

KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi
On Behalf of Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University
Owner and Responsible Manager**

Prof.Dr. Adem ASLAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekan V.
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof.Dr. Ümit DÜNDAR

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Doç.Dr. Saliha Handan YILDIZ
Doç.Dr.Mustafa KÖROĞLU

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN
Doç. Dr. İbrahim KELEŞ
Doç. Dr. Mükremin UYSAL
Doç. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN
Doç. Dr. Kürşad ZENGİN
Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN
Dr.Öğr.Üyesi Selvihan BEYSEL

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Dr. Öğr. Üyesi Hilal YEŞİL
Dr. Öğr. Üyesi Nuray VAROL
Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN TERZİ
Dr. Öğr. Üyesi Murat KORKMAZ

Cilt/Volume :19

Sayı/Number : 4

Ekim / October 2018

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof.Dr. Ümit DÜNDAR
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dörtyol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@aku.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.aku.edu.tr/>

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt/Volume 19 Sayı/ Number 4 Ekim /October 2018

İÇİNDEKİLER/*CONTENTS*

- Çölyak Hastası Çocuklarda Glutensiz Diyetin Hematolojik Parametreler Üzerindeki Etkileri
Semiha TERLEMEZ, Yavuz TOKGÖZ.....126-130
- İmplant Çıkarımında Endikasyon ve Komplikasyon İlişkisi
Hanifi UÇPUNAR, Seçkin ÖZCAN, Hakan SOFU, İsmet Yalkın ÇAMURCU, Serda DUMAN.....131-134
- Türkiye’de Kuzey –Doğu Anadolu Bölgesindeki Mide Biyopsilerinin İncelenmesi ile: Morfolojik – Klinik Uyumun Önemi
Rabia DEMİRTAŞ, Şenay ERDOĞAN DURMUŞ, Enver YARIKKAYA.....135-138
Boraks Kullanımına Bağlı Kan –Testis Bariyerinde Görülen Değişikliklerin Histolojik Değerlendirilmesi
Murat TOSUN, Tuğçe ALADAĞ, Esra GÖKALP, Gökçen GÖKÇE139-144
- Tek Bir Travmaya Bağlı Gelişen İzole Periferik Sinir Nöropatisi:İki Olgu Sunumu
Çetin Kürşad AKPINAR, Murat ÇALIK, Emrah AYTAÇ.....145-148
- Distrofik Epidermolizis Büllozada Laparoskopik Apendektomi : Minimal İnvaziv Girişimin Avantajları
Çiğdem ARSLAN ALICI, M.Saruhan ARDA, Hüseyin İLHAN, A.Aydan KÖSE.....149-152
- İki Olgu ile Perinatal HIV ve Literatürün Gözden Geçirilmesi
Fatma Hilal YILMAZ, Nazlı Dilay GÜLTEKİN, Saime SÜNDÜZ UYGUN, Hüseyin ALTUNHAN.....153-156
- Zor Astım
Seda Beyhan SAĞMEN, Berrin CEYHAN.....157-163

ÇÖLYAK HASTASI ÇOCUKLARDA GLUTENSİZ DİYETİN HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

EFFECTS OF GLUTEN-FREE DIET ON HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN
CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

Semiha TERLEMEZ, Yavuz TOKGÖZ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Çölyak hastalıklı çocuklarda glutensiz diyetin hematolojik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Öncelikle kliniğimizde çölyak hastalığı tanısı almış olan çocuk hastalar belirlenmiştir. Daha sonra retrospektif olarak bu hastalar arasında glutensiz diyeti doğru şekilde uygulayabilmiş hastalar belirlenmiştir. Bu hastaların tanı sırasında ve glutensiz diyetten 6 ay sonra hematolojik parametreleri karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Çölyak hastalığı konulmuş 97 çocuk hastadan 66'sı çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 44'ü kız (%66.7), 22'si erkek (%33.3) olup tanı yaşları ortalama 7.1 ± 4.2 yıl olarak saptanmıştır. Hastalarda en sık saptanan hematolojik bozukluklar, sırasıyla 38 hastada (%57.5) trombositoz ve 28 hastada (%42.2) anemi olmuştur. Anemilerin 24'ü (%36.6) demir eksikliği anemisi, 2'si (%3) folat eksikliği anemisi, 1'i (%1.5) vitamin B12 eksikliği anemisi olarak değerlendirilmiştir. Altı ay devam eden glutensiz diyetten sonra anemi sıklığı 8 hastaya (%13) düşmüştür. Glutensiz diyet sonrasında trombosit sayısı 351.2 ± 11.0 ($10^3/\mu\text{L}$)'den 310.5 ± 82.0 ($10^3/\mu\text{L}$) değerine, lökosit sayısı 8.82 ± 3.04 ($10^3/\mu\text{L}$)'den 8.04 ± 2.56 ($10^3/\mu\text{L}$)'ye, ortalama platelet hacmi 10.1 ± 1.1 fl'den 9.5 ± 1.2 fl değerlerine düşmüştür. Buna karşılık; hemoglobin, ortalama korpuskuler volüm ve eritrosit dağılım genişliği değerlerinde ise anlamlı derecede artış olduğu görülmüştür.

SONUÇ: Çölyak hastası çocuklarda en sık saptanan hematolojik bulgular, trombositoz ve anemi olmuştur. Glutensiz diyet sonrasında anemide düzelme olduğu görülmektedir. Bundan başka, hemostazda etkili birçok parametrenin de glutensiz diyetle birlikte düzeldiği gözlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELE: Çölyak hastalığı, Anemi, Trombositoz, Ortalama platelet hacmi

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to evaluate the effects on hematological parameters of the gluten-free diet in celiac disease children.

MATERIAL AND METHODS: Firstly, children with celiac disease were identified in our clinic. Then, retrospectively, among these patients who were able to perform gluten-free diet correctly were specified. Hematological parameters of these patients were compared during the diagnosis and 6 months after the gluten-free diet.

RESULTS: Sixty-seven of 97 children with celiac disease were included in the study. Forty-four patients were female (66.7%), 22 patients were male (33.3%) and the mean age of diagnosis was 7.1 ± 4.2 years. The most common hematologic disorders in patients were thrombocytosis in 38 patients (57.5%) and anemia in 28 patients (42.2%). Twenty-four patients with anemia (36.6%) had iron deficiency anemia, two patients with anemia (3%) had folate deficiency and one patient with anemia (1.5%) had vitamin B12 deficiency. After 6 months of gluten-free diet, only 8 patients (13%) had anemia. After the gluten-free diet, platelet counts decreased from 351.2 ± 11.0 ($10^3 / \mu\text{L}$) to 310.5 ± 82.0 ($10^3 / \mu\text{L}$), leukocyte count decreased from 8.82 ± 3.04 ($10^3 / \mu\text{L}$) to 8.04 ± 2.56 and mean platelet volume decreased from 10.08 ± 1.07 fl to 9.5 ± 1.19 fl. It was determined that there was a significant increase in hemoglobin, mean corpuscular volume and red cell distribution width values.

CONCLUSIONS: The most common hematological findings in children with celiac disease are thrombocytosis and anemia. An improvement has been observed in anemia after gluten-free diet. In addition, many hemostasis parameters have been improved with the gluten-free diet.

KEYWORDS: Celiac disease, anemia, thrombocytosis, mean platelet volume

GİRİŞ

Çölyak hastalığı, sıklığı giderek artan otoimmün bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten içeren besinlere karşı gelişen aşırı hassasiyet nedeniyle hastalığın bulguları ortaya çıkar. Hastalığın en sık görülen klinik bulguları intestinal emilim bozukluğu sonucu meydana gelir (1,2). Özellikle yağda eriyen vitaminlerin ve çeşitli minerallerin emilimlerindeki bozulma, hastalığa bağlı hematolojik bulgulara neden olur. Çölyak hastalığında en sık görülen hematolojik bulgu anemidir (3). Hastaların %20'sinde görülmektedir (3). Bu hastalardaki aneminin en sık sebebi ise demir eksikliğidir (14). Ancak hastalıkta folat eksikliği, vitamin B12 eksikliği ve diğer mikroelementlerin eksikliği de anemi oluşmasında etkili olabilmektedir (5). Çölyak hastalarının bir kısmında ayrıca ferritin yüksekliği ve sedimentasyon yüksekliği ile birlikte saptanan mikrositer anemi, kronik hastalık anemisi olarak yorumlanmıştır (3).

Çölyak hastalarında anemi dışında başka hematolojik değişikliklerin olduğu da bilinmektedir. Trombositoz, trombositopeni ve lökopeni de çölyak hastalarında görülebilir. Farklı sebeplerin birlikteliği, çölyak hastalarında hem tromboembolik olaylara yol açabilir hem kanamaya eğilim yaratabilir (6,7). Bu hematolojik bozuklukların bir kısmının glutensiz diyet ile düzeldiği bilinmektedir (8,9). Çocukluk çağında tanı almış hastalarda hastalığın süreci daha kısa olduğundan söz konusu hematolojik bozuklukların ne kadarının görüldüğü ve glutensiz diyet ile hematolojik bulguların nasıl değiştiğine dair literatür bilgisi oldukça sınırlıdır. Bu çalışma, çölyak hastalığı tanısı almış çocuklarda tanı sırasında ve glutensiz diyetten sonra hematolojik bulguları değerlendirmeyi amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif tasarlanmış ve Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2017/1209).

Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çölyak hastalığı tanısı almış olan 0-18 yaş

arasında çocuk hastalar değerlendirilmiştir. Çölyak tanısı intestinal biyopsi ile konmuştur. Tanı aldıktan sonra 6 ay süre ile doğru şekilde glutensiz diyet uygulayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Glutensiz diyeti doğru ve başarılı uygulayan hastalar, poliklinik kontrolleri sırasında dosyalarına kaydedilen diyetle ilgili sorulara ve öykü ile uyumlu klinik iyileşmeye dayanarak belirlenmiştir. Hastaların demografik verileri ve tanı sırasındaki hematolojik parametreleri ve 6 ay glutensiz diyetten sonra elde edilmiş olan hematolojik verileri değerlendirilmiştir. Çölyak hastalığı tanısı konulan olguların polikliniğimizde 3 ay ara ile rutin muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri yapıldığı için süre olarak 6 ay seçilmiştir. Hematolojik parametreler, tam kan sayımı verilerinden elde edilmiştir. Buna göre, hemoglobin (Hb), ortalama korpuskuler hacim (MCV), ortalama korpuskuler hemoglobin (MCH), ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), ortalama platelet hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), lökosit, lenfosit ve trombosit sayıları değerlendirilmiştir. Tanı sırasındaki ve 6 ay glutensiz diyetten sonra elde edilen veriler karşılaştırılmıştır.

İSTATİSTİK

İstatistiksel analizlerde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Hasta grubunun preoperatif ve postoperatif bulgularını karşılaştırılmasında ise paired t testi kullanıldı. Klinik ve fizik muayene bulguları ile eko-kardiografik parametrelerin arasındaki ilişkiye pearson korelasyon katsayısı ile bakıldı. Anket verileri ve preoperatif muayene bulgularının frekans ve yüzde değer tabloları oluşturuldu. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Çölyak hastalığı tanısı alan 97 çocuk hasta tespit edilmiştir. Diyetine uymayan, poliklinik takiplerine düzenli gelmeyen ve bilgileri eksik olan 31 hasta çalışmanın dışında bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın 44'ü kız (%66.7), 22'si erkek (%33.3) olup ortalama tanı yaşı 7.1 ± 4.2 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların demografik verileri (**Tablo 1**) de sunulmuştur.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

	Çölyak hastalığı olguları (n=97)	Çalışmaya alınan olgular (n=66)
Kız	51 (%52.5)	44(%66.7)
Erkek	46 (%47.5)	22 (%33.3)
Tanı yaşı (yıl)	6.6 ± 4.6	7.1 ± 4.2
Ağırlık (kg)	31.4 ± 20.4	33.6 ± 22.4
Boy (cm)	122.6 ± 49.4	124.4 ± 48

Hastalarda en sık saptanan hematolojik bozukluk trombositoz (%57.5) olurken ikinci sıklıkta anemi izlenmiştir. Toplam 28 hastada (%42.2) anemi saptanmıştır. Bunların 24'ü (%36.6) demir eksikliği anemisi, ikisi (%3) folat eksikliği anemisi ve biri (%1.5) vitamin B12 eksikliği anemisi (Tablo 2). Vitamin ve mineral eksikliği saptanan bu hastaların tamamına replasman tedavisi başlanmıştır. Ancak, demir eksikliği anemisi olan iki hastanın oral demir tedavisini kullanmadığı belirlenmiştir.

Tablo 2: Hastalarda saptanan hematolojik problemler

	Sayı (%)
Anemi	28 (%42.2)
Demir eksikliği anemisi	24 (%36.6)
Folat eksikliği anemisi	2 (%3)
Vitamin B12 eksikliği anemisi	1 (%1.5)
Diğer	1 (%1.5)
Trombositoz	38 (%57.5)
Trombositopeni	Yok
Lökopeni	Yok

Hastaların 6 ay glutensiz diyetten sonra elde edilen hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında beklendiği gibi anemi oranı belirgin şekilde azalmıştır ve %42.2'den %13'e düşmüştür. Glutensiz diyetten sonra vitamin B12 ve folat eksikliği düzelmiştir. Ayrıca, glutensiz diyetten sonra hastaların MPV, lökosit ve trombosit değerlerinde anlamlı derecede azalma görülürken Hb, MCV ve RDW değerlerinde ise anlamlı derecede artış olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmaya göre çocukluk çağındaki çölyak hastalığında en sık saptanan hematolojik bulgu, hastaların %57.5'inde saptanan trombositoz olmuştur. Bu oran, Croese ve arkadaşlarının saptadığı orandan (%44) ve Çatal ve arkadaşlarının saptadığı orandan (%16.5) oldukça yüksektir (8, 10). Çölyak hastalarındaki trombositoz; fonksi-

Tablo 3: Hastaların tanı sırasında ve 6 ay glutensiz diyetten sonra elde edilen hematolojik verileri

	Tanı sırasında	6 ay glutensiz diyet sonrası	p
Hemoglobin (gr/dl)	11.5 ± 1.6	12.4 ± 1.1	<0.01*
Ortalama korpuskuler hacim (fl)	76.2 ± 8.0	80.3 ± 6.1	<0.01*
Ortalama korpuskuler hemoglobin (pg)	24.7 ± 3.1	25.1 ± 2.8	0.36
Ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu (gr/dl)	32.1 ± 2.0	32.0 ± 1.5	0.47
Eritrosit dağılım genişliği (%)	15.4 ± 3.6	14.5 ± 3.4	0.02*
Ortalama platelet hacmi (fl)	10.08 ± 1.07	9.5 ± 1.19	<0.01*
Lökosit (10 ³ /µL)	8.82 ± 3.04	8.04 ± 2.56	0.025*
Lenfosit (10 ³ /µL)	3.46 ± 1.53	3.45 ± 1.56	0.98
Trombosit (10 ³ /µL)	351.2 ± 11.1	310.5 ± 82.0	<0.01*

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

yonel hiposplenizm, demir eksikliği anemisine ikincil reaktif trombositoz ve inflamatuvar mediatörlerin bir sonucu olarak trombosit artışı gibi nedenler sonucu meydana gelebilir (11,12,13). Dolayısıyla çölyak hastalarında bu fizyopatolojik sebeplerden hangilerinin baskın olduğuna göre trombositozun sıklığı ve şiddeti değişebilir.

Anemi, yetişkin yaştaki çölyak hastalarına göre daha düşük oranlarda saptanmıştır(4,14). Bunun sebebi, hastalığın daha kısa sürmesi olabilir. Çatal ve arkadaşlarının çocukluk çağındaki çölyak hastalarında yaptığı çalışmaya göre anemi oranı %24'tür ve bu oran da yetişkin çölyaklı hastalardan oldukça düşüktür (10). Ancak, bahsedilen çalışmada ve bu çalışmadaki hasta yaşı ortalamaları benzer olmasına rağmen bu çalışmadaki anemi oranı belirgin olarak yüksektir. Benzer yaş gurubundaki çölyak hastalarında bu kadar farklı oranlarda anemi saptanması; farklı beslenme alışkanlıkları, çevresel faktörler ve rutin demir profilaksisinin kullanım oranlarındaki değişkenlik ile açıklanabilir. Bu çalışmada, 6 aylık glutensiz diyetten sonra anemi oranının belirgin şekilde azaldığı görülmektedir. Ancak tanı ile birlikte hastalara demir ve eksikliği saptanan diğer vitaminlerin replasmanı yapılmıştır. Dolayısıyla, bu iyileşmeyi tek başına glutensiz diyet ile açıklamak uygun değildir. Fakat demir replasmanını kullanmayan iki hastanın da anemisinin düzeldiği görülmektedir. Büyük olasılıkla, aneminin azalması, replasman tedavileri ve glutensiz diyetin birlikte etkisinin bir sonucudur. Bu konuyu aydınlatmak için randomize prospektif çalışmalar yapmak gereklidir.

Glutensiz diyetten sonra anemi oranındaki azalma ile birlikte beklendiği gibi MCV ve RDW düzeylerinde de düşüş saptanmıştır. Ayrıca diğer hematolojik belirtilerde de iyileşmeler görülmektedir. Örneğin, hastalarda MPV değerleriyle birlikte lökosit ve trombosit sayıları anlamlı derecede azalmıştır. Özellikle MPV değerlerindeki ve lökosit sayılarındaki değişiklikler, vitamin ve mineral replasmanlarından bağımsız olarak glutensiz diyetin etkisi gibi görülmektedir. Ortalama trombosit hacmini ifade eden MPV, pankreatit ve ülseratif kolit gibi çeşitli hastalıklarda bir inflamasyon belirteci olarak kabul edilmektedir (15,16). Purnak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çölyak hastalığı olgularındaki MPV değerinin glutensiz diyetten sonra azalması, başarılı bir diyetin belirteci olarak sunulmuştur (17). Bu çalışmanın sonuçları, literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur. Glutensiz diyet uygulayan çölyak hastalığı olgularında MPV değeri azalmaktadır.

Çölyak hastalığında, çeşitli sebeplerle, hem tromboza hem de kanamaya eğilim olduğu düşünülmektedir (6,7). Tromboza eğilim olmasında öne sürülen mekanizmalardan biri vitamin B12 eksikliğine bağlı hiperhomosisteinemi (18), bir diğeri de, trombositoz ve K vitamini eksikliğine ikincil olarak gelişen protein C ve S eksikliğidir (19). Bu çalışmada, diyet uygulayan hastalarda vitamin ve mineral eksikliklerinin düzelmesi ile birlikte trombositozun azaldığı görülmektedir. Bu sonuçlar, çölyak hastalarında glutensiz diyetin hemostaz bozukluklarını da iyileştirdiği fikrini desteklemektedir.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı özellikleri retrospektif yapılmış olması ve az sayıda hastanın değerlendirilmiş olması ve tek merkezli yapılmış olmasıdır.

Sonuç olarak, çölyak hastalığı olgularında glutensiz diyet başarı ile uygulandığında, başta anemi düzelmekte ve pek çok hematolojik değişiklik meydana gelmektedir. Glutensiz diyet ile birlikte hastalarda MPV değerlerinin yanı sıra lökosit ve trombosit sayıları azalmaktadır. Bu hematolojik değişiklikler, çölyak hastalığı olgularındaki hemostaz bozukluklarının düzelmesine katkı sağlayacağı gibi bu olgularda uygula-

nan glutensiz diyetin başarısı için de bir belirteç olarak yorumlanabilir.

TEŞEKKÜR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji çalışanlarına yardımları için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Guandalini S, Setty M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:707–12.
2. Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther* 2008;289–98.
3. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007;996–1000.
4. Jones S, D'Souza C, Haboubi NY. Patterns of clinical presentation of adult coeliac disease in a rural setting. *Nutr J* 2006;24.
5. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;412–21.
6. Morello F, Ronzani G, Cappellari F. Migraine, cortical blindness, multiple cerebral infarctions and hypocoagulopathy in celiac disease. *Neurol Sci* 2003;85–9.
7. McNeill A, Duthie F, Galloway DJ. Small bowel infarction in a patient with coeliac disease. *J Clin Pathol* 2006;216–18.
8. Croese J, Harris O, Bain B. Coeliac disease. Haematological features, and delay in diagnosis. *Med J Aust* 1979;335–8.
9. Carroccio A, Giannitrapani L, Di Prima L, Iannitto E, Montalto G, Notarbartolo A. Extreme thrombocytosis as a sign of coeliac disease in the elderly: case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;897–900.
10. Çatal F, Topal E, Ermiştekin H, Yildirim Acar N, Sinanoğlu MS, Karabiber H, Selimoğlu MA. The hematologic manifestations of pediatric celiac disease at the time of diagnosis and efficiency of gluten-free diet. *Turk J Med Sci*. 2015;45(3):663–7.
11. Mohamed M. Functional hyposplenism diagnosed by blood film examination. *Blood*. 2014;124(12):1997.
12. Goyens P, Brasseur D, Cadranet S. Copper deficiency in infants with active celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;677–80.
13. Voigt W, Jordan K, Sippel C, Amoury M, Schmoll HJ, Wolf HH. Severe thrombocytosis and anemia associated with celiac disease in a young female patient: a case report. *J Med Case Reports* 2008;96.
14. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, Baisch DW, Monarch E. Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. *Dig Dis Sci* 2003, 48:761–4

- 15.** Yuksel O, Helvacı K, Basar O, Koklu S, Caner S, Helvacı N, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets*. 2009;20: 277–81.
- 16.** Mimidis K, Papadopoulos V, Kotsianidis J, Filippou D, Spanoudakis E, Bourikas G, et al. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2004;4:22–7.
- 17.** Purnak T, Efe C, Yuksel O, Beyazit Y, Ozaslan E, Altiparmak E. Mean platelet volume could be a promising biomarker to monitor dietary compliance in celiac disease. *Ups J Med Sci*. 2011;116(3):208-11
- 18.** Maurizio G, Angelo S, Giovanni G, Paolo P, Antonio G. Latent coeliac disease, hyperhomocysteinemia and pulmonary thromboembolism: a close link. *Thromb Haemost* 2003;203–4.
- 19.** Rakesh K, Ibrahim M, Usha D, Singhal M, Amit M, Paramjeet S, et al. Celiac disease and Budd-Chiari syndrome: report of a case with review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;1092–4

İMLANT ÇIKARIMINDA ENDİKASYON VE KOMPLİKASYON İLİŞKİSİ THE RELATIONSHIP BETWEEN INDICATION AND COMPLICATION OF IMPLANT REMOVAL

Hanifi ÜÇPUNAR¹, Seçkin ÖZCAN¹, Hakan SOFU¹, İsmet Yalkın ÇAMURCU¹,
Serda DUMAN², Mehmet Nuri KONYA³

¹Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

²Diyarbakır Selahattin Eyyübi Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, implant çıkarımı cerrahisinin endikasyonları ve komplikasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2011-2014 yılları arasında implant çıkarımı ameliyatı yapılan hastaların verileri tıbbi kayıtlarımızdan incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, implantın anatomik bölgesi ve implantın türü değerlendirildi. Tüm hastalar için kırık tedavisi ve implant çıkarımı ameliyatı arasındaki süre kaydedildi. İmplant çıkarımı ameliyatı endikasyonları analiz edildi ve komplikasyonlar ile olan ilişkisi Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Yaş ortalaması 36.2 ± 18.4 olan (dağılım, 5-79 yıl) 276 hastadan (116 kadın, 160 erkek) 279 implant çıkarıldı. İlk operasyondan implant çıkarımı ameliyatına kadar geçen ortalama süre 27.9 ± 33 aydı (aralık 0.25 ila 240 ay). İmplantların en yaygın anatomik yerleşimlerinin 93 hastada (% 33.6) tibia, 63 hastada femur (% 22.8) ve 39 hastada (% 14.1) fibula olduğu görüldü. İmplant çıkarımı endikasyonları; 54 hastada (% 20) implant yetmezliği, 21 hastada (%8) derin enfeksiyon, 167 hastada (%60) implant iritasyonu, 9 hastada (%3) psödoartroz, 44 hastada (% 16) hastanın talebi ve 40 hastada (% 14) cerrahın talebi olarak tespit edildi. Genel olarak komplikasyon oranı %17 (48 hasta) olarak bulundu. İmplantın enfeksiyon nedeni ile alınması ile postoperatif enfeksiyon ve refraktür arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Psödoartroz nedeniyle implantın çıkarılması ile beklediği gibi yeni implant ihtiyacı arasında anlamlı korelasyon elde edildi.

SONUÇ: İmplant çıkarma ameliyatı sırasındaki veya sonrasındaki komplikasyonların, daha önce enfeksiyon, psödoartroz ve implant yetmezliği gibi sorunlu klinik durumlarla ilişkili olduğu tespit edildi.

ANAHTAR KELİMELE: İmplantlar, Komplikasyon, Kırıklar, Pseudoartroz, Enfeksiyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: The main purpose of this study was to evaluate the relationship between indications and complications of implant removal surgery.

MATERIAL AND METHODS: The data of patients who underwent implant removal surgery between 2011 and 2014 were evaluated from our medical records. Patients' age, gender, anatomical site of implant and the type of the implant were evaluated. The interval between the fracture treatment and implant removal were recorded for all patients. The indications for implant removal surgery were analyzed and their relationships with complications were evaluated by Pearson Chi-Square test.

RESULTS: 276 patients (116 female, 160 male) with the mean age of 36.2 ± 18.4 (range, 5 to 79 years) years underwent removal of 279 implants. The mean interval from initial operation to implant removal operation 27.9 ± 33 months (range, 0.25 to 240 months). The most common anatomical sites of implants were tibia in 93 patients (33.6 %), femur in 63 patients (22.8 %) and fibula in 39 patients (14.1 %). Implant removal was indicated for implant failure in 54 patients (20%), for deep infection in 21 patients (8%), for implant irritation in 167 patients (60%), for pseudoarthrosis in 9 patients (3%), for only patient's demand in 44 patients (16%) and for only surgeon's demand in 40 patients (14%). Overall complication rate was 17%. There was a significant correlation between the implant removal due to infection and postoperative refracture and infection ($r=0.101$ $p<0.001$ and $r=0.273$ $p<0.001$, respectively). Significant correlation was obtained between implant removal due to implant failure and pseudoarthrosis and the need of new implant as expected ($r=0.375$ $p<0.001$ and $r=0.639$ $p<0.001$, respectively).

CONCLUSIONS: Complications related to implant removal surgery has a relationship with implant removal indications such as infection, pseudoarthrosis, and implant failure.

KEYWORDS: Implants, Complication, Fractures, Pseudoarthrosis, Infection

INTRODUCTION

In the last few decades, there has been a significant increase in the options of surgical treatment of bone fractures by the production of new implants which were designed specifically for each type of bone and fractures (1,2). The implant placed for the treatment of bone fracture remains as a foreign body inside the patient's body after fracture union. According to current knowledge, indication of implant removal is mostly relative except removal of external fixator or k – wires (1). Pain, soft tissue irritation, mechanical problems, infection, patient's demand are the most common indications for implant removal (3, 4).

Removal of the implant after internal fixation of bone fractures is one of the most commonly performed orthopedic operations (5). Implant removal surgery seems simple however, can lead to further complications such as; neurovascular injury, refracture, recurrence of deformity, delayed wound healing, new incident pain, broken implant, limitation in range of motion, wound infection, postoperative bleeding, incomplete removal (3,5,6).

The main purpose of this study was to evaluate the relationship between indications and complications of implant removal surgery.

MATERIAL AND METHODS

Ethical Committee Approval

This retrospective study was conducted after having the approval of institutional ethical review board (Erzincan University Faculty of Medicine, Clinical Trials Ethical Review Board).

The data of patients who underwent implant removal surgery between 2011 and 2014 were evaluated from our medical records. The potential risks of the operation and the possibility of non-favorable outcomes were explained to all patients, informed consent was obtained from all patients. Patients who underwent fracture treatment by percutaneous k-wires and external fixators, and patients who underwent different surgical intervention in the same extremity

were excluded from the study. Patients' age, gender, anatomical site of implant and the type of the implant were evaluated as the demographic data. The interval between the fracture treatment and implant removal were recorded for all patients. The operation time was defined as the time measured from incision to closure of the wound. The indications for implant removal surgery were grouped into six categories as implant failure, infection, irritation, pseudoarthrosis, patient's demand and surgeon's demand. Complications which occurred during follow-up were also recorded for all patients.

Statistical analysis was performed by SPSS 22.0. Correlation between the data was evaluated by the Pearson's Chi-Square test. p values lower than 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

According to our results, 276 patients (116 female, 160 male) with the mean age of 36.2 ± 18.4 (range, 5 to 79 years) years underwent removal of 279 implants. Three patients underwent removal of implants from both tibia and fibula. The mean interval from initial operation to implant removal operation 27.9 ± 33 months (range, 0.25 to 240 months). The most common anatomical sites of implants were tibia in 93 patients (33.6 %), femur in 63 patients (22.8 %) and fibula in 39 patients (14.1 %). Anatomical sites and types of the implants were shown in (Figure 1). Implant removal was indicated for implant failure in 54 patients (20%), for deep infection in 21 patients (8%), for implant irritation in 167 patients (60%), for pseudoarthrosis in 9 patients (3%), for only patient's demand in 44 patients (16%) and for only surgeon's demand in 40 patients (14%). The mean operation time was 56.7 ± 44.3 minutes (ranges, 4 to 270 minutes).

Overall complication rate was 17% seen in 48 patients. Implant could not be removed totally in 15 of 276 patients (5%) and left inside. In these 15 patients, 12 patients had plate in tibia and 3 patients had screw in pelvis. New implant was needed in 21 of 276 patients (8%) after implant

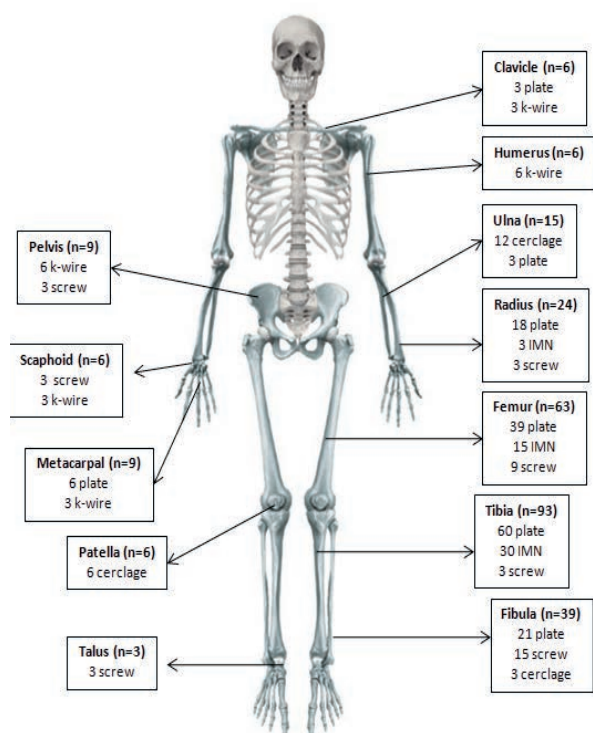


Figure 1: The anatomical sites and types of the implants removal. The indications for the placement of new implant were implant failure in 15 patients and pseudoarthrosis in 9 patients. Other postoperative complications were superficial wound infection which was seen in 9 patients and refracture seen in 3 patients. There was a significant correlation between the implant removal due to infection and postoperative refracture and infection ($r=0.101$ $p<0.001$ and $r=0.273$ $p<0.001$, respectively). Significant correlation was obtained between implant removal due to implant failure and pseudoarthrosis and the need of new implant as expected ($r=0.375$ $p<0.001$ and $r=0.639$ $p<0.001$, respectively) (**Table 1**).

Table 1: The relationship between complications and indications for implant removal with p and r values

	Implant failure (n=54)	Infection (n=21)	Irritation (n=167)	Pseudoarthrosis (n=9)	Patient's demand (n=44)	Surgeon's demand (n=40)
Refracture*	1	2	3	0	0	0
p value**	0.546	<0.001***	0.159	0.749	0.448	0.473
r value**	0.036	0.101	0.084	-0.019	-0.045	-0.043
Incomplete removal*	0	3	12	0	1	0
p value**	0.059	0.063	0.112	0.465	0.313	0.101
r value**	-0.118	0.112	0.095	-0.044	-0.060	-0.098
New implant*	15	0	9	9	0	0
p value**	<0.001***	0.171	0.085	<0.001***	0.077	0.101
r value**	0.375	-0.082	-0.103	0.639	-0.125	-0.118
Infection*	4	5	11	0	0	0
p value**	0.219	<0.001***	0.024	0.516	0.123	0.145
r value**	0.074	0.273	0.135	-0.039	-0.092	-0.087

* Number of patients

** Pearson Chi-Square test

*** Bold values are statistically significant

DISCUSSION

The indications of removing implants used in orthopedics and traumatology had been discussed in this article. According to our results, the most common indication for implant removal was implant irritation which was seen in 167 of 276 patients, the most common anatomic site was tibia and the most common used implant was plate. In literature, a few definitive data exist to guide whether routine implant removal is appropriate. Clinical indications for implant removal have not been well established. In the other hand, the surgical procedures required to remove the implant contains many risks (7).

According to the results of this study, the majority of patients who underwent removal of implant were men. Minkowitz et al reviewed 60 patients with implant related pain who required removal and 33 of them were females (6). Reith et al also reported that half of the patients underwent implant removal were men (5). In the other hand, Shrestha et al and Haseeb et al mentioned a male preponderance (2,8).

In our study, the mean age of patients was 36 years. Minkowitz et al reported the mean age of their patients as 46,9 years (6). In the studies Reith et al and Haseeb et al the mean age of the patients were 46.3 and 38 years, respectively. Studies revealed that implant removal operations were commonly performed in patients between 30 and 50 years old.

In their study, Busam et al and Kovar et al did not recommend routine implant removal (3,7). Haseeb et al found that pain and implant irritation were the most common indications for implant removal (2). Hanson et al reported that palpable and irritating material was the main indication for implant removal (4). Reith et al mentioned that doctor's recommendation was the most common indication for implant removal in their study with 332 patients (5). Shrestha et al found that pain was the most common indication for implant removal in 275 patients. In our study, material irritation (%57) and implant failure (%19) were the most common reasons necessitating removal. Our results were con-

sistent with the literature and despite various reported indications for implant removal, pain due to the irritation of the implant was the most common indication of implant removal.

In this study the overall complication rate was 17%. Our most common complication was the need of new implant (8%). Sanderson et al reported a complication rate of 19,7 % following removal of implants and the most common complication was infection (10). Reith et al found that impaired wound healing was the most common complication in their study (5). The majority of our complications occurred due to previous pathologic conditions of implant removal such as infection, pseudoarthrosis, implant failure. According to our results there was a significant correlation between complications and pseudoarthrosis as well as infection. Patient's demand had no significant correlation with peroperative and postoperative complications. This information may guide further studies which will aim to investigate complication rates after implant removal with the indication of patient's demand only. Another important obstacle during implant removal surgery was incomplete removal of the implants. In the current study 5% of our patients had incomplete implant removal. Patients should be informed about this risk before the surgery by orthopedic surgeons.

The main limitation of this study was its retrospective design. However, a large number of patients were analyzed through medical records. Besides, our results provide valuable information about the relationship between indications and complications of implant removal.

According to our results, complications related to implant removal surgery has a relationship with implant removal indications such as infection, pseudoarthrosis, and implant failure. Orthopaedic surgeons should consider potential risks of implant removal surgery in these circumstances.

REFERENCES

1. Vos DI, Verhofstad MH. Indications for implant removal after fracture healing: a review of the literature. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2013;39(4):327-37.
2. Haseeb M, Butt MF, Altaf T, Muzaffar K, Gupta A, Jallu A. Indications of implant removal: A study of 83 cases. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017;11(1):1-7.
3. Kovar FM, Strasser E, Jaendl M, Endler G, Oberleitner G. Complications following implant removal in patients with proximal femur fractures – an observational study over 16 years. *Orthop Traumatol Surg Res* 2015;101(7):785-9.
4. Hanson B, van der Werken C, Stengel D. Surgeons' beliefs and perceptions about removal of orthopaedic implants. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:73.
5. Reith G, Schmitz-Greven V, Hensel KO, Schneider MM, Tinschmann T, Bouillon B, Probst C. Metal implant removal: benefits and drawbacks--a patient survey. *BMC Surg* 2015;15:96.
6. Minkowitz RB, Bhadsavle S, Walsh M, Egol KA. Removal of painful orthopaedic implants after fracture union. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(9):1906-12.
7. Busam ML, Esther RJ, Obremskey WT. Hardware removal: indications and expectations. *J Am Acad Orthop Surg* 2006;14(2):113-20.
8. Shrestha R, Shrestha D, Dhoju D, Parajuli N, Bhandari B, Kayastha SR. Epidemiological and outcome analysis of orthopedic implants removal in Kathmandu University Hospital. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2013;11(42):139-43.
9. Sanderson PL, Ryan W, Turner PG. Complications of metalwork removal. *Injury* 1992;23(1):29-30.

THE IMPORTANCE OF MORPHOLOGICAL-CLINICAL CONSISTENCY: THROUGH THE REVIEW OF GASTRIC BIOPSIES IN NORTH-EASTERN ANATOLIA REGION IN TURKEY

TÜRKİYE'DE KUZUY-DOĞU ANADOLU BÖLGESİNDEKİ MİDE BİYOPSİLERİNİN İNCELENMESİ İLE: MORFOLOJİK-KLİNİK UYUMUN ÖNEMİ

Rabia DEMİRTAŞ¹, Şenay ERDOĞAN DURMUŞ¹, Enver YARIKKAYA²

¹Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

²Ağrı Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Çalışmamızda Türkiye'deki Kuzey-Doğu Anadolu bölgesindeki gastrik biyopsileri genel olarak gözden geçirmeyi amaçladık; malignite veya displazi yüzdeleri, biyopsi tekrarı önerilerinin nedenleri ve alınmışsa ikinci biyopsi sonuçları gibi.

GEREÇ VE YÖNTEM: İki merkezde 3 patoloğ tarafından incelenen 1840 gastrik biyopsi geriye dönük olarak incelendi. Malignite veya displazi yüzdeleri, biyopsi tekrarı önerilen vakalar, önerilerin nedenleri ve yeniden alınan biyopsilerin sonuçları incelendi. İkinci biyopsi sonuçlarında displazi, malignite ve gastrit anlamlı sonuç olarak kabul edildi.

BULGULAR: Olgularımızın yaş ortalaması 52.9 ± 16.6 yıl (18-95 yıl) idi. 1012 hasta (% 55) kadın, 828 hasta (% 45) erkekti. 1840 vakanın 90'ında, klinik olarak malignite şüphesi için biyopsi alındı. Bu olguların 35'i malignite olarak raporlandı. 1840 vakanın 61'ine biyopsi tekrarı önerildi. Yeniden biyopsi tavsiyelerinin sebepleri malignite şüphesi - klinik, malignite şüphesi - morfolojik ve yetersiz (yüzeysel) biyopsiler olarak üç gruba ayrıldı. İkinci biyopsi alınan 26 olgunun 12'si (% 46.2) malignite ve gastrik displazi olarak bildirildi. 26 olgunun sadece 2'sinde (% 7.6) sonuç anlamlı değildi (yetersiz biyopsi).

SONUÇ: Endoskopik bulgular tanı hakkında bilgi sağlarken, patognomonik değildir ve histolojik olarak onaylanması gerekir. Patoloğ ve gastroenteroloğ arasındaki iyi bir diyalog ve yakın çalışma ilişkisi, klinik-morfolojik tutarlılık, morfolojik-klinik tutarlılık ve nihai teşhis için önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: Gastrik biyopsiler, Malignite, Biyopsi tekrarı

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study we aimed to make a generally review of gastric biopsies in North-Eastern Anatolia region in Turkey such as; percentages of malignancy or dysplasia, reasons of re-biopsy recommendations and results of second biopsies if taken.

MATERIAL AND METHODS: 1840 gastric biopsies which examined by 3 pathologists at 2 centers were analyzed retrospectively. Percentages of malignancy or dysplasia, cases which were recommended for re-biopsies, reasons of recommendations and results of re-biopsies were examined. In the results of the second biopsies, dysplasia, malignancy and gastritis were accepted as a significant result.

RESULTS: The mean age of our cases was 52.9 ± 16.6 years (range: 18-95 years). 1012 (55%) patients were females and 828 (45%) patients were males. In 90 out of 1840 cases, biopsies were taken for suspect of malignancy, clinically. 35 of 90 cases were reported as malignancy. In 61 out of 1840 cases re-biopsy were recommended. Reasons of recommendations for re-biopsy categorized in three groups: suspect of malignancy- clinically, suspect of malignancy- morphologically, insufficient (superficial) biopsies. 12 (46.2%) of 26 cases which were taken second biopsies were reported as malignancy and gastric dysplasia. Only in 2 (7.6%) of 26 cases the results were insignificant (insufficient biopsy).

CONCLUSIONS: Endoscopic findings provide information about the diagnosis but are not pathognomonic which also need histological confirmation. Close working relationship and a good dialogue between the pathologist and the gastroenterologist is essential for clinical-morphological consistency, morphological-clinical consistency and final diagnosis.

KEYWORDS: Gastric biopsies, Malignancy, biopsies

Geliş Tarihi / Received: 18.08.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 19.01.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Rabia DEMİRTAŞ
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü
rabiademirtas@msn.com

INTRODUCTION

Gastric cancer is fifth most common cancer and the third reason as the cause of death from cancer in the world (1,2). Therefore the early detection and treatment of gastrointestinal pre-neoplastic lesions has become thoroughly important. And it is known that early detection and treatment of these lesions significantly improve patient survival. Endoscopy used for early diagnosis is a technical system that displays the gastrointestinal tract directly (3).

Although different findings can be found during endoscopy; there is no consensus about the correlation of gastric endoscopic findings and histopathological features (1). There are some studies that investigated the accordance between endoscopic and histopathological features for gastritis, *Helicobacter pylori* infection and rarely malignant lesions (1,3-6). Histopathological examination of biopsy specimens are used to verify endoscopic findings in suspected malignancy or to rule out benign seeming lesions endoscopically (7,8).

In our study we aimed to make a generally review of gastric biopsies in North-Eastern Anatolia region in Turkey such as; percentages of malignancy or dysplasia, reasons of re-biopsy recommendations and results of second biopsies if taken.

MATERIAL AND METHODS

1840 gastric biopsies which examined by 3 pathologists at 2 centers were reviewed retrospectively and included the study. Data was collected from two pathology departments. Parameters, such as gender and age of the patients and clinical information were obtained from information systems of hospitals. Haematoxylin and Eosin (H&E) stained slides were reviewed by three pathologists. Percentages of malignancy or dysplasia, cases which were recommended for re-biopsies, reasons of recommendations and results of re-biopsies were examined. Reasons of recommendations for re-biopsy categorized in three groups: suspect of malignancy- clinically, suspect of malignancy- morphologically, insufficient (superficial) biopsies. In the results of

the second biopsies, dysplasia, malignancy and gastritis were accepted as a significant result.

Data analysis was performed using SPSS 20.0 program. In the evaluation of results descriptive statistics were shown in the form of mean \pm standard deviation, nominal variables was shown as number of cases and the percentage (%).

Ethical Approval:

Our study was ethically approved by Erzurum Region Training and Research Hospital ethic committee with decision number 2017/11-84 and date October 16, 2017.

RESULTS

The mean age of our cases was 52.9 ± 16.6 years (range: 18-95 years). 1012 (55%) patients were females and 828 (45%) patients were males. Multiple biopsies were taken in 46.2% percent of cases. The mean size of biopsies was 2.8 mm (range: 1mm-9mm).

In 90 out of 1840 cases, biopsies were taken for suspect of malignancy, clinically. 35 of 90 cases were reported as malignancy, such as; adenocarcinoma, intramucosal carcinoma, adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation. 6 of 35 cases were reported as gastric dysplasia, high grade and 3 of them were reported as gastric dysplasia, low grade.

In 61 out of 1840 cases re-biopsy were recommended. Reasons of recommendations for re-biopsy categorized in three groups: suspect of malignancy- clinically, suspect of malignancy- morphologically, insufficient (superficial) biopsies. Reasons of recommendations shown in (Table 1). Although, re-biopsy was recommended to 61 patients second biopsy was taken from only 26 of them (42.6%). In the examination of results of the second biopsies, dysplasia, malignancy and

Table 1: Reasons of recommendations in biopsies.

Reasons of recommendations	Number of cases(n) and percentage (%)
Suspect of malignancy-clinically	39 (63.9%)
Suspect of malignancy- morphologically	13 (21.3%)
Insufficient (superficial) biopsies	9 (14.8%)
Total	61 (100.0%)

gastritis was accepted as a significant result. Results of second biopsies shown in (Table 2). 12 (46.2%) of 26 cases which were taken second biopsies were reported as malignancy (5 cases adenocarcinoma/1 case intramucosal carcinoma) and gastric dysplasia (2 cases low grade/4 cases high grade). Only in 2 (7.6%) of 26 cases the results were insignificant (insufficient biopsy). 3 out of 6 cases which were diagnosed as malignancy after second biopsies were recommended for suspect of malignancy- morphologically, 2 out of them were recommended for suspect of malignancy-clinically and 1 of them was recommended for insufficient (superficial) biopsy.

Table 2: Classification of results in second biopsies.

Results	Number of cases(n) and percentages (%)
Malignancy;	6 (23.1%)
• Adenocarcinoma	• 5
• Intramucosal carcinoma	• 1
Gastric dysplasia	6 (23.1%)
• Low grade	• 2
• High grade	• 4
Gastritis	12 (46.2%)
Insignificant result (insufficient biopsy)	2 (7.6%)
Total	26(100.0%)

DISCUSSION

It is known that early detection and treatment of gastrointestinal pre-neoplastic lesions are significantly improve patient survival (3). Therefore, consistency between endoscopic findings and morphologic features is important. There were recent studies in literature examined this concordance (1,3,5,8,9). Poor correlation was found in many studies between endoscopic findings and histologic changes while good correlation was demonstrated only in the normal endoscopic findings or severe types of gastritis (9,10).

In a study the sensitivity and specificity of endoscopic and histological diagnosis for the atrophy were found as 61.5 and 57.7% in the antrum, and 46.8 and 76.4% in the corpus of the stomach (10). In another recent study the sensitivity and specificity of histologic and endoscopic features for intestinal metaplasia were found as 24.0% and 91.9% for the antrum, and 24.2% and 88.0% for the corpus of the stomach (11).

If we examine the subject in terms of gastritis we can see similar results. In a recent study

which studied on 400 patients, a inconsistency between endoscopy and histology was found in 136 (34%) cases, 56 of them had normal endoscopy but abnormal histology and 80 of them had abnormal endoscopy but normal histology (12).

In a study which was evaluated pediatric endoscopic biopsies comparing endoscopic findings with histologic diagnosis, 69.9% of cases were completely congruent, and 90.4% were partially congruent and the compliance rate of gastric biopsies was found as 73.2% (13). In a recent study from Turkey 54 of 56 subjects who were suspected of malignancy after gastric endoscopy were diagnosed as malignancy histopathologically (5). And in a different study from Turkey 231 patients who had suspicious lesions for malignancy in endoscopy were examined. They were found 59.4% rate of malignancy for lower gastrointestinal system biopsies and 17.7% for upper gastrointestinal system biopsies (3).

In our study, in 90 cases biopsies taken for suspect of malignancy and 35 of them (38.8%) malignancy were confirmed histologically.

Unlike other studies, in this study the relationship between the pathologist and the clinician is viewed from a different angle. Other studies in literature focused on researching the accordance between endoscopic findings and histopathological diagnoses (1,3,8). Our study based on morphological features firstly and then clinical relation. We also focused on cases which had clinical-morphological discordance. In our study cases which were recommended for re-biopsies, reasons of recommendations and results of re-biopsies were examined, differently from recent studies. In our study 50% of cases who were diagnosed as malignancy after second biopsy were recommended for suspect of malignancy-morphologically. This situation showed that morphological-clinical consistency is as important as clinical-morphological consistency. On the other hand, 57.4% of cases which recommended for re-biopsy no biopsy was taken. This is indicating that morphological-clinical compliance is not

well understood.

Endoscopic findings provide information about the diagnosis but are not pathognomonic which also need histological confirmation. Close working relationship and a good dialogue between the pathologist and the gastroenterologist is essential for clinical-morphological consistency, morphological-clinical consistency and final diagnosis.

REFERENCES

1. Niknam R, Manafi A, Fattahi MR, Mahmoudi L. The association between gastric endoscopic findings and histologic premalignant lesions in the Iranian rural population. *Medicine (Baltimore)* 2015;94: e715.
2. Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:250–260.
3. Yuyucu Karabulut Y, Bozdoğan Arpacı R, Dölek Y, Topal F. What is the consistency between the diagnoses of endoscopists and pathologists concerning malignant lesions of the gastrointestinal tract? *Endoscopy Gastrointestinal* 2014;22:53-6.
4. Al Hamdani A, Fayadh HM, Abdul Majeed BA. Helicobacter pylori gastritis: correlation between endoscopic and histological findings. *IJGE* 2001;1:43-8.
5. Kasap E, Güngör G, Aygör E, et al. What is the consistency between the diagnoses of endoscopists and pathologists concerning gastroduodenal mucosa? *Endoscopy* 2012;20:13-6.
6. Irkorucu O, Gultekin FA, Ucan BH, et al. Agreement Between Pathologic Diagnosis and Endoscopic Findings on Esophagogastroduodenoscopy Performed by General Surgeons. *Med Bull Haseki* 2011;49:26–9.
7. Sharma S, Makaju R, Dhakal R, et al. Correlation between Endoscopic and Histopathological Findings in Gastric Lesions. *Kathmandu Univ Med* 2015;51:216-9.
8. Pailoor K, Sarpangala MK. Histopathological diagnosis of gastric biopsies in correlation with endoscopy- A study in a tertiary care center. *Adv Lab Med Int* 2012;3:22-31.
9. Redeen S, Petersson F, Jonsson KA, Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and Helicobacter pylori infection in a general population sample. *Endoscopy* 2003;35:946–50.
10. Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci* 2010;55:1364–75.
11. Lim JH, Kim N, Lee HS, et al. Correlation between Endoscopic and Histological Diagnoses of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gut Liver* 2013;7:41–50.
12. Carr NJ, Leadbetter H, Marriott A. Correlation between the endoscopic and histologic diagnosis of gastritis. *Ann Diagn Pathol* 2012;16:13–5.
13. Sheiko MA, Feinstein JA, Capocelli KE, Kramer RE. The concordance of endoscopic and histologic findings of 1000 pediatric EGDs. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1385-91.

BORAKS KULLANIMINA BAĞLI KAN-TESTİS BARIYERİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLERİN HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

HISTOLOGICAL EVALUATION OF THE CHANGES IN THE BLOOD-TESTIS BARRIER FOR BORAKS USE

Murat TOSUN¹, Tuğçe ALADAĞ², Esra GÖKALP², Gökçen GÖKÇE²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Öğrencisi

ÖZ

AMAÇ: Günlük yaşantıda yaygın olarak kullanılan bor bileşiklerinin uzun süreli kullanımında değişik organlarda doza bağımlı toksik etki olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Bu amaçla çalışmamızda değişik dozlarda boraks kullanılan ratların testislerinde kan-testis bariyeri yapısında ve leydig hücre sayısında görülebilecek değişimi belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada her grupta 6'şar erkek rat bulunan toplam 4 grup oluşturuldu. Her gruptaki ratlara boraksın farklı dozları oral yoldan uygulandı. Deney sonrası alınan sol testisler histolojik olarak takip edilerek immunohistokimyasal olarak Claudin-1, Pan Cadherin ve Calretinin ile boyandı ve ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

BULGULAR: Testis örneklerinde Cadherin ekspresyonunun artan doza bağımlı azaldığı gözlemlendi. Bununla birlikte Claudin 1 ekspresyonunun gruplar arasında çok değişiklik göstermediği gözlemlendi. Leydig hücre sayısının ise bir kez LD50x2 doz boraks uygulanan ratlarda azalma gösterdiği gözlemlendi.

SONUÇ: Elde edilen bulgular boraks kullanımının doza bağımlı olarak testislerde kan-testis bariyeri bileşenleri üzerine zararlı etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Bu etkiler uzun dönemde infertilite sorunlarına neden olabileceğine sahiptir. Bu nedenle bilhassa bor bileşenleri üretim merkezleri çevresinde olmak üzere çevre kirliliği yönünden önemli korunma tedbirleri alınmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELE: Boraks, İnfertilite, Kan-Testis bariyeri, Claudin, Leydig hücresi

ABSTRACT

OBJECTIVE: The long-term use of boron compounds commonly used in daily life has some dose-dependent toxic effects on different organs. For this purpose, in our study, we aimed to determine the change in blood-testis barrier structure and the number of leydig cells in the testis of rats in which were given borax at different doses.

MATERIAL AND METHODS: In our study, 4 groups, in each have 6 male rats were made. Different doses of borax were given orally to rats in each group. After the experiment, the left testis was excised, histologically processed and stained with Claudin-1, Pan cadherin and Calretinin immunohistochemically and evaluated under light microscopy.

RESULTS: In testis slides, it was determined that Cadherin expression decreased parallel to borax doses. However, it was observed that the expression of Claudin 1 did not change much between the groups. The number of Leydig cells was observed to decrease in rats administered once with an LD50x2 dose.

CONCLUSIONS: The findings suggest that the use of borax may be deleterious to the blood-testis barrier components in the testes. These effects have the potential to cause long term infertility problems. For this reason, we consider that it is necessary to take important preventive measures in terms of environmental pollution, especially around boron components production centers.

KEYWORDS: Borax, Infertility, Blood-Testis Barrier, Claudin, Leydig cell

GİRİŞ

Bor yaşam için gerekli elementlerden bir tanesi olup dünya üzerinde toplam rezervin %72'si ülkemizde bulunmaktadır. Ülkemizde en yaygın olarak Kütahya, Balıkesir ve Eskişehirde üretilmektedir(1). Genelde taş, kömür ve denizlerde yaygın bulunan bor atmosfere yangınlar, volkan patlamaları ve günlük kullanımları sonucu yayılır (2,3). Bununla birlikte doğada bor saf olarak hemen hiç bulunmaz (4). Günlük yaşantıda daha çok borik asit veya boraks formunda kullanılan bor endüstriyel alanda öncelikle fiberglass üretiminde, gözlük camı yapımında, seramik işlerinde kullanılmaktadır. Borik asit günlük yaşantıda antiseptik, antifungal ve hatta antiviral özelliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer yandan boraks suda erime özelliğine sahip olup deterjan, kozmetik ve edüstriyel ürünlerde sertleştirici olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte bilhassa insektisid olarak etkin bir şekilde karınca, pire ve hamam böceğinden korunmada kullanılması önemlidir (5,6). Her ne kadar insektisid olarak çok etkin toksik etkilere sahip olsalarda memelilerde hemen hiç bilinen akut toksisitesinin olmaması bor bileşiklerinin kullanımında önemli bir avantajdır. Boron eser bir element olmasına karşın normal gelişim ve büyüme için gerekli faktörlerden bir tanesidir. Artrit ve osteoporozda tedaviye yardımcı etkisi yanında insan vücudunda kalsiyum ve magnezyum metabolizmasında faydalı etkileri olduğu bilinmektedir(7,8). Tedaviden öte vücuda günlük belli bir miktarda bor alımı gereklidir. Amerika'da 1999 yılında yapılan bir çalışmada günlük bor ihtiyacının 1 mg olduğu gösterilmiştir (9) Bor vücuda öncelikle elma, portakal, kırmızı üzüm, kivi, avokado, fındık, domates, mercimek zeytin soğan ve patates gibi gıdaların tüketilmesiyle düşük dozlarda olsa da alınmaktadır. Yetmezliği ile ilgili herhangi bir güvenilir veri olmamasına karşın kalsiyum, magnezyum metabolizma bozukluğuna neden olabildiği gözlenmiştir. Ayrıca testosteron ve östrojen kullanımı olumlu yönde etkilemekte olduğu ve embriyolojik gelişimde gerekli olduğu yönünde çalışmalar halen devam etmektedir (10). Deneysel çalışmalarda kanser tedavisinde nötron yakalayıcı olarak kullanıldığı, hücre zarını koruyucu etki yaptığı pıhtılaşmaya karşı koruyucu

etkisi olduğu belirlenmiştir(11). Bununla birlikte yapılan halk sağlığı çalışmaları gibi geniş ölçekli araştırmalarda bor bileşiklerinin üretildiği fabrikaların çevresinde yaşayan insan popülasyonlarında infertilite oranlarının diğer popülasyonlara göre azda olsa fazla olduğu belirlenmiştir. Bu amaçla yapılan çok sayıda çalışmada kesin bir bulgu tespit edilememekle birlikte genital sistem üzerine olumsuz etkileri olabileceği gözönünde bulundurulmaktadır(12,13).

Kan testis bariyeri, testislerde bulunan seminifer tübüllerin yapısındaki Sertoli hücreleri ile farklı tip spermatogonial seri hücreleri arasında mevcut olan ve spermatogonial seri hücrelerinin immun sistem ile temasını engelleyen özelleşmiş yapılardır. Bu bariyerin yapısında bulunan sıkı bağlantı bölgeleri bu bariyerin ana yapısını oluşturur. Bu sıkı bağlantı bölgelerinde bulunan Claudin 1 ve Cadherin bariyerin esas bileşenlerini oluştururlar. Metabolik, iskemik, immunolojik veya travmatik etkenlere bağlı olarak bu bariyerde oluşabilecek olası hasarlar infertiliteye neden olabilme özelliğine sahiptir. Dolayısıyla vücudun değişik bölgelerinden de bulunan bu bariyerlerden biri olan kan-testis bariyerinin bütünlüğünün korunması gereklidir (14).

Testislerde interstisyel mesafede yer alan Leydig hücreleri testosteron salgısından sorumludur ve seminifer tübüller arasında yaygın olarak bulunurlar. Hücre yüzeylerinde bulundukları Calretinin reseptörleri immunohistokimyasal olarak işaretleme amacıyla kullanılmaktadır (15). Bu veriler doğrultusunda çalışmamızda farklı dozlarda boraks alımında fare testislerinde kan testis bariyeri yapısında görülebilecek olası histopatolojik değişiklikleri moleküler düzeyde araştırmayı amaçladık.

MATERIAL AND METHODS

1. Etik Kurul: Afyon Kocatepe Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik kurulundan onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı (25/04/2018/62-Referans No:5018) .

2. Hayvanlar ve Deneğin Yapılışı: Çalışmada kullanılan ratlar Deneysel Hayvanları merkezinde deney süresince 21±1 °C sıcaklık ve % 45–55

nem olan ortamda 12/12 saat ışık siklusu göz önünde bulundurulacak şekilde polikarbonat kaplarda saklanıp beslendi. Deney sürecinde her biri ortalama 250-300 gm ağırlığında olan Wistar Albino cinsi toplam 24 adet erkek rat kullanıldı. Bu özelliklere sahip ratlar rastgele seçimle her birinde 6 rat olan 4 ayrı gruba ayrıldı. Grup:1. Kontrol olarak belirlendi ve bu gruptaki ratlara deney süresi olan 21 gün sürede günlük normal gıda yanında sadece 1 cc su gavajla verildi. Grup:2 ise Boraksın LD50 dozu'nun (5 mg/kg) verildiği grup olarak belirlendi ve bu gruptaki ratlara 21 gün süreyle günlük normal gıda yanında sadece 1 cc su içinde eritilmiş boraks'ın LD50 dozu gavajla verildi. Grup:3 Boraksın LD50 dozu'nun 1/5'inin (1 mg/kg) verildiği grup olarak belirlendi ve bu gruptaki ratlara 21 gün süreyle günlük normal gıda yanında sadece 1 cc su içinde eritilmiş boraks'ın LD50 dozunun 1/5'i gavajla verildi. Grup:4'te ise ratlara çalışmanın başlangıcından, son günü olan 21. güne dek sadece normal gıda verilirken 21. günde LD50 dozunun 2 katı 1 cc suda eritilerek bir kezde gavajla oral olarak verildi. 12 saat sonra anestezi altında dekapitasyon ile sakrifiye edilen ratların sol testisleri çıkartıldı ve fiksatifin doku içine daha iyi geçişi için 4 kutbundan insülin enjektörü ile delindi ve Bouin solüsyonuna fiksasyon için konuldu.

3. İmmunohistokimya: Alınan testisler Bouin solüsyonunda 5 gün fikse edildikten sonra otomatik doku cihazında rutin histolojik takip metoduyla takip edilerek parafin bloklara gömüldüler. Bu bloklardan 5 µ kalınlıkta kesitler poli-l-lizini lamlar üzerine alınarak immunohistokimyasal olarak Pan-Cadherin, Claudin-1 ve Calretinin primer antikoru ile boyandılar. İmmunohistokimyasal boyamada öncelikle lamlar üzerine alınan kesitler deparafinize edildikten sonra önce rehydrate edildi ve sonra Sitrata buffer tamponu ile mikrodalga fırında 25 dakika süreyle 80 watt'da kaynatılıp soğutuldu. Dokulardaki peroksidaz aktivitesini yok etmek için %3 H₂O₂+Methanol karışımında bekletilen kesitlere Sekonder HRP/AEC kit içinde yer alan Protein block damlatılıp zemin boyanması engellendikten sonra primer antikoru olan Pan-Cadherin, Claudin-1 (Thermovision) ve Calretinin (abcam) damlatıldı ve buzdolabında +4 oC'de bir gece

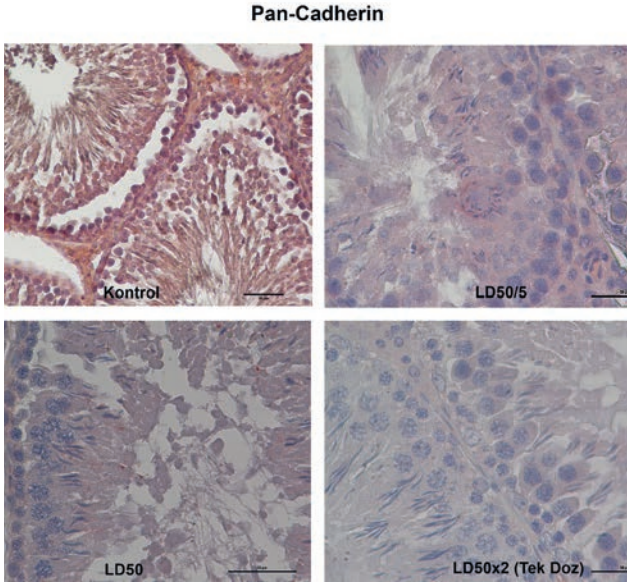
inkübe edildi. Ertesi gün Sekonder HRP/AEC kit içindeki Conjugate'da 30 dakika bekletilen kesitler sonrasında AEC ile boyanarak ışık mikroskop altında ekspresyon takibi yapıldı. Zıt boyama için Mayers Hematoksilen (Labvision) ile boyanan kesitler su bazlı kapatma solüsyonu ile kapatıldı ve ışık mikroskobu altında incelenip değerlendirildi.

4. Görüntü Analizi: Işık mikroskobu altında yapılan değerlendirmede Pan-Cadherin ekspresyonu bazal membrana oturmuş spermatogonialarda yer alan hücrelerde değerlendirilirken; Claudin-1 ekspresyonu tübüllerin orta kısmına doğru olan bölgede belirgin şekilde dikkati çekiyordu. Ancak bu bölgelerin bir kısmında hücre sayısının sağlıklı hücre sayımı yapamayacak kadar yoğun immunopozitivite göstermesi nedeniyle hücre sayımı yerine gözlemci bağımlı immunopozitivite belirlenmesi metodu kullanıldı. Diğer yandan Calretinin boyamasında Leydig hücre sayıları Nikon NIS Elements 4.2 Image Analysis Software ile sayıldı. Sayım sırasında birbirinden farklı x20 objektif büyütme altındaki 6 alanda mevcut Leydig hücresi sayıldı ve değerler arası farklılıklar istatistiksel olarak belirlendi.

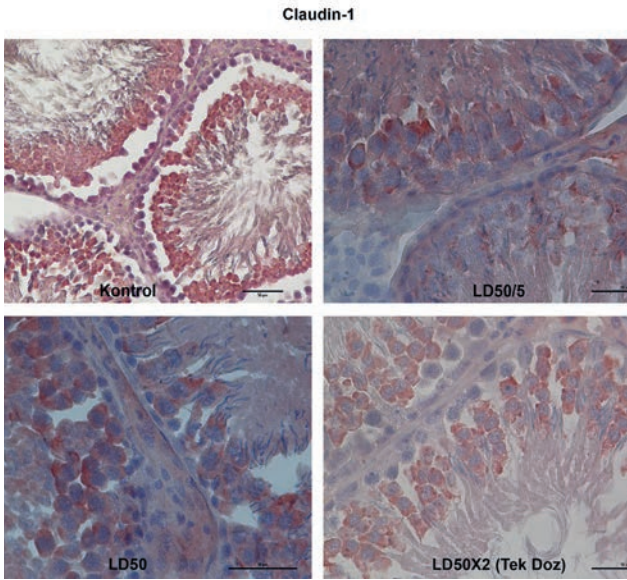
5. İstatistiksel Analiz: Calretinin boyaması ile elde edilen değerler SPSS for Windows (23.0) Ticari İstatistiksel Analiz Programı ile analiz edildi. Analiz sırasında gruplar arasındaki değer farklılıklarını belirlemek için One Way ANOVA metodu kullanıldı. P<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yapılan ışık mikroskobik incelemelerde spermatogoniaların bazal membrana ve tübülün alt kısımlarında Sertoli hücrelerine tutunmasını sağlayarak kan-testis bariyerine destek sağlayan Cadherin ekspresyonunun (**Resim 1**) boraks verilen gruplarda belirgin derecede azaldığı tespit edildi. Kan-Testis bariyerinin esas ögesi olan sıkı bağlantı bölgelerinin yapısında bulunan Claudin-1 ekspresyonunun (**Resim 2**) seminifer tübüllerdeki tüm gruplardaki hücreler arasında belirgin bir değişiklik göstermediği gözlemlendi. Leydig hücre sayımında ise Kontrol grubundaki değerler ile LD50/5 ve LD50 grupları arasındaki değerlerde doza

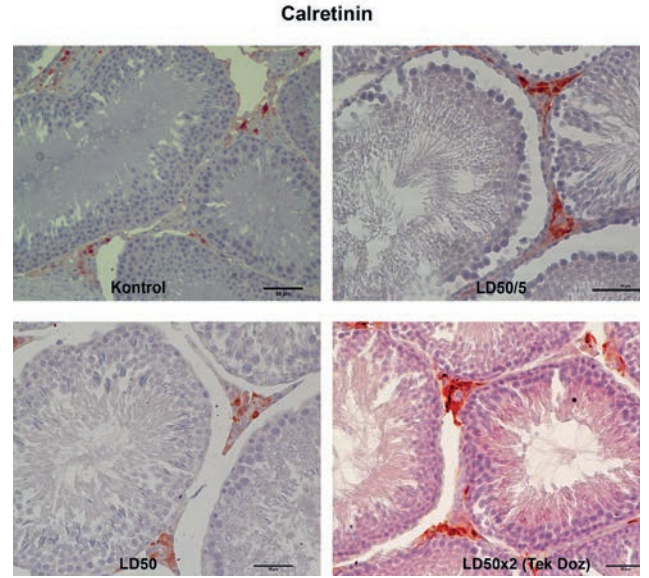


Resim 1: Farklı doz boraks uygulanan gruplarda Cadherin ifadesi. (Cadherin primer antikor, Labvision).

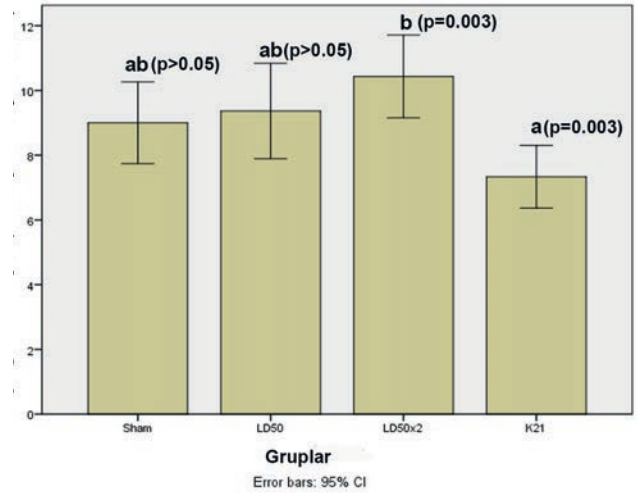


Resim 2: Farklı doz boraks uygulanan gruplarda Claudin 1 ifadesi. (Claudin 1 primer antikor, Labvision).

bağımlı artış olmasına karşın buradaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Diğer yandan 21 gün boyunca normal beslenen ama son günde tek doz LD50x2 gruptaki Calretinin ile immunohistokimyasal olarak işaretlenmiş Leydig hücre sayısının belirgin şekilde azaldığı ve LD50 doz verilen ratlardaki değerler ile bu grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma olduğu tespit edildi ($p=0.003$) (**Resim 3 ve Şekil 1**). Diğer yandan diğer gruplar ile bu grup arasında değerlerde azalma olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).



Resim 3: Farklı doz boraks uygulanan gruplarda Leydig hücrelerinin görünümü. (Calretinin primer antikor, Abcam).



Şekil 1: Farklı doz boraks uygulanan ratlarda gruplar arasında Leydig hücre sayısında görülen değişim

TARTIŞMA

Boraks çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan ve insanlar için esansiyel olan bir elementtir. Günlük yaşantıda oldukça düşük dozlarda vücuda alımı şart olup değişik kimyasal bileşik formları olan boraks ve borik asit şeklinde dünya üzerinde bulunmaktadır. Endüstriyel alanlarda ve sağlık alanında yaygın kullanım alanı olan boraks ve borik asit'e ait kesin anlamda toksikolojik veriler bulunmamakla birlikte bilhassa yüksek dozlarda toksik etkileri olabileceği yönünde önemli bulgular mevcuttur. Kullanıldığı süreçte yerine göre tedavi edici etkinliği mevcut olan esansiyel bir elementin, yerine göre toksik potansiyelinin

olması bu elementin kullanımında çok dikkat edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Boraks toksisitesi ile ilgili yapılan çalışmalarda değişik çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Son dönemlerde yapılan bir çalışmada bor'un yüksek dozda kullanımında buğday genotoksisite riskinin çok arttığı ortaya konmuştur (16). Diğer yandan değişik dozlarda içme suyuna uygulandığında bor'un timik sitokin ifadesi, hormon salgısı, antioksidan fonksiyon, hücre çoğalması ve apoptozis üzerine U şekilli doz-etki eğrisi oluşturduğu ortaya konmuştur (17). Yapılan bir hücre kültürü çalışmasında Hep G2 hücre hattına değişik dozlarda bor uygulandığında p53 ve Bax aracılı apoptozis olduğu ortaya konmuştur (18). Testisler üzerine bor bileşiklerinin yaptığı yan etkilerin incelendiği çalışmalardan bir tanesinde borik asitin yüksek dozda alımında yani doza bağımlı olarak spermatogonialarda DNA hasarı oluşturduğu ortaya konmuştur (19). Diğer bir çalışmada ise uzun süreli borik asiti alımında testiküler atrofi olduğu ortaya konmuştur (20). Bununla birlikte daha önce ekibimiz tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmamızda aynı doz uygulaması yapılması ve aynı metodoloji uygulanması sonrasında mide, karaciğer, kalın barsaklar ve böbrekte boraks toksisitesi histolojik olarak araştırılmıştır. Bu çalışmada mide, karaciğer ve böbreklerde uygulanan her dozda herhangi bir histopatolojik değişiklik yokken sadece en yüksek dozda kalın barsaklarda inflamatuvar hücre göçü olduğu ortaya konmuştur (21).

Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular bize boraksın oral yolla uzun süreli alımında testisler üzerinde doza bağımlı olarak Cadherin ekspresyonunda azalma oluşturduğunu göstermektedir. Buna karşın kan-testis bariyerinin çok önemli ögesi olan sıkı bağlantı bölgelerinin (Tight Junction) belirteci olan Claudin-1 ekspresyonunda herhangi bir dikkati çeken değişiklik olmaması boraksın kan-testis bariyerinde oldukça hafif bozulma yarattığını ancak bu bozulmanın testis fonksiyonlarını olumsuz düzeyde etkileyecek bir düzeyde olmadığını ortaya koymaktadır. Diğer yandan testosteron sentezinde önemli olan Leydig hücre sayısında LD50 dozunda bile anlamlı

değişiklik olmaması bize günlük alımda boraksın infertilite açısından risk oluşturmayacağını göstermektedir. Diğer yandan tek dozda verilen LD50x2 dozun Leydig hücre sayısında azalma yapmasına karşın kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir değişiklik olmaması da boraksa bağlı infertilite riskinin ihmal edilecek derecede düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Dolayısıyla bu bulgular boraksın normal dozlarda günlük alımda testislerde kan-testis bariyeri üzerine toksik etkisi olmadığını, ancak yüksek oranlarda alımda azda olsa toksik etki yaratabilmesi mümkün olduğu için bilhassa çevre kirliliği açısından çok önemli önlemler alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zbayolu G, Poslu K. Mining and Processing of Borates in Turkey. Review. Mineral Process and Extract Metal 1992; 9 (1-4): 245-254.
2. Chong G, Pueyo J, Demergasso C. Los yacimientos de boratos de Chile Review. Geol. Chile 2000; 27(1):99-119.
3. Samman S, Naghii MR, Lyons WPM, Verus AP. The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals. Biol. Trace Elem. Res 1998; 66(1-3):227-35,
4. Mokhov AV, Kartashov PM, Gornostaeva TA, Asadulin AA, Bogatikov OA. Complex nanospherulites of zinc oxide and native amorphous boron in the Lunar regolith from Mare Crisium. Doklady Earth Sci 2013; 448(1) 61-63.
5. Thompson R. Industrial applications of boron compounds. Pure and App Chem 1974; 39 (4): 547.
6. Klotz JH, Moss JI, Zhao R., Davis JrLR, Patterson RS. Oral toxicity of boric acid and other boron compounds to immature cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). J. Econ. Entomol 1994; 87 (6): 1534-1536.
7. Hussain SA, Abood SJ, Gorial FI. The adjuvant use of calcium fructoborate and borax with etanercept in patients with rheumatoid arthritis: Pilot study. J Intercult Ethnopharmacol 2016; 6(1):58-64.
8. Dessordi R, Spirlandeli AL, Zamarioli A, Volpon JB, Navarro AM. Boron supplementation improves bone health of non-obese diabetic mice. J Trace Elem Med Biol 2017; 39:169-175
9. Pizzorno L. Nothing Boring About Boron. Review. Integr Med (Encinitas) 2015; 14(4):35-48.
10. Hunt CD. The biochemical effects of physiologic amounts of dietary boron in animal nutrition models. Environ Health Perspect 1994; 102(suppl 7):35-43.
11. Nakamura S, Imamichi S, Masumoto K, et al. Evaluation of radioactivity in the bodies of mice induced by neutron exposure from an epi-thermal neutron source of an accelerator-based boron neutron capture therapy system. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2017; 93(10):821-831

12. Duydu Y, Başaran N, Üstündağ A, et al. Reproductive toxicity parameters and biological monitoring in occupationally and environmentally boron-exposed persons in Bandırma, Turkey. *Arch Toxicol* 2011;85(6):589-600.
13. Pizent A, Tariba B, Živković T. Reproductive toxicity of metals in men. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012;63 Suppl 1:35-46.
14. Kierszenbaum AL. Spermatogenesis In: *Histoloji ve Hücre Biyolojisi (Patolojiye Giriş) Çeviri Ed: Prof. Dr. Demir R. 1.baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006:531-550.*
15. Tosun M. İnsan Gonadlarının İntrauterin Gelişiminin Histolojik Değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Embriyoloji (TIP) Anabilim Dalı, Doktora Tezi-Konya, 1998.
16. Çatav ŞS, Genç TO, Kesik OM, Küçükakyüz K. Effect of Boron Toxicity on Oxidative Stress and Genotoxicity in Wheat (*Triticum aestivum* L.). *Bull EnvironContam Toxicol* 2018 Feb 12; doi: 10.1007/s00128-018-2292-x.
17. Jin E, Ren M, Liu W, et al. Effect of Boron on Thymic Cytokine Expression, Hormone Secretion, Antioxidant Functions, Cell Proliferation, and Apoptosis Potential via the Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2 Signaling Pathway *J Agric Food Chem* 2017;65(51):11280-11291
18. Wei Y, Yuan FJ, Zhou WB, et al. Borax-induced apoptosis in HepG2 cells involves p53, Bcl-2, and Bax. *Genet Mol Res* 2016;15(2).
19. El-Dakdoky MH, Abd El-Wahab HM. Impact of boric acid exposure at different concentrations on testicular DNA and male rats fertility. *Toxicol Mech Methods* 2013 Jun;23(5):360-7.
20. Chapin RE, Ku WW. The reproductive toxicity of boric acid. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 7:87-91.
21. Kabu M, Tosun M, Elitok B, Akosman MS. Histological evaluation of the effects of borax obtained from different sources in different rat organs *Int. J. Morphol* 2015;33(1):255-261.

OLGU YAZISI / CASE REPORT

TEK BİR TRAVMAYA BAĞLI GELİŞEN İZOLE PERİFERİK SİNİR NÖROPATISI: İKİ OLGU SUNUMU ISOLATED PERIPHERAL NERVE NEUROPATHY ASSOCIATED WITH A SINGLE TRAUMA: REPORT OF TWO CASES

Çetin Kürşad AKPINAR¹, Murat ÇALIK¹, Emrah AYTAÇ²

¹Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZ

Muskulokutanöz sinir brakial pleksus lateral kordundan ayrılır. Biceps braki ve brakialis gibi kasları innerve eder. Ulnar sinir ise brakial pleksusun major terminal dalıdır. Ulnar sinirin terminal dalı derin ulnar motor daldır. Hipotenar kasları innerve eder. İzole travmatik sinir hasarı oldukça nadir görülmektedir. İzole travma nedeniyle sinir hasarı gelişmesi nadir bir durumdur. Biz bu yazıda atrofi ve ağrısız güçsüzlük yakınmasıyla başvuran iki izole sinir hasarı olgusu (65 yaşında kadın ve 40 yaşında erkek) sunduk. Olgularımızdaki muskulokutanöz ve derin ulnar motor dal nöropatisinin tek bir travmadan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yapılan elektrodagnostik testler, izole muskulokutanöz ve derin ulnar motor sinir nöropatisini göstermiştir. Manyetik rezonans görüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalar bu hastalıkların ayırıcı tanısında faydalıdır. Literatürde izole muskulokutanöz ve derin ulnar motor sinir hasarının, tek bir travma nedeniyle oluştuğunu bildiren çok az sayıda olgu sunumu vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Muskulokutanöz sinir, Ulnar sinir derin motor dalı, Nöropati, İzole sinir hasarı

ABSTRACT

The musculocutaneous nerve arises from the lateral cord of the brachial plexus. It innervates muscles such as the biceps brachii and brachialis. Ulnar nerve is the major terminal branch of brachial Plexus. The deep motor branch of the ulnar nerve is a terminal primarily motor branch of the ulnar nerve. At its origin it innervates the hypothenar muscles. Nerve injury due to isolated trauma is rarely seen. Musculocutaneous and deep ulnar motor branch neuropathy can be caused by repetitive trauma. We present report of two cases of (65 year old female and 40 year old male) isolated nerve injury who complained of atrophy, painless and weakness. Electrophysiological testing revealed a musculocutaneous and deep ulnar nerve neuropathy. Magnetic resonance imaging and electrodiagnostic studies may be useful in differentiating between these conditions. In the literature, there are very few cases in which isolated lesions of the musculocutaneous and deep ulnar motor nerves lesion have been attributed to a single trauma.

KEYWORDS: Musculocutaneous nerve, Deep motor branch ulnar nerve, Neuropathy, Isolated nerve injury

Geliş Tarihi / Received: 06.09.2016

Kabul Tarihi / Accepted: 01.08.2017

Yazışma Adresi / Correspondence: Çetin Kürşad AKPINAR
Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği
dr_ckakpinar@hotmail.com

GİRİŞ

Travmatik periferik nöropatiler bası, sıkışma, gerginlik veya traksiyona bağlı olarak gelişen, fiziksel yaralanma şekline göre fokal veya multifokal özellik gösteren nöropatilerdir (1). Tuzak nöropatiler tek sinirin özellikle fibro-osseöz bir tünelden geçerken uğradığı mekanik kompresyona sekonder olarak gelişmektedir. Tuzak nöropatilerin en sık görülen etiyolojik nedeni travmadır (2). Brakial pleksus genellikle C5-C8 arasındaki köklerin ventral dalları ve T1'in büyük bölümünün birleşmesi ile oluşur. Brakial pleksus, trunkuslara; trunkuslar kordlara; kordlarda terminal dallara ayrılmaktadır. Muskulokutanöz sinir brakial pleksusun lateral fasikülünden, ulnar sinir ise brakial pleksus alt trunkusunun, medial kord liflerinden çıkmaktadır. Bu sinirler tuzaklanma noktalarında, özellikle de tekrarlayan travmalara karşı çok hassastırlar (3).

Literatürde travmaya bağlı olarak gelişen izole sinir nöropatileri olgu sunumları şeklinde nadir olarak bildirilmektedir. Muhtemel mekanizmanın travma sonrası gelişebilecek tuzaklanma olduğu düşünülmektedir. Tuzak nöropatilerinin patofizyolojisinde traksiyon, kompresyon ve bunun sonucunda sinirde meydana gelen iskemik süreç yer alır (4). Bu yazıda nadir görülen travmaya bağlı izole sinir nöropatileri saptanan iki olgu sunulmuştur.

Olgu 1:

Kırk yaşında erkek hasta, duvara yumruk atma sonrası ağrı olmaksızın yavaş şekilde başlayan sol üst kol kasında erime ve güçsüzlük yakınması ile başvurdu. Nörolojik bakısı biceps ve brakialis kasındaki 4/5 kas gücü dışında normaldi. Olgunun bilinen bir sistemik hastalığı yoktu. Laboratuvar incelemelerinde bir patoloji saptanmadı. Sol muskulokutanöz sinir uyarımı ile biceps braki kasından yapılan kayıtlamada, birleşik kas aksiyon potansiyelinin sağa göre belirgin düşük amplitüdü olduğu saptandı (**Tablo 1**). İğne elektromiyografide biceps braki kasında akut denervasyon ile ileri derecede motor unit kaybı gözlemlendi (**Tablo 2**). Yapılan diğer sinir iletimleri ve iğne EMG değerlendirmesi normal sınırlarda idi. Diğer nedenleri dışlamak için yapılan brakial pleksus ve servikal manye-

tik rezonans görüntülemesi normaldi. Fizik tedavi programına alınan hastada kısmi düzelme olmakla birlikte takip edilmektedir.

Tablo 1: Olguların elektronörografik özellikleri

İncelenen sinir	Olgu 1			Olgu 2		
	DSAP TL (ms)	Amplitüd (µV)	İleti hızı (m/s)	DSAP TL (ms)	Amplitüd (µV)	İleti hızı (m/s)
İl duyuşal edian sinir	3,1	32	55	2,9	20	51
İğ duyuşal edian sinir	3,4	25	54	3,4	18	49
İl duyuşal ulnar nır	2,8	22	52	2,2	23	55
İğ duyuşal ulnar nır	2,7	24	53	2,5	26	51
	BKAP DML (ms)	Amplitüd (mV)	İleti hızı (m/s)	BKAP DML (ms)	Amplitüd (mV)	İleti hızı (m/s)
İl motor median nır (APB)	4,1	8	49	3,9	10	54
İğ motor median nır (APB)	4,0	7	48	4,2	9	50
İl motor ulnar nır (ADM)	3,2	10	51	2,8	8	51
İğ motor ulnar nır (ADM)	3,1	11	50	3,0	9	53
İğ motor ulnar nır (FDİ)	-	-	-	4,3	3,5	42
İl motor ulnar nır (FDİ)	-	-	-	3,5	8	49
İl biceps braki nuskulokutanöz)	3,5	1,5	-	-	-	-
İğ biceps braki nuskulokutanöz)	3,0	5,9	-	-	-	-

ADM:Abduktör digiti minimi; APB:Abduktör pollicis brevis; FDİ: First dorsal interosseous; BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli, DSAP: Duyuşal sinir aksiyon potansiyeli, TL: Tepe latans, DML: Distal motor latans, mV:Milivolt, µV:Mikrovolt, ms:Milisaniye.

Tablo 2: Olguların elektromiyografik özellikleri

OLGU 1 EMG İncelenen kaslar	Spontan potansiyel		Motor Ünit Aksiyon Potansiyeli morfolojisi			
	Fibrilasyon	Pozitif keskin dalga	Amplitüd	Süre	Polifazi	Recr.
Sol deltoid	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sol triceps	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sol biceps	1+	-	Tek	tük	MÜP	aktivitesi
Sol ekstensör digitorum comm.	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sol abduktör pollicis brevis	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
OLGU 2 EMG İncelenen kaslar	Spontan potansiyel		Motor Ünit Aksiyon Potansiyeli morfolojisi			
	Fibrilasyon	Pozitif keskin dalga	Amplitüd	Süre	Polifazi	Recr.
Sağ deltoid	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sağ fleksör karpi ulnaris	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sağ abduktör pollicis brevis	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sağ abduktör diiti minimi	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sağ first dorsal interosseous	+2	+2	+1	+1	+1	Azalmış

Olgu 2:

Altmış yaşında kadın hasta sağ elini yere vurduktan sonra yavaş şekilde başlayan ağrısız kas erimesinin 45. gününde dış merkezden yönlendirilerek nöroloji polikliniğimize başvurdu. Hipertansiyon dışında bilinen bir sistemik has-

talığı yoktu. Brakiyal pleksus, servikal ve sağ el manyetik rezonans görüntülemeleri normaldi. Nörolojik bakısı sağ el birinci dorsal interosseus kasındaki atrofi (**Resim 1**) ve işaret parmağı abduksiyonundaki 3/5 kas gücü dışında normaldi. Yapılan elektronromiyografide rutin sinir iletim çalışmaları normaldi. Sağ birinci dorsal interosseal kasından yapılan kayıtlamada ulnar sinir birleşik kas aksiyon potansiyel amplitüdü sola göre %50'den daha fazla düşük olarak saptanırken, ulnar sinir motor distal latansı biraz gecikmişti (**Tablo 1**). İğne EMG'de birinci dorsal interosseal kasında akut ve kronik denervasyon buguları saptandı (**Tablo 2**). Fizik tedavi programına alınan hastada kısmi düzelme olmakla birlikte takip edilmektedir.



Resim 1: Sağ el birinci dorsal interosseus kasında atrofi

TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanmalarında görülen kuvvet kaybının derecesi, sinir yaralanmasının yeri ve şiddetine bağlıdır. Karpal tünel, ulnar oluk, kol dış kısmı, fibula proksimalindeki kaput fibula ve tarsal tünel travmaya hassas bölgeler arasındadır. Bu belirtilen bölgelerde, tekrarlayan travma veya nadiren tek bir travma sonrası ilgili bölgedeki sinirde tuzaklanma gelişebilmektedir (5).

Periferik sinirler akut (nöropraksi, geçici iskemi) ve kronik şekilde tuzaklanabilmektedir. Travmanın şiddeti, süresi ve tipine göre klinik değişiklik görülebilmektedir (1). Akut tuzak nöropati patofizyolojisinde geçici iskemi olduğundan, tablo genellikle geri dönüşlüdür. Akut lezyonlarda miyelinin iç içe girmesi görülürken, kronik lezyonlarda miyelin hasarı söz konusudur (2).

Muskulokutanöz sinir brakiyal pleksusun lateral fasikülünden çıkıp, aşağı ve dışa doğru ilerleyerek korakobrakiyalis kasını deler ve biceps braki ile brakialis arasında distale uzanır. Muskulokutanöz sinirinin en sık tuzaklanma yeri korakobrakialis kasını deldiği yerdir. Sinir lezyonunda biceps ve brakialis kasında zayıflık, atrofi ve ön kol lateral yüzünde duyu kaybı görülür. Etiyolojide ağır egzersiz, pozisyonel, travma, omuz dislokasyonu, klavikula kırığı ve omuz cerrahisi gibi iatrojenik nedenler ve Parsonage Turner gibi sendromlar yer almaktadır (6).

Ulnar sinir, brakiyal pleksus medial fasikülünün terminal dalıdır. Ulnar sinir ele ulnar arter ile birlikte Guyon kanalından girer. Ulnar sinir kanal içinde motor ve duysal dallara ayrılır. Guyon kanalındaki tuzaklanmalarda bası bölgesine göre motor defisit, duysal defisit veya her ikisinin kombinasyonları şeklinde bulgular ortaya çıkabilir. Ulnar sinirin el bileğinde dört tuzaklanma bölgesi vardır. Üçüncü tip de derin motor dal hipotenar kasları innerve ettikten sonra avuç içinde hasara uğrar, olgumuzda olduğu gibi duyu kaybı olmadan intrensek kasları içeren güç kaybı görülür. Ulnar sinir derin dal etkilenimi yapabilen etiyolojik nedenler arasında, kronik meslek travması, kemik kırıkları, aberan arter, lipom, nörofibrom, gangliyon ve enflamasyon yer alır (7). Bizim bilgimize göre literatürde tek travma ile guyon nöropatisi yoktur.

Literatürde rugby ile beyzbol oyuncularında ve humerus proksimalindeki osteokondroma bağlı izole muskulokutanöz sinir nöropatisi geliştiği bildirilmiştir [8]. Travmatik olmayan izole muskulokutanöz sinir nöropatisi, travmatik olanlara göre çok nadir görülmektedir (9). Bir çalışmada yorucu bir egzersiz sonrası izole muskulokutanöz sinir nöropatisi gelişen ve fizik tedavi ile 3 ayda kliniği tamamen düzelen bir olgu sunulmuştur (10). Diğer bir çalışmada ise ağır bir fi-

ziksel aktivite sonrası, izole muskulokutanöz sinir nöropatisi gelişen üç olgu bildirilmiş ve olguların birinde sekel olarak biceps kas güçsüzlüğü kalırken diğerlerinin tamamen düzeldiği bildirilmiştir (11). Böyle olgularda sadece biceps kasında güçsüzlük görülürken, deltoid ve diğer kas güçleri normaldir. Ayırıcı tanıda biceps kas rüptürü, brakial pleksopati ve servikal radikülopati düşünülmelidir (11).

Travma, gangliyonlar, lepra, fibröz bant, artrit, diyabetes mellitus, koltuk değneğine bağlı uzun süreli bası, titreşimli alet kullanımı, sinovyal kist, parmal karpal ligament, bisiklet sürmenin izole olarak ulnar derin palmar motor dal etkilenmesi yaptığı bildirilmiştir (12). Seror'un yapmış olduğu bir çalışmada spor ile ilişkili 8 ulnar nöropati olgusu bildirmiştir. Bunlardan 5'i bisiklet binme, 2'si kayak ve 1'i büyük balık avcılığı sporu sonrasında idi. Olguların hepsinde duysal yakınma yok iken motor zaafiyet vardı. Sporun bırakılmasından 2-6 ay sonra bulgular tamamen düzelmişti. Aynı çalışmada spor ve spor ile ilişkili olmayan ulnar nöropati olguları karşılaştırılmış ve spor ilişkili olanlarda ulnar derin palmar motor dalın daha sık etkilendiğini saptanmıştır (5).

Travma sonrası gelişen izole sinir nöropatileri olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Her iki olgumuzunda klinik başlangıcı ağrısız ve yavaş şekilde ilerleyen kas erimesi şeklinde olması, yapılan servikal ve brakial pleksus görüntülemeleri normal olması; tek bir travma sonrası gelişen tuzaklanma ve buna bağlı olarak gelişen izole sinir hasarını düşündürmüştür. Genelde etiolojide tekrarlayan mikrotravmalar yer alsa da olgularımızda tek bir künt travma öyküsü vardı. Bu açıdan literatüre tek bir travmanın da izole sinir hasarı yapacağı konusunda katkı yapacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Stockert BW. Peripheral Neuropathies (In) Umphred DA (Ed) Neurological Rehabilitation. 3st ed. St Louis. Mosby-Year Book, 1995;360-374.
2. Stillwell GK, Thorsteinsson G. Rehabilitation Procedures (In) Dyck PJ, Thomas PK (Eds) Peripheral Neuropathy. 3st ed. Philadelphia. WB Saunders Comp, 1993;1692-1708.
3. Giugale JM, Henrikson KJ, Baronne LM, Lee JY. Traumatic brachial plexus root avulsion and cervical spine epidural hematoma in an 18-year-old man. Spine J 2015;15:365-366.

4. Fabre T, Piton C, Andre D, Lasseur E, Durandea A. Peroneal nerve entrapment. J Bone Joint Surg Am 1998;80:47-53.
5. Seror P. Ulnar nerve lesion at the wrist and sport: A report of 8 cases compared with 45 non-sport cases. Ann Phys Rehabil Med 2015;58:104-109.
6. Juel VC, Kiely JM, Leone KV, Morgan RF, Smith T, Phillips LH. Isolated musculocutaneous neuropathy caused by a proximal humeral exostosis. J Child Neurol 2011;26:1567-1570.
7. Murata K, Shih JT, Tsai M. Causes of ulnar tunnel syndrome: a retrospective study of 31 subjects. J Hand Surg Am 2003;28:647-651.
8. Henry D, Bonthius DJ. Isolated musculocutaneous neuropathy in an adolescent baseball pitcher. Neurology 2000;54:494-496.
9. Swain R. Musculocutaneous nerve entrapment: a case report. Clin J Sport Med 1995;5:196-198.
10. Pečina M, Bojanić I. Musculocutaneous nerve entrapment in the upper arm. Int Orthop 1993;17:232-234.
11. Mastaglia FL. Musculocutaneous neuropathy after strenuous physical activity. Med J Aust 1986;145:153-154.
12. Wang B, Zhao Y, Lu A, Chen C. Ulnar nerve deep branch compression by a ganglion: a review of nine cases. Injury 2014;45:1126-1130.

**DİSTROFİK EPİDERMOLİZİS BÜLLOZADA LAPAROSKOPİK APENDEKTOMİ:
MİNİMAL İNVAZİV GİRİŞİMİN AVANTAJLARI**
LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY IN DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA:
ADVANTAGES OF MINIMALLY INVASIVE PROCEDURE

Çiğdem Arslan ALICI¹, M.Surhan ARDA¹, Hüseyin İLHAN¹, Aydan Ayşe KÖSE²,
Baran TOKAR¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZ

Distrosfik epidermolizis bülloza (DEB), bül oluşumunun dermoepidermal bileşkenin dermal yüzünde, bazal laminadaki ayrılma nedeniyle geliştiği bir Epidermolizis Bülloza (EB) tipidir. Bu hastalarda travma ile oluşan mekanik bül-lerin açılması enfeksiyona neden olabilir. DEB olan olgularda cerrahi girişim, özellikle batın cerrahisi gerekirse insizyon ve cerrahinin gereği oluşacak büllerin enfekte olmaması için gerekli özenin gösterilmesi gerekir. Bu makalede, bilgilendirilmiş onam formu alınan, DEB tanısı olan perfore apendisit nedeni ile laparoskopik apendektomi yapılmış olan 16 yaşındaki hasta sunulmuştur. Cerrahi öncesi ve sırasındaki girişimlerin ciltte en az travma ve enfeksiyonuna neden olacak planla gerçekleştirilmesi; özellikle daha az invaziv olan laparoskopik yaklaşımın tercih edilmesi bu ve benzeri olgularda komplikasyonları azaltabilecek yaklaşım şeklidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Epidermolizis bülloza, Distrosfik epidermolizis bülloza; Perfore apendisit; Laparoskopik apendektomi

ABSTRACT

Dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) is an epidermolysis bullosa (EB) type that bulla formation develops on the dermal surface of the dermoepidermal component due to splitting in the basal lamina. In these patients, opening of mechanical blisters caused by trauma can lead to infection.

In cases with DEB, surgical intervention, especially in the case of abdominal surgery, requires careful attention to prevent infection of the blisters caused by incision and surgery. Here we present a 16-year-old male having DEB who had undergone laparoscopic appendectomy with a diagnosis of perforated appendicitis. Preoperative and postoperative interventions have to be planned to cause minimal trauma and infection to the skin and preference for a less invasive laparoscopic approach is the approach that can reduce complications in such cases.

KEYWORDS: Epidermolysis bullosa, Dystrophic epidermolysis bullosa, Perforated appendicitis, Laparoscopic appendectomy

Geliş Tarihi / Received: 09.05.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 12.09.2017

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Çiğdem ARSLAN ALICI
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı
lakapies26@gmail.com

GİRİŞ

Epidermolizis bülloza derinin frajilitesinde artış ile ortaya çıkan tekrarlayıcı mekanik bül oluşumu ile karakterize çok sayıda bozukluğu içine alan bir grup hastalıktır. Distrosfik epidermolizis bülloza (DEB), bül oluşumunun dermoepidermal bileşkenin dermal yüzünde, bazal lamina-daki ayrılma nedeniyle geliştiği bir EB tipidir (1). DEB otozomal dominant yada resesif geçiş gösterir. Tüm subgruplarında ankraj fibrillerin bileşeni olan protein-kollajen VII' nin yokluğu ya da azalması söz konusudur.

Bu hastalarda minör travmalarla birlikte oluşan mekanik bülsteril olarak patlatılmalı ve atravmatik pedler ile kapatılmalıdır. Açılan bülsterin enfeksiyonu ile sepsise bağlı kaybedilen hastalar literatürde bildirilmiştir (2-4). Bu hasta grubunda cerrahi girişim planlanırken, yapılacak insizyonun yeri, yaranın temiz, kontamine, kirli veya enfekte olması durumunda ortaya çıkacak muhtemel bül enfeksiyonları dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, hastanın ameliyat öncesi hazırlığı, anestezi ekibinin girişimleri, hastanın masa pozisyonu ve cerrahi müdahalenin her aşamasında en az travmave enfeksiyona neden olacak yaklaşımlar tercih edilmelidir. Bu makalede, DEB tanısı ile takipli olan bir olguda, perfore apendisit nedeni ile yapılan laparoskopik apendektomide girişim sırası ve sonrası seyir ve DEB tanılı olgularda cerrahi girişimlere ilişkin literatür taraması yer almaktadır.

OLGU SUNUMU

Doğum sonrası ciltte bül oluşumu ve soyulmalar nedeniyle 2 aylık iken distrofik epidermolizis bülloza tanısı alan; daha sonra her iki el ve her iki ayakta fibrotik fleksiyon kontraktürleri nedeniyle 6 kez opere edilmiş olan 16 yaşında erkek hasta 4 gün önce başlayan karın ağrısı ve kusma şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın hikâyesinden, başvuru öncesi başka bir merkezde değerlendirilerek, 15 günde bir dışkıladığı ve kabızlık öyküsü olması nedeniyle lavman yapılarak sıvı tedavisi verildiği, ağrılarının azalması üzerine taburcu edildiği, ancak aynı merkeze karın ağrısı nedeni ile tekrar başvurusunu takiben perfore apendisit ön tanısıyla tarafımıza yönlendirildiği öğrenildi.

Hasta acil serviste değerlendirildiğinde hafif dehidrate ve ateşinin 38,10C olduğu saptandı. Hastanın alt ve üst ekstremitelerinde bilateral, ekstremitelerini tamamen kaplayacak şekilde atravmatik sargılar vardı. Batın muayenesinde, palpasyon ile kolonun gaita yükü ile dolu olduğu; sağ alt kadranda hassasiyet, rebound ve lokalize defans bulgularının mevcut olduğu tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz ve INR'de uzama, radyolojik incelemede ise ayakta direk batın grafisinde tüm kolonda yoğun gaita yükü izlenirken, hava sıvı seviyesi gözlenmedi (**Resim 1**).



Resim 1: Preoperatif ayakta karın grafisi.

Ultrasonda, sağ alt kadranda 9.5 mm çapında kör sonlanan duvar kalınlığı artmış ve yer yer düzensiz görünümde perfore apendisit ve en büyüğü 11 mm çapta belirginleşmiş lenf nodları; apendisit komşuluğunda içerisinde hava ekojenitelerinin izlendiği, seviyelenme veren 38x17 mm boyutta apse ile uyumlu görünüm tanımlandı.

Hasta DEB ve perforate apendisit ön tanısı ile ailesinden aydınlatılmış onam formu alınmasını ve preoperatif hazırlığını takiben operasyona alındı. Hastanın anestezisi verilmesi sırasında maskeye bağlı burun üzerinde ve entübasyon tüpüne bağlı üst dudak kenarında büllöz lezyonları olduğu izlendi. Hastanın ekstremitelerindeki sargılar nedeni ile periferik damar yolu yerine santral venöz kateter takıldı. Santral kateter USG eşliğinde tek ponksiyonla perkütan olarak takılmasına rağmen, kateter takılması esnasında hastanın steril örtülmesine bağlı frontal bölgede yaklaşık 3 cm çapında büllü olduğu görüldü. Takılan santral kateter steril gazlı bez ile kapatıldıktan sonra cerrahi file ile boyunda sabitlendi; cilde sütüre edilmedi. Hasta boyanırken cilt sürtünmeden korundu. Steril örtülemeyi takiben göbekten 5 mm kamera portu ve sol kaddandan 5 ve 10 mm vidalı çalışma portları girildi. Portlar cilde sütüre edilmedi. Batına girilmesini takiben, batın içi apse drene edildi. Apendiksin orta 1/3'lük kısımdan perforate olduğu ve bütünlüğünü kaybettiği izlendi. Apendektomi yapıldı. Karın içi bol ılık serum fizyolojik ile yıkandı ve apendiks port girişinden cilde temas etmeden karın dışına alındı. Portlar çekildikten sonra fasya ve cilt altı 4/0 vicryl ile kapatıldı. Cilt doku yapıştırıcısı kullanılarak kapatıldı. Cerrahi sırasında port giriş yerlerinin hemen etrafında ciltte soyulmalar izlendi. Steril gazlı bez ile pansumanı yapıldıktan sonra üzerine atravmatik ped konuldu. Cerrahi file ile pansuman sabitlendi.

Hastanın pansumanları, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi bölümü ile konsülte edilerek, steril koşullarda fusidik asit içeren steril pansuman malzemesi üzerine atravmatik cerrahi ped konularak yapıldı. Pansuman üzerine cerrahi file geçirilerek cildi tahriş edebilecek malzemelerden kaçınıldı. Postoperatif yara yeri komplikasyonu oluşmadı (**Resim 2**).

Hasta postoperatif erken dönemde mobilize edildi. Cerrahi sırasında minimal travmalar gelişen bölgelerde postoperatif yara bakımı ile cilt ve yara yeri enfeksiyonunun önüne geçildi. Hasta, postoperatif dördüncü günde taburcu edildi.

TARTIŞMA

EB tipleri kalıtsal geçiş şekli, büllerin ayrışma seviyesi, lezyonların klinik ve morfolojik özel-



Resim 2: Ameliyat sonrası port giriş yerlerinin görünümü.

likleri, hastalığın yaygın ya da sınırlı oluşu, deri dışı komplikasyonlara göre sınıflandırılır. Junctional EB, DEB ve Kindler sendromunda deri ve mukoza tutulumu vardır. Bu üç grup kötü prognozlu seyredir. Sekeller genellikle izlenir ve erken ölüm görülür. Ölümüne neden olan etkenler çocuklarda başlıca enfeksiyonlarken; genç erişkinlerde böbrek yetmezliği ve agresif deri tümörleridir (5). Birçok infant derinin soyulması sonrası gelişen enfeksiyonlara bağlı sepsis, elektrolit imbalansı, protein kaybı ve dehidrasyon nedeniyle kaybedilmiştir (6,7).

Bıçakçı ve arkadaşları tarafından yapılan olgu sunumunda, kliniklerinde pilor atrezisi nedeniyle 2 hastaya laparotomi yapılmış ve her iki hasta da cilt lezyonlarının enfekte olması sonrasında gelişen ciddi sepsis nedeniyle postoperatif yirmi üçüncü gün ve ikinci ayda kaybedilmiştir (6). Diğer bir çalışmada ise yine pilorik atrezi nedeni ile opere edilen ve EB tanılı 10 olguda %70 mortalite verilmiştir (7). DEB tanısı ile takip edilen olgularda cerrahi girişim gerektiğinde, morbidite ve mortaliteyi düşürmek için; yara yeri veya oluşan travmatik büllerin enfeksiyonuna neden olabilecek endojen ve eksojen nedenleri en aza indirme çabası içinde olmak gerekir. Bu özellikle cerrahi yara yerinin kontamine veya kirli enfekte olma olasılığı yüksek olan batın cerrahisinde öne çıkar. Bu çalışmada sunulan perforate apendisit ve batın içi abse nedeni ile opere edilen

olguda, laparotomi yerine laparoskopinin tercih edilmiş olmasının DEB dikkate alındığında avantajları olduğu söylenebilir. Laparoskopi ile hem cerrahi travma ve buna bağlı bül oluşumu daha az oluşurken, batin için endojen enfeksiyon kaynağının dışarı ve dolayısı ile yara yeri ve büllerle teması da daha az olur.

EB olan olgularda cerrahi planlama yapılırken cerrahi travma ve enfeksiyonu en aza indirecek yöntemin seçilmesi gerekir. Stehr ve arkadaşları, beslenme desteği açısından epidermolizis bülloza tanılı olgularda cilt ve mukozada oluşabilecek travmayı en aza indirmek için endoskopi yapılmadan peruktan gastrostomi yapılmasını (8); Göllü ve arkadaşları ise epidermolizis bülloza tanısı almış özofagus darlıkları nedeniyle fleksibl özofagoskopi eşliğinde balon dilatasyon yapılan olgularda oral mukozanın korunması için ağız içi yumuşak gazlı bezler ile kaplamayı ve airway yerleştirmeyi önermişlerdir (9). Bizim olgumuzda da gerek cerrahi öncesi hazırlık yaparken, gerekse damar yolu tercihinde ve laparoskopi için port girişinde cildi en az travmatize edecek şekilde yaklaşım planlaması yapılmış, buna rağmen az sayıda ve minor cilt travmalarının önüne geçilememiştir. Hastanın postoperatif takibinde Plastik Cerrahi bölümünün önerileri ile yara bakımı yapılması hastamızda ciddi bir komplikasyonla karşılaşmamızı engelleyen etkindir.

Bu hastalarda 3. basamak sağlık hizmeti verecek kurumlarda, yoğun bakım hizmetinin yeterli olduğu ve multidisipliner yaklaşımın sağlanabileceği şartlarda cerrahi planlama yapmak gerekir. Elton ve arkadaşları tarafından 19 yaşında kız hastaya epidermolizis bulloza nedeniyle özofagusta gelişen bül ve ülserlere bağlı özofagus darlığında faringogastrik kolon interpozisyonu cerrahisi yapılmıştır. Hasta cerrahi sonrası yüksek morbidite ve mortalite riskinden dolayı yoğun bakım şartlarında acil müdahale yapılabilecek koşullarda takip edilmiş, multidisipliner yaklaşımın ve ideal yoğun bakım şartlarının önemi bu çalışmada vurgulanmıştır (10).

EB tanısı olup, akut batin nedeni ile opere edilecek ve batin içinin perforasyon ve apse gibi nedenlerle kirli olduğu olgularda, laparoskopik eksplorasyonla başlamak cerrahiye bağlı cilt travması ve lezyonların enfeksiyon olasılığını

azaltır. Laparoskopi yapılan hastalarda, bizim olgumuzda tercih ettiğimiz gibi port yerlerinin sütüre edilmemesi, doku yapıştırıcısı kullanımı da travma olasılığını azaltır. Postoperatif yara bakımının özenli yapılması, bölgenin cerrahi file ile korunması da mevcut küçük cilt travmalarının ciddi komplikasyonlara neden olmasını engeller.

KAYNAKLAR

1. Karaduman A. Kalıtsal bülü hastalıklar. *Türkderm* 2011;45(2):81-6.
2. Sousa MC, Paula CD, Tauil PL, Costa IM. Correlation between nutritional, hematological and infectious characteristics and classification of the type of epidermolysis bullosa of patients assisted at the Dermatology Clinic of the Hospital Universitário de Brasília. *An Bras Dermatol* 2015;90(6):922-4.
3. Elluru RG, Contreras JM, Albert DM. Management of manifestations of epidermolysis bullosa. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21(6):588-93.
4. Denyer J, Gibson E. Use of fibre dressings in children with severe epidermolysis bullosa. *Br J Nurs* 2015;24(6):38-40.
5. Jesus LED, Rangel M, Mauro-Filho RS. Urological surgery in epidermolysis bullosa: tactical planning for surgery and anesthesia. *Int Braz J Urol* 2014;40(5):702-7.
6. Bıçakçı Ü, Tander B, Çakmak Çelik F, Arıtürk E, Rızalar R. Pilon atrezisi ve epidermolizis bülloza birlikteliği: İki olgu sunumu ve literatür derlemesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2012;18(3):271-3.
7. Ksia A, Zitouni H, Zrig A, Laamiri R, Chioukh F, Ayari E, Sahnoun L, Maazoun K, Krichene I, Mekki M, Belghith M, Nouri A. Pyloric atresia: A report of ten patients. *Afr J Pediatr Surg* 2013;10(2):192-4.
8. Stehr W, Farrell MK, Lucky AW, Johnson ND, Racadio JM, Azizkhan RG. Nonendoscopic percutaneous gastrostomy placement in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Surg Int* 2008;24(3):349-54.
9. Gollu G, Ergun E, Ates U, Can OS, Dindar H. Balloon dilatation in esophageal strictures in epidermolysis bullosa and the role of anesthesia. *Dis Esophagus* 2017;30(3):1-6.
10. Elton C, Marshall REK, Hibbert J, Cameron R, Mason RC. Pharyngogastric colonic interposition for total oesophageal acclusion in epidermolysis bullosa. *Dis Esophagus* 2000;13(2):175-7.

İKİ PERİNATAL HIV OLGUSU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ TWO CASES OF PERINATAL HIV AND LITERATURE REVIEW

Fatma Hilal YILMAZ¹, Nazlı Dilay GÜLTEKİN¹, Saime SÜNDÜZ UYGUN², Hüseyin ALTUNHAN¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Yenidoğan Bölümü

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Bölümü

ÖZ

Dünya genelinde hâlihazırda yaklaşık 37 milyon kişide bulunan kazanılmış immün yetersizlik virüsü (HIV) giderek daha fazla sayıda insanı etkilemekte ve bu nedenle, önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Türkiye ise HIV'in az görüldüğü ülkeler arasında yer almaktadır. Çocukluk çağı HIV olgularının %90'ından perinatal yolla geçiş sorumludur ve antiretroviral profilaksi ile geçiş riski %1'in altına düşürülmüştür. HIV enfeksiyonunun mortalite ve morbiditesi düşünüldüğü vakit koruyucu tedavinin komplikasyonları göze alınabilir fakat olası toksisite yönünden hastaların yakın izlemi gerekmektedir. HIV olgularının engellenmesi büyük oranda perinatal sürecin doğru yönetimiyle mümkündür. Burada HIV pozitif annelerden doğmuş olan iki olgu incelenmiş ve literatür eşliğinde perinatal yönetim süreci gözden geçirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Fetomaternal enfeksiyon transmisyonu, İnsan immunoyetmezlik virüsü, Yenidoğan

ABSTRACT

Already existing in 37 million people worldwide, human immunodeficiency virus (HIV) tends to affect more people and, thus, it has become a significant health problem. Turkey is one of the countries where HIV infection is rarely seen. Transmission is vertical at %90 of HIV (+) infants and perinatal transmission of HIV has been reduced to less than 1% with the use of antiretroviral drugs. The risk of complications related with this prophylactic treatment might be accepted when relatively higher morbidity and mortality of HIV infection is considered. Meanwhile close follow-up of patients is required due to possible toxicity. The transmission of HIV into newborns can be prevented with appropriate management of the perinatal period. This report describes the perinatal management of two newborns that were delivered by HIV (+) mothers.

KEYWORDS: Fetomaternal infection transmission, human immunodeficiency virus, newborn

Geliş Tarihi / Received: 28.04.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 30.01.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Fatma Hilal YILMAZ
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi , Yenidoğan Bölümü
f.h.yilmaz@hotmail.com

GİRİŞ

Dünya genelinde hâlihazırda yaklaşık 37 milyon kişide bulunan kazanılmış immün yetersizlik virüsü (HIV) giderek daha fazla sayıda insanı etkilemekte ve bu nedenle, önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 44.000 yeni HIV vakasıyla karşılaşılırken, HIV sıklığının en yüksek olduğu (%67) bölge Afrika'dır (2,3). Türkiye ise HIV'in az görüldüğü ülkeler arasında yer almaktadır. Türkiye'de 1985-2015 yılları arasında toplamda 11307 HIV ile enfekte olgu bildirilmiştir (4). Virüs daha çok üreme çağındaki genç erişkin popülasyonu etkilemektedir. Çocukluk çağı HIV olgularının %90'ından perinatal yolla geçiş sorumludur fakat antenatal, intrapartum ve postnatal antiretroviral profilaksi kullanımı ile geçiş riski % 1'den daha düşük bir seviyeye düşürülmüştür (5). Türkiye'de HIV olguları, bulaşma yollarına göre incelendiğinde; 2013 yılı içinde %0.7 oranında (10 olgu) anneden bebeğe geçiş olduğu bildirilmiştir. Ancak bu raporda, %51.6 oranında bilinmeyen bulaş yolu olduğundan göz önüne alındığında gerçek rakamları tam olarak yansıtmadığı söylenebilir (6). Burada HIV pozitif anne bebeği olan iki olgu vasıtasıyla perinatal dönemin yönetimi ve devamında koruyucu tedavi literatür eşliğinde sunulmuştur.

OLGU 1

Otuzbeş yaşındaki HIV (+) annenin sebebi belirlenemeyen oligohidramniyosla komplike olan ilk gebeliğinden ilk yaşayan olarak sezaryenle gebeliğin 38. haftasında doğan erkek bebek ye-nidoğan ünitesine yatırıldı. Vücut ağırlığı 3230 gr(75-90p), boyu 48 cm (50-75p) ve baş çevresi 34 cm (50-75p) olan hastanın yapılan sistemik muayenesi normaldi. Hastanın annesinin doğumdan 3 hafta önce HIV tanısı aldığı ve bu nedenle tenofovir/emtrisitabin (2x300/200 mg), nevirapin (1x200 mg) ile antiretroviral tedavi başlandığı, doğum eylemi süresince de zidovudin ile koruma tedavisi verildiği öğrenildi. Annenin tedavi başlangıcında 785633 kopya/ml olan viral yükü doğum öncesi 1582 kopya/ml idi. Postnatal vücut banyosu yaptırılıp mama ile beslenmesi sağlanan hastaya zidovudin 4 mg/kg/doz günde 2 kez olmak üzere koruyucu tedavi başlandı. Hastanın anti-HIV pozitif olarak

değerlendirilmesi üzerine doğrulama testi gönderildi ve 0 kopya/ml bulundu. Çocuk enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından koruyucu tedavi başlandı.

OLGU 2

Otuz dokuz yaşındaki HIV (+) annenin ikinci gebeliğinden ilk yaşayan olarak sezaryen ile gebeliğin 35. haftasında doğan kız bebek ye-nidoğan ünitesine yatırıldı. Vücut ağırlığı 2240 gr (50-75p), boyu 48cm (75-90p), baş çevresi 32cm (50-75p) olarak ölçülen hastanın sistemik muayenesi normaldi. Annenin ilk gebeliğinin ilk trimester içinde düşükle sonuçlandığı öğrenildi. Annenin suyunun gelmesinden 16 saat sonra hastaneye başvurduğu öğrenildi. Annesinde yirmi saatlik erken membran rüptürü öyküsü olan hastaya erken neonatal sepsis (EMR) profilaksisi için antibiyoterapi başlandı. Annenin ilk gebeliğinden önce yaptırdığı testlerde HIV negatif olduğu fakat iki gebelik arasında geçirdiği trafik kazası sonrası masif kan transfüzyonu aldığı öğrenildi. Hastanın annesinin 2. trimester başında HIV tanısı aldığı, bu nedenle lopinavir+ritonavir (2x200 mg), emtrisitabin/tenovofir disoproksil (1x200/245mg) tedavisi başlandığı, tedaviye doğumdan 3 hafta önce raltegravir (2x400 mg) eklendiği ve doğum eylemi boyunca da zidovudin ile koruma tedavisi verildiği öğrenildi. Annenin viral yükünün tedavi başlangıcı ile birlikte 899979 kopya/ml'den doğum öncesi 1358 kopya/ml'ye düştüğü belirlendi. Postnatal vücut banyosu yaptırılıp mama ile beslenmesi sağlanan hastaya zidovudin 4mg/kg/doz günde iki kez olmak üzere ve nevirapin 3 doz halinde (birinci doz doğumdan sonra 48 saat içinde; ikinci doz, ilk dozdan 48 saat sonra ve üçüncü doz, ikinci dozdan 96 saat sonra) verildi. Bebek anti-HIV pozitif olarak değerlendirildi. Gönderilen doğrulama testi 0 kopya/ml bulundu. Hastanın dış merkez çocuk enfeksiyon hastalıklarının takibine girdiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Perinatal sürecin doğru yönetimi, son on yıl içinde pediyatrik HIV olgularının ortaya çıkmasını önemli ölçüde engellemiştir. Perinatal sürecin doğru yönetimi; gebe kadınların HIV bakımından değerlendirilmesini, gebelik süre-

since özellikle kombine antiretroviral tedavinin başlanmasını, HIV (+) annelerin sezaryen ile doğurtulmasını, yenidoğana koruyucu antiretroviral tedavi uygulanmasını ve anne sütü verilmemesini içermektedir (7). Prenatal antiretroviral tedavi, anneden bebeğe enfeksiyon geçiş oranını %1'in altına düşürmüştür. İlk kez 1994'te zidovudin kullanılarak başlayan antiretroviral tedavinin zaman içinde üçlü kombine ilaç tercihine evrildiği görülmektedir (8,9). Kombine antiretroviral tedavi alan hastalarla tek başına zidovudin verilen hastaları karşılaştıran geniş çaplı bir çalışmada, her iki protokol için anneden bebeğe geçiş oranı %2'nin altında tespit edilmiş olmakla birlikte kombine tedavide bu oran %0.5 ve tek başına zidovudin kullanımında %1.8 olarak bulunmuştur (10). Bu yazıda incelenen iki olgunu annesine de gebelikte tanı konulmuştu ve tanı ile birlikte prenatal dönemde kombine tedavi ve doğum eylemi boyunca zidovudin infüzyonu almışlardı. Olguların annelerine gebelik süresince verilen kombinasyon tedavilerinin içeriğindeki farklılığın sebebi hastaların ayrı merkezlerde takip edilmelerine ve sorumlu klinisyenlerin ilaç tercihlerindeki farklılığa bağlandı. Ancak, her iki bebeğin de doğrulama testlerinin 0 kopya/ml bulunması bize etkinlik açısından fark olmadığını düşündürdü. HIV (+) gebelerin sezaryenle doğurtulması, perinatal geçişi %2 oranında azaltır. Bu sebeple, bu yazıda tartışılan olgulara da sezaryenle doğum yaptırıldı (11). Son araştırmalara göre, bir yılda meydana gelen 260.000 yeni pediyatrik HIV vakasının yarısının emzirme ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Anne sütü yerine formüle mama ile beslemenin, virüsün bebeğe geçiş riskini %44 oranında engellediği bildirilmiştir (7). Bu nedenle, tanımlanan iki olgu, doğumdan itibaren formüle mama ile beslendi.

Standart profilaksi, viral yükü düşük olan ve doğum öncesi antiretroviral tedavi alan HIV (+) anneden doğan bebeklere doğum sonrası altı hafta boyunca zidovudin verilmesidir. Viral yükün 1000 kopya/ml'den yüksek olduğu ve doğum öncesi antiretroviral tedavi almamış HIV (+) annelerden bebeklerde zidovudine ilave olarak yaşamın ilk haftası üç doz nevirapin uygulanması önerilir (11). Ek olarak, bulaş riskinin yüksek olduğu enfekte bebeklere doğum sonrası kombine antiretroviral tedavi verilerek latent

viral rezerv sınırlandırılabilir fakat bu yaklaşımın güvenilirliği ile ilgili veriler yeterli değildir. Mandelbrot ve arkadaşları, zidovudin+lamuvudin alan bebeklerle yalnızca zidovudin alan bebekleri karşılaştırmış; iki grup arasında yaşamın 1. ayında ortaya çıkan orta ya da ağır derecede anemi ve nötropeni sıklığı bakımından anlamlı fark bulamamıştır (12). Nielsen-Saines ve meslektaşları, zidovudin, zidovudin+nevirapin ve üçlü kombine tedavi (zidovudin+lamuvudin+nelfinavir) alan hastaları karşılaştırmış ve üçlü kombine alanlarda daha fazla nötropeni komplikasyonu geliştiğini saptamıştır (13).

Bu yazıda incelenen olgulardan birine doğum sonrası yalnızca zidovudin profilaksisi verilirken diğerine zidovudin+nevirapin tedavisi uygulandı. HIV enfeksiyonunun nispeten yüksek morbidite ve mortalitesi düşünüldüğünde koruyucu tedavinin komplikasyonları göze alınabilir ancak olası kimyasal toksisite yönünden hastalar yakın izlenmelidir. Dolayısıyla, iki olgu da nötropeni, anemi, hiperbilirubinemi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu açısından takibe alınmıştır. Hastaların biri 4 ay diğeri 2 ay boyunca takip edilmiş; bu süre içinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Enzim ilişkili immünoabsorban test (ELISA) ve Western blot tekniğiyle, onsekiz aydan küçük bebeklerde, plasentadan geçen immünglobulin G belirlenmesi; annedeki enfeksiyonu göstermekle birlikte bebeğin enfeksiyonu hakkında kesin bilgi vermemektedir. Nitekim bu yazıda tanımlanan HIV (+) bebekte doğrulama testi olarak HIV DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bakılmıştır ve her ml için kopya sayısı 0 bulunmuştur. On sekizinci aydan sonra bakılan HIV antikor testinin pozitif olması bebekteki HIV enfeksiyonunun daha kesin bir göstergesidir. Yenidoğanlarda HIV antikor ölçümü yeterli olmayabileceğinden HIV DNA PCR ya da viral kültür gerekebilir. Test sonucu pozitifse hemen tekrarlanmalı; test sonucu negatifse, üç veya dört ay sonra PCR veya viral kültür tekrar çalışılmalıdır (14).

Ülkemizde az görülen HIV enfeksiyonu göz önüne alındığında, bu iki olgu tanımlanarak pediyatrik HIV olgularının engellenmesinin büyük oranda perinatal sürecin doğru yönetimiyle

mümkün olduğu vurgulanmıştır. Yenidoğanlar-
da koruyucu tedavi planlanırken annenin viral
yükü göz önünde bulundurulmalıdır ve ilaçların
yan etkileri yakından takip edilmelidir.

Hastaların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (2015) Media Centre. HIV/
AIDS Fact Sheet No 360. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>. Accessed 25 April 2016

2. UNAIDS 2009 AIDS epidemic update.
<http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/epidemic/en/>

3. HIV Among Women. Fast Facts. Centers for Disease Control
and Prevention. <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/women/>.

4. Dökmetaş İ, Hamidi AA. HIV- Epidemiyoloji. *Turkiye Klinikleri
J Inf Dis-Special Topics* 2016;9(1):6-11

5. Forbes JC, Alimenti AM, Singer J et al. A national review of
vertical HIV transmission. *AIDS*. 2012; 26(6): 757–63.

6. Sütçü M, Aktürk H, Somer A, Hançerli Törün S, İnce Z, Çoban
A, et al. Mother-to-child transmission of HIV: an eight-year
experience. *Mikrobiyol Bul* 2015;49:542-53.

7. UNAIDS. 2013. Global report: UNAIDS report on the global
AIDS epidemic 2013. Joint United Nations Programme on
HIV/AIDS, Geneva, Switzerland. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf

8. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-
infant transmission of human immunodeficiency virus type 1
with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.

9. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and
Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for
use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women
for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV
transmission in the United States. Rockville, MD: AIDS info; 2016.
(<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>)

10. M.G. Fowler, M. Qin, S.A. Fiscus et al. Benefits and Risks of
Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med*
2016;375:1726-37

11. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and
Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for
Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women
for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV
Transmission in the United States 2014 [cited 6 June 2014].
Available: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.

12. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C et
al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of
maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*. 2001; 285 (16):
2083–93.

13. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG et al. Three
postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV
infection. *N Engl J Med*. 2012; 366(25): 2368–79.

14. Hanson IC, Shearer WT. Diagnosis of HIV infection. *Semin
Pediatr Infect Dis* 1994; 5: 266-71

DERLEME / REVIEW

ZOR ASTIM

SEVERE ASTHMA

Seda Beyhan SAĞMEN¹, Berrin CEYHAN²

¹Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZ

Astım havayolu inflamasyonu ile seyreden çeşitli klinik özelliklere sahip bir hastalıktır. Dünyada yaklaşık 300 milyon insanı etkileyen bir inflamatuvar hastalıktır. Astım semptomları alerjenler gibi risk faktörlerinden kaçınarak ve etkili inhaler tedavi ile kontrol altına alınmaktadır. Astımlı hastaların büyük bir çoğunluğu uygun tedavi ile kontrol altına alınmaktadır. Astımlı hastaların % 5-10'unu oluşturan zor astım klinisyenler için tanımı ve tedavisi hala zor bir gruba oluşturmaktadır. İş gücü kaybı ve ekonomik maliyet açısından yüksektir. Uygun tedaviye rağmen bazı olguların kontrolü zorlaşmaktadır. Standart tedavi ile kontrol edilemeyen, steroide bağımlı veya dirençli astım olgularını içermektedir. Astıma bağlı ölümlerin çoğu ağır olan veya stabil olmayan grupta görülmektedir. Heterojen bir hastalık olan astımda farklı fenotipler vardır ve net olarak anlaşılmamıştır. Tedavi yönetimi için multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Ağır astım hastalığının ilk yıllarında veya yıllar sonra gelişebilir. Ağır astımda fenotipe özgü tedaviler günümüzde önem kazanmıştır ve tedavi maliyeti yüksektir. Genetik, çevresel faktörler, yaş ve hastalık süresinin ağır astımda rolü olduğuna dair kanıtlar vardır. Özellikle genetik ve çevresel faktörler ağır astımda önemli rol oynamaktadır. Ağır astım olduğu düşünülen hastalar dikkatle değerlendirilmelidir. Birçok hastalık astımı taklit edebilir. Bu hastalarda öncelikle astım tanısı doğrulanmalıdır. KOAH ve vokal kord disfonksiyonu ayırıcı tanıda özellikle dikkat edilmesi gerekli hastalıklardır. İkinci olarak hastanın tedaviye uyumu gözden geçirilmelidir. Ardından sigara içimi, atopik durum, çalışma ortamı ve aspirin aşırı duyarlılığı gibi faktörler araştırılmalıdır. Aynı zamanda ek hastalıklar gibi astım kontrolünü etkileyebilen durumlar gözden geçirilmelidir. Astımı zorlaştıran durumlar tek tek araştırılmalıdır. Bu derlemede ağır astım tanımı, ayırıcı tanıların dışlanması, fenotipleri ve tedavi yaklaşımları ele alınmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Astım fenotipleri, astım kontrolü, kortikosteroid

ABSTRACT

Asthma is a common inflammatory disease that has wide clinical characteristics of the airway of the lungs. Asthma symptoms can be prevented by avoiding triggers like allergens and by the effective inhaled treatment. The majority of asthma patients can be treated effectively by current medications. Difficult asthma is a distinct entity of asthma, comprising approximately %5-10 of asthmatic patients. Despite the high effective treatment, the patients with asthma have disease that is poorly controlled. Severe asthmatics account for up to half of the cost for asthma. It will include asthma uncontrolled by new standard therapy, steroid dependent, steroid resistant asthma patients. Asthma related deaths are seen especially in severe asthma group. Asthma is a heterogeneous disease, consisting of different phenotypes. It requires multidisciplinary approach for treatment management. Severe asthma may suddenly develop in early time in disease or overtime. There was an evidence that severe asthma related to genetic factors, environmental factors, age, inflammation, duration of disease. The genetic and environmental factors may play a role in severe asthma management. Phenotype-targeted therapy has an important role in severe asthma, but it is associated with high treatment costs. At first diagnosis of asthma must be confirmed COPD and vocal cord dysfunction is needed to be particular interest in differential diagnosis. Triggering factors such as smoking, atopy, work place condition and aspirin hypersensitivity should be evaluated. Comorbidities that may affect asthma should be considered. This review examines the definition of asthma, its differential diagnosis, phenotypes and available treatment options.

KEYWORDS: Asthma phenotypes, asthma control, corticosteroid

Geliş Tarihi / Received: 10.01.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 01.02.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Seda Beyan SAĞMEN

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

sedabeyhan05@yahoo.com

INTRODUCTION

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways characterized by bronchial hypersensitivity. It is estimated to affect almost 300 million people worldwide (1). There is a significant sub-group of asthma patients who cannot be treated despite the use of currently available effective medications. This sub-group, referred as having severe asthma, accounts for almost 10% of all asthmatic patients. A previous Turkish study reported that 7% of all asthma patients have severe asthma (2). Treatment approaches to severe asthma are controversial and healthcare costs represent a major burden.

DEFINITION

Various definitions have been used to describe severe asthma. Simply, it can be defined as asthma that remains symptomatic despite appropriate and sufficient therapy. ATS/ERS Task Force defines severe asthma as asthma that requires treatment with a high dose inhaled medication plus at least one controller (long-acting beta agonist, leukotriene receptor antagonist, teophylline and/or systemic corticosteroid) to prevent it from becoming uncontrolled, or asthma that remains uncontrolled despite this therapy. Presence of at least one of the criteria listed under high dose therapy is considered to indicate severe asthma (**Table I**). Moreover, patients who do not meet any of these criteria but become uncontrolled at lower corticosteroid doses are also considered to have severe asthma (3).

Table 1: Diagnostic Criteria for Uncontrolled Asthma

<p>Poor symptom control: ACQ[*] > 1.5 or ACT^{**} < 19 (or "not well controlled" by National Asthma Education and Prevention Programme/Global Initiative for Asthma (NAEPP/GINA) guidelines over the 3 months of evaluation).</p> <p>Frequent exacerbations: Two or more cycles of systemic steroids (>3 days each) in the previous year.</p> <p>Severe exacerbations: At least one hospitalization, intensive care unit stay or mechanical ventilation need in the previous year.</p> <p>Airflow limitation: FEV₁ < 80% of predicted (provided that FEV₁/FVC is less than the lower limit of normal)</p>
--

*ACQ: Asthma Control Questionnaire,**ACT: Asthma Control Test

Severe asthma should be addressed after differentiating two distinct patient groups. The first group, so called "problematic patients", involves those who have received an incorrect diagnosis, who are noncompliant, whose asthma is accompanied by untreated comorbidities, or who are not being regularly followed-up by a pulmonologist. The second group involves patients with treatment-resistant

asthma (whose asthma cannot be controlled despite high-dose standard therapy or can only be controlled at high doses). The term "difficult asthma", on the other hand, is used to describe the patients who received a definitive diagnosis of asthma but could not be controlled despite regular follow-up by an asthma specialist for at least 3 months.

PATHOPHYSIOLOGY

Asthma is an inflammatory disease of the airways and several mediators play roles in asthma pathophysiology. Symptoms may be intermittent, but airway inflammation is permanent. Mediators involved in asthma pathogenesis include chemokines, cysteinyl leukotrienes, cytokines such as IL-1 β , TNF- α , GM-CSF, IL-4, IL-5 and IL-13, histamine, nitric oxide and prostaglandin D₂. Activated mast cells, activated eosinophils, and an increase in the receptors of T helper and natural killer (NK) T cells play roles in the inflammation associated with asthma (4, 5). Inflammation in severe asthma is measured based on the number of cells in sputum induced from the airways, as well as through endobronchial biopsies and bronchoalveolar lavage. Based on the predominant cell type, inflammatory asthma has been categorized into three different phenotypes as eosinophilic, neutrophilic, and/or paucigranulocytic (6). The concomitant presence of eosinophilic and neutrophilic inflammation has been associated with severe disease (7). Despite being on high dose of corticosteroids, eosinophil and neutrophil numbers show variability in the sputum of severe asthma patients. FENO was also found to be sensitive as an indicator of asthma activity and a marker of inflammatory cell density (8, 9).

In addition to increased inflammatory response, airways of asthmatic patients go through structural changes called airway remodeling (10). A part of these changes has been associated with the severity of asthma and these changes result in relatively irreversible obstruction of the airways. Asthmatic patients develop subepithelial fibrosis. Increased airway smooth muscle, blood vessel proliferation and increased mucus secretion are also observed.

CONFIRMING THE DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The evaluation should start with a comprehensive medical history and identification of the symptoms. A good anamnesis showing the presence of symptoms such as episodes of shortness of breath, wheezing, cough and chest tightness, along with physical examination findings and demonstration of reversible airway obstruction are often sufficient to establish the diagnosis. Normal physical examination findings or pulmonary function test results should not exclude the diagnosis of asthma (1). As much as 12-30% of patients with severe asthma are indeed misdiagnosed (11, 12). In patients who do not respond to treatment, there are several confounding diseases to be considered for differential diagnosis of asthma (1, 3) (**Table II**). These diseases with similar symptoms should be excluded.

Table 2: Differential Diagnosis in Severe Asthma

Vocal cord dysfunction	Hypersensitivity pneumonia
COPD	Hypereosinophilic syndromes
Panic attack	Pulmonary embolism
Bronchiolitis obliterans	Herpetic tracheobronchitis
Congestive heart failure	Endobronchial lesion/foreign body
Drug-related adverse effects (e.g.: ACEI-related cough)	Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)
Bronchiectasis/cystic fibrosis	Churg Strauss Syndrome (CSS)

TRIGGERS AND COMORBIDITIES

Triggers and untreated comorbidities are other important aspects of evaluation (1). Triggers of asthma are listed in (**Table III**).

Table 3: Triggers in Asthma

ENVIRONMENTAL FACTORS	Allergens	Indoor: in-house mites, pets (cats, dogs), cockroach and fungus Outdoor: Pollens and fungus
	Infections: Viral agents in particular	
	Occupational sensitizers	
	Smoking: Both active and passive smokers	
	Air pollution: Indoor and outdoor air pollution	
	Diet	

While the relation of allergy and atopy with asthma is well-known, previous large-scale studies less commonly associated allergy with severe asthma than mild asthma (13). In ENFUMOSA trial, sensitivity to inhaled allergens was found to be comparable between patients with severe and mild-to-moderate asthma, but still at a considerably high rate of 55% (14). On

the other hand, severe asthma can coexist with rhinosinusitis in as much as 75-80% of the cases (15).

Smoking is associated with increases in asthma symptoms, exacerbations and hospitalization. Smoking causes corticosteroid resistance. In asthma patients, smoking cessation was shown to improve lung functions and reduce airway inflammation. Avoiding environmental exposure to tobacco smoke was also associated with improved asthma control (2, 16).

Untreated comorbidities result in uncontrolled asthma.

Gastro-esophageal reflux (GER) is present in as much as 60–80% of asthma patients. However, trials did not indicate that antireflux therapy provides the expected improvement in asthma control (17, 18). Although the impact of treatment of sinusitis and GER on asthma control is not clear, when these comorbidities are identified, they should be treated as appropriate.

Prevalence of obesity and asthma has shown a parallel increase over the recent years, which suggests that these two conditions may be epidemiologically related. Studies show that body mass index (BMI) above 30 increases the risk of asthma by 2.7-folds (19,20).

Psychological factors are also involved in uncontrolled asthma. Anxiety and depression have been observed at varying rates (25-49%) among patients with severe asthma (21). However, the impact of treatment of these conditions on asthma control is not clear.

Uncontrolled asthma is also common among individuals with obstructive sleepapnea. Aspirin, beta-blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors trigger asthma exacerbations in patients who are sensitive to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Asthma control gets difficult also during premenstruation, but severe exacerbations rarely develop during this period. Careful investigation of the comorbidities and treatment planning play crucial roles in asthma control.

TREATMENT COMPLIANCE

In patients who fail to respond to standard therapies, the first action should be to confirm asthma diagnosis. Then, treatment compliance and symptom triggers should be investigated and differential diagnoses should be elaborated. Nevertheless, treatment noncompliance should always be kept in mind as one of the most significant underlying causes of uncontrolled asthma. Factors with an impact on treatment noncompliance include use of incorrect doses by the patients or incorrect drug administration techniques, patients' reluctance to use the medications in order to avoid side effects, their lack of information and cultural differences (1). At each visit, patients should be evaluated by pulmonologists with respect to the use of inhaler device and observed deficiencies or errors should be corrected. Patients should be informed in detail and trained about the correct use of their medications.

SEVERE ASTHMA PHENOTYPES

Phenotype is defined as the observable physical characteristics of an organism, as determined by the interactions between genetic makeup and the environment. The recently emerging concept of phenotype-based therapy set the basis for more detailed phenotyping studies. Severe Asthma Research Program (SARP) classified adult asthma patients into five clusters based on clinical characteristics. These clusters included three groups of early-onset mild, moderate and severe atopic asthma (based on lung function, medication use and frequency of exacerbations). One of the remaining two groups included females with late-onset severe asthma characterized by moderate FEV1 decline and frequent oral corticosteroid use, while the second group involved individuals with late-onset but long-term, very severe, less atopic asthma characterized by less reversible airflow limitation (22). Analysis of another adult asthma cohort defined the following four clusters based on sputum eosinophil count: early-onset atopic-asthma, obese non-eosinophilic asthma, early-onset symptom predominant-asthma, and a later onset inflammation predominant asthma (23).

TREATMENT OPTIONS

Corticosteroids: Corticosteroid-insensitivity, characterized by asthma uncontrolled under corticosteroid therapy or asthma deterioration on tapering or cessation of corticosteroids, also indicates severe asthma. Thus, although corticosteroids are the building blocks of treatment for milder forms of asthma, molecular-targeted alternative therapies may be required in severe asthma to control inflammation and improve corticosteroid insensitivity. Severe asthmatics are often referred to as corticosteroid-dependent, refractory or corticosteroid-insensitive asthmatics. In 30% of adult patients with severe asthma, oral corticosteroids (OCS) are required in addition to ICSs to maintain asthma control (13, 14). Corticosteroid insensitivity in adults has been associated with comorbidities such as obesity, smoking, low vitamin D levels, and non-eosinophilic inflammation (low-Th2 inflammation) (24, 25).

Standard stepwise treatment approach has also been recommended for severe asthma. Fixed-dose combination of inhaled steroid and formoterol is recommended both as maintenance and rescue therapy. SMART studies including tens of thousands of patients demonstrated a reduction in the frequency of asthma exacerbations among patients treated with fixed-dose combinations (26, 27). Studies of intramuscular triamcinolone injection reported improved control of asthma, a reduction in the number of sputum eosinophils and an improvement in asthma exacerbations (28, 29). Addition of a leukotriene receptor antagonist (LTRA) to inhaled steroids provided clinical improvement in studies of patients with severe asthma. In a study comparing addition of a long-acting beta-agonist or a LTRA on top of inhaled steroid therapy, long-acting beta-agonists were associated with improved efficacy (30).

Teophylline: In studies including patients with moderate asthma, teophylline improved asthma control when added to steroids (31). In the smoking asthmatics, addition of teophylline to low-dose inhaled steroid therapy improved asthma control. These findings were attributed to teophylline's ability to improve corticosteroid insensitivity (32, 33).

Tiotropium: Tiotropium is a long-acting inhaled anticholinergic bronchodilator, and its efficacy has been investigated in clinical trials. In a large-scale study, tiotropium added to standard combination therapy provided improvements in FEV₁, and reductions in exacerbations and use of short-acting beta-agonists (34). Tiotropium resulted noninferiorly to salmeterol in patients with moderate to severe asthma who were poorly controlled by ICS or ICS/salmeterol (46).

Anti Ig-E: Omalizumab is a monoclonal antibody used for the treatment of patients with severe allergic asthma. Asthma patients aged ≥ 12 years, having perennial allergy and serum IgE levels of 30-1500 IU/mL are eligible to receive omalizumab at doses calculated based on the patient's weight and IgE level. Treatment response should first be assessed on the 16th week of therapy, but some patients may respond later (35). Studies associated omalizumab with reduced need for rescue medications, significant improvements in the symptoms and FEV₁, and reductions in emergency admissions and exacerbations (36, 37). Except anaphylaxis (1/1000), omalizumab did not result in marked side effects compared to placebo.

Anti-Interleukin 5: Mepolizumab is used for asthma patients aged ≥ 12 years with severe eosinophilic asthma that is uncontrolled. A multi-center study showed that the IL-5 antibody mepolizumab significantly reduced exacerbations in eosinophilic asthma patients with frequent exacerbations, in the absence of significant improvements in symptoms, quality of life scores and pulmonary functions (44). Reslizumab is suggested for patients aged ≥ 12 with severe eosinophilic asthma that is poorly controlled on step 4 treatment (47).

Macrolides: antibiotics were shown to have anti-inflammatory activity in addition to their antimicrobial effects, and they were reported to be effective in the treatment of chronic neutrophilic airway diseases. A previous meta-analysis showed that long-term use of macrolides on top of background therapy

provided improvements in symptoms, quality of life, PEF values and airway hypersensitivity in patients with uncontrolled asthma (38). Brusselle et al. investigated the effects of 26-weeks long, three times a week 250 mg azithromycin therapy primarily on the frequency of asthma attacks and respiratory infections. Their findings indicated that, when added to background therapies, 6-months of macrolide therapy did not reduce the frequency of exacerbations or lower respiratory tract infections. On the other hand, a significant reduction was recorded in the frequency of exacerbations in a subgroup of patients with noneosinophilic asthma (39). There is insufficient data on addition of macrolide to the treatment of severe asthma. Antifungal agents: The use of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) has also been recommended.

Anti-TNF: Anti-TNF medications have an established place in inflammatory diseases, and they were investigated in several trials on asthma patients. While the study of Berry et al. demonstrated improvements in asthma control questionnaire and FEV₁ values, Morjoria et al. reported improvement in asthma control test scores but other parameters were comparable to placebo in their study (40, 41). A placebo-controlled trial, on the other hand, did not show any significant improvement in pre-bronchodilator FEV₁ percentage, asthma control questionnaire, asthma exacerbations and bronchial hyperreactivity after 12 weeks of therapy (42). Thus, the role of anti-TNF therapy in asthma remains to be clarified.

Bronchial thermoplasty: Chronic airway inflammation and remodeling are prominent in severe asthma patients. Bronchial thermoplasty is a method developed to reduce the airway smooth muscles. A total number of 288 patients were enrolled to a randomized controlled trial performed in 2010, and significant improvements were observed in the asthma quality of life scores of 79% and 64% of the patients who underwent bronchial thermoplasty and placebo, respectively. Bronchial thermoplasty reduced the number of asthma exacerbations, improved asthma-

specific quality of life scores, and decreased the number of school- or working-days lost to asthma (43). However, it is currently unclear which asthma phenotype can benefit from bronchial thermoplasty.

New Treatments: IL-4 and IL-13 are two other cytokines that are important targets of therapy. Both cytokines essentially originate from Th2 lymphocytes and play crucial roles in IgE production (atopy) and remodeling. An IL-13 antagonist, lebrikizumab significantly improved FEV1 in previous trial and this improvement was more pronounced in patients with elevated serum periostin levels (45).

CONCLUSION

Despite currently available standard therapies, disease control still presents an important challenge in the group of treatment-resistant severe asthma patients. Treatment costs are also high in this patient group. Patients' compliance to treatment should be questioned first, and attention must be given to exclude other possible diagnoses. Efficacies of the new alternative treatments, which were developed based on phenotypic characteristics of this treatment-resistant patient group, should be established in studies including large patient populations.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2017 available from <http://www.ginasthma.org>
2. Bavbek S, Misirligil Z; Study Group. A breath for health: an exploratory study in severe asthma patients in Turkey. *Allergy* 2008;63(9): 1218-27.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343-73.
4. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
5. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:667-83, vii.
6. Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, et al. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:559-65.
7. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1028-1036
8. Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma. *Eur Respir Rev* 1999;68:212-18.
9. Turktas H, Oguzulgen K, Kokturk N, et al. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. *J Asthma* 2003;40:425-30.
10. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):417S-22S
11. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 478-483.
12. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008; 179: 1121-1131.
13. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:405-413.
14. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003;22(3):470-7.
15. Ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 621-626.
16. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 127-133
17. Good JT Jr, Kolakowski CA, Groshong SD, et al. Refractory asthma: importance of bronchoscopy to identify phenotypes and direct therapy. *Chest* 2012; 141: 599-606.
18. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1487-1499.
19. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(6):1486-93
20. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006; 27: 495-503
21. Vamos M, Kolbe J. Psychological factors in severe chronic asthma. *Aust NZ J Psychiatry* 1999; 33: 538-544
22. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-323.

- 23.** Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218–224.
- 24.** Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 682–687.
- 25.** Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007; 62: 1043–1049
- 26.** Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368(9537):74453.
- 27.** Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):140318.
- 28.** ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 601–605.
- 29.** Ogirala RG, Aldrich TK, Prezant DJ, et al. High-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 585–589
- 30.** Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Longacting beta2agonists versus antileukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD003137.
- 31.** Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of lowdose inhaled budesonide plus theophylline and highdose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337(20):14128
- 32.** Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Effect of lowdose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J* 2009;33(5):10107.
- 33.** Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:9016
- 34.** Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1198207.
- 35.** Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (Ig-E mediated) asthma. *Allergy* 2011;66(5):6718.
- 36.** Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60(3):3028.
- 37.** Schumann C, Kropf C, Wibmer T, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J* 2012;6(4):21527.
- 38.** Reiter J, Demirel N, Mendy A, et al. Macrolides for the longterm management of asthma a metaanalysis of randomized clinical trials. *Allergy* 2013;68(8):10409.
- 39.** Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013 Apr;68(4):3229.
- 40.** Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factoralpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354(7):697708.
- 41.** Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, et al. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63(7):58491.
- 42.** Holgate ST, Noonan M, Chanez P, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate to severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 2011;37(6):13529
- 43.** Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181 (2): 116 - 124
- 44.** Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9842):651-9.
- 45.** Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365(12):1088-98.
- 46.** Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. *Chest*. 2015 Feb;147(2):388-39
- 47.** Castro, M, Zangrilli, J, Wechsler, ME. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 355–366