkeklerde %21,5, kadınlarda %36 ve genel toplumda %25 olarak bulunmuştur [17].

2006 yılında kır-kent bölge dağılımı göz önüne alınarak seçilen 20 yaş üzeri 2110 erkek ve 2154 kadında yürütülen



METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Çalışması) çalışmasına göre obezite sıklığı erkeklerde %20,6, kadınlarda %39,9 bulunmuştur [18]. 26500 erişkin ile yapılan TURDEP II (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması) araştırmasında erkeklerde obezite sıklığı %25,9, kadınlarda %41,7 ve genel toplumda ise %35 olarak saptanmıştır [19]. Çalışmamızdaki obezite oranının Türkiye çapında yapılan diğer araştırmalardan daha yüksek bulunduğu görülmektedir. Bu farklılık, çalışmanın yapıldığı kırsal bölgenin özelliklerinden ve çalışma grubunun çoğunluğunun görece orta ve ileri yaşta olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmaya katılanların fiziksel aktivite düzeyleri incelendiğinde, %47,2 sinin inaktif, %36,4'ünün düşük düzeyde aktif, %16,4'ü aktif olarak saptanmıştır. Sağlık için yeterli fiziksel aktivite düzeyi, aktif olan düzeydir. Bu durumda katılımcıların sadece %16,4'ü yeteri kadar fiziksel aktivite yapmaktadır. Hallal ve ark.'nın 2003 yılında Brezilyada 20-70 yaş arasındaki 3182 yetişkin kişilere UFAA kullanılarak yaptığı çalışmada fiziksel inaktivite %41'inde görülmüştür. Bu oran 20-29 yaş grubundaki kişilerde %38 bulunmuştur. Çalışmamızda 25-39 yaş arasındaki fiziksel inaktivite oranı %38,2 saptanmış olup bu sonuç çalışmamızla benzerlik göstermektedir [20]. Sağlık Bakanlığı tarafından 2011'de yapılan "Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması" (TKrHRF) araştırmasında kırdaki yaşayanların %21'i yeterli seviyede fiziksel aktivite yapmaktadır [21]. Çalışmamızda bu sonuca göre daha düşük yeterli FA düzeyi oranı saptanmıştır. Araştırmamızda kadınların ve yaşlıların çoğunluğu oluşturması buna sebep olmuş olabilir. Bunun yanında TKrHRF çalışmasının 2011'de, bizim çalışmamızın 2017 sonlarında yapıldığı dikkate alınır, teknolojinin hızla ilerlemesi ve teknolojik araçlara sahip olmanın kolaylaşması kırsal kesimde yaşayanları bile daha hareketsiz bir yaşama yönlendirdiği düşünülmektedir.

Yaş arttıkça yeterli FA düzeyi azalmaktadır. Yaşa göre yeterli fiziksel aktivite yapan grup ile yetersiz fiziksel aktivite yapan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Çalışmaya katılanların cinsiyete göre FA düzeyine bakıldığında kadınların %11,4'ü, erkeklerin ise %22,7'si yeterli FA düzeyine sahiptir. Çalışmamızda erkekler kadınlardan daha aktiftir. Cinsiyete göre yeterli fiziksel

aktivite yapan grup ile yetersiz fiziksel aktivite yapan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Hallal, Brezilya'nın Pelotas şehrinde yetişkinlerde yapmış olduğu araştırmasında çalışmamızda olduğu gibi erkeklerin kadınlardan daha aktif olduğunu belirlemiştir [20]. Öztürk'ün [12] 2005 yılında, Savcı ve ark. [22]'nin 2006 yılında üniversite öğrencilerinde yaptığı çalışmalarda erkeklerin toplam FA düzeyinin kadınlardan yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda fiziksel inaktivite oranları da kadınlarda %55, erkeklerde %37,3 olup kadınlar erkeklere göre daha hareketsiz bir yaşam tarzı sürdürmektedir. Bunun nedeni kadınların ev işleri ve çocuklar nedeniyle kendilerine yeteri kadar vakit ayıramamaları, böylece evde kapalı kalmaları neden olabilir. Bu durum kadınların yeterince fiziksel aktivite yapmalarını olumsuz etkileyebilir. Çalışmaya katılanların eğitim düzeyine göre FA düzeyine bakıldığında ilkökul ve altı mezunu olan bireylerin %13,3'ü, ortaokul mezunu olanların %30,3'ü, lise ve üzeri mezunu olanların %23,8'i yeterli FA'ya sahiptir ( $p<0,05$ ). Farrell ve ark. [23] ile Hamer ve ark. [24]'nin çalışmalarında fiziksel aktivite ile eğitim seviyesi arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızdaki ilkökul ve altı mezunu olan bireylerde yaşlıların ve kadınların çoğunluğu oluşturması nedeniyle yeterli FA düzeyinin daha düşük çıkmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmaya katılanların yapılan işe göre FA düzeyine bakıldığında bedensel iş yapmayan bireylerin %10,3'ü, bedensel iş yapanların %30,3'ü yeterli FA'ya sahiptir ( $p<0,05$ ).

Düzenli işlerde çalışanların işsizlere oranla daha fazla fiziksel aktivite yaptığı bildirilmektedir [25]. Aktaş ve ark.'nın [26] 2015'te yaptığı çalışmasında işsiz ve emeklilerin daha az fiziksel aktivite yaptığı belirlenmiştir.

Çalışmaya katılanların VKİ sınıflamasına göre FA düzeyine bakıldığında Normal kilolu (VKİ:18,50-24,99 arası) bireylerin %26,1'i, fazla kilolu (VKİ: 25,00-29,99 arası) olanların %15,1'i, obezlerin (VKİ: 30,00 ve üzeri) %13,6'sı yeterli FA düzeyine sahiptir. VKİ arttıkça yeterli FA düzeyi azalmaktadır. Ancak vücut kitle indeksine göre yeterli fiziksel aktivite yapan grup ile yetersiz fiziksel aktivite yapan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Şanlı ve ark.'nın [27] 2009

yılında 286 öğretmenin fiziksel aktivite düzeyi ile ilgili yaptığı çalışmada VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> altında olan bireylerde %21,4'ünün yeterli FA düzeyi görülürken, VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> üstü olan bireylerde bu oran %17,5'e düşmektedir. Bu çalışma araştırmamızla benzerlik göstermektedir. Savcı ve ark.nın [22] üniversite öğrencilerine yapmış olduğu çalışmada VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> altında ve üstünde olanlar arasında toplam fiziksel aktivite puanları açısından araştırmamıza benzer şekilde anlamlı sonuç bulunmamıştır.

Cep telefonu kullanma durumuna göre FA düzeyine bakıldığında cep telefonu kullananların %16,7'si, kullanmayanların %13,8'i yeterli FA düzeyine sahiptir. Cep telefonu kullanma durumuna göre yeterli fiziksel aktivite yapan grup ile yetersiz fiziksel aktivite yapan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Çalışmamızda cep telefonu kullanmayanların %48,3'ünü 65 yaş ve üstü kişilerin oluşturması da fiziksel aktivite düzeyinin daha düşük çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda kendini yeteri kadar fiziksel aktivite yapmadığını düşünen bireylerin fiziksel aktivite yapmama sebeplerine verdiği yanıtlara baktığımızda; en çok yanıt verilen seçenek "Yeteri kadar vaktim yok" dur (%32,8). Bunu %22,4 ile "Sağlık problemlerim var riske girmek istemiyorum" %17,6'yla "Evimin çevresinde fiziksel aktivite yapacak mekân yok" %8 ile "Tek başına aktivite yapmaktan keyif almıyorum" %6,8 ile "Aktivite yaparken çocuklarımla ilgilenecek kimse yok" %4,8 ile "Yaşım fiziksel aktivite yapmaya uygun değil" %2 ile "Vücut ağırlığım normal ihtiyacım yok" seçenekleri takip etmektedir.

Psikolojik, fizyolojik ve davranışsal değişkenleri de içeren birçok değişkenin fiziksel aktiviteyi etkilediği gösterilmiştir [28].

## Sonuç

Manisa'da kırsal kesimdeki bir aile sağlığı merkezinde gerçekleştirdiğimiz bu araştırmada, kadınların fiziksel aktivite düzeylerinin daha düşük olması nedeniyle obezite ile mücadele konusunda sağlanacak imkanların dağılımında kırsal bölgelerde yaşayan kadınlara pozitif ayrıcalık tanınması adil bir yaklaşım olacaktır. Düşük eğitim düzeyindeki bireylere yönelik fiziksel aktivite olanaklarının yaygınlaştırılması ve iş ortamında hareketsiz olan bireylerin çalışma ortamında uygulayabilecekleri fiziksel aktivite programlarının olması önem arz etmektedir.

Topluma yönelik fiziksel aktivite programlarının öncelikle kronik hastalığı olan kişilere uygulanmasının yerinde bir tercih olacağı görülmektedir. Araştırmamızda kentlerde görülen hareket azlığının kırsal alanda da geçerli olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, hareketsizlik ve obezite ile mücadelenin hem kentleri hem köyleri kapsayacak şekilde yaygın olması gerektiğini göstermektedir.

Hareketsizlik ve obezite sorununun çözümlenebilmesi için tıpkı diyet programları gibi bireylere yönelik "kişiye özel fiziksel aktivite programı" oluşturulması gerekmektedir. Bunun yapılabilmesi için Spor Bilimleri Fakültesi mezunu spor eğitmenlerinin sağlık hizmetlerinde istihdam edilmesi doğru bir adım olacaktır. Böylece, sadece aile hekimlerinin sevk ettiği bireylere "fiziksel aktivite danışmanlığı" yapacak ve gerektiğinde bu konudaki grup eğitimlerini yürütecek spor öğretmenlerinin sağlık merkezlerinde görevlendirilmesinin, bu sorunun ülke çapında çözümlenmesinde önemli katkısı olacağına inanmaktayız.

## Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

## Kaynaklar

1. Ram FS, Robinson SM, Black PN. Effects of physical training in asthma: a systematic review. *British J Sports Med* 2000; 34: 162-7.
2. Akyol A, Bilgiç B, Ersoy G. Fiziksel Aktivite, Beslenme ve Sağlıklı Yaşam. Birinci basım, Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2008.
3. Özer D, Baltacı G. İş Yerinde Fiziksel Aktivite. Birinci basım, Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2008.
4. Balboa-Castillo T, Leon-Munoz LM, Graciani A, Rodriguez-Artalejo F, GuallarCastillon P. Longitudinal association of physical activity and sedentary behavior during leisure time with health-related quality of life in community-dwelling older adults. *Health Quality Life Outcomes* 2011; 9: 47.
5. Guallar-Castillon P, Bayan-Bravo A, Leon-Munoz LM, et al. The association of major patterns of physical activity, sedentary behavior and sleep with health-related quality of life: a cohort study. *Preventive Med* 2014; 67: 248-54.
6. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ: Canadian Med Assoc J = J Assoc Medicale Canadienne* 2006; 174: 801-9.

7. Bize R, Johnson JA, Plotnikoff RC. Physical activity level and health-related quality of life in the general adult population: a systematic review. *Preventive Med* 2007; 45: 401-15.
8. Davies CA, Vandelanotte C, Duncan MJ, van Uffelen JG. Associations of physical activity and screen-time on health related quality of life in adults. *Preventive Med* 2012; 55: 46-9.
9. Rhodes RE, Mark RS, Temmel CP. Adult sedentary behavior: a systematic review. *Am J Prev Med* 2012; 42: 3-28.
10. Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyeti Etkinlik Projesi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, 2004.
11. Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1381-95.
12. Öztürk M. Üniversitelerde eğitim-öğretim gören öğrencilerde uluslararası fiziksel aktivite anketinin geçerliliği ve güvenilirliği ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı, Ankara; 2005.
13. Demirel H, Kayıhan H, Özmert EN, Doğan A. Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi. İkinci basım, Ankara: Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014.
14. Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni Sayı: 21779, 2016.
15. Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması, Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni Sayı: 24862, 2017.
16. 2014-2015 Zaman Kullanım Araştırması. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni Sayı: 18627, 2015.
17. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017.
18. Oğuz A, Temizhan A, Abacı A, et al. Obesity and abdominal obesity; an alarming challenge for cardio-metabolic risk in Turkish adults. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 401-6.
19. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-80.
20. Hallal PC, Victora CG, Wells JC, Lima RC. Physical inactivity: prevalence and associated variables in Brazilian adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35:1894-900.
21. Ünal B, Ergör G. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Birinci basım, Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2013.
22. Savcı S, Öztürk M, Arıkan H ve ark. Üniversite öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeyleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2006; 34: 166-72.
23. Farrell L, Hollingsworth B, Propper C, Shields MA. The socioeconomic gradient in physical inactivity: Evidence from one million adults in England. *Social Sci Med* 2014; 123: 55-63.
24. Hamer M, Kivimäki M, Steptoe A. Longitudinal patterns in physical activity and sedentary behaviour from midlife to early old age: a substudy of the Whitehall II cohort. *J. Epidemiol Community Health* 2012; 66: 1110-5.
25. Van Domelen DR, Koster A, Caserotti P, et al. Employment and physical activity in the U.S. *Am J Prev Med* 2011; 41: 136-45.
26. Aktaş H, Şaşmaz C, Kılınçer A. Yetişkinlerde fiziksel aktivite düzeyi ve uyku kalitesi ile ilişkili faktörlerin araştırılması. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg* 2015; 8: 60-70.
27. Şanlı E, Güzel Atalay N. Öğretmenlerde fiziksel aktivite düzeyi-yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi ilişkisi. *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Derg (Gazi BESBD)*, XIV 2009; 3: 23-32.
28. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and Public Health. A Recommendation From the centers for Disease control and prevention and the American collage of Sports Medicine. *Jama (J Am Med Assoc)* 1995; 273, 402-7.

Sorumlu Yazar: Fatih Özcan, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uncubozköy Yerleşkesi, Yunusemre, Manisa, Türkiye  
E-mail: fatihozcan41@gmail.com Tel: +90 236 233 85 86 / 5316

## Diffüz karaciğer hastalıkları nedeniyle ayaktan veya yatarak yapılan karaciğer biyopsilerinin analizi

*Analysis of liver biopsies performed as outpatient and inpatient, due to diffuse liver diseases*

Özlem Gül Utku<sup>1</sup>, Ahmet Bektaş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Geliş Tarihi: 22.02.2018

Kabul Tarihi: 06.04.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.397750

### Öz

**Amaç:** Karaciğer biyopsisi karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognoz tahmini ve hastaların tedavi kararlarının verilmesi için yapılan bir işlemdir. Günümüzde gelişen görüntüleme yöntemleri, karaciğer hastalığının tanısında yararlandığımız serolojik göstergeler ve diğer bütün laboratuvar olanaklarına rağmen karaciğer biyopsisine duyulan gereksinim azalmamış, tersine nitelik değiştirmesine rağmen artmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada hastanemizde Ocak 1998 ve Haziran 2007 tarihleri arasında, ayaktan ve yatarak yapılan karaciğer biyopsilerinin endikasyonları, komplikasyonları, biyopsilerin maliyetleri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Ayaktan biyopsi yapılan 213 (%38,5) hasta ile yatarak biyopsi yapılan 340 (%61,5) hasta değerlendirilmeye alındı. Ayaktan biyopsi yapılan hastalarda majör komplikasyon görülmezken; yatarak biyopsi yapılan hasta grubunda 6 (%1,7) hastada tespit edildi ( $p<0,05$ ). Komplikasyonların bağlı olduğu faktörler hekimin tecrübesi, işlem sayısı, tru-cut iğne kullanımı, PT değerinde 4 sn ve üzerindeki uzamalar, trombosit değerinin  $80000/\text{mm}^3$  ve altında olması, INR değerinin 1,2 ve üzerinde olmasıdır. Her iki grup içinde 192 hastanın maliyet kayıtlarına ulaşılabildi. Ayaktan biyopsi yapılan grubun ortalama maliyeti  $137\pm 22$ YTL, yatarak biyopsi yapılan grubun  $214\pm 11$ YTL idi ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Tecrübeli ellerde ayaktan yapılan karaciğer biyopsileri, en az yatarak yapılan karaciğer biyopsileri kadar güvenli ve maliyeti de daha düşüktür. Karaciğer biyopsisi sonrası komplikasyonlar hekimin tecrübesi, yöntem, işlem sayısı, hemostaz bozuklukları ile bağlantılı bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Ayaktan ve yatarak karaciğer biyopsisi, biyopsi komplikasyonları, risk faktörleri



## Abstract

**Aim:** Liver biopsy is a procedure carried out to diagnose and grade the liver disease, to estimate the prognosis and to give the decision of treatment. Despite the developing imaging techniques, serological findings used in diagnosis of liver disease and all the other laboratory facilities, the requirement for liver biopsy has not declined, on the contrary it has increased, appearing in a different characteristic. In this study, we investigated the indications and complications of the liver biopsy, the factors upon which the complications depend, the adequacy of biopsies performed, the cost of biopsies, whether all these factors create a discrepancy between the groups.

**Material and Method:** In this retrospective study, the files of 553 patients, 213 (38,5%) of whom were outpatients and 340 (61,5%) of whom were inpatients, were screened. When the results of the complete blood count, routine biochemistry, INR and PT carried out before the biopsy were assessed, there was no significant difference between two groups except for the results of albumin, creatinin and alkaline phosphatase.

**Results:** Albumin was high in the outpatient group, whereas creatinin was high in the inpatient group. Menghini needle was used in 98 % of 213 outpatients and tru-cut needle was used in 1,9% of 213 outpatients, While tru-cut needle was used in 99,1% of 340 inpatients, Menghini needle was used in 0,9% of 340 inpatients. Minor complications were observed in 18,3% of outpatients and 40,2% of inpatients ( $p<0,05$ ). Although no major complications were observed in the outpatients, they were observed in the 6 (1,7%) inpatients ( $p<0,05$ ). Complications were associated with the experience of the physician, the number of passes, the use of tru-cut needle, the prolongation of PT value, trombocyte count below 80000/mm<sup>3</sup>, the INR value over 1,2. The average cost of outpatient biopsy was 137±22 YTL, while it was 214±11 YTL inpatient ( $p<0,05$ ).

**Conclusion:** Consequently, the outpatient liver biopsies performed by the experienced staff are both safer and less expensive than the inpatient liver biopsies. Post liver biopsy complications are associated with the experience of physician, the method, the number of passes, disorders of hemostasis.

**Keywords:** Outpatient and inpatient liver biopsy, biopsy complications, risk factors

## Giriş

Karaciğer biyopsisi, kronik karaciğer hastalıklarının evrelendirilmesi, tedavi endikasyonlarının belirlenmesi ve tedavi yanıtlarının histopatolojik düzeyde değerlendirilmesinde kullanılan tanı yöntemidir. Bunun dışında sebebi belirlenemeyen karaciğer fonksiyon bozuklukları, karaciğerde yer kaplayan lezyonlar ve sistemik hastalıkların karaciğer tutulumunun değerlendirilmesi, bazı özel hastalıkların tanısı başlıca biyopsi endikasyonları olarak sayılabilir [1-3]. Karaciğer biyopsisinin tüm girişimsel yöntemlerde olduğu gibi komplikasyonları vardır ve bu komplikasyonlar birçok faktöre bağlıdır. Karaciğerin zengin vasküler ağı ve anatomik özellikleri, hastalığın kendisi, evresi ve eşlik eden komorbid durumlar, kullanılan yöntem, işlemi yapan hekimin tecrübesi, işlem sayısı ve karaciğer hastalıklarında koagülasyon faktörlerinin sentezindeki bozukluk ve trombosit fonksiyon bozukluğu görülebilmesi nedeniyle çok farklı komplikasyonlar gözlemlenebilir [4]. Ağrı, vazovagal semptomlar, kusma ve karaciğer dışı

doku elde edilmesi minör komplikasyonları oluştururken, intraperitoneal kanama, subkapsüler veya intrahepatik kanama, hemobilia, hemotoraks, pnömotoraks, arteriyovenöz fistül, visseral perforasyon, cilt altı amfizemi, safra peritoniti, enfeksiyon ve/veya apse formasyonu ve ölüm majör komplikasyonları oluşturmaktadır [5].

Karaciğer biyopsisi, perkütan, transjuguler, laparoskopik ve intraoperatif yolla yapılabilir. Her birinin avantaj ve dezavantajları vardır. Perkütan karaciğer biyopsi tekniği tüm gastroenteroloji programlarında hala standart ve pratik yöntemdir. Perkütan biyopsinin yaygın asit, koagülopati gibi kontrendike olduğu durumlarda transjuguler biyopsi tercih edilmesine rağmen, bu işlem bir radyolog tarafından ve sınırlı sayıda hastalara yapılır. Perkütan veya transjuguler biyopsi hastalık diffüz olduğunda uygunken, fokal hastalık veya lezyonda görüntüleme eşliğindeki biyopsiler uygundur. Laparoskopik karaciğer biyopsisi ayrıca karaciğerin makroskopik özelliklerinin incelenmesini sağlar, ancak maliyet ve komplikasyonlarının fazla olması nedeniyle seçilmiş vakalarda kullanılır.

Abdominal operasyon sırasında karaciğer hastalığından şüphelenildiğinde intraoperatif biyopsi yapılabilir [6].

Bu çalışmadaki amacımız, hastanemizde ayaktan ve yatarak yapılan karaciğer biyopsilerinin endikasyonları, komplikasyon oranları, komplikasyonların bağlı olduğu faktörler, yapılan biyopsilerin tanı için yeterliliği, teknik ve kullanılan yöntemler arasında fark olup olmadığı, karaciğer biyopsilerinin maliyetleri ve tüm bu faktörlerin ayaktan ve yatarak biyopsi yapılan gruplar arasında fark teşkil edip etmediğini araştırmaktır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda diffüz karaciğer hastalığı için Ocak 1998-Haziran 2007 tarihleri arasında hepatit B ve C'nin tedavisi öncesinde veya sonrasında aktivite ve evresinin tespiti, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, non-alkolik steatohepatit, anormal karaciğer fonksiyon testi, açıklanamayan hepatosplenomegali, hemokromatozis, Wilson ve Gaucher hastalığı gibi metabolik ve mitokondriyal depo hastalıkları ön tanısıyla 553 hastanın karaciğer biyopsi verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Karaciğerin primer ve sekonder maligniteleri ve ayrıca dosyalarında klinik, laboratuvar ve biyopsi işlem bilgileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Dosyalardan hastaların yaş, cinsiyet, biyopsi öncesi laboratuvar incelemeleri ve endikasyonları, biyopsi sonrası doktor ve hemşire takibi ve patolojik tanılarına ulaşıldı. Ayaktan yapılan biyopsiler gastroenteroloji bölümü tarafından %98,1 Menghini (12, 14, 16 mm çapında, Hepafix, Braun, German), %1,9 tru-cut (2 cm çapında, Speedcut, Galini, Italy) iğne kullanılarak yapılmıştı. Yatırılarak yapılan biyopsiler radyoloji bölümü tarafından, %99,1 tru-cut (2 cm çapında Stericut, Somatex, USA), %0,9 Menghini (1,4 mm Hepafix, Braun, German) iğnesi kullanılarak yapılmıştı.

Gelişen komplikasyonlar minör ve majör komplikasyonlar olarak sınıflandırıldı, minör komplikasyonlar; ağrı, vazovagal semptom, kusma olarak tanımlandı. Majör komplikasyonlar; intraperitoneal kanama, intrahepatik kanama ve/veya subkapsüler kanama, hemobilia, hemotoraks, pnömotoraks, cilt altı amfizemi, arteriyovenöz fistül, enfeksiyon ve apse formasyonu, safra kaçağı, visseral perforasyon ve ölüm olarak sınıflandırıldı. Ağrısı veya hipotansiyonu olan hastaların tümü ultrasonografi ile kanama yönünden değerlendirilmişti.

Tüm bu faktörlerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS 13.0 for Windows paket programı (Customer ID:361835)

kullanıldı. Bulguların normal dağılışa uygunlukları kontrol edildikten sonra, normal dağılışı gösteren özellikler için gruplar arası karşılaştırmada Student-t testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olmayan özellikler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik özellik taşıyan veriler için x<sup>2</sup> analizi ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İstatistiki yönden  $p < 0,05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

### Sonuçlar

Çalışmada 553 hastanın dosyası incelendi. Ayaktan biyopsi yapılan 213 (%38,5) hasta ile yatarak biyopsi yapılan 340 (%61,5) hasta değerlendirilmeye alındı. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Grupların yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Gelişen komplikasyonlar ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı istatistiki ilişki yoktu ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 1.** Hastaların Özellikleri

Özellik	Ayaktan (n:213)	Yatarak (n:340)	Toplam (n:553)	P Değeri
<b>Cinsiyet</b>	<b>% (n)</b>	<b>% (n)</b>	<b>% (n)</b>	
Erkek	45,5 (97)	52,9 (180)	50,1 (277)	$P > 0,05$
Kadın	54,5 (116)	47,1 (160)	49,9 (276)	$P > 0,05$
<b>Yaş</b>	<b>X <math>\pm</math> SS</b>	<b>X <math>\pm</math> SS</b>	<b>X <math>\pm</math> SS</b>	
Erkek (n:277)	42,0 $\pm$ 11,9	42,9 $\pm$ 13,7	42,5 $\pm$ 13,1	$P > 0,05$
Kadın (n:276)	47,0 $\pm$ 12,2	46,0 $\pm$ 13,7	46,3 $\pm$ 13,1	$P > 0,05$
Toplam (n:553)	44,7 $\pm$ 12,2	44,3 $\pm$ 13,7	44,1 $\pm$ 13,8	$P > 0,05$

X: Ortalama SS: Standart sapma

Çalışmaya alınan tüm hastaların biyopsi endikasyonları Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Biyopsi Endikasyonları

Endikasyon	Ayaktan % (n)	Yatarak % (n)	Toplam % (n)
HBV Enfeksiyonu	15,2 (84)	25,7 (142)	40,9 (226)
HCV Enfeksiyonu	14,1 (78)	18,4 (102)	32,5 (180)
HBV ve HCV Koenfeksiyonu	1,1 (6)	1,6 (9)	2,7 (15)
HBV ve HDV Koenfeksiyonu	0,2 (1)	0,4 (2)	0,5 (3)
KCFT Yüksekliği Etiyoloji	4,3 (24)	12,8 (71)	17,2 (95)
Primer Biliyer Siroz	0,7 (4)	0,7 (4)	1,4 (8)
Hepatosplenomegali Etiyoloji	0,5 (3)	0,5 (3)	1,0 (6)
Depo Hastalığı	0,0 (0)	0,2 (1)	0,2 (1)
Wilson Hastalığı	0,2 (1)	0,2 (1)	0,4 (2)
Otoimmün Hepatit	1,8 (10)	0,4 (2)	2,2 (12)
Kriptojenik Karaciğer Sirozu	0,0 (0)	0,5 (3)	0,5 (3)
NAFLD	0,4 (2)	0,0 (0)	0,4 (2)

NAFLD: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Ayaktan ve yatarak biyopsi yapılan hasta grupları majör ve minör komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde sırasıyla minör komplikasyonlar ayaktan biyopsi yapılan 39 (%18,3) hastada, yatarak biyopsi yapılan 137 (%40,2) hastada gelişmişti. Her iki grup arasında istatistiki olarak önemli anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ). Majör komplikasyon ayaktan biyopsi yapılan hasta grubunda 0 (%0), yatarak biyopsi yapılan hasta grubunda 6 (%1,7) hastada tespit edildi. Ayaktan ve yatarak biyopsi yapılan hastalarda hemobilia, pnömotoraks, hemotoraks, cilt altı amfizemi, arteriyovenöz fistül, infeksiyon ve apse formasyonu, safra kaçağı, visseral perforasyon ve ölüm komplikasyonu gözlenmemiştir. Ayaktan biyopsi yapılan ve ağrısı olan 23 (%10,8) hastanın 3 (%13,5)'üne Meperidin, 3 (%13,5)'üne parasetamol verilmişti, 17 (%73) hasta tedavi verilmeden hastaneden taburcu edilmiş ve bu hastaların hiçbiri tekrar majör komplikasyonla hastaneye başvurmamıştı. Biyopsi yapıp, yatarak takip edilen 121 (%28,8) hastada ağrı olmuştu ve bunların 16 (%13,1)'si meperidin ile 10 (%8,3)'ü parasetamol ile ve 98 (%78,6) tedavisiz takip edilmişti. Meperidin ihtiyacı olan 16 hastadan 2 (%12,5)'de intraperitoneal kanama, 4 (%25) 'ünde intrahepatik kanama tespit edildi. Ağrı yatarak biyopsi yapılan hastada daha yüksek oranda görüldü ve gruplar arasında yüksek oranda istatistiki olarak önemli farklılık vardı ( $p<0,05$  Tablo 3). Ağrısı olan 32 (%5,7) hastanın analjezi ihtiyacı vardı ve bu hastaların 13 (%40,6)'üne parasetamol, 19 (59,4)'una meperidin verilmişti. Vazovagal semptom her iki grupta benzer oranlarda gelişmişti ve istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Kusma, intraperitoneal kanama ve intrahepatik kanama ayaktan hastalarda hiç görülmemesine rağmen yatarak biyopsi yapılan hastalardaki bu komplikasyonların

sayısı az olması nedeniyle istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3). Kusma gelişen 4 hastada aynı zamanda vazovagal semptomda vardı. İntrahepatik kanama gelişen hastaların hiçbirinde hemoglobin değerlerinde 2gr/dl üzerinde düşme olmamıştı ve hastalarda transfüzyona gerek duyulmamıştı.

**Tablo 3.** Majör ve Minör Komplikasyon Oranları

Komplikasyon	Ayaktan (n:213) % (n)	Yatarak (n:340) % (n)	Toplam (n:513) % (n)	P değeri
<b>Minör</b>				
Ağrı	10,8 (23)	28,8 (98)	21,9 (121)	$p<0,05$
Kusma	0,0 (0)	1,2 (4)	0,7 (4)	$p>0,05$
Vazovagal Uyarı	7 (15)	8,5 (29)	8 (44)	$p>0,05$
Karaciğer Dışı Doku	0,5 (1)	1,8 (6)	1,3 (7)	$p>0,05$
Toplam	18,3 (39)	40,2 (137)	33,6 (186)	$p<0,05$
<b>Majör Komplikasyon</b>				
İntrahepatik Kanama	0,0 (0)	1,2 (4)	0,7 (4)	$p>0,05$
İntraperitoneal Kanama	0,0 (0)	0,6 (2)	0,4 (2)	$p>0,05$
Toplam	0,0 (0)	1,7 (6)	1,08 (6)	$p<0,05$
<b>Toplam</b>	18,3 (39)	42,1 (143)	34,7 (192)	$p<0,05$

Ayaktan biyopsi yapılan hastalar ve yatarak biyopsi yapılan hastalarda kullanılan yöntem ile komplikasyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde ayaktan hastalarda Menghini yöntemi ile tru-cut yöntemi karşılaştırıldığında Ağrı, vazovagal semptom gelişimi bakımından istatistiki anlamlı farklılık ( $p>0,05$ ) tespit edilmedi. Yatarak biyopsi yapılan hasta grubunda kullanılan yöntem ile gelişen komplikasyonlar arasında istatistiki anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Biyopsi Yöntemi ve Komplikasyon İlişkisi

Komplikasyon	Ayaktan		P Değeri	Yatarak		P Değeri
	Menghini (n:209) % n(n)	Trucut (n:4) %n (n)		Menghini (n:3) %n (n)	Trucut (n:337) % (n)	
Ağrı	10,5 (22)	25 (1)	$p>0,05$	33,3(1)	28,8 (97)	$p>0,05$
Vazovagal Semptom	7,2 (15)	0 (0)	$p>0,05$	33,1 (1)	8,3 (28)	$p>0,05$
Kusma	0 (0)	0 (0)	$p>0,05$	0 (0)	1,2 (4)	$p>0,05$
Karaciğer Dışı Doku	0,5 (1)	0 (0)	$p>0,05$	0 (0)	1,8 (6)	$p>0,05$
İntrahepatik Kanama	0 (0)	0 (0)	$p>0,05$	0 (0)	1,2 (4)	$p>0,05$
İntraperitoneal Kanama	0 (0)	0 (0)	$p>0,05$	0 (0)	0,6 (2)	$p>0,05$
Toplam	18,2 (38)	25 (1)	$p>0,05$	66,2 (2)	41,8 (141)	$p>0,05$

Ayaktan 192 (90,1), yatarak 319 (%93,8) biyopsi yapılan hastanın INR değeri 1,2'nin altındaydı. Ayaktan 21 (%9,9), yatarak 21 (%6,2) hastanın INR değeri 1,2 ve üzerindedir, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Ağrı ve vazovagal semptom INR $\geq$ 1,2 olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (Tablo 5). INR değerleri ve gelişen komplikasyonlar arasındaki ilişki Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** INR Değeri ile Komplikasyonlar Arasındaki İlişki

Komplikasyon	INR<1,2 (n:511) % (n)	INR $\geq$ 1,2 (n:42) % (n)	p Değeri
Ağrı	21,1 (108)	31 (13)	$p<0,05$
Vazovagal Semptom	6,8 (35)	21,4 (9)	$p<0,05$
Kusma	0,6 (3)	2,4 (1)	$p>0,05$
İntrahepatik Kanama	0,2 (1)	2,4 (1)	$p>0,05$
İntraperitoneal kanama	0,8 (4)	0,0 (0)	$p>0,05$

Trombosit değeri 50000 / mm<sup>3</sup> altında ayakta hasta grubunda 1 (%0,5), yatarak biyopsi yapılan hasta grubunda 4 (%1,2) hasta bulunmaktaydı. Trombosit değeri 50000-100000/mm<sup>3</sup> arasında ayakta biyopsi yapılan hasta grubunda 7 (%3,3), yatarak biyopsi yapılan hasta grubunda 27 (%7,9) toplam 34 (%11,2) hasta saptandı. Trombosit değeri 100000 / mm<sup>3</sup> ve üzerinde olan ayakta biyopsi yapılan hasta grubunda 205 (%96,2), yatarak biyopsi yapılan hasta grubunda 309 (%90,2) hasta vardı. Gruplar arasında ağrı, kusma, vazovagal semptom intrahepatik kanama, intraperitoneal kanama, gelişmesi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Trombosit Değeri ve Komplikasyonlar Arasındaki İlişki

Komplikasyon	PLT $\leq$ 50000 (n:5) % (n)	PLT:50000-100000 (n:34) % (n)	PLT $\geq$ 100000 (n:514) % (n)	P değeri
Ağrı	40 (2)	38,2 (13)	20,6 (106)	$p>0,05$
Vazovagal Semptom	20 (1)	8,8 (3)	7,8 (40)	$p>0,05$
Kusma	0,0 (0)	5,9 (2)	0,4 (2)	$p>0,05$
İntrahepatik Kanama	0,0 (0)	8,8 (3)	0,2 (1)	$p>0,05$
İntraperitoneal Kanama	0,0 (0)	5,9 (2)	0,0 (0)	$p>0,05$

Ayaktan ve yatarak biyopsi yapılan hasta grupları ve hastalara uygulanan işlem sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde 2 veya 3 kez işlem yapılma oranının yatarak hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$  Tablo 7). İşlem sayısı ve komplikasyon oranları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 3 kez işlem yapılan grupta intrahepatik hematoma gelişme oranı diğer gruplara göre daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Ağrı 1 kez işlem yapılan grupta 2 ve 3 kez

işlem yapılan gruba oranla daha az oranda görülmüştü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Gruplar ve İşlem Sayısı Arasındaki İlişki

Gruplar	1 Kez İşlem (n:501) % (n)	2 Kez İşlem (n:46) % (n)	3 Kez İşlem (n:3) % (n)
Ayaktan	40,5 (203)	21,7 (10)	0,0 (0)
Yatarak	59,5 (298)	78,3 (36)	100 (6)
P Değeri	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$

Biyopsi yapılan 553 hastanın tanıları Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Patolojik Tanılar

Tanı	Ambulatuvar (n:213) % (n)	İnpatient (n:340) % (n)	Toplam (n:553) % (n)
Kronik Hepatit	39,1 (168)	77,0 (262)	77,8 (430)
NAFLD	6,1 (13)	7,9 (27)	7,2 (40)
Siroz	1,4 (3)	2,4 (8)	2,4 (11)
Reaktif Hepatit	6,1 (13)	4,7 (16)	5,2 (29)
Primer Biliyer Siroz	1,4 (3)	0,6 (2)	0,9 (5)
Karaciğer Dışı Doku	0,9 (2)	1,5 (5)	1,3 (7)
Normal Karaciğer Dokusu	0,9 (2)	1,2 (4)	1,1 (6)
Yetersiz Materyal	0,5 (1)	0,6 (2)	0,5 (3)
Diğer	3,8 (8)	4,1 (14)	4 (22)

NAFLD: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı



Her iki grup içinde 192 (%34,7) hastanın maliyet kayıtlarına ulaşılabilir. Bunların 39 (%20,3)'u ayaktan 153 (%79,7)'ü yatarak biyopsi yapılan hastalardı. Ayaktan grubun ortalama maliyet oranı 137,07±21,52 YTL, yatarak biyopsi yapılan grubun 213,64±10,86 YTL idi. Gruplar arasındaki maliyet oranları karşılaştırıldığında yatarak biyopsi yapılan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Bu hasta grupları içerisinde sadece ağrı komplikasyonu gelişen hastaların maliyetleri vardı. Ağrısı olan yatarak 11 (%5,72) hasta ile ağrısı olan ayaktan 53 (%27) hasta karşılaştırıldığında ortalama maliyet ve standart sapmaları sırası ile 146,269±63,31 YTL, 262,67±28,73 YTL her iki grup ağrı geliştiğinde maliyet oranı karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0,05$ ).

### Tartışma

Karaciğer biyopsisi sıklıkla karaciğer hastalığının tanısı ve evrelendirilmesi, prognoz tahmin edilmesi, hastaların tedavi kararlarının verilmesi için kullanılan tanı aracıdır [3]. Karaciğer biyopsisi seçilmiş hastalarda düşük komplikasyon oranları ile ayaktan ve yatarak uygulanabilen güvenilir bir yöntemdir [7,8]. Bu çalışmada hastanemizde son 10 yılda ayaktan ve yatarak yapılan karaciğer biyopsilerinin endikasyonları ve komplikasyonları, komplikasyonların bağlı olduğu faktörler, yapılan biyopsilerin yeterliliği, teknik ve kullanılan yöntemler arasındaki fark, biyopsilerin maliyetleri ve tüm bu faktörlerin ayaktan ve yatarak yapılan gruplar arasında komplikasyon ve yeterlilik açısından fark teşkil edip etmediği araştırıldı.

Başlangıçta karaciğer biyopsileri olası komplikasyonlardan korkularak hastalar yatırılarak yapılırken günümüzde hastaneye yatışın artan maliyeti nedeniyle biyopsiler ayaktan da yapılabilmektedir [8]. Ayaktan karaciğer biyopsisi Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birçok merkezde 1970 li yılların erken dönemlerinden beri yapılmaktadır. Ayaktan karaciğer biyopsi seçilmiş vakalarda koagülasyon bozukluğu, asit, ensefalopati, ciddi sarılık ile birlikte hepatik yetmezlik, tıkanma sarılığı belirtileri, kalp yetmezliği gibi ciddi organ hastalıklarının olmaması durumunda güvenle yapılabilir [9]. Ayaktan ve yatarak biyopsinin farklılıklarını saptamak için çok geniş randomize bir çalışma yoktur. Montalto ve ark. [10] yapmış olduğu 1581 biyopsi değerlendirilmeye alınmıştı ve bunların 1318'i (583,4) yatarak ve 263'ü (%16,6) ayaktan biyopsiler oluşturuyordu. Gruplar komplikasyon

gelişimi bakımından karşılaştırıldı ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Spezia ve ark. [11] yapmış olduğu bir çalışmada outpatient ve inpatient hasta grupları mortalite, morbitide, majör ve minör komplikasyon, işlem sayısı bakımından incelendiğinde anlamlı farklılık bulunmadı fakat grupların maliyetleri incelendiğinde ayaktan biyopsinin yatarak biyopsiye oranla maliyet açısından daha ekonomik olduğu tespit edilmiştir. Perrault ve ark. [8] yapmış olduğu prospektif bir çalışmada 829 ayaktan, 171 yatarak takip edilen hasta değerlendirildi. Ayaktan yapılan biyopsilerde gelişen komplikasyonların relatif kontrendikasyon ve işlem sayısı ile bağlantılı bulunmasına rağmen yatarak yapılan biyopsilerde gelişen komplikasyonlar daha çok diğer tanımlar ile kıyaslandığında hepatitli ve sirozlu hastalarda geliştiği gözlemlendi. Her iki grupta gelişen komplikasyonlar ile işlemi yapanın tecrübesi, kullanılan iğne ve giriş yeri arasında bağlantı tespit edilmedi. Douds ve ark. [12] 182 ayaktan, 271 yatarak takip edilen hastayla yaptığı çalışmada komplikasyon gelişme oranları arasında önemli fark olmadığı saptanmıştır. Biyopsiyi yapan hekimin tecrübesi ve gelişen komplikasyonları gösteren net bir data yok. Ulaşılabilen tek yayın Gilmore ve ark. [7] yapmış olduğu çalışmada gastroenterologlar ve genel dahiliyeciler karşılaştırılmış; işlemi yapan hekimin biyopsi sayısı 20'den az ise komplikasyon oranında hafif bir artma tespit edilmiş. Yirmiden az biyopsi yapan hekimle 100'ün üzerinde biyopsi yapan hekim karşılaştırıldığında komplikasyon oranları sırasıyla %3,2 ve %1,1 olarak rapor edilmiş. Bizim çalışmamızda ayaktan hastalar ve yatarak biyopsi yapılan hastaların endikasyon, koagülasyon parametreleri, yaşları arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen her iki grup arasında majör ve minör komplikasyon oranları farklıydı, bu durum yöntemdeki farklılıklardan ve yapan kişinin tecrübesinden kaynaklanabilir. Ayrıca işlem sayısı bakımından 3 kez işlem ayaktan hasta grubunda hiçbir hastaya uygulanmazken, yatarak hasta grubunda 6 (%1,7 ) hastaya 3 kez işlem uygulanmıştı, 2 kez işlem ayaktan hasta grubunda 10 (%4,7), yatarak hasta grubunda 36 (%0,6) hastaya uygulanmıştı. Bu işlemi uygulayan hekimin tecrübesi ile bağlantılıydı.

Karaciğer biyopsisinin birçok invaziv yöntem gibi kendine ait risk ve komplikasyonları vardır ve komplikasyonların gelişimi birçok faktöre bağlıdır. Hekimden kaynaklanan faktörler; hasta için en iyi metodun seçilmesi, işlemin

hekim tarafından sürekli yapılması, hekimin el becerisi. Hastadan kaynaklanan faktörler; hastanın mental durumu ve anatomik özellikleri. Hastalıktan kaynaklanan faktörler; alta yatan hastalık ve bu hastalığın şiddeti, derecesi ve ek hastalıklar. Kullanılan alet ve yardımcı personelin yeterli, sınırlı ve yetersiz olmasından kaynaklanan faktörler [6]. Karaciğerin anatomik özelliklerinden kaynaklanan faktörler. Karaciğer kompleks anatomisi ve kan akımı ile birlikte zengin vasküler bir organdır. Bu da yapılan invaziv işlemlerde çeşitli komplikasyonlara yatkınlığı artırmaktadır. Farklı merkezlerden farklı komplikasyon oranları bildirilmektedir. Komplikasyon oranlarındaki farklılıklar teknikteki varyasyonlar, kullanılan iğnedeki farklılıklar, karaciğer hastalığının şiddetindeki farklılıklar, hekimin tecrübesi ve farklı merkezlerdeki seçim kriterlerine bağlı olabilir [8]. Karaciğer biyopsileri ile ilgili çoğu çalışma retrospektif olarak yapılmıştır ve biyopsi sonrası basit analjeziye ihtiyaç gösteren veya analjezi ihtiyacı olmayan ağrılar rapor edilmemiştir. Hastaneye yatırılma oranları %2-3 olmakla beraber, bunların çoğunluğunu ağrı ve hipotansiyon oluşturmaktadır [4, 8]. Birçok çalışmada komplikasyonlar değerlendirilmiş olmasına rağmen minör ve majör komplikasyonlarda ve biyopsi sonrası asemptomatik intrahepatik hematoma gelişip gelişmediği hakkında fikir birliği yoktur. Değişik çalışmalarda farklı mortalite, morbidite oranları rapor edilmiştir. Hegarty ve ark. [13] yayınladığı derlemede büyük serilerin incelenmesiyle mortalite oranı %0,009-%0,17 arasında değiştiği yazılmıştır. Gillmore ve ark. [7] yapmış olduğu çalışmada biyopsi sonrası mortalite oranları %0,13-0,33 saptandı. McGill ve ark. [14] perkütan biyopsi sonrası fatal hemorajiye bağlı mortalite oranlarını %0,11 olarak tespit etti. Bizim çalışmamızda ayaktan ve yatarak biyopsi yapılan her iki grupta da ölüm gözlenmedi (%0,0). Diğer iki çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak karaciğerin primer ve sekonder maligniteleri çalışmaya dahil edilmişti. Gillmore ve ark. [7] yapmış olduğu çalışmada 1500 hastanın 559 (%37)'si karaciğerin fokal lezyonları için yapılmıştı ancak ölümlerin hiçbiri malign hastalarda gelişmemişti. Van der Poorten ve ark. [5]'nin yapmış olduğu retrospektif çalışmada, 20 yıllık periyot içerisinde ayaktan hastalarda majör komplikasyon oranı %0,25, yatarak biyopsi yapılan hastalarda majör komplikasyon oranı %3,76 saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu, aradaki farka yatarak biyopsi yapılan hastaların yaşı, anormal koagülasyon profili, altta

yatan komorbid durumların neden olduğu rapor edildi. Toplam minör komplikasyon oranı ise %13,1 olarak tespit edildi. Mayo Klinik tarafından yapılan çalışmada 405 ayaktan biyopsi çalışmaya dahil edildi ve bu hastaların tümünü ayaktan hastalar oluşturuyordu. Çalışmaya kronik karaciğer hastalığı nedeniyle biyopsi yapılan hastalar alındı ve karaciğerin fokal lezyonları çalışma dışı bırakılmıştı. Biyopsi sonrası hastalar 3 saat izlendikten sonra taburcu edilmişlerdi ve 13 (%3,2) hasta, hastaneye çeşitli şikayetler ile başvurmuştu. On üç hastanın 5 (%38)'inde şiddeti artan ağrı, 5 (%38)'inde hipotansiyon, 1 (%8)'inde hipotansiyon ve ağrı, 1 (%8)'inde peritoneal işaretler, 1 (%8)'inde hafif baş ağrısı gelişmiş ve bu hastalar olası majör komplikasyon açısından değerlendirildiğinde 5 (%1,2) hastada görüntüleme yöntemi ile majör komplikasyon tespit edilmiş [8]. Spezia ve ark. [11] yaptığı 418 biyopsi hastasının değerlendirdiği çalışmada 172 ayaktan, 246 yatarak yapılan biyopsi hastası vardı ve bu çalışmada minör komplikasyon oranları ayaktan ve yatarak biyopsi yapılan gruplarda sırasıyla 2 (%1,16), 1 (%0,40), majör komplikasyon oranı sırasıyla 1 (%0,58), 1 (%0,40) olarak değerlendirildi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda majör komplikasyon oranı ayaktan hastalarda %0,0; yatarak biyopsi yapılan hastalarda %1,7 olarak tespit edildi bu değer literatürle uyumluydu. Minör komplikasyon oranı ise ayaktan hastalarda %18,9; yatan hastalarda %40,2 oranlarındaydı. Bizim değerlerimiz literatürdeki oranlardan farklıydı bunun nedeni çalışmamızda ağrı her iki grupta toplam olarak %21 oranında en çok minör komplikasyonu oluşturuyordu ve diğer çalışmalardan farklı olarak ağrısı olan fakat analjezi ihtiyacı olmayan ya da persistan ağrısı olmayan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle bizim minör komplikasyon oranlarımız literatüre göre farklı bulundu.

Karaciğer biyopsisi için en yaygın kullanılan iki iğne tru-cut ve Menghini iğnesidir. Uzunluk, çap, karaciğer dokusunun elde edilmesi bakımından birbirinden farklılıkları olması nedeniyle etkinlik ve komplikasyonların değerlendirilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Kesme iğnelerinin karaciğerde kalma süresi Menghini iğnelerinden fazladır. Ancak kesme iğneleri ile alınan örnek emme iğneleri ile alınan örneklerden daha büyüktür [15]. Gillmore ve ark. [7] yaptığı çalışmada tru-cut metodu kullanımı ile gelişen komplikasyon oranı %0,35 iken; Menghini metodu kullanımı ile komplikasyon oranları %0,1 olarak rapor

edildi [7]. Bu çalışmada kanama, pnömotoraks, bilier sızıntı, peritonit kesme iğnelerinde daha fazla iken, diğer organ hasarlanmaları ve sepsis Menghini yönteminde daha fazla oranda gözlemlendi [7]. Tru-cut ve Menghini iğnesi karşılaştırıldığında biyopsi sonrası kanama ve ağrı oranları tru-cut yönteminde daha fazla tespit edilmiştir [16-18]. Bunun nedeni Menghini iğnesinin karaciğerde daha kısa sürede kalması olabilir [15]. Bizim çalışmamızda ayaktan ve yatarak yapılan biyopsiler ayrı ayrı değerlendirildiğinde kullanılan yöntem ile komplikasyonlar arasında bağlantı tespit edilemezken. Tüm hastalarda kullanılan yöntem ve komplikasyonlar değerlendirildiğinde ağrı tru-cut iğne kullanılan hastalarda daha fazla tespit edildi, bu literatür ile uyumluydu.

Karaciğer biyopsi işlemi birden fazla yapıldığında alınan parçanın tanısız değerinin arttığı gösterilmiş olmasına rağmen birden fazla girişimin komplikasyon oranlarını artırdığı da açık bir şekilde gösterilmiştir. Perault ve ark. [8] yapmış olduğu bir çalışmada işlem sayısındaki artış ile komplikasyon sıklığındaki artış orantılı bulunmuştu. McGill ve ark. [14] yapmış olduğu çalışmada kanama riski ile işlem sayısı arasında bağlantı tespit edilmemişti. Bizim çalışmamızda ağrı 1 kez işlem yapılan grupta 2 ve 3 kez işlem yapılan gruplara göre daha az oranda gözlemlendi 3 kez işlem yapılan grupta intrahepatik hematoma diğer gruplara göre daha fazla oranda gözlemlendi.

Karaciğer biyopsi öncesi trombosit değerleri ve koagülasyon parametreleri değişik çalışmalarda küçük rakamsal farklılıklar olmak üzere şu şekilde değerlendirilmiştir. McVay ve ark. [19] yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada 291 hasta değerlendirilmiş bu hastaların 177'si değerlendirmeye alınmış, %3-4 oranında (6/177) kanama tespit edilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmıştı 50000/mm<sup>3</sup> ve altı, 50000-100000/mm<sup>3</sup>, 100000/mm<sup>3</sup> ve üzeri olan gruplar değerlendirilmiş ve gruplara arasında anlamlı fark bulunmamış, çalışmada kanama için en büyük riskin malignensi olduğu saptanmıştır. Bu değer trombosit sayısı 100000/mm<sup>3</sup> ve üzerinde biyopsi yapılan hastalardaki komplikasyon oranlarından farklı olarak bulunmamıştır. Bu çalışmada trombosit değeri 50000/ mm<sup>3</sup> ve üzerinde olan hastalara transfüzyon yapılmaması önerilmektedir Yine aynı çalışmada PT değerinin 4 saniyeden kısa uzamalarında karaciğer biyopsisinin güvenle yapılabileceği belirtilmektedir [19, 20]. Piccinino ve ark. [16] karaciğer biyopsisi için güvenli

sınırların 50000-80000 / mm<sup>3</sup> olduğunu rapor etmiştir. Mc Gill ve ark. [14], Piccinino ve ark. [16], Dillon ve ark. [21] tarafından yapılan 3 ayrı çalışmada PT değerinin 4-7 sn'ye kadar olan uzamalarının kanama komplikasyonu ile bağlantılı olmadığı gösterilmiştir. Karaciğer biyopsisi için güvenli INR değeri araştırıldığında Gillmore ve ark. [7] yaptığı çalışmada INR 1,3-1,5 arasında olan hastalar INR değeri 1,5 üzerinde olan hastalarla karşılaştırıldığında ikinci grupta kanama riskinin 2 kat olduğu tespit edildi. Karaciğer biyopsisi trombosit sayısı 50000/ mm<sup>3</sup>'den büyükse, PT değerinde 4 sn'den az uzama varsa güvenli bir yöntemdir [8]. Eğer trombosit sayısı 40000-50000 / mm<sup>3</sup> arasında ise PT değerindeki uzama 2-6 sn arasında ise hastaya taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonu yapılarak biyopsi yapılmalıdır. Eğer trombosit sayısı 40000/mm<sup>3</sup> ve altında ise PT değerindeki uzama 6 sn'den fazla ise hastalara plugged perkütan karaciğer biyopsi, transjugüler karaciğer biyopsi veya laparoskopik biyopsi düşünülmelidir [22]. Bizim çalışmamızda trombosit değeri 50000 / mm<sup>3</sup>'ün altında olan 5 hasta vardı ve bu grupta majör komplikasyon gelişmemişti. Bunun nedeni hastaların işlem öncesi trombosit infüzyonu alması olabilir. Trombosit değeri 50000-100000/mm<sup>3</sup> olan hasta grubunda 6 majör komplikasyonun 5'i bu grupta meydana gelmişti. Trombosit değeri 100000/mm<sup>3</sup> ve üzerinde olan grupta 1 intrahepatik kanama vardı. Bu hasta hepatosplenomegali etiyolojisi araştırılmak üzere yatırılmıştı ve patolojik tanısı lenfoma infiltrasyonu olarak rapor edilmişti. Bizim çalışmamızda INR değeri 1,2 ve üzerinde olan, PT değeri 16 sn ve daha uzun olan hastalarda ağrı ve vazovagal semptom daha çok görülmesine rağmen bu faktörle ile kanama komplikasyonu arasında korelasyon tespit edilmedi (p>0,05). Bu durum tespit edilemeyen intrahepatik veya subkapsüler kanamaların varlığı ile bağlantılı olabilir.

Ağrı biyopsi sonrası gözlenen en sık minör komplikasyondur. Ağrının şiddeti kişinin kendisine ve değerlendiren kişiye göre değişebildiği için ağrı insidansı ve ağrıyı etkileyen faktörler hakkında tam bir fikir birliği yoktur. Ağrı genellikle sönük, inspirasyonla artan, hafif, kısa süreli ve bazen omuza yayılabilen özellikle de sağ üst abdomene lokalizedir [23]. Kesme iğneleri kullanıldığında ve daha az tecrübeli hekim tarafından işlem yapıldığında ağrı riski artmaktadır [17, 18]. İşlem sayısındaki azalma ve küçük iğneler ile yapılan biyopsilerde ağrı daha düşük oranlarda görülür [24]. Hafif ağrı %30-50 hastada, şiddetli



acı ise %1,5-3 oranlarında görülür ve küçük miktarlarda ki subkapsüler kanama ya da safra kaçağına bağlı olabilir. Tan ve ark. [24] interkostal ve subkostal yöntem ile acı gelişimi arasındaki ilişkiyi incelediler. Otuz üç interkostal biyopsi, 37 subkostal biyopsi değerlendirmeye alındı, interkostal grupta %36,4; subkostal grupta %27 oranında acı görüldü, interkostal ve subkostal grup arasında acı gelişimi açısından fark bulunmadı. Perrault ve ark. [8] yapmış olduğu çalışmada şiddetli acı %5,9 oranında tespit edildi bu çalışmada hafif şiddetteki acılar rapor edilmemişti ve bu hastaların tümüne analjezi uygulanmıştı. Montalto ve ark. [10] araştırmasında da ayaktan (n:1318) ve yatarak (n:263) biyopsi yapılan hastalar güvenilirlik açısından karşılaştırılmış, hafif ve şiddetli acı oranı tüm hastalarda %40 bulunmuş, hastaların %18'inde analjezi ihtiyacı olmuş. Bu çalışmada ayaktan ve yatarak biyopsi yapılan hasta grupları arasında acı ve analjezi kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış. Eisenberg ve ark. [25] yapmış olduğu prospektif çalışmada biyopsi yapılan 54 hasta incelemeye alınmıştı ve hastaların %69'da acı meydana gelmişti ve 30 dakika sonrasında hastaların acısında azalma tespit edilmişti. Actis ve ark. [26] çalışmasında 835 ayaktan hasta çalışmaya dâhil edilmişti hafif acı %11,7; analjezi ihtiyacı olan şiddetli acı %6,4 oranında saptanmıştı. Bizim çalışmamızda acı insidansı literatürle uyumluydu. Ayaktan hastalarda %10,8; yatan hastalarda %28,8 ve tüm hastalarda %21,9 oranında tespit edildi. Analjezi %5,7 hastaya uygulanmıştı ve bunların %40,6'sına parasetamol, %59,4'üne meperidin verilmişti. Acı gelişmesi açısından her iki grup arasında anlamlı fark vardı ancak gruplar arasında parasetamol veya meperidin verilmesi bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Riley ve ark. [27] 121 biyopsi hastasını dâhil ettikleri çalışmada karaciğer biyopsi sonrası analjezi kullanımı ile ilgili risk faktörlerini araştırdılar. Çalışmada %35 hasta sadece basit analjeziklere ihtiyaç gösterirken, %18 hasta narkotik analjeziğe ihtiyaç göstermişti. Çalışma sonucunda biyopsi ile bağlantılı risk faktörleri anksiyetesi olan, biyopsi öncesi sedasyon isteği olan, kronik ilaç bağımlıları, intravenöz ilaç kullanımı olan ve daha önceki biyopsilerinde analjezi ihtiyacı olan hastalarda daha fazla acı geliştiği tespit edildi. Çalışma sonunda biyopsi sonrası acıların daha çok psikolojik faktörlerle bağlantılı olduğu rapor edildi. Analjezi kullanma ihtiyacında ki artış ile tru-cut iğne kullanılması ve az tecrübeli hekimler tarafından işlemin yapılması arasında bağlantı gösterilmiştir [16, 17].

Kullanılan iğne ve acı arasında ki ilişki arasında farklı sonuçlara sahip araştırmalar vardır. Sheets ve ark. [28] otomatik iğne kullanımı ile acı insidansının azaldığını rapor ederken. Son çalışmalarda otomatik iğnelerin manuel iğnelere göre daha fazla acı insidansına sahip olduğu rapor edilmiştir [17, 29]. Bizim çalışmamızda acı daha çok yatarak biyopsi yapılan hastalarda, tru-cut iğne kullanımında, işlem sayısının 1'den fazla olduğu durumlarda, hemoglobin değerinin 10 gr/dl'nin altında olduğu durumlarda, PT değerinin 16 sn ve üzerinde olduğu durumlarda, INR değerinin 1,2 ve üzerinde olduğu durumlarda daha yüksek oranlarda olduğu gözlemlendi. Acının bu faktörlerle bağlantılı olması hafif koagülasyon bozukluklarının (belki de küçük miktarlardaki peritoneal sızıntı şeklinde kanama ya da küçük boyutlu intrahepatik hematoma neden olarak), kullanılan iğnenin, işlemi yapan hekimin tecrübesinin, işlem sayısındaki artmanın acı için risk oluşturduğunu göstermektedir ve bu risk faktörleri literatür ile uyumludur.

Karaciğer biyopsi sonrası en sık gözlenen majör komplikasyon kanamadır ve literatürde kanama %0,06-1,7 oranında görüldüğü rapor edilmiştir [30]. Kanama intraperitoneal, intrahepatik ve/veya subkapsüler, hemotoraks ve hemobilia şeklinde gözlenebilir. İntraperitoneal kanama karaciğer biyopsisinin çok ciddi bir komplikasyonudur. İntraperitoneal hemoraji, biyopsi esnasında derin inspirasyonun neden olduğu laserasyon sonucunda ya da portal ven veya hepatik arter dallarına iğnenin penetre olmasıyla ilgili olabilir. Sugano ve ark. [18] yapmış olduğu bir çalışmada 120 biyopsi değerlendirilmeye alınmıştı bunlardan 45 hastaya kör biyopsi yapılırken, 75 hastaya laparoskopik biyopsi yapılmış ve her 2 gruba tru-cut iğne kullanılmıştı. Biyopsi sonrası hastalar ilk 24 saatte ultrasonografi ile kanama yönünden takip edildi ve kör biyopsi yapılan 45 hastanın %17,8'sinde asemptomatik intrahepatik hematoma tespit edildi. Piccinino ve ark. [16] 68276 biyopsi hastası ile yapmış oldukları çalışmada %0,32 oranında geliştiğini saptadılar. Van Thiel ve ark. [31] çalışmasında intraperitoneal kanama insidansı %0,078 olarak rapor edildi. Sorbi ve ark. [32] 1968 ve 1988 yılları arasında yapılan 9212 biyopsi hastasını majör hemoraji yönünden değerlendirilmişti ve fatal hemoraji oranını %0,11; fatal olmayan hemoraji oranını ise %0,24 olarak saptamıştı. Bu üç çalışmanın bizim çalışmamızdan farklı malign hastalıklarında çalışmaya dahil edilmesidir.



Actis ve ark. [26] 835 biyopsi hastası ile yaptığı çalışmada intraperitoneal kanama %0,5 oranında gözlemlendi intraheptik ya da subkapsüler kanama hastalarda tespit edilmedi. Çalışma sadece diffüz karaciğer hastalıkları için yapılmıştı. Bizim çalışmamızda intrahepatik kanama ayaktan biyopsi yapılan hastaların hiçbirinde gelişmemişti, yatarak biyopsi yapılan 2 (%0,6) hastada gelişmişti ve bu literatür ile uyumluydu. Konservatif tedavi genellikle yeterlidir. Arteriyovenöz fistüllerin embolizasyonu için nadiren anjiyografiye ihtiyaç olur. İntrahepatik hematoma %1-23 vakada meydana gelebilir ve genellikle intrahepatik ve subkapsüler alana sınırlıdır [33]. Klinik olarak küçük hematomlar asemptomatik olabilirken, daha büyük hematomlar karaciğer kapsülünün gerilmesi ile ağrıya, hipotansiyona ve geç dönemde hematokrit değerlerinde düşmeye neden olabilir [23]. Terjung ve ark. [34] yapmış olduğu bir çalışmada biyopsiden 24 saat sonra hastalara ultrasonografi yapılmıştı ve kanama komplikasyonu %23 olarak tespit edildi. Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışmadır ve hastalar geriye dönük incelendiğinde sadece ağrısı olan 54 (%9,7), vazovagal semptom gelişen 44 hastaya biyopsi sonrası ultrasonografi yapılmıştı ve semptomatik intrahepatik kanama yatarak biyopsi yapılan 4 (%1,2) hastada tespit edildi [7,15]. Bizim çalışmamızda intraperitoneal ve intrahepatik kanama yatarak biyopsi yapılan hastalarda daha fazlaydı, trombosit değeri 50000-100000/mm<sup>3</sup> arasında olan grupta daha fazla oranda kanama gözlemlendi. Kanama komplikasyonu sadece ayaktan hastalarda gözlemlenmişti ve tüm kanamalar tru-cut iğne kullanımında meydana gelmişti ancak bu istatistiki olarak anlamlı değildi.

Hemobilia en az görülen hemorajik komplikasyondur. Klinik olarak gastrointestinal kanama, biliyer tarzda ağrı ve sarılık ile kendini gösterir. Kanama genellikle arteriyeldir, portal hipertansiyonu olan hastalarda venöz kanamalar da olabilir. İntrahepatik safra kanalları ve kan damarlarının eş zamanlı perforasyonu sonucunda şiddetli hemobilia gözlemlenebilir. Biyopsinin neden olduğu hematoma ya da psödoanevrizmanın safra duktuslarına açılması sonucunda oluşabilir. Biyopsi yapıldıktan ortalama beş gün sonra semptomlar ortaya çıkar ve büyük miktarlardaki hemobilia pankreatite neden olabilir [35,36]. Mayo klinik tarafından yayınlanan bir vakada karaciğer biyopsi sonrası ilk 24 saatte hastada gastrointestinal kanama tespit edildi. 6 gün sonra pankreatit bulguları gelişen hastada

anjiyografik olarak hepatik arterde psödoanevrizma izlendi ve anevrizmanın embolizasyonu ile pankreatitte düzelme tespit edildi. Literatürde başka bir vaka Machicao ve ark. [37] tarafından yayınlandı. Hepatit C nedeniyle biyopsi yapılan hastada 2 gün sonra gastrointestinal kanama, 10 gün sonra akut batın semptomları gelişmişti, anjiyografide sol hepatik arter ve portal venin yan dalları arasında arteriyovenöz fistül tespit edildi. Fistüle embolizasyon uygulandıktan sonra pankreatit bulgularında gerileme oldu [36, 37]. Tanıda biliyer sintigrafi, ultrasonografi, üst endoskopi, ERCP, MRCP, BT ve anjiyografi kullanılabilir. Hemobilia konservatif tedavi ile düzeltilebilir, fakat sürekli ya da intermitant kanamaların anjiyografik embolizasyon ya da cerrahiye ihtiyacı olabilir. Akut hemobilia'nın klasik bulguları gastrointestinal kanama, ağrı ve sarılıktır. Hemobilia %0,0006-0,023 görülmektedir [23]. Bizim çalışmamızda hem ayaktan hem de yatarak biyopsi yapılan hastaların hiçbirinde hemobilia tespit edilmedi.

Diğer nadir görülen komplikasyonların literatürde şu şekilde belirtilmiştir. Hemotoraks %0,18-0,49, pnömotoraks 0,08-0,28, subkütanöz amfizem 0,014, arteriyovenöz fistül %5,4, %0,088, sepsis ve apse formasyonu %0,088 ve diğer organların hasarlanması %0,01-0,1 oranlarında gözlenmektedir [31]. Karaciğer biyopsilerinde toraks komplikasyonları ve hemobilia'nın ultrason kullanımı ile görülme sıklığı azalmıştır. Bizim çalışmamızda bu komplikasyonların hiçbirisi tespit edilmedi.

Doğru tanı ve histopatolojik değerlendirme için minimum biyopsi boyutunun yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda olması gerekmektedir [20]. Fakat pratikte yapan kişiye ve hastaya bağlı olarak her zaman başarısızdır. Başka bir çalışmada diffüz parankimal hastalıkların patolojik değerlendirilmesi için 1-1,5cm örneklerin yeterli olabileceği belirtilmiş [7]. Emme iğnelerinin potansiyel avantajları olmasına karşın küçük boyutlu örnek elde edilmesi dezavantajlarıdır. Kesme iğneleri ile alınan materyal daha büyüktür. Tanı için ve karaciğerin histolojik yapısının daha kolay anlaşılmasına olanak sağlar. Dezavantajı ise komplikasyon oranlarının kesme iğnelerinde daha fazla olmasıdır. Tüm bu tartışmalara rağmen hekimin tecrübe sahibi olduğu iğne ile işlemi yapmış olması etkinlik ve yeterlilik açısından her zaman daha önemlidir [6]. Sanfeliz ve ark. [38] yapmış olduğu çalışmada 154 hastadan 152 (%98,7) hastanın ortalama karaciğer biyopsi uzunluğu 2 cm idi ve bunun patolojik tanı

için yeterli olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda ortalama biyopsi boyutu ayaktan biyopsi yapılan hastalarda, yatarak biyopsi yapılan hastalara göre daha yüksek ortalamaya sahipti. Ayrıca ayaktan biyopsi yapılan hastalarda Menghini iğnesi ile alınan örneklerin, tru-cut iğne ile alınan örneklerden daha yüksek ortalamaya sahip olduğu; yatarak biyopsi yapılan hastalarda tru-cut iğne ile alınan örneklerin, Menghini iğnesi ile alınan örneklerden daha yüksek ortalamaya sahip olduğu tespit edildi. Literatürle bu durumun ters olmasının nedeni işlemi yapan hekimin tecrübesidir. Ayaktan hastalarda ortalama biyopsi boyutu  $2,5\pm 0,9$ , yatarak biyopsi yapılan hastalarda ortalama biyopsi boyutu  $2,2\pm 0,8$  tespit edildi iki grup arasında fark olmasına rağmen tanı için her iki ortalama değer için yeterliliği literatür ile uyumluydu.

Ayaktan yapılan karaciğer biyopsisi yatarak yapılan karaciğer biyopsilerinden daha ucuz bir maliyete sahiptir. Smith ve ark. [39] yaptığı çalışmada ayaktan ve yatarak 250 karaciğer biyopsisi (%70 ayaktan hasta) 2 yıl boyunca değerlendirildi. Hastalarda majör komplikasyon gözlenmedi ve 4 hastada analjezi ihtiyacı gözlenen ağrı oldu. Ayaktan karaciğer biyopsi maliyeti ortalama 351 Dolar iken, yatarak biyopsi maliyeti ortalama 690 Dolar olarak saptandı. Bizim çalışmamızda ayaktan biyopsi yapılan hastaların maliyet oranları yatarak biyopsi yapılan hastaların maliyetlerinden düşüktü. Ağrı gelişen hastaların maliyet oranları değerlendirildiğinde ise ayaktan biyopsilerin maliyet oranları, ağrı gelişen yatarak biyopsi yapılan hastalara oranla daha düşüktü.

Sonuç olarak; ayaktan yapılan karaciğer biyopsileri yatarak yapılan karaciğer biyopsileri kadar güvenli olmakla birlikte, yatarak biyopsiye oranla daha düşük maliyete sahiptir. Karaciğer biyopsi sonrası komplikasyonlar ise hekimin tecrübesi, yöntem, işlem sayısı, hemostaz bozuklukları ile bağlantılı bulunmuştur. Seçilmiş vakalarda karaciğer biyopsisi düşük komplikasyon oranları ile güvenilir bir yöntemdir.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

### Kaynaklar

1. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
2. apper EB, Lok ASF. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med* 2017;377:2296- 7.

3. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:249-59.
4. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Ann Intern Med* 1993;118:150-3.
5. Van der Poorten D, Kwok A, Lam T, et al. Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital. *Intern Med J* 2006;36:692-9.
6. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-44.
7. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, et al. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995;36:437-41.
8. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, et al. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterol* 1978;74:103-6.
9. Sheela H, Seela S, Caldwell C, et al. Liver biopsy: evolving role in the new millennium. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:603-10.
10. Montalto G, Soresi M, Carroccio A, et al. Percutaneous liver biopsy: a safe outpatient procedure? *Digestion* 2001;63:55-60.
11. Spiezia S, Salvio A, Di Somma C, et al. The efficacy of liver biopsy under ultrasonographic guidance on an outpatient basis. *Eur J Ultrasound* 2002;15:127-31.
12. Douds AC, Maxwell JD. Liver biopsy. Day case procedure is safe. *BMJ* 1995;310:739.
13. Hegarty JE, Williams R. Liver biopsy: techniques, clinical applications, and complications. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1254-6.
14. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, et al. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterol* 1990;99:1396-400.
15. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-57.
16. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-73.
17. de Man RA, van Buuren HR, Hop WC. A randomised study on the efficacy and safety of an automated Tru-Cut needle for percutaneous liver biopsy. *Neth J Med* 2004;62:441-5.
18. Sugano S, Sumino Y, Hatori T, et al. Incidence of ultrasound-detected intrahepatic hematomas due to Tru-cut needle liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1991;36:1229-33.
19. McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol* 1990;94:747-53.

20. Rebull P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol* 2001;8:249-54.
  21. Dillon JF, Simpson KJ, Hayes PC. Liver biopsy bleeding time: an unpredictable event. *J Gastroenterol Hepatol* 1994 May-Jun;9:269-71.
  22. Papatheodoridis GV, Patch D, Watkinson A, et al. Transjugular liver biopsy in the 1990s: a 2-year audit. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:603-8.
  23. Sparchez Z. Complications after percutaneous liver biopsy in diffuse hepatopathies. *Rom J Gastroenterol* 2005;14:379-84.
  24. Tan KT, Rajan DK, Kachura JR, et al. Pain after percutaneous liver biopsy for diffuse hepatic disease: a randomized trial comparing subcostal and intercostal approaches. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1215-9.
  25. Eisenberg E, Konopniki M, Veitsman E, et al. Prevalence and characteristics of pain induced by percutaneous liver biopsy. *Anesth Analg* 2003;96:1392-6, table of contents.
  26. Actis GC, Olivero A, Lagget M, et al. The practice of percutaneous liver biopsy in a gastrohepatology day hospital: a retrospective study on 835 biopsies. *Dig Dis Sci* 2007;52:2576-9.
  27. Riley TR, 3rd. Predictors of pain medication use after percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci* 2002;47:2151-3.
  28. Sheets PW, Brumbaugh CJ, Kopecky KK, et al. Safety and efficacy of a spring-propelled 18-gauge needle for US-guided liver biopsy. *J Vasc Interv Radiol* 1991;2:147-9.
  29. Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1996;23:1079-83.
  30. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology* 2000;32:477-81.
  31. Van Thiel DH, Gavaler JS, Wright H, et al. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation* 1993;55:1087-90.
  32. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, et al. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3206-10.
  33. Castera L, Negre I, Samii K, et al. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999;30:1529-30.
  34. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, et al. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion* 2003;67:138-45.
  35. Smirniotopoulos J, Barone P, Schiffman M. Unexplained gastrointestinal bleed due to arteriobiliary fistula after percutaneous liver biopsy. *Clin Imaging* 2017;42:106-108.
  36. Van Os EC, Petersen BT. Pancreatitis secondary to percutaneous liver biopsy-associated hemobilia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:577-80.
  37. Machicao VI, Lukens FJ, Lange SM, et al. Arteriportal fistula causing acute pancreatitis and hemobilia after liver biopsy. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:481-4.
  38. Rivera-Sanfeliz G, Kinney TB, Rose SC, et al. Single-pass percutaneous liver biopsy for diffuse liver disease using an automated device: experience in 154 procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:584-8.
  39. Smith BC, Desmond PV. Outpatient liver biopsy using ultrasound guidance and the Biopty gun is safe and cost effective. *Aust N Z J Med* 1995;25:209-11.
- Sorumlu Yazar: Özlem Gül Utku, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye  
E-mail: ozlemgulx@yahoo.com

## Kronik pankreatit'te endoskopik tedavi: tek merkez sonuçları

### *Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: single center results*

Fatih Karaahmet, Murat Kekilli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 01.07.2018

Kabul Tarihi: 27.08.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.439537

### Öz

**Amaç:** Kronik pankreatit (KrP), asiner ve adacık hücre kaybı, parankimal fibrozis ile karakterize pankreasın geri dönüşümsüz hasarı ile karakterizedir. KrP tedavisinde endokrin ve ekzokrin yetersizlik tablosu göz önüne alınarak en az invaziv olan konservatif yöntemler ile başlanmaktadır. Günümüzde cerrahi tedavi süreçlerin komplikasyonları ve mali sonuçları, endoskopik tedavi yöntemlerini öne çıkarmış olup KrP tedavisinde endoskopik tedavi yöntemleri önemli bir yer edinmiştir. Bu çalışmadaki amaç ERCP ile tedavi uygulanmış KrP hastaların insidansını, klinik prezentasyonlarını, ERCP işlemi detaylarını ve ERCP sonraki kısa ve uzun (3 yıllık takip) dönem sonuçlarını gösterebilmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği ERCP Ünitesi'nde, 15 Ocak 2016 ile 15 Ocak 2017 tarihleri arasında yapılan ERCP işlemleri geriye yönelik tarandı. Yaş sınırı gözetmeksizin KrP nedeniyle ERCP yapılan hastalar belirlendi. Hastaların demografik verileri, KrP etiyolojisi, yapılan ERCP işleminin tedavi endikasyonu, pankreatik stent implantasyonları, kaç kez ERCP yapıldığı, ağrının düzelmesi ve ERCP işlemi ile ilişkili komplikasyonlar kaydedildi.

**Bulgular:** ERCP uygulanan toplam 1037 hasta çalışma için araştırıldı. Bu hastalar içinde toplam 14 KrP hastası saptandı. Hastaların ERCP'de ortalama koledok çapı 8,42 mm olarak pankreatik kanal 6 mm olarak bulunmuştur. Dokuz (%64,28) hastaya pankreatik stent uygulanmış olup 5 (%35,71) hastada post-ERCP pankreatit gözlemlendi. Üç yıllık takipte 4 hastaya 1 defa, 9 hastaya 2 defa ve 1 hastaya 3 defa ERCP uygulanmış olup hastalardaki ortalama ERCP oranı 1,78 idi.

**Sonuç:** KrP'de tıbbi tedaviye cevap vermeyen ağrı, nüks veya lokal komplikasyonların varlığında ERCP invaziv olmakla birlikte vazgeçilmez tedavi yöntemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik pankreatit, tedavi, ERCP



## Abstract

**Aim:** Chronic pancreatitis (CP) is irreversible damage of the pancreas characterized by acinar and islet cell loss and parenchymal fibrosis of pancreas. Treatment of CP is associated with stage of endocrine and exocrine insufficiency and started with conservative minimal invasive procedures. Because of complications surgical treatment procedures and financial results, endoscopic treatment methods have an important role in the management of CP. The aim of this study is to identify and describe the incidence, clinical presentation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) procedures details and the complication short and long (3-year follow-up) results of CP patients undergoing ERCP.

**Material and Method:** The ERCP procedures were held in Gastroenterology Endoscopy Unit between 15 January 2016 and 15 January 2017 and were retrospectively evaluated. Consecutive patients with all age diagnosed with CP was screened for eligibility for inclusion in this study. Patients were compared with the demographic characteristics, etiology of CP, treatment indications of the ERCP procedure, pancreatic stent implants, how many times ERCP was done, pain management and ERCP related complication.

**Results:** A total of 1037 consecutive patients who underwent ERCP were scanned retrospectively. Fourteen CP patients fulfilling the criteria of study. In CP patients the average diameter of the common bile duct was 8.42 mm and the pancreatic duct 6 mm was found at ERCP. Nine (64.28%) patients applied pancreatic stenting and 5 (35.71%) patients had post-ERCP pancreatitis. ERCP procedure was applied to 4 patients 1 time, 9 patients 2 times, and in 1 patient 3 times at 3 years follow-up. The mean ERCP ratio in the CP patients was 1.78.

**Conclusion:** ERCP is an indispensable treatment management in the patient of CP which presence of abdominal pain, recurrence or local complications that do not respond to medical treatment.

**Keywords:** Chronic pancreatitis, treatment, ERCP

## Giriş

Kronik pankreatit (KrP), asiner ve adacık hücre kaybı, parankimal fibrozis ile karakterize pankreasın geri dönüşümsüz hasarı ile karakterizedir [1]. Prevalans ve insidansı ülkelerdeki etiyolojik nedenlerin farklı olmasından dolayı değişiklikler göstermektedir. Alkol tüketiminin fazla miktarlarda olduğu toplumlarda yapılan çalışmalarda yıllık insidansı 100.000'de 3-9 arasında olup, otopsi serilerinde %0.04-%5'inde KrP saptandığı belirtilmektedir [1,2]. Günümüzde kronik pankreatit, bir ya da daha fazla risk faktörünün varlığının hastalığın gelişimine yol açtığı multifaktöriyel bir süreç olarak kabul edilmektedir. Bu faktörler, toksinler (alkol), metabolik (hiperkalsemi), genetik (gen mutasyonu PRSS1, SPINK1, CFTR ve CTRC, vs.), immün-inflamatuvar ve obstrüktif biliyo-pankreatik duktal patolojiler bulunmaktadır [3-5].

Alkol, Batı dünyasında KrP'in en yaygın nedenidir. Sarles ve ark. [6]'larının yapmış olduğu bir çalışmada KrP hastalarının %60 ile %70 arasında alkol kötüye kullanımı geçmişi yaklaşık 20 yıl veya daha uzun olduğunu belirtmişlerdir. KrP klinik tablosu çok değişkenlik göstermekte olup asemptomatik olabilmekte beraber yaşam kalitesini bozan ve hatta hayatı tehdit eden komplikasyonların görülebildiği klinik tabloya kadar değişebilmektedir [7,8].

KrP tedavisinde endokrin ve ekzokrin yetersizlik tablosu göz önüne alınarak en az invaziv olan konservatif yöntemler ile başlanmaktadır. Ancak pankreas fibrozis oluştuğu, major duktal patolojilerin gözlemlendiği ve kronik ağrının sürekli sebat ettiği ileri dönemlerde ileri invaziv (pankreas cerrahisi, cerrahi rezeksiyon ve dekompresif) tedavi yöntemleri gerekmektedir. Günümüzde cerrahi tedavi süreçlerinin komplikasyonları ve mali sonuçları, endoskopik tedavi yöntemlerini öne çıkarmış olup KrP tedavisinde endoskopik tedavi yöntemleri önemli bir yer edinmiştir. Pankreatik intraduktal taşlar, duktal anomaliler ve pankreas psödokistleri KrP sonuçlarının ciddi birer sonuçları olup tedavide endoskopik yöntemler gerekmektedir. Bu süreçte ERCP kronik ağrıyı azaltıcı etkisi yanında, lokal komplikasyonların çözümünü sağlamak ve uzun dönemde bu sonuçların tekrar oluşmasını engellemektedir [8].

Tüm bu veriler ışığında, bu çalışmadaki amaç ERCP ile tedavi uygulanmış KrP hastaların insidansını, klinik prezentasyonlarını, ERCP işlemi detaylarını ve ERCP sonraki kısa ve uzun (3 yıllık takip) dönem sonuçlarını gösterebilmektir.

## Gereç ve Yöntem

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ERCP Ünitesi'nde, 15 Ocak 2016 ile 15 Ocak 2017 tarihleri arasında yapılan ERCP işlemleri geriye yönelik tarandı. Hastanemiz,

ileri ERCP merkezi olup yılda yaklaşık 1000 ERCP işlemi gerçekleştirmektedir. ERCP işlemleri, anesteziyoloji uzman doktorları tarafından uygulanan sedasyon (propofol infüzyonu) altında gerçekleştirilmekte olup ERCP işlemi iki uzman gastroenterolog tarafından yapılmaktadır.

Yaş sınırı gözetmeksizin KrP nedeniyle ERCP yapılan hastalar belirlendi. Hastaların demografik verileri, KrP etiyojisi, yapılan ERCP işleminin tedavi endikasyonu, pankreatik stent implantasyonları, kaç kez ERCP yapıldığı, ağrının düzelmesi ve ERCP işlemi ile ilişkili komplikasyonlar kaydedildi. Çalışmada lokal etik komiteden etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel analiz, Windows için SPSS 18.0 paket program ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca madyan olarak, nominal değişkenler sayı ve % şeklinde gösterildi. Ayrıca, sürekli değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile, nominal değişkenler Ki-kare testi ile araştırıldı,  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ERCP Ünitesi'nde 15 Ocak 2016 ile 15 Ocak 2017 tarihleri arasında yapılan ERCP işlemleri retrospektif tarandı. ERCP uygulanan toplam 1037 hasta çalışma için araştırıldı. Bu hastalar içinde toplam 14 KrP hastası saptandı. Tüm ERCP yapılan hastalar olarak ele alındığında, KrP hastaları tüm hastaların %1,35'ini oluşturmakta idi.

KrP hastalarının yaş ortalaması  $55,4 \pm 16,8$  yaş saptandı. Hastaların 9 (%64,28)'u erkek idi. Kadın hastaların yaş ortalaması  $62,4 \pm 9,3$ , erkek hastaların yaş ortalaması

$51,5 \pm 12,4$  idi. KrP etiyojisi olarak değerlendirildiğinde 7 (%50) hastada alkol, 4 (%28,56) hastada hiperlipidemi, 2 (%14,28) hastada idiyopatik ve 1 (%7,16) hastada IgG4 ile ilişkili kolanjit saptandı. KrP hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

ERCP yapılan hastaların parametreleri		(Toplam=14 hasta)
Yaş†		55,42 $\pm$ 0,8
Cinsiyet $\Omega$	-Kadın	5 (35,72)
	-Erkek	9 (64,28)
Kronik Pankreatit Etiyoloji $\Omega$		
- İdiyopatik		2 (14,28)
- IgG4 ilişkili kolanjit		1 (7,16)
-Hiperlipidemi		4 (28,56)
-Alkol		7 (50)
† Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir		$\Omega$ Değerler yüzde olarak verilmiştir

Tüm KrP'li hastalarda karın ağrısı vardı ve sadece 6 hastada bulantı kusma semptomu vardı. Hastaların ERCP'de ortalama koledok çapı 8,42 mm olarak, pankreatik kanal 6 mm olarak bulunmuştur. 9 (%64,28) hastaya pankreatik stent uygulanmış olup 5 (%35,71) hastada post-ERCP pankreatit gözlemlendi. Üç yıllık takipte 4 hastaya 1 defa, 9 hastaya 2 defa ve 1 hastaya 3 defa ERCP uygulanmış olup hastalardaki ortalama ERCP oranı 1,78 idi. KrP hastalarının ERCP bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Post-ERCP kanama kolanjit ve perforasyon komplikasyonu hiçbir hastada görülmedi. Takip süresince hiçbir hastada malignite gelişmedi. tanısı konulmadı ve hiçbir hasta kaybedilmedi.

**Tablo 2.** Kronik pankreatit çalışma grubunun ERCP sonuçları

Vaka	Cinsiyet	Yaş	Karın Ağrısı	Bulantı Kusma	Etiyoloji	ERCP koledok (mm)	ERCP pankreatik kanal (mm)	ERCP Süresi (dk)	Pankreatik Stent	Post ERCP -pankreatit	ERCP işlemi sayısı/ 3 yıl
1	E	65	+	+	Alkol	6	4	60	-	-	1
2	E	58	+	-	Alkol	6	5	45	+	-	2
3	K	67	+	-	Hiperlipidemi	25	4	30	-	-	2
4	E	48	+	+	Alkol	6	8	15	+	-	2
5	E	51	+	-	Alkol	8	4	25	-	-	1
6	E	54	+	-	Alkol	6	10	20	+	+	3
7	E	58	+	-	Alkol	10	3	20	-	-	1
8	K	68	+	+	İdiyopatik	4	8	20	+	-	2
9	K	64	+	-	Hiperlipidemi	8	8	25	+	+	2
10	K	53	+	-	Hiperlipidemi	4	5	25	-	+	1
11	E	40	+	+	IgG4 kolanjit	6	8	20	+	+	2
12	K	60	+	+	Hiperlipidemi	6	8	15	+	-	2
13	E	41	+	+	İdiyopatik	13	5	25	+	+	2
14	E	49	+	-	Alkol	10	4	30	+	-	2

## Tartışma

KrP yaşam kalitesini etkileyen ciddi komplikasyonlar oluşturan bir hastalıktır [9]. Çalışmamızda KrP en sık neden alkol olup erkek hastalarda KrP sıklığı daha fazla idi.

KrP tedavisinin amacı pankreatik yetmezliğe sekonder oluşan semptomları kontrol etmektir. Ekzokrin ve endokrin yetmezliğinin tedavisinde eksik olan pankreatik enzimleri ve oluşan hiperglisemiyi kontrol etmek amaçlı insülin replasmanı yer almaktadır. İlerleyen sürede, pankreatik hücre kaybının artması sonucu tekrarlayan alevlenmeler, opiatlar ile kontrol edilemeyen ağrı, intraduktal taşların varlığı, pankreatik kanal lokal komplikasyonları ve darlıkları, psödokistler invaziv girişim gereksinimini arttırmaktadır [10-13].

KrP ağrı fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. İntrakduktal basınç artışı, ikincil intraparenkimal harabiyet eski bir teori olup güncelliğini korumaktadır. KrP hastalardaki peripankreatik ve pankreatik sinirlerde histolojik değişiklikler ve harabiyet gösterilmiştir. Bununla birlikte, pankreatik kanal basınç ve ağrı arasında, ya da stentleme ve klinik cevap arasında açık bir ilişki belirlenememiştir [14,15].

ERCP duktal hipertansiyon azaltmak, akım engellenmiş pankreatik kanalın endoskopik müdahale ile yeniden pankreatik drenajı sağlamak ve oluşmuş sıvı koleksiyonlarını tahliye ederek hem tedavide hemde ağrının kontrolü yanında pankreatit nüksünü önlemede de özellikle medikal tedaviye yanıt alınamamış hastalarda öncü tedavi yöntemidir.

Profilaktik pankreatik stent (3-5 F) yerleştirilmesi, safra kanalının zor kanülasyonundan sonra papilladaki geçici ödemin çözülmesine kadar, pankreas kanal salgısının serbest akışını sağlamak amacıyla birkaç gün boyunca önerilmekte olup giderek kabul gören bir görüştür. KrP, endoskopik stentleme, safra kanalında olduğu gibi benzer bir mantığı takip eder ve darlığı dilate etmek amaçlanmaktadır. Bu nedenle, KrP stentler 7-10 F olup, uzun süre kalabilen (3 ay) ve sonunda pankreatik kalıcı drenajın amaçlandığı uygulamalar hedeflenmektedir [4,16].

Literatürde değişken sonuçlar olmakla beraber kronik semptomatik pankreatitli hastaların %10' unda cerrahi müdahaleye rağmen ağrı kontrol edilememektedir [17]. Çalışmamızda 9 (%64,28) hastaya pankreatik stent uygulanmış olup, 3 yıllık takipte 4 hastaya 1 defa, 9

hastaya 2 defa ve 1 hastaya 3 defa ERCP uygulanmış olup hastalardaki ortalama ERCP oranı 1,78 idi. Hiçbir hastada opioid analjezi ve çölyak ganglion blokajı uygulanmamış olup hiçbir hastada malign süreç gelişmemiş ve cerrahi müdahaleye gerek kalmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi tek merkezli, retrospektif bir çalışma olup çalışma popülasyonu sayısı az idi. İkincisi çalışmada laboratuvar ve radyolojik görüntüleme araştırılmamıştır. Ancak bu kısıtlamalar homojenik eksikliğe neden olmuş olup sonuçları etkilememiştir.

Sonuç olarak; KrP'de tıbbi tedaviye cevap vermeyen ağrı, nüks veya lokal komplikasyonların varlığında ERCP invaziv olmakla birlikte vazgeçilmez tedavi yöntemidir. Radyolojik görüntülemeye ana pankreatik kanal normal ise, çölyak pleksus blokajı denenebilir. Malign bir süreç şüphesi durumunda, endoskopik müdahale yapılmadan cerrahi çözüm düşünülür. Pankreatik kanal taşı veya taşsız dilatasyon durumunda ERCP ilk tedavi seçeneği olmalıdır.

## Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

## Kaynaklar

1. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterol* 2001; 120: 682-707.
2. Bockman DE, Boydston WR, Anderson MC. Origin of tubular complexes in human chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1982; 144: 243-9.
3. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahan MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2011; 377: 1184-97.
4. Oza VM, Kahaleh M. Endoscopic management of chronic pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 19-28.
5. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7231-40.
6. Sarles H, Cros RC, Bidart JM. A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases. *Digestion* 1979; 19: 110-25.
7. Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterol* 1996; 111: 224-31.
8. Dumonceau JM, Macias-Gómez C. Endoscopic management of complications of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7308-15.

9. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 454-9.
10. Issa Y, van Santvoort HC, van Goor H, Cahen DL, Bruno MJ, Boermeester MA. Surgical and Endoscopic Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis: A multidisciplinary Update. *Dig Surg* 2013; 30: 35-50.
11. Yoo BM, Lehman GA. Update on endoscopic treatment of chronic pancreatitis. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 169-79.
12. Weber A, Schneider J, Neu B, Meining A, et al. Endoscopic stent therapy in patients with chronic pancreatitis: a 5-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 715-20.
13. Liao Z, Jin G, Cai D, et al. Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis. *J Interv Gastroenterol* 2013; 3: 133-6.
14. Pitchumoni CS. Pathogenesis and management of pain in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 490-6.
15. Bockman DE, Buchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1988; 94: 1459-69.
16. Shen Y, Liu M, Chen M, Li Y, Lu Y, Zou X. Covered metal stent or multiple plastic stents for refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology* 2014; 14: 87-90.
17. Van der Gaag NA, van Gulik TM, Busch OR, et al. Functional and medical outcomes after tailored surgery for pain due to chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2012; 255: 763-70.

Sorumlu Yazar: Fatih Karaahmet, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, 06230, Ulucanlar Cd, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-mail: fatih\_ares@yahoo.com.tr

Tel: +90 545 288 10 66



## Assessment of the patients diagnosed with conversion disorder in the emergency department

### Acil serviste konversiyon bozukluğu tanısı alan hastaların değerlendirilmesi: Retrospektif, gözlemsel bir çalışma

Togay Evrin<sup>1</sup>, Eylem Kудay Kaykısız<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Ufuk University Dr. Rıdvan Ege Research and Trainig Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Bitlis State Hospital, Bitlis, Turkey

Geliş Tarihi:31.07.2017

Kabul Tarihi:27.08.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.449211

#### Abstract

**Aim:** Conversion disorder is defined as a specific disorder that accompanies the psychological conflict, has one or more neurological symptoms and in which there is a loss of bodily functioning that would seem to a physical disturbance. The aim of this study was to determine the ratio of the patients diagnosed with conversion disorder to all patients in the emergency department and to investigate the sociodemographic and clinical characteristics of the patients, attitudes and treatment approaches of the physicians.

**Material and Method:** This cross sectional, retrospective study was conducted at a governmental secondary care hospital. After approval from the ethics committee, data pertaining to patients aged at least 18 years who had presented to the ED with various symptoms and had diagnosis of conversion was studied between July 1 and December 31, 2017. The exclusion criteria were as follows: age of less than 18 years, patients with additional pathology besides conversion disorder, patients with a lack of psychiatric consultation and patients whose data cannot be accessed from the system. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** A total of 124 patients were included in the study. 71% (n: 88) of the patients were female, 54.8% (n: 68) were single. 17.7% (n = 22) of the patients had comorbid disease. There was a stressor event in all patients before hospital admission. %50 of patients were younger than 23 years. The most common complaint was syncope. 93 patients admitted by ambulance. There was the prior conversion disorder history in 66.1%. Any medical examinations were not required in 61.3% of the patients. The mean elapsed time in all patients was 135 min. Between in patients transported by ambulance and in walk-in patients, there was a statistically significant difference in terms of mean elapsed time between the patients' emergency service admission and discharge from hospital.

**Conclusion:** It was detected that the conversion disorder was more commonly seen in female gender and young age group, the most common complaint of conversion disorder was syncope, most of the patients with conversion disorder had similar complaints before, patients with conversion disorder often preferred to transport to the hospital with ambulance, the patients who received the red code according to the triage code and patients with conversion disorder were examined in almost the same time period and the patients with conversion disorder stayed in emergency department for long hours.

**Keywords:** Conversion disorders, emergency department, somatoform disorders

## Öz

**Amaç:** Konversiyon bozukluğu; psikolojik çatışmaya eşlik eden, fiziksel bir bozukluğu düşündürecek biçimde bedensel işlevsellikte kayıplarla giden, bir ya da daha fazla nörolojik semptomla belirli bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı konversiyon bozukluğu tanısının acil serviste ne kadar yer bulduğu; hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri ve hekim tutum ve tedavi yaklaşımlarını incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif, kesitsel çalışma, 2. basamak bir devlet hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayı sonrasında, 1 Temmuz- 31 Aralık 2017 tarihleri arasında, çeşitli semptomlarla acil servise başvuran ve konversiyon bozukluğu tanısı alan 18 yaş üstü hastalar, çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri; hastanın 18 yaş altı olması, hastada konversiyon bozukluğu yanında ek patoloji tespit edilmiş olması, hastanın psikiyatri konsültasyonu olmaması ve sistemden hasta verilerine ulaşılamaması olarak belirlenmiştir.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Toplam 124 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %71'i kadın ve %54,8'i bekar; %17,7'sinin komorbid hastalığı mevcuttu. Tüm hastalarda hastane başvurusu öncesi bir stres maruziyeti mevcuttu. Hastaların %50'si 23 yaş altıydı. En sık başvuru şikayeti senkoptu. 93 hasta ambulans ile başvurmuştu. %66,1 hastada daha önceden konversiyon bozukluğu öyküsü mevcuttu. Hastaların %61,3'ünde herhangi bir tetkik gerekmemiştir. Ortalama taburculuk süresi 135 dakikaydı. Hastaneye ambulansla başvuranlar ile ayakta başvuran hastalar arasında, ortalama taburculuk süresi açısından istatistiksel anlamlı bir fark mevcuttu.

**Sonuç:** Konversiyon bozukluğunun; kadın cinsiyet ve genç yaş grubunda daha sık görüldüğü; en sık başvuru şikayetinin senkop olduğu; hastaların büyük kısmının daha önce de benzer şikayetleri olduğu; hastaların sıklıkla ambulans ile hastaneye başvuruyu tercih ettikleri; triaj koduna göre kırmızı kod alan hastalar ile hemen hemen aynı süreler içinde muayene edildikleri ve uzun saatler acil serviste kaldıkları sonuçlarına ulaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Konversiyon bozukluğu, acil servis, somatoform bozukluklar

## Introduction

Conversion disorder is defined as a specific disorder that accompanies the psychological conflict, has one or more neurological symptoms and in which there is a loss of bodily functioning that would seem to be a physical disturbance. It is located under the heading of somatoform disorders in DSM-IV, and under the heading of dissociative disorders in ICD-10 [1]. Four types of conversion disorder are specified as type with motor symptoms, type with sensory symptoms, type with contractions and type with mixed presentation. Patients often admit to the emergency service due to the syncope and mutism complaints developing following a stressful situation. A patient admitting with these symptoms should be considered a neurological patient until it is proven otherwise. For diagnosing in these patients, the detailed story should be taken, neurological and physical examination should be done and the required radiological and biochemical examinations should be completed. If there is no organic cause, the patients should be consulted to psychiatrist by combining the stressor story and the disease. If it is considered that

there is no organic disease and the diagnosis is thought to be psychiatric, the treatment is not urgent. Psychiatric treatment of these patients is not performed in emergency departments. Nevertheless, psychiatric emergency services performed with effective measures in a limited period of time, can provide minimize loss from the physical and psychological burden of the disease for the both patient and patient relatives as a result of fast and correct orientation of patients. A successful first aid will facilitate the patient's compliance with the subsequent treatments in addition to preventing the second emergency situation [2].

3-12% of the patients examined in emergency departments of hospitals are diagnosed with psychiatric pre-diagnosis [2]. Since the approach to conversion disorder varies due to the differences of the emergency physicians' personality traits, types of training and sociocultural, there is no clear approach. The aim of this study was to determine the ratio of the patients diagnosed with conversion disorder to all patients in the emergency department and to investigate the sociodemographic and clinical characteristics of the patients, attitudes and treatment approaches of the physicians.

## Material and Method

This cross sectional, retrospective study was conducted at Bitlis State Hospital ED, Bitlis, Turkey. This governmental secondary care hospital has a capacity of 250 beds and annually number of application to ED is about 150000 patients. In this study, patients with conversion disorders in the ED were included between July 1 and December 31, 2017 for six months. After approval from the ethics committee of Bitlis Eren University (10/04/2018-3629-V), Turkey, data pertaining to patients aged at least 18 years who had presented to the ED with various symptoms and had diagnosis of conversion disorders (as determined via consultation by psychiatrists who was blinded to the study protocol after history taking and physical examination) was studied. Data including sex, age, marital status, concomitant diseases, complaint of admission, type of admission to the hospital (via 112 or outpatient), prior conversion disorder diagnosis, prior stressor factor, whether or not an examination is required, if an examination is required, the type of examination required, whether or not a treatment is given and given treatment type, duration of examination, duration of discharge, were recorded from the computerized system of the hospital. The exclusion criteria were as follows: age of less than 18 years, patients with additional pathology besides conversion disorder, patients with a lack of psychiatric consultation and patients whose data cannot be accessed from the system.

## Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with the SPSS 22.0 Statistical Package for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The median and standard deviation of the continuous variables were given, and the categorical variables were defined as percentages. The differences between groups were compared by using Mann-Whitney U-test where appropriate. Data were shown as mean  $\pm$  standard deviation or median (min-max), where applicable. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

During the study period, 174 out of 552 patients who underwent psychiatric consultation were diagnosed with the conversion disorder. A total of 124 patients were included in the study and 50 patients excluded from the study. Flow of participants is shown in figure-1 (fig 1). 71% (n: 88) of the patients were female, 54.8% (n: 68) were single. 17.7% (n=22) of the patients had comorbid disease.

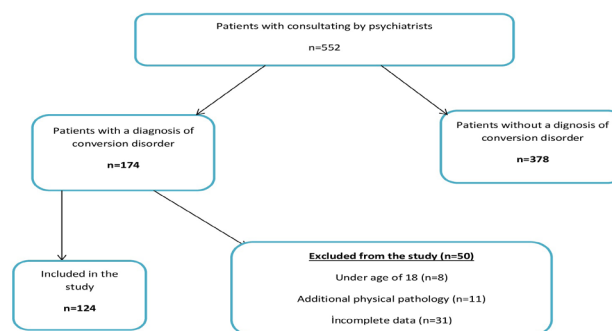


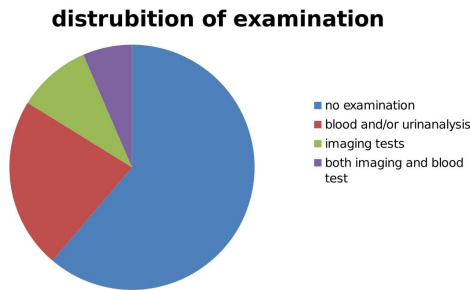
Figure 1. Flow of participants.

There was a stressor event in all patients before hospital admission. When the distribution of comorbid diseases were investigated; epilepsy in 12 patients, Pregnancy in 5 patients, DM in 2 patients and HT in 3 patients were seen. Furthermore, 4 of the pregnant and / or epileptic patients had anemia as an addition. Mean age of patients was 30,4 (18-74), and there was a statistically significant decrease in the mean age of male patients ( $p = 0.003$ ). When the age distribution of the patients was examined, it was detected that 50% of the patients were younger than 23 years, the rate of patients over 50 years old was 6.5% and rate of patients over 60 years old was 2%.

When the admission complaints of patients were evaluated, the most common complaint was syncope with 58% (n=72). Followed by chest pain and palpitation with 13%, contractions with 10%, trembling with 7%. 16 patients admitted to hospital due to other complaints (mutism, headache, numbness in hands and feet, etc.).

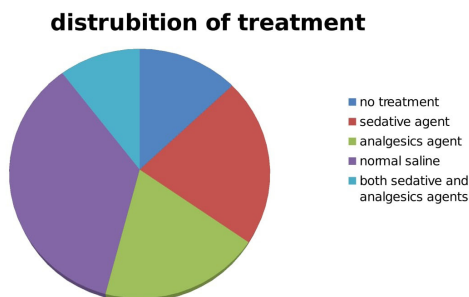
When the time elapsed between the patients' admission to the emergency service and examination was evaluated, it was seen that the mean elapsed time in all patients was 4.25 (1-15) min, the mean elapsed time was 5 minutes in the walk-in patients and the mean elapsed time was 4 minutes in patients transported by ambulance. This elapsed time was statistically lower in patients transported by ambulance ( $p=0.015$ ).

When it was examined how the patients came to emergency department, it was seen that 93 patients (75%) came by ambulance and 31 (25%) patients came by foot. There was the prior conversion disorder history in 66.1% (n = 82) patients. Any medical examinations were not required in 61.3% (n = 76) of the patients. Examination distributions of patients are shown in Figure-2a. When the rates of requested examinations examined according to modes of arrival (via ambulance or on foot), there was no statistically significant difference between the groups ( $p=0.095$ ).



**Figure 2a.** Distributions of patients.

When the treatments of the patients were evaluated, it was seen that 16 (12.9%) patients did not receive any treatment. The treatment distributions of the patients are shown in Figure-2b.



**Figure 2b.** The treatment distributions of the patients.

When the elapsed time between the patients' emergency service admission and discharge from hospital was evaluated; the mean elapsed time in all patients was 135 min (20-500 min), this elapsed time is 110 minutes (20-500) in patients transported by ambulance; and 160 minutes (60-400) in walk-in patients. Between two groups, there was a statistically significant difference in terms of mean elapsed time between the patients' emergency service admission and discharge from hospital ( $p < 0.001$ ) (Table 1).

**Table 1.** Characteristics of participants

Characteristics of participants		number of patients(n)	percent (%)	
Sex	female	88	%71	
	male	36	%29	
Marital status	marriage	56	%45.2	
	single	68	%54.8	
Concomitant disease	yes n:22 (17.7%)	epilepsy	12	%10
		pregnancy	5	%4
		diabetes mellitus	2	%2
		hypertension	3	%3
		anemia	4	%4
	no	102	%82.3	
Complaint of admission	syncope	72	%58	
	chest pain/palpitations	16	%13	
	spasm	12	%10	
	tremble	8	%7	
	others	16	%13	
Route of admission	via ambulance	93	%75	
	outpatient	31	%25	
Prior conversion disorder history	yes	82	%66.1	
	no	42	%33.9	

## Discussion

Patients with conversion disorder often and especially admit to emergency services at the first attacks [3]. The most of emergency physicians arrive to the diagnosis of these patients clinically after a history, full physical examination and, if necessary, examinations. However, in developing countries where the patient admissions are much higher than the workforce and possibilities, the evaluation of the patients with conversion disorder takes time and physicians often can not spare time to the mental distresses of these patients.

In one study, it was found that approximately 10% of patients diagnosed with psychiatric diagnoses in the emergency department were diagnosed with conversion disorder [4]. In the same study, it was reported that about 30% of these patients admitted to the emergency service again and 85.3% of the first and second admissions were out



of work hours. This result was supported by other studies [5]. This situation was associated with the intensive work of the patients during the day and the belief that secondary earnings would be better provided by the patients when family members came together after working hours. The readmission rates of patients and the timing of the patients' hospital admissions were not evaluated in our study. This may be another study subject. From all these angles, the importance of the morbidity, cost, and workforce loss in patients and their relatives caused by psychiatric disorders once again appears.

The presenting symptoms and other features of emergency department patients with conversion disorder show difference according to their cultures and socioeconomic status [6]. The most frequent admission symptoms of patients diagnosed with conversion disorder in our country were reported as syncope, paresthesia, contractions, tremors and mutism [3]. Apart from these, many symptoms such as loss of sense, swallowing difficulties, convulsions was reported [7]. In a study where the admission symptoms of patients were investigated, it was reported that 52.3% of patients had syncope, 22.1% had dyspnea, 18.6% had paralysis [8]. In our study, the most common admission symptoms were syncope, chest pain and palpitation, contraction, tremor in accordance with the literature. In addition, mutism, headache, numbness in hands and feet were also among admission symptoms.

Conversion disorder is seen in all age groups, but it is most commonly seen in the 15-35 age group [9]. In a study conducted in our country, it was reported that the mean age was 29.2 + -10.8 and there was statistically significant lower in the mean age of male patients than that of females [10,11]. In also our study, the mean age was 23.5, and the mean age of male patients was significantly lower than that of female patients and is consistent with this literature. The great majority of patients diagnosed with conversion disorder consist of female patients. It was reported in various studies that the ratio of female/male changed between 2-7 [8,10,12,13]. When the patients were evaluated according to the age group, there were many studies which reported that the male and female ratio in pre-adolescence patients was equal and this ratio increased to 19 times after puberty [14]. In our study, 70% of the patients consisted of female patients, in accordance with the literature. However, since the study population was not

under 18 years of age, it was not possible to compare the male and female ratio in adolescent patients.

In our study, it was detected that the 45.2% of patients were married. In study by Uguz et al., it was reported that this rate was %69.5. In another study conducted in our country, it was reported that 79.1% of female patients and 80% of male patients were married [8]. In studies carried out abroad, this rate was between 40.6% and 60% [15]. The rate of married patients in our study is lower according to our country data. This is thought to be due to the fact that 50% of the patients in the study were younger than 23 years of age. In parallel with today's socioeconomic and cultural development, the increase was seen in the population studying at university, and young people in this population usually do not marry. On the other hand, conversion disorder is a disease seen in young age. When these are taken into consideration, it is thought that the rate of single patients in our study is higher than those in the past. Looking at overseas data, it was seen that the rate of single patients was higher in parallel with the development.

The incidence of conversion disorder is 1-3% in developed countries while the incidence is 10% in developing countries [16]. In our country, this rate was reported in a wide range of 4.5% -32% [17]. However, these rates indicated the conversion disorder incidence in the community. The population in our study only included the emergency department patients. In a study conducted by Serinkan et al, it was reported that the diagnosis rate of conversion disorder in emergency department was 3.67 in the university hospital and 2.53 in the state hospital [10]. If it was taken into consideration that the number of 6-month emergency department admissions in our study is 90000, it was found that the incidence of conversion disorder was 1.94%. The cause of the this rate that was lower in our study than the other studies may be that the patients who were diagnosed with conversion disorder by only psychiatrists were included in this rate because of the retrospective nature of the study. It should not be forgotten that the patients whose conversion disorder is diagnosed by emergency physician and not consulted may exist.

It was shown that the low socioeconomic conditions, low educational level, impaired insight, low intelligence level, female gender and young age were in the conversion disorder risk factors [14,18]. It should be also important to not ignore the importance of pre-disease stress factors.

In the studies carried out in our country, It is known that pre-conversion stress factors are seen in rate of 17-45% [9,19]. The point to note here is that conversion disorder may become permanent after first attack of conversion. In 90% of the patients the symptoms start after stress and improve within 1 month. In a similar study, it was reported that 75% of the patients had no re-attack and 25% of the patients had re-attack throughout stressful life periods [16]. In our study, it was seen that there was a stressor factor in all patients after examination of psychiatric consultations. Many factors such as low socioeconomic level, job finding anxiety, forced marriage in women, and terrorist incidents can participate in the stressors events. There are studies reporting that especially conditions such as terrorist attacks can lead to post traumatic stress disorder and conversion disorder [20]. After conversion disorder occurring after any of these situations, the conversive situation can become chronic because of some secondary gains such as taking over the responsibilities of patient by a family member and making things easier for the patient. Because of the retrospective nature of our study, patients' recovery or chronicity state were not followed.

Other medical causes must be excluded before the diagnosis of conversion disorder in emergency departments. It is known that 25-50% of all conversion disorder diagnoses develop with other medical reasons. The physician should carefully exclude the underlying general medical condition in undiagnosed patients, conditions caused by substance use, another mental state responsible for somatic symptoms, the situations such as stimulation and factitious disorder where non-existent symptom is shown as if it exists [21]. In our study, any examination were performed to 38.7% of the patients and these examinations included one or more of blood test, urinalysis, and imaging methods. In literature, it was seen that there was no study showing what the rate of examinations was in the conversion patients. This situation can be attributed to the fact that organic etiology must be absolutely excluded in patients before diagnosis and the theoretical rate of examination should be 100%. This situation can be attributed to the fact that organic etiology must be absolutely excluded in patients before diagnosis and the theoretical rate of examination should be 100%. These low rates in our study may be related to the intensity of the emergency department and the patients diagnosed without any examinations because

of the obvious symptoms and findings. In studies where the emergency psychiatric admissions were examined, it was seen that the most common diagnoses were somatoform disorder, especially conversion disorder. In a study conducted in 2002, it was reported that 12.9% of emergency department admissions made during 1 year consisted from psychiatric cases, but only 12-25% of these cases were a true psychiatric emergency [22].

In a study for evaluation aim of the admissions to emergency ambulance services conducted by Aker et al in 2004, it was found that 12,13% of the 9015 admissions made in the related period were caused by psychiatric diseases, the most frequent complaint was syncope (48.1%) and the most common diagnosis after the examination was conversion disorder (62.6%) in both genders. Moreover, it was seen that this rate increased to 74% in female patients [23]. In a study conducted by Yaylacı et al., it was found that there was no significant difference in duration of staying at emergency service between the patients who admitted to the emergency service with the ambulance and the patients who did not come with the ambulance [24]. In some studies, it was shown that 60% of patients with psychiatric disorder admitting to emergency department were misdiagnosed and not properly treated [25-27]. Patients' unnecessary admissions to emergency department cause excessive intensity in hospitals. This excessive intensity leads to the long of the patient waiting period, delay in service to patients who had serious ailment and need urgent intervention, an increase in dissatisfaction of patients in emergency department, a decrease in quality of service, the problems about safety of both the patient and the treatment team. The common result of all these reasons is the decline in personnel productivity. Public education that will be organized to reduce unnecessary emergency service admissions may contribute to this issue. Public service announcement can also support the public education. Educating relatives of patients with conversion disorder about approach to patient, especially during an attack will reduce unnecessary causes of emergency department intensity and workload.

### Study Limitations

Some limitations exist in our study. The first limitation is that it is not known at which time intervals the patients frequently admitted to emergency services. Because this time interval affects the mean examination time. The

second limitation is the absence of data about whether the patients were hospitalized or were discharged after their admissions to the emergency department. Patients arriving with ambulance who left emergency department more quickly may be attributed to the condition in which the patients were hospitalized. Another limitation is that it is not known whether the treatments administered to patients are performed before or after the psychiatric consultation. Therefore, the responsibilities of the emergency physician in the approach to the patient with conversion disorder cannot be determined. In this subject, multi-center, prospective studies conducted with wider patient groups are needed.

### Conclusion

In our study, it was detected that the conversion disorder was more commonly seen in female gender and young age group, the most common complaint of conversion disorder was syncope, most of the patients with conversion disorder had similar complaints before, patients with conversion disorder often preferred to transport to the hospital with ambulance, the patients who received the red code according to the triage code and patients with conversion disorder were examined in almost the same time period and the patients with conversion disorder stayed in emergency department for long hours.

**Funding and support:** No need to supported financially.

**Informed Consent:** Written informed consent form was obtained from all the participants of the study.

**Conflict of interest:** All authors declare that they have no conflict of interest.

**Author Contributions:** TE Study concept and desing, acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content, statistical analysis, technical and material support; EKK: analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript study concept and desing, study supervision and both authors contributed substantially to its revision and approved the final version of the study.

**Ethical approval:** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

### References

1. Okasha A. Somatoform disorders revisited. *Acta Neuropsychiatrica* 2003; 15: 161-6.
2. Bekaroglu M, Bilici M. Psikiyatrik Aciller. İçinde: Gülec C, Köroğlu E, editör. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Cilt. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1998. S. 835-55.
3. Bediz U, Aydemir C, Başterzi AD, Kısa C, Cebeci S, Goka E. Hekimlerin konversiyon bozukluğuna yaklaşımını etkileyen faktörler. *Klinik Psikiyatri Derg* 2004; 7:73-9. .
4. Bahçeci B, Güveli H, Kandemir G, Aslan M, Köroğlu A. Erişkin acil servisinde psikiyatri dışı hekimlerce konulan psikiyatrik ön tanıların değerlendirilmesi. *J Kartal TR* 2011; 22: 65-9.
5. Kısa C, Aydın OD, Cebeci S, Aydemir Ç, Göka A. Acil psikiyatrik başvuruların ve acil psikiyatrik hizmetlerin değerlendirilmesi. *New/Yeni Symposium JI* 2001; 39: 174-80.
6. Dula DJ, DeNaples L. Emergency department presentation of patients with conversion disorder. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 120-3.
7. Özmen E. Genel tıpta somatizasyon. In: Özmen E, Aydemir O, Bayraktar E, editors. *Genel Tıpta Psikiyatrik Sendromlar*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1997.p.235-61.
8. Özen S, Özbulut O, Altındag A, Arıciogulları Z. Acil serviste konversiyon bozukluğu tanısı konan hastaların sosyodemografik özellikleri, stres faktörleri, I. Ve II. Eksen eş tanıları. *Türkiye'de Psikiyatri* 2000; 2: 87-97.
9. Chandrasekaran R, Goswami U, Sivakumar V, Chi-tralekha. Hysterical neurosis--a follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 78-80.
10. Serinken M, Sengül C, Karcioğlu Ö, Zencir M. Acil Serviste "Konversiyon Reaksiyonu" Tanısı Alan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri. *Turk J Emerg Med* 2007; 7: 5-9.
11. Devci A, Özmen E, Demet MM, Bir üniversite hastanesi psikiyatri polikliğine başvuran konversiyon bozukluklu hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2002; 3: 28-33.
12. Mai FM. "Hysteria" in clinical neurology. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 101-10.
13. Uğuz Ş, Toros F. Konversiyon bozukluğunda sosyodemografik ve klinik özellikler. *Türk Psikiyatri Derg* 2003; 14: 51-8.
14. Bhatia MS, Vaid L. Hysterical aphonia- an analysis of 25 cases. *Indian J Med Sci* 2000; 54: 335-8.
15. Kent DA, Tomasson K, Coryell W. Course and outcome of conversion and somatization disorders. A four year follow up. *Psychosomatics* 1995; 36: 138-44.

16. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Somatoform Disorders. Williams and Wilkins. Synopsis of Psychiatry. 7. Baskı, Baltimore, 1994. p.617-32.
17. Sağduyu A, Rezaki M, Kaplan D, Özgen G, Rezaki BG. Sağlık ocağına başvuran hastalarda disosiyatif (konversi-yon) belirtiler. Türk Psikiyatri Derg 1997;8:161-9. .
18. Alkın T, Tunca Z. Konversiyon bozukluğu. Güleç C, Köroğlu E, editörler. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1998. p.537-44.
19. Ersoy MA. Şüpheli bir konversiyon bozukluğu olgusu: konversiyon bozukluğunun psikiyatrik olmayan diğer tıbbi durumlarda ilişkisi. Psychomed 1995; 1: 111-4.
20. Evrin T, Demirel B, Yılmaz B, et al. Post-traumatic stress disorder after terrorist attack in healthcare professionals. Disaster Emerg Med J 2017; 2: 11-8.
21. Allan Frances MD, Ruth Ross MA. Somatoform bozukluklar DSM-IV-TR Olgu Sunumları ayırıcı tanı için Klinik Klavuz 1. Baskı. İstanbul: Vedat Şar CSA Medikal Yayın Ajansı; 2001. P 191-2.
22. Kropp S, Andreis C, Wildt B, Sieberer M, Ziegenbein M, Huber TJ. Characteristics of psychiatric patients in the accident and emergency department. Psychiat Prax 2007; 34: 72-5.
23. Aker S, Böke Ö, Peşken Y. “112 Acil Sağlık Hizmetine Başvurulardaki Psikiyatrik Olguların Değerlendirilmesi-Samsun-2004”, Anadolu Psikiyatri Derg 2006; 7: 211-7.
24. Yaylacı S, Öztürk Cimilli T, Yılmaz Çelik S. Acil servise ambulansla başvuran hastaların aciliyetinin retrospektif değerlendirilmesi. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg 2013; 4: 64-7.
25. Gill JM, Mainous AG, Nserekro M. The effect of continuity of care on emergency department use. Arch Fam Med 2000; 9: 333-8.
26. Polat O, Kabaçam G, Güler İ, Ergişi K, Yıldız A. İbn-i Sina Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran hastaların surveyans analizi Türkiye Acil Tıp Derg 2005; 5:78-81.
27. Küçükali Ç, Üstün Güveneroğlu N, Demirağlı Duman HB, et al. Who is seeking Emergency Care at the Emergency Psychiatric Ward of Bakırköy Mental Health and Neurological Diseases Education and Research Hospital? A cross-sectional definitive study. Anadolu Psikiyatri Derg HYPERLINK "http://www.anadolupsikiyatri.net/index.php?jid=91&iid=2015-16-6.000" 2015; 16 : 413-9.

Corresponding Author: Eylem Kuday Kaykısız,  
Department of Emergency Medicine, Bitlis State Hospital,  
13000, Bitlis, Turkey  
E-mail: eylemkuday@hotmail.com  
Tel: +90 541 319 03 92



## Çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran yenidoğanlarda doğumsal kalp hastalığının değerlendirilmesi

*Evaluation of congenital heart disease in newborns referred to the pediatric cardiology outpatient clinics*

Derya Aydın Şahin

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Mersin, Türkiye

Geliş Tarihi: 16.07.2018

Kabul Tarihi: 28.08.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.444082

### Öz

**Amaç:** Doğumsal kalp hastalığı yenidoğanlarda en sık görülen doğumsal anomalidir. Çalışmamızın amacı çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran yenidoğan dönemindeki olguları doğumsal kalp hastalığı yönünden değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 2017- Haziran 2018 tarihleri arasında çocuk kardiyoloji polikliniğine yaşamın ilk 30 gününde başvuran 607 vaka geriye dönük olarak değerlendirildi. Tüm olgulara elektrokardiyogram çekildi. Kardiyovasküler sistem muayenesi, Elektrokardiyogram değerlendirilmesi ve ekokardiyografi yapıldı.

**Bulgular:** Olguların 271'si (%44,6) kız idi. Ortalama yaşı  $12,25 \pm 8,93$  gün (0-30gün) ve kilosu  $3,57 \pm 0,64$  kg (1,85-6,0) idi. En sık başvuru nedeni üfürüm idi. Hastaların 19'unda ek anomali mevcuttu, en sık saptanan anomali ise Down sendromu idi. Ekokardiyografik değerlendirmede hastaların 168'inde (%27,7) herhangi bir anormal bulguya saptanmadı. En sık tespit edilen doğumsal kalp hastalığı atriyal septal defekt idi, ikinci sıklıkta ise ventriküler septal defekt idi.

**Sonuç:** Çocuk kardiyoloji polikliniğine en sık başvuru nedeni üfürüm olup olguların çoğunun ekokardiyografisi normal idi. Yenidoğan döneminde doğumsal kalp hastalığı bulguları farklılık gösterebileceği ve hatta hiçbir bulgu vermeyebileceği için şüphe duyulan hastalarda mutlaka ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Erken kardiyolojik değerlendirme kalp hastalıklarının erken tanı ve tedavisinde çok önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk kardiyoloji polikliniği, ekokardiyografi, doğumsal kalp hastalığı, yenidoğan

## Abstract

**Aim:** Congenital heart disease is the most common congenital anomaly in newborns. The aim of this study is to evaluate the congenital heart disease in newborns referred to the pediatric cardiology outpatient clinics.

**Material and Method:** A total of 607 patients admitted to the Pediatric Cardiology Outpatient Clinics between March 2017 and June 2018 during the first 30 days of life were evaluated retrospectively. Electrocardiogram was performed on all newborns. The cardiovascular system examination, electrocardiogram evaluation and echocardiography were performed to all newborns.

**Results:** 271 (44.6%) of the patients were female. The mean age and weight was  $12.25 \pm 8.93$  days (0-30 days) and  $3.57 \pm 0.64$  kg (1.85-6.0), respectively. The most frequent presenting cause was murmur. 19 of the patients have congenital anomaly. The most frequently detected anomaly was Down syndrome. Echocardiographic evaluation showed no abnormal findings in 168 (27.7%) of the patients. The most common congenital heart disease was atrial septal defect and secondly ventricular septal defect.

**Conclusion:** Echocardiographic examination was normal in most of the patients. The most frequent presenting cause was murmur. Echocardiographic examination should be performed on patients suspected of having congenital heart disease because the patients may have any different findings and symptoms during neonatal period. Early cardiologic evaluation is very important in the early diagnosis and treatment of congenital heart diseases.

**Keywords:** Pediatric cardiology outpatient clinics, echocardiography, congenital heart disease, newborn

## Giriş

Doğumsal kalp hastalıkları (KKH) hayatın ilk yıllarında en sık rastlanan doğumsal anomalilerdir. İnsidansı 1000 canlı doğumda 0,6-1 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada doğumsal kalp hastalığı sıklığı ilk bir haftada 1000 canlı doğumda 5 saptanmış iken, Orta Anadolu bölgesinde yapılan diğer bir çalışmada ise 1000 canlı doğumda 7,7 saptanmıştır [1-3].

Doğumsal kalp hastalığı yenidoğan döneminde tamamen semptomsuz olabileceği gibi üfürüm, siyanoz, huzursuzluk ve beslenememe gibi şikayetler ile de başvurabilir. Hatta atriyal septal defekt (ASD), hafif kapak yetmezlikleri gibi KKH'da ekokardiyografi (EKO) yapılmadan tanı konulması olanaksızdır. Bu nedenle özellikle yaşamın ilk 30 günündeki hastalarda KKH'nın tanısını koymak, gerekli takip, tedavi ve acil durumlarda anjiyografi ve ameliyat için yönlendirme yapabilmek için çocuk kardiyoloji polikliniğinde değerlendirilmesi çok önemlidir.

## Gereç ve Yöntem

Mart 2017- Haziran 2018 tarihleri arasında Mersin Şehir Hastanesi Çocuk Kardiyoloji-2 Polikliniği'ne başvuran yenidoğan dönemindeki 607 vaka geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların polikliniğe başvuru sırasındaki yaşları, cinsiyetleri, kilosunu, başvuru şikayetleri, ek olarak anomalileri olup olmadığı kaydedildi. Tüm hastalara elektrokardiyogram (EKG) çekildi. Kardiyovasküler sistem muayenesi, EKG değerlendirilmesi ve EKO aynı

pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı. EKO'da subkostal incelemede interatriyal septumda foramen ovale flap'ı izlenen ve 3mm'den küçük açıklıklar patent foramen ovale (PFO), interatriyal septumda devamlılığın kesintiye uğradığı ve uçlarda parlaklık olduğu (T bulgusu) ve soldan sağa şant izlenen hastalar ise ASD olarak kabul edildi [4] ve PFO ve ilk 3 günde patent duktus arteriozus (PDA) saptanan hastalar normal olarak kabul edildi. Pulmoner kapaktan ölçülen sistolik basınç farkı sürekli Doppler ile 39 mmHg ve altı gradiyent ise hafif, 40-69 mm Hg orta ve >70 mm Hg ağır pulmoner darlık olarak değerlendirildi. Daha önceden EKO yapılan hastalar ve doğumsal kalp hastalığı tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma retrospektif olduğu ve dosya verilerine dayandığı için etik kurul onayı alınmadı, ancak 2013 yılında revize edilen Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı.

## İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler yüzde şeklinde ifade edildi. Tanımlayıcı parametreler olan sıklık, yüzde ve ortalama  $\pm$  standart sapma için descriptive statistics kullanıldı. Sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Independent- Samples t test, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi karşılaştırmak için ise chi-square test kullanıldı. İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 18.0 software (SPSS Inc, Chicago IL, USA) kullanıldı. P değeri <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Olguların 271'i (% 44,6) kız, 336'sı (%55,4) erkek idi. Olguların polikliniğe başvuru sırasındaki yaşı  $12,25 \pm 8,93$  gün (0-30gün) ve vücut ağırlığı  $3,57 \pm 0,64$  (1,85-6 kg) idi. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Olguların demografik özellikleri

Kilo (kg)	$3,57 \pm 0,64$ (1,85-6)
Yaş (gün)	$12,25 \pm 8,93$ (0-30)
Cinsiyet (E/K)	336/271
Yerli/göçmen	541/66

Çalışmaya alınan yenidoğanların 168 (%27,7)'i PFO ve yaşamın ilk 3 gününde PDA saptanan olgular olup bunlar normal olarak kabul edildi. Kalan 439 hasta içinde en sık ASD (%32,6) saptandı. Bunlardan 173'ü (%28,5) izole ASD, 23 (%3,7)'ünde ek olarak PDA, 2 (%0,03)'sinde ise hafif pulmoner darlık (PD) mevcuttu. İkinci sıklıkta 102 hastada (%16,8) VSD saptandı. VSD, en sık ASD (%8,9) ile birlikte idi, %5,9 hastada izole VSD, %1 hastada hafif PD ile birlikte, %0,8 hastada ise PDA ile birlikte saptandı. Üçüncü sıklıkta ise periferik pulmoner stenoz (PPS) (%12) saptandı. (Tablo 2).

**Tablo 2.** Çalışmaya alınan olguların EKO bulguları

Tanı	n (607)	Yüzde (%)
Normal	168	27,7
ASD	198	32,6
VSD	102	16,8
P P S	73	12,0
PDA	21	3,5
Asimetrik septal hipertofi	11	1,8
AVSD	7	1,15
PD (hafif)	6	1,0
AK	4	0,6
BAK, AY	4	0,6
TOF	3	0,5
PD (ağır)	3	0,5
PD (orta)	2	0,3
BAK, AS	1	0,2
TA, VSD, ASD	1	0,2
DILV	1	0,2
Ebstein anomalisi	1	0,2
İntrakardiyak kitle (rabdomyom)	1	0,2

Çocuk kardiyoloji polikliniğine en sık başvuru nedeni üfürüm idi. Diğer endikasyonlar ise diyabetik anne bebeği

(DAB), yapısal anomali ve genel durum bozukluğu idi. Diyabetik anne bebeği olan hastalarda ise en sık saptanan KKH asimetrik septal hipertrofi idi.

Hastaların 15'inde Down sendromu (%2,5), 4 hastada ise (skolyoz, hidrosefali, özefagus atrezisi gibi) (%0,7) diğer yapısal anomaliler vardı. Down sendromlu hastalarda en sık atriyoventriküler septal defekt (AVSD) (%33,3) saptandı. Çalışmaya alınan hastalar içinde en sık saptanan siyanotik KKH Fallot Tetrolajisi (FT) idi. Bu hastalarda saturasyon düşüklüğü yoktu, bunun muhtemel nedeni pulmoner arter ve dallarının bu hastalarda iyi gelişmiş olması idi.

Çalışmaya alınan vakalar arasında 541 (%89,1)'i yerli, 66'sı (%10,9) ise göçmen idi. Göçmen olguların %20 'sinde patoloji saptanmadı. Bu hastalar arasında en sık saptanan KKH ASD idi. Yerli ve göçmen olgular arasında yaş, kilo, cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Göçmen hastaların üç tanesi Down sendromu olup bir hasta ise yapısal anomalili bebek idi. Down sendromu olan hastanın bir tanesinde çift girişli sol ventrikül (DILV) saptandı, diğer üç hastada ise doğumsal kalp hastalığı saptanmadı.

## Tartışma

Doğumsal kalp hastalıkları yenidoğan döneminde görülen en sık doğumsal anomalilerdir, fakat yaşamın ilk günlerinde hiçbir semptom vermeyebilir. Hatta bu dönemde hastalar siyanoz, şok gibi ciddi bulgular ile başvuracağı gibi huzursuzluk, beslenememe gibi non-spesifik bulgular ile de başvurabilir. Özellikle yenidoğan döneminde hemodinamik değişikliklerin hızlı olması nedeniyle tanı ve tedavi için kardiyolojik değerlendirme çok önemlidir [5,6].

Yenidoğan bebeklerde üfürüm duyulması doğumsal kalp hastalığının en önemli belirtisidir. Zamanında doğan bebeklerde duyulan üfürümlerin %50'sinden fazlası masum üfürümlerdir. Masum üfürümlerin ise en sık nedeni PDA ve pulmoner darlık gibi pulmoner akım üfürümleridir [7,8]. Çalışmamızda da çocuk kardiyoloji polikliniğine en sık başvuru nedeni üfürüm idi. Literatürde yenidoğan döneminde duyulan üfürümlere kardiyak patolojilerin eşlik etme oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [9].

Çocuk kardiyoloji polikliniğimize başvuran yenidoğanlarda yapılan EKO değerlendirmesinde PFO ve ilk 3 günde saptanan PDA normal olarak değerlendirildi ve normal EKO bulguları yenidoğanların %27,7'sinde saptandı.

Hastalarda yenidoğan döneminde en sık saptanan KKH ise ASD (%32,6) idi. İkinci sıklıkta VSD (%16,8), üçüncü sıklıkta ise PPS (%12) saptandı. Üfürüm duyulan hastalarda yapılan bir çalışmada yenidoğan dönemindeki popülasyonda en sık PFO, ASD ve PD saptandı [9]. Başka bir çalışmada ise çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran tüm yaş grubundaki 455 yenidoğan değerlendirilmiş ve yenidoğan grubunda en sık PFO, ASD ve VSD saptanmış [10] olup yenidoğanlarda yapılan başka bir çalışmada masum üfürüm saptanan hastalarda en sık ASD, VSD ve PDA saptanmıştır [11]. Güven ve ark'nın [6] hasta yenidoğan popülasyonunda 3123 hasta üzerinde yaptığı çalışmada PFO ve ilk 3 günde PDA'sı kapanan bebekler normal kabul edilmiş ve çalışmaya alınmamış, doğuştan kalp hastalığı sıklığı %4,9 olarak bulunmuştur ve bunlar arasında en sık görülen asiyanotik kalp hastalığı ASD ve VSD, siyanotik kalp hastalığı ise büyük arter transpozisyonu (BAT) ve FT saptanmıştır. Zan ve ark'nın [7] çalışmada yaptığı yine yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda doğuştan kalp hastalığı sıklığı %6,6 olarak bulunmuştur. En sık görülen asiyanotik kalp hastalığı VSD, siyanotik kalp hastalığı ise pulmoner atrezi, ikinci sıklıkta BAT bulunmuştur. Bu çalışmalar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda yapılmış geniş çalışmalar olup sonuçları bizim çalışmamız ile farklılık göstermektedir. Çalışmamızda çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran ancak herhangi bir yatışı olmayan yenidoğanlar olduğu için çoğunun EKO bulgusu normal idi. Ayrıca literatürle uyumlu olarak en sık rastlanan asiyanotik KKH ASD, ikinci sıklıkta VSD iken, siyanotik kalp hastalıkları arasında ise Fallot Tetralojisi idi [6,7]. Poliklinik başvurusu olduğu için en sık rastlanan FT gibi siyanotik kalp hastalıklarında dahi saturasyon düşüklüğü yoktu. Çalışmamızda tüm hastalar içinde 11 hasta (%1,8) DAB idi ve bunlarda da en sık rastlanan KKH asimetric septal hipertrofi (%45), ikinci sıklıkta ise (%27) ASD idi. Literatürde bir çalışmada diyabetik anne bebeklerinde en sık saptanan anomaliler asimetric septal hipertrofi, VSD, ASD ve PDA bulunmuştur [12]. Zan ve ark [7]'lerinin yaptığı çalışmada da DAB olan hastalarda en sık VSD, ikinci sıklıkta ise asimetric septal hipertrofi ve PDA saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların 15'inde Down sendromu (%2,5), 4 hastada ise (skolyoz, hidrosefali, özefagus atrezisi gibi) (%0,7)

diğer yapısal anomaliler vardı. Down sendromlu hastalarda literatürle uyumlu olarak en sık atriyoventriküler septal defekt (AVSD) (%33,3) saptandı (7,13). Hastalarda kardiyovasküler sistem muayenesi normal olsa bile yapısal anomali varlığında mutlaka EKO ile değerlendirme yapılmalıdır [7].

Çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran 607 vakadan 66'sı (% 10,9) göçmen ailelerin bebekleri idi. Bunlarda da en sık saptanan KKH ASD idi. Ülkemizde yaşayan bebekler ile karşılaştırıldığında doğumsal kalp hastalığı sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç olarak, yenidoğan döneminde doğumsal kalp hastalıklarına hemodinamik değişikliklerin henüz tamamlanmamış olması nedeniyle sadece fizik muayene ile tanı konulması oldukça güçtür. Çocuk kardiyoloji polikliniğine en sık başvuru nedeni olan üfürüm dışında özellikle diyabetik anne bebeği, Down sendromu gibi genetik stigmaların varlığında, ayrıca sadece huzursuzluk gibi nonspesifik bulguları olan hastalarda da doğumsal kalp hastalığı şüphesi mutlaka akla gelmelidir. Yapılan erken kardiyolojik değerlendirme kalp hastalıklarının erken tanı ve tedavisinde çok önemlidir.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

### Kaynaklar

1. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. (17th ed). Philadelphia: Saunders, 2004; 1499-502.
2. Başpınar O, Karaaslan S, Oran B, Baysal T, Elmacı AM, Yorulmaz A. Prevalence and distribution of children with congenital heart diseases in the central Anatolian region, Turkey. Turk J Pediatr 2006; 48: 237-43.
3. Karabıyık N, Kavuncuoğlu S, Beşikçi R, ve ark. Yaşamın ilk Haftasında Doğumsal Kalp Hastalığı Sıklığı. Çocuk Derg 2003; 3: 114-8.
4. Snider AR, Srwer GA, Ritter SB. Echocardiography in Pediatric Heart Disease St Louis, Baltimore: Mosby (2nd ed). 1997: 235-46.
5. Bradley SM, Geoffrey LB, Wernovsky G. Cardiovascular disease in the neonate. Pediatr Clin North Am 2001: 91-133.
6. Güven H, Bakiler AR, Kozan M, Aydınoglu H, Helvacı M, Dorak C. Yenidoğan servislerinde doğumsal kalp hastalıkları. Çocuk Sağ Hast Derg 2006; 49: 8-11.



7. Zan S, Yapıcıoğlu H, Erdem S, Özlü F, Satar M, Özbarlas N ve ark. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde son beş yılda izlenen doğumsal kalp hastalarının retrospektif incelenmesi. Çocuk Sağ Hast Derg 2015; 58: 7-16.
8. Du ZD, Roguin R, Barak M, Hershkowitz S, Milgram F, Brezins M. Doppler echocardiographic study of the pulmonary artery and its branches in 114 normal neonates. Pediatr Cardiol 1997; 18: 38-42.
9. Yıldız J, Çetin İİ, Akdaş D ve ark. Ekokardiyografik değerlendirme kardiyak üfürüm duyulan tüm çocuklarda gerekli mi? Türkiye Çocuk Hast Derg 2015; 3: 9.
10. Özkan EA, Hüsrevşahi H, Beyse P. Çocuk kardiyolojisi polikliniğine başvuran hastaların geriye dönük değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2016; 56: 161-7.
11. Şap F, Baysal T, Karataş Z, Altın H, Alp H, Karaaslan S. Yenidoğan döneminde duyulan üfürümün doğuştan kalp hastalığını saptamadaki önemi. Yeni Tıp Derg 2012; 29: 80-3.
12. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. Pediatr Cardiol 2004; 25: 137-40.
13. Park SC, Mathews RA, Zuberbuhler JR, Rowe RD, Neches Wh, Lenox CC. Down syndrome with congenital heart malformation. Am J Dis Child 1977; 131: 29-33.

Sorumlu Yazar: Derya Aydın Şahin, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Korukent Mah. 96015 Sok. Mersin Entegre Sağlık Kampüsü, 33240, Toroslar, Mersin, Türkiye

E mail: deryaaydin01@mynet.com

*Non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring driver mutation (EGFR mutation or ALK translocations) with clinical characteristics and management in a real-life setting: a retrospective observational multicenter case series study*

## **EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonu olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastaların klinik özelliklerinin ve yönetiminin incelenmesi: retrospektif gözlemsel çok merkezli vaka serisi çalışması**

Ali Murat Sedef<sup>1</sup>, Züleyha Çalığıuşu<sup>2</sup>, Yasemin Bakkal Temi<sup>1</sup>, Serkan Gökçay<sup>1</sup>, Hüseyin Mertsoylu<sup>3</sup>, Ali Ayberk Besen<sup>3</sup>, Fatih Köse<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Şanlıurfa Research and Training Hospital, Department of Medical Oncology, Şanlıurfa Turkey

<sup>2</sup>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Department of Medical Oncology, Adana, Turkey

<sup>3</sup>Başkent University, Department of Medical Oncology, Adana, Turkey

Geliş Tarihi: 13.10.2017

Kabul Tarihi: 15.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.343275

### **Abstract**

**Aim:** Lung cancer is a leading cause of cancer-related mortality. The most common type of lung cancer is Non-small-cell lung cancer (NSCLC). Molecular targeting drugs are used in the treatment of patients with metastatic NSCLC who have a driver mutation. In this study, we aimed to investigate the relationship between the selected treatment modality in the first line setting, patients characteristics and outcomes on NSCLC patients who had driver mutations.

**Material and Method:** We designed this retrospective study to analyze the effect of the treatment line of tyrosine kinase inhibitors on survival parameters and disease prognosis in NSCLC patients. We enrolled 62 patients with NSCLC who had driver mutations from three cancer centers; Şanlıurfa Research and Training Hospital, Başkent University, and Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University medical oncology departments.

**Results:** Median age was 62 years old (range 30-81). There were 45 (71.4%) and 18 (28.6%) patients with EGFR mutation and EML4-ALK fusion gene rearrangement, respectively. Out of 45 EGFR mutant patients, 22 (34.9%) patients had exon 19 deletion and other 16 (25.4%) patients had exon 21 mutation. Median overall survival (OS) and progression free survival (PFS) was 31 and 9 (95% CI, 5.4-12.6) months, respectively. Univariate statistical analysis failed to show significant difference between EGFR mutation positive and FISH-ALK positive patients regarding OS and PFS (p:0.33). Among patients with EGFR mutation, survival times for patients with exon 19 deletions were statistically significantly higher than those with exon 21 mutations (p:0.02). The overall survival time of oligometastatic patients was statistically significantly higher than the other patients (p:0.001). The PFS of patients who received tyrosine kinase inhibitor in first-line treatment was statistically significantly higher than patients using chemotherapy in first line setting. (14 months vs 5 months) (p:0.01)

**Conclusion:** This study showed that treatment preference in favor of tyrosine kinase inhibitors in first line setting produce fairly good outcomes in metastatic NSCLC patients who had driver mutations.

**Keywords:** Driver mutation, TKI, NSCLC

## Öz

**Amaç:** Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Akciğer kanserinin en yaygın tipi Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) 'dir. Moleküler hedefli ilaçlar, sürücü mutasyon içeren metastatik KHDAK'lı hastaların tedavisinde kullanılır. Bu çalışmada, sürücü mutasyonu bulunan KHDAK hastalarında birinci basamakta seçilen tedavi şekli, hasta özellikleri ve sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmayı, KHDAK hastalarında tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıldığı tedavi basamağının sağkalım parametreleri ve hastalık prognozu üzerine etkisini analiz etmek için tasarladık. Üç kanser merkezinden (Şanlıurfa Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Başkent Üniversitesi ve Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi medikal onkoloji) sürücü mutasyonları bulunan 62 KHDAK hastasını kayıt ettik

**Sonuçlar:** Ortanca yaş 62 idi (aralık 30-81). EGFR mutasyonu ve EML4-ALK füzyon geni bulunan sırasıyla 45 (% 71.4) ve 18 (% 28.6) hasta vardı. EGFR mutant 45 hastanın 22'sinde (% 34.9) ekson 19 delesyon vardı ve diğer 16 hastada (% 25.4) ekson 21 mutasyonu vardı. Ortanca genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) sırasıyla 31 ve 9 (% 95 CL, 5.4-12.6) ay idi. Tek değişkenli istatistiksel analiz, EGFR mutasyonu pozitif ve FISH-ALK pozitif hastalar arasında OS ve PFS açısından anlamlı farklılık göstermedi (p: 0.33). EGFR mutasyonu bulunan hastalar arasında, ekson 19 delesyonu olan hastalarda sağkalım süresi, ekson 21 mutasyonları olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p: 0.02). Oligometastatik hastaların genel sağkalım süresi diğer hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p: 0.001). Birinci basamak tedavide tirozin kinaz inhibitörü alan hastaların PFS'si birinci basamakta kemoterapiyi kullanan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. (14 ay vs 5 ay) (p: 0.01).

**Tartışma:** Bu çalışma, birinci basamak tedavide tirozin kinaz inhibitörleri lehine tedavi tercihinin, sürücü mutasyonları olan metastatik KHDAK hastalarında oldukça iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir

**Anahtar Kelimeler:** Sürücü mutasyon, TKI, KHDAK

## Introduction

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) remains the most common type of lung cancer (85% to 90% of lung cancer) and the leading cause of cancer-related deaths worldwide [1,2]. Clinically, most NSCLC patients are initially diagnosed with advanced stages. The treatment options for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) depend on the stage of disease, disease histology, epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, performance status, comorbidities and patient preferences. Rapid advances in understanding the molecular pathogenesis of NSCLC have demonstrated that NSCLC is a heterogeneous group of diseases. After the discovery of driver mutations as EGFR, ALK and ROS, molecular targeted drugs have begun to be used therapeutically. EGFR mutation varies between 15% and 50% for different ethnic groups in NSCLC patients [3]. Rearrangements of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene are present in 3 to 5% of non-small-cell lung cancers (NSCLCs) [4,5]. The current recommended standard of care for EGFR-mutant NSCLC in the advanced stage is epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor

(EGFR-TKI) monotherapy. ALK inhibitor crizotinib is recommended for first line treatment in patients with previously untreated advanced ALK-positive NSCLC [6]. In the absence of significant toxicity, treatment with these drugs are continued until there is evidence of progression. In this study, we aimed to investigate the relationship between the selected treatment modality in the first line setting, patients characteristics and outcomes on NSCLC patients who had driver mutations.

## Material and Method

We designed current observational study to explore main clinicopathological characteristics and clinical outcomes of patients harboring driver mutations. We included 65 patients from three cancer centers (Şanlıurfa Research and Training Hospital, Başkent University Department of Medical Oncology and Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University Department of Medical Oncology) between the years of 2011 and 2016. All patients were above 18 years-old, had pathological diagnosis of NSCLC either detected EGFR mutation with PCR or EML-4-ALK translocation by FISH, and treated with erlotinib or crizotinib at any line.

## Statistics

All results were presented as the rate for categorical values or mean and median for continuous variables. Overall survival (OS) and Progression free survival (PFS) were defined time from diagnosis to death or last control time and progression, death or last control time, respectively. Survival curves were estimated according to the Kaplan-Meier method, and log-rank tests were used for univariate statistical comparisons. Cox-regression analysis was used for multi-variate analysis. Adjusted Hazard Ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CIs) were used for estimation. All statistical data were analyzed using the SPSS version 17.0, and a p value of <0.05 was considered statistically significant.

## Results

### Study Patients

Patient and tumor characteristics are summarized in Table 1. Median age was 62 years old (range 30-81). There were 34 (54 %) male patients. 28 of the 63 (44.4%) patients had active smoking history. Histopathological diagnosis of adenocarcinoma and adeno-squamous carcinoma were found in 62 (98.4%) and 1 (1.6%) patients, respectively. There were 45 (71.4%) and 18 (28.6%) patients with EGFR mutation and EML4-ALK fusion gene rearrangement, respectively. Out of 45 EGFR mutant patients, 22 (34.9%), 16 (25.4%), and 7 (11%) had exon 19 deletion, exon 21 insertion, and unknown, respectively. Significant percent (n=32, 50.8%), of driver mutation positive patients had less than 5 metastases and could be included into oligometastatic definition. But there is no statistically significant difference between EGFR mutation (20 of 45 patients, 44.4%) and ALK positive (12 of 18 patients, 66.6%) patients with regard to oligometastatic presentation. The most common site of metastases were lymph nodes, bone, and brain metastasis with a rate of 77.8 % (n=49), 60.3% (n=38), 28.6% (n=18), respectively. Although, numerically higher rate of cranial metastases (28.8% vs 27.7%) and bone metastases (62.2% vs 55.5%) were found in EGFR mutant compared to ALK positive patients, statistical analysis failed to show significant difference.

**Table 1.** Patient and tumor characteristics

Characteristics	n (%)
Median age	62 (30-81) years old
Gender	
Male	34 (54)
Female	29 (46)
Smoking	
Yes	28 (44.4)
No	27 (42.9)
Histological diagnosis	
Adenocarcinoma	62 (98.4)
Adenosquamos carcinoma	1 (1.6)
Mutation type	
EGFR mutation	45 (71.4)
EML4-ALK fusion	18 (28.6)
EGFR mutation type	
Exon 19 deletion	22 (34.9)
Exon 21 mutation	16 (25.4)
Unknown	7 (11.1)
Number of metastases	
<3	14 (22.2)
3-5	18 (28.6)
>5	31 (49.2)
Step of TKIs	
First Line	25 (39.7)
Second Line	28 (44.4)
Third Line	5 (7.9)
Not used	5 (7.9)

### Treatment and outcomes

After a median follow-up of 20 (range: 1-52) months, 24 (35.3%) patients were death. The probability of 1-year survival was 79% in whole group. Median overall survival (OS) and progression free survival (PFS) was 31 months and 9 months (5.4-12.6, 95%CI), respectively (Figure-1 and Figure-2). There was no statistically significant correlation between overall survival and occurring EGFR or ALK mutation (p:0.33). Among patients with EGFR mutation, survival times for patients with exon 19 deletions were statistically significantly higher than those with exon 21 mutations (p:0.02) (Figure-3). The overall survival time of oligometastatic patients was statistically significantly higher than the other patients (p: 0.001) (Figure-4). There was no significant relationship between the selected treatment modality in the first line setting



and overall survival time (p:0.60). Cox-regression multivariate analysis showed that significant effect of number of metastatic sites that had clinical potential effect on survival parameters (Table 2).

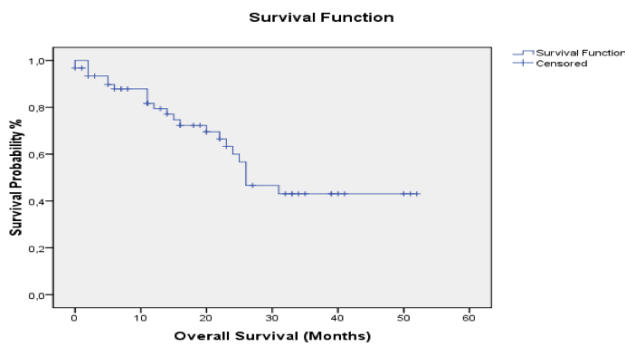


Figure 1. Kaplan-Meier Overall survival of patients, 31 months

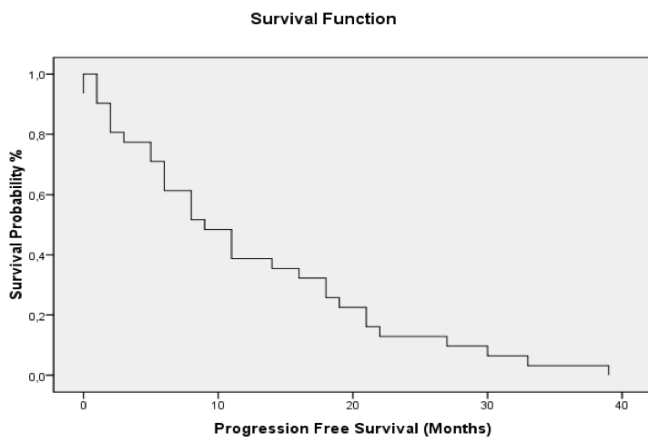


Figure 2. Kaplan-Meier Progression-free survival of patients, 9 months

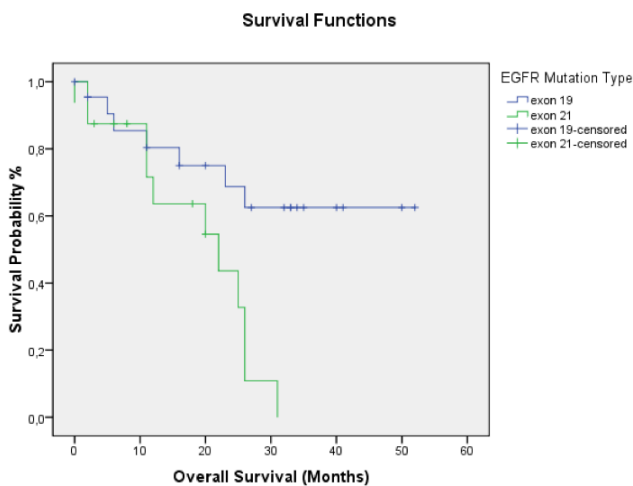


Figure 3. Among patients with EGFR mutation, survival times for patients with exon 19 deletions were statistically significantly higher than those with exon 21 mutations (p:0.02)

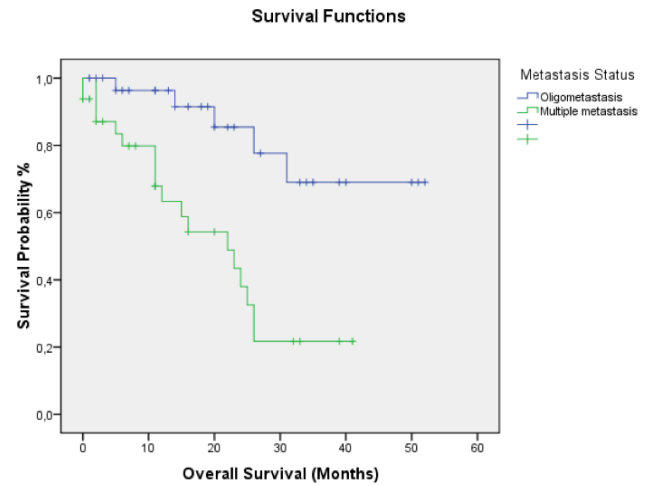
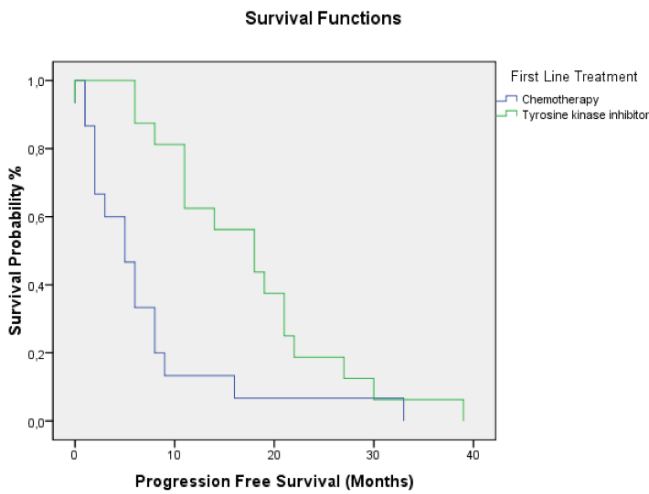


Figure 4. The overall survival time of oligometastatic patients was statistically significantly higher than the other patients (p: 0.001)

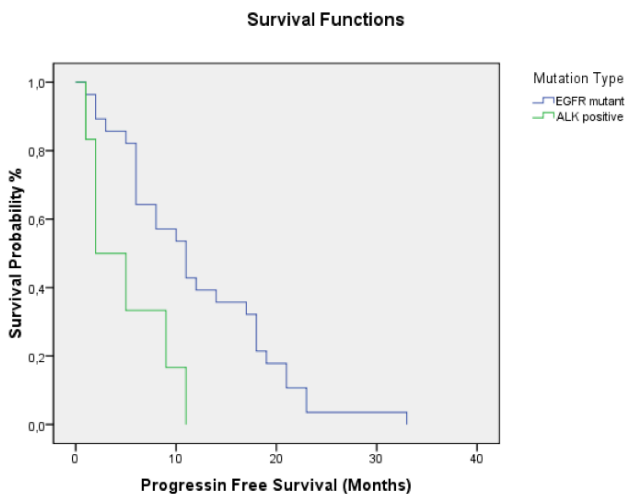
Variables	Multivariate analysis		
	P	HR	95%CI
Sex	0.37	0.56	0.15 to 2.03
Age	0.44	1.01	0.97 to 1.06
Presence of EGFR mutation	0.93	1.05	0.30 to 3.67
Smoking	0.69	0.80	0.25 to 2.46
Presence of cranium metastases	0.93	0.94	0.27 to 3.29
Presence of bone metastases	0.49	1.44	0.50 to 4.15
First line treatment option b	0.69	1.27	0.37 to 4.32
Number of metastatic foci c	0.01 a	0.24	0.08 to 0.73

a Statistically significant  
b Tyrosine kinase inhibitor or chemotherapy  
c Oligometastatic or not  
Abbreviations: HR, Hazad ratio, CL=Confidence limits

The PFS of patients who received tyrosine kinase inhibitor in first-line treatment was statistically significantly higher than patients using chemotherapy in first line setting (14 months vs 5 months) (p:0.01) (Figure-5). PFS of patients with EGFR mutation was statistically significantly higher than patients with ALK mutation (11 months vs 2 months) (p:0.007) (Figure-6). Patients with exon 19 deletions had numerically but not statistically significant higher PFS than patients with exon 21 mutations (17 months vs 8 months) (p:0.197). There was no significant relationship between PFS and metastatic regions (bone or cranium). Treatment was changed in 25 of 34 patients who developed progression with first line treatment. Cox-regression multivariate analysis failed to show that significant effect of any parameter on PFS (Table 3).



**Figure 5.** The PFS of patients who received tyrosine kinase inhibitor in first-line treatment was statistically significantly higher than patients using chemotherapy in first line setting.(14 months vs 5 months) (p:0.01)



**Figure 6.** PFS of patients with EGFR mutation was statistically significantly higher than patients with ALK mutation (11 months vs 2 months) (p:0.007)

**Table 3.** Multivariate analyses of progression-free survival

Variables	P	Multivariate analysis	
		HR	95%CI
Sex	0.29	0.44	0.09 to 2.04
Age	0.78	1.00	0.96 to 1.05
Presence of EGFR mutation	0.06	0.24	0.05 to 1.06
Smoking	0.60	0.76	0.27 to 2.12
Presence of cranium metastases	0.77	0.86	0.30 to 2.43
Presence of bone metastases	0.24	1.75	0.68 to 4.54
First line treatment option a	0.09	3.53	0.79 to 15.6
Number of metastatic foci b	0.69	0.78	0.23 to 2.62

a Tyrosine kinase inhibitor or chemotherapy  
b Oligometastatic or not  
Abbreviations: HR, Hazad ratio, CL=Confidence limits

## Conclusion

In our study, we reviewed the clinical features, treatment options and outcomes of patients with metastatic NSCLC who had a driver mutation. 45 (71.4) of the patients had EGFR mutation and 18 (28.6) had EML4-ALK fusion gene rearrangement. Median overall survival (OS) and progression free survival (PFS) was 31 months and 9 months (5.4-12.6, 95%CI), respectively. Patients using tyrosine kinase inhibitor in the first line had better outcomes but it is statistically significant for PFS only. Patients with exon 19 deletion and patients with oligometastatic disease had better survival parameters. PFS was numerically better in those with EGFR mutations and similarly it was numerically better in patients with exon 19 deletion. These results suggest that treatment preference in favor of tyrosine kinase inhibitors in first line setting produce fairly good survival rate with acceptable toxicity rate.

Currently, chemotherapy with a platinum-doublet is the gold standard for advanced NSCLC without a known driver mutation [7]. However, most patients ultimately progress and survived for less than 1 year [8]. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) are gefitinib, erlotinib, and afatinib. EGFR-TKIs vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for EGFR-mutated NSCLC patients compared in several phase III randomized clinical trials and the results of these studies showed that EGFR-TKIs were better than standard platinum-chemotherapy for response rate (RR), progression free survival (PFS) and quality of life (QoL) [9-11]. Similarly, It has been proved that the results of using crizotinib in first line was better for PFS in advanced stage ALK-positive patients [6]. In our study, PFS was better in patients using TKIs in first line consistent with the literature. But there was no significant relationship between the selected treatment modality in the first line setting and overall survival time in our study (p:0.24).

In our study, patients with exon 19 deletions had better OS and PFS than patients with exon 21 mutation. When the literature is examined, recent studies showed that the efficacy might differ in patients with same EGFR sensitive mutations [12]. Approximately, 85% of lung-cancer-specific EGFR-sensitive mutations comprise the in-frame deletions in exon 19 or a point mutation in exon 21. Studies showed that patients with 19del and 21L858R may exhibit different responses to EGFR-TKIs (A4,8,9,20-24). Riely

et al. [13] and Jackman et al. [14] discovered that patients with 19del had a significantly longer OS as compared to the patients with an L858R mutation. Several studies revealed that patients with 19del had significantly prolonged PFS as compared to patients with L858R mutation. However, Some Asian studies revealed that patients with 19del and 21L858R showed a similar survival benefit of EGFR-TKIs treatment [15,16]. Similarly, in IPASS trial, PFS of patients with 19 deletion were not statistically different as compared to those with exon 21 mutation [17].

Oligometastasis is relatively common in NSCLC, although the precise incidence is not clear. In retrospective studies, the survival of patients with oligometastatic NSCLC is more favorable than in those with more numerous metastases (>5), even without therapy specifically directed toward the metastases [18,19]. A comprehensive analysis of patients treated on consecutive Southwest Oncology Group protocols demonstrated that a single metastasis was significantly associated with improved survival compared with multiple metastases in a single organ or multiple organ involvement (8.7 versus 6.2 and 5.1 months, respectively) [20]. An analysis of 423 patients presenting with stage IV NSCLC from 2009 to 2012 found that the median survival was longer for patients with oligometastatic NSCLC ( $\leq 5$  distant metastases) compared with patients with more extensive disease (17 versus 14 months hazard ratio [HR] 0.73, 95% CI 0.53-1.01) [19]. Our results provide compelling evidence with high PFS and OS in oligometastatic patients.

In conclusion, several factors are associated with the efficacy of TKIs in metastatic NSCLC patients with driver mutation. It is important to use of tyrosine kinase inhibitors in the first line in these patients. The prognosis of oligometastatic patients is better and more aggressive treatment approaches are needed in these patients.

### Declaration of conflicting interests

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

### References

1. Dettnerbeck FC, Boffa DJ and Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136:260-71.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584-94.
3. Yang CH, Yu CJ, Shih JY, et al., Specific EGFR mutations predict treatment outcome of stage IIIB/IV patients with chemotherapy-naive non-small-cell lung cancer receiving first-Line gefitinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2745-53.
4. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4- ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
5. Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131:1190-203.
6. Solomon BJ, Mok T, Kimat DW, al. First-Line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
7. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:36-54 [PMC free article] [PubMed].
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-8.
9. Okamoto I, Mitsudomi T, Nakagawa K at al. The emerging role of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors in first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer positive for EGFR mutations. *Ther Adv Med Oncol* 2010 Sep;2:301-7. doi: 10.1177/1758834010370698.
10. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, at al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010 Jun 24;362:2380-8. doi: 10.1056/NEJMoa0909530.
11. Cadranel J, Zalcman G, Sequist L, at al. Genetic profiling and epidermal growth factor receptor-directed therapy in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2011 Jan;37:183-93. doi: 10.1183/09031936.00179409. Epub 2010 Oct 28.

12. Kim MH, Kim HR, Cho BC, et al. Impact of cigarette smoking on response to epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations. *Lung Cancer* 2014;84:196-202.
13. Riely GJ, Pao W, Pham D, et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:839-44.
14. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:3908-14.
15. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009;15:4493-8.
16. Yang CH, Yu CJ, Shih JY, et al. Specific EGFR mutations predict treatment outcome of stage IIIB/IV patients with chemotherapy-naive non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2745-53.
17. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866-74.
18. Rusthoven KE, Hammerman SF, Kavanagh BD, et al. Is there a role for consolidative stereotactic body radiation therapy following first-line systemic therapy for metastatic lung cancer? A patterns-of-failure analysis. *Acta Oncol* 2009;48:578.
19. Parikh RB, Cronin AM, Kozono DE, et al. Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:880.
20. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9:1618.

Corresponding Author: Ali Murat Sedef, Şanlıurfa Research and Training Hospital, Department of Medical Oncology, 63000, Haliliye, Şanlıurfa, Turkey  
E-mail: alimuratsedef@gmail.com



## The use of breastfeeding assessment tools to predict the excess weight loss risk in newborns

*Emzirme değerlendirme araçlarının yenidoğanlarda aşırı kilo kaybını tahmin etmede kullanımı*

Nilgun Altuntaş<sup>1</sup>, Yıldız Atalay<sup>2</sup>, Canan Turkyılmaz<sup>2</sup>, Esin Koc<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Yıldırım Beyazıt University, Yenimahalle Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Gazi University, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi: 27.12.2017

Kabul Tarihi: 19.02.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.372028

### Abstract

**Aim:** Postnatal weight loss is a major issue of concern to pediatricians. We aimed to determine whether the LATCH tool, Infant Breastfeeding Assessment Tool (IBFAT) and the Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form (BSES-SF) are useful in predicting postnatal excess weight loss.

**Material and Method:** One hundred fifty one mother infant dyads' breastfeeding sessions were monitored and scored simultaneously by using the LATCH and IBFAT assessment tools during the postnatal first feeding and at 12, 24 and 48 hours. Maternal confidence in breastfeeding was assessed using BSES-SF at the same breastfeeding sessions. Infants were followed until they reached their birth weights after discharge. Comparisons were made between infants with  $\geq 10\%$  weight loss and infants with  $< 10\%$  weight loss during following.

**Results:** IBFAT, LATCH and BSES-SF scores were significantly higher in infants with  $< 10\%$  weight loss than those with  $\geq 10\%$  weight loss ( $p < 0.05$ ). According to ROC analysis including all tools' scores, AUC values were close to 0.70. These results indicate that these assessment tools can be used to predict the risk of excessive weight loss of the newborns.

**Conclusions:** Mother/infant dyads that achieve higher scores in these tests can be discharged earlier, avoiding unnecessary hospitalization.

**Keywords:** Breastfeeding assessment, LATCH, IBFAT, BSES-SF, excess weight loss

## Öz

**Amaç:** Yenidoğan bebeklerde postnatal ilk günlerde aşırı kilo kaybı önemli bir sorundur. Biz bu çalışmada emzirmeyi değerlendirme araçlarından LATCH, IBFAT ve BSES-SF'in postnatal erken dönemde aşırı kilo kaybının tahmininde kullanışlı olup olmayacağını araştırmak istedik.

**Gereç ve Yöntem:** Doğumdan sonra 150 anne ve bebek çifti emzirme sırasında izlendi ve emzirme başarıları doğumda, 12, 24 ve 48.saatlerde LATCH, IBFAT emzirme araçları ile değerlendirildi. Eş zamanlı olarak annelerin emzirme özgüven skorları belirlendi. Postnatal dönemde bebeklerin kiloları doğum ağırlığına ulaşana kadar izlendi ve %10'dan fazla ve %10'dan az kilo kaybeden bebeklerin emzirme skorları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** IBFAT, LATCH ve BSES-SF skorları %10'dan fazla kilo kaybeden bebeklerde %10'dan az kilo kaybeden bebeklere göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,05$ ). ROC analizine göre AUC değerleri 0,7'ye yakındı. Bu sonuçlar bu emzirmeyi değerlendirme araçlarının aşırı kilo kaybının tahmininde kullanılabileceğini göstermektedir.

**Sonuç:** Yüksek skorlara sahip anne bebek çiftleri daha erken taburcu edilebilir. Böylece gereksiz hastanede yatıştan kaçınılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Emzirme değerlendirilmesi, LATCH, IBFAT, BSES-SF, aşırı kilo kaybı

## Introduction

Neonates lose 5-7% of their birth weights over the first week of life and regain it by the tenth day of life [1,2]. Excessive weight loss is defined as a weight loss of more than 10% of the birth weight [3-5]. The incidence of severe dehydration is very variable in the literature [3-7]. Severe dehydration, especially with hypernatremia, is associated with serious complications such as cerebral edema, seizures, disseminated intravascular coagulation and intracranial hemorrhage [4,8]. Inadequate breast milk intake appears to be the most important factor in the development of neonatal hypernatremic dehydration [9,10]. In a study, excessive weight loss were found 8% in exclusively breastfed newborns and 26% of these cases were attributable to inadequate maternal milk volume and 74% were attributable to poor breastfeeding technique by either the mother or infant [5]. In order to prevent dehydration, pairs of mother and baby should be closely monitored after birth, and pairs at risk for breastfeeding failure should be further supported. However, healthcare professionals have limited time to assess breastfeeding and identify babies who are at risk for dehydration due to short hospital stays. Therefore, hospitals without the possibility of long-hospital follow-up with high birth capacity, should take other measures to foresee infants at risk for dehydration.

Several tools have been developed to assess breastfeeding, enabling prediction of breastfeeding problems and early

weaning. Two of the most commonly tools are the Infant Breastfeeding Assessment Tool (IBFAT) and the LATCH scoring system [11-14]. These tools quantify the behavior of both mother and infant during breastfeeding as well as measure the efficacy of the feeding. However, controversy exists about the validity and reliability of the tools [15-17]. We have presented the reliability and validity of these tools in our previous study [18]. Mother's confidence in breastfeeding is important and assessed using the Breastfeeding Self Efficacy Scale (BSES). This scale was developed by Dennis CL first, afterwards it was shortened and translated into different languages [19-21].

In our present study, we aimed to determine whether the LATCH and IBFAT breastfeeding assessment tools and the BSES-SF are useful in predicting postnatal excess weight loss.

## Material and Method

All mothers, who delivered healthy, term singleton infants in the obstetrics & gynecology clinic of a tertiary care hospital between December 2011 and February 2012, and their infants were included in the study. The study was approved by Gazi University Medical School ethics committee. Written informed consent was obtained from each mother following a detailed explanation of the study. Mothers and their infants were excluded from the study for the following reasons: multiple pregnancy; the presence of congenital abnormalities; infants requiring intensive

care. Before birth, mothers were informed verbally and in written by the physician and nurse about appropriate breastfeeding positions, effective breastfeeding techniques, hand expression, breastfeeding frequency and breastfeeding duration. Post delivery infants were placed and remained in direct skin-to-skin contact with their mothers within the first 5-10 minutes after birth in the delivery room and breastfed.

Mothers were recommended that the frequency and duration of breastfeeding should be infant-led. Professional support was provided to mothers whenever they needed.

Breastfeeding was monitored during the first feeding, and at 12 (10-14), 24 (22-26) and 48 (46-50) hours during the hospitalization period by 6 experienced nurse and 2 doctors, and was assessed using the LATCH and IBFAT assessment tools. Simultaneously, mother's confidence in breastfeeding was scored using the BSES-SF.

Mothers and their infants were discharged from the hospital if infant's suck-swallow-breathe coordination was established and two successful feedings were completed according to the IBFAT and LATCH tools. LATCH scores  $>8$  and IBFAT scores  $>10$  were considered as successful. IBFAT scores of the mothers  $>2$  were interpreted that they were satisfied from the experience of breastfeeding. Infants' weights were monitored daily for the first 3 days, and every other day thereafter in our clinic reached their birth weights by a electrical scale. Infants were divided into two groups according to maximum weight loss in postnatal follow up: (1)  $\geq 10\%$  weight loss and (2) those with  $<10\%$  weight loss. Comparisons were made between these two groups. Infants with  $\geq 10\%$  weight loss were monitored with sodium, blood urea nitrogen, creatinine, uric acid and bilirubin measurements and were given expressed breastmilk or formula until they gain sufficient weight. After sufficient weight gain was achieved (20-30g/day), infants were fed only breast milk.

**Instruments:** The LATCH breastfeeding assessment tool was developed by Jensen, Wallace and Kelsay in 1994 to assist healthcare professionals in evaluating the breastfeeding techniques of mother/infant dyads [22]. The tool provides a systematic documentation and standardization. Each letter in the acronym describes a different area of assessment. L describes the ability of the infant to latch onto the breast, A describes audible swallowing noted at the breast, T describes the type of the nipples, C describes the comfort

level of the mother regarding her breasts, and H measures the amount of help mother requires to position her baby at the breast. A numerical score (0,1,2) is assigned to each measure for a possible total score of 10.

The Infant Breastfeeding Assessment Tool (IBFAT) was developed to measure rooting, fixing and suckling behavior of the infant during a feeding [16]. The first item of the tools assesses whether the infant is quite alert, drowsy, crying or sleeping at the start of the feed. Items 2 through 5 measure infant's readiness to feed, rooting, fixing and suckling behaviors. Item 6 assess the satisfaction of the mother with the breastfeeding experience. The range of scores for each component is 0-3. BSES-SF; a 14 -item self report instrument, was used to measure breastfeeding confidence. All items are anchored with a 5-point Likert-type scale where 1 indicates 'not at all confident' and 5 indicates 'always confident'. Items are presented positively and summed to produce a score ranging from 14 to 70, with higher scores indicating higher levels of breastfeeding self-efficacy.

**Statistical Analysis:** Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences software (version 15.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Frequency and percentage distributions of the data were calculated. While normally-distributed variables were compared using the independent-samples t-test, Mann Whitney U test was used to compare variables with skew distribution. The relationship and correlation between variables were assessed using a chi-square test and the Spearman's correlation coefficient, respectively. Comparisons between LATCH and IBFAT scores measured at different time points were performed using the Wilcoxon signed-rank test. A p value  $<0.05$  was considered statistically significant. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for the LATCH and IBFAT assessment tools were calculated.

## Results

One hundred ninety six infants who were born in the Obstetrics & Gynecology Clinic of Gazi University between December 2011 and February 2012 were evaluated for our study (60 were born via SVD and 136 via CD), after excluding premature infants, twins, those who required intensive care, and infants lost to follow-up. 151 mother/infant dyads were included. The rate of breastfeeding initiation was 100%. During the follow up period we have observed the mean percentage weight loss



as 7.0±2.7% and going into detail revealed that 24 (15.9%) infants had ≥10% weight loss within the first five days of life. Of these infants, 3 (12.5%) had

a BUN level >20 mg/dL, 2 had a creatinine level >1 mg/dL, 3 (12.5%) had a uric acid level >8 mg/dL and 7 (29%) had hypernatremia (sodium level >145mEq/L).

The mean time to hospital discharge was 37.1±15.3 hours (range: 24-85 hours).

We have elaborated the LATCH, IBFAT and BSES-SF scores in infants with ≥10% weight loss and those with <10% weight loss in Table 1. The sensitivity and specificity of LATCH and IBFAT scores in predicting excess weight loss are summarized in Table 2. Comparison between tests were given Table 3.

**Table 1.** Relationship between LATCH, IBFAT and BSES-SF scores and percentage weight loss

	(mean±SD) median (min-max)	≥10 Weight loss (n=24)	<10 Weight loss (n=127)	p*
LATCH scores	First feeding	6.7±2.4 7 (0-10)	7.8±2.0 8 (1-18)	0.033
	At 12 hours	7.5±1.8 7 (3-10)	8.6±1.8 9 (4-18)	0.006
	At 24 hour	7.4±2.1 8 (3-10)	8.9±1.5 9 (4-10)	<0.001
	At 48 hour	7.4±2.3 7 (3-10)	9.1±1.2 9 (5-10)	0.016
IBFAT score of the infant	First feeding	9.4±2.6 10 (3-12)	9.9±2.4 11 (0-12)	0.345
	At 12 hours	8.7±2.0 8.5 (4-12)	9.9±2.6 11 (0-12)	0.001
	At 24 hour	9.4±2.2 10 (3-12)	10.5±2.2 11 (0-12)	0.002
	At 48 hour	10.0±2.6 11.5 (5-12)	10.9±2.1 11 (5-17)	0.559
IBFAT score of the mother	First feeding	1.7±0.8 2(0-3)	2.1±0.8 2 (0-3)	0.014
	At 12 hours	1.3±0.9 1 (0-3)	2.1±0.9 2 (0-3)	<0.0001
	At 24 hour	1.3±1.0 1 (0-3)	2.2±0.8 2 (0-3)	<0.0001
	At 48 hour	1.7±1.2 1.5 (0-3)	2.3±0.7 2 (1-3)	0.087
BSES-SF	First feeding	52.3±8.2 52 (39-66)	58.9±7.1 59 (35-70)	<0.001
	At 12 hours	55.0±8.5 55.5 (31-66)	60.9±6.6 62 (35-70)	0.001
	At 24 hour	56.0±10 59 (30-69)	62.8 65 (42-70)	<0.001

**Table 2.** Receiver operating curve (ROC) analysis of LATCH, IBFAT and BSES-SF scores in predicting ≥10% weight loss

		AUC	95 % CI	Cut Off Value	Sensitivity	Specificity
LATCH scores.	First feeding	0.635	0.553-0.712	6	41,67	77,95
	At 12 hours	0.673	0.592-0.747	7	54.17	74.8
	At 24 hours	0.727	0.649-0.796	8	66.67	74.8
	At 48 hours	0.718	0.566-0.841	7	58.33	88.57
IBFAT score of the infant	First feeding	0.559	0.476-0.640	6	20.83	90.55
	At 12 hours	0.712	0.632-0.782	10	83.3	58.3
	At 24 hours	0.689	0.608-0.762	11	91.7	40.2
	At 48 hours	0.528	0.376-0.677	8	25	94.4
IBFAT score of the mother	First feeding	0.645	0.563-0.721	1	37.5	82.7
	At 12 hours	0.741	0.663-0.808	1	66.7	78
	At 24 hours	0.752	0.675-0.819	1	58.3	84.3
	At 48 hours	0.657	0.502-0.790	1	50	88.2
BSES-SF score	First feeding	0.733	0.655-0.802	54	70.8	75.6
	At 12 hours	0.723	0.645-0.793	64	91.7	42.5
	At 24 hours	0.731	0.653-0.800	61	75	65.4
		0.748	0.598-0.864	56	58.3	91.4

**Table 3.** Pairwise comparisons for ROC curves

p*	First feeding	At 12 hour	At 24 hour	At 48 hour
LATCH-IBFAT	0.1815	0.3697	0.5457	0.0957
LATCH-IBFAT (mother)	0.8668	0.2076	0.6861	0.5883
LATCH-BSES-SF	0.1838	0.4682	0.9491	0.8075
IBFAT-IBFAT(mother)	0.1306	0.5514	0.2230	0.0789
IBFT-BSES-SF	0.0476	0.8412	0.4561	0.0191
IBFAT (mother)-BSES-SF	0.2858	0.0634	0.7408	0.2704

\*Delong et. al., 1988

## Discussion

Despite the benefits of breastfeeding for the mother and infant, studies reported increased incidence of hypernatremic dehydration in exclusively breastfed infants [23-25]. In a previous study the excess weight loss was observed as 7.7% and hypernatremia as 35% of



686 breastfed term infants [5]. Another study reported a dehydration rate of 2.4% among 2.788 breastfed term infants [26]. In our study, we observed excess weight loss in 24 of exclusively breastfed infants (15.9%). Although hypernatremia ( $>145$  mEq/L) was noted in 5 (29.2%) of 24 infants with dehydration, only 3 (12.5%) infants had a serum sodium level  $\geq 150$  mEq/L. The rate of hypernatremic dehydration in whole study group was 3.3%.

When we analyze the previous studies, high LATCH scores in the first day of life were reported to be associated with high breastfeeding rates at 6 weeks [17]. Riordan et al. [17] reported that low LATCH scores were associated with nipple and breast discomfort and this resulted in early weaning. Kumar et al. [11] assessed LATCH scores once every 8 hours on day 1 and once daily thereafter, and reported that mothers who had a LATCH score  $\geq 9$  at 16 to 24 hours were 1.7 times more likely to be breastfeeding at 6 weeks as compared to those with lower LATCH scores. The authors recommended support and close follow-up for those with low LATCH scores [11]. In another study, It has been shown that low LATCH scores are resulted from nipple and breast discomfort and that this causes early weaning [27]. Therefore, it is recommended that the underlying reason should be investigated breastfeeding success can be increased by eliminating the underlying reasons.

Our present study is the first to assess the role of LATCH and IBFAT assessment tools in predicting excess weight loss in the early neonatal period. The LATCH and IBFAT scores has been significantly low in infants with high rate of weight loss and these test could be used as an indicator. However the sensitivity and specificity of these tests are quite low and the negative predictivity is high which leads us to define mothers with high scores before discharge in order not to prolong hospital stays. On the other hand, the mother infants dyads with low scores should be follow up very closely.

To our knowledge, this is the first study to evaluate the role of LATCH and IBFAT assessment tools in predicting excess weight loss in the early neonatal period. Assessment of mother/infant dyads using breastfeeding assessment tools may enable the detection and close monitoring of infants at risk for inadequate breastfeeding. Moreover, mother/infant dyads that achieve higher scores in these tests can be discharged earlier, avoiding unnecessary hospitalization.

## Declaration of conflicting interests

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

## References

1. Olguner M, Hakguder G, Ates O, Caglar M, Ozer E, Akgur FM. Urinary trypsin inhibitor present in fetal urine prevents intraamniotic meconium-induced intestinal damage in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1407-12.
2. Livingstone VH, Willis CE, Abdel-Wareth LO, Thiessen P, Lockitch G. Neonatal hypernatremic dehydration associated with breast-feeding malnutrition: a retrospective survey. *CMAJ* 2000; 162: 647-52
3. Cohn A. A simple method for assessing if weight loss is greater or less than 10%. *Arch Dis Child* 2005 Jan; 90: 88.
4. Laing IA, Wong CM. Hypernatraemia in the first few days: is the incidence rising? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002 Nov; 87: F158-F162.
5. Manganaro R, Mami C, Marrone T, Marseglia L, Gemelli MJ. Incidence of dehydration and hypernatremia in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 2001 Nov; 139: 673-5.
6. Oddie S, Richmond S, Coulthard M. Hypernatraemic dehydration and breast feeding: a population study. *Arch Dis Child* 2001 Oct; 85: 318-20.
7. Gabriel Konetzny & Hans Ulrich Bucher & Romaine Arlettaz. Prevention of hypernatraemic dehydration in breastfed newborn infants by daily weighing. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 815-8
8. Iyer NP, Srinivasan R, Evans K, Ward L, Cheung WY, Matthes J. Impact of an early weighing policy on neonatal hypernatremic dehydration and breast feeding. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 297-9.
9. Bhat SR, Lewis P, David A, Liza SM. Dehydration and hypernatremia in breast-fed term healthy neonates. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 39-41.
10. Tarcan A, Tiker F, Vatandaş NS, Haberal A, Gürakan B. Weight loss and hypernatremia in breast-fed babies: frequency in neonates with non-hemolytic jaundice. *J Paediatr Child Health* 2005 Sep-Oct; 41:484-7.
11. Kumar SP, Mooney R, Wieser LJ, Havstad S. The LATCH scoring system and prediction of breastfeeding duration. *J Hum Lact* 2006; 22: 391-7.
12. Davanzo R, Cannioto Z, Ronfani L, Monasta L, Demarini S. Breastfeeding and neonatal weight loss in healthy term infants. *J Hum Lact* 2013 ;29: 45-53.
13. Chantry CJ, Nommsen-Rivers LA, Peerson JM, Cohen RJ, Dewey KG. Excess weight loss in first-born breastfed newborns relates to maternal intrapartum fluid balance. *Pediatrics* 2011; 127: 171-9.

14. Matthews MK. Developing an instrument to assess infant breastfeeding behaviour in the early neonatal period. *Midwifery* 1988; 4: 154-65.
15. Adams D, Hewell S. Maternal and professional assessment of breastfeeding. *J Hum Lact* 1997; 13: 279-83.
16. Riordan JM, Koehn M. Reliability and validity testing of three breastfeeding assessment tools. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1997;26:181-7.
17. Riordan J, Bibb D, Miller M, Rawlins T. Predicting breastfeeding duration using the LATCH breastfeeding assessment tool. *J Hum Lact* 2001; 17: 20-3.
18. Altuntas N, Turkyilmaz C, Yildiz H, et al. Validity and reliability of the infant breastfeeding assessment tool, the mother baby assessment tool, and the LATCH scoring system. *Breastfeed Med* 2014; 9: 191-5.
19. Dennis CL, Faux S. Development and psychometric testing of the Breastfeeding Self-Efficacy Scale. *Res Nurs Health* 1999; 22: 399-409.
20. Dennis CL. The breastfeeding self-efficacy scale: psychometric assessment of the short form. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003; 32: 734-44.
21. Aluş Tokat M, Okumuş H, Dennis CL. Translation and psychometric assessment of the Breast-feeding Self-Efficacy Scale-Short Form among pregnant and postnatal woman in Turkey. *Midwifery* 2010; 26: 101-8.
22. Jensen D, Wallace S, Kelsay P. LATCH: a breastfeeding charting system and documentation tool. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1994; 23: 27-32.
23. Rowland TW, Zori RT, Lafleur WR, Reiter EO. Malnutrition and hypernatremic dehydration in breast-fed infants. *JAMA* 1982; 247: 1016-7.
24. Smith RG. Severe hypernatremic dehydration in a newborn infant. *Paediatr Child Health* 1998; 3: 413-5.
25. Kaplan JA, Siegler RW, Schmunk GA. Fatal hypernatremic dehydration in exclusively breast-fed newborn infants due to maternal lactation failure. *Am J Forensic Med Pathol* 1998; 19: 19-22.
26. Konetzny G, Bucher HU, Arlettaz R. Prevention of hypernatraemic dehydration in breastfed newborn infants by daily weighing. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 815-8.
27. Scott JA, Binns CW. Factors associated with the initiation and duration of breastfeeding: a review of the literature. *Breastfeed Rev* 1999; 7: 5-16.

Corresponding Author: Nilgün Altuntaş, Yıldırım Beyazıt University, Yenimahalle Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Batıkent, Yenimahalle, Ankara, Turkey  
E-mail: nilgunaltuntas@hotmail.com

## Diş hekimliğinde kullanılan büyütme sistemleri: derleme\*

### *Magnification devices in dentistry: a review\**

İnci Rana Karaca, Mert Gündoğdu

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

“Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery, 24th International Scientific Congress, 23-27 May, Bodrum” da poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 16.08.2017

Kabul Tarihi: 14.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.334951

### Öz

Diş hekimliğinde kullanılan büyütme sistemleri, bileşik büyüteçler, Galilean büyüteçler, prizmatik büyüteçler, ve cerrahi operasyon mikroskoplarına varan çeşitlilikler göstermektedir. Bileşik büyüteçlerde yakınsak (konverjan) mercekler belirli bir düzene göre yerleştirilir. Galilean tipi büyüteçler, bileşik büyüteçlere göre daha ucuz, kullanımı kolay ve hafiftir. Büyütme oranının limitli olması ve görüş alanının çevresel kısmının bulanık olması bu büyüteçlerin dezavantajıdır. Prizmatik büyüteçlerde ise büyütme oranı ve alan derinliği artmıştır ve daha uzun çalışma mesafesi sağlayarak görüş alanını arttırmaktadır. Büyütme aralığı x1.5 ile x6 arasında değişmektedir. Cerrahi mikroskoplar, dental büyüteçler ile karşılaştırıldığında daha üstün büyütme gücü ve optik performans sunar. Cerrahi mikroskopların önemli avantajları ise odaklamanın veya büyütmedeki değişikliklerin işlem sırasında yapılabilir olması, ışığın verildiği ve görüntünün alındığı kaynak aynı olduğu için gölge oluşmamasıdır. Daha net ve büyütülmüş bir görüntü, eksizyonel işlemlerde, sinir cerrahisinde, yumuşak doku greftlemesi gibi işlemlerde fayda sağlamaktadır. x16'dan daha büyük, x32 veya x40 büyütmeye sahip mikroskoplar genellikle tanı amacıyla kullanılmaktadır. Cerrahi sırasındaki tespit edilmesi zor olan bulgular bu tip mikroskoplar ile teşhis edilebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Büyütme sistemleri, dental mikroskop, dental büyüteç, mikrocerrahi, prizmatik büyüteçler

### Abstract

Magnifying systems in dentistry, range from compound loupes to prism telescopic loupes and vast variety of surgical microscopes. Compound loupes have an array of convergent multiple lenses. Galilean loupes are lightweight, cheap and are simple to operate while compared to other compound loupes. Their only disadvantages are limited magnification and a blurry peripheral border of the visual field. Prismatic loupes provide better magnification, wider depths of field. This also ensures the users to have long working distances and if compared with other loops they have larger fields of view. The ranges of magnification of these loupes are around 1.5x to 6x. The surgical microscopes provide much greater magnification, higher optical performance when matched with normal dental loupes. The advantages of surgical microscopes are that the focusing or the changes in magnification can be done real time. Objective lens and illumination is in par with the viewer's line of vision, consequently, the surgical spot will be lightened and the surgeon avails a shadow-free clear vision. The powerful magnifications that are more than 16x, in some instances as high as 32x or 40x, are commonly used for diagnostic purposes. Intra-surgical examinations and some type of “difficult-to-detect” findings are located using such microscopes.

**Keywords:** Magnification devices, dental microscope, dental loupes, microsurgery, prismatic loupes

## Giriş

Diş hekimliği pratiğinde, el becerisi ve yeteneğin rolü büyüktür. Cerrahi alanında keskin görüş çıplak gözle kısımlen sağlanabilir ancak büyütme sistemleri ile bu keskinlik birkaç katına çıkarılabilmektedir. Dental mikroskopik büyütme sistemleri diş hekimliğinde çığır açmıştır. Büyütme sistemlerinin gelişmesiyle beraber, geleneksel diş hekimliğinden mikrocerrahi alanına yönelme başlamıştır. Neredeyse tüm diş hekimliği branşları bu mikroskopik cihazları kullanmaya başlamıştır [1]. Yeni mikrocerrahi tekniklerinin, geleneksel diş hekimliği tekniklerine kıyasla belirgin avantajları bulunmaktadır. Yeni metotta doku travmasının azaltılması ve yara yüzeyinin pasif olarak kapatılması konularında iyileşmeler sağlanmıştır. Bu da doku iyileşmesini hızlandırmıştır [1,2]. Diş hekimliğinde, büyütme sistemlerinin hangi alanlarda kullanılacağına dair yapılan araştırmalar hala yetersiz olup, bu konudaki yayın sayısı azdır. Ancak, büyütme sistemleri operatif işlemlerde sıkça kullanılmakta olup, bu konuda yeterli sayıda makale bulunmaktadır [3,4]. Bu makale, çeşitli alanlarda kullanılan büyütme sistemlerini ve büyütme sistemlerinin temel prensipleri hakkında bilgi vermektedir.

## Tarihi Gelişim ve Terminoloji

### Tarihçe

Mikrocerrahi işlemleri için büyütme sistemleri kullanımı yıllardır varolan bir kavramdır. Tıptaki ilk büyütme sistemleri 19. yüzyılın sonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Buna rağmen ilk operasyon mikroskobu olan OPMI 1 1950 yılında tanıtılmıştır. Carl Zeiss tarafından icat edilen ve pazarlanan bu cihaz, eş eksenli (coaxial) aydınlatma sistemi ve stereoskopik (3 boyutlu) görüntüleme özelliklerine sahipti. Ancak bu cihaz uzun odak noktası ve pratik olmaması sebebiyle yeterli ilgiyi görmemiştir. 1978 yılında Apotheker ve Jako diş hekimliğinde kullanılan ilk mikroskobu geliştirmiştir [5]. Endodonti alanında, 90'lı yılların başından bu yana mikroskop kullanılmaktadır [6]. Periodontoloji alanında ise 1992 yılından bu yana kullanılmaktadır [4]. Konuyu daha iyi kavramak için, mikrocerrahi ile ilgili terminoloji ve büyütme sistemleri hakkında fikir sahibi olunmalıdır.

## Terminoloji

**Mikrocerrahi:** Büyütme sistemi olarak mikroskop kullanılarak yapılan cerrahi prosedür, mikrocerrahi olarak adlandırılmaktadır [7].

**Büyütme:** Bir objeyi, modeli veya görüntüyü büyütürken, ayrıntıları daha kolay görünür hale getirmektir [8].

Büyüteçlerin aksine, cerrahi operasyon mikroskoplarının büyütme oranları değiştirilebilmektedir [1].

**Çalışma Mesafesi:** Operatörün göz düzlemi ile işlem yapılan yüzey arasındaki mesafedir. Çalışma mesafesi hesaplanmasında mikroskobun ön merceği ile çalışma sahasının arasındaki mesafe dikkate alınır. Daha uzun çalışma mesafesi, daha konforlu çalışma sunar [1].

**Alan Derinliği:** Operatörün uygun çalışma mesafesinde görsel netliği koruyarak çalışabildiği menzildir [1].

**Alan Genişliği:** Buna sıklıkla görüş alanı denir. Operatörün büyütme cihazı kullanarak yaptığı işlem sırasında görüldüğü alanın enini ve boyunu ifade eder [9].

**Eğilme açısı:** İşlem sırasında operatörün gözlerinin, operasyon yapılan alanla olan açısıdır. Eğilme açısı 15 derece ile 44 derece arasında değişebilir [9].

## Mikrocerrahi Prensipleri

### Mikrocerrahinin Üç Ana Unsuru [2]:

- Operatörün motor yeteneklerini, dolayısıyla, cerrahi becerisini geliştirir.

- Yara kenarlarının, tam olarak primer pozisyona getirilip, mikrosütürleme yapılmasına olanak vererek, yaranın gerilimsiz olarak kapatılması sağlanır.

- Daha küçük insizyonlarla cerrahi alanın küçültülebilmesi ve böylece doku travmasının en aza indirilmesini sağlar.

Mikrocerrahi sırasında istemeyen fizyolojik tremor oluşması, doğal ve yaygındır. Bu tremorlar, istenmeyen el ve parmak hareketlerine sebep olacaktır. İşleme engel olabilecek tremorların önüne geçebilmek için hekimin dikkati dağınık olmamalıdır. İşlem sırasında vücut postürü düzgün olmalı, sağlam bir şekilde durmalıdır. Operatörün bu faktörlere önem göstermesi, işlemin başarısı açısından hayati öneme sahiptir [10]. Cerrahi işlem sırasında mikrocerrahin sabırlı olması ve dikkatli çalışması işlemin başarılı olmasında önemli faktörlerdir [11].



## Mikrocerrahide Kullanılan Büyüteç Çeşitleri

Günümüzde diş hekimlerinin kullanımına sunulan birçok büyütme sistemi alternatifi bulunmaktadır. Bu sistemler, basit büyüteçlerden, karmaşık prizmatik büyüteçlere ve cerrahi operasyon mikroskoplarına varan çeşitlilikler göstermektedir. Her büyütme sisteminin kendine özgü avantajları ve dezavantajları[kısıtlamaları] vardır. Genel olarak bu büyüteçler iki monoküler parçadan oluşur. Her bir büyüteç yana yana yerleştirilmiş mercekler içermektedir [12,13].

Büyüteç Çeşitleri [12]:

- Basit Büyüteçler
- Bileşik (compound) Büyüteçler
- Galilean Büyüteçler
- Prizmatik Büyüteçler
- Merceklerin tasarımı ve yapım tekniğine göre büyüteçlerin bulunduğu kategoriler çeşitlilik göstermektedir [1].

**Basit Büyüteçler:** Basit büyüteçler yan yana bir çift pozitif menisküs mercek içerir. Her merceğin iki yansıtıcı yüzeyi bulunmaktadır. İlk yansıma ışık merceğe girerken, ikincisi ise ışık mercekten ayrılırken meydana gelir. Basit büyüteçlerdeki büyütme oranı, merceğin çapı ya da kalınlığı artırılarak yükseltilebilir. Bu büyüteç türünün ağırlığı ve büyüklüğü, diş hekimliğinde kullanımını kısıtlamaktadır ve diş hekimliğinde kullanımı bulunmamaktadır [10].

**Bileşik (compound) Büyüteçler:** Bileşik büyüteçlerde, yakınsak (konverjan) mercekler belirli bir düzene göre yerleştirilir. Bu merceklerin aralarındaki hava boşlukları, büyüteçlerin ışığı kırma gücünü, büyütme oranını, çalışma mesafesini ve alan derinliğini artırır. Klinik ihtiyaçlara göre merceklerin arasındaki mesafe ayarlanabilir. Dental büyüteç seçimi sırasında rengi değiştirmeyen (akromatik) bileşik mercekler seçilmesine özen gösterilmelidir. Akromatik mercekler renklerin mükemmel görünmesini sağlayacaktır [12].

**Galilean Büyüteçler:** Galilean tipi büyüteçler, bileşik büyüteçlere göre daha ucuz ve kullanımı kolaydır. Bu büyüteçler sadece 2 veya 3 mercekten oluştukları için ucuz ve hafiftir. Büyütme oranının limitli ( $x2.5 - x3.5$ ) olması ve görüş alanının çevresel kısmının bulanık olması bu büyüteçlerin dezavantajıdır [2,3]. (Resim 1) [14].



**Resim 1.** Galilean Büyüteç (Keeler Galilean Hi-Res 2.5x). [14]

**Prizmatik Büyüteçler:** Prizmatik büyüteçler, isminden de anlaşılacağı gibi, prizmalardan oluşur ve bu tip büyüteçler üzerindeki prizmalar yardımıyla ışığı kırar. Bu büyüteç çeşidine çatı veya Schmidt prizmaları da denilmektedir. Bu prizmalar, merceklerin arasında karşılıklı aynalar kullanılarak ışığın yolunu uzatır. Böylelikle büyütme oranı ve alan derinliği artmış olur. Ayrıca daha uzun çalışma mesafesi sağlayarak görüş alanını artırır. Bu özelliklerinden dolayı, günümüzde piyasadaki en gelişmiş büyütme cihazlarıdır. Büyütme aralığı  $x1.5$  ile  $x6$  arasında değişmektedir. Diş hekimleri genellikle  $x2.5 - x3.5$  aralığını, periodontologlar ve oral cerrahlar, klinik pratikte  $x3.5 - x4.5$  arasını, hassas çalışma gerektiren dokularda ise  $x5.5 - x6.5$  arasını kullanmaktadır [11]. (Resim 2)



**Resim 2.** Prizmatik büyüteç (ZEISS EyeMag Smart x2.5) (Anabilim dalımızda kullanılan prizmatik büyüteç örneğidir)

## Cerrahi mikroskoplar

Cerrahi mikroskoplar, normal dental büyüteçler ile karşılaştırıldığında daha üstün büyütme gücü ve optik performans sunar. Diş hekimliği için tasarlanmış cerrahi mikroskoplar Galilean optik sistemini kullanır. Paralel optik aks oluşturma amacıyla binoküler görüş aparatıyla karşılıklı çalışan prizmalar kullanılır. Galilean optik sistemi sayesinde kullanıcılar gözlerinde rahatsızlık duymadan üç bo-

ytulu görüntü elde edebilir. Alan derinliği ve görüş alanı özellikleri de oldukça gelişmiştir [6]. Cerrahi mikroskopların önemli avantajlarından biri de odaklamanın veya büyütmedeki değişikliklerin işlem sırasında yapılabiliyor olmasıdır. Diş hekimi, operasyon sırasında büyütme oranını istediği gibi ayarlayabilmektedir. Bunun yanı sıra, cerrahi mikroskobun başka bir avantajı da, objektif mercekten, bir ışık kaynağı ile hedefin aydınlatılabilmesi ve böylece ışığın verildiği ve görüntünün alındığı kaynak aynı olduğu için gölge oluşmamasıdır [15,16]. Cerrahi mikroskoplar, büyütme oranı değiştirici, ışık kaynakları, binoküler tüpler ve göz parçası içermektedir. Mikroskop, yere, duvara, veya tavana sabitlenebilmektedir [9]. Daha yüksek büyütme oranlı mikroskoplar, operatörün işini kolaylaştırdıkları için daha fazla talep görmektedir. Bilekler ve parmaklar gibi mikromotor kasların ve eklemlerin kontrolü, mikrocerrahi işlemler için büyük önem taşımaktadır. Bu kontrolü sağlamak için operatörün dirsekleri ve omuzları işlem sırasında stabil olmalıdır. Leonard ve ark. [10] yaptıkları çalışmada, operatörün, mikroskop kullanmadan, 1-2 mm ölçüsünde hareketler yaptığını, mikroskop ile x20 büyütme altında ise bu hareketlerin, 10-20 mikron aralığına düştüğünü bildirmişlerdir. Kayda değer diğer bir gözlem ise, işlem sırasında hassasiyetin, operatörün ellerine ve parmaklarına bağlı olmadığı, aksine, hassasiyetin operatörün görüşüyle ilgili olduğudur [10]. x16'dan daha büyük, x32 veya x40 büyütmeyle sahip mikroskoplar genellikle tanı amacıyla kullanılmaktadır. Böylelikle en küçük ayrıntı bile incelenebilmektedir. Cerrahi sırasındaki tespit edilmesi zor olan bulgular bu tip mikroskoplar ile teşhis edilebilmektedir. Ancak, böylesine yüksek büyütmenin de kendine özgü olumsuzlukları vardır. Odaklanılan bölgedeki alan derinliği öylesine azalmaktadır ki operatör, gözleminde yorgunluk hissedebilmektedir [17].

### **Cerrahi Mikroskop Kullanımı Sırasında Sıkça Yapılan Hatalar**

Yüksek büyütme ile çalışıldığında, rahatsızlık duyulmasının sebebi, genellikle görüş alanının daralması ve alan derinliğinin azalmasıdır. Buna bağlı olarak, geniş bir alanda çalışmak, yüksek büyütme oranı sebebiyle işlemi daha karmaşık ve zor hale getirerek, problemlere yol açabilmektedir. Bu gibi durumlarda, daha az büyütme oranıyla çalışmak (x4 – x7) daha

idealdir. Papil koruma gibi operasyon sahasının daha ayrıntılı görülmesi istenen durumlarda ise 10x – 15x gibi daha yüksek büyütmeyle çalışılmak daha uygundur [18].

Her cerrahi işlemde, cerrahi prosedürü gerçekleştiren bir cerrah ve cerraha yardımcı olan asistan bulunur. Cerrahi işlem sırasında işlemin bölünmemesi ve devamlılığı sağlanmalıdır. İşlemin kusursuz seyretmesi ve pratiklik açısından ikinci bir asistan, aletlerin temini ve düzenlenmesi konusunda yardımcı olabilir [19].

### **Mikrocerrahinin Diş Hekimliğinde Kullanımı**

Diş hekimliğinde kullanılan cerrahi mikroskopların neredeyse tamamı üç boyutlu görüntü verir ve eş eksenli (coaxial) aydınlatma içerir. Büyütme ve görüş netliği, bu mikroskopları diş hekimliğinde çeşitli karmaşık işlemler için ideal ve kullanışlı hale getirmektedir. Mikroskopların büyütme yeteneği büyük oranda merceğin kalitesine ve odaklanma mesafesine bağlıdır. Merceğin odaklanma mesafesi ne kadar kısa olursa, elde edilen büyütme oranı o kadar fazla olacaktır [17].

Diş hekimleri aynı pozisyonda uzun süre çalıştıkları için sırt ağrısı yaşamaktadır. Cerrahi mikroskoplar, diş hekimlerinin uygun pozisyonda çalışmalarını sağlaması sebebiyle, fiziksel konforu artırır ve yorgunluk hissini en aza indirir [1].

**Endodonti:** Diş hekimliğinde cerrahi mikroskopları ilk keşfeden bölüm endodontidir. Endodontistler günlük pratikte, hem geleneksel, hem de cerrahi endodontide cerrahi mikroskop kullanmışlardır. Mikroskoplar endodontide, kırık alet çıkarılması, retrograd dolgu yapılması, kalsifiye kanalların açılması ve pulpa odası kanallarının bulunması gibi işlemlerde kullanılmaktadır [20].

Uygun teknikle mikroskop kullanımı, endodontistin, kanalların karmaşık yapısını tespit etmesine ve bu yapının üstesinden gelmesine, güvenli bir şekilde yardımcı olur. Ayrıca mikroskop kullanımı, daha önce büyütme cihazlarının yardımı olmadan çözülmesi mümkün olmayan karmaşık klinik problemlerin çözümünü de kolaylaştırmaktadır [21].

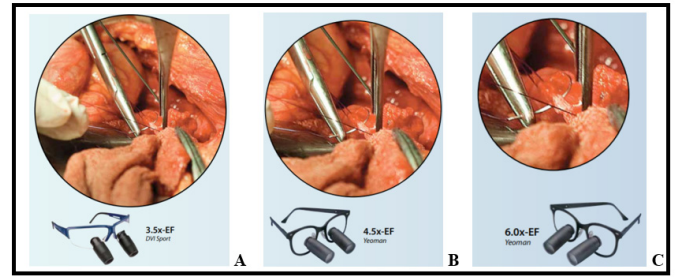
**Periodontoloji:** Prizmatik büyüteçler ve cerrahi mikroskoplar gibi büyütme cihazları, periodontal cerrahiye önemli değişimler getirmiştir. Daha iyi büyütmeyle çalışmak operasyonu daha basit ve minimal invaziv hale getirmiştir. Mikrocerrahiyle yapılan işlemin son görünümü,

geleneksel yöntemle yapılan operasyona göre daha üstündür. Büyütme kullanılarak yapılan daha küçük insizyonların daha çabuk iyileşeceği ve postoperatif ağrının daha az olacağı inkâr edilemez bir gerçektir [22]. İnsizyonlar ve flap kaldırma işlemleri daha hassas yapılabilmektedir. Cerrah, büyütme ile daha temiz ve pürüzsüz kök yüzeyi elde etmektedir. Ayrıca, büyütme ile yara kenarları birebir kapatılabilmekte, bu da iyileşmeyi olumlu yönde etkilemektedir. Mikrocerrahi prensipleri; rezektif cerrahide, rezektif ve periodontal cerrahinin birlikte uygulandığı durumlarda ve rejeneratif işlemlerde, çekimler ve soket koruma prosedürlerinde, sinüs augmentasyonu ve tamirlerinde, biyopsi ve daha büyük yumuşak doku greftleme işlemlerinde uygulanabilmektedir. Andrade ve ark. Makro ve mikrocerrahi karşılaştırdıkları, koronale kaydırılan flap tekniği ile kök yüzeyinin, mine matriksi türevleriyle kaplanması çalışmasında, mikrocerrahiyle opere edilen kontrol grubunda daha geniş ve kalın keratinize dişeti oluştuğunu saptamışlardır [23]. Mikrocerrahi aletleri ve büyütme sistemleri, daha küçük insizyonlar ile geniş görüş alanı sağladıkları için cerraha yardımcı olurlar ve böylece minimal invaziv işlemler gerçekleştirilir [24].

**Protez:** Büyütme cihazları, sabit protetik diş tedavilerinde, diş preperasyonunda ve final restorasyonun kontrolü için kullanılırlar [25]. Leiknius ve Geissberger [26], bu konu hakkında yaptıkları çalışmada, büyütme kullanımının olumlu etkileri olduğunu gözlemlemişlerdir. Düşük büyütme teleskopik büyüteçler kullanan diş hekimliği öğrencilerinin, diş kesiminde ve laboratuvar işlemleri sırasında daha az hata yaptıklarını belirtmişlerdir. Büyütme sistemi kullanmayan kontrol grubuna oranla, büyütme sistemi kullanan grup yarı yarıya daha az hata yapmıştır. Çalışmada, büyütme sistemlerinin prova sırasında ve final restorasyonun uyumunun gözlenmesinde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Büyütme sistemleri, alçı modellerin işlenmesi sırasında hassasiyeti olumlu etkilemesi ve protetik diş tedavisinin kalitesini artırması sebebiyle diş teknisyenleri tarafından kullanımının faydalı olacağı kanıtlanmıştır [25].

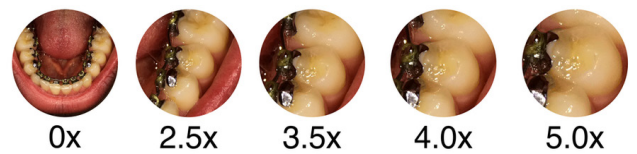
**Oral Cerrahi:** Oral ve maksillofasiyal cerrahide, klinik ve operasyonel avantajları sebebiyle, mikrocerrahi sıklıkla kullanılmaktadır. Daha net ve büyütülmüş bir görüntü,

gömülü diş operasyonları ve yapışık dişeti miktarını arttırmak için yapılan yumuşak doku greftlemesi işlemlerinde büyük öneme sahiptir. Ağızdaki sinirlere gelen travmalar ve ağızdaki lezyonlar mikroskop kullanılarak daha iyi tedavi edilebilmektedir [27]. Kato ve ark. [28] yaptıkları çalışmada yarık dudak damak onarımında cerrahi büyüteç ve mikroskop kullanımını karşılaştırmışlar, her ikisinin de bu operasyonlarda başarıyla kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Alt molar ve premolar seviyesinde cerrahi tedavi yapıldığı sırada veya üçüncü molar çekimi sırasında lingual flebe gereken önem verilmez ise, lingual sinir ve alt dental sinirlere hasar vermek olasıdır. Mikrocerrahi ve yüksek derecede büyütme kullanılarak bu problemin üstesinden gelinbilir [1]. (Resim 3) [29].



**Resim 3.** Cerrahi alanında kullanılan prizmatik büyüteçlerin farklı büyütme oranları (A: DVI Sport 3.5x-EF, B: Yeoman 4.5x-EF, C: Yeoman 6.0x-EF; Designs for Vision, Inc.) [29]

**Ortodonti:** Daha iyi ve büyütülmüş bir görüntü ortodonti için büyük öneme sahiptir. Ortodontistler, küçük braket sistemleri, lingual apareyler, kendi kendine bağlanma sistemli ve seramik braketler için büyütme sistemleri kullanılmaktadır. Daha ergonomik ve daha iyi büyütme araçları kullanıldığında, hasta bakımı iyileşmektedir [30]. (Resim 4) [31]. Yeni teknikle, mikrocerrahi kullanılarak piezo cerrahi işlemlerle kemik kesileri ve monokortikal diş dislokasyonu yapılmış ve bu da tedavinin süresini %65-70 oranında azaltmıştır [32].



**Resim 4.** Lingual braket uygulanan bir vakada çeşitli büyütme oranlarının karşılaştırılması [31]

## Sonuç

Cerrahi işlemlerde mikroskop kullanılması, üstün bir hassasiyet sağlamaktadır. Cerrahi mikroskop kullanımı, diş hekimliğinde devrimsel değişimlere sebep olmuş ve yeni nesil diş hekimleri için yeni ufuklar açmıştır. Mikrocerrahide, tedavi için önemli noktalar, hassasiyet, kanama kontrolü, ve en az doku hasarıdır. Bu sebeple büyütme yardımı ile yapılan mikrocerrahi, diş hekimliğinde hayati rol oynamaktadır. Bununla birlikte, yeni teknolojiyi kullanırken, eğitim ve tecrübe eksikliği fizyolojik tremorlara sebep olabilmekte ve bu da yanlış insizyonlar yapılmasına ve hatalı suture atılabilmesine vs. sebep olabilmektedir. Tekniğin çok önemli olduğu bu işlemler başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.

Sonuç olarak; mikrocerrahinin klinik kullanım alanı, operatörün tecrübesiyle gelişen, ergonomik çalışma prensiplerini, büyütme sistemlerini ve teknolojik gelişmeleri kendine rehber alan bir tedavi prensibidir.

## Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

## Kaynaklar

1. Mallikarjun SA, Devi PR, Naik AR, Tiwari S. Magnification in dental practice: How useful is it? *J Health Research Rev* 2015;2:39-44.
2. Hegde R, Vivek H. Magnification-enhanced contemporary dentistry: Getting started. *Journal of Interdisciplinary Dentistry* 2016;6:91-100.
3. Perrin P, Eichenberger M, Neuhaus KW, Lussi A. Visual acuity and magnification devices in dentistry. *Swiss Dent J* 2016;126:222-35.
4. Burkhardt R, Hürzeler MB. Utilization of the surgical microscope for advance plastic periodontal surgery. *Pract Periodont Aesthet Dent* 2000;12:171-80.
5. Apothekar H, Jako GH. A microscope for use in dentistry. *J Microsurg* 1981;3:7-10.
6. Kersten DD, Mines P, Sweet M. Use of the microscope in endodontics: Results of a questionnaire. *J Endodont* 2008;34: 804-7.
7. Burkhardt R, Lang NP. Periodontal plastic microsurgery. *Clin Periodont Implant Dent* 2008;5:1029-44.
8. Sudhakar P, Satish M, Rao R. Minimally invasive surgery-A Zenith forte in periodontal therapy. *Imperial J Interdisc Research* 2017;3:2149-54.
9. Prabhathi G. Periodontal microsurgery: A review. *J Dent Med Scis* 2014;13:12-7.
10. Leonard S, Tibbetts LS, Shanelec DA. Principles and practice of periodontal microsurgery. *Int J Microdent* 2009;1:2-12.
11. Ming FS, Yu-Chuan P. Introduction to microsurgery and training. In: Abd El Salam El Askary, editors. *Practical periodontal plastic surgery*. Iowa USA: Blackwell Munksgaard 2006.p.4-21.
12. Christensen GJ. Magnification in dentistry-Useful tool or another gimmick? *JADA* 2003;134:1647-50.
13. James T, Alan SMG. Magnifying loupes in modern dental practice: An update. *Dental Update* 2010;37: 633-6.
14. <http://keeler.co.uk/>
15. Carlos M. Microdentistry, concept, methods and clinical incorporation. *International J Microdent* 2010;2:56-63.
16. Eichenberger M, Perrin P, Ramseyer ST, Lussi A. Visual acuity and experience with magnification devices in Swiss dental practices. *Operative Dent* 2015;40:142-9.
17. Burkhardt R, Lang NP. Periodontal plastic microsurgery. In: Lang NP, Lindhe J, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Oxford, UK: Wiley Blackwell 2015. p.1029-44.
18. Burkhardt R, Lang NP. Periodontal plastic microsurgery. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T, editors. *Periodontology and Implant Dentistry*. Iowa USA: Blackwell Munksgaard; 2008. 1029-42.
19. Pecora G, Andreana S. Use of dental operating microscope in endodontic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:751-8.
20. Mines P, Loushine RJ, West LA. Use of the microscope in endodontics. A report based on a questionnaire. *Journal of Endodontics* 1999;25:755-8.
21. Kratchman SI. Endodontic Microsurgery. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* 2007;28:324-31.



22. Shanelec DA, Tibbets OS. Periodontal Microsurgery. *J Esthetic Restorative Dent* 2003;15:118-23.
23. Andrade PF, Grisi MF, Marcaccini AM, et al. Comparison between micro- and macrosurgical techniques for the treatment of localized gingival recessions using coronally positioned flaps and enamel matrix derivative. *J Periodont* 2010;81:1572-9.
24. Shanelec DA, Leonard ST. A perspective on the future of periodontal microsurgery. *Periodontol* 2000;11:58-64.
25. Glenn A. The use of extreme magnification in fixed prosthodontics. *Dentistry Today* 2003;22:93-9.
26. Leknius C, Geissberger M. The effect of magnification on the performance of fixed prosthodontic procedures. *J California Dent Assoc* 1995;23:66-70.
27. Labanc JP, Van Bowen RW. Surgical management of inferior alveolar nerve injuries. *Oral & Maxillofacial Surg Clin North Am* 1992;4:425-37.
28. Kato M, Watanabe A, Watanabe S, Utsunomiya H, Yokoyama T, Ogishima S. Cleft lip and palate reappear using a surgical microscope. *Arch Plast Surg* 2017;1-6.
29. <https://www.designsforvision.com/LitPDFs/S-MagLit.pdf>
30. Juggins KJ. Current products and practice the bigger the better: Can magnification aid orthodontic clinical practice? *Am J Orthodont* 2006;33:62-6.
31. <https://www.studentloupescompany.com/compare-loupes.html>
32. Bertossi D, Vercellotti T, Podesta A, Nocini PF. Orthodontic microsurgery for dental repositioning in dental malpositions. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;69:747-53.

Sorumlu Yazar: Mert Gündoğdu, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Bişkek Cad. 82. Sk. No:4, E Blok. Emek, Ankara  
E-mail: gundmert@gmail.com

## Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri

### *Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Type 2 diabetes treatment*

İrfan Karahan<sup>1</sup>, Çağlar Alp<sup>2</sup>, Aşkın Güngüneş<sup>3a</sup>

<sup>1</sup>Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Çorum, Türkiye

<sup>3</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 09.08.2017

Kabul Tarihi: 10.08.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.333690

### Öz

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, diyabet tedavisinde yeni kullanmaya başlanılan ajanlardır. Temel etki mekanizması proksimal renal tübülden glukoz reabsorpsiyonunu engelleyerek üriner glukoz ekskresyonunu arttırmaktır. Kan basıncı ve vücut ağırlığı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Bunun dışında bazı çalışmalarda kardiyovasküler faydaları da olabileceği gösterilmiştir. Başlıca yan etkileri enfeksiyonlar olup diğer yan etkiler ve ilaç yönetimi bu yazıda tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** SGLT-2 inhibitörleri, tip 2 diyabet

### Abstract

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors are new agents which are used in diabetes treatment. Mechanism of action is inhibiting of glucose reabsorption and increasing of urinary glucose excretion from renal proximal tubules. These agents could improve blood pressure and weight gain disorders. Many studies showed some of these agents' benefits on cardiovascular system. Main adverse effects are infections. Drug management and adverse effects were reviewed in this text.

**Keywords:** SGLT-2 inhibitors, type 2 diabetes

### Giriş

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, diyabet tedavisinde son birkaç yıldır kullanımda olan yeni kuşak oral antidiyabetik ilaçlardır. Glukoretikler veya gliflozinler olarak adlandırılan bu ilaçlar, renal proksimal tübüllerde glukoz reabsorpsiyonunu %30-50 azaltır ve insülin aracılı mekanizmalardan bağımsız olarak kan glukoz seviyelerini düşürürler.

SGLT2, proksimal tübülün S1 parçasında bulunan ve gün içinde glomeruler filtrata serbestçe geçen toplam 180 gr civarında glukozun yaklaşık %90'ının reabsorpsiyonunu sağlamakla görevlidir. Kalan %10'luk glukoz da yine proksimal tübülün S3 parçasında bulunan SGLT1 tarafından reabsorbe edilmektedir. SGLT1 ise başlıca intestinal

sistemde olup glukoz ve galaktozun enterositlere Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz yardımı ile taşınmasına aracılık eder.

Diyabette plazma glukoz konsantrasyonu arttığından hem glomeruler filtrasyonla proksimal tubule geçen glukoz yükü artmış hem de paradoksik olarak üriner glukoz reabsorpsiyonu artmıştır. Tip 2 diyabetiklerde SGLT-2 ekspresyonu ve aktivitesinde artış vardır [1, 2].

Dapagliflozin, canagliflozin, ve empagliflozin Avrupa ve ABD de şu an kullanımda olan ajanlar olup [3], diğer yeni SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Kan şekerini düşürücü etkileri kısmen ılımlı düzeylerde olup plasebo ile kıyaslandığında HbA1C değerinde ortalama % 0.4 ile 1.1 arasında düşüşe neden olurlar [4].

SGLT2 inhibitörlerini birbiriyle direk karşılaştıran çalışma olmamakla birlikte metaanaliz sonuçları canagliflozinin 300 mg dozunun dapagliflozinin 10 mg ve empagliflozinin 25 mg dozuna göre HbA1C değerini bir miktar daha fazla düşürdüğünü (ortalama fark -0.2%) göstermektedir [5].

İnsülden bağımsız olarak kan glukoz seviyelerini düşürdükleri için hipoglisemi yapma potansiyelleri düşüktür.

Glukozüri etkileri plazma glukoz konsantrasyonları ile orantılıdır ve düşük plazma glukoz konsantrasyonlarında ihmal edilebilir düzeydedir.

Diğer taraftan, glukotoksisiteyi azaltmalarının beta hücre fonksiyonları üzerine olumlu etkisi vardır. Kilo kaybı ve glukotoksisitedeki azalmanın periferik insülin duyarlılığı üzerine de bir miktar olumlu etkisi vardır.

SGLT2 inhibitörlerinin kan şekerini düşürücü etkileri yanında kan basıncı ve kilo üzerine de olumlu etkileri mevcuttur [4].

Kardiyovasküler etkiler; SGLT-2 inhibitörlerini kullanan hastalarda bu ilaçların kardiyovasküler etkilerinin incelendiği çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmaların çoğuna kardiyovasküler açıdan yüksek risk taşıyan hastalar dahil edildiğinden düşük riskli hastalarda kardiyovasküler güvenirliliği ve etkileriyle ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan toplam 7028 tip 2 diyabetli hastanın dahil edildiği bir çalışmada empagliflozinin 10 ve 25 mg'lık dozları plasebo ile karşılaştırılmış ve 3 yılın sonunda birincil birleşik kardiyovasküler sonlanım noktaları (kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, non-fatal MI ve non-fatal stroke) empagliflozin verilen grupta plaseboya göre daha az sayıda hastada gözlenmiş [6]. Ayrıca kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranı empagliflozin grubunda daha düşük bulunmuş. Plaseboya göre HbA1C düzeyleri empagliflozin grubunda daha düşük (7.8%vs 8.2%) iken hastaların vücut ağırlığında, bel çevresinde, sistolik ve diyastolik kan basıncında ve ürik asit değerinde azalma saptanmış. Bununla birlikte LDL ve HDL kolesterol değerinin empagliflozin alan grupta bir miktar yüksek olduğu görülmüştür. Hemokonsantrasyon nedeniyle HDL- ve LDL-kolesterolde doza bağımlı artma trigliseridde azalma meydana geldiği düşünülmektedir.

Bir diğer çalışmada, kardiyovasküler riski yüksek 10142 tip 2 diyabetli hasta canagliflozin ve plasebo grubuna randomize edilmiş. Ortalama 3.6 yıllık takibin ardından bir birincil birleşik kardiyovasküler sonlanım noktaları (kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, non-fatal MI ve non-fatal stroke) canagliflozin grubunda plasebo grubu-

na kıyasla daha az sayıda hastada gözlenmiş [7]. İlaveten kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranı canagliflozin grubunda daha düşük bulunmuş. Plaseboya kıyasla canagliflozin verilen grupta HbA1C düzeyleri daha düşük iken hastaların vücut ağırlığında, sistolik ve diyastolik kan basıncında azalma olduğu gözlenmiş.

Mikrovasküler sonuçlar- SGLT2 inhibitörlerinin mikrovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Birleşik mikrovasküler sonlanım noktaları (retinal fotokoagülasyon tedavisi başlama, vitreous hemorajisi, diyabet ile ilişkili görme kaybı, nefropati mevcudiyeti veya makroalbuminüriye progresyon, serum kreatin değerinin 2 katına çıkması, renal replasman tedavisine başlama, veya renal hastalığa bağlı ölüm olarak tanımlanan-nefropatinin kötüleşmesi) empagliflozin verilen grupta plaseboya kıyasla daha az sayıda hastada saptanmış [8]. Nefropati üzerine olumlu etkileri multifaktöriyel olmakla birlikte en önemli mekanizmanın empagliflozinin direk renovasküler etkileriyle ilişkili olduğu düşünülüyor.

Sekonder sonlanım noktalarından biri olan albuminüri progresyonu canagliflozin verilen hasta grubunda plasebo verilen gruba göre daha az sıklıkta gözlenmiş [7], ilaveten renal replasman tedavisine ihtiyaç ve renal nedenlere bağlı ölüm canagliflozin grubunda plaseboya kıyasla daha az oranda gözlenmiş.

Kilo kaybı- SGLT2 inhibitörleri ile hem osmotik diüretik etkiler hem de kalori kaybı nedeniyle tedavi başlangıcından kısa süre sonra kilo kaybı görülmektedir.

12 haftalık çalışmalarda, dapagliflozin, canagliflozin ve empagliflozin ile 2 ila 3 kg arasında kilo kaybı olduğu bildirilmiştir [9]. Daha uzun süreli çalışmaların (1-2 yıl süreli) sonuçlarını inceleyen meta-analizlerde plaseboya kıyasla SGLT2 inhibitörlerinin anlamlı kilo kaybına neden oldukları (2. yılda ortalama 2.99 kg lık fark) gösterilmiştir [10]. Bu durum SGLT2 inhibitörlerinin kilo üzerine olumlu etkilerinin uzun dönemde devam ettiğini göstermektedir.

### **Kullanım dozu ve şekli;**

SGLT2 inhibitörleri oral yoldan alınır. Etki mekanizması nedeniyle SGLT2 inhibitörleri'nin etkinliği glomeruler filtrasyon hızına bağlıdır. Renal fonksiyonları bozulmuş ve eGFR azalmış olan hastalarda filtre olan glukoz azaldığından antihiperglisemik etkinlikleri de azalmaktadır.

Canagliflozin- 100 ve 300 mg'lık tb formları mevcuttur. Kahvaltı öncesi alınır, başlangıç dozu 100 mg günde tek doz şeklinde olup glisemik hedeflere ulaşmak için doz 300

mg'a kadar arttırılabilir. GFR değeri 45-60 ml/dk aralığında olan hastalarda doz 100 mg'dan fazla olmamalıdır. GFR değeri < 45 ml/dk olan veya ciddi karaciğer hastalığı olanlarda ise bu ilaç kullanılmamalıdır [11].

Dapagliflozin- 10 mg'lık tb formu mevcut olup SGLT2 inhibitörleri arasında ülkemizde sadece dapagliflozin bulunmaktadır. Günde tek doz alınır. Günün herhangi bir saatinde ve gıda alımından bağımsız olarak alınabilir. GFR değeri < 60 ml/dk olan hastalarda ve mesane kanseri olan bireylerde kullanılması önerilmez [12]. Ciddi karaciğer hastalığı olanlarda tedaviye 5 mg dozunda başlanmalıdır.

Empagliflozin- 10 ve 25 mg'lık tb formları mevcuttur. Günde tek doz şeklinde yemek öncesi veya yemekle birlikte sabah saatlerinde alınır [13]. Başlangıç dozu 10 mg olup glisemik hedeflere ulaşmak için doz 25 mg'a kadar arttırılabilir. GFR değeri <45 ml/dk olan hastalara başlanması önerilmez ancak karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

#### **Yan etkiler-**

Genitoüriner sistem- SGLT2 inhibitörleri ile vulvajinal kandida enfeksiyon sıklığında 2-4 kat civarında artış olduğu bildirilmiştir [1,2,28,29]. Aynı zamanda bu ilaçlar ile idrar yolu enfeksiyon sıklığında da bir miktar artış (8.8% vs 6.1%) rapor edilmiştir [14].

Dapagliflozin kullanan hastalar arasında toplam 10 kişi mesane kanseri tanısı almış ancak bunların 5 tanesi dapagliflozin tedavisi başladıktan 6 ay gibi kısa bir sürede mesane kanseri tanısı almıştır. Bu kadar kısa bir sürede tümörün ortaya çıkması bu durumun dapagliflozin ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu bulgular sonucunda FDA postmarketing dönemde bu konuyla ilgili gözlem çalışmalarının yapılmasını önermiştir [15, 16]. Erkek cinsiyet, ileri yaş ve pioglitazone ile kombinasyon risk artışı yaratabilir.

Kronik glukozüri varlığının üriner sistem üzerindeki etkileriyle ilgili uzun dönem güvenilirlik verisi bulunmamaktadır.

Hipotansiyon- SGLT2 inhibitörleri osmotik diürez ve intravasküler volüm kontraksiyonuna yol açarlar. Özellikle ileri yaşta bireyler veya diüretik, ACE inhibitörü, ARB kullanan hastalarda semptomatik hipotansiyon gelişime yol açabilirler [17]. Kardiyak otonom nöropatili diyabetiklerde postural hipotansiyon şiddetlenebilir.

Akut böbrek hasarı- Canagliflozin ve dapagliflozin kullanımı ile ilişkili akut böbrek hasarı gelişen vakalar bildirildi [18]. Özellikle GFR değeri 45-60 ml/dk aralığında olan vakalarda doz değişikliği ve daha yakın izlem önemlidir.

Kemik kırıkları- Canagliflozin kullanan hastalarda plaseboya kıyasla kemik kırıklarının daha sık olduğu ( 1.4 kemik kırığı/100 hasta/yıl canagliflozin 100 mg and 1.5 kemik kırığı/100 hasta/yıl canagliflozin 300 mg vs 1.1 kemik kırığı/100 hasta/yıl plasebo) bildirilmiştir [19]. Bununla birlikte diğer SGLT2 inhibitörlerinin kemik kitlesinde azalma ve kemik kırıklarında artış yapıp yapmadığı henüz tam olarak bilinmiyor. Özellikle yaşlı hastalarda kırık gelişimiyle ilişkili muhtemel mekanizma ortostatik hipotansiyon sonucu postür dengesizliği ve düşme olabilir. İlaveten SGLT2 inhibitörlerinin kemik kitlesi üzerine olumsuz etkileri olabilir. Hiperkalsüriye sebep olmaları negatif kalsiyum dengesi yaratarak osteoporoz ve kırık riskinde artmaya sebep olabilir. Ayrıca hafif hiperfosfatemi ve ürik asitte azalmaya neden olurlar.

Canagliflozin ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada kontrol grubuna göre canagliflozin alan grupta kemik kitlesinde daha belirgin kayıp olduğu (total kalça ve vertebra) gösterilmiştir [20, 21].

Diyabetik ketoasidoz- SGLT2 inhibitörleri ile hem tip 1 (daha fazla sayıda) hemde tip 2 diyabetli hastalarda öglisemik (KŞ değeri sıklıkla < 250 mg/dl olan) diyabetik ketoasidoz vakaları bildirilmiştir [22, 23]. SGLT2 inhibitörü kullananlarda üriner glukoz kaybı, osmotik diürez, glukozla uyarılan insulin salınımının azalması ve glukagon sentezinin artması sebebiyle karaciğerde artmış glukoneogenez ve adipoz dokuda artmış lipogenez "euglisemik ketoasidoz" gelişiminden sorumlu olabilir.

Amputasyon- Canagliflozinin kardiyovasküler etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda [24, 25], canagliflozin alan hasta grubunda alt ekstremitte amputasyon ( özellikle ayak parmağı ve orta ayak) riskinde artış gözlemlendi. Daha önceki amputasyon öyküsü, periferik vasküler hastalık ve nöropati varlığında amputasyon riski daha fazladır. Nöropatisi, ayak deformitesi, vasküler hastalığı ve ayak ülseri öyküsü gibi risk faktörleri olan kişilerde canagliflozin kullanılmamalıdır.

Başlıca avantajları; bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlanması, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesidir.

Başlıca dezavantajları; Kan şekerini düşürücü etkileri kısmen ılımlı düzeylerde olması, klasik oral antiyabetiklere göre maliyetlerinin daha fazla olması, uzun dönem güvenilirlik verilerinin olmaması ve aşırı kardiyovasküler hastalığı olmayan ve kardiyovasküler riski düşük diyabetli hastalarda kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkisi ile ilgili verilerin eksikliği, genitoüriner (özellikle kadınlarda) in-



feksiyonlara yol açması, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol ve serum kreatinin düzeyini bir miktar (başlangıçta geçici olarak) yükseltmesi'dir.

Tip 1 diyabet, ketoza yatkın tip 2 diyabet ve tip 2 diyabeti olup GFR değeri < 60 ml/dk (dapagliflozin) veya < 45 ml/dk (canagliflozin, empagliflozin) olan hastalarda SGLT2 inhibitörlerini kullanmamak gerekir.

Hayvanlarda renal ve ürogenital malformasyonlara sebebiyet verdiği gösterildiğinden insanlarda gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir.

SGLT-2 inhibitörlerinin hafif düzeyde dehidratasyona neden olabileceğinden akut böbrek hasarını predispoze edebilecek ilaçlarla (Nonsteroid antiinflamtuvar ilaçlar, ACE inhibitörleri, Anjiotensin II reseptör blokerleri ve diüretikler gibi) birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu veya genitoüriner mantar enfeksiyonlarına yatkınlığı olan hastalarda bu ilaçları kullanırken enfeksiyon riskinin artabileceği yönünde uyarıda bulunmak gerekir.

Düşük kemik mineral dansitesi olan ve kırık ve düşme için risk taşıyan bireylerde SGLT2 inhibitör tedavisi (özellikle de canagliflozin) verilirken dikkatli olunmalıdır.

Normalde SGLT-2 inhibitörlerinin hipoglisemi riski düşük olmakla birlikte insülin, sülfonilüre ve glinid gibi ilaçlarla birlikte alındığında hipoglisemi gözlelenebilir. İnsülin ve insülin salgılatıcı ilaçlar ile SGLT-2 inhibitörleri kombinasyon tedavisinde kullanılacağı zaman bu ilaçların dozlarını azaltmak gerekebilir.

Sonuç olarak, SGLT-2 inhibitörleri, obez, hipertansif, hipoglisemi riski olan ve aşikar kardiyovasküler hastalığı olan tip 2 diyabetli hastalar için özellikle uygun olabilir. İleri renal yetmezliği ve postural hipotansiyonu ve düşme riski olan ya da sık genitoüriner enfeksiyon geçiren kişilerde kullanımında dikkatli olmak gerekir.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

### Kaynaklar

1. Singh SK, Gupta A: SGLT2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus: Focus on canagliflozin. Muller Journal of Medical Sciences and Research 2014;5:166.
2. Balfour PC, Rodriguez CJ, Ferdinand KC: Blood pressure and cardiovascular effects of new and emerging antidiabetic agents. Current hypertension reports 2014;16:455.
3. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E et al: Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014, 16:984-93.
4. Clar C, Gill JA, Waugh N: Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ open 2012;2:e001007.
5. Zaccardi F, Webb D, Htike Z, Youssef D, Khunti K, Davies M: Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism 2016;18:783-94.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2015;373:2117-128.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2017.
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2016;375:323-34.
9. Škrčić M, Yang GK, Perkins BA et al: Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. Diabetologia 2014;57:2599-602.
10. Liu X-Y, Zhang N, Chen R, Zhao J-G, Yu P: Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2years. Journal of diabetes and its complications 2015;29:1295-303.
11. Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Kuki H: Efficacy and safety of canagliflozin alone or as add-on to other oral antihyperglycemic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: A 52-week open-label study. Journal of diabetes investigation 2015;6:210-8.
12. Nauck MA: Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug design, development and therapy 2014;8:1335.
13. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C et al: SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diabetes and Vascular Disease Research 2015;12:90-100.
14. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G: A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose cotransport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. Annals of medicine 2012;44:375-93.
15. Moses RG, Colagiuri S, Pollock C: SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes. The Australasian medical journal 2014;7:405.

16. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ: SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy 2013;6:453.
17. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE et al: Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of Clinical Hypertension 2014;16:875-82.
18. Berns JS, Glickman JD, Golper TA, Nathan DM, Lam AQ, Mulder JE: Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and pre-dialysis chronic kidney disease or end-stage renal disease. In.: UpToDate; 2015.
19. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al: Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology 2016;101:157-66.
20. Alba M, Xie J, Fung A, Desai M: The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. Current medical research and opinion 2016;32:1375-85.
21. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D: Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. The Journal of Clinical Endocrinology 2016;101:44-51.
22. Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al: Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes care 2015, 38:1687-93.
23. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E: Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. New England Journal of Medicine 2017;376:2300-2.
24. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D et al: Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. American heart journal 2013;166:217-23.e211.
25. Neal B, Perkovic V, Matthews DR et al: Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study—Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017;19:387-93.

Sorumlu Yazar: Aşkın Güngüneş, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye; e-mail: askn79@yahoo.com

## Diyabetik ayak sebebiyle sepsis gelişen bir hastada şiddetli kolestatik sarılık

### *Severe cholestatic jaundice in a patient who develops sepsis due to diabetic foot*

Ayşe Önal<sup>1</sup>, Tayfun Arslan<sup>1</sup>, Aydın Çifci<sup>1\*</sup>, Şenay Arıkan Durmaz<sup>2</sup>, Aşkın Güngüneş<sup>2</sup>, Mehmet Kabalcı<sup>3</sup>, Turgut Kültür<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>3</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>4</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 30.06.2017

Kabul Tarihi: 29.11.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.324331

### Öz

Bir diyabetli hastanın ayağında ülser gelişmesi hastalarda ciddi morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilmektedir. Bu hastalarda yük dağılımında bozukluğa yol açan mekanik problemler başta olmak üzere hem vasküler patolojiler hem de kan şekeri regülasyonu bozukluğunun etkisiyle küçük bir enfeksiyon odağı günler içinde hızla sepsise ilerleyebilmektedir. Kullanılan ağrı kesici ve antibiyotiklerin karaciğere olumsuz etkisi ve septik tablonun da katkısı ile karaciğerin fizyolojik çalışma süreci zorlaşmaktadır. Bu vakanın öncelikli olarak enfekte diyabetik ayak ülserine yönelik değerlendirme ve tedavi planı için hastaneye yatırışı yapılmıştır. Bununla birlikte primer karaciğer problemi açısından değerlendirilmeyi gerekli kılacak kadar şiddetli sarılığı olması ek araştırmaları gerekli kılmıştır. Diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle amputasyon yapılan hastanın operasyon öncesi klinik olarak saptanabilen sarılığı ve bozulmuş olan karaciğer fonksiyon testleri amputasyon sonrası enfeksiyon odağının yok edilmesiyle dramatik şekilde düzelmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik ayak, sepsis, sarılık

### Abstract

Ulcer development in a diabetic patient's foot can cause serious morbidity and even mortality in patients. In these patients, a small infection can rapidly increase sepsis during the day due to the effects of both vascular pathologies and the disorder of blood sugar regulation, especially the mechanical problems leading to impaired load distribution. The physiological working process of the liver is becoming more difficult with using of painkillers and antibiotics and septic process. This case was initially hospitalized for evaluation and treatment plan for infected diabetic foot ulcer. However, additional investigations were necessary because of the icterus that is required to be detected in terms of the primary liver problem. Clinically detectable icterus of the amputated patient due to diabetic foot infection and impaired liver function tests have dramatically improved with the elimination of source of infection after amputation.

**Keywords:** Diabetic foot, sepsis, jaundice

## Giriş

Diyabetik ayak sorunları, diabetes mellitusun (DM) ciddi komplikasyonlarından biridir. Yaşamları boyunca DM hastalarında en az bir kere ayak ülseri gelişme riski %25'tir. Diyabetik ayak ülseri (DAÜ) insidansı %2-32'dir [1,2].

Diyabetik ayak ülserleri periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve ayak travmalarına bağlı olarak gelişmektedir. Non-travmatik alt ekstremitte amputasyonlarının yarısından daha çoğunu diyabete bağlı ayak problemleri oluşturmaktadır. Kontrolsüz hiperglisemi ve iskemi, tekrarlayan travmalar ile birlikte derin yerleşimli ülser oluşumunu kolaylaştırmakta ve enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Diyabet hastalarının hayatları boyunca %12-15 oranında diyabetik ayak ülseri geliştirme riski bulunmaktadır. Diyabetik ayaklıların %85'inden fazlasında derin enfeksiyon ve hatta gangrenöz durum bulunmaktadır ve alt ekstremitte amputasyonlarının %40-60'ı diyabet hastalarında oluşan ayak ülserasyonları nedeniyle yapılmaktadır. Hastaneye geç başvurma, saptandığında tedavi sürecinde geri kalmış olması, hiperglisemi nedeniyle lökositlerde migrasyon, adhezyon, fagositoz ve opsonizasyonunun bozulması diyabetik ayak enfeksiyonlarının ilerlemesini kolaylaştırmaktadır. Bu enfeksiyon tabloları hastaların önceki dönemlerinde yüksek dozlarda antibiyotik kullanımı, komorbid hastalıkların bulunması ve kontrolsüz kan şekeri düzeyi nedeniyle hızlı bir şekilde sepsise ilerlemektedir. Sepsise bağlı pek çok organın işlevişi bozulmakta ve bu durum kan tablosuna yansımaktadır [1,3].

Biz bu olgu sunusunda sepsis sonrası kolestatik sarılık gelişen ve bu nedenle altta primer bir karaciğer hastalığı olabileceği yönünden bizi tereddüte düşüren şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu ile başvuran bir hastaya dikkat çekmeyi amaçladık.

## Olgu sunusu

Elli üç yaşında erkek hasta, 14 yıldır tip 2 DM nedeniyle yoğun insülin tedavisi almaktaydı. İlk olarak sekiz ay önce ortopedi kliniği tarafından değerlendirilen hastanın sol ayak 5. falanksında gangrenöz lezyonu saptanması üzerine ileri tetkik ve değerlendirme açısından endokrinoloji kliniğinde yatırılarak izlenmişti. Kan glukoz regülasyonu sağlanan hastanın ayak parmağında pürülan akıntının ilerlemesi üzerine 5. parmak eksizyonu ve ayak üstüne uzanan debridman yapıldı ve 20 gün negatif başıncılı yara kapama (VAC) tedavisi uygulanarak durum stabil olduğundan taburcu edildi. Hasta 1 hafta sonra ayağındaki ülserin hızlı

bir şekilde ilerlemesi ve sarılık şikayetiyle tekrar müracaat ettiğinde daha önce Wagner 4 olan ayak ülserinin Wagner evre 5 seviyesine ilerlediği belirlendi. Sarılık nedeniyle karaciğer fonksiyonları açısından da detaylı tetkikleri yapıldı. Rutin laboratuvar incelemelerinde ilk başvurusunda hemoglobin: 10,1 g/dl (4,4-11,3 g/dl), lökosit: 23100 /mm<sup>3</sup> (4400-11300 /mm<sup>3</sup>), alkalin fosfataz: 300 U/L (40-130 U/L), total bilirubin: 10,4 mg/dl (0,1-1,12 mg/dl), direkt bilirubin: 9,2mg/dl (0-2 mg/dl), CRP: 277 mg/L (0,15-5 mg/L), sodyum: 121 mmol/L (136-146 mmol/L), potasyum 5,21 mmol/L (3,5-5,1 mmol/L), AST: 36 U/L (5-40 U/L), ALT: 22 U/L (5-41 U/L) ve eritosit sedimentasyon hızı (ESR): 125 ml/saat olarak geldi. Kan kültüründe Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis), yara kültüründe ise S. aureus ve S. lugdunensis üredi. Hastaya 16 gün piperasilin-tazobaktam kombinasyonu 3X2.25 gr/gün, teikoplanin 1X400 mg/gün 5 gün boyunca uygulandı. Hastanın ayak grafisinde subluksasyonlar, yumuşak dokuda ödem, epin calcanei, pençe parmak deformitesi, osteoporetik kemik yapıları, 5. parmak ampüte görünüm ve 2, 3, 4. metatars başlarında subkortikal osteoporoz izlendi. Alt ekstremitte arteriyel sistem incelemesinde bilateral arteriyel sistemde intimal kalınlaşma ile yer yer, anlamlı stenoz oluşturmeyen kalsifik plakların mevcut olduğu, spektral analizde: bilateral femoral ve popliteal arterde, sağ tibialis anterior, posterior ve dorsalis pediste trifazik akım izlendiği, sol tibialis anterior, posterior ve dorsalis pediste bifazik-monofazik akımlar alındığı görüldü. Karaciğer enzim değerlerinin normal aralıkta olması, ancak bilirubin değerlerinin; özellikle de direkt bilirubin değerlerinin çok yüksek saptanması nedeniyle yapılan üst abdomen ultrasonografisinde karaciğer boyutları ileri derecede artmış, kaudal lop hipertrofik, portal ven çapı 16 mm, karaciğer parankim ekosunun grade 2-3 artmıştı. Ayrıca safra kesesinde 22 mm boyutunda taş izlendiği ve duvar kalınlığı 8 mm olarak ölçüldüğü belirtilmişti. Eş zamanlı olarak bakılan hastanın laboratuvar değerlendirmesinde viral markerler negatif saptandı. Bu sırada hastanın sarılığında (total bilirubin: 11,8 mg/dl ve direkt bilirubin: 10,8 mg/dl olarak saptanması) ve ayaktaki enfeksiyonda ilerleme olması nedeniyle ortopedi kliniği ile yapılan konseyde karaciğer fonksiyonları bozuk olduğu için yüksek riskli olmasına rağmen enfeksiyonu da hayatını tehdit eder hale geldiğinden operasyon (diz altı amputasyon) kararı verildi.



Operasyonun ertesi günü yapılan değerlendirmede hastanın total bilirubininin 4,4 mg/dl'ye, direkt bilirubin değerinin 4,2 mg/dl'ye gerilediği görüldü. Bu sırada hastada operasyon öncesi mevcut olan sarılığının da fizik muayenede belirgin olarak azaldığı görüldü. Postoperatif CRP: 14 mg/L ve lökosit: 4900 /mm<sup>3</sup> saptandı. Operasyondan 1 hafta sonra bilirubinleri tedricen azalarak tamamen normale döndü ve sarılığı tamamen düzeldi.

Ampütasyon sonrası karaciğer fonksiyon testlerinin dramatik bir şekilde tamamen düzelmesi bu tabloya neden olan durumun ayaktaki enfeksiyon odağına bağlı olduğu düşünüldü. Hasta ampüte edilen kısmın üstündeki bacak bölgesinde de ödem-hassasiyet ve kızarıklık olduğu için, operasyon bölgesinin çabuk iyileşmesi amacıyla hiperbarik oksijen tedavisi almak üzere dış merkeze sevk edildi.

### Tartışma

Bu olgumuzda diyabetik ayak enfeksiyonu medikal tedaviye rağmen beklendiğinden daha hızlı ilerlemiş, diz altına kadar bacakta ödem oluşmuş ve ayak tabanında pürülan akıntı başlamıştı. Hastamızın DAÜ evresinin Wagner 4'den Wagner 5'e doğru ilerlemesi, erkek cinsiyet, daha öncesinde periferik arter hastalığı ve geçirilmiş ampütasyon öyküsü olması, yüksek lökosit ve ESR bulunması kötü prognostik göstergelerdi.

Hastamızda daha sonra gelişen şiddetli kolestatik sarılık ise DAÜ'deki enfeksiyon odağının sepsise ilerlemesi sonucu olmuş olabilir. Hastalarda erken dönemdeki sepsis tablosunda meydana gelen hepatik disfonksiyonun ilk göstergesi genellikle total bilirubin ve alkalen fosfotaz düzeylerindeki artıştır. Uzamış sepsis tablosunda ve özellikle hipotansiyon da geliştikten sonraki dönemlerde transaminaz (AST, ALT) düzeylerinde artış meydana gelebilmektedir [4].

Uyarılmış inflamatuvar sitokinlerin tetiklediği mekanizma sonucunda hepatosit dejenerasyonu ve/veya apoptozu, endotel hücre hasarı, lökositlerin parankime migrasyonu ve sinüzoidal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bazen hepatositlerdeki işlev bozukluğuna bağlı olarak intrasellüler safra konjesyonu gözlenir. Sepsiste safra kanaliküllerinin kontraksiyonunun bozularak kolestaza katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Safra kanaliküllerini çevreleyen aktin ve miyozin filamentlerinin polimerizasyon ve depolimerizasyonunun bozulduğu durumlarda safra sekresyonu bozulur. Ayrıca hepatositlerdeki taşıyıcı pompalardaki fonksiyon

bozukluğunun da kolestazda rolü olabilir. Hepatositlerin kanaliküler ve sinüzoidal (bazolateral) yüzlerinde hücre içine alım ve hücre dışına salgılanma ile ilgili birçok taşıyıcı pompa sistemleri vardır. İnflamasyonun indüklediği kolestazın moleküler mekanizmaları hala araştırılmaktadır. Bazolateral yüzde bulunan Na bağımlı Na/taurokolat taşıyıcı pompası ve Na bağımsız organik anyon taşıyıcı pompası ile kanaliküler yüzde bulunan atılımla görevli safra tuzu atılım pompası ve konjüge bilirubin gibi organik anyon ve indirgenmiş glutatyon atılımında görevli birçok pompanın fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Belki de bu pompa proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonunda azalmaya bu duruma yol açabilmektedir [5].

Bizim hastamızda literatüre uygun ampirik antibiyotik tedavisine rağmen sol ayaktaki diyabetik ayak ülserindeki enfeksiyon hızla ilerleyerek hem alt ekstremitayı hem de yaşamı tehdit eder hale gelmiş, hastanın ateş yüksekliği ile birlikte kliniği hızla bozulmuş ve karaciğer tetkiklerinde ve inflamatuvar markerlarda akut artış saptanması hastada multiorgan yetmezliği geliştiğini göstermiştir. Üstelik postoperatif dönemde şiddetli sarılık ile seyreden klinik bulgular ve kolestatik karaciğer disfonksiyonu hızla düzelmiştir.

Sarılık izole bir anormallik olabilirse de çoğunlukla kolestaz ile ilişkilidir. Kritik hastalarda sarılık ve/veya kolestaz gelişimi klinik tabloyu karmaşıklaştırır ve hem tanıda hem de tedavide klinik bir sorun teşkil eder [6]. Bununla birlikte DM'li hastalarda kolelitiazise bağlı obstrüktif sarılık da nadir değildir ve ayırıcı tanıda düşünmek gerekir [7]. Ancak hastamıza yapılan ultrasonografik incelemede safra kesesinde 22 mm'lik taş bulunmasına rağmen koledok ve intrahepatik safra yolları normal olup obstrüktif tipte bir sarılık gösterilememiştir. O nedenle diyabetik ayak enfeksiyonlarında enfeksiyon sepsise bağlı karaciğer disfonksiyonu ile yaşama tehdit eden boyuta ulaşmadan erken müdahale edilmelidir.

Dünyada her 30 saniyede bir diyabete bağlı alt ekstremitate kaybı yaşanmaktadır [8]. Yaş, erkek cinsiyet, gangren varlığı, yüksek beyaz küre sayısı (WBC), anemi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, kötü glisemik kontrol ve periferik arter hastalığının varlığı [9] ve geçirilmiş ampütasyon hikayesi [10] ampütasyon oranlarını artırdığı bilinen kötü prognostik faktörlerdir. Sun ve ark. [11] Wagner grade 1-2 DAÜ olan hastalara göre, Wagner grade 3-4 DAÜ olan hastalarda ampütasyon oranınının 10 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Ampütasyon oranı diyabetik ayak ülserle-

rinde son yıllarda etkin tedavi ile oldukça düşüş gösterse de hala diyabetik olmayan popülasyona oranla oldukça yüksek seyretmektedir. Aziz ve ark. [12] gangrenöz DAÜ'leri için amputasyon riskinin 5 kat arttığını bildirmiştir. Pittet ve ark. [13] enfeksiyon ve osteomyelitin amputasyon için predispozan olduğunu bildirmiştir. Diyabetli hastalarda DAÜ'nin doğru yönetimi amputasyon oranlarını azaltmak için çok önemlidir. Tedavi yanıtını ve amputasyon riskini değerlendiren belirteçler sayesinde daha erken ve ciddi müdahale mümkün olabilir. Serum IL-6 [14], prokalsitonin (PKT) [15] düzeyleri diyabetik ayak enfeksiyonları için tanısal belirteçlerdir. PKT düzeyi, amputasyon belirteci olmaktan ziyade sistemik enfeksiyon/sepsis varlığının ve tedavi etkinliğinin takibinde yararlıdır [16]. IL-6 ve PCT düzeylerinin yalnızca iyileşen yaralarda azaldığı bildirilmiştir [12,16]. Ayrıca düşmeyen IL6 düzeylerinin amputasyon için belirteç olduğunu bildiren bazı araştırmalar vardır [17]. Hastamızda prokalsitonin düzeyindeki artış ve osteomyeliti işaret eden ESR yüksekliği amputasyon riskinin yüksek olacağını düşündürmüştür. Ayrıca diyabetik ayak ülserlerinde görülen enfeksiyon ajanlarının polimikrobiyal olması da çoğu kez uygulanan antibiyotiklere direnç geliştirmesine ve amputasyon riskinin artmasına yol açmaktadır. DAÜ'de S. aureus ve P. aeruginosa en yaygın ajanlarından [18]. Prevalans daha az olmakla birlikte, Bacteroides fragilis gibi anaerobik organizmalar da etken olarak bildirilmiştir [19]. Diyabetik ayak ülseri gelişen hastalar buzdüğünün görünen kısmı gibidir. Bu kişilerin onlarca kat fazlası risk altında olan diyabetik hasta vardır. Risk artışındaki en önemli neden kas-iskelet sistemindeki patolojilere ve obeziteye bağlı olarak yük dağılımının bozulmasına yol açan mekanik problemlerdir. Diyabetik ayak problemlerini önlemek için ekip ruhuyla hareket edilmeli, hastanın fizik tedavi ve ortopedi hekimlerince de değerlendirilerek mekanik problemlerin ilerlemeden düzeltilmeye çalışılması ülser oluşumunu engelleyebilir. Eğer oluşmuşsa diyabetik ayak ülserlerinin yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım ile glisemik kontrol, yara yerinin bakımı ve enfeksiyonların önlenmesi temel taşları oluşturur [20]. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının sadece o bölgeyi değil, tüm sistemleri etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalar bize çok değişik tablolarla müracaat edebilir. Bu hasta-

larda cerrahi tedavi uygularken mümkün olduğunca konservatif davranmak, ekstremitayı korumaya çalışmak ve amputasyon kararını verirken acele etmemek gerekir. Eğer bizim vakamızda olduğu gibi sepsis gelişmesi söz konusu ise çabuk karar vermek ve ekstremita kurtarılamayacaksa, hastanın genel durumu bozulmadan erken amputasyon hastanın hayatını kurtarabilmektedir.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

### Kaynaklar

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005; 293: 217-28.
2. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: A report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care 2008; 31: 1679-85.
3. Diyabetik ayak sorunları. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016; 8. Baskı: 149-57.
4. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. Int Reviews Immunol 2014; 33: 498-510.
5. Mete B. Sepsiste böbrek ve karaciğer. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Güncel Bilgiler Işığında Sepsis Sempozyum Dizisi 2016: 51: 35-43.
6. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. Hepatology 2007; 45: 230-41.
7. Schirmer BD, Winters KL, Edlich R. Cholelithiasis and cholecystitis. J Long-Term Eff Med Implants 2005; 15.
8. Brem H, Sheehan P. Evidence based protocol for diabetic foot ulcers. Plast Reconstr Surg 2006; 117: 193-209.
9. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, Okada N, Matsushita T. Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients. Diabetes Res Clin Pract 2006; 71: 272-9.
10. Nerone VS, Springer KD, Woodruff DM, Atway SA. Reamputation after minor foot amputation in diabetic patients: risk factors leading to limb loss. J Foot Ankle Surg 2013; 52: 184-7.
11. Sun JH, Tsai JS, Huang CH, et al. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. Diabetes Res Clin Pract 2012; 95: 358-63.

12. Aziz Z, Lin WK, Nather A, Huak CY. Predictive factors for lower extremity amputations in diabetic foot infections. *Diabet Foot Ankle* 2011; 2. Doi:10.3402/dfa.v2i0.7463.
13. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD. Outcome of diabetic foot infection treated conservatively. *Arch Intern Med* 1999; 159: 851-6.
14. Altay FA, Sencan I, Senturk GC, et al. Does treatment affect the levels of serum interleukin-6, interleukin-8 and procalcitonin in diabetic foot infection? A pilot study. *J Diabetes Complications* 2012; 26: 214-8.
15. Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213: 305-12.
16. Hoeboer S, Groenveld A. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evaluation of infectious disease in febrile, critically ill patients. *PLoS One* 2013; 8: 1-7.
17. Karakas A, Arslan E, Cakmak T, Aydın I, Akgul EO, Demirbas S. Predictive value of soluble CD14, Interleukin-6 and procalcitonin for lower extremity amputation in people with diabetes with foot ulcers: A pilot study. *Pakistan J Med Sci* 2014; 30: 578.
18. Abdulrazak A, Bitar ZI, Al-Shamali AA, Mobasher LA. Bacteriological study of diabetic foot infections. *J Diabetes and Its Complications* 2005;19: 138-41.
19. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2819-28.
20. Bowering K, Embil John. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Foot Care* 2013; 37: 145-9.

\*Sorumlu Yazar: Aydın Çifci, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenışehir, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye  
E-posta: dr.aydin.71@hotmail.com

## Gebelik sırasında persiste rubella IgM antikorları: olgu sunumu

### *Persistent rubella IgM antibody during pregnancy: a case report*

Hatice Kansu Çelik<sup>1</sup>, Sinem Eldem<sup>1</sup>, Esra Yasar Çelik<sup>1</sup>, Burcu Kısa Karakaya<sup>1</sup>, Serpil Ünlü<sup>2</sup>, Yasemin Taşçı<sup>1</sup>, Yaprak Engin Üstün<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 09.08.2017

Kabul Tarihi: 22.09.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.333714

### Öz

28 yaşında, gravida 3, parite 2, yaşayan 2, 19 hafta gebe olan hasta dış merkez tarafından kliniğimize pozitif antirubella IgM ve IgG sonuçları nedeniyle yönlendirildi. Hastanemizde Rubella IgG avidite testi yüksek (%88) saptandı. 2 sene önceki gebelik döneminde yapılan Rubella IgM ve IgG antikorları da pozitif gelen hastanın sonuçları eski enfeksiyon lehine yorumlandı. 21. hafta fetal anomali ultrason taramasında konjenital rubella sendromuyla ilgili bulgu saptanmadı. Hastaya gebelik terminasyonu önerilmedi ve hasta sağlıklı bir bebek doğurdu.

**Anahtar Kelimeler:** Rubella virüsü, gebelik, rubella IgM antikor, persiste

### Abstract

A 28 years old, 19 weeks pregnant woman ( gravida 3, parity 2, alive 2) admitted to our hospital from outpatient clinic with positive antirubella IgM and IgG results. In our hospital Rubella IgG avidity test was high (88%). Two years ago at her previous pregnancy, antirubella IgM and IgG antibodies had been found to be positive. Fetal anomaly screening ultrasound at 21th week of pregnancy had no classical finding of congenital rubella syndrome. Pregnancy termination was not recommended and she delivered a healthy baby.

**Key words:** Rubella virus, pregnancy, rubella IgM antibody, persistent

### Giriş

Rubella bir RNA togavirüsüdür. İlk trimesterdeki rubella enfeksiyonu gebelik kaybı ve ciddi konjenital malformasyonlar için yüksek risk taşır [1]. Gebeliğin ilk 12 haftasında rubella enfeksiyonu geçiren ve döküntüleri olan gebe kadınların yaklaşık % 90'ı konjenital enfeksiyonlu bir fetusa sahiptir. Göz anomalileri (katarakt ve konjenital glom), konjenital kalp hastalıkları (patent ductus arteriosus ve pulmoner arter stenozu), sensörinöral sağırılık (tek başına en sık görülen anomali), merkezi sinir sistemi anomalileri ve pigmente retinopati görülebilir. Konjenital rubella sendromu ile doğan bebekler aylarca bu virüsü yayabilirler

[2]. İlerleyici panensafalit ve tip 1 diyabetes mellitus uzamış rubella sendromu olarak adlandırılır ve yaşamın ikinci ve üçüncü dekadına kadar semptom vermeyebilir [3].

Maternal rubella enfeksiyonu yüzde başlayan ve daha sonra gövde ve ekstremitelere yayılan yaygın makülopapüler döküntüyle birlikte seyreden ateşli bir hastalıktır. Maternal enfeksiyonların yaklaşık yarısı subkliniklidir. Tanı serolojik analizlerle konulur. IgM antikorları klinik hastalığın başlamasından 4-5 gün sonra enzim bağlı immunoassay ile saptanabilir. Pozitif IgM antikorlarının düşük aviditeli IgG antikorları ile birlikte olması son altı hafta içerisinde geçirilmiş primer rubella enfeksiyonunun belirticidir. Diğer



tarafından pozitif IgM ile  $\geq 60\%$  IgG avidite indeksi 13 haftadan eski enfeksiyonu gösterir [4].

Bu vakada gebelik esnasında rubella antikor testleri pozitif olarak saptanan ve gebeliğinin devamına karar verilen bir hasta sunuldu.

### Olgu

Yirmisekiz yaşında, gravida 3, parite 2, yaşayan 2, 19 hafta gebeliği olan hasta dış merkez tarafından kliniğimize pozitif antirubella IgM ve IgG sonuçları nedeniyle yönlendirilmişti. Dış merkezde aktif rubella enfeksiyonu olarak değerlendirilen hastaya gebelik terminasyonu önerilmişti. Hastamızda döküntü hikayesi bulunmamakla birlikte, enfekte insanlarla temas veya aşılama hikayesi de bulunmamaktaydı. Rubella seroloji testi rutin gebelik testi olarak istenmişti. Anti rubella IgM 92.9 IU/ml ve anti rubella IgG 301 IU/ml testlerinin pozitifliği (normal değerler: IgM: 0- 0.6 IU/ml, IgG: 0-5 IU/ml) hastanemizde doğrulandı. IgG avidite testi yüksek (%88) saptandı. Sonuçlarla enfeksiyon hastalıkları bölümüne konsülte edildi. Enfeksiyon kliniği hastanın bir önceki gebeliğine ait yine bizim hastanemizde yapılan iki sene önceki sonuçlarına ulaştı. Anti rubella IgM 3.66 IU/ml, anti rubella IgG 254 IU/ml (normal değerler: IgM: 0-0.6 IU/ml, IgG: 0-5 IU/ml) olarak pozitif saptandı. Fakat rubella IgG avidite test sonuçlarına ulaşılmadı. Bizim hastanemizde takip edilen bir önceki gebeliğinde gebelik terminasyonu önerilmeyen hasta normal sağlıklı bir bebek doğurduğunu ifade etti. Hastanın 32. gebelik haftasına kadar aylık, 36. haftasına kadar 2 haftalık, devamında doğuma kadar haftalık takipleri yapıldı. 21. hafta fetal anomali ultrason taramasında konjenital rubella sendromuyla (fetal biyometri, fetal kalp taraması, merkezi sinir sistemi incelenmesi, kranial-hepatorenal-plasental kalsifikasyon varlığı) ilgili bulgu saptanmadı. Devamındaki kontrol ultrasonografilerinde fetal biyometriye eş olarak kraniyal, hepatik, renal veya plasental kalsifikasyon değerlendirmesi yapıldı, fakat herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Hasta 39. gebelik haftasında 3345 gr ağırlığında sağlıklı bir kız bebek doğurdu. Yenidoğanda herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Kordon kanında hem rubella IgM hem de IgG pozitif saptanması üzerine yenidoğanda aktif enfeksiyon dışlanarak şifa ile taburcu edildi.

### Tartışma

Bu vaka sunumu gebelerde persiste eden rubella IgM pozitifliğinin dikkatli bir şekilde yorumlanması gerektiğini

gösterdi. Gebeler değerlendirilirken döküntü, döküntülü biriyle temas öyküsü, önceden pozitif rubella test sonucu varlığı ve aşılama hikayesi dikkatlice sorgulanmalıdır. Gebe bir kadında döküntü, rubella benzeri döküntülü bir kişiyle temas öyküsü yoksa rutinde rubella IgM testi endike değildir. Gereksiz yere rubella IgM testi, rubella'nın nadir görüldüğü ülkelerde rubella IgM'in pozitif prediktif değerinin bu ülkelerde giderek düşmesinden dolayı yorumlama güçlüklerine neden olabilmektedir. Sonuçların yorumlanmasındaki güçlüklerin nedenleri şu şekilde sıralanabilir [2];

- Yanlış pozitif rubella IgM pozitifliği
- Ek değerlendirmeleri yapamama ( IgG aviditesi gibi)
- Rubella tanısını koymadaki tecrübe eksiklikleri ya da güçlükler (örneğin persiste eden IgM pozitifliği)
- Laboratuvar sonuçlarının yanlış değerlendirilmesi

IgM pozitifliğiyle giden primer rubella enfeksiyonu persiste enfeksiyon, re-enfeksiyon ve non-spesifik IgM reaktivitesinden ayrılmalıdır. Primer enfeksiyon veya aşı ile immünizasyon sonrası özellikle IgG antikorları 10 IU/ml altında olanlarda rubella re-enfeksiyonu riski yüksektir (5). Rubella re-enfeksiyonu genellikle subklinik seyredir. Re-enfeksiyonda IgM antikorları düşük titrede pozitif ve var olan IgG antikorlarının titresinde anlamlı yükselme gözlenir. Re-enfeksiyon sonrası fetal enfeksiyonun gelişmeyeceği öne sürülmüş olsa da %5 oranında fetal enfeksiyonla karşılaşacağı bildirilmiştir [6].

Rubella IgM doğal enfeksiyondan, aşılama veya asemptomatik enfeksiyondan sonra bir yıldan altı yıla kadar persiste edebilir. Best ve arkadaşları 448 anne ve fetus çiftini doğum sırasında test etmişlerdir ve uzun süreli persiste eden rubella IgM pozitifliğine rağmen hiçbir vakada konjenital rubella enfeksiyonu saptayamamışlardır [7]. Ek olarak, Parvovirüs B19 veya Epstein-Barr virüsü gibi viral enfeksiyonlarda rastlantısal poliklonal B hücre stimülasyonu, rubella spesifik yada non-spesifik IgM antikor cevabı oluşturabilmektedir. Ayrıca, otoimmün hastalıklarda IgM sınıfı romatoid faktör pozitifliğinin verdiği çapraz reaksiyon nedeniyle rubella IgM antikorları pozitif bulunabilir [8,9]. Şu ana kadar rubella IgM persistansını konjenital rubella enfeksiyonu riski ile ilişkilendiren bir çalışma bildirilmemiştir.

Aşılama programlarının uygulanması sayesinde rubella enfeksiyonu giderek azalmaktadır, fakat bu rubella testi-

nin pozitif prediktif değerinin düşmesine neden olmakta ve önemli yanlış pozitif test riski oluşturmaktadır. Bundan dolayı rubella seroloji test sonuçları yeni geçirilmiş rubella enfeksiyonunu göstermemektedir. Günümüzde serokonversiyonun kanıtı için yapılan testleri ve spesifik IgG antikorlar titresindeki yükselmeleri takip etmeye yarayan ek testler ile tanı konmaya çalışılmaktadır. Ig G avidite testi ve immunblot ile rubella virus glikoprotein E1 ve E2'ye karşı oluşan IgG antikorları varlığının gösterilmesi enfeksiyon zamanını göstermede oldukça etkili testlerdir. Düşük avidite, Ig G maturasyonunun başlangıç evresini gösterirken, yüksek avidite değerleri en azından önceki 3-4 haftadan-3 aya kadar olan primer maruziyeti dışlamaktadır. Bundan dolayı avidite testleri primer enfeksiyondan uzun süreli persiste IgM pozitifliğinin ayırımını yapmada kullanışlı olmaktadır. Aynı şekilde glikoprotein E1 antikorları genelde bulaşı takip eden ilk 3-4 gün pozitif olurken, glikoprotein E2 antikorları primer enfeksiyondan 3-4 ay sonra saptanamazlar ve böylelikle erken dönem enfeksiyon dışlanmış olur [10]. Biz bu olgumuzda IgG avidite testini kullandık ve hastamızın avidite test sonucu % 88 olarak eski enfeksiyon lehine bulunmuştur.

Sonuç olarak ilk 12 hafta içerisinde primer rubella enfeksiyonu veya re-enfeksiyonu saptanması durumunda klinik bulgularla birlikte laboratuvar sonuçları iyi yorumlanmalıdır. Rubella IgM'in vakamızda olduğu gibi primer enfeksiyon, aşılama veya asemptomatik re-enfeksiyon sonrasında 1-6 yıla kadar persiste edebileceği unutulmamalıdır. Sonuçların yanlış yorumlanmasından kaçınılmalı, gereksiz gebelik terminasyonu önerilmemeli ve hasta durumu hakkında bilgilendirilerek hasta anksiyetesi minimuma indirilmelidir.

### **Maddi destek ve çıkar ilişkisi**

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

### **Kaynaklar**

1. Gilbert GL, Rubella. In: Gilbert GL, editor. Infectious disease in pregnancy and the newborn infant. 2nd ed. Switzerland: Harwood Academic Publishers 1997; 23-62.

2. Best JM, O'Shea S, Tipples G, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy-pitfalls and problems. *BMJ* 2002; 325: 147-8.
3. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50: 1-23.
4. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. *Vaccine Immunol* 2007; 14: 644-7.
5. Laboratory diagnosis of rubella infections. Available from: Congenital infections slide set: <http://virology-online.com/viruses/Rubella.5.htm>
6. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal re-infection with rubella. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1991; 1: 57-9.
7. Best JM, Enders GM. Laboratory diagnosis of rubella and congenital rubella. In: Banatvala JE, Peckham C. (Eds.). *Rubella virus. Perspectives in Medical Virology*, 15, first ed. Elsevier Life Sciences. London 2007; 39-77.
8. Hudson P, Morgan-Capner P. Evaluation of 15 commercial enzyme immunoassays for the detection of rubella-specific IgM. *Clin Diagn Virol* 1996; 5: 21-6.
9. Morgan-Capner P. Measles, mumps and rubella viruses. *Infectious Diseases* 2nd ed. 2004; 1986-88.
10. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Steinhagen K, et al. Diagnosis of recent primary rubella virus infections: significance of glycoprotein-based IgM serology, IgG avidity and immunoblot analysis. *J Virol Methods* 2011; 174: 85-93.

Sorumlu Yazar: Hatice Kansu Çelik, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Talatpaşa Bulvarı, Hamamönü, 06130, Ankara, Türkiye  
E-mail: h\_kansu@yahoo.com

## *Concurrent ectopic mediastinal parathyroid carcinoma and neck parathyroid adenoma: a rare presentation*

### **Konkominan mediastinal paratiroid karsinom ve boyunda paratiroid adenoma: nadir tutulum**

Mustafa Çalışkan<sup>1</sup>, Selvihan Beysel<sup>2,3</sup>, Muhammed Kızılgül<sup>4</sup>, Gülezer Saylam<sup>5</sup>, Erman Çakal<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Düzce Atatürk State Hospital, Düzce, Turkey

<sup>2</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Eskişehir State Hospital, Eskişehir, Turkey

<sup>3</sup>Department of Medical Biology, Baskent University, Ankara, Turkey

<sup>4</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Kilis State Hospital, Kilis, Turkey

<sup>5</sup>Department of Otorhinolaryngology, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>6</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Teaching and Research Hospital, Ankara, Turkey

Gönderilme Tarihi: 04.11.2017

Kabul Tarihi: 18.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.349251

### **Abstract**

While mediastinal parathyroid carcinoma is a rare entity by itself, multiglandular coexistence of parathyroid carcinoma and parathyroid adenoma represents an extremely rare condition. Herein, we report such a rare presentation of multiglandular parathyroid neoplasm with an ectopic parathyroid carcinoma in the mediastinum and parathyroid adenoma on neck in a patient with persistent primary hyperparathyroidism (PHP). This 38-year-old female patient who initially presented with nephrolithiasis and osteopenia was subsequently diagnosed as having PHP. Following bilateral surgical neck exploration, existence of a parathyroid adenoma on the right side of neck was revealed. However, due to the persistence of hypercalcemia postoperatively, a single photon emission computed tomographic (SPECT/CT) examination was performed which showed a mass lesion in the anterior mediastinum. A surgical procedure was performed and the lesion, 10x10x3 mm in dimensions, confirmed to be a parathyroid carcinoma by histopathologic examination. At 1-year of follow-up there was no tumor recurrence or hypercalcemia. This is the first patient who had coexistent of ectopic mediastinal parathyroid carcinoma and parathyroid adenoma in the neck with persistent PHP. This case emphasises the difficulties in diagnosing and managing parathyroid disease. Multiple diagnostic studies are crucial for identification of multiple parathyroid glands in patients with persistent PHP.

**Keywords:** Parathyroid carcinoma, parathyroid adenoma, mediastinum, primary hyperparathyroidism

## Öz

Mediastinal paratiroid karsinom nadir görülmektedir, ancak multiglandüler paratiroid karsinom ile birlikte paratiroid adenomun görülmesi çok daha nadirdir. Persistan primer hiperparatiroidisi (PHP) olan bir hastada, mediastende ek-topik paratiroid karsinoma ile birlikte boyunda paratiroid adenoma birlikteliği olan nadir multiglandüler paratiroid neoplazi vakasını sunmaktayız. Nefrolitiazis ve osteopenia şikayeti olan 38 yaşında kadın hastaya PHP tanısı kondu. Bilateral boyun eksplorasyonu sonrası, boyunda sağ tarafta paratiroid adenoma saptandı. Postoperatif hiperkalsemi devam etmesi nedeniyle, tek proton emisyonlu tomografi (SPECT/CT) taramasında ön mediastende tutulum gösterildi. Lezyona cerrahi uygulandı, 10x10x3 mm boyutunda paratiroid karsinom histopatolojik olarak doğrulandı. 1-yıllık takip sonunda, tümör rekürrensi ve hiperkalsemi görülmedi. Persistan PHP'li hastada ektopik mediastende paratiroid karsinom ve boyunda paratiroid adenom birlikteliği olan ilk vakadır. Bu vaka paratiroid hastalığında tanı ve takipteki zorlukları göstermektedir. Persistan PHPT'li hastalarda multiple paratiroid bezleri gösterebilmek için multiple tanısal metodlar kullanılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Paratiroid karsinom, paratiroid adenoma, mediasten, primer hiperparatiroidi

## Introduction

Carcinoma of the parathyroid gland is a very rare entity that is responsible for less than 1% of all cases with primary hyperparathyroidism (PHP) and that comprises only 0.005 % of all cancer patients [1]. Although approximately 30 to 70 % of the patients with parathyroid carcinoma present with a neck mass [2], 9 patients with parathyroid carcinoma presenting with ectopic mediastinal masses have been reported in the literature [3-8]. These patients with mediastinal mass generally tended to have severe PHP [2]. Despite the common view that parathyroid carcinoma occurs in only a single parathyroid gland, very rare cases of multiglandular parathyroid carcinoma have also been observed [9]. We present a patient with concurrent ectopic left mediastinal parathyroid carcinoma and parathyroid adenoma localized on the right side of neck.

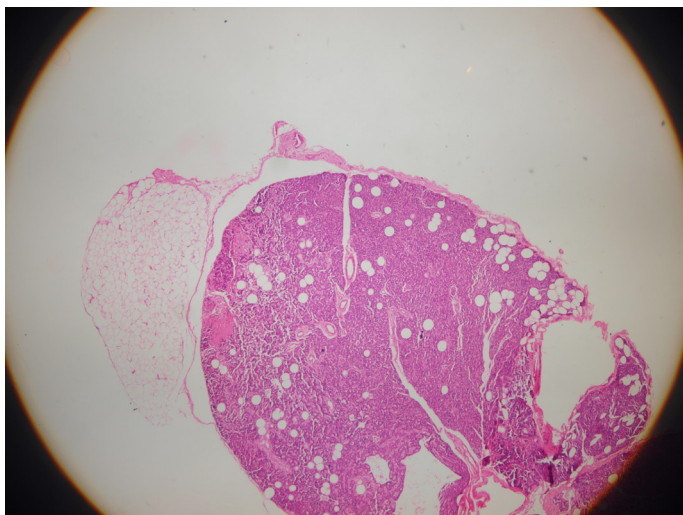
## Case

A 38 year-old women presented with fatigue, joint pain, constipation and renal calculi. Her medical history was unremarkable. The patient had negative family history of parathyroid conditions, kidney stones or other endocrine conditions. Her physical examination was unremarkable. At admission serum total calcium was 12.5 mg/dl (Normal range (NR): 8.8-10.6), phosphorus was 2.3 mg/dl (NR:2.5-4.5), intact parathyroid hormone (iPTH) was 198 pg/ml (NR:11.1-79.5), creatinine was 0.6 mg/dL (NR:0.66-1.09), creatinine clearance was 95.4, urinary 24h calcium excretion was 425 mg/day (NR: 100-400), albumin was 4.7 g/dl (NR:3.2-4.8), 25-OH vit D was 16.4 ng/mL (NR: Ad-

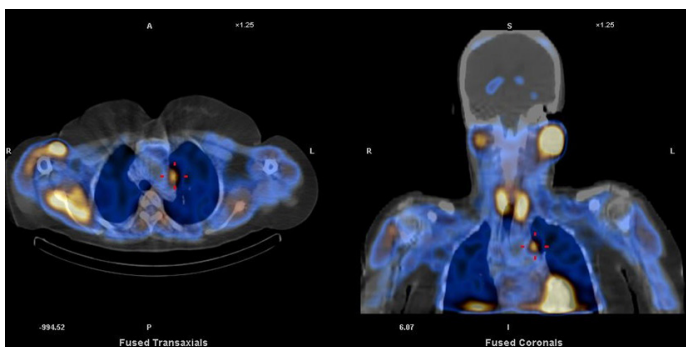
equat > 30). patient was diagnosed as having PHP on basis of hypercalcemia, hypophosphatemia, hypercalciuria, nephrolithiasis, osteopenia and elevated PTH levels. Tc-99m-Methoxybutylisonitrile (Tc-99m- MIBI) scintigraphy performed to visualize the hyperfunctioning parathyroid tissue preoperatively and showed no parathyroid lesions. Neck ultrasound (USG) determined the presence of a solid hypoechoic nodular lesion (4x4x8 mm) at the postero-inferior aspect of the right thyroid lobe adjacent to the thyroid capsule and carotid artery. This was followed by a bilateral neck exploration and parathyroid adenoma on right side neck region was confirmed by histopathologic examination (Figure 1). During subsequent postoperative one and three days, respectively, serum iPTH (190 and 188 pg/ml) and calcium (11.6 and 11.8 mg/dl) levels remain elevated. During first month follow-up, serum total Ca was 11.4 mg/dl and iPTH was 185 pg/ml. New imaging studies were performed to definitively localize the possible missed lesion. Sestamibi-Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT/CT) identified a soft tissue lesion with increased uptake in the anterior mediastinum and no lesion in the neck region (Figure 2). Magnetic resonance (MRI) imaging of mediastinum and neck could not detect any suspicious neck or mediastinal nodes/mass. Due to the persistence of PHP and an ectopic mediastinal lesion seen on SPECT/CT, a second surgical intervention was recommended. A left-sided thoracotomy was performed which identified an ectopic mediastinal parathyroid gland (size 10x10x3 mm) in the anterior mediastinum. Histopathologic examination revealed the presence of a parathyroid car-



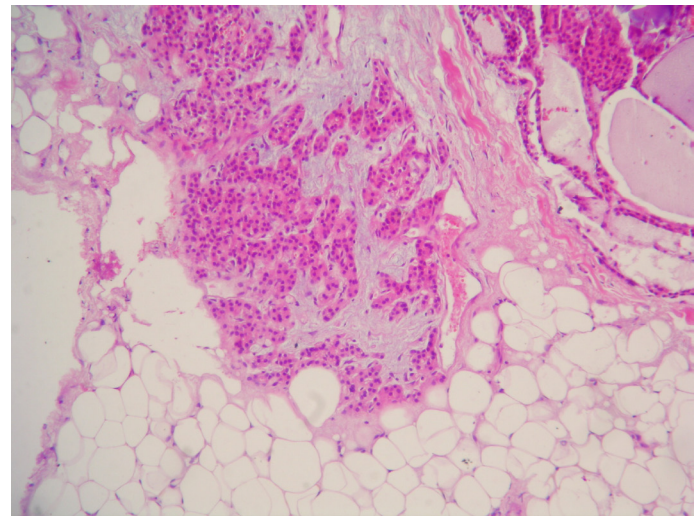
cinoma with evidence of invasion in the capsule and surrounding adipose tissue, without metastatic lymph nodes. Ki67 index was 3 %, mitotic count 2 (Figure 3). This was reevaluated by an endocrine pathologist. The final statement was parathyroid carcinoma as initially reported. Subsequent postoperative first and three days, serum calcium (8.5 and 8.7 mg/dl) and iPTH (65 and 68 pg/dl) levels were decreased at normal range, respectively. Patient achieved a normocalcemic status on the first postoperative days and remained normocalcemic status during postoperative 3, 6 and 12 months. One year after second operation, the patient continues to remain asymptomatic with normal calcium and iPTH levels. The most recent chest computed tomography (CT) failed to demonstrate any lesions in the mediastinum and neck region.



**Figure 1.** Parathyroid adenoma at right neck region was confirmed by histopathologic examination during bilateral neck exploration



**Figure 2.** Sestamibi-Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT/CT) showed a soft tissue lesion with increased uptake in the anterior mediastinum and no lesion in the neck region. Red arrows are shown increased uptake in anterior mediastinum.



**Figure 3.** Histopathologic examination showed a parathyroid carcinoma with invasion in capsule and surrounding adipose tissue without metastatic lymph nodes. Ki67 index was 3 %, mitotic count 2.

### Discussion

Most of patients with parathyroid carcinoma present with a neck mass and these patients generally tended to have severe PHP [2] and absence of this findings result in significant diagnostic challenge for the clinician [9]. To our knowledge, until now only 9 PHP patients with large mediastinal ectopic parathyroid carcinoma have been reported in the literature [3-8] and four cases of concurrent parathyroid adenoma and carcinoma in the neck have been reported [9-12]. In this paper, a patient with concurrent ectopic mediastinal parathyroid carcinoma and neck parathyroid adenoma is presented. This is the first patient with PHP accompanied by coexistent ectopic mediastinal parathyroid carcinoma and neck parathyroid adenoma. Cure is possible in more than 95 % of the patients with PHP following initial surgery. Potential causes of persistent PHP following surgery may include inadequate surgical skills, inadequate parathyroid resection, or ectopic or multiglandular parathyroid neoplasms. Methods that have been proposed to increase surgical success rates in patients with persistent PHP are generally aimed at better lesion localization using several approaches including <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigraphy, high-resolution USG, CT or MRI scan of the neck and mediastinum, SPECT/CT, selective venous sampling and USG-guided fine needle aspiration with iPTH determination in the aspirate in the suspected parathyroid lesion, intraoperative iPTH assay

and intraoperative gamma probe application [13]. In our patient, initially a surgical neck exploration was performed due to the presence of the clinical signs/symptoms of hyperparathyroidism. The histopathologic examination confirmed a diagnosis of right parathyroid adenoma. Due to the failure of the initial surgery to normalize PHP, imaging studies were performed with Sestamibi-SPECT before the second surgical intervention, revealing an ectopic mediastinal parathyroid carcinoma. Because the serum calcium level decreased and iPTH level increased after first parathyroidectomy it can be assumed that the parathyroid adenoma was not clinically silent. iPTH rise after operation may be due to disappearance of inhibitory effect of adenoma on serum iPTH. Tc-99m-Methoxybutylisonitrile (Tc-99m- MIBI) scintigraphy performed to visualize the hyperfunctioning parathyroid tissue preoperatively showed no parathyroid lesions, while a neck ultrasound determined the presence of a solid hypoechoic nodular lesion (4x4x8 mm). Sestamibi-technetium-99m is taken up by the large number of mitochondria in parathyroid tissue, and it accumulates in parathyroid adenomas [14]. Scintigraphy with 99mTc-sestamibi has a sensitivity of 85– 100 % and specificity close to 100% in parathyroid adenomas [15]. The sensitivity of 99mTc-sestamibi scan in parathyroid carcinoma seems to be similar to that obtained for the evaluation of the adenoma but no specific characteristics exist for distinguishing benign disease from parathyroid carcinoma [16-17]. The sensitivity of sestamibi-SPECT is limited in multiglandular disease and in adenomas smaller than 500 mg [18-19]. Double adenomas or parathyroid hyperplasia (true-negative cases) can cause false negative MIBI scan [20]. Variability of radiotracer uptake in parathyroid adenomas is another reported factor and is attributable to differences in perfusion and metabolic activity, oxyphil cell content, P-glycoprotein expression, and multidrug resistance-related protein expression and cell cycle [21]. The negative scan result seen in our case may be due to the small size of parathyroid adenoma. SPECT/CT imaging systems provide a major benefit for precise anatomic localization of ectopic mediastinal parathyroid adenomas [21]. This could explain the absence of detection of the parathyroid cancer in the sestamibi scan and later appearance in the SPECT/CT.

In contrast with relative asymptomatic clinical picture in benign parathyroid conditions, patients with parathyroid cancer generally present with signs of severe hyperparathyroidism such as bone disease (pathological fractures, Brown's tumor), renal disease (nephrolithiasis) or hypercalcemic crisis [1]. Thirty to 70 % of cases with parathyroid cancer have palpable neck mass, while fewer than 5 % of patients with adenomas have a palpable mass in the neck. In contrast with previous reports, our patient did not have severe PHP and do not present with a large mediastinal mass, probably related to the establishment of an early diagnosis due to concurrent parathyroid adenoma. Most of the patients with parathyroid carcinoma have already undergone surgery due to a suspicion of parathyroid adenoma, and a definitive diagnosis requires postoperative histopathologic examination [4]. Criteria for definitive diagnosis of the parathyroid carcinoma include capsular and vascular invasion, invasion of the adjacent tissues, and regional lymph node and distant metastasis [1,12]. In our patient, the diagnosis of mediastinal parathyroid carcinoma was established on the basis of capsular and adjacent adipose tissue invasion. CDC73 gene mutations cause hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome by reducing produced functional parafibromin that is produced. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome was not exactly diagnosed in this case while CDC73 mutation was not investigated in our country. This was limitations of our management.

Parathyroid carcinoma represents a rare entity by itself, and concurrent occurrence of other parathyroid pathologies in the other parathyroid gland is even more uncommon [22]. Generally parathyroid carcinomas are thought to arise in only one parathyroid gland, while multiglandular parathyroid neoplasms have also been observed [9]. To our knowledge, only four patients with multiglandular concurrent parathyroid adenoma and carcinoma have been reported until now [9-12]. Chatterjee et al. [9] have reported a case of multiglandular parathyroid neoplasm with carcinoma on one side and adenoma on the contralateral side of the neck. Goldfarb et al. [12] have reported a patient with synchronous parathyroid carcinoma, parathyroid adenoma, and papillary thyroid carcinoma. Pai et al. [11] have described a case of multiglandular parathyroid

neoplasm with carcinoma on left side and adenoma on the left side of the neck. Similarly, Ashkenazi et al. [10] have reported a subject with concurrent nonfunctional carcinoma of the left parathyroid gland and a functioning parathyroid adenoma in the neck. In our patient, persistence of serum calcium and iPTH levels postoperatively led to search for a missed parathyroid gland tissue including the mediastinum and parathyroid area. Postoperative serum calcium and iPTH assays are not only useful in the detection of remnant or metastatic parathyroid lesions only [22], but also for the diagnosis of coexistent parathyroid carcinoma or adenoma. Because localizing studies for parathyroid disease do not detect all tumor foci, Pai et al. [11] advocate the use of routine localizing studies in combination with an intraoperative parathyroid hormone assay to help identify all diseased glands. Intraoperative PTH measurement or intraoperative frozen sections were not used in our case. Intraoperative PTH measurement is helpful if concurrent lesions are in the neck as shown by Pai et al. [11] If intraoperative PTH was used in first operation it could cause unnecessary 4-gland exploration but if it was used in 2nd operation it would be of benefit. This case emphasises the difficulties in diagnosing and managing parathyroid disease. Multiple diagnostic studies are crucial for identification of multiple parathyroid glands in patients with persistent PHP. The functional and anatomic information obtained by SPECT/CT makes it the favored method for preoperative detection and localization of the cause of PHP and avoiding reoperation.

### Abbreviations

PHP, primary hyperparathyroidism; iPTH, intact parathyroid hormone; SPECT/CT, Sestamibi-Single Photon Emission Computed Tomography; MRI, Magnetic resonance; CT, computed tomography; USG, ultrasound.

### Declarations of conflicting interests

Consent to participate: A consent to publish was obtained from patient.

Availability of data and materials: All data are freely available for scientific purpose.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding:** No funding sources for research

**Authors' Contributions:** MC, SB, contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, involved in drafting the manuscript, MK, contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; GS, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; EC, revising it critically for important intellectual content; and have given final approval of the version to be published.

**Acknowledgments:** The authors are grateful for the help received from histopathologist Aysegul Adabag and Esra Ozaydin.

### References

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999;86:538-44.
2. Ali K, Sarangi R, Dhawan S, Agarwal BB, Gupta MK. Malignancy of parathyroid: an uncommon clinical entity. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:329-31.
3. Yong TY, Li JYZ. Mediastinal parathyroid carcinoma presenting with severe skeletal manifestations. *J Bone Miner Metab* 2010;28:591-4.
4. Ferri E, Armato E, García Purriños FJ, Manconi R. Hyperfunctional parathyroid carcinoma with mediastinal extension. *Acta Otorrinolaringológica Esp* 2012;63:68-71.
5. Tseng CW, Lin SZ, Sun CH, et al. Ectopic mediastinal parathyroid carcinoma presenting as acute pancreatitis. *J Chin Med Assoc JCMSA* 2013;76:108-11.
6. Harinarayan CV, Prashant GR. Unusual localization of parathyroid carcinoma in anterior chest wall. *Indian J Med Res* 2013;38:150-1.
7. Meng Z, Li D, Zhang Y, Zhang P, Tan J. Ectopic parathyroid carcinoma presenting with hypercalcemic crisis, ectopic uptake in bone scan and obstruction of superior vena cava. *Clin Nucl Med* 2011;36:487-90.
8. Iwata T, Inoue K, Morita R, et al. Functional large parathyroid carcinoma extending into the superior mediastinum. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14:112-15.
9. Chatterjee S, Ray U, Gupta S, Basu A. Concurrent parathyroid carcinoma and adenoma: a rare presentation of a rarer disease entity. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17: 939-41.



10. Ashkenazi, D., Elmalah, I., Rakover, Y., and Luboshitzky, R. Concurrent nonfunctioning parathyroid carcinoma and parathyroid adenoma. *Am J Otolaryngol* 2006;27:204-6.
11. Pai SI, Goldstein BJ, Studeman KD, Westra WH, Tufano RP. Concurrent sporadic parathyroid adenoma and carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2006;27:346-8.
12. Goldfarb M, O'Neal P, Shih JL, Hartzband P, Connolly J, Hasselgren PO. Synchronous parathyroid carcinoma, parathyroid adenoma, and papillary thyroid carcinoma in a patient with severe and long-standing hyperparathyroidism. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2009;15:463-8.
13. Nawrot I, Chudziński W, Ciągka T, Barczyński M, Szmidi J. Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2014;20:1604-12.
14. Callender GC, Carling T, Christison-Lagay E, Udelsman R. Surgical Management of Hyperparathyroidism. In: Jameson JL, De Groot LJ (eds). *Endocrinology, Adult and pediatric*. 7th edit. Philadelphia: Saunders, Elsevier 2016;1135-46.
15. Torres E, Quesada M. Diagnóstico de localización del hiperparatiroidismo primario. *Endocrinol Nutr* 2006;5:453-7.
16. Clark P, Wooldridge T, Kleinpeter K, Perrier N, Lovato J, Morton K. Providing optimal preoperative localization for recurrent parathyroid carcinoma: a combined parathyroid scintigraphy and computed tomography approach. *Clin Nucl Med*. 2004;29:681-4
17. Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006;18:16-22.
18. Johnston LB, Carroll MJ, Britton KE, et al. The accuracy of parathyroid gland localization in primary hyperparathyroidism using sestamibi radionuclide imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Jan;81:346-52.
19. Jones JM, Russell CF, Ferguson WR, Laird JD. Pre-operative sestamibi-technetium subtraction scintigraphy in primary hyperparathyroidism: experience with 156 consecutive patients. *Clin Radiol* 2001;Jul;56:556-9.
20. Chen H, Mack E, Starling JR. A comprehensive evaluation of perioperative adjuncts during minimally invasive parathyroidectomy: which is most reliable? *Ann Surg* 2005;242:375-80.
21. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics* 2008 Sep-Oct;28:1461-76.
22. Oh MY, Oh SB, Seoung HG, et al. Concurrent parathyroid carcinoma and hyperplasia in hyperparathyroidism. *Korean J Intern Med* 2012;27: 356-9.

Corresponding Author: Selvihan Beysel, Endocrinology and Metabolism, Eskişehir State Hospital, Yenidoğan Street, 26060, Odunpazarı, Eskişehir, Turkey  
E-mail: beyselselvihan@gmail.com



## Amputasyon güdüğünde *Citrobacter freundii*'ye bağlı postoperatif osteomyelit gelişen olgu

### *Postoperative osteomyelitis case due to Citrobacter freundii in amputation stump*

Esra Yüksekaya<sup>1</sup>, Salih Cesur<sup>1</sup>, Çiğdem Ataman Hatipoğlu<sup>1</sup>, Şükran Baysal<sup>2</sup>, Esra Kaya Kılıç<sup>1</sup>, Sami Kınıklı<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 21.08.2017

Kabul Tarihi: 29.11.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.335495

### Öz

Gram negatif basillere bağlı olarak osteomyelit gelişimi nadiren bildirilmektedir; özellikle orak hücreli anemi, intravenöz ilaç bağımlılığı gibi altta yatan hastalığı olan olgularda görülmektedir. *Citrobacter freundii*, Enterobacteriaceae ailesinde yer alan Gram negatif bir basil olup, üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni, bakteriyemi, sepsis, intraabdominal enfeksiyonları ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olabilmektedir; nadiren osteomyelite neden olabilir. Bu yazıda, silahlı yaralanma sonrası amputasyon uygulanan, amputasyon bölgesinde *C. freundii*'ye bağlı olarak postoperatif osteomyelit gelişen, 38 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Osteomyelit, postoperatif, *Citrobacter freundii*

### Abstract

Osteomyelitis due to Gram negative bacilli is rarely reported, it can be seen especially in patients with underlying diseases as sickle cell anemia or intravenous drug abuse. *Citrobacter freundii* is a Gram-negative bacilli in the Enterobacteriaceae family and it may cause urinary tract infections, pneumonia, bacteremia, sepsis, intraabdominal infections and central nervous system infections, but rarely osteomyelitis. In this article, we present a 38 year old male patient who underwent amputation after a gunshot injury and developed postoperative osteomyelitis on amputation region due to *C. freundii*.

**Keywords:** Osteomyelitis, postoperative, *Citrobacter freundii*

### Giriş

Enterobacteriaceae ailesinin üyesi Gram negatif bir basil olan *Citrobacter* cinsi, toprak, su ve kanalizasyon sularında bulunabilir; aynı zamanda insan ve hayvan gastrointestinal sisteminde de kolonize olabilir. *Citrobacter* türleri (spp.) fırsatçı patojen olup, en sık izole edilen tür *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) dir. *C. freundii* genellikle insan bağırsak florasında komensal bir bakteri olarak düşünülmesine rağmen, hastanede yatan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara da neden olabilir. Üriner sistem, solunum sistemi, bakteriyemi, kateter enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, menenjit, beyin apsesi ve sepsis gibi çeşitli enfeksi-

yonlarda etken olarak saptanabilir [1-4]. *Citrobacter* spp. çeşitli antibiyotiklere karşı farklı mekanizmalarla direnç geliştirebilir, bunlardan en önemlisi beta-laktam antibiyotiklere karşı beta-laktamaz enzimlerinin üretilmesi sonucu gelişen dirençtir. Özellikle plazmid kaynaklı genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL)'ların sentezlenmesi en önemli direnç mekanizmalarından birisidir [1,5,6].

*Citrobacter freundii*'ye bağlı olarak osteomyelit gelişimi literatürde nadiren bildirilmiştir [7-9]. Bu yazıda, 38 yaşında erkek hastada amputasyon güdüğünde *C. freundii*'ye bağlı postoperatif osteomyelit gelişen, cerrahi ve antimikrobiyal tedavi uygulanan bir olgu sunularak literatür irdelenmiştir.

## Olgu

Otuz sekiz yaşında erkek hastaya 4 ay önce ateşli silah yaralanması nedeniyle ortopedi kliniği tarafından sol bacak diz üstü amputasyonu uygulanmış. Hasta taburcu olduktan sonra amputasyon güdüğünde akıntı olması üzerine amoksisilin-klavulanat tedavisi başlanmış. Tedavinin birinci ayında akıntısının devam etmesi üzerine alınan yara yeri kültüründe Citrobacter freundii üremesi ve etkenin sadece bazı parenteral antibiyotiklere duyarlı olması üzerine tedavisi planlanmak üzere Enfeksiyon Hastalıkları kliniğine yatırıldı. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede ateş: 37 °C, TA: 110/70 mmHg idi. Sol bacak diz üstü amputasyon bölgesinde sızıntı şeklinde akıntı mevcuttu, kızarıklık ve ısı artışı yoktu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar testlerinde; lökosit sayısı: 7450/mm<sup>3</sup>, Hb: 13,5 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı: 22 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 9,8 ng/dl (N: 0-5 ng/dl) idi. Biyokimyasal testleri normaldi.

Yara yerinde üreyen C. freundii için antibiyogram sonucuna göre piperasilin-tazobaktam tedavisi intravenöz (i.v) yolla başlandı. Tedavinin ikinci haftasında amputasyon güdüğündeki akıntısının devam etmesi üzerine manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. MRG'de sol femurda şaftta ampütasyon lokalizasyonundan itibaren 14-15 cm'lik bir segmentte yoğun kemik iliği ödeme eşlik eden kontrastlanma saptandı ve osteomyelit lehine değerlendirildi. Bu düzeyi çevreleyen kas ve yumuşak doku planlarında yaygın ödem ve inflamatuvar-enfeksiyöz kontrastlanmanın sürece eşlik ettiği rapor edildi (Resim )



Resim. MRG'de sol femurda osteomyelitle uyumlu görüntü, kas ve yumuşak doku planlarında yaygın ödem ve inflamatuvar-enfeksiyöz kontrastlanma

Osteomyelit tanısıyla ortopedi kliniği tarafından amputasyon güdüğü ve çevre dokulara debridman uygulandı ve dren konuldu. Operasyon esnasında alınan

kemik doku kültüründe tekrar Citrobacter freundii üredi. Etken piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlı idi. Hastanın piperasilin-tazobaktam tedavisi toplam dört haftaya tamamlandı. Tedavi sonunda lökosit sayısı: 6200/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı: 8 mm/saat, CRP: 0,6 ng/dl idi. Hasta oral trimetoprim-sülfametoksazol tedavisi ile kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

## Tartışma

Osteomyelit kemik dokusunun infeksiyonu olup, akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır. Kronik osteomyelit, infeksiyon tanısı ve etkili tedavisi 4-6 haftadan uzun süren osteomyelitlerdir. Osteomyelitlerden en sık sorumlu etken Staphylococcus aureus (S. aureus)'dur. Nadiren Gram negatif bakteriler de osteomyelite neden olabilir. Altmış yedi posttravmatik veya postoperatif (ekzojen) osteomyeliti olan olguda yapılan çalışmada etkenler; %33 oranında koagülaz negatif stafilokok (KNS),%30 S. aureus, %21 Gram negatif basiller, %19 enterokoklar olarak saptanırken, olguların %19'unda etkenin saptanamadığı bildirilmiştir [10].

Peng ve ark. [11] yaptığı, ekstremitte kırıklarına bağlı post-travmatik osteomyelitli olguların retrospektif olarak araştırıldığı bir çalışmada, ekstremitede travmatik kırığı olan 5368 olgunun 84'ünde (%1,6) kültür pozitifliği ile doğrulanmış osteomyelit tanısı konulduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada osteomyelitli hastalarda en sık görülen komorbid durumlar; kompartman sendromu, diyabet ve hipertansiyon olarak belirlenmiştir. Sunduğumuz olguda komorbid hastalık mevcut değildi, hastada ateşli silah yaralanması mevcuttu. Aynı çalışmada olguların 66'sında (%78,5) monomikrobiyal, 18'inde (%21) polimikrobiyal etken saptandığı belirtilmiştir. En sık saptanan osteomyelit etkenlerinin; Gram pozitif bakteriler (56 olguda,%54) olduğu bildirilmiştir. En sık saptanan Gram pozitif bakteriler sırasıyla; S. aureus (39 olgu,%37,5) ve S. epidermidis (6 olgu,%5,77) olarak belirlenmiştir. Olguların 17'sinde(%43.5) S. aureus suşlarının metisiline dirençli olduğu saptanmıştır. Osteomyelit olgularında en sık saptanan Gram-negatif bakteriler sırasıyla; E. coli (16 olgu, %15,4) ve Enterobacter cloacae (11 olgu, %10,6) olarak rapor edilmiştir.

Diyabetik ayak osteomyeliti olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise toplam 341 osteomyelit olgusunun 150'sinde (%44) ve pozitif kemik kültürü olanların %50,8'inde gram-negatif bakteri (tek başına veya gram pozitif izolat ile birlikte) rapor edilmiştir. Gram pozitif bakterilere bağlı osteomyelitlere kıyasla Gram negatif bakterilere bağlı gelişen osteomyelitlerde hafif bir pis koku, nekrotik doku,

osteomyelit ile birlikte yumuşak doku enfeksiyonu bulguları ve klinik olarak ciddi enfeksiyon olduğu bildirilmiştir. Çok değişkenli analizde, glikolize hemoglobinin  $<7\%$  olması ve travmatik hasar sonucu yara gelişimi, gram negatiflerin kemik örneklerinden izole edilmesi ile ilişkili olan prediktif değişkenler olarak belirlenmiştir [12].

De ve ark. [13] 56 yaşında bir erkek hastada tibiada travmayı takiben gelişen *Morganella morganii*'nin etken olduğu bir osteomyelit olgusu bildirmişlerdir.

Chuang ve ark. [7] diabetik bir hastada balık yüzgeci ile yaralanma sonrasında *Citrobacter freundii*'ye bağlı olarak gelişen nekrotizan fasiit ve osteomyelit bildirmişlerdir. Olgu cerrahi debridman ve ertapenem tedavisi sonrasında düzelmiştir. Stricker ve ark. [8] dirsek bölgesinde *Citrobacter freundii* ve *Haemophilus influenzae* type b'ye bağlı septik artrit ve osteomyelit gelişen beş yaşında bir çocuk olgu bildirmişlerdir. Olgu dört hafta süreyle i.v fosfomisin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. De Bernardi ve ark. akut lösemili bir olguda diz ekleminde *C. freundii*'ye bağlı sinovit bildirmişlerdir. Olgu cerrahi girişim ve antimikrobiyal tedaviyle tamamen iyileşmiştir.

Sunduğumuz olguda *C. freundii*'ye bağlı osteomyelit açısından altta yatan bir hastalığı yoktu. Hastada operasyon sonrası osteomyelit gelişmesi nedeniyle postoperatif osteomyelit olarak değerlendirildi. Hastada cerrahi debridman yapıldı, debridman sonrası dört hafta i.v antibiyotik tedavisi sonrasında oral yolla kemik dokuya geçişi iyi olan trimetoprim-sulfametoksazol tedavisine geçildi. Osteomyelit tedavisinde yeterli debridman yapılmak kaydıyla 4-6 hafta süreyle i.v antibiyotik tedavisinin yeterli olduğu bildirilmektedir [14].

Sonuç olarak; postoperatif osteomyelit düşünülen hastalarda *C. freundii* gibi nadir görülen bakterilerin de etken olabileceği akılda tutulmalı, operasyon esnasında kemik dokusundan kültür alınmalı ve tedavi antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre planlanmalıdır.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

### Kaynaklar

1. Mansour Rezaei, Alisha Akya, Azam Elahi, Keyghobad Ghadiri, Somayeh Jafari. The clonal relationship among the *Citrobacter freundii* isolated from the main hospital in Kermanshah, west of Iran. *Iran J Microbiol* 2016; 8: 175-80.
2. Whalen JG, Mully TW, English JC. 3rd Spontaneous *Citrobacter freundii* infection in an immunocompetent patient. *Arch Dermatol* 2007; 143: 124-5.

3. Gupta R, Rauf SJ, Singh S, Smith J, Agraharkar ML. Sepsis in a renal transplant recipient due to *Citrobacter braakii*. *South Med J* 2003; 96: 796-8.
4. Liu LH, Wang NY, Wu AY, Lin CC, Lee CM, Liu CP. *Citrobacter freundii* bacteremia: Risk factors of mortality and prevalence of resistance genes. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 1684-1182.30059-2.
5. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ* 2016; 352: h6420.
6. Cantón R, Oliver A, Coque TM, Varela Mdel C, Pérez-Díaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacter isolates in a Spanish hospital during a 12-year period. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1237-43.
7. Chuang YM, Tseng SP, Teng LJ, Ho YC, Hsueh PR. Emergence of cefotaxime resistance in *Citrobacter freundii* causing necrotizing fasciitis and osteomyelitis. *J Infect*. 2006 Sep; 53: 161-3.
8. Stricker T, Fröhlich S, Nadal D. Osteomyelitis and septic arthritis due to *Citrobacter freundii* and *Haemophilus influenzae* type b. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 90-1.
9. De Bernardi B, Garventa A, Garrè ML, Taccone A, Canale G, Gandus S. 2 cases of osteomyelitis in acute leukemia in the induction phase of treatment. *Pediatr Med Chir* 1983; 5: 205-9.
10. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS* 2017; 125: 353-64.
11. Peng J, Ren Y, He W, et al. Epidemiological, clinical and microbiological characteristics of patients with post-traumatic osteomyelitis of limb fractures in southwest China: A hospital-based study. *J Bone Jt Infect* 2017; 2: 149-53.
12. Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL. Gram-negative diabetic foot osteomyelitis: risk factors and clinical presentation. *Int J Low Extrem Wounds* 2013 Mar; 12: 63-8.
13. De A, Raj HJ, Maiti PK. Biofilm in Osteomyelitis caused by a rare pathogen, *Morganella morganii*: A case report. *J Clin Diagn Res* 2016;10:DD06-8.
14. Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015; 106: 1318-27.

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

E-mail:scesor89@yahoo.com

# ORTADOĞU TIP DERĐİSİ / YAZIM KURALLARI

## YAZARLARIN DİKKATİNE

**Kapsam:** Ortadoğu Tıp Dergisi, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayımlanır. Dergi, tıbbın değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını, teknik yazıları ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konularda yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verir. Ayrıca Dergide tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası bi- limsel toplantı veya sempozyumlar da duyurulur. Yazarlar ve okuyucular arasındaki bilimsel iletişim yazılarını yayınlamak veya yayınlamamak editörün yetkisindedir. Editör ve Yayın Yürütme Kurulu burada belirtilen kuralları tam olarak karşılamayan bir yazıyı doğrudan ret etme, uygun değişiklikleri kendisi yapma veya bu değişiklikleri yapmak üzere yazara geri gönderme yetkisine sahiptir. Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulunca uygun görülen yazılar yayınlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç yazı inceleme kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşü aldığında yayınlanmaya hak kazanır. Daha önce Kongrede poster veya sözlü sunumu yapılmış olan bildiriler, belirtilmek kaydıyla Dergide makale veya olgu sunumu olarak yayınlanabilir.

**Yayın Dili:** Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Makalelerin İngilizce yazılmış “Öz Bölümü” olmalıdır. İngilizce hazırlanmış metinlerin (yabancı uyruklu olanlar hariç) “Türkçe Öz” olmalıdır. Editör, yayınlanmak üzere gönderilmiş ve değerlendirme sürecinin sonunda yayınlanma kararı verilmiş ve Türkçe yazılmış yazıların birebir İngilizce’ye çevrilmesini yazarlardan isteyebilir. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarında, “Yöntem ve Gereçler” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya **çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir ibare yer almalıdır.** Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Yazının içeriğinden tüm yazarlar sorumludur, Ortadoğu Tıp Dergisi yazarlar tarafından ileri sürülen fikirler ve yapılan yorumlarla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Yayımlanan yazıların telif hakkı Ortadoğu Tıp Dergisine aittir. Yayınlanmış yazılar, kısmen veya tamamen, Dergi Editörlüğünün yazılı izni olmadan yeniden yayınlanamaz. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir.

**Yazı Metni Düzeni:** Tüm yazı metni “iki aralıklı” olarak ve Times New Roman (TR) yazı tipinde yazılmalıdır. Harf boyutu Başlık için 12 punto, özetler için 9 punto, tablolar için 8 punto ve metnin diğer kısımları için 10 punto olmalıdır. Yazı metni aşağıdaki ana başlıkları sırasıyla içermelidir:

- **Öz:** Yapılandırılmış Öz (araştırman yazıları = makaleler için)
- **Giriş:** Uygun kaynaklarla desteklenen çalışmanın doğası ve amacı
- **Yöntem ve Gereçler (Hastalar) [olgu sunumları için: olgu sunumu]:** Klinik ve teknik işlemlerin detaylarını, çalışma planını, örnek büyüklüğünü, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini, kullanılan araçları, verinin nasıl elde edilip analiz edildiğini, kullanılan istatistik yöntemi belirtilir.
- **Bulgular (sadece araştırmalar için):** Çalışmadan elde edilen sonuçlar kısa, öz ve açık bir şekilde belirtilir.
- **Tartışma:** Elde edilen sonuçlar açıklanır, diğer yazarlar tarafından bulunanlarla ilişkileri ve pratik klinikteki anlamı açıklanır.
- **Sonuç:** Araştırmadan elde edilen sonuç kısaca ve net olarak açıklanır. Araştırmanın literatüre, varsa katkısı varsa belirtilir.
- **Teşekkür (varsa):** Yazının hazırlanmasına veya araştırmaya anlamlı katkıları bulunan kişilere teşekkür edilebilir.
- **Kaynaklar:** Sadece gerekli kaynaklar kullanılmalıdır. Kaynaklar metinde yerleşme sırasına göre numaralanmalı ve metin içinde kaynak numarası parantez içinde verilmelidir. Eğer kaynak gösterilen çalışmada 6’dan fazla yazar var ise ilk üç yazardan sonra ‘et al.’ (Türkçe kaynaklar için ‘ve ark’) yazılmalıdır. Dergi isimleri MEDLINE’ a göre kısaltılmalı (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), eğer Index Medicus tarafından taranmayan bir dergi kaynak gösterilecekse, bu derginin adı tam olarak yazılmalıdır. Kaynak sayısı mümkünse 15 ila 40 arasında olmalıdır.

**Yazar Sıralaması:** Yazıya katkı ölçüsünde yazar isimleri sıralanır. Yazarlar tanımlanırken üst rakam kullanılır (1,2,3..) ve altta açıklanır. Yazarların ünvanları kullanılmaz, yalnızca isimleri yazılır.

## ÖRNEK:

### Küçük hücreli akciğer kanserinde vena kava süperiorun neden olduğu sorunlar

Aslı Güler<sup>1</sup>, Saniye Yurt<sup>2</sup>, Mehmet Coşkun<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

**Yapılandırılmış Öz ve Anahtar Kelimeler:** Her yazılı eserde en az 100 en çok 200 kelimededen oluşan Türkçe ve İngilizce Öz bulunmalıdır. Ancak İngilizce yazılan ve Türkiye dışından gönderilen yazılarda Türkçe Öz (ve Türkçe Anahtar Kelime) şartı aranmaz. Araştırma türü yazılarda Öz, yapılandırılmış olmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu ve Derlemelerin Özlerinin yapılandırılması gerekli değildir.

Öz bölümünde kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemeli ve tablo olmamalıdır. Öz bölümünden sonra en fazla 5 olmak üzere Anahtar Kelime verilmelidir. Anahtar Kelimeler, Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus’ e göre hazırlanmalıdır.



**Kısaltmalar:** Kısaltma, ilgili sözcüğün metin içinde ilk geçtiği yerde yapılmalı ve parantez içinde kısaltması gösterilmelidir. Başlık veya özetle kısaltma yapılmamalıdır.

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

İlaçlar – İlaçların jenerik isimleri (ticari isimleri kullanılmamalı), dozu, uygulama yolu ve uygulama sıklığı ile birlikte yazılmalıdır.

Sayılar- 1-10 arasındaki sayılar yazı olarak (örn. beş, altı, yedi..), 10'dan daha büyükleri ise arabik (11, 13, 15...) yazılmalıdır. Cümle başına gelen sayılar yazıyla yazılmalıdır (örn. Onaltı hasta ....).

Bakteri isimleri örnekte olduğu gibi kısaltılmalı: “*Eschericia coli*” şöyle kısaltılabilir: *E. coli*.

**Tablolar:** Her tablo, bir başlığa sahip olmalı, ayrı bir sayfada hazırlanmalı ve Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı, tablonun en üst kısmına yazılmalıdır.

**Şekil ve resimler :** Tüm şekiller yazıda geçiş sırasına göre Arabi harflerle numaralandırılmalı ve bir başlığa sahip olmalıdır. Şekillerin elektronik uyarlamaları, yazı ile birlikte, ama ayrı bir dosya olarak jpg formatında olmalıdır. Sunulan çalışma yayına kabul edildiği zaman tüm şekillerin asılları yazarlardan istenir.

Eğer renkli resim veya şekil içeren bir çalışma yayınlanmak üzere kabul edilirse, yazarlardan renkli basım ücreti istenir. Mikroskop görüntüsü içeren resimlerde boyama tekniği ve kullanılan büyütme resim başlığında belirtilmelidir.

Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen “manuscriptcode\_fig1.jpg” gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

**Eserlerin gönderilmesi:** Metinlerin tamamı 3,5 inch'lik diskete ya da CD veya flash diske kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. Yazılar elektronik olarak da web sitemize gönderilebilir.

İlişikteki üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazının yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtilmelidir.

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

**ADRES:** DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.  
İvedik Cad. 338/B-4 Yenimahalle / ANKARA  
www.dntortadoguyayincilik.com.tr  
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com  
GSM: 0554 571 56 52

**İLETİŞİM:** Grafik Tasarım: Başak AY KARABAK  
GSM: 0554 571 56 52  
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

**KAYNAKLAR:** Kaynak gösterimi, metinde geçtiği sıraya göre parantez içinde Arabi rakamla gösterilir ve metin sonunda geçme sırasına göre dizilir. Kaynak gösterme şekil ve usulü aşağıda örneklerle gösterilmiştir.

## ÖRNEK

Örnek	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
Yazar, bir kurum ise	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-686.
Suplementli örnek	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-99.
Kitap	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Örnek	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
Editor(ler) yazar ise	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Yazar(lar) ve editor(ler)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
Yazar bir kurum ise	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
Kitaptan bölüm	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Örnek	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Konferans kitabı	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-191.
Baskıda	AU. TA. TP. In press Y.
Örnek	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

# ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL / WRITING RULES

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

**Scope:** Ortadoğu Medical Journal is quarterly issued (March, June, September and December). The Journal accepts clinical and experimental research conducted in various fields of medicine, unique case reports, letters to the editor, and invited review articles on specific topics. Priority is given to researches and case reports on medical topics presenting regional differences in incidence and characteristics. Furthermore, national and international scientific meetings or symposiums to be held in the field of medicine are also announced via the Journal. The editor has the authority over publishing or not publishing the scientific letters written by the authors and the readers. Editor and Editorial Executive Board have the authority to directly reject a manuscript that do not meet the requirements herein, revise the manuscript themselves or return the manuscript to the author for revision.

Only unpublished manuscripts and those approved by the Editorial Board and Board of Reviewers are published in the Journal. The manuscripts submitted become eligible if two of the relevant three members of the Board of Reviewers deliver positive opinion.

**Language of the Publication:** The language of the journal is Turkish. The manuscript should involve an “abstract” written in English even if its language is Turkish. If, following the review process, the manuscript written in Turkish is accepted for publication, its exact translation to English may be required by the editor from the authors. For all articles involving research on human subjects, an expression indicating that the research is approved by the relevant Committee or that it is done in conformity with Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) should be inserted into “Method and Materials” section. It should be indicated within the manuscript that informed consent is signed by all people being involved in the research.

All of the authors are responsible for the content of the manuscripts. Ortadoğu Medical Journal does not accept any responsibility for the ideas put forward and comments made by the authors. Copyrights of the published articles remain with Ortadoğu Medical Journal. Published articles will not be re-published partly or wholly elsewhere without the **written approval of the Office of the Editor**. All authors should have actively contributed to the study.

**Manuscript Formatting:** The manuscript should be typed in “double-spaced” format in Times New Roman (TR) font. It should be typed in 12-point type for the Titles; 9 for the abstracts and 10 for the rest. The main text should involve the main titles below:

- **Abstract:** Structured Abstract (for researches)
- **Introduction:** It describes the background and purpose of the study supported by pertinent references
- **Materials (Patients) and Methods [for case reports: reporting the case ]:**The followings are indicated: details of the clinical and technical process, study design, sample size, inclusion and exclusion criteria, materials used, data collection and analysis methods, statistical method used.
- **Findings (for researches only):** Results of the study are indicated precisely and clearly.
- **Discussion:** The results obtained are explained; relations found by other authors and their significance in terms of clinical practice are expressed.
- **Acknowledgements (if any):** Those, who contributed substantially towards the article by drafting the manuscript or making the research, may be acknowledged.
- **References:** Only essential references should be cited. All references must be numbered consecutively, in parenthesis, in the order in which they are cited in the text. When there are more than 6 authors in the study, the first 3 authors should be listed followed by “et al” (for references in Turkish, “ve ark”). Journal titles should be abbreviated in accordance with MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals)), and if a journal which is not indexed in Index Medicus will be cited as reference, full title of the Journal must be written. References between 15 and forty are permitted.

**Structured Abstract and keywords:** Each manuscript should include abstracts written both in English and Turkish; the total number of words should be between 100 and 200 (for case reports and reviews: 50-100). However, the abstract (and keywords in Turkish) written in Turkish is not required in case manuscripts are written in English and submitted from abroad. Abstract for researches should be structured and include the following sections: Aims, materials and methods, findings and results. There is no need to structure the abstracts for case reports and reviews.

Abstracts of the reviews should be in a format that precisely explains the main titles of the manuscript. Abstract should not include abbreviations, references and tables. There should be maximum 5 keywords following this section. Keywords should be written in alphabetical order and compiled from the list provided in Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus.

### **Abbreviations**

All abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses. Abbreviations should be avoided in the title and abstract.

**Units of measurement:** Units of the metric system should be used.

**Drugs:** Generic names (trade names) of drugs should be written together with their dosing information, application methods and timing.

**Numbers:** Numbers between 1 and 10 should be written out in word form (ex. Five, six, seven..) and those above 10 should be written as Arabic numerals (11.13.15...). When a sentence starts with a number, it should be written out as a word (ex. Sixteen patients...).

Bacteria names: They should be abbreviated as given by the example: "*Eschericia coli*" can be abbreviated as such: *E. coli*.

**Tables:** A title should be provided for each table; tables should be typed on a separate sheet and numbered with Roman numerals. Titles should be placed above the tables.

**Figures and photographs:** All figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and have a title. Electronic versions of the figures should be submitted together with the manuscripts but as separate files in JPEG format. Authors are required to submit the originals of all figures when the manuscripts are approved to be published.

If a study involving coloured photograph or figure is approved to be published, authors are required to submit the colour printing fee. For the photographs including an image taken from a microscope, staining technique and augmentation used should be inserted in the title of the photograph.

Files of figures and photographs should be uploaded to online submission system one at a time and they should be titled preferably as "manuscriptcode\_fig1.jpg"; Files names involving the names of the authors or institutions shouldn't be used.

**Submission:** It should be indicated in the enclosed cover letter that the text is read and approved by all authors, and the copyright will be transferred to the journal in case the manuscripts are approved to be published.

Correspondence address should be indicated at the end of the article.

Manuscripts should be sent to the address below or delivered by hand.

**ADDRESS:** DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA  
www.dntortadoguyayincilik.com.tr  
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com  
GSM: 0554 571 56 52

## REFERENCES

References are consecutively numbered with Arabic numerals in parenthesis at the end of the manuscript in the order in which they are mentioned in the text.

## EXAMPLE

Example	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
If the author is an institution,	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-86.
Supplemented example	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.
Book	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Example	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
If the author(s) are Editor(ler) authors	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Author(s) and editor(s)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
If the author is an institution	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
A part from a book	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Example	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Conference book	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.
In press	AU. TA. TP. In press Y.
Example	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

# EMFAMED

biomedikal medikal temizlik gıda turizm  
mobilya inşaat iç ve dış tic. ltd. şti.

**EMFAMED BİOMEDİKAL firması olarak  
her türlü tıbbi cihazlarınıza teknik bakım, onarım, tamirat  
ve kalibrasyon hizmeti sunmaktayız.  
Teknik servisimiz 12 yıllık tecrübesiyle  
24 saat hizmetinizde olup, sektöründe kendini ispatlamış  
nitelikli ve kalifiye personellerden oluşmaktadır.**



**Sağlık 1 Sokak 19/14 Sıhhiye/ANKARA**  
**Tel: 0 312 432 03 62 & Faks: 0 312 432 13 64**  
**GSM: 0 532 615 32 50**  
**www.emfamed.com**



# 35 YILDIR SEVGİ ve GÜVENİNİZLE BURALARA KADAR GELDİK...

Bize verdiğiniz sorumluluğun farkındayız. Daima sizinleyiz.



## BÖLÜMLERİMİZ

- Acil Servis • Ağız ve Diş Sağlığı (Ortodonti, Pedodonti, Ağız ve Çene Cerrahisi, Periodontoloji, Endodonti, İmplantoloji)
- Anestezi ve Reanimasyon • Beslenme ve Diyet • Beyin ve Sinir Cerrahisi • Biyokimya (Laboratuvar)
- Check-Up Hizmetleri • Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları • Dahiliye • Dermatoloji • Enfeksiyon Hastalıkları
- Fizik Tedavi • Gastroenteroloji • Genel Cerrahi • Göğüs Hastalıkları • Göz Sağlığı • Kadın Hastalıkları ve Doğum
- Kardiyoloji • Kulak, Burun, Boğaz • Nöroloji • Obezite Cerrahisi • Odyoloji • Ortopedi ve Travmatoloji
- Plastik Cerrahi • Psikiyatri • Psikoloji • Üroloji • Radyoloji (Görüntüleme Tetkikleri) • Genel Yoğun Bakım Ünitesi
- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi • Evde Bakım Hizmetleri ve Tedavileri

DETAYLI BİLGİ İÇİN  
0312 **315 55 45**

[f/ortadoguhastaneleri](#)

[v/hastaneortadogu](#)

[i/ortadoguhastaneleri](#)

ÖZEL  
**ORTADOĞU**  
HASTANESİ

[www.ortadoguhastaneleri.com.tr](http://www.ortadoguhastaneleri.com.tr)