



# **PHOENIX MEDICAL JOURNAL**

## **ANKA TIP DERGİSİ**

**Phnx Volume 1 No 1 November 2019**

**e-ISSN 2687-4369**

**[www.acilx.com](http://www.acilx.com)**





### EDITOR

İbrahim İKİZCELİ, ikizceli@istanbul.edu.tr

### ASSOCIATE EDITOR

Yusuf YÜRÜMEZ, yyurumez@sakarya.edu.tr

Afşın İPEKÇİ, afsin.ipekci@istanbul.edu.tr

### PUBLISHING BOARD

Salim SATAR, salim.satar@yahoo.com

Cuma YILDIRIM, yildirimca@hotmail.com

Fatih Yılmaz TOPAL, fatihetopal\_18@hotmail.com

Seda ÖZKAN, sedacil@gmail.com

Banu KARAKUŞ YILMAZ, banukarakus@yahoo.com

### ENGLISH LANGUAGE ADVISOR

Fatma AKINCI, fatmakinci2011@gmail.com, Retired English Lecturer Istanbul University

İsmail DENİZ, dr.ismaildeniz@gmail.com, Newark Beth Israel Medical Center, USA

### TURKISH LANGUAGE ADVISOR

Mehmet SEVEN, mimseven@istanbul.edu.tr, Istanbul University-Cerrahpasa

### STATISTIC ADVISOR

Coşkun KUŞ, coskun@selcuk.edu.tr, Selcuk University

### EDITORIAL ADVISORY BOARD

<b>Aysel KALAYCI YIĞIN</b> Medical Genetics, İstanbul	<b>Kübra ÇAKMAK,</b> Gynecology, İstanbul	<b>Özlem GÜNEYSEL,</b> Emergency Medicine, İstanbul
<b>Çağlar ÖZDEMİR,</b> Forensic Medicine, Kayseri	<b>Mehmet Ali MALAS,</b> Anatomy, İzmir	<b>Saad OLABI,</b> Internal Medicine, Berlin, Germany
<b>Deniz AKA SATAR,</b> Histology and Embryology, Adana	<b>Mehmet DOKUR,</b> Emergency Medicine, İstanbul	<b>Sevil KUŞKU KIYAK,</b> Emergency Medicine, Aydın
<b>Derya BÜYÜKKAYHAN,</b> Pediatri, İstanbul	<b>Mehmet SEVEN,</b> Medical Genetics, İstanbul	<b>Seyhan KARAÇAVUŞ,</b> Nuclear Medicine, Kayseri
<b>Ebubekir TİLKİ,</b> Cardiology, Germany	<b>Mehmet Rıza ALTIPARMAK,</b> Nephrology, İstanbul	<b>Seymur MAMMADOV,</b> Cardiovascular Surgery, Baku, Azerbaijan
<b>Elif EROLU,</b> Pediatric Cardiology, İstanbul	<b>Murat KOYUNCU,</b> Emergency Medicine, İstanbul	<b>Suna AVCI,</b> Geriatrics, Bursa
<b>Erdoğan M. SÖZÜER,</b> General Surgery, Kayseri	<b>Mustafa ÖRKMEZ,</b> Biochemistry, Gaziantep	<b>Şirin ÇELİK,</b> Dermatology, İstanbul
<b>Fatih ÇAKMAK,</b> Emergency Medicine, İstanbul	<b>Mustafa ÖZSÜTÇÜ,</b> Ophthalmology, İstanbul	<b>Şükrü Öztürk,</b> Medical Genetics, İstanbul
<b>Fatih KIRAR,</b> Neuro Surgery, İstanbul	<b>N. Fitnat TOPBAŞ SELÇUKİ,</b> Gynecology, İstanbul	<b>Türkan İKİZCELİ,</b> Radiology, İstanbul
<b>Fazilet ERÖZGEN,</b> General Surgery, İstanbul	<b>Nartis Nisim KALEVA- HODZHEVA,</b> Pediatric Endocrinologist, Bulgaria	<b>Umran Şumeyse ERTURK,</b> Infectious Diseases, Bahrain
<b>Halil İbrahim ÇAKMAK,</b> Pediatric Surgery, Rize	<b>Oltjon ALBAJRAMI,</b> Nephrology, Boston, USA	<b>Yalçın YONTAR,</b> Plastic Surgery, Kayseri
<b>Gamze NESİPOĞLU,</b> Bioethicist, İstanbul	<b>Pınar Yalçın BAHAT,</b> Gynecology, İstanbul	<b>Yonca Senem AKDENİZ,</b> Emergency Medicine, İstanbul

Phoenix Medical Journal adopts Open Access Policy. No fee will be charged for the articles submitted to our journal at any stage of the publication.

**Owner;** İbrahim İKİZCELİ, **e-mail:** ikizceli@istanbul.edu.tr **Phone:** +90 532 2022450 **Address:** Seyitnizam Mah. Balıklı Çırpıcı Yolu  
Sk. 2. Etap Topkapı Merkez Evleri Sitesi A5 Blok No: 2A No: 31 Zeytinburnu / İSTANBUL

## AIM

*Phoenix Medical Journal* is a scientific journal that publishes retrospective, prospective or experimental research articles, review articles, case reports, editorial comment/discussion, letter to the editor, surgical technique, differential diagnosis, medical book reviews, questions-answers and also current issues of medical agenda from all fields of medicine and aims to reach all national/international institutions and individuals.

## SCOPE

*Phoenix Medical Journal* publishes actual studies in all fields of medicine. The journal is published three times a year and in March, July, and November. The official languages of the journal are Turkish and English.

*Phoenix Medical Journal* respects the scientific submission of its authors, therefore, all submitted manuscript are processed through an expeditious double-blind peer review process. We aim at completing the review process within the scheduled time frame

This is an open-access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author.

*Phoenix Medical Journal* believes in safeguarding the privacy rights of human subjects. In order to comply with it, the journal instructs all authors (when uploading the manuscript) to also add the ethical clearance (human/animals) and informed consent of subject(s) included in the manuscript. This applies to Case Report/Reviews that involve animal/human subjects and specimens

Any processes and submissions about the journal can be made from the website: [www.acilx.com](http://www.acilx.com)

The author(s) undertake(s) all scientific responsibility for the manuscript.

*Phoenix Medical Journal* does not charge any article processing or submission fees to the authors.



## GENERAL INFORMATION

**Phoenix Medical Journal** is a scientific journal that publishes retrospective, prospective or experimental research articles, review articles, case reports, editorial comment/discussion, letter to the editor, surgical technique, differential diagnosis, medical book reviews, questions-answers and also current issues of medical agenda from all fields of medicine and aims to reach all national/international institutions and individuals.

The journal is published three times a year, in March, July, and November. The official languages of the journal are Turkish and English.

This is an open-access journal which means that all content is freely available without charge to the user or institutions. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author.

Any processes and submissions about the journal can be made from the website [www.acilx.com](http://www.acilx.com). Past issues of the journal are also available at this website.

## SCIENTIFIC POLICIES

### *Scientific and Ethics Responsibility*

The author(s) undertake(s) all scientific responsibility for their manuscript. All the authors must actively participate in the study. The author(s) guarantee(s) that neither the manuscript itself nor any substantially similar content thereof has been published considered for publication elsewhere. or is being. If the manuscript had been presented in a meeting before; the name, date, and province of the meeting should be noted.

The ICMJE suggests that the authors meet the following four criteria: 1. To contribute to the content of the work/design and collection, analysis and interpretation of data for study; 2. To have drafted the writing essay or have made critical reviews with an important intellectual content; 3. To have reviewed and approved the last version of the article before its publication; 4. To accept the responsibility for all aspects of working to ensure that questions concerning the validity and validity of any part of the work are properly investigated and resolved.

The protocol of the clinical investigations must be approved by the appropriate ethics committee of the related institution. All manuscripts dealing with human subjects must contain, in the Materials and Methods section, a statement indicating that the study has been approved by the committee or there should be a statement that the research was performed following the Declaration of Helsinki principles (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). In research work which includes humans, informed consent must be obtained before the study and this should be stated in the text.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and indicating approval by the institutional ethical review board.

**Review Process:** Upon submission, all manuscripts are reviewed to check for requirements requested by the Journal. Manuscripts that do not comply with these requirements will be sent back to authors without further evaluations. All the papers are first evaluated by the editor; later the papers are sent to advisory board members. If needed, some questions can be asked to the authors to answer; or some defaults may have to be corrected by the authors. The result can be acceptance, minor revision, major revision or rejection. Accepted manuscripts are forwarded for publication; in this stage, all information and data are checked and controlled properly; the proof of the article to be published by the journal are forwarded to the writers for proofreading and corrections.

This journal uses **double-blind peer review**, which means that both the reviewer and author identities are concealed from the reviewers, and vice versa, throughout the review process. To facilitate this, authors need to ensure that their manuscripts are prepared in a way that does not give away their identity.

**Copyright Statement:** By the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the "**Copyright Transfer Form**" that is available in [www.acilx.com](http://www.acilx.com)

## MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their article:

- Research articles and article collections should not exceed 15 pages including the text, figures, tables, and references, while short announcements and case report presentations should not be longer than 5 pages and for image presentation, the word count must be maximum 500.
- Author number for review articles should not exceed three.
- Author numbers for case report presentations should not exceed five.
- Author number for image presentations should not exceed three.
- The reference number for image presentations should not exceed five.
- Articles should be written with double space in 10 font size and right, left, upper and lower margins should all be 2,5 cm. writing style should be Arial.

Manuscripts should have double-line spacing, leaving a sufficient margin on both sides.

- Manuscripts should be written with Microsoft Word.
- Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.

**Title Page:** The title should be concise and informative (in Turkish and English). The title page should include a list of all contributing authors and all of their affiliations. Positions of authors and names of departments and institutions to which they are attached and the province should be written. Supply full correspondence details for the corresponding author, including phone, mobile phone, fax number, and e-mail address.

## ARTICLE SECTIONS

The text file should include the title in Turkish, keywords, the title in English, keywords in English, abstract, the text of the article, references, tables (only one table for one page) and figure legends (if any), respectively. Within the text file, the names of the authors, any information about the institutions, the figures and images should be excluded.

**Abstract:** Turkish and English abstracts should be given together with the article title. It should be divided into four sections in the following order: Objectives, Materials, and Methods, Results and Conclusion. Abstracts should not exceed 250 words. Abstracts for case reports should be unstructured and shorter (average 100-150 words; without structural divisions in Turkish and English).



## Keywords:

- They should be minimally 2 and maximally 6, and should be written English.
- The key words should be separated by a semicolon (;), from each other.
- English keywords should be appropriate to "Medical Subject Headings (MESH)" ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).
- Turkish keywords should be appropriate to "Turkey Science Terms" ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)).

## References

When cited, the most recent publications should be preferred. All sources must be shown in the main text by numbering them where appropriate. The authors are responsible for the correctness of the references. If possible, the DOI numbers of online articles that have been cited before must be provided. Journal titles should be abbreviated according to journal abbreviations at Index Medicus/Medline/PubMed. When there are six or fewer authors, all author names should be listed. If there are seven or more authors, then the first six authors should be put "et al.". For writing in the text, Arabic numbers should be used in brackets when referring to sources in the main text for example (1,2).

The spelling styles for resources must be compatible with the AMA style. ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7282/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7282/), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7282/#A32680>)

Reference styles for different publication types are shown in the following examples:

### Journal article

1. Ercan S, Yazkan R, Kolcu G, Başer Kolcu M, Gülle K, Koşar A. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin Son 10 Yılı'nın Bibliyometrik Analizi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2019; 26(2): 123-129.
2. Akdeniz YS, Cakmak F, Ipekci A, Ikizceli I, Karatas KF, Berberoglu DB, et al. Videoscopic assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis. Phnx Med J. 2020;9(2):156-9. DOI: 10.1080/13651820701225688.

### Book section

Ipekci A, Cakmak F, Akdeniz YS. Cell death: the significance of apoptosis. In: Ikizceli I, eds. International review of cytology. Istanbul: BTM; 2019. pp. 251–306.

### Single authored book

Akdeniz YS. Health economics: fundamentals of funds. Istanbul: Kara Tren Yayınevi; 2019.

### Editor(s) as author

Cakmak F, Ipekci A, editors. Mental health care for elderly people. Istanbul: Fatih Yayınevi; 2019.

### Written at the meeting

Berberoglu D, Kocman AY, Cakmak K, Kanbakan A. Cannabinoids and pain. In: Ikizceli I, editor. Proceedings of the 10th World Congress on Emergency; 2020Aug 17-22; Istanbul, IASP Press;2020. p. 437-68.

### Thesis

Memoglu F. Acil Servise Başvuran 65 Yaş Üzeri Travma Hastalarının İncelenmesi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi: İstanbul Üniversitesi; 2019.

### Text published in electronic format

U.S. Department of Health and Human Services: The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.

[http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2006/pdfs/what-is-shs.pdf](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2006/pdfs/what-is-shs.pdf). Accessed 30 Nov 2014.

### Figures, Pictures, Tables, and Graphics:

- All figures, pictures, tables, and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.
- Explanations about figures, pictures, tables, and graphics must be placed at the end of the article.
- Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files.
  - The manuscripts containing color figures/pictures/tables would be published if accepted by the Journal. In the case of publishing colorful artwork, the authors will be asked to pay extra printing costs.
  - All abbreviations used, must be listed in the explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.
  - For figures, pictures, tables, and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.
  - Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to separate details.

**Conflict of interest:** If any of the writers have a relationship based on self-interest, this should be explained.

**Acknowledgment:** Only acknowledge persons and institutions who have made substantial contributions to the study, but was not a writer of the paper.

### Checklist for Submitted Articles:

Articles must be complete. They must include the following:

- Title Page
- Article sections
  - § Turkish and English titles
  - § Abstract (250 words) (Turkish and English)
  - § Keywords (minimum 3; maximum 6)
  - § Article divided into appropriate sections
  - § Complete and accurate references and citations
  - § List of references styled according to "journal requirements"
  - § All figures (with legends) and tables (with titles) cited.
- "Copyright Form" signed by all authors.
- Manuscripts lacking any of the above elements will be rejected from the production process.



**CONTENTS**

**ORIGINAL ARTICLE**

- 1-7 The Relationship between Pre-endoscopic Rockall Score and Clinical Course of Patients Presenting with Non-Variceal Upper gastrointestinal Bleeding in the Emergency Department**  
Acil Serviste Non-varisiel Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması ile Başvuran Hastaların Pre-endoskopik Rockall Skorunun Klinik Seyir ile İlişkisi  
İbrahim Özgür Şahin, Selen Acehan, Akkan Avcı, Müge Gülen, Salim Satar
- 8-14 Factors Affecting the Morbidity and Mortality of Malignancy Patients Admitted to the Emergency Department**  
Acil Servise Başvuran Malignite Hastalarının Morbidite ve Mortalitetlerini Etkileyen Faktörler  
Onur Tokocin, Fatih Çakmak, Afsin İpekci, Deniz Necdet Tihan, Didem Ceylan, Mehmet Necmettin Sutasir, Canturk Emir, Ozgur Dandin, Merve Tokocin, Ibrahim İkizceli
- 15-19 A Comparison of Lucigenin - Free Oxygen Radicals in Reactive Hyperplasia and Recurrent Tonsillitis**  
Reaktif Hiperplazi ve Rekürrent Tonsillitlerde Lusigenin - Serbest Oksijen Radikallerinin Karşılaştırılması  
Ali Seyed Resuli
- 20-25 Analysis of Patients with Secondary Spontaneous Pneumothorax due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Admitted to The Emergency Department**  
Acil Servise Başvuran Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Bağlı Sekonder Spontan Pnömotoraks Gelişen Hastaların Analizi  
Gökbay Temiz, Müge Gülen, Gökten Temiz, Selen Acehan, Akkan Avcı, Salim Satar
- 26-30 İskelet Displazilerine Özgü Array-CGH Dizaynı ve Uygulaması**  
Spesific Array-CGH Design and Application In Skeletal Dysplasia  
Hatip Aydın, Aysel Kalaycı Yiğın, Filiz Özdemir, Mehmet Seven
- 31-37 Contribution of Turkish Articles About Emergency Medicine to The International Literature Characteristics of Patients Admitted to The Emergency Department with Febrile Neutropenia**  
Türkiye’de Acil Tıp Alanında Yayınlanmış Makalelerin Dünya Tıp Literatürüne Katkısının Analizi  
Sevil Kuşku Kıyak, Yonca Senem Akdeniz, Mustafa Öztürk, Osman Gazi Kıyak, Afşın İpekci, Yavuz Aydın, İbrahim İkizceli



**CONTENTS**

**CASE REPORT**

**38-40 Last Trimester Pregnancy and Glioma: Case Report**

Son Trimester Gebelik ve Gliom: Olgu Sunumu

Kübra Keskin Toptaş, Pınar Yalçın Bahat, Kübra Çakmak

**41-43 Garlic: Friend or Enemy?**

Sarımsak: Dost mu, Düşman mı?

Yonca Senem Akdeniz, Sevil Kuşku Kıyak, Abdullah Gülbağcı, İbrahim İkizceli

**44-46 A Case of SOTOS Syndrome With Congenital Sacrocoxygal Teratoma**

Konjenital Sakrokoksigeal Teratomlu Bir SOTOS Sendromu Vakası

Mustafa Tarık Alay, Aysel Kalaycı Yiğın, Filiz Özdemir, Uğur Gümüş, Zeynep Ocak, Mehmet Seven

**47-49 A very rare cause of abdominal pain: Spleen Infarction**

Karın Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Dalak İnfarktı

Yonca Senem Akdeniz, Yavuz Aydın, İbrahim İkizceli, Işıl Bavunoğlu

**IMAGE PRESENTATION**

**50 A Rare Cause Of Pneumocephalus; Nasopharynx Cancer**

Pnömocefalinin Nadir Bir Nedeni; Nazofarinks Kanseri

Fatih Çakmak, Gökcan Aman, Gülce Tunc

**REVIEW**

**51-63 Pulmonary Embolism 2019**

Pulmoner Emboli 2019

Afşın İpekci

## The Relationship between Pre-endoscopic Rockall Score and Clinical Course of Patients Presenting with Non-Variceal Upper gastrointestinal Bleeding in the Emergency Department

Acil Serviste Non-varisiel Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması ile Başvuran Hastaların Pre-endoskopik Rockall Skorunun Klinik Seyir ile İlişkisi

Şahin İÖ<sup>1</sup>, Acehan S<sup>2</sup>, Avcı A<sup>2</sup>, Gülen M<sup>2</sup>, Satar S<sup>2</sup>

1- Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye. 2- Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Adana, Türkiye.

### ABSTRACT

**Aim:** There are several scoring systems used for determining the mortality and surgery need among the patients with gastrointestinal bleeding. Aim of this study is to evaluate the relationship between the preendoscopic Rockall score (PreRS) and clinical outcome of the patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding admitted to emergency department.

**Material and Method:** Patients over 18 years of age who admitted to our emergency department due to the nonvariceal upper gastrointestinal bleeding between August 2014 and July 2015 were included in this retrospective study.

**Results:** A total of 368 patients were included in this study. The mean age of the patients was 63,03±17,43 years of age. According to the calculated PreRS 56 (15,2%) of the patients were at low risk group whereas 312 (84,8%) of patients were at high risk group. The ratio of the patients with endoscopic Forrest IIc and III ulcers in the high risk PreRS group was significantly lower than the low risk PreRS group ( $p<0,05$ ). The ratio of the patients who were accepted to intensive care unit or died at the emergency department in the high risk PreRS group was significantly higher than the low risk PreRS group ( $p<0,05$ ). The ratio and number of the blood transfusion in the high risk PreRS group was significantly higher than the low risk PreRS group ( $p<0,05$ ). The ratios of the patients with surgery need, rebleeding, mortality during hospitalization and the length of hospital stay were not significantly different in both low and high risk PreRS groups ( $p>0,05$ ).

**Conclusion:** Despite various restrictions, PreRS is helpful for risk stratification of the patients admitted to the emergency department with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding but it is not helpful in predicting the clinical outcome of these patients.

### ÖZET

**Amaç:** Gastrointestinal sistem kanamalarında mortalite ve cerrahiye gidecek hastaların belirlenmesinde birçok skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı acil servise başvuran akut nonvarisiel üst gastrointestinal sistem kanamalı hastaların preendoskopik Rockall skoru (PreRS) ile klinik seyri arasındaki ilişkinin değerlendirmektir.

**Materyal ve Metod:** Ağustos 2014 ve Temmuz 2015 arası acil servisimize başvuran 18 yaş üstü nonvarisiel üst gastrointestinal sistem kanaması tanısı alan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Bu çalışmaya toplam 368 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 63,03±17,43 idi. PreRS'na göre hastaların 56'sı (% 15,2) düşük riskli, 312'si (% 84,8) yüksek riskli grupta idi. PreRS yüksek riskli olan grupta endoskopik Forrest IIc ve III olan hasta oranı PreRS düşük riskli olan gruptan anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak düşük bulundu. Hastaların yoğun bakım yatışı ve acilde exitus oranı PreRS yüksek riskli olan grupta PreRS düşük risk olan gruptan anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha yüksek bulundu. PreRS yüksek risk olan grupta kan transfüzyon yapılma oranı ve sayısı PreRS düşük risk olan gruptan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksek bulundu. PreRS düşük ve yüksek olan grupta cerrahi geçirme, tekrar kanama, yatışta exitus oranları ve yatış süresi anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Çeşitli kısıtlılıkları olmasına karşın acil servise başvuran NVÜGK'lı hastaların risk sınıflamasının yapılmasında PreRS faydalı olduğu, ancak seyirin öngörülmesinde yardımcı olmayabileceği söylenebilir.

### Key Words:

Emergency Department, Upper Gastrointestinal Bleeding, Pre-endoscopic Rockall Score.

### Anahtar Kelimeler:

Acil Servis, Gastrointestinal Kanama, Preendoskopik Rockall skoru.

### GİRİŞ

Gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda yaklaşık bir milyonun üzerinde hastaneye yatışa yol açmakta ve ciddi morbidite, mortalite ve ekonomik yükü beraberinde getirmektedir (1). Treitz ligamanının proksimalindeki kanamalar üst GİS kanamaları,

distalindeki kanamalar ise alt GİS kanamaları olarak sınıflandırılmaktadır. Üst GİS kanamaları ABD'de her yıl yaklaşık 500.000'den fazla hastaneye yatışa yol açmaktadır ve yaklaşık olarak 100.000 hastada 165 insidansa sahiptir. ABD'de alt GİS kanamalarının insidansı ise yaklaşık olarak 100.000 hastada 20,5 ve

Received: 19.09.2019

Accepted: 25.09.2019

**Correspondence:** Akkan Avcı, MD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Adana, Türkiye. E-mail: [drakkanavci@gmail.com](mailto:drakkanavci@gmail.com) Phone : +90 533 423 03 69

**Cite this article as:** Şahin İÖ, Acehan S, Avcı A, Gülen M, Satar S. The Relationship between Pre-endoscopic Rockall Score and Clinical Course of Patients Presenting with Non-Variceal Upper gastrointestinal Bleeding in the Emergency Department. Phnx Med J. 2019; 1(1): 1-7.



mortalitesi % 4'tür (2). Üst GİS kanamaları genellikle tüm GİS kanamalarının % 85'ini oluşturmaktadır. Bu kanamaların da % 70-80'i kendiliğinden durur (3,4,5). 1957'de fleksibl endoskopinin kullanıma girmesi, üst gastrointestinal sistem kanamalarında tanı ve tedavi yaklaşımlarını köklü bir değişikliğe uğratmıştır. Endoskopinin tanı ve tedavide kullanımından önceki dönemlerde körlemesine yapılan cerrahi girişimler artık geride kalmıştır. Üst GİS kanamalarında mortalite ve cerrahiye gidecek hastaları önceden belirleyen birçok skorlama sistemleri vardır.

Biz bu çalışmamızda acil servisimize nonvarisiel üst gastrointestinal sistem kanaması (NVÜGK) ile başvuran hastaların demografik ve klinik özelliklerin Rockall skorlama (RS) yöntemi kullanılarak değerlendirilmesini ve preendoskopik Rockall skoru ile klinik seyir arasındaki ilişkinin belirlenmesini amaçladık.

## **MATERYAL VE METOD**

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne 01 Ağustos 2014 ile 31 Temmuz 2015 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü non-varisiel üst GİS kanamalı (NVÜGK) 368 hasta dahil edildi. Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Acil servisimize hematemez, melena, hematokezya gibi GİS kanama belirtileri ve kanlı kusma, kanlı dışkılama, siyah dışkılama şeklinde şikayetlerle başvuran hastalardan acil servis muayene kartlarına ulaşılabilenler değerlendirmeye alındı. Alınan anamnez, yapılan fizik muayene ve endoskopi sonucu ile NVÜGK tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi.

### ***Hastaların Seçimi ve Grupların Oluşumu***

Çalışmaya dahil edilen hastaların değerlendirilmesinde kullanılan çalışma formunda hastaların yaşı, cinsiyeti, ilaç kullanım öyküsü, GİS kanama öyküsü, başvuruda melena varlığı, başvuru sırasındaki nabız ve tansiyon değerlerine göre şok durumu, sahip olduğu komorbid hastalıklar, Forrest sınıflaması, hesaplanan preendoskopik ve postendoskopik Rockall skoru, ilk 24 saatte yapılan eritrosit suspansiyonu transfüzyonu sayısı, hastaların sonlanım durumları, yatışı yapılan hastaların tekrar kanama veya cerrahi geçirip geçirmediikleri, yatış sonucu, yattıkları gün sayısı ve acil servise başvuruları sırasındaki laboratuvar değerleri tespit edilerek kayıt altına alındı.

Hastaların yaşı <60, 60-79 ve ≥80 yaş olarak üç grupta değerlendirildi. Hastaların kullandığı ilaçlar sorgulanarak GİS kanama ile ilişkili olabileceği gösterilmiş olan asetilsalisilik asit (ASA), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), varfarin sodyum, klopidogrel ve diğer antikoagulan veya antiagregan ilaçlar olmak üzere beş grupta toplandı. Acil servise başvuru sırasındaki vital bulgularından nabız ve kan basıncı değerleri şok durumunun belirlenmesinde kullanıldı ve hipotansif hastalar (kan basıncı <100mmHg), taşikardik hastalar (nabız ≥100/dakika ve kan basıncı ≥100mmHg) ve şok olmayan hastalar

(nabız <100/dakika ve kan basıncı ≥100mmHg) olarak üç gruba ayrıldı. Komorbid hastalıklar ise kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, metastatik kanser hastalığı olarak gruplandı. Endoskopisi yapılan hastaların endoskopi sonuçları normal olan, Mallory Weiss tespit edilen, GİS malignensi tespit edilen hastalar ve diğer malignensi dışı nedenler olmak üzere dört ana grup altında toplandı. Endoskopi sonucu malignensi dışı tespit edilen diğer nedenler ise peptik ülser hastalığı (özofagus, mide ve duodenum ülseri), özofajit, gastrit (gastropati), duodenit, intestinal metaplazi, Schatzki halkası, hiyatal herni, anjiyodisplazi, kameron ülseri, polip, lipom, Dieulafoy lezyonu, midede bezoar, gastrointestinal obstruksiyon ve divertikül olarak çalışma formuna kaydedildi. Acil serviste veya yatışı yapıldıktan sonra gerek hastanın exitus olması gerek hastanın tolere edememesi ve diğer nedenlerle endoskopisi yapılamayan hastalar bu şekilde endoskopisi yapılmamış veya yapılamamış hastalar olarak kayıt altına alındı. Endoskopi sonucu ülser tespit edilen hastalar Forrest sınıflamasına göre gruplandı.

Hastaların yaşı, şok durumu ve komorbid hastalıkları değerlendirmeye alınarak PreRS ve endoskopisi yapılan hastalarda Tam Rockall Skoru (TRS) hesaplanarak kaydedildi. Acil servisten taburcu edilen, acil serviste exitus olan, yatışı servise veya yoğunbakıma yapılan hastalar kayıt altına alınarak hastaların acil serviste nasıl sonuçlandırıldığı belirlendi. Yatışı yapılan hastaların yatış sonucu, taburculuk ve exitus olmak üzere belirlendi. Her hastanın acil servise başvuru sırasındaki hemoglobin, hematokrit, trombosit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), protrombin zamanı (PTZ), Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT), international normalized ratio (INR) değerleri bulunarak çalışma formuna kaydedildi.

Hastalar PreRS'na göre 0 puan aldıkları takdirde düşük riskli, 1 ve üzeri puan aldıkları takdirde yüksek riskli olarak gruplandı. Çalışmamızda yer alan 368 hastadan 23'üne endoskopi uygulanmadığından TRS hesaplanabilen hastalar ise aldıkları puan 0-2 arası olanlar düşük riskli, 3-4 olanlar orta riskli, 5 ve 5'in üstü puan alanlar yüksek riskli olarak gruplandı. PreRS'na göre düşük ve yüksek riskli olan gruplar hastaların klinik seyrini belirleyen yoğun bakım yatışı, eksitus, tekrar kanama, cerrahi geçirme oranları, gün olarak yatış süresi, kan transfüzyonu ihtiyacı ve endoskopisinde ülser tespit edilen hastalarda endoskopik Forrest sınıflama ile ilişkilendirildi. Çoğunlukla endoskopik müdahaleyi gerektiren ve tekrar kanama oranları yüksek olan Forrest Ia, Ib, IIa, IIb lezyonlar yüksek riskli grup, çoğunlukla endoskopik tedavi uygulanmayan Forrest IIc ve III lezyonlar düşük riskli grup olarak değerlendirmeye alındı. Forrest sınıflamasına göre birden fazla sınıf ülseri olan hastalarda istatistiksel analiz sırasında şiddeti yüksek olan Forrest sınıfı esas alındı.

**Tablo 1.** Hastaların ilk başvuru sırasındaki kan sonuçları

Kan testi adı	Referans aralık	Birim	Min.-mak.	Med.	Ort ± s.s.
Hemoglobin	10,6-13,5	g/dL	3,6 – 18,4	9,5	9,5±2,8
Hematokrit	32,9-41,2	%	10,9 – 56,1	28,3	28,7±8,5
Trombosit	186-353	x1000/ $\mu$ L	7 – 771	246	261,8±97,9
MCV	77,7-93,7	fL	62,8 – 124,0	87,9	87,5±6,9
Üre	16,6-48,5	mg/dL	13,0 – 365,0	70,0	84,1±54,7
Kreatinin	0,5-0,9	mg/dL	0,4 – 10,5	1,0	1,4±1,4
ALT	0-33	U/L	5,0 – 1092,0	14	25,4±65,5
AST	0-32	U/L	4,0 – 2232,0	20,0	38,9±128,6
PTZ	10-14	saniye	10,2 – 204,8	13,1	20,7±28,6
aPTT	21-36	saniye	16,9 – 140,4	23,6	30,2±20,9
INR	0,8-1,2		0,9 – 10,0	1,1	1,5±1,5

**İstatistiksel Analiz**

Çalışmamız sırasında kullandığımız istatistiksel yöntemde verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ise ki-kare test ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı.

**BULGULAR**

Çalışmamıza acil servisimize başvuran NVÜGK'lı 368 hasta dahil edildi. Başvuran hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların 237'si erkek (% 64,4) ve 131'i kadın (% 35,6) idi. Yaş dağılımına bakıldığında ise hastaların 144'ü 60 yaş altı (% 39,13), 158'i 60-79 yaş arasında (% 42,94), 66'sı ise 80 yaş ve üzeri (% 17,93) olarak tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması 63,03±17,43 olarak hesaplandı. Acil servise başvuru sırasında hastalardan alınan kan sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların ilaç kullanım öyküleri sorgulandığında bazı hastalar birden fazla grup ilaç kullanmaktaydı ve 127 hastanın (% 34,5) hiçbir ilaç kullanım öyküsü mevcut değildi. Çalışmamızdaki 102 hasta (% 27,7) NSAİİ, 121 hasta (% 32,9) ASA, 37 hasta (% 10,1) varfarin sodyum, 20 hasta (% 5,4) klopidogrel ve 15 hasta (% 4,1) diğer antiagregan veya antikoagulan ilaçlardan kullanmaktaydı. Çalışmamızda NVÜGK ile başvuran hastaların % 65,5'inde GİS kanama ile ilişkilendirilebilecek türde ilaç kullanımı mevcuttu.

Çalışmamızdaki hastaların 70'inde (% 19,0) daha önceden GİS kanama öyküsü saptanmış olup, hastaların 267'sinde (% 72,6) acil servise başvuruındaki fizik muayenesinde melena tespit edildi.

Hastaların 96'sının (% 26,1) hipotansiyon ile acil servise başvurduğu ve kan basınçlarının <100 mm-Hg

**Tablo 2.** Hastaların endoskopi sonuçları

Endoskopik tanı	Sayı n	Yüzde (%)
Normal	48	13,9
Mallory Weiss	4	1,1
GİS malignensi	23	6,7
Özafagusta ülser	28	8,1
Midede ülser	105	30,4
Duodenal ülser	145	42,0
Özofajit	53	15,4
Gastrit	125	36,2
Duodenit	49	14,2
Kanamaya dışı diğer nedenler	73	21,2
• Hiatal herni	47	13,6
• Polip	6	1,7
• İntestinal metaplazi	5	1,5
• Schatzki halkası	5	1,5
• Enterogastrik reflü	5	1,5
• Divertikül	2	0,5
• Lipom	1	0,3
• Midede bezoar	1	0,3
• GİS obstrüksiyonu	1	0,3
Kanamaya yol açan diğer nedenler	8	2,3
• Anjiyodisplazi	3	0,9
• Kameron ülseri	3	0,9
• Dieulafoy lezyonu	2	0,5

olduğu tespit edilirken, 113'ünde (% 30,7) taşikardi saptandı. 159 hastada (% 43,2) ise şok bulgusu gözlenmedi.

**Tablo 3.** Hastaların hesaplanan Rockall skorları

	Min-Mak	Med	Ort.±s.s.	n	%
Preendoskopik rockall skoru	0,0-7,0	3,0	2,9 ± 1,9		
Preendoskopik rockall skoru	Düşük Risk			56	15,2
	Yüksek Risk			312	84,8
Preendoskopik rockall skoru	0,0-10,0	5,0	4,5 ± 2,3		
Preendoskopik rockall skoru	Düşük Risk			86	23,4
	Orta Risk			86	23,4
	Yüksek Risk			273	47,0

Çalışmamızda yer alan 368 hastanın 23'üne (% 6,3) endoskopi yapılamadığı tespit edildi. Endoskopisi yapılan 345 hastanın sonuçları incelendiğinde hastaların 48'inde (% 13,9) endoskopi bulguları normalken, 105'inde (% 30,4) mide ülseri, 125'inde (% 36,2) gastrit ve 145'inde (% 42,0) duodenal ülser tespit edildi (Tablo 2).

Çalışmaya katılan hastaların PreRS'ları ve endoskopisi yapılan hastalarda TRS'ları tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastalarda görülen ülserlerin endoskopik Forrest sınıflamasına göre 6'sında (% 2,6) Forrest Ia, 32'sinde (% 13,8) Forrest Ib, 36'sında (% 15,5) Forrest IIa, 24'ünde (% 10,3) Forrest IIb, 9'unda (% 3,9) Forrest IIc, ve 125'inde (% 53,9) Forrest III ülser tespit edildi (Tablo 4).

Endoskopi sonucu Forrest IIc ve III ülser tespit edilen 134 hastanın 1'i (% 0,7) acilden taburcu edildi. 46'sı (% 34,3) servise, 87'si (% 65) ise yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yatırılan hastalardan 132'si taburcu olurken 1'i exitus olduğu tespit edildi. Bu hastaların 76'sına (% 56,7) ilk 24 saatte kan transfüzyonu yapıldığı ve ortalama 2,3 ünite ES transfüzyonu uygulandığı saptandı. Yatışı yapılan 133 hastanın 2'sinde tekrar kanama, 2'sinde ise cerrahi girişim ihtiyacı olduğu saptandı. Hastaların ortalama yatış gün sayısı 4,7 gün idi.

Endoskopi sonucu Forrest Ia, Ib, IIa ve IIb ülser tespit edilen 98 hastanın 14'ü (% 14,3) servise, 84'ü (% 86) ise yoğun bakıma yatırıldığı takip sonrası hastaların 91'i taburcu edildiği, 7'sinin ise exitus olduğu saptandı. Hastaların 70'ine (% 71) ilk 24 saatte kan transfüzyonu yapıldığı ve ortalama 2,6 ünite ES transfüzyonu

uygulandığı saptandı. Hastaların 12'sinde tekrar kanama geliştiği, 4'ünde ise cerrahi girişim ihtiyacı olduğu saptandı. Hastaların ortalama yatış gün sayısı ise 6,3 gün idi.

Çalışmamızdaki NVÜGK tanısı alan 368 hastanın 11'inin (% 3,0) acilden taburcu edildi, 2'sinin (% 0,5) acilde exitus olduğu, 103'ünün (% 28,0) servise yattığı, kalan 252'nin (% 68,5) ise yoğun bakım ünitesine alındığı tespit edildi.

İlk 24 saat içerisinde çalışmada yer alan 368 hastanın 153'üne (% 41,6) hiç eritrosit suspansiyonu (ES) transfüzyonu yapılmadığı, kalan 215 hastaya (% 58,4) transfüzyon yapıldığı saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 16'sında (% 4,3) tekrar GİS kanama geliştiği, 9'unun (% 2,4) ise cerrahi tedavi aldığı tespit edildi.

PreRS ile Forrest sınıflamasının ilişkisi analiz edilirken birden fazla sınıf ülseri olan hastalarda derecesi ve şiddeti yüksek olan Forrest sınıfı esas alındı. Örneğin hem IIa hem IIc ülseri olan bir hastada istatistiksel analiz açısından IIa ülser esas alındı. Ülserler ise Forrest sınıflamasına göre çoğunlukla endoskopik tedavi gerektiren ve tekrar kanama riski yüksek olan Ia, Ib, IIa, IIb ve düşük riskli IIc ve III olmak üzere ikiye gruplandı. Ki-kare testi kullanılarak yapılan istatistiksel analiz sonucu PreRS yüksek risk olan grupta endoskopik forest IIc-III olan hasta oranı Preendoskopik Rocall Skoru düşük risk olan gruptan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşük bulundu (Tablo 5).

PreRS yüksek risk olan grupta yoğun bakıma yatış ve acilde exitus oranı PreRS düşük risk olan gruptan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksek bulundu. PreRS düşük ve yüksek olan grupta cerrahi geçirme oranı, yatış günü, yatışta exitus oranı anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 6).

PreRS yüksek risk olan grupta kan transfüzyon yapılma oranı ve sayısı PreRS düşük risk olan gruptan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksektir. PreRS düşük ve yüksek olan grupta tekrar kanama oranı anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 7).

**Tablo 4.** Ülser tespit edilen hastalarda endoskopik Forrest sınıflamasına göre dağılım

Endoskopik Forrest sınıflaması	Sayı	Yüzde (%)
Ia	6	2,6
Ib	32	13,8
IIa	36	15,5
IIb	24	10,3
IIc	9	3,9
III	125	53,9

**Tablo 5.** PreRS ile Endoskopik Forrest Arasındaki İlişki

		Preendoskopik rockall skoru				p
		Düşük Risk		Yüksek Risk		
		n	%	n	%	
<b>Endoskopik Forrest</b>	<b>Ia</b>	2	%5,7	4	%2,0	<b>0,032</b>
	<b>Ib</b>	5	%14,3	27	%13,7	
	<b>IIa</b>	1	%2,9	35	%17,8	
	<b>IIb</b>	1	%2,9	23	%11,7	
	<b>IIc</b>	2	%5,7	7	%3,6	
	<b>III</b>	24	%68,6	101	%51,3	

Ki-kare test

**Tablo 6.** PreRS ile Hastaların Yoğun Bakıma Yatış, Yatış Sonucu, Yatış Süresi ve Cerrahi Geçirme Arasındaki İlişki

		Preendoskopik rockall skoru								p
		Düşük Risk				Yüksek Risk				
		Ort.±s.s.	n	%	Med	Ort.±s.s.	n	%	Med	
<b>Hastanın Sonucu</b>	Acilden taburcu		6	%10,7		6	1,9			<b>0,00</b>
	Servise Yatış		26	%46,4		76	24,4			
	YB Yattı		24	%42,9		228	73,1			
<b>Cerrahi Geçirme</b>	Acilde Eksitus		0	%0,0		2	0,6			0,631
	Yok		54	%96,4		305	97,8			
	Var		2	%3,6		7	2,2			
<b>Yatış Günü</b>		4,2±5,6			3	5,1±5,5		4		0,056
<b>Yatış Sonucu</b>	Taburcu		50	%100		285	93,4			0,062
	Exitus		0	%0		20	6,6			

Ki-kare test (Fischer test ) / Mann-whitney u test

**Tablo 7.** PreRS ile kan transfüzyonu ve tekrar kanama arası ilişki

		Preendoskopik rockall skoru								p
		Düşük Risk				Yüksek Risk				
		Ort.±s.s.	n	%	Med	Ort.±s.s.	n	%	Med	
<b>Kan (E.S.) Transfüzyonu</b>		0,2±0,5			0	1,7±1,5		2		<b>0,000</b>
<b>Kan (E.S.) Transfüzyonu</b>	Yapılmadı		49	87,5		104	33,3			<b>0,000</b>
	Yapıldı		7	12,5		208	66,7			
<b>Tekrar Kanama</b>	Yok		55	98,2		297	95,2			0,307
	Var		1	1,8		15	4,8			

Ki-kare test / Mann-whitney u test

## TARTIŞMA

Nonvarisiyel üst gastrointestinal sistem kanamaları (NVÜGK) sık görülen, mortalite ve morbidite oranı yüksek önemli bir acildir. H2 reseptör antagonisti (H2RA) ve proton pompa inhibitörü (PPI) gibi ilaçların ve endoskopinin geliştirilmesi sayesinde önceleri körlemesine yapılan cerrahi girişimler artık geride kalmıştır. Helikobacter pylori enfeksiyonunun peptik ülser gelişimi üzerindeki etkisinin anlaşılmasıyla birlikte eradikasyon tedavisinin bulunması peptik ülserle bağlı GİS kanama oranlarında azalmaya yol açmıştır. Tüm bu gelişmelere karşın mortalite oranı halen % 10 seviyelerinde kalmıştır<sup>6</sup>.

NVÜGK ile acil servise başvuran hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilip uygun triyaj yapılması, risk seviyelerinin erkenden belirlenmesi bu şekilde tetkik ve tedavi süreçlerinde doğru ve hızlı karar verilmesi hastalığın gidişatı, kaynakların kullanımı ve maliyet açısından olumlu sonuçlar doğurabilecektir<sup>7</sup>. NVÜGK ile başvuran hastaların risk sınıflamasının yapılp ayakta veya yatarak takip edilecek olanları belirlemek için çeşitli risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir<sup>8</sup>. Bu skorlama sistemleri arasında Rockall Skoru (RS) İngiltere’de 74 hastaneye üst GİS kanaması nedeniyle başvuran 4185 hastayı içeren çok merkezli bir çalışma ile ortaya konulmuş olup daha sonra 1625 vakalılık ikinci grup hasta ile skorlama sisteminin uygulanabilirliği araştırılmıştır. RS diğer skorlama sistemlerine kıyasla uluslararası güvenilirlik testi yapılmış tek skorlama sistemidir. Rockall skorlama sistemi ile yüksek risk grubunda olup yakın takip gerektiren ve düşük risk grubunda olup erken taburculuğu yapılabilecek hastalar belirlenebilmekte, tekrar kanama ve mortalite için düşük riskli hastaların % 15’ini başvuru anında% 26’sını ise endoskopi sonrası belirleyebilmektedir<sup>6</sup>. RS 2 ve düşük olan hastalarda tekrar kanama oranı % 4, mortalite oranı ise % 0,1 olarak belirlenmiştir<sup>9</sup>.

Çalışmamız sonucunda erkek ve kadın hastaların oranı literatür ile benzerlik göstermekte olup hastaların % 64,4’ü erkek % 35,6’sı ise kadındır ve ortalaması 63,03±17,43 idi. Ferhat ve arkadaşlarının 2011’de yaptığı benzer bir çalışmada da aynı sonuçlar bulunmuştur<sup>7</sup>. Genellikle üst GİS kanamalarının erkeklerde kadınlardan yaklaşık 2 kat fazla görüldüğü kabul edilmekte olup bu durumu destekleyen birçok çalışma mevcuttur<sup>8,9,11</sup>.

Üst GİS kanamalı hastaların acil servise en sık başvuru şekli melena olup bizim çalışmamızda bu oran % 72,6 olarak bulunmuştur. Hastaların melena ile başvuru oranı Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada % 82,1, Işık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 76,1, Dicu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise % 70,7 olarak bulunmuştur<sup>10-12</sup>. Bir diğer çalışmada NVÜGK hastaların % 79,4’ünde melena tespit edilmiştir<sup>13</sup>. Bu veriler ışığında çalışmamız sonucunda literatür ile uyumlu sonuç elde edildiği söylenebilir.

Hastaların endoskopi sonucu aldıkları tanımlar incelendiğinde sadece 48 (% 13,9) hastanın normal endoskopi sonucu olduğu, 23 hastaya (% 6,3) çeşitli nedenlerle endoskopi yapılamadığı geri kalan hastalarda ise çoğunlukla birden fazla lezyonun beraber bulunduğu görülmüştür. Ülkemizde NVÜGK en sık nedenleri peptik ülser hastalığı ve eroziv gastroduodenittir<sup>14</sup>. Endoskopik tanımlar arasında çalışmamızda en çok sırasıyla 145 hastada (% 42,0) duodenal ülser, 125 hastada (% 36,2) gastrit ve 105 hastada (% 30,4) mide ülseri tespit edilmiş olup literatürde görüldüğü gibi peptik ülser hastalığı en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır.

Endoskopi sonucu Forrest Ia, Ib, IIa ve hemodinamisi bozuk veya kanamanın devam ettiği düşünülen Forrest IIb ülsere endoskopik tedavi önerilmektedir, Forrest IIc ve III ülsere endoskopik tedavinin yararı gösterilmemiştir. Cander ve arkadaşları peptik ülser kanamalı hastalarda en sık Forrest III ülser % 70 oranında tespit etmiş olup bizim çalışmamızda da % 53,9 ile Forrest III en sık rastladığımız ülserdir<sup>15</sup>. Chuan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada transfüzyon ihtiyacı, cerrahi veya endoskopik müdahale gerekliliği olan hastaları yüksek riskli olarak tanımlayarak PreRS’nun yeterliliğini değerlendirmiş ve bunun sonucunda PreRS ile 246 hastanın 220’si saptanmıştır<sup>16</sup>. Aynı şekilde çalışmamızda PreRS yüksek risk olan grupta yoğun bakıma yatış ve acilde exitus oranı PreRS düşük risk olan gruptan anlamlı (p < 0,05) olarak daha yüksek bulgularlandı. Tham ve arkadaşları tarafından yapılan NVÜGK olan hastaların PreRS ile komplikasyon ve kan transfüzyonu ihtiyacının değerlendirildiği bir çalışmada ise endoskopi olmadan hesaplanan klinik (preendoskopik) Rockall skorunun düşük riskli hastaların belirlenip acil endoskopi ihtiyacını azaltmaya yönelik faydalı bir prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur<sup>17</sup>.

Diğer taraftan çalışmamız sonucu PreRS düşük ve yüksek olan grupta cerrahi geçirme oranı, yatış günü, yatışta exitus oranı anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermedi ve PreRS düşük ve yüksek olan grupta tekrar kanama oranı anlamlı (p > 0,05) farklılık saptanmadı. Custodio ve arkadaşları tarafından NVÜGK olan hastalarda yapılan prospektif çalışmada PreRS’nun komplikasyonları ve tekrar müdahale gereksinimini belirlemede yetersiz kaldığı gösterilmiştir<sup>18</sup>. Meltzer ve arkadaşları ile Johnston ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda da PreRS’nun düşük riskli hastaları güvenilir bir şekilde bulma konusunda yetersiz olduğu öne sürülmüştür<sup>19,20</sup>.

Sonuç olarak, NVÜGK ile acil servise başvuran hastalarda risk sınıflaması yapılmasında PreRS kısıtlılıkları olmasına karşın klinisyene yardımcı olabilirken, hastaların klinik seyrinin öngörülmesinde yeterli fayda sağlamayabileceği söylenebilir.

## Çıkar çatışması

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Farrar JT, Strom BL. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: Relationship to sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2540-2549.
2. Marx AJ, Hockberger SR, Walls MR. *Rosen's Emergency Medicine*. 8th Ed., Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2014. :248-253.
3. Gilbert DA. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1990; 36:8-13.
4. Longstreth GF, Feitelberg SP. Outpatient care of selected patients with acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1995; 345:108-111.
5. Ferguson CB, Mitchell RM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: standard and new treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:607-621.
6. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38:316-321.
7. Ferhat İÇME, et al, Analysis Of Endoscopic And Demographic Data Of The Patients Admitted To The Emergency Department With Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding, Turkish Medical Journal 2011;5(1)
8. Hamoui N, Docherty SD, Crookes PF. Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete. *EmergMed Clin North Am* 2003; 21(4):1017-1056.
9. Dicu D, Pop F, Ionescu D, et al. Comparison of risk scoring systems in predicting clinical outcome at upper gastrointestinal bleeding patients in an emergency unit. *AJEM* 2013; 31: 94-99.
10. Worthley DL, Fraser RJ. Management of acute bleeding in the upper gastrointestinal tract. *Aust Prescr* 2005; 28:62-66.
11. Işık et al. Comparison of some of the scoring systems and mean platelet volume in the prediction of mortality in patients admitted to the emergency department with upper gastrointestinal bleeding *AbantMed J* 2014;3(3):242-247.
12. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7th ed., Philadelphia:Saunders:2002.
13. Chen IC, Hung MS, Chiu TF, et al. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *AJEM* 2007; 25:774-779.
14. Ginsberg GG, Gostout CJ, Kochman ML, Norton ID. *Clinical gastrointestinal endoscopy*. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2012: 128-144.
15. Cander B, Ertekin B, Kara H, Gül M, Dündar D, Koçak S. Acil Servise Gastrointestinal Kanama İle Başvuran Hastalarda Hastane Yatış Süresini Etkileyen Faktörler. *Fırat Tıp Dergisi* 2011; 16: 54-56.
16. I-Chuan Chen et al. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *American Journal of Emergency Medicine* 2007; 25:774-779.
17. Tham TC, James C, Kelly M. Predicting outcome of acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage without endoscopy using the clinical Rockall score. *Postgrad Med J* 2006 Nov;82(973):757-9.
18. Custodio LJ, Garcia MC, Kibune NC, et al. Performance of the Rockall scoring system in predicting the need for intervention and outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in a Brazilian setting: a prospective study. *Digestion* 2013;88(4):252-7.
19. Meltzer AC, Burnett S, Pinchbeck C, et al. Pre-endoscopic Rockall and Blatchford scores to identify which emergency department patients with suspected gastrointestinal bleed do not need endoscopic hemostasis. *J Emerg Med* 2013 Jun;44(6):1083-7
20. Johnston MR, Murray IA, Schultz M, et al. Does preendoscopy Rockall score safely identify low risk patients following upper gastrointestinal haemorrhage? *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:410702.

## Factors Affecting the Morbidity and Mortality of Malignancy Patients Admitted to the Emergency Department

Acil Servise Başvuran Malignite Hastalarının Morbidite ve Mortaliterini Etkileyen Faktörler

Tokocin O<sup>1</sup>, Cakmak F<sup>2</sup>, Ipekci A<sup>2</sup>, Tihan DN<sup>3</sup>, Ceylan D<sup>4</sup>, Sutasir MN<sup>5</sup>, Emir C<sup>6</sup>, Dandin O<sup>7</sup>, Tokocin M<sup>8</sup>, İkizceli İ<sup>2</sup>

1-Department of Emergency Medicine, Kagıthane State Hospital, Istanbul, Turkey, 2-Department of Emergency Medicine, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul University Cerrahpaşa, Istanbul, Turkey, 3-Department of General Surgery, Bursa Special Training and Research Hospital, Bursa, Turkey, 4-Department of Emergency Medicine, Hatay Dörtöyl State Hospital, Hatay Turkey, 5-Department of Emergency Medicine, Sisli Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey, 6-Department of Emergency Medicine, Koc University, Istanbul, Turkey, 7-Department of General Surgery, Bursa Military Hospital, Bursa, Turkey 8-Department of General Surgery, Bağcılar Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey,

### ABSTRACT

**Objectives:** The objective of this study is to identify the clinical characteristics and the factors affecting the morbidity and mortality of the patients with malignancy and to increase the quality of care and raise awareness of rapid targeted-therapy in the emergency department.

**Materials and Methods:** In our study, cancer patients 18 years of age and older who presented to the emergency department of a university hospital were evaluated prospectively. Patients' demographics, vital signs, characteristics associated with malignancy, examinations performed, and their results, treatments, and length of stay were evaluated.

**Results:** A total of 1283 patients and 1522 presentations were recorded. 51.99% of the patients were male, and 48.01% were female. The overall mean age was 63.05±14.08. The most prevalent symptom was dyspnea (17.94%), and the most common type of cancer was lung cancer (16.23%). In male patients, the most prevalent complaint was fever, and the most common type of cancer was lung cancer (34.63%). In female patients, the most prevalent complaint was dyspnea, and the most common type of cancer was breast cancer (35.25%). The influence of MAP, pulse, Hb levels, uremia, and hypoalbuminemia on mortality and ICU admission was significant. Overall, 41.46% of the patients were hospitalized, and 1.05% of the patients died. The average length of stay was 4.64±6.73 days.

**Conclusion:** Patients with malignancy constitute a significant portion of emergency department admissions. Promoting the emergency physicians' insight into and experience on oncological emergencies would contribute to decreasing the mortality and morbidity of these patients.

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmada acil servis başvuran malignite hastalarının klinik karakteristik özelliklerini, morbidite ve mortalitelerine etki eden faktörleri inceleyerek hastaların bakım kalitesini ve hedefe yönelik hızlı tedavi bilincini artırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Üniversite Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 06.11.2014-06.05.2015 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzeri kanser hastaları prospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, vital bulguları, maligniteleri ile ilgili özellikler, yapılan tetkikler ve sonuçları, tedaviler ve acil serviste yatış süreleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 1283 hastanın, 1522 başvuru yaptığı tespit edildi. Hastaların %51,99'u erkek (ortalama yaş: 57,52±13,12), %48,01'i kadın (ortalama yaş: 69,05±15,15), genel yaş ortalaması 63,05±14,08 idi. Nefes darlığı (%17,94) en sık başvuru şikayeti olup, en sık rastlanan kanser türü akciğer kanseri (%16,23) idi. Erkeklerde en sık başvuru nedeni ateş, en sık kanser türü akciğer kanseri (%34,63); kadınlarda en sık başvuru şikayeti nefes darlığı, en sık kanser tipi meme kanseri olarak saptandı (%35,25). Hastaların %64'ünde uzak metastaz mevcuttu. Ortalama arteriyel basıncının, nabız dakika sayısının, hemogloblin düzeyinin, üremi ve hypoalbumineminin, mortalite ve yoğun bakım yatışı oranları üzerinde anlamlı etkisi saptandı. Hastaların %41,46'sı herhangi bir servise yatırılırken, %1,05'i kaybedildi. Hastaneye yatışı yapılan hastaların ortalama yatış süreleri 4,64±6,73 gün idi.

**Sonuç:** Malignite hastaları acil servise başvuran hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Acil servis hekimlerinin onkolojik aciller konusunda yeterli bilgi, deneyim ve tecrübe edinmeleri, bu hastaların mortalite ve morbidite oranlarını azaltacaktır.

### Key Words:

Emergency Medicine, Malignancy, Mortality, Morbidity, Complication.

### Anahtar Kelimeler:

Acil Tıp, Malignite, Mortalite, Morbidite, Komplikasyon.

### INTRODUCTION

Cancer is one of the most common causes of death all over the world. The data from 2009 published by the Public Health Agency of Turkey clarified that the most common type of cancer in females is

breast cancer (23.4%), while the most common type of cancer in males is lung-bronchus cancer (25.7%). According to the ICD-10 main diagnosis criteria, 3.9% of the hospitalizations in 2013 were due to diagnoses of neoplasms (1).

Received: 13.09.2019

Accepted: 21.09.2019

**Correspondence:** Fatih Cakmak, MD. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerleşkesi Kocamustafapaşa Cd. No: 53 Cerrahpaşa 34098 Fatih/İstanbul, Turkey. E-mail: [fatih.cakmak@istanbul.edu.tr](mailto:fatih.cakmak@istanbul.edu.tr) Phone: +90 (532) 653 99 47

**Cite this article as:** Tokocin O, Cakmak F, Ipekci A, Tihan DN, Ceylan D, Sutasir MN, et al. Factors Affecting the Morbidity and Mortality of Malignancy Patients Presenting to the Emergency Department. Phnx Med J. 2019; 1(1): 8-14.

Because of the increase in public awareness of cancer, as well as early diagnosis and treatment facilities, the number of diagnosed cancer cases rises. These factors cause an extension in the follow-up period and an increase in the number of emergency department (ED) admissions (2). Consequently, cancer patients are a patient group that significantly increases the workload of ED and has psychosocial issues (3). In cancer patients, the frequency of presentation to the ED increases in the last six months of life due to decreased functional capacity, severe uncontrolled pain, and confusion (4).

Cancer patients present to the ED with various clinical conditions and complications. The most common reasons of ED presentations of cancer patients include metabolic complications, respiratory complications, hematologic complications, infections associated with febrile neutropenia and suppressed immunity, gastrointestinal hemorrhage and tumor-induced acute mechanical intestinal obstruction, neurological complications associated with spinal cord compression and brain metastasis; and complaints of pain due to such complications (5-9). If familiarization with cancer patients admitted to the emergency department, a thorough assessment of their clinical signs, and early recognition of the possible complications is combined with an effective and rapid treatment, life expectancy and quality of these patients will improve. This study analyses the demographics, complaints, symptoms, length of stay, and the diagnoses of the cancer patients who admitted to the emergency department due to any reason other than trauma and aims to promote the emergency physicians' insight into and skills on oncological emergencies and to emphasize the importance of planning a rapid and effective treatment.

#### MATERIALS AND METHODS

This study was scheduled as a prospective observational clinical study after obtaining approval of the Ethics Committee. The collected data were from patients who admitted to the emergency department of a university hospital, which has an annual adult patient number of 59.787, between November 6, 2014, and May 6, 2015, were evaluated.

Patients age 18 years and older, who had a previous diagnosis of cancer or who were diagnosed with cancer during their hospitalization in the emergency department were included in the study. Cancer patients who presented with trauma, those younger than 18 years of age, those who did not agree to complete the study form or those who were in cardiopulmonary arrest at the time when they are brought to the emergency department were excluded from the study.

Presenting complaints reported by the patient or their relatives, demographics and blood pressure, pulse, temperature, biochemical test results,

imaging results, microbiological tests, diagnosis, treatment, length of stay, and whether they were referred to another department or died were recorded.

#### Statistical Analysis

All data were entered into the computer system using Microsoft Excel for Mac 2011, and statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics for Mac 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). As statistical analysis, descriptive statistics (mean  $\pm$  standard derivation for parametric data, and median and minimum-maximum values, as well as percentage distribution, for non-parametric data) were used. Chi-square test was used to assess the qualitative variables between the groups, and Student-T test and Mann Whitney U test was used to determine the quantitative variables between the groups. The statistical significance level was taken as  $p < 0.05$  for all analyses.

#### RESULTS

1522 (4.98%) patients who had a previous diagnosis of cancer or who were newly diagnosed with cancer out of 30.538 patients admitted to the emergency department were analyzed prospectively. 239 presentations out of 1522 were repeated presentations. After the repeated presentations were adjusted, the net number of presenting patients was 1238. Distribution of the admissions according to age intervals, as shown in table 1. Demographics were analyzed based on the net amount of patients.

**Table1:** Distribution of the admissions according to age intervals

Age intervals	Total number of admission	%
18-19	2	0,16
20-29	32	2,49
30-39	82	6,39
40-49	156	12,16
50-59	364	28,37
60-69	388	30,24
70+	259	20,19
<b>Total</b>	<b>1283</b>	<b>100</b>

In our study, 667 of the 1283 patients included in the study were male (51.99%), and 616 were female (48.01%). The mean age was  $57.52 \pm 13.12$  in male patients and  $69.05 \pm 15.15$  in female patients. The overall mean age was  $63.05 \pm 14.08$ .

The five most prevalent presenting complaints were as follows: dyspnea 273 (17.94%), fever-chills-tremor 231 (15.18%), fatigue 213 (13.99%), abdominal pain 112 (7.36%), nausea-vomiting 102 (6.70%). 997 (77.71%) of the presenting patients had solid tumors, and 286 (22.29%) had hematologic tumors (Table 2).



**Table 2.** Distribution of primary complaints at admission

Signs and symptoms	n	(%)	Female	(%)	Male	(%)
Dyspnea	273	17,94	129	17,53	144	18,32
Fever and chills	231	15,18	56	7,61	175	22,26
Debility	213	13,99	121	16,44	92	11,70
Abdominal pain	112	7,36	68	9,24	44	5,6
Nausea and vomiting	102	6,70	89	12,09	13	1,65
Pain <sup>a)</sup>	98	6,44	38	5,16	60	7,63
Diarrhea	57	3,75	7	0,95	50	6,36
Confusion	57	3,75	21	2,85	36	4,58
Pain during urination	54	3,55	27	3,67	27	3,44
Headache	48	3,15	38	5,16	10	1,27
Swelling in the lower limbs	39	2,56	30	4,08	9	1,15
Palpitation	37	2,43	28	3,80	9	1,15
Hemoptysis	29	1,91	2	0,27	27	3,44
Hematuria	25	1,64	0	0	25	3,18
Inability to urinate	22	1,45	22	2,99	0	0
Constipation	19	1,25	10	1,36	9	1,15
Chest pain	18	1,18	9	1,22	9	1,15
Epilepsia	17	1,12	9	1,22	8	1,02
Hematemesis	13	0,85	0	0	13	1,65
Dizziness	12	0,79	0	0	12	1,53
Abdominal swelling	12	0,79	12	1,63	0	0
Others <sup>b)</sup>	34	2,24	20	2,73	14	1,78
<b>Total **</b>	<b>1522</b>	<b>100</b>	<b>736</b>	<b>100</b>	<b>786</b>	<b>100</b>

<sup>a)</sup>Except cranial, thoracal and abdominal pain; <sup>b)</sup>Rectal bleeding, Urinary-fecal incontinence, Gingival bleeding, Numbness in the lower extremities, Swelling of the upper limbs, Swelling in the neck, Nose bleeding

The two most common type of cancer was lung-bronchus cancer (n=247; 16.23%) and breast cancer (n=217; 14.26%). The most prevalent type of cancer was breast cancer (n=217; 35.23%) in females and lung cancer (n=231; 34.63%) in males. 821 (64%) of the patients had distant organ metastasis at the time of the presentation (Table 3). 115 patients (7.55%) had fever (body temperature >37.5°C), 512 patients (33.64%) had subfebrile temperature (37.6°C > body temperature >37°C), and 69 patients (4.53%) had hypothermia (body temperature <35.5°C) at the time of the presentation. In 330 patients (21.68%), the mean arterial pressure (MAP) was low (<70 mmHg). One hundred thirty-three patients (8.73%) had hypertension (systolic blood pressure >120 mmHg) at the time of the presentation. The initial measurement of pulse (BPM) in the emergency department revealed that 24 patients (1.58%) had bradycardia (BPM <60), and 395 patients (29.95%) had tachycardia (BPM >100). The most prevalent electrolyte abnormality in the patients admitted to the emergency

department was hypochloremia with 650 patients (42.71%), the most prevalent biochemical abnormality was uremia with 604 patients (39.68%), and the most prevalent blood count parameter abnormality was anemia with 987 patients (64.85%). Additionally, 69 patients (6.04%) had absolute neutropenia, and 520 patients (34.17%) had hypoalbuminemia. Patient vital signs and blood parameters and comparison of these values between non-survival and intensive care and other patients were shown in table 4.

The most prevalent final diagnoses made upon the examination of the malignancy patients in the emergency department were as follows: pneumonia (n=319; 20.96%), malignancy-related pain (n=276; 18.13%) and electrolyte abnormality (n=276; 18.13%) (Table 5).

71,95% of the patients were treated in and discharged from the ED. The average length of stay of the patients in the ED was 4.64±6.73 days, and the average length of stay until being admitted to the hospital 3.04±1.91 days.

**Table 3.** Distribution of the cancer type

Type of malignancy	Overall patients		Female Patients		Male patients	
	n	(%)	N	(%)	N	(%)
Lung-bronchial	247	19,25	16	2,50	231	34,63
Breast	217	16,91	217	35,23	0	0
Lymphoma	119	9,28	28	4,55	91	13,64
Leukemia	119	9,28	62	10,06	57	8,55
Colorectal	104	8,11	68	10,04	36	5,40
Stomach	55	4,29	22	3,57	33	4,95
Over	50	3,90	50	8,12	0	0
Brain	48	3,74	11	1,79	37	5,55
Multiple Myeloma	48	3,74	19	3,08	29	4,35
Liver	45	3,51	22	3,57	23	3,45
Prostate	44	3,43	0	0	44	6,60
Pancreas	34	2,65	12	1,95	22	3,30
Cervix	31	2,42	31	5,03	0	0
Thyroid	27	2,10	25	4,06	2	0,30
Endometrium	23	1,79	23	3,73	0	0,00
Bladder	21	1,64	2	0,32	19	2,85
Mesothelioma	14	1,09	2	0,32	12	1,80
Other <sup>a)</sup>	28	2,19	5	0,81	23	3,45
New Diagnosis	9	0,70	1	0,16	8	1,20
<b>Total</b>	<b>1283</b>	<b>100</b>	<b>616</b>	<b>100</b>	<b>667</b>	<b>100</b>

<sup>a)</sup>Larynx, Intestine, Biliary, Neuroblastoma, Testis, Kaposi's Sarcoma, Malignant Melanoma

**Table 4.** Mean values and comparison of vital signs and blood parameters of the patients

Vital Sign / Blood Parameters	Overall Patients	Non-survival and Intensive care	Other Patients
Fewer (°C)	36,93±0,97	36,05±0,96	37,03±0,94
SBP (mmHg)*	113,14±27,63	91,46±36,45	115,2±20,01
DBP (mmHg)*	71,45±16,61	58,15±23,64	73,16±15,38
MAP (mmHg)*	84,92±19,76	69,25±27,41	73,16±15,38
Pulse (dk)*	90,46±19,68	93,29±26,05	89,32±18,28
WBC (10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> )	10,05±12,66	11,67±5,28	9,64±13,6
Hb (g/dl)*	10,54±2,47	8,7±4,25	10,52±2,53
Plt (10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> )*	234,4±131,2	346,53±183,04	215,6±118,34
MCV (fl)**	84,63±7,27	84,12±5,42	85±2,28
MCH (pg)	29,08±2,92	28,64±2,2	29,28±2,9
Neutrophil (10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> )	7,49±10,11	7,19±5,4	7,28±10,8
Urea (mg/dl)*	61,58±65,27	150,97±120,19	52,06±49,79
Creatinine (mg/dl)*	1,42±1,67	3,53±3,24	1,18±1,18
ALT (IU/L)	29,85±26,6	36,6±18	29,32±26,27
AST (IU/L)	35,02±38,12	42,83±25,55	34,77±40,27
Albumin (g/dl)*	3,73±0,77	3,12±0,52	3,83±0,75
CRP (mg/L)*	70,96±97,97	110,15±127,03	62,92±92,78
Na <sup>++</sup> (mmol/L)	136,82±5,8	131,93±7,04	137,38±5,3
K <sup>+</sup> (mmol/L)*	4,58±0,97	5,89±1,43	4,47±0,86
Ca <sup>++</sup> (mg/dl)	9,16±1,1	8,64±0,88	9,21±1,13
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)*	99,08±7,05	93,15±9,43	99,75±6,44

WBC, white blood count; Hb, hemoglobin; Plt, platelet count; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CRP, C-reactive protein; Na<sup>++</sup>, sodium; K<sup>+</sup>, potassium; Ca<sup>++</sup>, calcium; Cl<sup>-</sup>, chlorine; \*, Statically significant difference between non-survival and intensive care patients and other patients

## DISCUSSION

The rate of ED presentation of patients with cancer-related complications increases. The importance of ED for follow-up and treatment of cancer cases has been growing steadily. A study by Swenson et al.

(10) found the rate of ED presentation of cancer patients at 5%. Similar studies conducted by several universities in Turkey reported that this rate varies between 0.98 and 5.2% (11, 12). In our study,

cancer patients made up 4.98% of the patients presented to the ED.

In a retrospective study in the ED, Yaylacı et al. (13) found that 55.7% of the patients were male, while 43.3% were female. Kerrouault et al. (14) reported that 65% of the patients were male. In our study, 51.99% of the patients were male, and 48.01% were female. We think that the prevalence of cancer is increased by the fact that negative factors such as smoking are more common among men in Turkey.

In our study, the overall mean age was  $63.05 \pm 14.08$  years. The mean age of the male patients was  $57.52 \pm 13.12$  years, and the mean age of the female patients was  $69.05 \pm 15.15$  years. The most prevalently presenting patient group was mostly in the 6th decade, while the most prevalently presenting patient group among the repeated presentations was mostly in the 7th decade.

In their study, Bozdemir et al. (11) found that there were 245 cancer patients with 324 presentations out of 24903 presentations in 6 month period, and a review of recurrent presenting complaints revealed that the most prevalent complaints were pain and nausea-vomiting. In their study, Liaw et al. (15) found that the rate of repeated presentation to the emergency department was 79% among all patients, including those with malignancy.

In our study, 1283 patients presented 1522 times, 239 patients had repeated presentations. In the repeated presentations, the most prevalent type of malignancy was lymphoma, and the most prevalent presenting complaint was fever. We think that the increase in the incidence of cancer and other comorbid diseases due to advanced age may account for the increase in the mean age of the patients with repeated presentations. We also think that the high number of repeated presentations may be in connection with the emergency department services that are more easily and rapidly accessible compared to other department services, that ED provides non-stop healthcare, and that patients with a delay in hospital admission because of room unavailability are referred to ED.

In their study, Kılıçarslan et al. (16) reported that the most prevalent complaints of the patients presenting to the ED are chest pain, abdominal pain, dyspnea, and headache, respectively. Swenson et al. (10) reported that the rate of gastrointestinal system complaints was 48%, and Kerrouault et al. (14) reported that the most prevalent complaint in the patients presenting to the emergency department was poor overall health,

In our study, the three most prevalent complaints of the patients presenting to the ED included dyspnea (17.94%), fever (15.18%), and fatigue (13.99%). In our study, the most prevalent complaint among the overall presentations was dyspnea. We attribute this to the high prevalence of patients diagnosed with lung cancer. The second most prevalent presenting complaint was fever in our case series. In cancer patients, fever can occur due to malignancy or to

**Table 5.** Distribution of final diagnosis of the patients

Diagnosis	N	%
Pneumonia	319	20,96
Pain-related to malignancy	276	18,13
Electrolyte disturbance	261	17,14
Sepsis	227	14,91
Anemia	194	12,75
Urinary tract infection	120	7,88
Acute renal failure	110	7,23
Respiratory insufficiency	78	5,12
Constipation	67	4,40
Febrile neutropenia	64	4,20
Vomiting related to chemotherapy	57	3,75
Acute gastroenteritis	53	3,48
Brain edema	38	2,50
Edema related to hypoalbuminemia	36	2,37
Hypertension	33	2,17
Thrombocytopenia	32	2,10
Arrhythmia	27	1,77
Hypoglycemia	21	1,38
Pulmonary embolism	21	1,38
Upper respiratory tract infection	19	1,25
Deep venous thrombosis	17	1,12
Gastrointestinal bleeding	17	1,12
Other <sup>a)</sup>	60	3,96
<b>Total<sup>b)</sup></b>	<b>2168</b>	<b>142,44</b>

<sup>a)</sup>Soft tissue infection, brain metastasis, hydrocephaly, diabetes-related to steroid usage, spinal cord syndrome related to metastasis, Vena cava superior syndrome, cholechololithiasis, allergic reaction related to chemotherapy, shunt infection; <sup>b)</sup>some patients got more than one diagnosis

increased frequency of infection during treatment because of immunosuppression (17).

The Turkish Cancer Statistics - data from 2009 -, published by the Ministry of Health in 2014, reported that in all age groups, the most common types of cancer in men are cancers of lung, prostate and bladder origin, respectively, while the most common types of cancer in women are those of breast, thyroid, and colorectal origin, respectively (1). Swenson et al. (10) reported that most prevalently presenting patients were those diagnosed with lung cancer and gastrointestinal system cancers (16%).

Indeed, in our study, lung cancer (19.25%) was the most prevalent presenting complaint followed by breast cancer (16.91%). The third and the fourth most common presenting types were leukemia (9.28%) and lymphoma (9.28%). When malignancy diagnoses were analyzed by gender, it was found

that the most common type of cancer in male patients were lung (34.63%), lymphoma (13.36%), and leukemia (8.55%), while the most common types in female patients were breast cancer (35.23%), leukemia (10.06%), and colorectal cancer (10.04%). The initial diagnosis of nine patients (0.59%) in the study was made in the emergency department.

Metastasis was diagnosed at the time of the presentation in 64% of patients presenting to the emergency department in our study. When repeated presentations were analyzed separately, this rate was found to be higher (71.1%). Lung metastases from other cancers were diagnosed, as well as primary lung cancer in patients with a complaint of dyspnea, which was the most prevalent presenting complaint.

Abi Aad et al. reported that its prevalence is as high as 30% for the coexistence of cancer and elevated body temperature (18,19). In their study, Escalante et al. [20] found that 10.4% of the patients with solid tumors and 19.70% of the patients with hematologic malignancy had fever. In the same study, systolic blood pressure abnormality was found in 14.6% of the patients, and diastolic blood pressure abnormality was found in 8.7% of them (20).

The mean body temperature was  $36.93 \pm 0.97^\circ\text{C}$ , the MAP was  $84.92 \pm 19.96$  mmHg, and the mean BPM was  $90.46 \pm 19.68$  in patients' series. If patients were dead in the emergency department or were referred to the intensive care unit (ICU) were analyzed separately, the mean body temperature was found  $36.05 \pm 0.96^\circ\text{C}$ , the MAP  $69.25 \pm 27.41$  mmHg, and the mean BPM  $93.29 \pm 26.05$ . When these data were compared with the patients who were not referred to the ICU and/or those who did not die, a statistically significant difference in terms of MAP and BPM was found: MAP was lower, while BPM was higher in the patients who died or were referred to the ICU.

Escalante et al. (20) found that 33.8% of the patients who presented to the ED had anemia, 10.97% had neutropenia, and 7.84% had hypoalbuminemia at the time of the presentation. In our study, 64.85% of the patients had anemia, 16.75% had neutropenia (percentage of the patients with absolute neutropenia: 6.04%), and 34.17% had hypoalbuminemia. When the patients who died in the ED or were referred to the intensive care unit were analyzed separately, it was found that the mean hemoglobin value was  $8.07 \pm 4.25$  g/dl, neutrophil count was  $7.19 \pm 5.4$  ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), thrombocyte count  $346.53 \pm 183.04$  ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), and albumin level was  $3.12 \pm 0.52$  g/dl. Decreased hemoglobin level, thrombocyte count, and albumin level caused a statistically significant increase in the intensive care admission and mortality rates; however, no statistically significant relationship was found between neutrophil count and ICU admission and death rates. Additionally, we found that blood urea, creatinine, C-reactive protein, and

potassium levels were statistically significantly higher, and serum chloride level was lower in the patients who died or were admitted to the ICU.

Respiratory tract infections frequently occur in cancer patients and are the most important cause of mortality and morbidity in these patients (21). The prevalence of pneumonia reaches as high as 30%, particularly in patients with febrile neutropenia (21, 22). The most common causative agents of pneumonia in oncological patients are *S. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, influenza, and parainfluenza viruses. Besides, infections of fungi, such as *aspergillus*, cause respiratory tract infections in these patients (22). Because urinary system infections are the most frequently observed nosocomial infection, they are also the most commonly occurring complication in hospitalized cancer patients (23).

The most common diagnosis made at the time of the presentation - apart from a primary cancer diagnosis - among the cancer patients we analyzed was pneumonia ( $n=319$ ; 20.96%). Additionally, 120 patients (7.88%) had urinary system infection, 64 patients (4.40%) had febrile neutropenia, 53 patients (3.48%) had acute gastroenteritis, 19 (1.259%) had upper respiratory tract infection, 4 patients (0.26%) had soft tissue infection, and one patient (0.07%) had shunt infection. All of these patients were received antibiotic treatment. Based on the result of the culture/antibiogram, antibiotics effective against the susceptible bacteria with a spectrum as narrow as possible were preferred in 62.16% ( $n=368$ ) of the 592 patients administered antibiotherapy. However, very broad-spectrum antibiotic regimens were administered to 224 patients (37.84%) with advanced immunosuppression and those with a previous history of multiple hospitalizations.

Acute kidney failure may occur due to renal involvement in cancer or fluid-electrolyte imbalances or as a result of nephrotoxic effects of anti-cancer drugs (24). In the case of acute kidney failure, hemodialysis should be administered without delay. Additionally, interventions to relieve compression and emergency radiotherapy may be required when oncological emergencies such as respiratory failure due to malign pleural effusion, metastatic epidural spinal cord compression, brain edema, or superior vena cava syndrome occur (25, 26). According to the literature, spinal cord compression occurs in 5% of all cancer patients, and superior vena cava syndrome occurs in 4% of the patients with lung cancer (26).

We found that 110 patients were diagnosed with acute kidney failure, and hemodialysis was administered to 61 of these patients (55.44%). Eleven patients required thoracentesis-paracentesis for symptomatic treatment. Emergency radiotherapy combined with intravenous steroid treatment was administered to two patients due to metastatic spinal syndrome and to two patients due to tumor-induced brain edema.

## CONCLUSION

It is observed that infections are the most common factor that affects morbidity and mortality of malignancy patients. Also, low MAP and high BPM levels are predictors for mortality in the emergency department for malignancy patients. It is found that anemia, hypoalbuminemia, and thrombocytopenia are related to mortality in the ED for cancer patients. We also have to be careful about emergency hemodialysis and spinal cord

compression for decreasing mortality and morbidity in the ED.

Based on the results of our study, oncological patients constitute a considerable number of patients presenting to the emergency department. We think that promoting the emergency physicians' insight into and experience oncological emergencies would contribute to decreasing the mortality and morbidity of these patients.

## Conflicts of Interest

All other co-authors have no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Başara BB, Güler C, Eryılmaz Z, Yentür GK, Pulgat E. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2013. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı. Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık; 2014.
2. Katabathina VS, Restrepo CS, Betancourt Cuellar SL, Riascos RF, Menias CO. Imaging of oncologic emergencies: what every radiologist should know. *Radiographics*. 2013 Oct;33(6):1533-53. Review
3. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2011 Sep-Oct;61(5):287-314. Review.
4. McCarthy EP, Phillips RS, Zhong Z, Drews RE, Lynn J. Dying with cancer: patients' function, symptoms, and care preferences as death approaches. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(5 Suppl):S110-21.
5. Suvannasankha A, Chirgwin JM. Role of bone-anabolic agents in the treatment of breast cancer bone metastases. *Breast Cancer Res*. 2014;16(6):484. Review.
6. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Jan;21(1):7-17. Review
7. Pi J, Kang Y, Smith M, Earl M, Norigian Z, McBride A. A review in the treatment of oncologic emergencies. *J Oncol Pharm Pract*. 2015 Oct 6. Doi: 1078155215605661. [Epub ahead of print] Review.
8. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31:794.
9. Mak KS, Lee LK, Mak RH, Wang S, Pile-Spellman J, Abraham JL, Prigerson HG, Balboni TA. Incidence and treatment patterns in hospitalizations for malignant spinal cord compression in the United States, 1998-2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:824.
10. Swenson KK, Rosa MA, Ritz L, Murray CL, Adlis SA. Recognition and Evaluations of Oncology-Related Symptoms in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 1995 Jul;26(1):12-7.
11. Bozdemir N, Eray O, Eken C, Şenol Y, Artaç M, Samur M. Demographics, Clinical Presentation, and Outcome of Cancer Patients Admitting to Emergency Department. *Turk J Med Sci*. 2009;39: 235-40.
12. Can N, Yolcu Ş, Çetin Beceren NG, Tomruk Ö. Acil Servisimize Başvuran Kanser Hastalarının Sosyodemografik Özelliklerinin ve Acil Başvuları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Bozok Tıp Dergisi*. 2013;2: 6-11.
13. Yaylacı S, Topuzoğlu A, Karcıoğlu Ö. [Acil Servise Başvuran Kanser Hastalarının Klinik Karakteristikleri ve Bir Yıllık Sağ Kalımları]. *Int J Hematol Oncol*, 2009;19(4): 213-22.
14. Kerrouault E, Denis N, Le Conte P, Dabouis G. [Improving Organization of Care Could Reduce Referrals of Cancer Patients to the Emergency Department]. *Presse Med Presse Medicale*. 2007;36: 1557-62.
15. Liaw SJ, Bullard MJ, Hu PM, Chen JC, Liao HC. Rates and Causes of Emergency Department Revisits Within 72 Hours. *J Formos Med Assoc* 1999;98(6): 422-5.
16. Kılıçarslan İ, Bozan H, Oktay C, Göksu E. Türkiye'de Acil Servise Başvuran Hastaların Demografik Özellikleri. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*,2005;5(1): 5-13.
17. Koçak S, Ertekin B, Polat M, Girişgin S, Kara H. Onkolojik Hastaların Acile Başvuru Nedenleri. *Sakarya Medical Journal*, 2012;2(1): 16-20.
18. Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G, Farhat FS, Benjo A, Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Jan;93(1):28-35. Review.
19. Moussaid Y, Bertaux M, Chargari C, Helissey C, Le Moulec S, Errihani H, Vedrine L. [Fever and cancer: components of diagnosis for optimal management]. *Rev Med Interne*. 2013 Sep;34(9):545-52. Review
20. Escalante CP, Manzullo EF, Lam TP, Ensor JE, Valdres RU, Wang XS. Fatigue and its risk factors in cancer patients who seek emergency care. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Oct;36(4):358-66.
21. Anderson EJ. Respiratory infections. *Cancer Treat Res*. 2014;161:203-36.
22. Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med*. 2015 May;21(3):260-71.
23. Wada K, Kumon H. [Managements of urinary catheterization and urinary tract infection in cancer patients]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012 Feb;39(2):169-73.
24. Endicott M. Oncologic emergencies. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2003 May;18(2):127-30. Review.
25. Aydın Y, Turkyılmaz A, Intepe YS, Eroglu A. Malignant pleural effusions: appropriate treatment approaches. *Eurasian J Med*. 2009 Dec;41(3):186-93. Review.
26. Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation, and management. *Postgrad Med J*. 2008 Aug;84(994):418-27. Review.

# A Comparison of Lucigenin - Free Oxygen Radicals in Reactive Hyperplasia and Recurrent Tonsillitis

## Reaktif Hiperplazi ve Rekürrent Tonsillitlerde Lusigenin - Serbest Oksijen Radikallerinin Karşılaştırılması

Resuli AS

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi-Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul, TURKEY

### ABSTRACT

**Aim:** Today, tonsillectomy (T) used for chronic tonsillitis is among the most common surgery type that ear, nose, and throat physicians perform. The differences in the pathogenesis of chronic tonsillitis and tonsil hypertrophy are still unknown. This study aimed to compare the levels of free oxygen radicals in patients with tonsil hypertrophy and chronic tonsillitis and to investigate the role of free oxygen radicals in the pathogenesis of chronic tonsillitis.

**Materials and Method:** The study included 40 patients who had chronic tonsillitis indications based on Paradise criteria, and T was performed. Operation materials were histopathologically examined, and their free oxygen radicals (FOR) levels were measured.

**Results:** Based on the histopathological results, the participants were divided into two groups: one including 28 (70%) patients who had active or chronic tonsillitis, the other including 12 (30%) patients with reactive follicular hyperplasia. Lucigenin - free oxygen radicals (Luc-FOR) levels of the group with chronic tonsillitis and that of the group with reactive follicular hyperplasia were  $82.29 \pm 32.3$  Auc and  $50.76 \pm 7.95$  Auc, respectively. Luc-FOR values were found to be significantly higher in the group with chronic tonsillitis ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Free oxygen radicals play an essential role in tonsillar pathologies. Differences in the Luc-FOR levels measured from tonsillar tissue in patients with tonsil hypertrophy and chronic tonsillitis demonstrate that the pathogenesis of these two diseases is different.

### ÖZET

**Giriş ve Amaç:** kronik tonsilite bağlı Tonsillektomi (T), Kulak Burun Boğaz hekimlerinin en sık yaptıkları ameliyatlardandır. Halen kronik tonsillit ve tonsil hipertrofisi patogenizindeki farklılıklar tam olarak bilinmemektedir. Tonsil hipertrofisi ve kronik tonsillit hastalarında serbest oksijen radikallerinin seviyelerinin karşılaştırılması ve serbest oksijen radikallerinin kronik tonsillit patogenezindeki rolünün araştırılması bu çalışmada amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya Paradise kriterlerine göre Tonsillektomi (T) endikasyonu konulan ve opere edilen 40 hasta alındı. Operasyon materyallerine histopatolojik inceleme ve serbest oksijen radikallerden süperoksit ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** Histopatolojik bulgulara göre; 28 (%70) hastadan oluşan aktif yada kronik tonsillitli diğeri ise 12 (%30) hastadan oluşan reaktif folliküler hiperplazili olarak iki gruba ayrıldı. Kronik tonsillitli grubun lusigenin-serbest oksijen radikal (Luc-SOR) değeri  $82.29 \pm 32.3$  Auc, reaktif folliküler hiperplazi'li grubun ise  $50.76 \pm 7.95$  Auc bulundu. Luc-SOR değeri karşılaştırıldığında kronik tonsillitli grupta anlamlı derecede ( $p=0.001$ ) yüksek olduğu belirlendi.

**Sonuç:** Serbest oksijen radikalleri tonsiller patolojilerde önemli rol oynamaktadır. Tonsil hipertrofisi ve kronik tonsillit hastalarının tonsil dokusundan ölçülen Luc-SOR değerlerinin farklı olması bu iki hastalığın patogenezinin de farklı olduğunu göstermektedir.

### Key Words:

Tonsillectomy,  
Chronic tonsillitis,  
Free oxygen radicals.

### Anahtar Kelimeler:

Tonsillektomi,  
Kronik tonsilit,  
Serbest oksijen radikalleri.

## INTRODUCTION

Palatine tonsils, a part of the Waldeyer ring, are the most common cause of upper respiratory tract infections (1). Beta-hemolytic streptococci, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae are the most common bacterial agents that cause acute tonsillitis (2, 3). Characteristic symptoms of acute tonsillitis are sudden onset of fever, painful cervical lymphadenopathy with sore throat and erythematous tonsils including yellow-white purulent exudate in the

crypts. Symptoms of chronic tonsillitis include having acute tonsillitis attacks for 4 or 5 times a year, feeling of continuous throat pain, difficulty in swallowing, weakness, atrophy and/or hypertrophy in tonsils and tonsil magma (4). The host first responds with polymorphonuclear leukocytes (PMNL) and antibodies during the chronic process. Then, as a result of the complex interaction between pathogenic bacteria and the host immune response, cytokines, prostanooids, and proteinases, causing local and systemic tissue damage,

Received: 03.09.2019

Accepted: 01.10.2019

Correspondence: Ali Seyed Resuli, MD Eski Edirne Asfaltı No:653 Bahat Hastanesi Sultangazi/İstanbul/Türkiye E-mail: [a.s.resul@hotmail.com](mailto:a.s.resul@hotmail.com)  
Phone: 0532 264 74 35

Cite this article as: Resuli AS. A Comparison of Lucigenin - Free Oxygen Radicals in Reactive Hyperplasia and Recurrent Tonsillitis. Phnx Med J. 2019;1(1):15-19.

are secreted by PMNLs (5). PMNLs produce free oxygen radicals (FOR) during the bacterial phagocytosis. Neutrophils show their antimicrobial effects in two different mechanisms. These are oxygen-dependent and oxygen-independent mechanisms. The generation of FOR with oxygen-dependent mechanism begins with activation of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-H (NADPH) oxidase enzyme in the plasma membrane of PMNLs (6). PMNLs are produced by stimulation of the bacterial antigen, and superoxide and hydrogen peroxide radicals are produced by catalyzing the NADPH enzyme during phagocytosis (7). Oxygen-independent mechanism does not include oxygen molecule consumption and obsolete oxygen metabolites (8). FOR can occur both in regular metabolic events in organisms and during phagocytosis, especially in chronic infections (9).

Tonsillary pathologies have two different diseases: chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy. Although these two diseases originate from the same tissue, they show different clinical and different histopathological findings (10). Furthermore, the pathogenesis of these two diseases and the role of free oxygen radicals in this pathogenesis have not been elucidated. This study aimed to compare the Lucigenin - free oxygen radicals (Luc-FOR) levels in tonsillectomy specimens by using the chemiluminescence (KL) method in patients with tonsil hypertrophy and chronic tonsillitis and to investigate the role of free oxygen radicals (FOR) in the pathogenesis of chronic tonsillitis.

## MATERIAL AND METHODS

The study included 40 patients who were admitted to our clinic with the complaint of tonsillitis between 2010 and 2018. The participants met Paradise criteria, and they did not smoke (11). All patients were performed T under general anesthesia. During the period when the operation was performed, all the patients were protected against acute tonsillitis and/or respiratory tract infection. For histopathological examination, the excised materials were placed in containers containing 10% formaldehyde, and they were placed in special tubes for FOR analysis. FOR measurement was performed using the KL method. KL is a noninvasive and direct method for the determination of FOR in tissues and cells. KL measurements are carried out using devices called luminometers. Luminometers contain sensitive light detectors. When PMNLs meet bacteria, oxygen consumption increases, and FOR molecules and light energy emerge. Luminometers measure this light energy (12, 13). The samples were placed in count tubes containing 0.5 M phosphate-buffered saline (PBS) and 20 mM HEPES. Superoxide radicals were measured using lucigenin (Luc) (Acros Lab., France) in a luminometer (EG and Berthold Junior LB 9509). Counting tubes were placed in the luminometer in one-minute intervals for five minutes, their dry weights were measured, and the area under curve (Auc) rlu/mg

tissue was calculated by calculating the area under the curve. In the calculation of this area, the Auc value is determined by taking the integral of the measurement points using the following formula.

$$\text{Area} = \Delta t[(y_1/2 + y_2 + y_3 + \dots + y_{n-1} + (y_n/2))]$$

$\Delta t$ : time interval

n: total number of measurement points

$y_1, y_2, \dots, y_n$ : measurements

Homogeneity of the groups was evaluated using the 'Mann-Whitney U-test,' and the correlations between them were analyzed using the Pearson test. The significance of the results was evaluated at  $p < 0.05$ .

The study was approved by the Istanbul Yeni Yüzyıl University Ethics Board (Date: January 07, 2019 - Decision No: 2019/01).

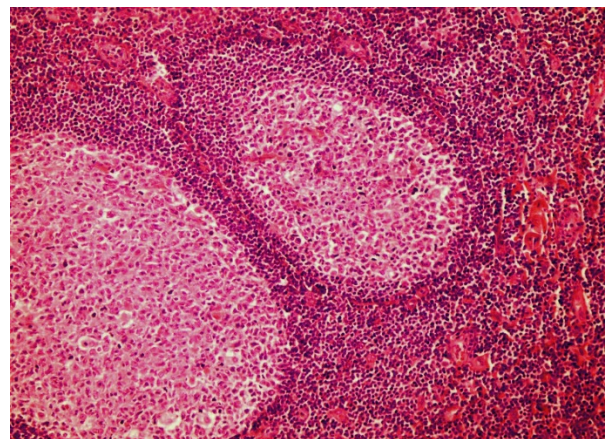
## RESULTS

In our study, 25 (62%) patients among 40 whom T was performed were male, 15 (38%) were female, and their age was between 15 and 43 years (18.6).

Histopathological examination revealed that 28 (70%) patients had active or chronic tonsillitis (figure 1), and 12 (30%) had reactive follicular hyperplasia (figure 2).



**Figure 1:** Acute and or chronic tonsillitis (Hematoxylin and eosin staining X40)



**Figure 2:** Lymphoid hyperplasia (Hematoxylin and eosin staining X40)

The patients were divided into two groups based on the histopathological findings, and their Luc-FOR values were examined.

Luc-FOR value of the group with chronic tonsillitis group was  $82.29 \pm 32.3$  Auc, and that of the group with reactive follicular hyperplasia was  $50.76 \pm 7.95$  Auc. It was found that Luc-FOR values were significantly higher in the group with chronic tonsillitis ( $p=0.001$ ) (Table 1).

## DISCUSSION

Tonsillectomy is still among the most frequently performed operations during childhood in the US and Europe (14, 15). In our clinic, 15.4% of the operations performed between 2010 and 2018 was tonsil operation.

Indications for tonsil operations were classified as i) chronic and/or recurrent tonsillitis, ii) upper respiratory tract obstruction, iii) suspicion of malignancy, iv) other rare causes. Based on the Paradise criteria, the first group consisted of the patients who had acute tonsillitis with fever 7 or more times in the last year, those who had acute tonsillitis with fever 5 or more times in two consecutive years, and those who had acute tonsillitis with fever 3 or more times in following 3 years. Also, all the patients' used antibiotics, and the illness lasted one week (11, 16). In our study, we selected patients with chronic tonsillitis based on these criteria.

PMNLs produce a significant amount of FOR in the process of chronic tonsillitis during the bacterial phagocytosis. Molecular oxygen is the primary source of FOR. As a result of the reduction of oxygen, reactive oxygen derivatives such as superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radicals emerge. These cytotoxic structures cause oxidative damage in cells. Biological effects of the reactive oxygen species are controlled by enzymatic defense mechanisms such as superoxide dismutase (SOD) (17). The superoxide anion is the most important FOR released from the activated inflamed cells (18, 19). Since it cannot penetrate lipid membranes, it does not engage in the systemic circulation and remains where it is produced (9, 20-22). In our study, we showed that the fact that superoxide radical does not engage in the systemic circulation and that it is an important FOR marker in the pathogenesis of chronic tonsillitis, and histopathological findings support this.

Unstable FOR types attack the cells to stabilize and result in various diseases, damaging cell components. The superoxide radical, which has no harmful effect,

shows this quality as the source of hydrogen peroxide and the reductor of transition metal ions (23). FOR also react with lipids, proteins, carbohydrates, and DNA to get electron. When the number of these oxidants is too high, they cause peroxidation of the lipids in the membrane leading to disruption of the permeability and, thus, to intracellular ion imbalance. They disrupt the structure of DNA and RNA molecules and play an essential role in the formation of many cancer cells (24).

In our study, we conducted the histopathological examination and measurement of superoxide radical measurements of the operation material of 40 patients who were diagnosed with chronic and/or recurrent tonsillitis and whom T was applied based on the Paradise criteria. Among the patients, 28 (70%) had chronic tonsillitis, and 12 (30%) had reactive follicular hyperplasia. The levels of superoxide radicals were significantly higher in the group with chronic tonsillitis.

In the literature, although there are much researches (18, 25-33) investigating the high levels of FOR in tonsillectomy materials, there is only one article conducted by Kiroglu et al. (34) examining the difference of oxidant levels between chronic tonsillitis and tonsil hypertrophy. In this study, under our article, tonsil oxidase (malondialdehyde) and anti oxidase (catalase) levels were found to be significantly high in patients with tonsillitis compared to those with hypertrophy. However, in the same study, no significant difference was found in serum oxidase levels between patients with chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy. This finding shows that the superoxide radical activity is in tonsillar tissue rather than blood. In a study conducted by Cvetkovic et al. (33) investigating the oxidative stress in patients with tonsillar hypertrophy and chronic tonsillitis, lipid peroxidation was found to be higher in the blood levels compared to the control group, moreover no significant difference in lipid peroxidation levels was found between patients with tonsillar hypertrophy and chronic tonsillitis. However, in this study, because only blood levels were examined, the increase in serum levels of oxygen radicals in cases with tonsillar hypertrophy may be due to the stress of the body after exposure to airway obstruction. In other studies in the literature, the relationship between preoperative and postoperative blood levels of oxidants and antioxidants was investigated. In the researches conducted by Shukla et al.(18), Kaygusuz et al. (32) and Yilmaz et al. (31) it was revealed that pre-operative levels of

**Table 1:** FOR values

	<b>The group with active or chronic tonsillitis</b>	<b>The group with reactive follicular hyperplasia</b>	<b>P</b>
<b>Luc.FOR</b>	$86.29 \pm 32.3$ Auc	$50.76 \pm 7.95$ Auc	0.001

*Luc.: lucigenin FOR: free oxygen radicals Auc: area under the curve*



malondialdehyde increased significantly compared to post-operative because of oxidative stress due to inflammation after tonsillectomy and it was shown that serum SOD levels decreased after surgery. In the study conducted by Yilmaz et al. (31), FOR levels decreased after T but did not reach the level of healthy patients in the long term. In this study, it is recommended that perioperative antioxidant treatment should be discussed for the faster recovery of patients. However, in a similar survey by Dogruer et al. (30), although serum malondialdehyde levels decreased after T compared to pre-operative levels, SOD levels did not change significantly. This was attributed to defense mechanisms on antioxidant levels as a result of long-term exposure to hypoxia. According to Shukla et al. (35), antioxidant therapy is as effective as

tonsillectomy, and the application of perioperative antioxidant treatment should be discussed.

In conclusion, few studies are investigating the role of FOR in the pathogenesis of tonsillar hypertrophy and chronic tonsillitis. In our research, it was shown in parallel with previous studies that tonsillar FOR levels were higher in patients with chronic tonsillitis compared to patients with tonsillar hypertrophy and the pathogenesis of tonsillar hypertrophy and chronic tonsillitis were different even if they originated from the same tissue. The role of the tonsil tissue FOR levels in determining the correct tonsillectomy indication should be discussed in further researches.

### Conflicts of Interest

All other co-authors have no conflicts of interest

### Acknowledgments

The author would like to thank; Bahat Hospital chief physician Dr. Hamza Bahat, Dr. Ayda Karabulut, Dr. Nedim Polat, and İstanbul Yeni Yüzyıl University.

### REFERENCES

1. Wagner S, J.H., Nau F, Schmitt HJ. Relevance of infectious diseases in pediatric practice. *Klin PEDIATR*. 1993 Jan-Feb;205(1):14-7. [https://doi: 10.1055/s-2007-1025190](https://doi.org/10.1055/s-2007-1025190).
2. Cowan DL, H.J.A.a.c.i.o.p.a.t., Scott Brown's Otolaryngology, Volume 5, Chapter 4, 6th edition, 1997. .
3. Piacenti GL, P.D., Blasi F, et al. Atypical bacteria in adenoids and tonsillitis of children requiring adenotonsillectomy. *Acta Otolaryngol*. 2010; 130(5): 620-5. [https://doi: 10.3109/00016480903359921](https://doi.org/10.3109/00016480903359921).
4. Bicknell PG. Role of adenotonsillectomy in the management of pediatric ear, nose and throat infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(1 Suppl 1): S75-8.
5. Gustafsson A, İ.H., Asman B, Bergstrom K. (2006). Hyper-reactive mononuclear cells and neutrophils in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 33:126-129. [https://doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00883.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00883.x).
6. Arvind P, M.K., Diana O, Sanjay B. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologic. *Cell Molec Immunol*. 2015;12:5-23. [https://doi: 10.1038/cmi.2014.89](https://doi.org/10.1038/cmi.2014.89).
7. Claesson R, J.E., Carlsson J.(1994). Oxygen-dependent modulation of release and activity of polymorphonuclear leukocyte granule products. *Oral Microbiol Immunol*, 9:81-87. [https://doi: 10.1111/j.1399-302X.1994.tb00039.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.1994.tb00039.x).
8. Dennison DK, Van Dayke TE.(1997). The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol* 2000, 14:54-78.
9. Cheeseman KH, Slater TF. (1993): An introduction to free radical biochemistry. *Brit Med Bull* 49(3):481-493. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625>
10. Kutluhan, A., et al., Differences in clinical and histopathologic features between chronic adenotonsillitis and chronic adenotonsillar hypertrophy. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi: KBB= Journal of ear, nose, and throat*, 2003. 10(2): p. 61-67.
11. Paradise JL, B.C., Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Tatlor FH, Rogers KD, Schwarzbach RH, Stool SE, Friday GA, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med*. 1984 Mar 15;310(11):674-83. [https://doi: 10.1056/NEJM198403153101102](https://doi.org/10.1056/NEJM198403153101102).
12. Münzel T, A.e.İ., Kleschyov AL, Harrison DG. (2002). Detection of superoxide in vascular tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22:1761-1768. [https://doi: 10.1161/01.ATV.0000034022.11764.EC](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000034022.11764.EC)
13. Davies GR, S.N., Stevens TRJ, Grandison A, Blake DR Rampton DS. (1992). Mucosal reactive oxygen metabolite production in duodenal ulcer disease. *Gut*, 33:1476-1472.
14. Erickson BK, L.D., St Sauver JL, et al. Changes in incidence and indications of tonsillectomy and adenotonsillectomy, 1970-2005. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140:894-901. [https://doi: 10.1016/j.otohns.2009.01.044](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.01.044).
15. Faramarzi A, K.M., Heydari ST, Tavasoli M. Assessment of the consensus about tonsillectomy and/or adenoidectomy among pediatricians and otolaryngologists. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:133-136. [https://doi: 10.1016/j.ijporl.2009.10.024](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.10.024).
16. Baugh RF, A.S., Mitchell RB, et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144(I suppl): S1-30. <https://doi.org/10.1177/0194599810389949>.
17. İnal ME., K.G., Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin Chim Acta* 2001; 305:75-80.
18. Shukla GK, M.A., Pandey S, et al. A study of free radicals and scavenging enzyme in tonsillitis. *Boll Chim Form* 1996-135:653-5. [https://doi: 10.1016/S0194-5998\(03\)00630-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(03)00630-2)
19. Delibaş N, D.H., Döner F, Gedikli O, Tarhan V. Presbiakuzi ve serbest radikaller. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. 1996; 4:811.

20. Chapple ILC, Matthews JB.(2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000, 43;160-232. [https://doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x)
21. Nordberg J, A.E.R.o.s., antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med*, 31:1287-1312.[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00724-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00724-9).
22. Battino M, B.P., Wilson M, Newman H.(1999). Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med*, 10(4):458-476.<https://doi: 10.1177/10454411990100040301>.
23. Sardesal VM. Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract* 1995; 10: 19-25. <https://doi: 10.1177/011542659501000119>.
24. Levine AS, S.L., Tan R, et al. The oxidative DNA damage response: a review of research undertaken with Tsinghua and Xiangya students at the University of Pittsburg. *Sci China Life Sci*. 2017;60:1077-1080.<https://doi: 10.1007/s11427-017-9184-6>.
25. Park, S.-N., et al., Superoxide dismutase in pediatric palatine tonsils and adenoids and its related clinical parameters. *American journal of otolaryngology*, 2003. 24(5): p. 323-327.
26. Cemek, M., et al., Investigation of antioxidant status in children with acute otitis media and tonsillitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2004. 68(11): p. 1381-1385.
27. Cemek, M., et al., Oxidant and antioxidant levels in children with acute otitis media and tonsillitis: a comparative study. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2005. 69(6): p. 823-827.
28. Garca, M.F., et al., Assessment of adenosine deaminase (ADA) activity and oxidative stress in patients with chronic tonsillitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2014. 271(6): p. 1797-1802.
29. Ozbay, I., et al., Advanced oxidation protein product levels as a marker of oxidative stress in pediatric patients with chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2016. 36(5): p. 381.
30. Doğruer, Z.N., et al., Malondialdehyde and antioxidant enzymes in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. *Clinical biochemistry*, 2004. 37(8): p. 718-721.
31. Yılmaz, T., E.G., Koçan, and H.T. Besler, The role of oxidants and antioxidants in chronic tonsillitis and adenoid hypertrophy in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2004. 68(8): p. 1053-1058.
32. Kaygusuz, I., et al., Free radicals and scavenging enzymes in chronic tonsillitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2003. 129(3): p. 265-268.
33. Cvetković, T., et al., Investigation of oxidative stress in patients with chronic tonsillitis. *Auris Nasus Larynx*, 2009. 36(3): p. 340-344.
34. Kiroglu, A.F., et al., Oxidants and antioxidants in tonsillar and adenoidal tissue in chronic adenotonsillitis and adenotonsillar hypertrophy in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2006. 70(1): p. 35-38.
35. Shukla, G., et al. Comparative status of oxidative damage and antioxidant enzymes in chronic tonsillitis patients. *Bollettino chimico farmaceutico*, 1998. 137(6): p. 206-209.

## Analysis of Patients with Secondary Spontaneous Pneumothorax due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Admitted to The Emergency Department

Acil Servise Başvuran Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Bağlı Sekonder Spontan Pnömotoraks Gelişen Hastaların Analizi

Temiz G<sup>1</sup>, Gülen M<sup>2</sup>, Temiz G<sup>3</sup>, Acehan S<sup>2</sup>, Avcı A<sup>2</sup>, Satar S<sup>2</sup>

1- Osmaniye Devlet Hastanesi, Acil Servis, Osmaniye, Türkiye. 2- Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Adana, Türkiye. 3- Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Adana, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** This study aimed to evaluate clinical characteristics, smoking habits, treatment protocols and outcomes of patients diagnosed with Spontaneous Secondary Pneumothorax due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

**Material and Methods:** This retrospective study was performed between December 01, 2012 and October 1, 2016, in the emergency department of a tertiary care hospital. Patients who were diagnosed as Spontaneous Secondary Pneumothorax due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease and hospitalized included in the study. The collected data were analyzed retrospectively.

**Results:** A total of 62 patients over 40 years of age with the diagnosis of secondary spontaneous pneumothorax due to chronic obstructive pulmonary disease were evaluated. 87.1 % (n = 54) of the patients were male and 12.9 % (n = 8) were female. The mean age of the patients was 61,4±11,3 years. The side of the pneumothorax was found to be right side in 67.7 % (n: 42) and the left side in 32.3% (n: 20) of the patients.

**Conclusion:** Spontaneous Secondary Pneumothorax due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease requires urgent diagnosis and treatment because of its high mortality rate. Tube thoracostomy should be considered as the first choice in the treatment. While planning the treatment of these patients, the general condition of the patient, the first or recurrence of pneumothorax, and the underlying lung disease should be taken into consideration.

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına bağlı Sekonder Spontan Pnömotoraks tanısı konulmuş hastaların klinik özellikleri, sigara kullanım alışkanlıkları, tedavi protokollerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma retrospektif olarak 01-12-2012/ 01-01-2016 tarihleri arasında 3. Basamak eğitim araştırma hastanesi acil servisinde yapıldı. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına bağlı Sekonder Spontan Pnömotoraks tanısı alan ve hastaneye yatırılan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Toplanan veriler retrospektif olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına bağlı Sekonder Spontan Pnömotoraks tanısı almış 40 yaş üstü 62 hasta değerlendirildi. Olguların % 87,1'i erkek (n: 54), % 12,9'u kadın (n: 8) idi. Yaş ortalaması 61,4±11,3 idi. Pnömotoraksın yönü hastaların % 67,7'sinde (n: 42) sağ ve % 32,3'ünde (n: 20) sol taraf olarak saptandı.

**Sonuç:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına bağlı Sekonder Spontan Pnömotoraks yüksek mortalite oranı taşıması nedeniyle acil teşhis ve tedavi gerektirir. Sekonder spontan pnömotoraks tedavisinde tüp torakostomi ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Yine bu hastaların tedavisi planlanırken hastanın genel durumu, pnömotoraksın ilk veya nüks olması ve altta yatan akciğer hastalığının göz önünde bulundurulmasının gerekli olduğu kanaatindeyiz.

### Key Words:

Emergency Department, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Secondary Spontaneous Pneumothorax, Smoke.

### Anahtar Kelimeler:

Acil servis, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Sekonder Spontan Pnömotoraks, Sigara.

### GİRİŞ

Pnömotoraks, göğüs boşluğu içerisinde parietal ve visseral plevral yapraklar arasında patolojik serbest hava olması anlamına gelmektedir. Pnömotoraks spontan, posttravmatik ve iatrojenik olarak sınıflandırılır (1, 2, 3).

Spontan pnömotoraks (SP) primer ve sekonder olarak kendi içinde ikiye ayrılır. Primer spontan pnömotoraks (PSP) saptanabilen bir akciğer hastalığı olmadan ortaya

çıkarak. Subplevral blep ya da bül rüptürünün PSP' a neden olduğuna inanılmaktadır (4, 5).

Sekonder spontan pnömotoraks (SSP), travmatik veya iatrojenik müdahale olmaksızın, genellikle ileri yaşlarda görülen, akciğerdeki altta yatan bir hastalığa bağlı olarak plevral mesafede hava toplanmasıdır. SP olgularının sadece % 10 kadarını SSP olguları oluşturmaktadır (6).

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) SSP insidansı,

Received: 23.09.2019

Accepted: 13.10.2019

Correspondence: Müge GÜLEN, MD Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Turkey. Email: [muge-gulen@hotmail.com](mailto:muge-gulen@hotmail.com)  
Phone: 90- 506- 4885578

Cite this article as: Temiz G, Gulen M, Temiz G, Acehan S, Avcı A, Satar S. Analysis of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease which Presentation Secondary Spontaneous Pneumothorax in Emergency Department. Phnx Med J. 2019;1(1):20-25.

erkeklerde yıllık 100.000 kişide % 6,3, kadınlarda ise % 2 olarak verilmektedir (7). SSP, daha çok orta ve ileri yaşlı hastalarda görülürken, etiyojide en sık neden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olup ve en sık ikinci neden tüberkülozdur (8, 9). SSP patofizyolojisi multifaktöryeldir ve hala tam olarak anlaşılamamıştır. SSP'nin en sık sebebi olan KOA, irreversibl, progresif seyir gösteren ve sistemik etkileri olan önlenebilir bir hastalıktır (10). KOA; PSP etyolojisindeki gibi subplevral bül ile pnömotoraksa yol açar. Hava yolu inflamasyonu ve elastin yıkımı, interstisyumdan hiluma doğru ilerleyen alveoler basınçta bir artışa neden olur. Hilumdaki basınç artışı pariyetal plevranın yırtılmasına ve pnömotoraksa yol açar (11). Buna karşılık, son zamanlarda Pneumocystis carinii pnömonisinde olduğu gibi periferel akciğer nekrozunun alveolar rüptür oluşumuna yol açarak pnömotoraks geliştirdiği de düşünülmektedir (11).

KOA gibi karmaşık hastalıklar genellikle gen-çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. KOA' ta en iyi bilinen genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir ve hastaların %1-2'sinde görülür. Sigara içiminin eşlik etmesi durumunda, AAT eksikliği panlobuler amfizem gelişme riskini artırır (12). Bir yandan yaş, boy veya kilo gibi antropolojik yönler, öte yandan sigara gibi toksik faktörlerin varlığı ve pulmoner parankim üzerindeki zararlı etkileri pnömotoraks gelişme riskini 20 kat artırabilir (13, 14, 15).

Sigara, KOA etiyojisinde rol oynayan bilinen en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigaranın akciğer üzerindeki etkileri, içilen sigara miktarı ve süresi ile doğru orantılıdır. Sigara içenlerde akciğer fonksiyonlarını iyileştirmek için en yararlı müdahale sigara bırakmaktır (16, 17). KOA'lı bir hastada ise pnömotoraks insidansı yılda yaklaşık 26/100000'dir (17). SSP'li hastalar altta yatan akciğer hastalığına bağlı olarak genellikle düşük respiratuvar rezerve sahiptirler. Yüksek mortalite oranı taşınmaları nedeniyle acil teşhis ve tedavi gerektirirler. Tüp torakostomi yaygın kullanılan bir tedavi metodu olup en uygun tedavi yaklaşımı tartışmalıdır (18).

Bu çalışma ile acil tıp kliniğimizde KOA' a bağlı SSP tanısı alan hastaların klinik özelliklerinin, sigara kullanım alışkanlıklarının, yattıkları serviste uygulanan tedavi protokollerinin ve sonlanım durumlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## MATERYAL VE METHOD

Çalışmamıza 3. Basamak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine 01-12-2012/01-01-2016 tarihleri arasında başvuran ve acil serviste KOA' a bağlı SSP tanısı alan 40 yaş üstü 62 hasta dâhil edildi. Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Hastane otomasyon bilgi sistemi ile dosya bilgilerine tam olarak ulaşılabilen 40 yaş altı, spontan pnömotoraks tanısı olmasına rağmen KOA'ı olmayan ve dosya bilgilerine tam ulaşılabilen ve aktif

tüberkülozu olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Dünya Sağlık Örgütü ve Türkiye Toraks derneği KOA' ın görülme sıklığını 40 yaş üstü erişkinde yaklaşık % 20 olarak açıklamaktadır. SSP'nin pik insidansı genel popülasyondaki kronik akciğer hastalığının pik insidansına paralel olarak benzer yaşlarda görülmektedir. Ayrıca KOA etiyojisinde önemli bir rol oynayan sigaranın yarattığı akciğer hasarı içilen sigara miktarı ve süresi ile doğru orantılıdır. Bu nedenle çalışmamıza 40 yaş üstü hastaları dahil ettik. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların demografik bilgilerinin yanı sıra, sigara kullanım sıklığı ve süresi, eşlik eden kronik hastalıkları, hastanede kalış süresi, uygulanan tedavi yöntemleri ve hastaların sonlanım durumları kaydedildi. Hastalar uygulanan tedavi şekillerine göre 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar; Grup 1: Sadece tüp torakostomi uygulanarak tedavi edilenler, Grup 2: Tüp torakostomi sonrası plöredezis uygulananlar, Grup 3: Birinci nüks pnömotoraks sonrası cerrahi operasyon uygulananlar, Grup 4: İkinci nüks pnömotoraks sonrası cerrahi operasyon uygulanan hastalardı. Kayıt edilen veriler retrospektif olarak analiz edildi.

## İstatiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ya da medyan (minimum - maksimum) şeklinde gösterilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) biçiminde ifade edildi. Gruplar arasında normale yakın dağılan ve varyans homojenliğinin sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasında normale yakın dağılmayan veya varyans homojenliğinin sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde post-hoc Tukey HSD veya Conover'in çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) tespit edildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in kesin sonuçlu olasılık veya Olabilirlik oran testi kullanılarak değerlendirildi. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine başvuran KOA' a bağlı SSP 40 yaş üzeri 62 hasta değerlendirildi. Elde edilen verilere göre hastaların % 87,1'i (n:54) erkek, % 12,9'u (n:8) kadın

idi (Tablo 1). Tüm hastaların ortalama yaşları  $61,4 \pm 11,3$  yıl idi. Hastaların % 67,7'inde pnömotoraksın yönü sağ ve % 32,3'ünde sol taraf olarak saptandı. Hastaların % 21'inde yandaş hastalık mevcut idi.

Uygulanan tedavi şekillerine göre hastalar 4 gruba ayrıldılar; Grup 1: Sadece tüp torakostomi uygulanarak tedavi edilenler, Grup 2: Tüp torakostomi sonrası plöredezis uygulananlar, Grup 3: Birinci nöks pnömotoraks sonrası cerrahi operasyon uygulananlar,

**Tablo 1.** Gruplara göre olguların demografik özellikleri

		<b>Grup I</b> (n=28)	<b>Grup II</b> (n=8)	<b>Grup III</b> (n=16)	<b>Grup IV</b> (n=10)	<b>p-değeri</b>
<b>Yaş</b>		64,1±10,0	74,9±5,5	56,1±8,5	51,9±9,8	<0,001
<b>Cinsiyet</b>	Erkek (n: 54)	22 (% 78,6)	8 (% 100,0)	15 (% 93,8)	9 (% 90,0)	0,203
	Kadın (n: 8)	6 (% 21,4)	0 (% 0,0)	1 (% 6,3)	1 (% 10,0)	
<b>Pnömotoraks yönü</b>	Sağ (n: 42)	19 (% 67,9)	5 (% 62,5)	12 (% 75,0)	6 (% 60,0)	0,857
	Sol (n: 20)	9 (% 32,1)	3 (% 37,5)	4 (% 25,0)	4 (% 40,0)	
<b>Yandaş hastalık</b>		4 (% 14,3)	3 (% 37,5)	5 (% 31,3)	1 (% 10,0)	0,290

**Tablo 2.** Gruplara göre olguların şikâyet nedenleri yönünden frekans dağılımları

	<b>Grup I</b> (n=28)	<b>Grup II</b> (n=8)	<b>Grup III</b> (n=16)	<b>Grup IV</b> (n=10)	<b>p-değeri</b>
Göğüs ağrısı	4 (% 14,3)	0 (% 0,0)	4 (% 25,0)	6 (% 60,0)	0,008
Nefes darlığı	24 (% 85,7)	8 (% 100,0)	10 (% 62,5)	2 (% 20,0)	<0,001
Öksürük	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	2 (% 12,5)	2 (% 20,0)	0,055

**Tablo 3.** Gruplara göre olguların sigara tüketim durumları

	<b>Grup I</b> (n=28)	<b>Grup II</b> (n=8)	<b>Grup III</b> (n=16)	<b>Grup IV</b> (n=10)	<b>p-değeri</b>
<b>(paket/gün)</b>	1,5±0,5	2,1±0,3	2,1±0,3	2,3±0,6	<0,001
<b>(yıl)</b>	29,8±6,4	40,4±5,3	32,6±5,2	31,1±5,4	0,003
<b>(paket/yıl)</b>	47,1±21,4	84,5±6,7	68,9±12,8	70,4±18,3	<0,001

Grup 4: İkinci nöks pnömotoraks sonrası cerrahi operasyon uygulanan hastalardı. Hastaların % 45'i Grup 1, % 13' ü Grup 2, % 26' sı Grup 3 ve % 16' sı Grup 4'e dâhil edildi. Hastaların % 58' i (n: 36) tüp torakostomi ya da tüp torakostomi+plörodezis ile % 42' si (n: 26) cerrahi yöntemlerle tedavi edildi. Cerrahi gerektiren hastaların % 7,69' u (n: 2) uzamış hava kaçağı nedeni ile % 92,3' ü (n: 24) 1. ve 2. nöks pnömotoraks nedeni ile opere edildiler.

Hastaların acil servise en sık başvuru şikâyeti nefes darlığı (% 70,9), göğüs ağrısı (% 22,6) ve öksürük (% 6,5) idi. Hastaların gruplara göre başvuru şikâyetleri dağılımı Tablo-2'de özetlenmiştir. Gruplar arasında göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuruda bulunanların oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p=0,008), Grup I ve III'e göre Grup IV'te göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuruda bulunma oranı daha yüksek idi (p=0,010 ve p=0,013). Gruplar arasında nefes darlığı şikâyeti ile başvuruda bulunanların oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p<0,001), Grup I, II ve III'e göre Grup IV'te nefes darlığı şikâyeti ile başvuruda bulunma oranı daha düşüktü (p<0,001; p<0,001 ve p=0,051) (Tablo 2).

Gruplar arasında günlük tüketilen ortalama sigara paket sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Gruplar arasında ortalama sigara içme süreleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,003). Gruplar arasında sigara paket/yıl ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001) (Tablo 3).

Hastaların ortalama hastanede kalış süresi 10 gün (3-17) idi (Tablo 4). Gruplar arasında medyan hastanede kalış süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001).

## TARTIŞMA

PSP daha çok uzun, zayıf, genç, erkeklerde görülürken SSP orta ve ileri yaştaki hastalarda görülür (13). SSP insidansı erkekler için 6.3/100.000, kadınlar için 1.2/100.000'dir. SSP'nin pik insidansı genel popülasyondaki kronik akciğer hastalığının pik insidansına paralel olarak 60 yaşın üzerindeki kişilerde görülür (1, 11). Çalışmamızda hastaların % 87,1'i (n: 54) erkek, % 12,9'u (n: 8) kadın, erkek/kadın oranımız 6,75 ve tüm hastalarımızın ortalama yaşları 61,4±11,3 yıl idi. Bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyet dağılımı

literatür ile uyumludur.

Bazı yayınlarda pnömotoraksın sağda daha sık görüldüğü ifade edilirken bazılarında sağ ve sol arasında fark bulunmamıştır (10). Bizim çalışmamızda hastaların % 67,7'sinde pnömotoraksın yönü sağ ve % 32,3'ünde sol taraf olarak saptandı.

Sigara, KOAH etiolojisinde rol oynayan bilinen en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigaranın akciğer üzerindeki etkileri, içilen sigara miktarı ve süresi ile doğru orantılıdır. SSP'nin gelişiminde sigara hava yollarında inflamasyona neden olur. Yapılan bir çalışmada sigara içmeyenlerle günde 1 ile 12 adet (hafif içici) sigara içen erkekler karşılaştırıldığında pnömotoraks riskinin sigara içenlerde 7 kat arttığı gösterilmiştir (19). Bu oranın günlük 13-22 adet (orta içici) sigara içenlerde 21 kat, 22'den fazla (ağır içici) içenlerde ise 102 kat arttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada bu oran kadınlarda ise sırasıyla 4, 14, 68'dir (19). SSP nöksü için risk faktörleri yaş, akciğer fibrozisi ve amfizemi kapsamaktadır (20). Çalışmamıza dâhil olan hastalarda sigara içimi arttıkça pnömotoraks gelişimi ve nöks oranları, hastanede yatış süreleri ve ek cerrahi tedaviye gereksinimin arttığı saptanmıştır. Bu nedenle pnömotoraks gelişiminden sonra hastalar sigaranın bırakılmasına yönlendirilmelidirler.

SSP'li hastalar altta yatan akciğer hastalığına bağlı olarak genellikle düşük respiratuvar rezerve sahiptirler. Hastalık solunum seslerinde hafif azalmadan ciddi solunum yetmezliğine kadar değişen semptomlarla kendini gösterir (19). Hastalar acil servise en sık nefes darlığı, göğüs ağrısı ve öksürük şikâyeti ile başvurular. KOAH'lı bir hastada solunum sıkıntısında artma ve tek taraflı göğüs ağrısında pnömotoraks olabileceği düşünülmelidir. Bu hastalarda pnömotoraks küçük olsa bile altta yatan hastalığa bağlı olarak ciddi solunum sıkıntısı görülmektedir (20). Bizim çalışmamıza dâhil olan hastalar en sık nefes darlığı şikâyeti (% 70,9) ile acil servise başvurmuştu. Nefes darlığının daha sık görülmesi altta yatan akciğer hastalığına bağlanmıştır. KOAH'lı hastalarda artan nefes darlığında acil servislere pnömotorakstan şüphelenmek, erken tanı ve tedavi açısından çok önemlidir.

KOAH'lı bir hastada pnömotoraks insidansı yılda yaklaşık 26/100.000'dir (7). KOAH'lı hastalarda her pnömotoraks atağının mortaliteyi 4 kat arttırabileceği bildirilmektedir (21). Yüksek mortalite oranı taşımaları nedeniyle acil teşhis ve tedavi gerektirirler. Spontan pnömotoraks tedavisinde amaç; plevral boşlukta biriken havanın boşaltılması ve buna bağlı olarak akciğerin reekspansiyonunun sağlanması, ayrıca nöksün önlenmesidir. Uygulanan tedavi seçenekleri gözlem, oksijen verilmesi, iğne aspirasyonu, katater takılması, tüp torakostomi, plörodezis, torakoskopi ve torakotomidir (22). Tüp torakostomi yaygın kullanılan bir tedavi metodu olup en uygun tedavi yaklaşımı tartışmalıdır (23). Eğer plörodezis yapılmaz ise hastaların % 40-50'sinde tekrar pnömotoraks atağı görülmektedir (24). Tüp torakostomi ve kapalı sualtı drenajı uygulandıktan sonra akciğer ekspansiyonunun

**Tablo 4.** Gruplara göre olguların hastanede yatış süreleri

	<b>Olgu sayısı</b>	<b>Hastanede yatış süresi (gün) (min-max)</b>
<b>Grup I</b>	28	5 (3-13)
<b>Grup II</b>	8	12,5 (6-17)
<b>Grup III</b>	16	15 (10-17)
<b>Grup IV</b>	10	13 (6-17)
<b>p-değeri</b>		<b>&lt;0,001</b>

gecikmesi, hava kaçağının uzaması durumlarında torakoskopi veya torakotomi ile toraks içinin eksplorasyonu gereksinimi vardır. Çalışmamızdaki tüm hastalardaki ilk tedavi basamağını öncelikle tüp torakostomi ve kapalı su altı drenajı uygulaması oluşturmuştur. İlk pnömotoraks atağındaki operasyon endikasyonu uzamış hava kaçağıdır. KOAH'lı hastalarda akciğer reekspansiyonu sağlandığı takdirde hava kaçağı uzun sürse dahi cerrahi kararı vermekte acele edilmemelidir. Pek çok yazar, özellikle SSP'ta hava kaçağının on gün, hatta daha fazla sürebileceğini ve belirgin cerrahi risk nedeniyle tüp torakostomiye PSP'lı vakalardan daha fazla bir süre devam edilmesini önermektedirler (24). Zira akciğerde kronik hastalık mevcuttur ve bu hastalarda postoperatif dönemde komplikasyon gelişme ihtimali de daha fazladır. Eğer intraplevral boşluk yeterli bir şekilde drene edilir ve akciğer yeniden ekspansiyon olursa, genellikle hava kaçağı bir-iki hafta içinde durabilmektedir. Çalışmamızda 2 hasta uzamış hava kaçağı nedeni ile cerrahi olarak tedavi edilmişlerdir.

Göğüs tüpünden hava kaçağı olan ve/veya akciğeri ekspansiyon olmayan hastaların göğüs tüplerine negatif basınç uygulanarak akciğer reekspansiyonu desteklenmelidir. Akciğerin ekspansiyon olduğu fakat hava kaçağının uzun sürdüğü durumlarda, hastaları hem hastane enfeksiyonlarından korumak hem de hastayı taburcu edip ayaktan takibini sağlayabilmek için göğüs tüpünün ucuna takılabilen Heimlich valvi faydalı olabilir. Guo ve arkadaşları SSP'li hastalarda nüks oranını % 26-50 olarak bildirmiştir. 100 vakalık SSP' lı seride ise nüks % 15 olarak bulunmuş (25). Bir diğer çalışmada ise PSP'da nüks oranı % 28-34 iken, SSP'da nüks oranı % 30-48 olarak bildirilmiştir (9). SSP nüksü için risk faktörleri yaş, akciğer fibrozisi ve amfizemi kapsamaktadır (20). İlk ataktan sonra nüks görülme sıklığı fazla olduğu için nükslerin azaltılması için ilk atakta ya da operasyon uygulanamayacak durumdaki yaşlı KOAH'lı hastalarda, ve ayrıca nüks gelişen vakalarda cerrahiden uzaklaşmak için kimyasal plörodez uygulanabilir. Bu amaçla ajan olarak otolog kan, talk pudra ve "talk slurry" (sulandırılmış talk) kullanılmaktadır. Çalışma hastalarımızda Göğüs cerrahi kliniğimizde nükslerin önlenmesi amacıyla sulandırılmış talk kullanılmıştır. Fakat en etkili ajan olarak kullanılan talkta bile nüks oranı % 8 olarak bildirilmiştir (10). Kimyasal plörodez, nüksü önleme yanında hava kaçağının uzun sürdüğü durumlarda kaçağın azaltılması ve kesilmesi açısından da faydalı olabilir. Çalışmamızda grup 2 hastalar (n: 8) ileri

cerrahi prosedürü gerektirmeden tüp torakostomi ve plörodezis ile tedavi edilmişlerdir.

Plörodezis uygulanmaması halinde hastaların % 40-50'sinde pnömotoraks nüks etmektedir (26). Schoenenberger ve ark. SSP'de % 34 oranında uzamış hava kaçağı nedeniyle operasyon gerektiğini bildirmişlerdir (27). Çalışmamızda da plörodezis yapılmayan % 42 hastaya (n: 26) nüks ve uzamış hava kaçağı nedeni ile cerrahi operasyon uygulanmıştır. Cerrahide, video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ve torakotomi uygulanmaktadır. VATS'ın özellikle PSP'lı hastalarda açık cerrahiye göre avantajları olsa da özellikle KOAH'lı hastalarda tek akciğer ventilasyonunun sıkıntı yaratabilmesi, kullanılan stapler hattında parankim açılması ve buna bağlı hava kaçağı, doku travması ve plevral yapışıklık oluşumunun daha az olması ve nüks oranının da daha fazla olması gibi nedenlerle açık cerrahi tercih edilebilmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın % 32'sine (n:26) (grup 3 ve 4) uzamış hava kaçağı ve nüks pnömotoraks nedeni ile açık cerrahi işlem uygulandı.

## SONUÇ

Sigara içiminin yaygın olduğu ülkemizde KOAH'a bağlı spontan pnömotoraks acil servislerde sık görülen, yüksek mortalite ve morbidite oranı taşımaları nedeniyle de acil teşhis ve tedavi gerektiren bir hastalıktır. KOAH'lı hastalarda artan nefes darlığında acil servislerde pnömotorakstan şüphelenmek, erken tanı ve tedavi açısından çok önemlidir. Hastalarda sigara tüketiminin pnömotoraks gelişimine ve nüks oranlarının artmasına zemin hazırladığı, sigara içimi arttıkça hastaların hastanede yatış süreleri ve ek cerrahi tedaviye gereksiniminin arttığı görülmüştür. İleri yaş ve primer akciğer hastalığına bağlı düşük solunum rezervi nedeniyle artmış operatif riske sahip olan SSP'li hastalarda tüp torakostomi ilk seçenek olarak düşünülmeli, ameliyat edilemeyen hastalar için tıbbi plörodez uygulanmalı ya da bir Heimlich valfi ile ayaktan takip edilmelidir. Tekrar eden pnömotoraks, uzamış hava kaçağı ve ekspansiyon problemi olan olgularda ek cerrahi işlem yapılmalıdır. Bu hastaların tedavisi planlanırken hastanın genel durumu, pnömotoraksın ilk veya nüks olması ve altta yatan akciğer hastalığının göz önünde bulundurulmasının gerekli olduğu kanaatindeyiz.

## Çıkar çatışması

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Primrose WR. Spontaneous pneumothorax: a retrospective review of etiology; pathogenesis, and management. Scott Med J. 1984; 29:15-20.
2. Beauchamp G, Ouellette D. Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum. In: Patterson G.A., Cooper J.D., Deslauries J (et al.) (eds). Pearson's's Thoracic&Esophageal Surgery. Philadelphia: Elsevier 2008:1094- 1107
3. Durceylan E, İliklerden Mergan D. Spontan Pnömotoraksta Klinik Deneyimlerimiz. Osmangazi Tıp Dergisi, 41(2):147-152, 2019

4. Bradley M, Williams C, Walshaw MJ. The value of routine expiratory chest films in the diagnosis of pneumothorax. *Arch Emerg Med* 1991; 8: 115-6.
5. Bozkurt S, Tokur M, Okumuş M, Kahraman H, Özkan F, Tabur A. Spontan pnömotoraks oluşumunda meteorolojik değişikliklerin rolü ve hastaların klinik özellikleri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2013;21(1):95-99
6. Light RW, O'Hara VS, Moritz TE, et al. Intrapleural tetracycline for the prevention of recurrent spontaneous pneumothorax. Results of a department of veterans affairs cooperative study. *JAMA* 1990; 264: 2224-2230
7. De Hoyos A, Fry AW. Pneumothorax. In Shields TW, LoCicero III J, Reed CE, Feins RH, ed. *General Thoracic Surgery*, Vol. 1, 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 739-61
8. Fry WA, Paape K. Pneumothorax. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. *General thoracic surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 794-805
9. Tokat AO, Karasu S, Özkan M, Kısacık E, Çakmak H. Sekonder spontan pnömotoraks: Etiyoloji ve tedavi yöntemleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2010; 63(4): 111-3.
10. Türkyılmaz A, Erdem AF, Aydın Y, Çinici Ö, Eroğlu A. Sekonder spontan pnömotoraksta tedavi: 100 olguluk tecrübe. *The Eurasian Journal of Medicine* 2007;39: 97-102.
11. Weston J. A, Kim A, Spontaneous Pneumothorax. *Emergency General Surgery*, pp.357-365, January 2019
12. Erişim Adresi: <http://www.toraks.org.tr/kisokulu.php?pid=73> Erişim Tarihi 01.09.2019
13. Kuzucu A, Soysal O, Ulutaş H. Optimal timing for surgical treatment to prevent recurrence of spontaneous pneumothorax. *Surg Today* 2006; 36: 865-868
14. Lippert HL, Lund O, Blegvad S, Larsen HV. Independent risk factor for cumulative recurrence rate after first spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 1991;4: 3 24-31. 6.
15. Bense L, Eklund G, Wiman LG. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest*. 1987;92: 1009-12.
16. Price D, Duerden M. Chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ*. 2003; 17: 1046-7
17. Demirtaş N, Kutlu R. Sigaranın akciğer yaşı ve solunum fonksiyon testleri üzerine olan etkisi. *Cukurova Medical Journal*. Yıl 2018, Cilt 43, Sayı 1, Sayfalar 155-163.
18. De Hoyos A, Fry AW. Pneumothorax. In Shields TW, LoCicero III J, Reed CE, Feins RH, ed. *General Thoracic Surgery*, Vol. 1, 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams and Wilkins; 2009:739-61.
19. Light RW. Management of spontaneous pneumothorax. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148:245-8.
20. Videm V, Pillgram-Larsen J, Ellingsen O, et al. Spontaneous pneumothorax in chronic obstructive pulmonary disease: complications, treatment and recurrences. *Eur J Respir Dis* 1987;71: 365-371.
21. Williams-Johnson J, Williams EW, Hart N, et al. Simultaneous spontaneous bilateral pneumothoraces in an asthmatic. *West Indian Med J*. 2008; 57: 508-10.
22. Yalçınkaya İ, Er M. Primer spontan pnömotoraks olgularında tedavi stratejisi. *GKDC Dergisi*. 1997;5: 359-63.
23. Soulsby T. British Thoracic Society guidelines for the management of spontaneous pneumothorax: do we comply with them, and do they work? *J Accid Emerg Med*. 1998;15: 317-21.
24. Gürsoy S, Yazgan S, Yapucu M.U, ve ark. Cerrahi tedavi uygulanan spontan pnömotorakslı olguların analizi. *Solunum Hastalıkları*. 2003; 14: 46-51
25. Guo Y, Xie C, Rodriguez RM, Light RW. Factors related to the recurrence of spontaneous pneumothorax. *Respirology*. 2005; 10: 378-84.
26. Çağırıcı U, Şahin B, Çakan A, Kayabaş H, Buduneli T. Autologous blood patch pleurodesis in spontaneous pneumothorax with persistent air leak. *Scand Cardiovasc J* 1998;32(2):75-8.
27. Schoenenberger RA, Haefeli WE, Weiss P, et al. Timing of invasive procedures in therapy for primary and secondary spontaneous pneumothorax. *Arch Surg*. 1991;126(6):764-6.



# Specific Array-CGH Design and Application in Skeletal Dysplasia

## İskelet Displazilerine Özgü Array-CGH Dizaynı ve Uygulaması

Aydın H, Kalaycı Yiğın A, Özdemir F, Seven M

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ABSTRACT

*Skeletal dysplasia (SD) and associated disorders classified 42 groups and 436 defined diseases. Totally 364 genes are associated with SD. The design of high-resolution array-CGH allows research to be done with advanced technology in the genetic diseases that still unknown etiology and molecular basis. The aim of this study was to design a new high-resolution arrayCGH microchip for skeletal dysplasias. To work; Eight patients who were admitted to Cerrahpaşa Medical Faculty, Medical Genetics Department, and diagnosed as skeletal dysplasia but had no known chromosomal abnormalities, any change that can be detected by routine molecular techniques or no metabolic cause were included. We designed a microarray slight containing 14127 probes for the intronic and exonic regions of the 226 SD genes and also the 44K Array-CGH probe group that is standardized by ISCA. Data obtained from these designed array-CGH slides were evaluated with the CytoGenomics program. The investigation by this method achieved 85% success in patients. We detected copy number changes in 7 out of 8 patients. The detected changes have the possibility of being candidate genes for related syndromes. We think that the designed microarray slight will be useful for re-identifying the criteria of SD and new subgroups and also describing the candidate genes of SD with unknown etiology.*

### ÖZET

*İskelet displazileri 42 ana gruba ayrılan 436 hastalıktan oluşmaktadır. Bu hastalıklar yaklaşık 364 genin bir veya birkaçı ile ilişkilendirilmektedir. Yüksek rezolüsyonlu array-CGH dizaynı, etiyojisi ve moleküler temelleri iyi bilinmeyen genetik hastalıklarda, ileri teknolojik araştırmaların yapılmasına olanak sağlamaktadır.*

*Bu çalışma için iskelet displazilerine özgü yüksek rezolüsyonlu yeni bir arrayCGH mikroçip tasarlanması amaçlandı.*

*Çalışmaya; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na başvuran ve iskelet displazisi tanısı alan, ancak etiyojisinde bilinen herhangi bir kromozomal anomali, rutin moleküler tekniklerle tespit edilebilen bir değişim veya metabolik bir neden bulunamayan 8 hasta dahil edildi.*

*Tüm genom incelemesi için ISCA tarafından tasarlanan 44K array-CGH prob grubuna ilave olarak iskelet displazilerinde tanımlanan 226 gen bölgesine özgü, ekzonik ve intronik alanları da kapsayacak şekilde 14127 adet prob kullanarak yeni bir mikroçip dizayn edildi. Tasarlanan bu array-CGH slaytlardan elde edilen veriler CytoGenomics programıyla değerlendirildi. Hazırlanan mikroçiplerle incelenen hastalarda %85 oranında başarı sağlandı. Analiz edilen 8 hastanın 7'sinde anlamlı kopya sayısı değişikliği saptandı. Belirlenen bu değişikliklerin ilişkili sendromlar için aday genler olabileceği, bu tasarımın modifiye şekilleriyle iskelet displazisi tanı kriterlerinin yeniden belirlenebileceği, yeni alt tiplendirmelere yol gösterebileceği ve etiyojisi bilinmeyen displazilerin moleküler temellerinin açıklanmasına imkan sağlayabileceği düşünülmektedir.*

### Key Words:

*Skeletal Dysplasia,  
Array-CGH,  
Design of Microarray.*

### Anahtar Kelimeler:

*İskelet Displazisi,  
Array-CGH,  
Mikroarray Dizaynı.*

## GİRİŞ

İskelet displazisi (İD); kemik ve kıkırdığın şekil, boyut ve yoğunluk değişimini içeren; genetik nedenlerle ekstremiteler, göğüs, kafatası ve vertebra gibi iskeleti oluşturan yapıların anormal gelişimiyle karakterize heterojen bir hastalık grubudur (1). 3000 ila 6000'de 1 görüldüğü tahmin edilmekte ve perinatal ölümlerin %0,9'unun İD'lerinden kaynaklandığı bildirilmektedir (2,3).

İD, Uluslararası İskelet displazisi Derneği (ISDS) tarafından klinik, moleküler, biyokimyasal ve/veya radyolojik kriterlere göre 436 hastalıktan oluşan 42 gruba ayrılmıştır. Bunlarla ilişkili bir veya birden fazla

genin içinde yer aldığı toplam 364 farklı gen tanımlanmıştır. Moleküler çalışmalarla belirlenen değişimler genellikle patojenik, olası patojenik, klinik önemi bilinmeyen ya da hastalığa neden olduğu bilinmeyen varyantlar olarak sınıflandırılmaktadır (4).

İnsan genom projesinin sağladığı gelişmeler sayesinde iskelet displazileri daha kolay anlaşılır hale gelmiştir. Gelişen teknoloji ile iskelet gelişimi, büyümesi ve devamını sağlayan çok sayıda genler ve yolaklar tanımlanmıştır. Genler ile klinik ve biyokimyasal sonuçlar arasında nasıl bir ilişki olduğunu tanımlayabilen temel moleküler mekanizmalar giderek daha fazla anlaşılmaktadır (5).

Received: 17.10.2019

Accepted: 24.10.2019

Correspondence: Prof. Dr. Mehmet Seven, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. Email: [mimseven@istanbul.edu.tr](mailto:mimseven@istanbul.edu.tr) Phone: +90 212 4143000-21304 Pbx: +90 212 4143184

Cite this article as: Aydın H, Kalaycı Yiğın A, Özdemir F, Seven M. Specific Array-CGH Design and Application in Skeletal Dysplasia. Phnx Med J. 2019;1(1):26-30.

Array Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (CGH), submikroskopik DNA kopya sayısı değişikliklerini haritalama ve tespit olanağı sağlayan yüksek çözünürlükte gelişmiş bir teknolojidir. Array-CGH düzenli bir sıra ve boyutta yerleştirilen problemlerle genomdaki çok küçük değişimlerin tespitine imkan sağlamaktadır. Array-CGH, tasarım ve üretime bağlı olarak farklılık gösterirken, tüm genom analizlerine olanak sağlayabilen bir yöntemdir. Aday gen araştırmalarına da tartışılmaz katkılar sağlamaktadır. Array-CGH moleküler etiyojisi bilinmeyen bozukluklarda tüm genom incelemelerinde ilk basamak olarak kullanılabilir bir yöntemdir. Ayrıca moleküler etiyojisi bilinen hastalıklarda, ilgili genin nükleotid dizisi incelenmesine rağmen, herhangi bir değişiklik tespit edilemediği durumlarda da ilk basamak olarak kullanılabilir (6,7).

Bu çalışmada; İD ile ilgili olduğu düşünülen genomik bölgeleri yüksek rezolüsyonlu tek bir slaytta toplayarak hastalığın etiyojisinin belirlenmesine yönelik çalışmalara imkan sağlanması, embriyolojik olarak kemik ve kırıldak gelişiminde etkili olan genomik bölgelerin belirlenmesine katkıda bulunulması, heterojen ve dört yüzden fazla alt tipi belirlenmiş olan İD'li hastalarda olası mikrodelsiyon veya duplikasyon gibi yeniden düzenlenmelerin klinik bulgularla ilişkilendirilmesi ve İD'lerin alt tipleriyle ilişkili submikroskopik değişikliklerin tespiti durumunda bu hastalıkla ilişkili yeni genlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL METOD

Çalışma grubu, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Genetik Polikliniğinde İD tanısı konularak izlenen hastalar arasından seçilerek oluşturuldu. Hasta grubuna etiyojisinde bilinen herhangi bir moleküler değişim bulunmayan vakalar dahil edildi. Çalışmaya alınacak hastalar, detaylı öykü, fizik muayene, radyolojik görüntülemeler, biyokimyasal ve metabolik testler ile moleküler analizler yapıldıktan sonra belirlendi. Bu hastalar arasından iskelet anomalisi olmayan veya bilinen genin incelenmesi tamamlanmayanlar ve İD içermeyip multipl konjenital anomalisi olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Tüm İD'li hastalara karyotip analizi yapıldı. Herhangi bir kromozomal anomali saptanan hastalar ve doğumsal metabolik bozukluklara bağlı oluşan İD'li vakalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu amaçla hastalara idrarda organik asit ve kanda amino asit analizi ile metabolik testler yapıldı. Değerlendirmeler sonucunda 6'sı erkek, 2'si kız olmak üzere toplam 8 hasta çalışıldı.

Tüm hasta ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı. Hastalardan örnek alım ve analiz çalışmalarına etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

## İskelet Displazilerine Özgü Yüksek Rezolüsyonlu Array-CGH Tasarımı

ISDS tarafından İD ile ilişkilendirilmiş 226 gen bölgesiyle birlikte Uluslararası Sitogenetik Array Standardizasyon Grubu (ISCA) tarafından belirlenen kromozomal bölgelerin de incelenmesini sağlayabilecek şekilde tüm genomu tarayan, lokusa özgü tasarım olanağı sunan gelişmiş teknolojiler kullanılarak Array-CGH slayt tasarımı yapıldı. Yüksek özgüllükte eşleşmeye olanak sağlayan 60 mer problemler içeren, isteğe bağlı tasarım yapılmasına olanak sunan Agilent Inc. tarafından üretilen "SurePrint G3 Custom CGH, 8x60K" slaytı ile çalışma yapıldı. Prob dizaynı için [earray.chem.agilent.com/earray](http://earray.chem.agilent.com/earray) mikroarray programı kullanıldı. Programın kullanımımıza sunduğu problemler, ilgili lokusları kapsayan 200–500 bç aralığında olacak şekilde, yüksek rezolüsyonlu bir mikroçip üzerine yerleştirildi. Böylece hassas (zoom-in) incelemeye olanak sunan bir slayt hazırlanmış oldu. Analizde sinyal kirliliği oluşmaması ve değerlendirmenin güvenli aralıkta yapılabilmesi için prob yerleşimi, sinyal log<sub>2</sub> değeri -1 ve +1 aralığında olacak şekilde tasarlandı. İD için belirlenen 226 gen bölgesini incelemek amacıyla ilgili genlerin ekzonik ve intronik alanlarını kapsayan 14127 prob kullanıldı. ISCA'nın tanımladığı 44000 adet prob, incelediğimiz lokuslar dışında olabilecek kopya sayısı değişimlerini (CNV) yakalayabilmek amacıyla tüm genomu kapsayacak şekilde mikroçipe ilave edildi. Tarama cihazından elde edilen prob sinyallerini sağlıklı okuyabilmesi için sistem içinden bir normalizasyon ve 5 tekrarlık bir replikasyon grubu belirlenip tasarıma dahil edildi.

UCSC genome browser aracılığıyla, tasarladığımız problemlerin hem ilgili lokuslar hem de tüm genom üzerindeki dağılımı incelendi ve prob tasarımı konfirme edildi.

Sonuç olarak, tüm genomu taramaya uygun olan 44000 proba, İD ile ilgili 226 gene özgü 14127 prob eklenerek mikroçip tasarımı tamamlandı.

## DNA izolasyonu

DNA eldesi ticari DNA izolasyon kiti (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ile gerçekleştirildi. Çalışma saflık değeri 1.7 – 1.85 arasında olan DNA örnekleriyle yapıldı.

## Array-CGH Uygulama Protokolu

Çalışma SurePrintG3 Human CGH Microarray Kit, 8x60K (Agilent Inc.) protokolundeki enzimatik yöntemle yapıldı. Enzimatik yöntemde DNA'da 200–500 bç'lik fragmanlar oluşturularak daha kolay hibridizasyon sağlanmaktadır. Çalışma protokolüne uygun şekilde sırayla enzim kesimi, işaretleme, işaretlemenin saflaştırılması, hibridizasyon ve hibridizasyon sonrası yıkama yapıldı.

**Tablo 1:** Hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları

Olgu	Fizik Muayene Bulguları	Radyolojik Bulgular	Karyotip	Metabolik testler
1	Ekstremitelerde multipl şişlik, deformasyon, hemanjiomlar	Multipl enkondrom ve punktat lezyonlar,	46, XY	N
2	Frontal çöküklük, brakisefali, dismorfik yüz	Sintelensefali, wormian kemik veya split metopik sütün	46, XY	N
3	Ağır kifoskolyoz	Hemivertebral, rotoskolyoz,	46, XX	N
4	Dismorfik yüz, kısa boy, pektus karinatum	Horizontal asetabulum, metafizyel düzensizlik, skolyoz, vertebralarda yarıklanma, ileri kemik yaşı	46, XY	N
5	Dismorfik yüz, kısa boyun	Horizontal asetabulum, pelviste "İsveç anahtarı" femur başı, coxa vara, ileri kemik yaşı,	46, XX	N
6	Makrosefali, kısa boy, mezomelik kısıklık	Spondiler ve metafizer düzensizlik, mezomelik kısıklık, gecikmiş kemik yaşı	46, XY	N
7	Dismorfik yüz, aglossi, bifid uvula, adaktili, hafif MR	Metatarsal terminal ameli, adaktili	46, XY	N
8	Dismorfik yüz, korneal opasite	Platispondili, metafizyal düzensizlik, diafizyal şekil bozukluğu, femur başında düzleşme, asetabular çatıda silinme ve pelvis restriksiyonu, serebellar vermis hipoplazisi, serebellar molar diş işareti	46, XY	N

N: Normal

### Slaytların Taranması ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Slayt, yıkama sonrası tarama için, Agilent Nukleik Asit Tarayıcı'ya yerleştirildi. Okuma profili Agilent G3 CGH 8x60K'a için ayarlandı. Analiz için elde edilen veriler Agilent CytoGenomics 1.5 programına Design dosyaları ile beraber yüklendi. Yapılan analizde amplifikasyon için temel olarak 0.4, delesyon için 0.6'nın üstü anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

#### Hastaların Bulguları

Çalışmaya, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Genetik Polikliniğinde takip edilen 2'si kız, 6'sı erkek olmak üzere, iskelet displazili toplam 8 hasta alındı. Kızların yaş ortalaması 16<sup>6/12</sup> yaş, erkek hastaların yaş ortalaması 11 yaş, tüm hastaların yaş ortalaması ise 12<sup>4/12</sup> yaş olarak hesaplandı. Hastaların en küçüğü 1<sup>6/12</sup> yaşında, en büyüğü ise 39 yaşındaydı. Her bir hastanın klinik ve laboratuvar bulgusunun bağımsız ve farklı olması nedeniyle olgular tek tek ele alınarak değerlendirildi (Tablo 1) ve örnek olarak olgu 1, 3 ve 4'e ait radyolojik bulgular Şekil 1'de sunuldu.

#### Array-CGH Bulguları

Çalışmada array-CGH protokolü uygulamasının ilk aşaması olan enzimatik kesim sonrası hasta ve referans DNA'larının jel görüntüleri kaydedildi.

Protokolün işaretleme aşamasından sonra DNA ve boya konsantrasyonları ölçümleri kullanılarak işaretleme değeri, spesifik aktivite ve ürün (yield) değerleri hesaplandı. Hesaplanan değerlerin hibridizasyon için uygun olduğuna karar verilerek çalışmaya devam edildi.

Array-CGH laboratuvar işlemleri bittikten sonra tüm olguların bir arada olduğu slayt görüntüsü ve her bir olgu için ayrı QC raporu elde edildi.

Veriler Cytogenomics 1.5 versiyonu ile analiz edildi. Maffucci sendromu tanılı 1'nolu olgunun 14q13.1 bölgesinde 302013 bç uzunluğunda 0.6 değerinde amplifikasyon, İD tanılı 3 nolu olgunun sırasıyla 3q28 ve 11q11 bölgesinde 3755 ve 82635 bç uzunluğunda - 0.9 ve -3.4 değerinde delesyon, İD tanılı 4 nolu olgunun sırayla 8p11.22, 8q24.3, 18q22.3 ve Xq21.1 bölgesinde 127265, 137335, 464417 ve 268412 bç uzunluğunda 1.15, 1.01, 0.78 ve 0.79 değerinde



**Şekil 1:** a-b) 3 no'lu olgunun fizik ve vertebral BT'de skolyoz görünümü, c) 1 no'lu olgunun sağ el grafisinde enkondrom ve punktatlar d) 4 no'lu olgunun torako-vertebral grafisinde skolyoz görünümü.

**Tablo 2:** Olgularda submikroskobik değişiklik gösteren bölgeler ve özellikleri

Olgu	Lokalizasyon	Değişim Boyutu	Band	Prob	Del/Dup
1	chr14:34618387-34920399	302013	q13.1	5	0.604464
3	chr11:55368154-55450788	82,635	q11	3	-3,433067
3	chr3:189364173-189367927	3,755	q28	4	-0,930716
4	chr8:39258894-39386158	127,265	p11.22	3	1,157281
4	chr8:145811171-145948505	137,335	q24.3	3	1,013028
4	chr18:68784844-69249260	464,417	q22.3	7	0,785639
4	chrX:77395711-77664122	268,412	q21.1	5	0,791744
5	chr7:125343961-125669552	325,592	q31.33	5	-0,953419
5	chr7:143852973-144204173	351,201	q35	5	0,826954
6	chr8:39258894-39386158	127,265	p11.22	3	-5,718045
6	chr10:46984913-47590995	606,083	q11.22	5	0,837165
6	chr15:20686196-22173977	1,487,782	q11.1 - q11.2	3	1,118392
7	chr3:189364173-189367927	3,755	q28	4	-1,155009
8	chr1:247962269-248563836	601,568	q44	11	0,752796
8	chr2:242930600-243007359	76,760	q37.3	4	-0,974070
8	chr10:46984913-47590995	606,083	q11.22	5	0,903783

\* del: delesyon (kayıp); dup: duplikasyon, (artış)

2 no'lu olguda herhangi bir değişim tespit edilmediği için tabloda yer verilmemiştir.

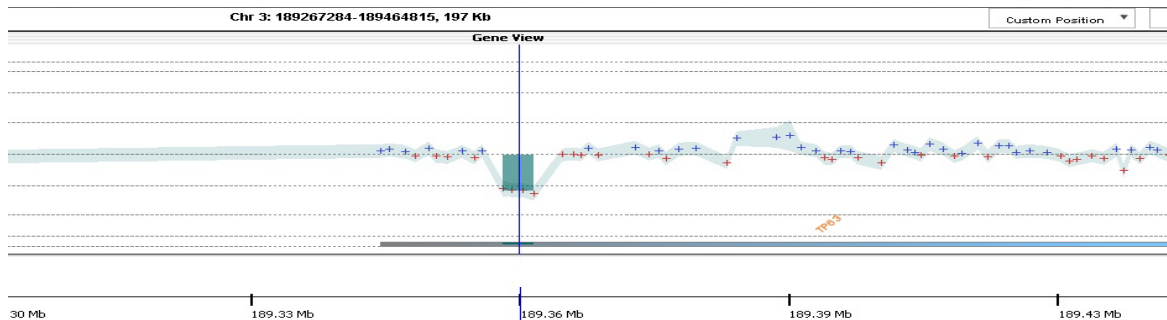
amplifikasyon, Desbuquois sendromu tanı 5'nolu olgunun 7q31.33 bölgesinde 325592 bç uzunluğunda -0.95 değerinde delesyon ve 7q35 bölgesinde 351201 bç uzunluğunda 0.82 değerinde amplifikasyon, İD tanı 6 nolu olgunun 8p11.22 bölgesinde 127265 bç uzunluğunda -5.71 değerinde delesyon ve 10q11.22, 15q11.1-q11.2 bölgesinde 606083 ve 1487782 bç uzunluğunda 0.83 ve 1.11 değerinde amplifikasyon, Aglossi-adaktile Sendromu tanı 7 nolu olgunun 3q28bölgesinde 3755 bç uzunluğunda -1.15 değerinde delesyon (Şekil 2), Joubert sendromu + İD tanı 8 nolu olgunun sırayla 1q44 ve 10q11.22 bölgesinde 601568 ve 606083 bç uzunluğunda 0.75 ve 0.90 değerinde amplifikasyon, ayrıca 2q37.3 bölgesinde 76760 bç uzunluğunda -0.97 değerinde delesyon olduğu saptandı. 2 nolu olguda ise herhangi bir değişim tespit edilmedi. Analiz verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

İD için ISDS tarafından sınıflama yapılmasına rağmen tanı kriterlerinin belirlenmesi oldukça zordur. İD'nde klinik ve radyolojik bulguların birbirine benzemesi

nedeniyle en sağlıklı bilgi moleküler tanı yöntemleriyle elde edilmektedir. İD'lerin çoğunda ilişkili genler tanımlanmış, ilişkisi bilinmeyen genlerle ilgili moleküler çalışmalara devam edilmektedir (4). Etiyolojisi bilinmeyen bu tip İD'leri için günümüzde tüm ekzom sekanslama (WES), klinik ekzom (CES) ve İD'lerine özgü gen panelleri yeni nesil dizileme (NGS) gibi gelişmiş yöntemlerle tanı konulmaya çalışılmaktadır (8).

Akondroplazi, Apert Sendromu gibi İD vakalarında tek nükleotid değişimleri rol oynarken, epifizyal displazi olgularında mikrodelesyon ve mikroduplikasyon gibi mutasyonlar hastalığa neden olabilmektedir (9, 10). Kopya sayısı varyasyonları (CNV) DNA'nın bazı bölgelerinin kopya sayısındaki polimorfik farklılıklardır. Bu değişiklikler, 1 kilobazdan 10'larca megabaza uzayabilen DNA bölgeleri olup, tüm genoma dağılmış halde bulunurlar. Patolojik kopya sayısı değişiklikleri ise delesyon veya duplikasyon şeklinde olabilmektedir. Yapısal varyasyonlar genelde birçok geni ve bu genlerin anlatımını düzenleyen bölgeleri etkileyebilir. Ayrıca genomun bazı bölgelerinde



**Şekil 2:** 7 no'lu olguda tespit edilen delesyon görüntüsü.

belirgin bir fenotipe yol açmadıkları gibi bazen de gen dozajını ve anlatımını olumsuz etkileyebilirler. Bu etkileşim sonucunda, tek başlarına ya da başka genetik ve çevresel faktörlerle birlikte hastalık nedeni olabilmektedirler (6,7,11).

El-Gharbawy AH ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kleidokranial dizostozis ve hipofosfatazyalı bir olguda *RUNX2* geninin nükleotid dizi analizinde herhangi bir değişim bulunamamış, yüksek rezolüsyonlu array-CGH analizinde ise *RUNX2* geninin C-terminal kısmında mikrodelesyon olduğu tespit edilmiştir (12). Bu çalışma etiyojisi bilinmeyen olgularda öncelikli olarak mikrodelesyon/mikroduplicasyon araştırılması gerektiğine ve tasarladığımız slaytın önemine işaret etmektedir.

Tasarlanan bu yeni mikroçip ile analiz edilen 8 hastanın 7'sinde patojenik, klinik önemi bilinmeyen ya

da hastalığa neden olduğu düşünülmeyen varyantlar tespit edildi. Bir hastada ise herhangi bir değişiklik tespit edilmedi. Elde ettiğimiz veriler ışığında, tüm genom ve lokusa özgü prob grubları içermesi nedeniyle yeni tasarladığımız array-CGH mikroçip, moleküler etiyojisi saptanamamış iskelet displazilerinde ilk basamak tarama yöntemi olarak kullanıma uygun hale getirildi. Bu çalışmada, elde edilen verilerle tasarladığımız bu yeni mikroçipin güvenli bir şekilde kullanılabileceği gösterildi.

Elde edilen sonuçlara göre literatürde “zoom-in” ya da “high resolution” array-CGH olarak da geçen bu lokusa özgü mikroçip tasarımının yeni nesil dizileme tekniklerinden önce maliyeti düşürmesi nedeniyle ön tarama yöntemi olarak hem araştırma hem de rutin amaçla kullanılabileceği düşünülmektedir.

#### Çıkar çatışması

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

#### Teşekkür

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 15497.

#### KAYNAKLAR

1. Urist M.R., Fundamental and Clinical Bone Physiology, Philadelphia: J.B. Lippincott, 1980.
2. Rasmussen S.A., Bieber F.R., et al., Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. Am J Med Genet. 1996; 61: 49–58.
3. Doray B., Favre R., et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasia: A report of 47 cases. Ann Genet. 2000; 43: 163–169.
4. K. A. Geister and S. A. Camper, “Advances in skeletal dysplasia genetics,” Annual Review of Genomics and Human Genetics 2015; vol. 16, pp. 199–227.
5. Savarirayan R., Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 2002; 16 (3): 547–560.
6. Lupski J.R., Stankiewicz P., Genomic Disorders, The Genomic Basis of Disease. Humana Press, 2006; Part 27: 389-400.
7. Jao-Shwann L., Shimojima K., Yamamoto T., Application of Array-based Comparative Genome Hybridization in Children with Developmental Delay or Mental Retardation. Pediatr Neonatol., 2008; 49 (6): 213–217.
8. Sung Yoon Cho, Dong-Kyu Jin. Guidelines for genetic skeletal dysplasia for pediatricians. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2015;20:187-191.
9. Francomano C.A., Achondroplasia. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-1998 Oct 12 [updated 2006 Jan 09].
10. Kannu P., Oei P., Slater H.R., Khammy O., Aftimos S., Epiphyseal dysplasia and other skeletal anomalies in a patient with the 6p25 microdeletion syndrome. Am J Med Genet Part A 2006; 140A: 1955–1959.
11. Stevenson R.E., Hall J.G., Skeletal Dysplasia. In: Human Malformations and Related Anomalies., 2nd Eds, Chapter 22, 2006; 997-1020.
12. El-Gharbawy A.H., Peeden J.N., Lachman R.S., Graham J.M., Moore S.R., Rimoïn D.L., Severe cleidocranial dysplasia and hypophosphatasia in a child with microdeletion of the C-terminal region of *RUNX2*. Am J Med Genet A. 2010 Jan; 152A (1): 169-74.

# Contribution of Turkish Articles About Emergency Medicine to The International Literature

Türkiye’de Acil Tıp Alanında Yayınlanmış Makalelerin Dünya Tıp Literatürüne Katkısının Analizi

Kuşku Kıyak S<sup>1</sup>, Akdeniz YS<sup>2</sup>, Ozturk M<sup>3</sup>, Kıyak OG<sup>4</sup>, Ipekçi A<sup>2</sup>, Aydın Y<sup>5</sup>, İkizceli I<sup>2</sup>

1-Sağlık Bakanlığı Fehime Faik Kocagöz Devlet Hastanesi, Söke, Aydın, Türkiye. 2-İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. 3-Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Uygulama ve Araştırma Merkezi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. 4-Sağlık Bakanlığı, Çırpı Aile Sağlığı Merkezi, Bayındır, İzmir, Türkiye. 5-Sağlık Bakanlığı Silivri Devlet Hastanesi, Acil Servis, Edirne, Türkiye.

## ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to present characteristics of internationally published articles about emergency medicine originating from Turkey between 2002-2012 years.

**Methods:** For our evaluation, all articles about emergency medicine published in Science Citation Index and Science Citation Index Expanded between 2002-2012 years were included. The articles were categorized according to subjects, hospitals, departments, years. The International Scientific Indexing Web of Knowledge was searched for all articles.

**Results:** A total of 1812 articles were included. Of all articles, 64,3% (n=1165) were published in the last five years. Publications in the last five years were detected to increase at a rate of 4,6% per year. 78,1% (n=1416) of the articles were published in non-Emergency Medicine journals. “Turkish Clinics” journal in the non-Emergency Medicine journals group, with 46 articles, and the “Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery” in the Emergency Medicine group, with 134 articles, were the preferred journals. The most popular subjects were trauma, at 14,7% (n=266), followed by emergency medicine and management, at 14% (n=253).

**Conclusion:** Significant publication growth was detected related to the development of Emergency Medicine in Turkey. The preference of non-Emergency Medicine journals, trauma as the most popular subject, and the effect of university hospitals were the interesting results of this study. The low number of multicenter trials and published articles in high impact factor journals have led us to consider the importance of publication quality, which requires additional effort.

## ÖZET

**Amaç:** Türkiye’de Acil Tıp alanında uluslararası literatürde yayınlanmış bilimsel çalışmaların genel karakteristik özelliklerini ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Değerlendirme için ABD’de Science Citation Index ve Science Citation Index Expanded’da 2002-2012 yılları arasında Acil Tıp alanında yayınlanan makaleler seçilmiştir. Seçilen makaleler konulara, hastanelere, bölümlere ve yıllara göre sınıflandırılmıştır. Araştırma bilgisayar ortamında “International Scientific Indexing Web of Knowledge” kullanılarak yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen 1812 makalenin %64,3’ünün (n=1165) son 5 yılda yayınlandığı, son beş yılda artış oranının yılda %4,6 olduğu saptandı. Tüm makalelerin %78,1’lik (n=1416) bir oranı acil tıp kategorisi dışındaki dergilerde yayınlanmıştır. Bu kategoride en popüler dergi 46 makale ile “Türkiye Klinikleri Dergisi” olurken, acil tıp kategorisinde ilk sırayı 134 makale ile “Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi” almıştır. En sık travma %14,7 (n=266) ve acil tıp ve yönetimi %14 (n=253) konularında makale gönderilmiştir.

**Sonuç:** Türk acil tıbbındaki gelişmelere paralel olarak uluslararası bilimsel yayınların sayısı da her geçen yıl katlanarak artmaktadır. Acil tıp kategorisi dışındaki dergilerin daha çok tercih edilmesi, acil tıp konulu yayınların çokluğu, üniversite hastanelerinin katkısı dikkat çekicidir. Çok merkezli ve etki faktörü yüksek dergilerde yayınlanan çalışmaların azlığı yayın sayısı kadar yayın kalitesi konusuna da önem verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

## Key Words:

Emergency Medicine, Article, Publication, Turkey.

## Anahtar Kelimeler:

Acil Tıp, Makale, Yayın, Türkiye.

## INTRODUCTION

Emergency Medicine (EM) is a branch of medicine in which life-threatening situations must be quickly recognized and rapid clinical interventions made. Emergency medicine is focused especially on the solution of urgent health problems due to pre-

hospital and hospital emergency services to improve the quality of services offered and prevent death and disability. Emergency Medicine, as a medical specialty, was born as the needs of society.

Emergency medical services, as we know, today started in 1960. First, in the United States, it has

Received: 10.10.2019

Accepted: 22.10.2019

**Correspondence:** Yonca Senem Akdeniz İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Koca Mustafa Paşa Mahallesi, Cerrahpaşa Cd. No:53, 34096 Fatih/ İSTANBUL, TÜRKİYE Email: [ysa@istanbul.edu.tr](mailto:ysa@istanbul.edu.tr) Phone: +90 5387790379

**Cite this article as:** Kuşku Kıyak S, Akdeniz YS, Ozturk M, Kıyak OG, Ipekçi A, Aydın Y, İkizceli I. Contribution of Turkish Articles About Emergency Medicine to The International Literature. Phnx Med J. 2019; 1(1): 31-37.

emerged as a separate field of expertise. In 1970, the first time the department of emergency medicine at the University of Cincinnati has been established (1). Emergency Medicine, in Turkey, despite having a history of 20 years, showed a very rapid development. In 1993 The Emergency Medicine was recognized as a separate field in Turkey. In 2015, 42 university hospitals, 27 training and research hospitals, eight affiliated training and university hospitals, 7 affiliated private and university hospitals, and 2 affiliated training and foundation university hospitals; in total, 86 emergency clinics and departments have training programs of residency for emergency medicine (1). In the current distribution, over 1000 professionals have been trained (1). More than 1000 Emergency medicine experts are working in 81 provinces (1). The number of emergency medicine professors is more than 50, and associate professors are more than 100 in Turkey (1). The scientific research in Turkey, despite the known increase in the number and nature of the data, are limited. This study aimed to present characteristics of internationally published articles about emergency medicine originating from Turkey.

## **MATERIAL AND METHOD**

Our study was designed as a retrospective observational study that did not involve human subjects and was considered exempt from informed consent. Publications about emergency medicine originated from Turkey between 1st January 2002-30th December 2012 were searched in the International Scientific Indexing (ISI) Web of Knowledge database, Science Citation Index (SCI), and Science Citation Index-Expanded (SCI-Expanded). The publications were included in the analysis only if they contained the word "emergency" in the primary author affiliation field. Two thousand articles were found, a total of 1812 articles were included, 188 articles associated with engineering were excluded.

Selected articles were classified as Training and Research Hospitals Emergency Departments, State Hospitals Emergency Medicine Clinics, University Hospitals Emergency Medicine Departments, Military Hospitals, Foundation Universities, private hospitals, and other clinics. Published articles were examined according to years; the annual growth rates were calculated. The subjects of the articles were classified under the main headings of emergency medicine toxicology, trauma, emergency medicine and management, general surgery, neurology, pulmonology, cardiology, internal medicine, obstetrics and gynecology, radiology. Number of centers participating in the study, the specialties of authors in primary and secondary author affiliation field, Turkish & foreign collaborators articles were classified in terms of clinical branches. Journals were classified as Emergency Medicine (EM) or non-Emergency

Medicine (non-EM) according to a standardized list published by Thompson Scientific Journal Citation Reports (2). According to Thompson Scientific, EM journals are considered as ones that concentrate on the science, education and clinical practice of emergency medicine' and cover the 'breadth of the specialty on trauma, pediatrics, toxicology, injury prevention and control, resuscitation and emergency medical services.' Emergency medical journals that articles were frequently published and non-emergency medicine journals, the impact factors of the journals in 2013, and the total number of publications have been identified (3). For statistical analysis of data, the Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 & Power Analysis and Sample Size (PASS) 2008 Statistical Software (Utah, USA) was used. For evaluation of the data, descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency, rate, minimum, maximum) were used.

## **RESULTS**

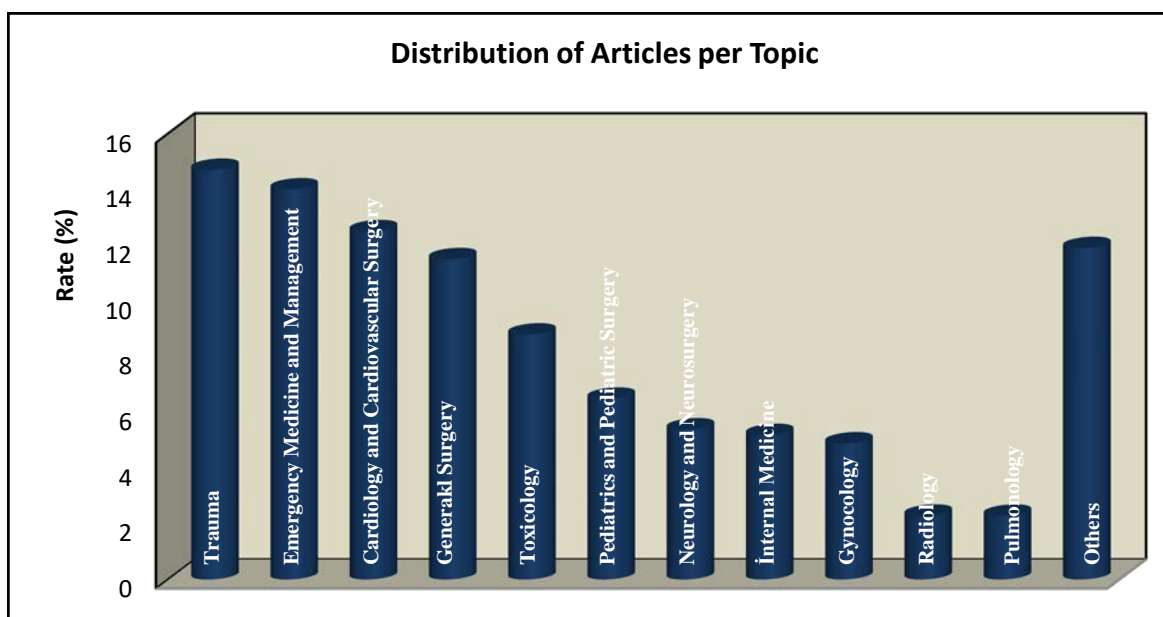
In our study 1812 articles were included. The articles were analyzed according to branches, 95,9% (n=1737) were from medical faculty, 2,9% (n=53) were from school of nursing, 0,9% (n=16) from dentistry and 0,3% (n=6) from veterinary medicine. When the articles were analyzed according to subjects, 14,7% (n=266) were about trauma, 14,0% (n=253) about emergency medicine and management, 12,5% (n=226) about cardiology and cardiovascular surgery, 11,5% (n=209) about general surgery, 8,8% (n=159) about toxicology (Graphic 1).

The distribution of published articles per year has been increasing steadily (Graphic 2). Emergency medicine publications in the last five years increased at a rate of 4,6%. The number of publications is 1165 (64,3%).

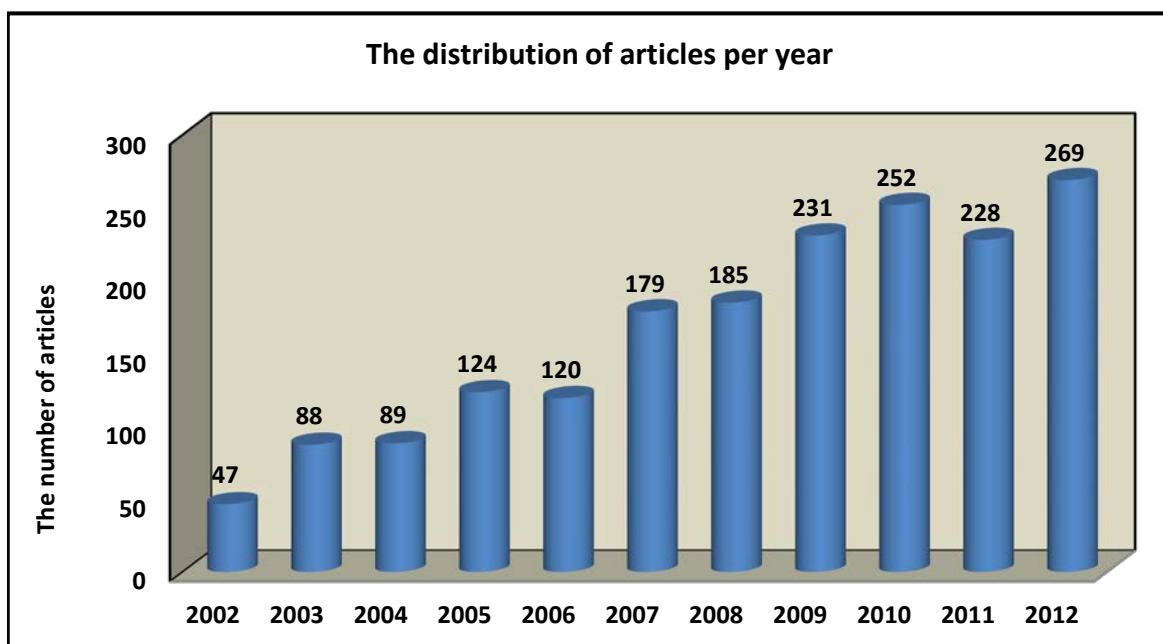
Considering the number of centers of publications 1366 publications were single centered, 446 publications were found to be multicentered. The number of authors in the publications varies between one to twenty, was found to be an average of five authors. One thousand two hundred of the authors in the first author affiliation field were from university hospitals, 101 from foundation university, 336 from research and training hospitals, 50 from state hospitals, 71 from military hospitals.

When we look at the first and second author's affiliation fields, emergency medicine ranks first with 459/364. The next closest is general surgery 210/177, then cardiology 205/189, and pediatrics 119/113 follows it, respectively.

When we look at the disciplines in the first and second author's affiliation fields, emergency medicine exceeds the other disciplines with 520 publications. Emergency medicine physicians work most frequently on emergency medicine and management, toxicology, and trauma.



Graphic 1: Distribution of articles per topic



Graphic 2: The distribution of articles per year

The distribution of publications first and second authors consisting of emergency medicine physicians per year and hospitals is below (Table 1).

Articles published in non-EM journals were 1416 (78,1%), and in EM journals were 396 (21,9%). In the EM category, the “Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery” ranks first with 134 articles. The rank was followed by “Emergency Medicine Journal” with 43 articles, “American Journal of Emergency Medicine” with 41 articles, “Hong Kong Journal of Emergency Medicine” with 39 articles, and “European Journal of Emergency Medicine” with 33 articles, respectively (Table 2).

In the non-EM journal category, “Turkish Clinics” journal ranks first with 46 articles, followed by “Advances in Therapy” with 32 articles, “Turkish Journal of Thorax and Cardiovascular Surgery” with 31 articles, “Human and Experimental Toxicology” with 27 articles (Table 3).

When we look at the Turkish-Foreign departments worked together, emergency medicine made publications most, followed by psychiatry and cardiology. When we look at the hospitals, the training and research hospitals, and state hospital researches progressively increased in the past five years, despite university and foundation university publications stayed stable.



**Table 1:** The distribution of publications first and second authors consisting of emergency medicine physicians per years and hospitals

Publications written by emergency physicians	Training and							Total
	University Hospitals	Foundation Universities	Research Hospitals	State Hospitals	Private Hospitals	Foreign Hospitals	Military Hospitals	
2002	7	0	0	0	0	0	1	8
2003	9	1	0	0	0	0	1	11
2004	21	0	1	0	0	0	1	23
2005	35	0	2	0	0	0	2	39
2006	31	0	0	0	4	0	1	36
2007	42	0	0	1	0	0	3	46
2008	40	2	2	1	2	0	0	47
2009	55	1	6	1	1	0	1	65
2010	63	5	9	4	3	2	1	87
2011	48	3	8	3	0	1	3	66
2012	59	2	16	7	0	1	7	92
<b>Total</b>	<b>410</b>	<b>14</b>	<b>44</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>21</b>	<b>520</b>

**Table 2:** Distribution of Articles per Journals Classified As Emergency Medicine Journals (Thompson Scientific 2013)

Emergency Medicine Journals	n	%	Impact Factor
Turkish J. of Trauma and Emergency Surgery	134	33,8	0,342
Emergency Medicine Journal	43	10,9	1,645
American J. of Emergency Medicine	41	10,4	1,704
Hong Kong J. of Emergency Medicine	39	9,8	0,132
European J. of Emergency Medicine	33	8,3	1,021
J. of Emergency Medicine	31	7,8	1,331
Pediatric Emergency Care	11	2,8	0,891
Annals of Emergency Medicine	9	2,3	4,285
İnjury İnt. J. of The Care And İnjured	9	2,3	1,931
Academic Emergency Medicine	4	1	1,757
J. of Emergency Nursing	4	1	0,802
Scandinavian J. of Trauma Resuscitation And Emergency Medicine	3	0,8	1,68
Resuscitation SCI	2	0,5	4,104
Emergency Medicine Australasia	2	0,5	0,993
Unfall Chirurgic	1	0,3	0,64
Others	30	7,6	
<b>Total</b>	<b>396</b>	<b>100,0</b>	

**Table 3:** Distribution of Articles per Journals Classified as Non-Emergency Medicine Journals (Thompson Scientific 2013)

Non-Emergency Medicine Journals	n	%	Impact Factor
Turkish Clinics	46	3,2	--
Advances in Therapy	32	2,3	2,125
Turkish Journal of Thorax and Cardiovascular Surgery	31	2,2	0,126
Human And Experimental Toxicology	27	1,9	1,453
Acta Chirurgica Belgica	22	1,6	0,359
Acta Neurochirurgica	22	1,6	1,546
Turkish Journal of Pediatrics	20	1,4	0,558
Bratislavske Lekarske Listy	18	1,3	0,472
Bulletin of Microbiology	18	1,3	0,611
Surgery Today	17	1,2	0,963
Heart Surgery Forum	16	1,1	0,458
Medical Journal of Trakya University	15	1,1	0,113
Others	1132	72,6	
<b>Total</b>	<b>1416</b>	<b>100,0</b>	

## DISCUSSION

Since 1998, the date of the first emergency medicine specialist graduated the number of publications in international indexes increased steadily. Yanturali et al. evaluated the internationally published articles between 1994-2004 in Turkey, and they found 84 articles (4). Ersel et al. found 422 internationally published

articles between 1994-2009, 358 of them were published in SCI-Expanded (5). Dogan evaluated 179 publications of emergency medicine professors and assistant professor about trauma between 1994-2012 and reported that the number of publications and citations about trauma had been increasing within recent years (6). Kucuk, in his study, including 528 articles published in emergency medicine between 2009-2014, reported that in the last five years, the number of articles published was higher (7). In our study, between the years 2002-2012, the number of publications in SCI-Expanded in which the first and second names of the author's specialties are emergency medicine is 520.

Especially, all publications 64.3% (n = 1165) have been made in the last 5-year period, the development of emergency medicine started maturation. Yanturali et al. showed an increase in publications in recent years and predicted that there would be a significant increase (4). Our study confirms these predictions come true. Besides, it shows that the same acceleration growth will continue. Ersel et al. also take attention on the increase after 2004 (5). This increase in the number of publications can be associated with the maturation of the departments of emergency medicine clinics and with many specialty thesis added. Besides, the increase of academic emergency medicine specialists with the objectives and priorities for emergency medicine research explains the development. The development of archiving and electronic records systems, the diagnosis be made mandatory, created a more robust database.

The effects of this success of emergency medicine publications from Turkey is mentioned in the international arena. Wilson and his colleagues investigated the characteristics of published emergency medicine articles around the world between the years 1996-2005, the number of publications from Turkey ranks 9, the annual increase of publications ratio is 7,2 and ranks 5 (8). In our study, publications in the last five years were detected to increase at a rate of 4,6% per year. The serious increase in the number of publications from Turkey shows the concrete evolution of emergency medicine in Turkey.

Analyzing the first author of the publications that work at university hospitals is 66%. Kucuk reported that publications were mostly from universities (7). The universities' leadership can be explained by more research opportunities at universities and additional effort by the academic staff of emergency medicine specialists. Especially the minimum publication requirement for associate professors, affecting the number of publications is an important motivation.

Considering publications of single or multi-centered, 75.4% of publications were single-centered, 24,6% were multi-centered in our study. Cinar and his colleagues' publication showed that

multi-centered studies have a rate of 14% (9). Thus indicates that significant improvements are needed in the quality in addition to the increase in the number of publications.

Considering all publications by subjects, trauma (14.7%), emergency medicine and management (14%), and cardiology (12.5%) rank the first three places. Trauma is the most common subject, its easily identifiable nature can explain this, and the first reference location being emergency service. Considering the first and second authors of the articles consisting of emergency medicine physicians, emergency medicine, and management (37,5%) ranks the first, followed by toxicology (19,2%) and trauma (16,7%). In Yanturali et al.'s publication, trauma is in the first place, followed by toxicology and cardiology (4). Kucuk reported that toxicology and environmental emergencies (20,45%) were the most often related issues followed by trauma and orthopedic (19,31%), general surgery (6,81%), and cardiology (6,43%), respectively (7). Ersel et al. reports that, 1/3 of the subjects is toxicology and environmental emergencies, followed by trauma-orthopedics and pharmacology-biologic markers (5). Also, in Cinar et al.'s publication, toxicology ranks the first (9). The difference in our study may have arisen from the increase of the academic emergency medicine specialists and residents and also of the increase in patients referrals, hence it is on the need for further studies in emergency medicine and management. It is interesting to note that in our country, every five scientific publication of emergency physicians is about toxicology.

An important factor for this is common in our country, the first reference place is emergency services, besides some emergency medicine physicians with a particular interest in this topic affects the frequency of publications on this subject. Based on these results, in the next years, emergency medicine specialists' aim should be to make publications in a wider range.

In our study, non-EM journals are preferred more with a rate of 78,1% (n=1416). In Cinar and his colleagues' study, the ratio is 58,7% (9). In the world, non-EM journals are preferred to 58,2% (8). The difference in our study should not be put forth with the available data, but the journals included can cover their branches' emergencies that are not interested in emergency medicine. In this case, in the Non-EM journal category, the number of articles may have been relatively more.

Overall the reason for preferring Non-EM journals could be of its multidisciplinary nature, the subjects which are of interest in another discipline are also interested in the field. Hence the emergency medicine physicians have more choices in the selection of journals.

In Kucuk's study, the publications were mostly in the "American Journal of Emergency Medicine,"

followed by the “Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery” (7). Cınar et al. mentioned that in the emergency medicine group, the publications are collected in five journals (9). “Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery” in this group (9.5%) takes the first place as its a national journal, to be broadcast in Turkish, within SCI-E (9). Also, in Ersel and his colleagues' study, the “Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery” ranks first (n=46, 10,9%) (5). In our study, also “Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery” ranks first (n=134, 7,3%). It is pleasant to have a journal from our country in the emergency medicine category indexed in the PubMed database in SCI-E. Considering the development of emergency medicine and the serious stance of emergency medicine journals, soon more journals from our country will anticipate in this category (9).

On the other hand, the low number of publications in important and high impact factor emergency journals like Annals of Emergency Medicine, Academic Emergency Medicine, Resuscitation, and Injury is engrossing. One reason for this is difficulty publishing articles in these journals, although a minority of well-designed high-quality scientific researches. Although the impact factor is causing controversy, the strongest correlation is found between published articles' methodological strength and citation of articles (9-15). Therefore, it was appropriate that there is a relationship between high impact factor journals and the quality of the broadcast.

In 2009 TÜBİTAK-ULAKBİM published "Scientific Publications Index 1981-2007 in Turkey", Turkey has taken 26th place in 45 countries (13). However, when the number of citations per publication (impact factor) is examined for these 27 years, Turkey, with an impact factor of 4.55, is 42nd of 45 countries (13). In the same report in the emergency medicine field, 193 publications were made, 329 citations are referred to them, and the impact factor is calculated as 1,70 (9-16). Although some authors say that there is a lack of evaluation power of the impact factor, it is still the most widely used evaluation criterion in measuring publication quality (16, 17). As outlined in this report, the broadcast-quality problem is not only related to emergency medicine in Turkey, which is a common problem for all disciplines. It is a multidimensional problem, including many factors as the shortage of resources allocated to scientific research.

In 2015 according to TÜBİTAK data, Turkey came 18th in the world according to the number of scholarly publications (17). Yet, the scientific impact of these publications according to their citations is well below the average of the world, the European Union (EU) and the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) countries (17). Only 20% of papers' citation impact is above the world's average (17).

There is another important issue in our country that publications usually are made for academic career. But in general, after reaching the “assistant professor” level, the publication rate goes down. Caliskan et al. reported that after getting an assistant professor degree, the rate of publications in international journals of emergency specialists in Turkey decreased (18).

## CONCLUSION

Emergency medicine research output is increasing worldwide. Publications are increasing steadily, also should aim at the high impact factor journals. Most of the articles originating from emergency medicine departments worldwide were published in Non-EM journals.

In conclusion, in a short time, Turkish Emergency Medicine has grown up and reached its goals according to the number of broadcast, but the quality remind controversial. So from now on, this rate of publication should continue, and high-quality publications must be the primary goal in the Turkish Emergency Medicine branch.

## LIMITATIONS

The most important limitation of our study is that only published journals in the ISI Web of Knowledge database are included. Although it is a large database, some articles in international journals have remained outside the scope of the study. Still, many journals in the field of emergency medicine published in national journals remain outside the scope of this study. This study presented characteristics of internationally published articles about emergency medicine originating from Turkey, the results obtained from the database include significant portion if not the entire universe, therefore does not constitute an obstacle to get an idea of the entire universe.

## Conflicts of Interest

All other co-authors have no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Acil Tip Nedir? Downloaded from [www.acilci.net/acil-tip-nedir/](http://www.acilci.net/acil-tip-nedir/) at 15.10.2019.

2. Thompson Scientific Journal Citation Reports Downloaded from <http://scientific.thomson.com/products/jcr/> at 20.09.2013.
3. Journal Impact Factors List 2013. JCR-Impact-Factors-List-2013 - DTFL Downloaded from [dtfl.snu.ac.kr/cgi-bin/spboard/board.cgi?id=news2&action](http://dtfl.snu.ac.kr/cgi-bin/spboard/board.cgi?id=news2&action) at 30.09.2013.
4. Yanturali S, Aksay E, Cevik AA. International Publications from Turkish Emergency Medicine Departments: analysis of first ten years. *Turkish J Emerg Med* 2004; 4: 170-3.
5. Ersel M. et al. International publications of Academic Emergency Medicine Departments in Turkey: 15th year analysis. *Turkish J Emerg Medicine* 2010; 10: 55-60.
6. Dogan NO. Evaluation of International Scientific Publications and Citations on Trauma Authored by Professors and Associate Professors of Emergency Medicine in Turkey. *Tr J Emerg Med* 2013;13(2):64-68.
7. Kucuk E. Contribution of Emergency Medicine Clinics to International Literature in Turkey: Evaluation of Last 5 Years. *Sakarya Med J* 2015;5(3):119-124.
8. Wilson MP, Itagaki MW. Characteristics and trends of published emergency medicine research. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 635-40.
9. Çınar O. et al. Contribution of Turkish Emergency Medicine to the international literature: evaluation of 15 years. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011; 17. 3: 248-252.
10. Aksay E, Sahin H, Kıyan S et al. Current status of emergency residency training programs in Turkey: after 14 years of experience. *Eur J Emerg Med* 2009; 16: 4-10.
11. Callaham M, Wears RL, Weber E. Journal prestige, publication bias, and other characteristics associated with citation of published studies in peer-reviewed journals. *JAMA* 2002; 287: 2847-50.
12. Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JP. Relative citation impact of various study designs in the health sciences. *JAMA* 2005; 293: 2362-6.
13. Tubitak-Ulakbim Downloaded from [http://www.ulakbim.gov.tr/cabim/yayin/tbyg\\_1981\\_2007/ektablo2.pdf](http://www.ulakbim.gov.tr/cabim/yayin/tbyg_1981_2007/ektablo2.pdf). at 18.08.2010.
14. National Library of Medicine. Downloaded from <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/factsbj.html>. at 12.09.2013.
15. Usubutun A, Balcı S, Al P. Evaluation of Articles from Turkey Published in Pathology Journals indexed in international indexes. *Turkish Journal of Pathology*. 2010; 26:2:10 7-113.
16. Al U, Soydal I. An Evaluation on Turkey Addressed Journals in Citation Indexes. *Information World*, 2011, 12 (1) 13-29
17. Tonta Y. TUBITAK Türkiye Adresli Uluslararası Bilimsel Yayınları Teşvik (UBYT) Programının Değerlendirilmesi. TUBITAK ULAKBİM, Ankara.
18. Tur FC, Aksay E. Publishing by Emergency Medicine Physicians: Only for Academic Advancement? *Tr J Emerg Med* 2012;12(2):77-81.

## Last Trimester Pregnancy and Glioma: Case Report

### Son Trimester Gebelik ve Gliom: Olgu Sunumu

Toptaş KK<sup>1</sup>, Bahat PY<sup>1</sup>, Çakmak K<sup>2</sup>

1- İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği 2- Esenler Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

#### ABSTRACT

The incidence of brain tumors that become symptomatic during pregnancy is decreased compared to women of the same age. These tumors originating from glial cells are intrinsic parenchymal tumors that can be slow-growing or aggressive and invasive depending on the degree. They typically present with nonspecific symptoms such as headache, nausea, and vomiting. Brain tumors that occur during pregnancy carry serious risks for both mother and fetus. The 33-week pregnant patient presented to our clinic with the complaint of emergency labor, and it was learned that in her medical history she had epilepsy attacks every day in the last month. Previous examinations of the patient were repeated in consultation with neurology and neurosurgery, and glioblastoma was detected in the right temporal region of the patient. A multidisciplinary approach and treatment of brain tumors during pregnancy should be performed according to the patient.

#### ÖZET

Gebelikte semptomatik hale gelen beyin tümörlerinin görülme sıklığı, aynı yaşta kadınlarinkine kıyasla azalmış görülmektedir. Glial hücrelerden kaynaklanan bu tümörler, derecesine bağlı olarak yavaş büyüyen veya agresif ve invaziv olabilen intrinsik parankimal tümörlerdir. Tipik olarak baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi nonspesifik semptomlarla ortaya çıkarlar. Gebelikte ortaya çıkan beyin tümörleri hem anne hem fetus için ciddi riskler taşımaktadır. Acil kadın doğuma sancılı şikayetiyle başvuran 33 hafta gebe hastanın anamnezinde son 1 ayda her gün epilepsi atakları olduğu öğrenildi. Hastanın daha önceki tetkikleri nöroloji ve nöroşirürjiye danışılarak tekrarlandı ve hastanın sağ temporal bölgede glioblastom saptandı. Gebelikte beyin tümörleri multidisipliner yaklaşılmalı ve tedavisinde hastaya göre hareket edilmelidir.

#### Key Words:

Glioma,  
Pregnancy,  
Brain tumor.

#### Anahtar Kelimeler:

Gliom,  
Gebelik,  
Beyin tümörü.

#### GİRİŞ

Primer malign beyin tümörlerinin yıllık insidansı 100.000'de 2.6'dır; glioma en yaygın histolojik tiptir. Gebe kadınlarda primer beyin tümörlerinin görülme sıklığı biraz daha düşüktür, ancak her beyin tümör tipinin göreceli sıklığı gebe ve gebe olmayan kadınlarda benzer görülmektedir. Beyin tümörü tedavilerindeki yeni gelişmeler, özellikle düşük dereceli gliomalar için, genel olarak daha iyi prognozla sonuçlanmıştır(1). Gebelikte semptomatik hale gelen beyin tümörlerinin görülme sıklığı, aynı yaşta kadınlara kıyasla azalmıştır(2). Gliomlar, glial hücrelerden kaynaklanan intrinsik parankimal tümörlerdir. Derecesine bağlı olarak agresif ve invaziv olabildikleri gibi yavaş büyüme de gösterebilirler (3). Daha çok bulantı, kusma ve baş ağrısı gibi nonspesifik bulgularla ortaya çıkmaktadırlar. Fokal nörolojik defisitler ve nöbet görülen diğer semptomlardır. Beyin tümörleri gebelikte anne ve bebek için ciddi riskler taşımaktadır. Hastalık multidisipliner yönetilmelidir.

#### OLGU

24 yaşında gravide 3 parite 2, daha önce normal vajinal doğum yapmış olan 33 hafta 5 günlük gebe acil kadın doğum servisine sancılı şikayeti ile başvurdu. Hastanın

yapılan muayenesinde fetal kalp atımı pozitif, servikal kanal uzunluğu 10 mm, vajinal tuşede 2-3 cm açıklık izlendi. Non-stres testte kontraksiyonları bulunan hasta erken doğum tehdidini önlemek ve medikal tedavi amaçlı perinatoloji servisine yatırıldı. Hastadan alınan anamnezde son 1 aydır her gün nöbet geçirdiği ve levetirasetam 500 2\*1 kullandığı bilgisi alındı. Hastaya tokolitik amaçlı nifedipin 10 mg 8\*1 başlandı. Betametazon toplam 12 mg olarak 24 saatte yapılması planlandı ve 6 mg ilk dozu yapıldı. Baş ağrısı ve nöbet şikayeti olan hastaya kranial MRI planlandı, MRI sonucunda ön planda ensefalit düşünüldü ve intrakranial kitle ayırımı açısından difüzyon MRI istenmesi uygun görüldü. Dış merkezde ensefalit tedavisi ve geçirdiği nöbet nedeni ile epilepsi tedavisi başlandığı bilgisi alındı. Hasta tarafımızca nöroloji kliniğine konsülte edildi ve nöroloji uzmanı tarafından istenen MRI ile değerlendirildi. Sağda temporal lobda kortiko-subkortikal alanda parahipokampal gyrusa uzanımı olan geniş FLAIR ve T2 A serilerde hiperintens, bulunduğu alanda kortikal kalınlaşmaya neden olan gliosis sahası izlendi (Resim 1). Bu bulgu göz önüne alındığında ayırıcı tanı listesinde öncelikle glial Tm düşünüldü. Kontrastlı MRI, EEG ve enfeksiyon konsültasyonu

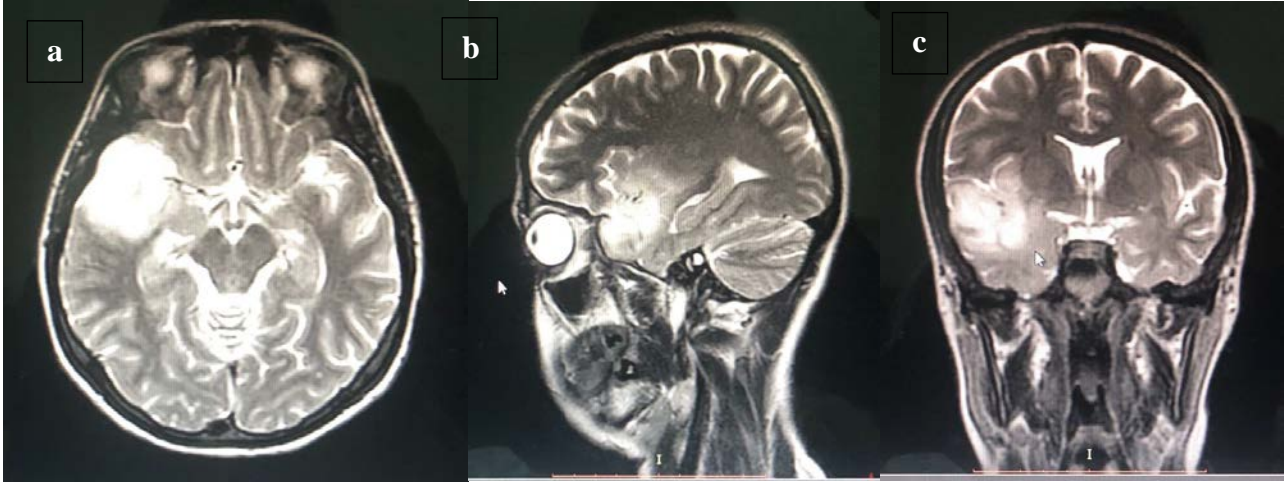
Received: 13.10.2019

Accepted: 22.10.2019

Correspondence: Kübra Çakmak, MD Kübra Çakmak, Esenler Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Turkey.

Email: [kbr.bagci@gmail.com](mailto:kbr.bagci@gmail.com) Phone: +90 212 440 3900

Cite this article as: Toptaş KK, Bahat PY, Çakmak K. Last Trimester Pregnancy and Glioma: Case Report. Injuries. Phnx Med J. 2019;1(1):38-40.



**Resim 1:** Sağ temporal lobda kortikal kalınlaşmaya neden olan gliozis alanı MR görüntüsü  
a)Horizantal kesit b)Sagittal kesit c)Koronal kesit

istendi. Enfeksiyona konsülte edilen hastada ensefalit düşünülmüdü. Betametazon 2. doz 24 saat sonra yapıldı. 48 saatlik takiplerinde servikal uzunluk 30 mm olan hastanın nidilat tedavisi sonlandırıldı. Spektroskopi Manyetik Rezonans Görüntüleme; Sağ temporal düzeyde yaklaşık 4x3 cm lik alanda flair hiperintens lezyon alanı izlendi. Metabolik değerler şeklinde spektroskopi örnekleri gözlenmedi (düşük grade glial Tm ?). şeklinde raporlandı. Takipler sırasında hastanın serviste absans nöbet geçirdiği izlendi ve nöroşirürji ve nöroloji konsültasyonu istendi. Nöroşirürji tarafından hastanın sağ temporal bölgede glioblastom ile uyumlu görüntü izlendiği acil cerrahi düşünülmüdüğü doğum sonrası kontrastlı MRI sonucu ile yeniden değerlendirilmesi istendi. Nöroloji tarafından EEGsi görülen hasta tetaform yavaşlama görüldüğü ve levotrasetaam dozunun 2\*750 mg olarak düzenlemesi önerildi. Levotrasetaam dozunun artırılmasından sonra hastanın tekrar nöbet geçirmedüğü görüldü. Gebelik haftası 35 hafta 1 gün olan hastaya perinatoloji servisinde takibi sırasında NST'de fetal distress saptanması üzerine sezaryen endikasyonu verildi. Genel anestezi altında hastaya sezaryen yapıldı. Sezeryan sonrası komplikasyon gelişmeyen hastaya postop 5. Günde kontrastlı MR çekildi. Sağ tempora - anteriorda ~ 4,5x4 cm boyutlarında T2 ve FLAIR hiperintens, T1 izo- hipointens, belirgin kontrast tutulumu göstermeyen nodüler lezyon alanı izlendi. Düşük gradeli glial tümör olarak raporlandı. Nöroloji ve nöroşirürji tarafından 6 ay sonra poliklinik kontrolü önerisi ile taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Gebelikte beyin tümörleri anne ve bebek açısından ek riskler oluşturmakta, bu tümörlere multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Reprodüktif çağdaki kadınlarda en sık görülen intrakranial tümör glial

tümörlerdir (3). Yapılan çalışmalar, gliom ve gebelik arasında tümör yükü, tümör artış hızı ve nöbet sıklığı açısından korelasyon varlığını göstermiştir (4). Yapılan çok merkezli bir çalışmada daha önce gliom tanısı alan ve gebe kalan 24 hasta ile hamilelik sırasında tanı alan 28 gebe incelenmiş, bu hastalarda gebelik süresi boyunca tümör çapının büyüdüğü tespit edilmiştir. Bu hastalardan 3'üne gebelik sırasında cerrahi, 1 hastaya da radyoterapi ve cerrahi birlikte uygulanmıştır (5). Beyin tümörlerinin gebelik sırasında ilerlemesini açıklamak için çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Gebelik sırasında anjiyogenik faktörler ve büyüme faktörlerinin düzeyindeki artışın, hormonal değişikliklerin, beyin tümörlerinin büyüme hızını etkilediğini göstermektedir (6). Kusma, baş ağrısı ve nöbetler gebeliğin erken dönemlerinde hiperemesis gravidarum veya ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsi ile karıştırılabilir. Görme bozukluğu, ekstremitte güçsüzlüğü, nöbetler gibi nörolojik defisitlerin varlığında intrakranial lezyon olasılığı akılda tutulmalı ve tanı için MRI gibi ileri tetkik yapılması düşünülmelidir. Olgumuzda gebelik öncesinde hastanın beyin tümörü tanısı bulunmamaktadır. Gebelik sırasında görülen gliom vakaları literatürde nadir bulunmaktadır. Gebelikte, beyin tümörü tedavisinde hastaya göre karar verilmelidir. Tanı konulan gebelik haftası, intrakranial patoloji ve anne babanın isteği göz önünde bulundurulmalıdır. Beyin tümörü tanısı almış gebelerde cerrahi bir seçenektir. Ancak bizim olgumuzda cerrahi açıdan izlem önerilmiştir. Nörolojik bulgusu olmayan ve tümör boyutları küçük olan hastalarda cerrahi tedavi gebelik sonlandıktan sonra planlanabilir. Hastalığın seyrine göre gebeliğin miadından önce sonlandırmak zorunda kalınması yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını arttırmaktadır. Normal doğum sırasında intrakranial basınç artışına bağlı oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle bu hastalarda sezeryan ile doğum ön planda düşünülmelidir.

## **SONUÇ**

Gebeliğe bağlı olarak bulantı kusma gibi semptomların görülmesi beyin tümörlerinin de nonspesifik semptomları olduğundan gebelerde beyin tümörü tanısını koymakta geç kalınmasına neden olabilir. Gebede inatçı baş ağrısı, bulantı ve kusma

semptomlarında beyin tümörü ihtimali akılda tutulmalı, ileri tetkikler yapılmalıdır.

Tanı konulduktan sonra, kadın doğum hekimi, beyin cerrahı ve çocuk doktorundan oluşan bir ekiple beraber tedavi kararı verilmelidir.

## **Çıkar çatışması**

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## **KAYNAKLAR**

1. Pregnancy and glial brain tumors Shlomit Yust-Katz, John F. de Groot, Diane Liu, Jimin Wu, Ying Yuan, Mark D. Anderson, Charles A. Conrad, Andrea Milbourne, Mark R. Gilbert, and Terri S. Armstrong. *Neuro Oncol.* 2014 Sep; 16(9): 1289–1294.
2. Pregnancy-related primary brain and spinal tumors. Roelvink NC, Kamphorst W, van Alphen HA, Rao BR., *Arch Neurol.* 1987 Feb;44(2):209-15.
3. Challenges of glioma and pregnancy: a systematic review. A. van Westrhenen, J. T. Senders, E. Martin, A. C. Di Risio, and M. L. D. Broekman. *J Neurooncol.* 2018; 139(1): 1–11.
4. Interactions between glioma and pregnancy: insight from a 52-case multicenter series. Peeters S et al, *J Neurosurg.* 2018 Jan;128(1):3-13.
5. Sex steroid and growth factor profile of a meningioma associated with pregnancy. Smith JS, Quiñones-Hinojosa A, Harmon-Smith M, Bollen AW, McDermott MW. *Can J Neurol Sci.* 2005 Feb;32(1):122-7.
6. Influence of pregnancy on glioma patients. Forster MT, Baumgarten P, Gessler F, Maurer G, Senft C, Hattingen E, Seifert V, Harter PN, Franz K. *Acta Neurochir (Wien).* 2019 Mar;161(3):535-543.

## Garlic: Friend or Enemy?

Sarımsak: Dost mu, Düşman mı?

Akdeniz YS<sup>1</sup>, Kusku Kiyak S<sup>2</sup>, Gülbagcı A<sup>3</sup>, İkizceli I<sup>1</sup>

1-İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. 2- T. C. Sağlık Bakanlığı, Söke Fehime Faik Kocagöz Devlet Hastanesi, Acil Servis, Aydın, Türkiye. 3- Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Türkiye.

### ABSTRACT

Garlic is a healthy vegetable usually used as a food flavor and also as a traditional medicine. Besides its health benefits, if used uncontrollably and unconsciously, it can cause serious side effects. Local chemical burn is one of its unwanted reactions. But with appropriate and timely treatment, complete recovery can be obtained. In this case report, we discuss a chemical garlic burn of a female patient after the local application of raw garlic on her left knee.

### ÖZET

Sarımsak, genellikle yemeklerde lezzet verici ve aynı zamanda geleneksel bir ilaç olarak kullanılan sağlıklı bir sebzedir. Kontrolsüz ve bilinçsizce kullanılırsa sağlığa yararlarının yanında ciddi yan etkilere neden olabilir. Lokal kimyasal yanık istenmeyen reaksiyonlarından biridir. Ancak uygun ve zamanında tedavi ile tam iyileşme sağlanabilir. Bu olgu sunumunda, sol dizine çiğ sarımsak uygulandıktan sonra yanık oluşan bir kadın hastayı tartışıyoruz.

### Key Words:

Garlic,  
Emergency Service,  
Burn

### Anahtar Kelimeler:

Sarımsak,  
Acil Servis,  
Yanık

### INTRODUCTION

Garlic (*Allium sativum*) is a vegetable of the Alliaceae family and is known as a flavoring spice and a herbal remedy (1-3). It has been used to treat hypertension, hypercholesterolemia, infection, diarrhea, diabetes, rheumatological, and heart disorders (1-14). Experimentally its antihypertensive, antihyperlipidemic, antineoplastic, antipyretic, antifungal, larvacidal, antibacterial, immunostimulant, and hypoglycemic effects has been reported (1-13). Besides these effects, it can be irritant after topical dermatological use and even cause severe skin burns. On the other hand, oral crushed fresh garlic cloves and topical alcoholic and aqueous garlic extract could also improve the burn wound healing process (10-12,15). Case reports with cutaneous manifestations like severe chemical burns are few (1-13). But depending on the concentration, freshness, time of exposure, being applied under a pressure bandage or not, dermatological features of the anatomical region, and individual reactivity, it may either cause contact dermatitis or occasionally a deeper chemical burn (16). We report a female patient who had a chemical burn after local application of crushed raw garlic on her left knee.

### CASE

A 55-year-old female patient applied crushed raw garlic over the medial side of her left knee for treating her chronic pain caused by an old fracture. She wrapped the garlic paste with plastic bandage and wait for seven

hours. When she opened the dressing, she saw rash and blisters. She drained the blisters by herself and referred to our hospital (Figure 1). Her vital signs were stable. After the examination, we found a vesiculobullous erythematous eruption as large as 10\*10 cm at the anteromedial side of her left knee. The cutaneous eruption is accepted as a second degree burn with a size of approximately %2-3 of total body surface. The blisters were punctured, and debridement of the epidermolitic wound is established.



**Figure 1:** Garlic burn to the anteromedial aspect of the knee.

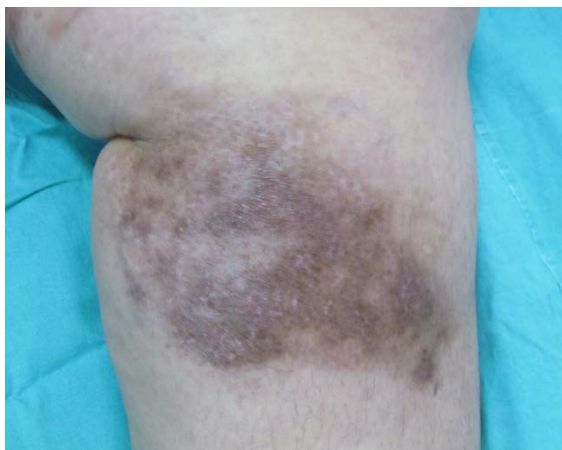
Received: 30.09.2019

Accepted: 18.10.2019

**Correspondence:** Yonca Senem Akdeniz İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Koca Mustafa Paşa Mahallesi, Cerrahpaşa Cd. No:53, 34096 Fatih/ İstanbul, Türkiye **Email:** [ysa@istanbul.edu.tr](mailto:ysa@istanbul.edu.tr) **Phone:** +90 5387790379

**Cite this article as:** Akdeniz YA, Kusku Kiyak S, Gülbagcı A, İkizceli I. Garlic: Friend or Enemy? Phnx Med J. 2019;1(1):41-43.





**Figure 2:** Complete healing with hyperpigmentation.

We applied tulle grass (sterile dressing with vaseline) and wet sterile dressing on the affected area. The patient had daily dressing for ten days. After the start of epithelization on the field, we applied a cream, including dexpanthenol, on the lesion. After two weeks, she had a complete recovery with hyperpigmentation (Figure 2).

## DISCUSSION

Garlic (*Allium Sativum*) is an ancient naturopathic remedy for a variety of illnesses in many cultures. Hippocrates used it to treat leprosy, intestinal disorders, and chest pain (1-4). Dioscorides supposed that garlic is clearing the arteries (1). Avicenna had suggested that garlic extract is useful in infections (10). In the Middle Ages, it was consumed as a prevention against the plague (1,3,4). From Roman times until World War I garlic poultices are used for a larvacidal medicine (1). During World War II, garlic was used to prevent infections after it had run out of antibiotics, so garlic was called "Russian Penicillin" (1,2,4). It has been shown that garlic affects fibrinolytic activity, lower cholesterol, glucose, and blood pressure levels. (1-5). Also, there are many in vitro, and in vivo studies that show garlic extract, preparations have antioxidant effects (10,13,15). Aged garlic prevented aging, liver damage, and cardiovascular disease (13,17). In an experimental study, Kyolic aged garlic extract was effective in modulating most adverse effects induced in rats by malathion and carbaryl, and it is suggested as a dietary supplement for people exposed to insecticides intoxication (17).

It's been reported that topical usage of aqueous garlic extract could ameliorate the burn wound healing process in the dog, rabbit, and rat (10,12,14,15). The sulfur-containing compounds of garlic named the

thiosulfates are probably responsible for its therapeutic effects (10).

Raw and crushed cloves of garlic is a potent irritant, and local applications under occlusive dressings are more influential (2-5). Its adverse effects include the induction of local and systemic reactions, such as contact dermatitis, bronchospasm, diarrhea, nausea, vomiting, and hypoglycemia (13). Cases of spontaneous epidural hematoma and platelet dysfunction, leading to postoperative bleeding, are also reported (6-8). Garlic contains diallyl disulfide allyl propyl disulfide and allicin, which can cause contact dermatitis, and it has been suggested that diallyl disulfide is responsible for the chemical burn with prolonged exposure (1-5).

Factors such as the concentration of the garlic, whether the garlic is raw or not, the duration of exposure, the thickness of the skin, pre-existing health conditions, and the fact that it was wrapped tightly under occlusive dressings effects the development of burn (2-7).

Prior case reports tell that for burn formation, the exposure time must be more than 8 hours (18). In one of the case, it was just 4 hours, probably because of the salt added to garlic burn formation was quicker (19). In another case, just one hour was enough for skin burn, but this case was 80 age-old, and the application area was the face, so the skin was thinner and more sensitive (2). In our case, it was 7 hours. Probably because of occlusive dressing, it was a little shorter than the literature (19).

The treatment of garlic-related burns involves the use of topical antibiotics, steroid ointments, and cool compress application (1-5). We just used sterile wet dressing with tulle grass until epithelization.

In one of the cases, total healing was within one week of combined therapy with a topical antibiotic, steroid, and antihistaminic ointments (16). It was more rapid than our case, maybe because it was smaller, less profound than ours, and it was on the neck, so the skin feature is different. In one diabetic and septic case, which required inpatient admission to the burn unit, the resolution of the lesion took four weeks (4). But in the other cases, the recovery was usually within about two weeks, like in our case (1,5,13,18).

## CONCLUSION

The present case showed that crushed raw garlic, when unconsciously contacting the skin for a long time, could cause severe burns. This burn is caused by irritation made by sulfur-containing components of garlic. Our case demonstrates that health workers who practice in a cross-cultural setting should know that herbs like garlic may be used by patients and should be aware of the side effects of these herbs.

## Conflicts of Interest

All other co-authors have no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Baruchin AM, Sagi A, Yoffe B et al. Garlic Burns. *Burns*. 2001; 27(7):781-782.
2. Yilmaz, HH, Gormez O, Hastar E et al. Garlic Burn in A Patient with Trigeminal Neuralgia: A Case Report. *Eur J Dent*. 2010; 4(1): 88.
3. Friedman T, Shalom A, and Westreich M. Self-Inflicted Garlic Burns: Our Experience and Literature Review. *Int. J. Dermatol*. 2006; 45(10): 1161-1163.
4. Dietz DM, Varcelotti JR, and Stahlfeld KR. Garlic Burns: A Not-So-Rare Complication of A Naturopathic Remedy? *Burns*. 2004;30(6):612-613.
5. Al-Qattan MM. Garlic Burns: Case Reports with An Emphasis on Associated and Underlying Pathology. *Burns*. 2009;35(2):300-302.
6. Burnham BE. Garlic as A Possible Risk For Postoperative Bleeding. *Plast. Reconstr. Surg*. 1995;95(1):213.
7. Rose KD et al. Spontaneous Spinal Epidural Hematoma with Associated Platelet Dysfunction from Excessive Garlic Ingestion: A Case Report. *Neurosurgery*. 1990;26(5):880-882.
8. Parish RA, Mcintire S, and Heimbach DM. Garlic Burns: A Naturopathic Remedy Gone Awry. *Pediatr Emerg Care*. 1987;3(4):258-260.
9. Kaplan B, Schewach-Millet M, and Yorav S. Factitial Dermatitis Induced by Application of Garlic. *Int. J. Dermatol*. 1990;29(1):75-76.
10. Jalali FSS, Saifzadeh S, Tajik H et al. The Efficacy of Aqueous Extract of Iranian Garlic on the Healing of Burn Wound: A Clinical and Microbiological Study. *Asian J. Anim. Vet. Adv*. 2008;3(3):162-168.
11. Ghalambor A, Pipelzadeh MH. Clinical study on the efficacy of orally administered crushed fresh garlic in controlling *Pseudomonas aeruginosa* infection in burn patients with varying burn degrees. *Jundishapur J. Microbiol*. (2009);2(1):7-13.
12. Jalali FSS, Tajik H, Javadi S et al. The Efficacy of Alcoholic Extract of Garlic on the Healing Process of Experimental Burn Wound in the Rabbit. *J. Anim. Vet.*, 2009;8(4):655-659.
13. Borrelli F, Capasso R and Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): Adverse Effects and Drug Interactions In Humans. *Mol. Nutr. Food. Res*. 2007;51:1386-1397.
14. Nidadavolu P, Amor W, Tran PL et al. Garlic ointment inhibits biofilm formation by bacterial pathogens from burn wounds. *J. Med. Microbiol*. 2012;61:662-671.
15. Sener G, Satiroglu H, Sehirli AO et al. Protective effect of aqueous garlic extract against oxidative organ damage in a rat model of thermal injury. *Life Sciences* 2003;73:81-91.
16. Karabacak E, Aydın E, Kutlu A et al. An Unusual Garlic Burn Occurring on An Unexpected Area. *BMJ Case Rep* 2014;1. doi:10.1136/bcr-2013203285.
17. Ramadan G, El-Beih, I NM, Ahmed RSA. Aged Garlic Extract Ameliorates Immunotoxicity, Hematotoxicity and Impaired Burn-Healing in Malathion- and Carbaryl-Treated Male Albino Rats. *Environ Toxicol* 32:789-798, 2017.
18. Xu S, Heller M, Wu PA et al. Chemical Burn Caused By Topical Application Of Garlic Under Occlusion. *Dermatol. Online J*. 2014;20:1.
19. Cil Y. Second Degree Skin Burn with Garlic and Table Salt. *J. Cutan. Aesthet. Surg*. 2015;8:1:72-73.

## A Case of Sotos Syndrome with Congenital Sacrococcygeal Teratoma

## Konjenital Sakrokoksigeal Teratomlu Bir Sotos Sendromu Vakası

Alay MT<sup>1</sup>, Kalaycı Yiğın A<sup>1</sup>, Özdemir F<sup>1</sup>, Gümüş U<sup>1</sup>, Ocak Z<sup>2</sup>, Seven M<sup>1</sup>

1-İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. 2-Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye.

## ABSTRACT

*Sotos syndrome is one of the most common overgrowth syndromes. It was first described by Juan Sotos in 1964. The incidence has been reported 1: 14,000. Major findings of the diseases include overgrowth associated with advanced bone age, learning disability, and specific facial dysmorphism. Although most of the cases are sporadic, cases with autosomal dominant inheritance have also been reported. The NSD1 gene associated with the disease is localized to the q35 region of chromosome 5. The likelihood of symptoms, such as tumors, hypermetropia, strabismus, and hypoglycemic attacks are quite unlikely. However, it is recommended that all patients be monitored for tumors such as teratoma and neuroblastoma. In this article, we present a rare case of Sacrococcygeal teratoma diagnosed with Sotos syndrome in our center.*

## ÖZET

*Sotos sendromu aşırı büyüme sendromları arasında yer alır. İlk defa Juan Sotos tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır. Görülme sıklığı 1:14.000 olarak bildirilmiştir. Hastalığın major bulguları: İlerlemiş kemik yaşının eşlik ettiği aşırı büyüme, öğrenme güçlüğü ve kendine özgü fasial dismorfizmdir. Vakaların çoğu sporadik olmakla birlikte otozomal dominant olarak kalıtılan olgular da rapor edilmiştir. Hastalıkla ilişkilendirilen NSD1 geni 5. Kromozomun q35 bölgesine lokalize olmuştur. Tümör, hipermetropi, strabismus ve hipoglisemik atak gibi bulguların görülme olasılığı oldukça düşüktür. Buna rağmen, bütün hastaların teratom ve nöroblastom gibi tümörler açısından izlenilmesi önerilmektedir. Bu makalede merkezimizde Sotos sendromu tanısı konulan ve nadir görülen Sakrokoksigeal teratomla seyreden bir olgu sunulacaktır.*

## Key Words:

*Congenital Teratoma, Sotos Syndrome, NSD1 Gene, Molecular Analyses.*

## Anahtar Kelimeler:

*Konjenital Teratom, Sotos Sendromu, NSD1 Geni, Moleküler Analiz.*

## GİRİŞ

Sotos sendromu sık görülen aşırı büyüme sendromlarından birisidir. İlk defa Juan Sotos tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır. Hastalığın görülme sıklığı 1:14.000 olarak kabul edilmektedir. Sotos Sendromunun major bulguları arasında, ilerlemiş kemik yaşının eşlik ettiği aşırı büyüme, hastalığa özgü fasial dismorfizm ve öğrenme güçlüğü yer alır (1,2,3).

Sotos sendromu genellikle de novo mutasyonla oluşmaktadır. Ayrıca ebeveynlerden otozomal dominant kalıtıldığını gösteren vaka raporları da bildirilmiştir (4). Sotos Sendromunun yaklaşık %75'inden sorumlu olan ve tümör süpresör genler arasında yer alan NSD1 geni, 5q35 kromozom bölgesine lokalize olup 23 ekzondan oluşmaktadır (4,6). NSD1 geni ile ilgili HGMD (Human Gene Mutation Database) ve LOVD (Leiden Open Variation Database) veritabanlarında 400' den fazla mutasyon tanımlanmış, bu mutasyonların %35'i küçük veya büyük gen delesyonları, %25'i yanlış anlamlı (missense), %20'si anlamsız (nonsense), %15'i küçük insersiyonlar, %5'i kesim noktası varyantları ve diğer %5'i ise kompleks yeniden düzenlenmelerden oluşmaktadır (5).

Çocukluk çağında ortaya çıkan yumuşak doku sarkomları nadir görülürken, aşırı büyüme sendromlarında benign ve malign tümör riski artmıştır. Sotos sendromunda nöroblastom, akut miyeloid lösemi,

akciğer kanseri, astrositom ve sakrokoksigeal teratom gibi tümörlerin gelişim riski %2.2-3.9 olarak bildirilmiştir(4). Bu tümörler içinde en sık görüleni sakrokoksigeal teratom olup, konjenital olanlarının daha kötü prognozlu olduğu belirtilmektedir (7,8).

## OLGU

Olgumuz 34 aylık kız çocuğu. Sakrokoksigeal bölgede tespit edilen ve opere edilen kitlenin teratom olarak belirlenmesi üzerine genetik inceleme amacıyla merkezimize refere edildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Diğer akrabalarında doğumsal anomali ve kalıtsal bir hastalık mevcut değildi. Hastanın, gebeliğin 40. haftasında 4835 gram ağırlığında, 57 cm boyunda, 41 cm baş çevresiyle hastanede sezaryenle dünyaya geldiği, yenidoğan döneminde neonatal pnömoni, beslenme bozukluğu, hipoglisemi ve interkostal uykülmeler nedeniyle yoğun bakım tedavisi uygulandığı, hiperbilirubinemi nedeniyle küvöz bakımına alındığı ve fototerapi yapıldığı, sakrokoksigeal bölgede tespit edilen oluşumun yenidoğan döneminde hemanjiom olarak değerlendirildiği ve MR çekimi ile tümöral kitle olduğuna karar verildiği, tümöral kitlenin 3 aylıkken rezeke edildiği ve patolojik olarak teratom tanısı konulduğu, 12 aylıkken bir kez febril nöbet geçirdiği, gebelik döneminde anne kanında  $\alpha$ -fetoprotein

Received: 17.10.2019

Accepted: 25.10.2019

**Correspondence:** Prof. Dr. Mehmet Seven, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. **Email:** [mimseven@istanbul.edu.tr](mailto:mimseven@istanbul.edu.tr) **Phone:** +90 212 4143000-21304 **Pbx:** +90 212 4143184

**Cite this article as:** Alay MT, Kalaycı Yiğın A, Özdemir F, Gümüş U, Ocak Z, Seven M. A Case of Sotos Syndrome With Congenital Sacrococcygeal Teratoma. Phnx Med J. 2019;1(1):44-46.

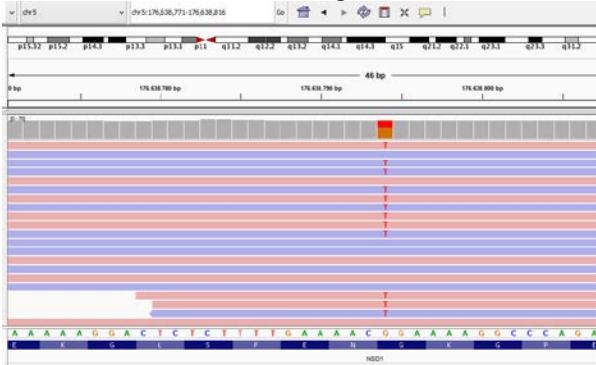


Resim 1: Hastanın yüz görünümü



Resim 2: Hastanın ayak görünümü

düzeyinin yüksek bulunduğu belirlendi. Hastanın 9 aylıktan desteksiz oturduğu, 13 aylıktan emeklediği, 22 aylıktan yürüdüğü ifade edildi. Olgumuzun antropometrik ölçümlerinde; boy: 105cm (>97p), kilo: 24kg (>97p), baş çevresi: 56cm (>97p) olarak bulundu. Fizik muayenesinde; yüz uzun ve dar, alnı geniş ve yüksek, saçlar kestane renginde seyrek ve yumuşak, baş dolikosefal ve makrosefal, alnı ve temporal saç çizgisi geride, üçgen yüz görünümü mevcut, gözleri derin yerleşimli, hipertelorizm ve strabismus görülmekte, burun küçük ve burun kökü basık, burun delikleri öne bakıyor, alna nasiller iyi gelişmemiş, küçük ve sivri çene, yüksek damak, nisbeten büyük, hafif düşük ve geri yerleşimli kulaklar, bifid tragus, toraksın alt kısmında hafif tipte pektus ekskavatus, üst kısmında pektus karinatus deformitesi mevcut, meme başları ayrıık, ayaklar küçük ince ve dar yapılı, içe dönük, pes planus mevcut, bilateral 2.,3. ve 4.parmaklar aynı kökten çıkıyor, sol ayak dorsalinde 1.ile 5. parmak arasında, sağ ayakta ise 2.ile 5. parmak arasında çizgilenme mevcut. El parmakları uzun ve uçları künt olup, dorsal bölgede metakarpofalangeal dimpil saptandı (Resim 1,2). Kemik yaşı ileri olup, 5 yaşla uyumluydu. Sakral bölgede ameliyat nedbesi vardı. Göz muayenesinde +3.5 derece hipermetropi saptandı. Nöro-motor gelişim basamakları yaşlarına göre geri olup, 18 aylıktan tek kelime söyleyebildiği, 27 aylıktan 2-3 kelimelik cümleler kurabildiği belirtildi.



Şekil 1: NSD1 geni 5. ekzonda meydana gelen c.G3394T değişimi

Denver gelişim testinde; kişisel-sosyal ve dil gelişimi yaşına uygun, kaba motor gelişimi 15-18 ay, ince motor gelişimi 14-21 ayla uyumlu olarak bulundu. Patolojik analizde teratom tanısı konuldu. Hemogram ve rutin biyokimyasal ölçümleri normaldi. BERA normal, Kardiyak Ekokardiografi ve Tüm Batın Ultrasonografisinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Kranial MR'da korpus kallozum hipoplazisi, difüzyon MR'da korpus kallosumda T2'de hiperintensite ve perivasküler mesafenin genişlemiş olduğu görüldü. Uyku EEG'si normaldi. Hastanın sitogenetik analizinde karyotipi normal, moleküler analizinde 5.kromozomun uzun koluna lokalize NSD1 geninin 5. ekzonunda c.G3394T(p.G1132X) varyantı heterozigot olarak tespit edildi (Şekil 1). Bu varyant, in-silico analizlere göre sınıf 1 patojenik, ACMG sınıflandırmasına göre sınıf 2 olası patojenik olarak değerlendirilmektedir.

## TARTIŞMA

NSD1 genindeki patojenik varyantlar Sotos sendromu ile ilişkili olup, literatürde çoğunlukla otozomal dominant, bazı vakalarda ise resesif kalıtıldığı bildirilmiştir (OMIM: 606681). Olgumuzda tespit edilen varyantın kalıtım modeli otozomal dominant olarak kabul edilmektedir. Sotos Sendromunun major bulguları üç ana başlık altında toplanmaktadır: İlerlemiş kemik yaşının eşlik ettiği aşırı büyüme, öğrenme güçlüğü ve hastalığa özgü fasial dismorfizm. Sotos sendromu, sık görülen aşırı büyüme sendromları arasında yer alır (1,2). Bu hastaların ayırıcı tanısında; Beckwith-Wiedemann sendromu, Perlman sendromu, Simpson Golabi-Behmel sendromu, Veaver-Smith sendromu, Frajil-X sendromu, Bannayan-Zonana sendromu, Nevo sendromu, Marfan sendromu, homosistinüri ve akromegali yer almaktadır. Simpson-Globi Behmel sendromu, Beckwith Wiedemann ve Perlman sendromunda makrozomi, visseromegali ve makroglossi ön plandadır. Simpson-Globi Behmel sendromunda alt dudak ya da çenede yarıklanma mevcut olup, buna postaksiyal sindaktili eşlik eder. Sotos sendromunun aksine genitoüriner anomaliler oldukça sık görülür (%73). Ayrıca vakaların %40'ında diafragma hernisi tespit edilmektedir. Sotos

sendromunda ise renal anomali sıklığı %15 olup, en sık vezikoureteral reflü görülür (9,10,11). Tanıyı dışlamasa da Simpson-Globi Behmel hastalarında genellikle yaş ilerledikçe baş çevresi normal sınırlar içerisinde kalır. Oysa Sotos sendromlu hastalarda yaş ilerledikçe baş çevresi genellikle akranlarına göre daha büyük seyredir. Perlman sendromu otozomal resesif geçiş gösterir ve hastalıkta görülen organomegali ve makrosefaliye rağmen, mikroretrognati de tespit edilirse, bu semptom aşırı büyüme sendromlarının ayırıcı tanısında önemli bir bulgu olarak değerlendirilir (9). Weaver-Smith sendromunda Sotos sendromundan farklı olarak prognati karakteristik olmayıp, eklem kontraktürleri ve kamptodaktili beklenir (9). Hastaların kranial MR'ında ventrikülomegali ve korpus kollozum agenezisi saptanabilmektedir. Bizim hastamızda da korpus kollozum agenezisi mevcuttu. Ayrıca vakaların % 25'inde ateşli olmayan nöbet geçirme öyküsü bulunmaktadır. Hastamızda epileptik atak olarak kabul edilebilecek bir nöbet öyküsü bulunmuyordu; ancak olgumuzun yenidoğan döneminde beslenmeyle geçen hipoglisemik ataklar geçirdiği ifade edilmektedir. Bu vakalarda strabismus ve hipermetropi nadir görülen bulgular olarak bildirilmektedir (12). Bizim olgumuzda her üç bulgu da mevcuttu.

Sotos sendromlu vakaların yaklaşık %3'ünde çeşitli tümörler görülür (4). Bu tümörler arasında nöroblastoma, akut myeloid lösemi, küçük hücreli akciğer kanseri, astrositom ve sakrokoksigeal teratom yer almaktadır. Olgumuzda prenatal başlangıçlı olup postnatal dönemde tanı konulan sakrokoksigeal teratom vardı ve 3 aylıkken opera edilmişti. Sakrokoksigeal

teratomların premayotik kökenli olduğu, kaynağını totipotent hücrelerden aldığı, bu nedenle bütün embriyonik tabakaları içerdiği belirtilmektedir (7,8). Ayrıca, prenatal başlangıçlı teratomların postnatal başlangıçlı teratomlara göre daha kötü prognozlu olduğu (7,8), literatürde; Sotos sendromu ve sakrokoksigeal teratomun birlikte görüldüğü 2000 yılında iki (13), 2019 yılında iki vaka olmak üzere, toplam 4 vaka bildirilmiştir. Bu tür tümörlerin rastlantısal olabileceği gibi, aşırı büyümenin tümör gelişimini uyarıcı etkisine bağlı olarak da gelişebileceği belirtilmektedir (14).

## SONUÇ

Sonuç olarak; Sotos sendromu tanısı konulan olgumuzda *NSDI* geninde tespit edilen heterozigot değişim de novo olup patojenik varyant olarak kabul edildi. *NSDI* geninin tümör baskılayıcı bir gen olarak işlev görmesi nedeniyle bu gendeki mutasyonların malignite riskinde artışa neden olabileceği göz önünde bulundurularak hastaların belirli aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. Genitoüriner ve iskelet sistemi kontrol edilmeli, teratom harici tümöral gelişim olasılığı da gözden uzak tutulmamalıdır. Sotos sendromunun genetik danışmasında; ailenin diğer bireylerine de genetik test yapılması, bu amaçla bilinen mutasyon açısından taranması ve hastalığın az da olsa diğer nesillerde tekrarlama olasılığı bulunduğu belirtilmelidir. Doğum kilosu normal bebeklere göre daha fazla olan, dismorfik yüz bulguları eşliğinde konjenital sakrokoksigeal teratomu da bulunan vakalarda aşırı büyüme sendromlarından biri olan Sotos Sendromu da tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

## Çıkar çatışması

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Edmondson AC, Kalish JM. Overgrowth Syndromes. J Pediatr Genet. 2015 Sep;4(3):136-43. DOI: 10.1055/s-0035-1564440.
2. Neri G, Moscarda M. Overgrowth syndromes: a classification. Endocr Dev. 2009; 14:53-60.
3. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead DD, Crawford JD, Talbot NB. A syndrome of excessively rapid growth and acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder. N Engl J Med 1964; 271: 109-116.
4. Visser R, Matsumoto N. Genetics of Sotos syndrome. Curr Opin Pediatr 2003;15:598-606.
5. Tatton-Brown K, Cole TRP, Rahman N. Sotos Syndrome. 2004 Dec 17 (Updated 2019 Aug 1). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1479/>
6. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, Baujat G, Cole TR, Das S et al. Childhood Overgrowth Collaboration. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with *NSDI* aberrations. Am J Hum Genet. 2005 Aug;77(2):193-204.
7. Sotos JF, Argente J. Overgrowth disorders associated with tall stature. Adv Pediatr. 2008;55:213-254.
8. Gracia Bouthelie R, Lapunzina P. Follow-up and risk of tumors in overgrowth syndromes. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005 Dec;18(Suppl 1):1227-1235.
9. Baujat G, Cormier-Daire V. Sotos syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007 Sep 7;2:36.
10. Alessandri JL, Cuillier F, Ramful D, Ernould S, Robin S, de Napoli-Cocci S, Riviere JP, Rossignol S. Perlman syndrome: report, prenatal findings, and review. Am J Med Genet A. 2008 Oct 1;146A(19):2532.
11. Türkmen S, Gillissen-Kaesbach G, Meinecke P, Albrecht B, Neumann LM, Hesse V, Palanduz S, Balg S, Majewski F, Fuchs S, Zschiechang P, Greiwe M, Mennicke K, Kreuz FR, Dehmel HJ, Rodeck B, Kunze J, Tinschert S, Mundlos S, Horn D. Mutations in *NSDI* are responsible for Sotos syndrome, but are not a frequent finding in other overgrowth phenotypes. Eur J Hum Genet. 2003;11:858-65.
12. Maino DM, Kofman J, Flynn MF, Lai L. Ocular manifestations of Sotos syndrome. J Am Optom Assoc. 1994 May;65(5):339-46.
13. Leonard NJ, Cole T, Bhargava R, Honoré LH, Watt J. Sacrococcygeal teratoma in two cases of Sotos syndrome. Am J Med Genet. 2000 Nov 13;95(2):182-4.
14. Grand K, Gonzalez-Gandolfi C, Ackermann AM, Aljeaid D, Bedoukian E, Bird LM, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in seven patients with de novo *NSDI* mutations. Am J Med Genet A. 2019 Apr;179(4):542-551.

# A Very Rare Cause of Abdominal Pain: Spleen Infarction

Karın Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Dalak İnfarktı

Akdeniz YS<sup>1</sup>, Aydın Y<sup>2</sup>, İkizceli İ<sup>1</sup>, Bavunoğlu I<sup>3</sup>

1-İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. 2-T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul Silivri Devlet Hastanesi, Acil Servis, İstanbul, Türkiye. 3-İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

## ABSTRACT

*Spleen infarction is a rare, uncommon clinical condition that is difficult to diagnose unless clinical suspicion is present. It is mostly due to thromboembolism or hematologic disease. It usually regresses with medical treatment without surgical intervention. A small number of case reports are available in the literature, and the diagnosis rarely comes into mind, especially in the emergency department. We wanted to discuss a case with atrial fibrillation and splenic infarction presenting to the emergency department with abdominal pain.*

## ÖZET

*Dalak infarktı özellikli bulguları olmayan, klinik şüphe olmadığı sürece tanısı çok zor konulan ve nadir görülen sessiz bir klinik durumdur. Çoğunlukla sebebi tromboemboli veya hematolojik bir hastalıktır. Genelde cerrahi müdahale gerektirmeden medikal tedavi ile tablo geriler. Literatürde sayılı olgu bildirimleri mevcuttur ve tanı özellikle acil serviste nadiren akla gelip konulabilir. Biz acil servise karın ağrısı şikayeti ile başvuran, atriyal fibrilasyonu olan ve dalak infarktı saptanan olgumuzu literatür taraması eşliğinde tartışmak istedik.*

## Key Words:

*Abdominal pain, Atrial Fibrillation, Splenic infarction, Thromboembolism.*

## Anahtar Kelimeler:

*Karın Ağrısı, Atriyal Fibrilasyon, Dalak infarktı, Tromboemboli.*

## GİRİŞ

Atrial fibrilasyon (AF) gibi ritim bozukluğu olan hastalarda tromboembolik komplikasyonlar ortaya çıkabilir (1). Bunlardan çok nadir saptananlarından biri klinik bulguları özellikli olmayan, sessiz ve bazen ölümcül seyredebilen dalak infarktıdır (2). Bu terim dalakta damar tıkanıklığı veya başka sebepler sonrası gelişen dolaşım bozukluğu sonucu doku nekrozu oluşmasını ifade eder (2).

Dalak infarktı tanısı çok zor konulan bir klinik durumdur (3). Genellikle tanı ölüm sonrası otopside saptanır (4). Olguların sadece %10 kadarında klinik şüphe varlığı olduğu bildirilmiştir (1). En sık görülen şikâyet ve bulgular karın ağrısı, sol üst kadranda hassasiyeti, ateş ve lökositozdur (1-8). İntravenöz (İV) kontrastlı bilgisayarlı batın tomografisi (batın BT) infarkt alanını göstermede kullanılan en pratik yöntemdir. On yıllık dalak infarktlarının incelendiği bir çalışmada ultrasonografinin (USG) olguların sadece %18'inde tanısal olduğu bildirilmiştir (4).

Dalak infarktı en sık orak hücreli anemi, polisitemia vera, protein C ve S eksikliği gibi hematolojik hastalıklar varlığında görülür (4-7). Sonrasında tromboembolik durumlarda, bağ dokusu hastalıklarında, daha nadir olarak septik emboliye sebep olabilecek endokarditlerde ve çok nadir olarak da dalak enflamasyonuna sebep olan plasmodium, brucella ve tüberküloz gibi enfeksiyonlarda ve Wegener Granülomatozisinde saptanmıştır (5,8-10). Biz de atrial fibrilasyonu olan ve dalak infarktı tespit ettiğimiz bir olguyu literatürü değerlendirerek tartışmak istedik.

## OLGU

67 yaşında bayan hasta 2 gündür devam eden bulantı kusmanın eşlik ettiği, devamlı, künt karakterde, herhangi bir yere yansımaları olmayan, göbük çevresinde karın ağrısı şikâyeti ile acil servisimize başvurdu. 15 yıldır bilinen kronik atrial fibrilasyon, 5 yıl önce yapılmış koroner arter angiografisi, 5 ay önce bacakta akut arteriyel trombüs nedeniyle geçirilmiş embolektomi öyküsü olan hasta antiagregan (asetilsalisilik asit 100mg 1\*1) tedavisi almaktaydı. Fizik muayenede genel durumu orta, bilinç açık, oryante ve koopere, kan basıncı 130/80 mmHg, nabızı: 80/dk, solunum sayısı 30/dk, ateşi 37.3 °C idi. Kalp ritmi düzensiz ve taşikardik olan hastanın batın muayenesinde yaygın hassasiyet dışında patolojik bulgu tespit edilmedi. Rektal tuşede normal gayta saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz, LDH yüksekliği ve CRP yüksekliği dışında patoloji tespit edilmedi (Tablo 1). Çekilen elektrokardiyografisinde atrial fibrilasyon ve sağ dal bloğu, ayakta direkt batın grafisinde (ADBG) yaygın ince ve kalın bağırsak gazı görülen hastanın tüm batın ultrasonografisinde patolojik bir bulgu saptanmadı (Resim 1). Mezenter embolisi şüphesiyle çekilen IV kontrastlı bilgisayarlı batın tomografisinde dalak anteriyöründe yaygın hipodens alan, sol böbrekte posteriyörde kronik infarkta bağlı kortikal atrofi ve perisplenik alanda efüzyon tespit edildi (Resim 2a). Aksiyel planda kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisinde de sol atriyum normalden büyük ve sağ atriyum anteriyör duvarda şüpheli hipodens (trombüs?) alan mevcuttu (Resim 2c). Hasta dalak infarktı tanısıyla

Received: 10.10.2019

Accepted: 19.10.2019

**Correspondence:** Yonca Senem Akdeniz İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Koca Mustafa Paşa Mahallesi, Cerrahpaşa Cd. No:53, 34096 Fatih/ İstanbul, Türkiye **Email:** [ysa@istanbul.edu.tr](mailto:ysa@istanbul.edu.tr) **Phone:** +90 5387790379

**Cite this article as:** Akdeniz YS, Aydın Y, İkizceli İ, Bavunoğlu I. A Very Rare Cause of Abdominal Pain: Spleen Infarction. Phnx Med J. 2019;1(1):47-49.

**Tablo 1:** Hastanın acil başvurusundaki laboratuvar bulguları

Tetkik	Sonuç
Beyaz küre	15980/mm <sup>3</sup>
Hemoglobin	13.5 g/dL
Hematokrit	40.6 %
Platelet	222000/mm <sup>3</sup>
PT	15.3/saniye
PTT	42.7/saniye
LDH	577 U/L
CRP	300 mg/L

**Resim 1:** Ayakta direkt karın grafisinde ince ve kalın barsağa ait gaz görüntüleri

genel cerrahi servisine yatırıldı. Semptomatik tedavi sonrası genel durumu düzelen hasta poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edilmiştir.

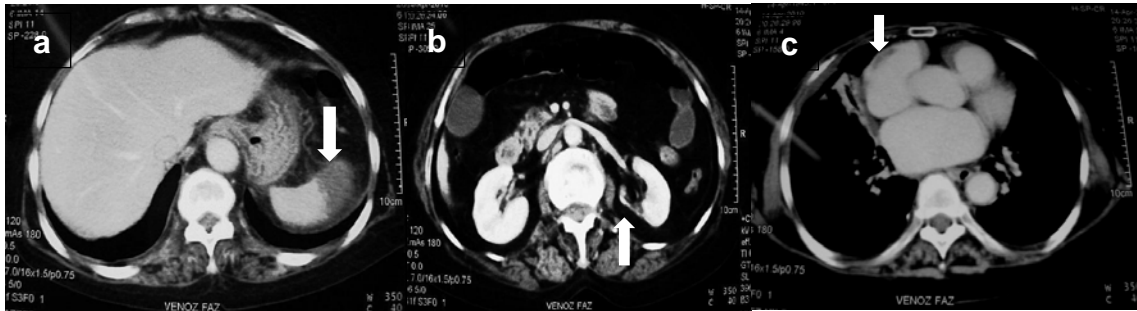
## TARTIŞMA

Dalak infarktı etyolojisinde birçok faktörün yer aldığı, dalak parankiminde dolaşım bozukluğu veya hipoksi sebebiyle hücrelerde nekrozun geliştiği geri dönüşümsüz bir klinik tablodur (2).

Dalak infarktüsü nedenleri arasında emboli %38, hematolojik hastalıklar %29, splenik vasküler hastalıklar %6, anatomik bozukluklar %5 ve bağ dokusu hastalıkları sayılmaktadır (2,5). Daha güncel bazı çalışmalarda en sık neden hematolojik hastalıklar olarak bulunmuştur (1,2,5). Emboli nedeni olarak da infektif endokardit, atrial fibrilasyon ve kardiyak cerrahi sonrası komplikasyon sayılmaktadır (4,5). Bizim hastamızda da atrial fibrilasyon mevcut olup toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ atrium geniş ve içinde dolum defekti mevcut olduğundan dolayı infarktüsün nedeninin atrial fibrilasyona bağlı emboli olduğu düşünülmüştür.

Orak hücre hastalığı gibi infiltratif hematolojik hastalıklarda hipoksi ve asidoz varlığında kristalleşen ve çöken anormal hücreler dolaşımı bozar ve infarkt gelişir (2). Bu tip az sayıda olgu bildirim yapılmıştır (2,5). Protein C, protein S eksikliği, faktör V leiden mutasyonu, protrombin A mutasyonu, antifosfolipid sendromu, maligniteler gibi hiperkoagülabilitateye sebep olan hastalıkların dalak infarktüne sebep olabileceği bildirilmiştir (2,4,5). Bizim hastamızda bu klinik durumlar, periferik yayma ve ilgili hastalıklara özgü koagülopati testleri normal düzeyde olduğundan ekarte edilmiştir.

Çoğu çalışmada en sık başvuru şikâyeti sol üst kadranda olan karın ağrısıdır (4-7). En sık muayene bulgusu ise sol üst kadranda hassasiyettir (4-6). Ağrının bir haftadan kısa veya uzun olmasının eşit düzeyde görüldüğü ayrıca ateş, titreme, bulantı ve kusmanın eşlik edebileceği bildirilmiştir (2,4,6). Bizim hastamızda batında yaygın hassasiyet mevcuttu ve bulantı ve kusmanın eşlik ettiği göbek çevresinde iki gündür olan ağrı şikâyeti vardı.

**Resim 2:** Hastanın batın BT kesitleri

a) Aksiyel planda kontrastlı batın BT de venöz fazda dalak arteriyöründe infarkt ile uyumlu hipodens alan (beyaz ok) izleniyor. b) Aksiyel planda kontrastlı batın BT de süperiyor mezenterik arter ve ven açık. Sol böbrekte posteriyorda kronik enfarkta bağlı kortikal atrofi (beyaz ok) mevcut. c) Aksiyel planda kontrastlı toraks BT de sol atriyum normalden büyük ve sağ atriyum anterior duvarda şüpheli hipodens alan (beyaz ok) mevcut. Sağ akciğer orta lobda atelektatik alan izleniyor

Hastaların laboratuvar incelemelerinde %53'ünde anemi, %49'unda lökositoz ve %7'inde trombositoz olduğu ve ayrıca periferik yaymada Howell Jolly cisimciklerinin görülebileceği bildirilmiştir (2,5). Ayrıca LDH ve CRP yüksekliği de görülmüştür (4). Bizim hastamızda da lökosit, LDH ve CRP yüksekliği mevcuttu. Ancak anemi ve trombositoz tespit edilmedi.

Görüntülemelerde ADBG' de masif infarkt varlığında sol üst kadrana uyan bölgede gaz gölgeleri veya hava-sıvı seviyeleri görülebileceği bununla beraber batın USG' nin ise erken dönemde bulgu vermediği ancak 24 saatten sonra demarkasyon hattı oluşumu ile tanıyı destekleyebileceği bildirilmiştir (2,5,7). USG' nin infarkt tanısı alan hastaların sadece %18'inde tanı koydurucu olduğunu söyleyen 10 yıllık infarkt hastalarını kapsayan bir çalışma mevcuttur (4). Bizim hastamızda ADBG' de sol tarafta daha fazla olacak şekilde yaygın gaz gölgeleri vardı. Batın USG' de ise dalakta patoloji saptanmamıştı.

Emboli düşünülen vakalarda batın BT'de iyi sınırlı kontrast tutmayan hipodens alan görüntüsü %75 tanı koydurucudur (2,5,6). Bu hipodens alan genelde kama şeklindedir ve problemlili damar bölgesini gösterir (1,6,7). Bizim hastamızda da I.V. kontrastlı batın BT sonrası dalak infarktı tanısı konmuştur.

Literatürde dalak infarktı tanısı konulduktan sonra akut tablonun semptomatik tedaviyle 7-14 gün arasında

gerileyeceği gösterilmiştir (2,5,6). Ancak hastaların %20 kadarında dalak absesi, subkapsüler kanama, rüptür ve pseudokist oluşumu gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabilir (1,2,5,6). Bu tip durumlarda, sepsiste, septik embolide ve semptomları sürekli tekrarlayan hastalarda splenektomi gereklidir (1,2,5,6). Genelde hastaların 1/3'ünün splenektomi ihtiyacı geliştiği bildirilmiştir (2,5). Bizim hastamızın yatırıldığı cerrahi servisinde semptomatik tedavi sonrası ağrıları azalmış, genel durumu düzelmiş ve cerrahi müdahaleye gerek kalmadan taburcu edilmiştir.

## SONUÇ

Dalak infarktı nadir görülen bir durumdur, ancak acil servise karın ağrısı ile başvuran ve özgeçmişinde atrial fibrilasyon veya tromboemboli hikâyesi olan hastaların ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir. Her ne kadar dalak infarktı çoğunlukla ciddi komplikasyonlara sebep olmadan kendi kendine gerileyebilen klinik bir tablo olsa da gerekli tedavi verilmediğinde ölümcül de seyredebilir (1). Hastalık diğer akut karın tablolarını taklit ettiği için ayırımı zordur. Klinik şüphe elimizdeki en kuvvetli silahtır. Bu yüzden acil serviste özellikle tanısı belli olmayan sessiz ve özelliksiz karın ağrısı vakalarında ayırıcı tanıda dalak infarktı da düşünülmelidir.

## Çıkar çatışması

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Menke J, Lüthje L, Kastrup A ve ark. Tromboembolizm in Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2010; 105:502-510.
2. Yalçın M, Yılmaz H, Kırıcı A ve ark. A Case of Splenic Infarction Developing Atrial Fibrillation. JAEMCR 2014; 5: 141-3.
3. Dursun ZB, Demiraslan H, Çelik İ ve ark. A Case of Splenic Infarction Associated with Brucellosis which Resolved with Antimicrobial Treatment. JMID 2012; 2 (4): 168-170.
4. Antopolsky M, Hiller N, Salameh et al. Splenic Infarction: 10 Years of Experience. Am J Emerg Med 2009; 27: 262-265.
5. Hatipoğlu A, Karakaya K, Karagülle E ve ark. Nadir Görülen bir Akut Karın Tablosu: Splenik İnfarkt "Case Report". Ulus Travma Derg 2010; 6 (3): 228-230.
6. Babaoğlu H, Sahn Ö, Çağlayan K ve ark. Sol Üst Kadranda Ağrı: Splenik İnfarkt? Bozok Tıp Derg. 2012;2:71-74.
7. Kabaoglu B, Coşkun H, Yanar H ve ark. A Rare Case of Splenic Infarct Presenting with Acute Abdominal Pain due to Polyarteritis Nodosa: Case Report and Review of the Literature. Ulus Travma Derg 2005: 242-247.
8. Arslan K, Cesur S, Yüksekaya E ve ark. Bruselloza Bağlı Dalak İnfarktı Gelişen Olgu. Ortadoğu Tıp Derg 2018; 10 (1): 77-80.
9. Soysal D, Yersal Ö, Karakuş V ve ark. Wegener Granülomatosisi Seyrinde Dalak İnfarktı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27:783-787.
10. Turan H, Togan T, Oğuz H ve ark. Plasmodium falciparum İnfeksiyonu Sonrası Gelişen Bir Splenik İnfarkt. Türkiye Parazitoloj Derg 2015; 39: 60-62.

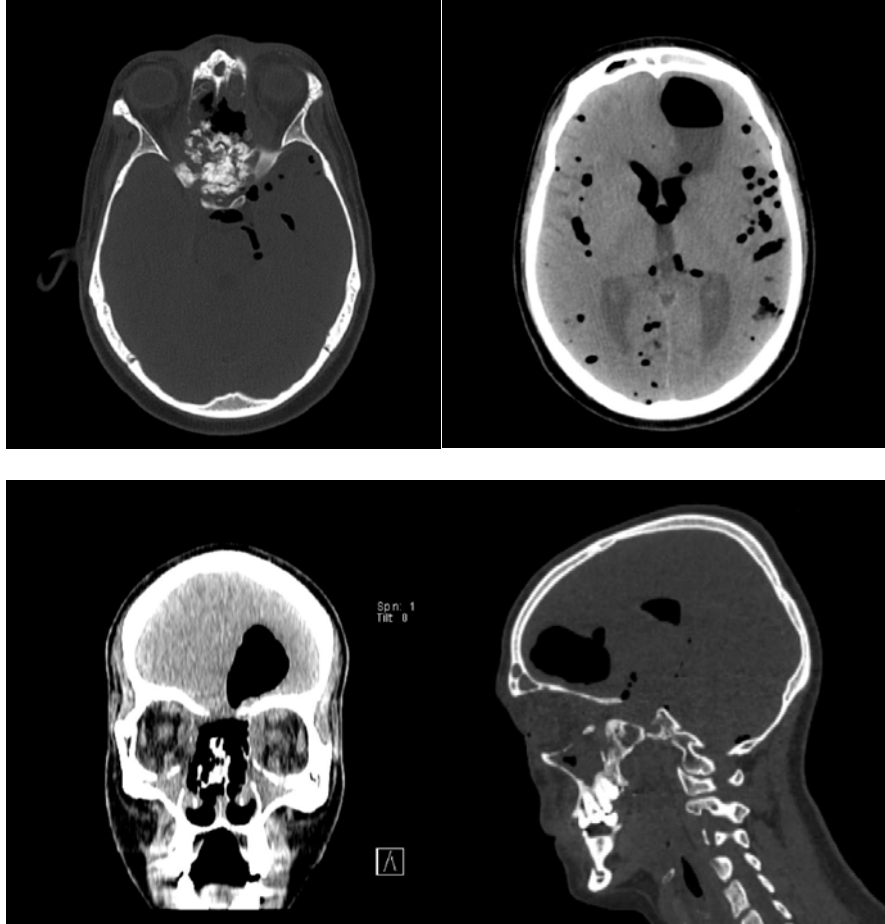


## A Rare Cause Of Pneumocephalus; Nasopharynx Cancer

Pnömocefalinin Nadir Bir Nedeni; Nazofarinks Kanseri

**Çakmak F, Aman G, Tunc G**

Department of Emergency Medicine, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey



Cranial and paranasal sinus tomography (Somatom definition AS Plus, Siemens; Erlangen, Germany) was performed, and the results showed a lytic expansile mass lesion on the sphenoid bone and sphenoid sinus, middle brain fossa and brain base with sclerotic amorphous calcifications. The described mass extends from the sphenoid bone to posterior ethmoid cells and tuberculum sellae. In the anterior part of the lesion, air images associated with the nasal cavity were present. The lesion described, destroyed the medial walls of both maxillary sinuses and extended to the right subtemporal fossa. A 5 cm round, abscess-compatible lesion with air-fluid level

was observed in the left frontal lobe. Air fluid levels were observed in both lateral ventricles and third ventricles. Multiple air images were observed in bilateral infra and supratentorial cisterns. Partial aeration loss was observed in both halves of the frontal sinus and maxillary sinus. Osteodural tear and abscess were detected in the left frontal lobe.

The patient was operated on for nasopharyngeal cancer five months ago and received radiotherapy four months ago. The patient presented to the emergency department with sudden onset of nausea and general deterioration.

**Received:** 13.09.2019

**Accepted:** 14.09.2019

**Correspondence:** Fatih Çakmak, MD Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Emergency Department, Istanbul, Turkey. **Email:** [faith.cakmak@istanbul.edu.tr](mailto:faith.cakmak@istanbul.edu.tr) **Phone:** +90 532 6539947

**Cite this article as:** Çakmak F, Aman G, Tunc G. A Rare Cause Of Pneumocephalus; Nasopharynx Cancer. Phnx Med J. 2019;1(1):50.

# Pulmonary Embolism 2019

## Pulmoner Emboli 2019

Ipekci A

Department of Emergency Medicine, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey

### ABSTRACT

*Pulmonary embolism (PE) is one of the most suspected cases in the emergency department with high mortality. The suspicion/diagnosis ratio is low in emergency departments but its mortality is high. Diagnosis of PE is difficult because it has nonspecific clinical findings and a broad spectrum of symptoms. Judgment based on clinical experience, prediction rules, exclusion criteria, and D-dimer test are important in excluding the diagnosis. Transthoracic echocardiography and computed tomography pulmonary angiography (CTPA) are important in rapid diagnosis, especially in patients with hemodynamic instability. Ventilation / Perfusion scintigraphy is useful in patients who can not receive BTPA and want to avoid radiation. Early risk classification of PE and rapid reperfusion therapy in unstable patients are life-saving. In this review, information about the diagnosis and management of PE, which is one of the red flags of the emergency department, is provided by the European Respiratory Society (ERS) 2019 guideline for PE.*

### ÖZET

*Pulmoner emboli (PE) yüksek mortaliteye sahip olan ve acil servislerde sık şüphelenilen olgulardan biridir. Acil servislerde şüphe/tanı oranı düşük ama mortalitesi yüksektir. Nonspesifik klinik bulgular ve geniş spektrumda semptomla sahip olduğundan dolayı tanısı zordur. Klinik tecrübeye bağlı yargı, klinik tahmin skorlama sistemleri, dışlama kriterleri ve D-dimer testi tanının dışlanmasında önemlidir. Transtorasik ekokardiyografi ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) özellikle hemodinamik instabil olgularda hızlı tanıda önemlidir. Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi BTPA çekilemeyen ve radyasyondan kaçınmak istediğimiz hastalarda faydalıdır. PE' erken risk sınıflaması ve instabil hastalarda hızlı reperfüzyon tedavisi hayat kurtarıcıdır. Bu derlemede acil servisin kırmızı bayraklarından olan PE' nin tanısı ve tedavisi hakkında European Respiratory Society (ERS) 2019 PE klavuzu eşliğinde bilgiler verilmiştir.*

### Key Words:

*Pulmonary Embolism, Hemodynamic Instability, Emergency Department.*

### Anahtar Kelimeler:

*Pulmoner Emboli, Hemodinamik İstabilite, Acil Servis.*

## GİRİŞ

Pulmoner emboli (PE) yüksek mortaliteye sahip olan ve acil servislerde sık karşılaşılan kırmızı bayraklardan biridir. Venöz tromboemboli (VTE) klinik olarak derin ven trombozu (DVT) veya en tehlikeli komplikasyonu olan akut PE şeklinde kendini gösteren, miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra üçüncü sıklıkta görülen akut kardiyovasküler sendromdur (1). VTE görülme sıklığı 75-269/100.000 kişi iken PE'nin sıklığı 39-115/100000 kişidir. VTE görülme sıklığı 40'lı yaşlarda sonra her dekatta 2 misli artarak 80'li yaşlarda 8-10 kata ulaşır (2,3). PE Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yıllık 300.000 ölüme neden olur (3). VTE Avrupa'da yılda 370.000 ölüme neden olurken, bu hastaların sadece %7' si VTE tedavisi alırken, %34' ünün PE' ye bağlı ani ölüm ve %59'unun tanı koyulamayan VTE komplikasyonuna bağlı yani PE sonucu öldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca popülasyonda miyokard enfarktüsü, inme gibi arteriyel tromboemboli ve kanser vakaları konusundaki farkındalıklar VTE ve PE vakalarına göre daha yüksektir (%85-90' a karşı %44-54). Semptomları konusundaki farkındalıklar ise daha düşüktür (%28) (4). Acil servislerde şüpheli PE olgularının sadece %35' inde PE tanısı doğrulanmasına rağmen mortalite oranı %10' dur. Daha etkili tedavi yöntemlerinin, tanı araçlarının kullanımını ve klavuzlara bağlılıktaki artma

son zamanlarda PE prognozunda iyileşmeye neden olmuştur, fakat günümüzde subsegmental veya olmayan PE tanısını koyma yönündeki aşırı eğilim ve tanı araçlarının aşırı kullanımı PE vakalarının insidansını artırırken tedaviye bağlı komplikasyonları ve ölüm oranını düşürmemiştir (3).

Bu bölümde acil servisin kırmızı bayraklarından olan, mevcut araştırma ve tedavilere rağmen acil servislerde şüphe/tanı oranı düşük ama mortalitesi yüksek olan PE olgularının tanı ve tedavisi son literatür ve klavuz bilgileri eşliğinde derlenmiştir.

## RİSK FAKTÖRLERİ

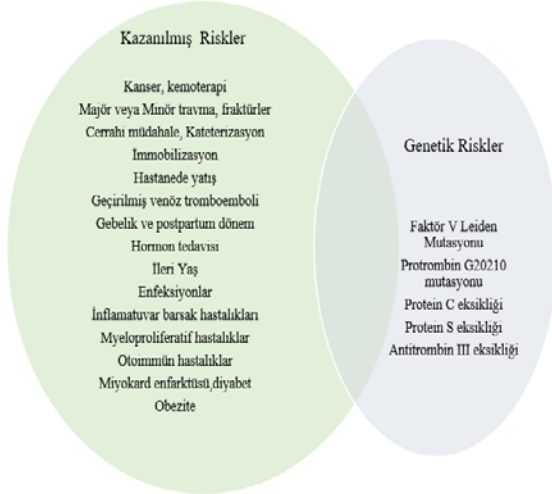
PE için çok miktarda risk faktörü mevcuttur. Bu risk faktörleri hem genetik hem de kazanılmış risk faktörleri olabilir. Genetik risk faktörleri daha az oranda görülür. En bilinenleri pıhtılaşma sitemindeki mutasyonlara bağlı oluşan hastalıklardır. Kazanılmış risk faktörlerinden özellikle, son zamanlarda hastanede yatma hikâyesi, geçirilmiş cerrahi müdahale, immobilizasyon, kanser (%20 VTE riski), hormon ve steroid tedavisi (risk 2-3 kat fazla), gebelik gibi durumlar mutlaka sorgulanmalıdır (5). Fakat PE geçiren hastaların %30'unda herhangi bir risk faktörü olmadığı

Received: 28.10.2019

Accepted: 30.10.2019

**Correspondence:** Afsin Ipekci, MD Istanbul University Cerrahpasa Faculty of Medicine, Emergency Department, Istanbul, Turkey. **Email:** [afsin.ipekci@istanbul.edu.tr](mailto:afsin.ipekci@istanbul.edu.tr) **Phone:** +90 533 7315929

Cite this article as: Ipekci A. Pulmonary Embolism 2019. Phnx Med J. 2019;1(1):51-63.



Şekil 1: PE için Kazanılmış ve Genetik Risk Faktörleri (7)

unutulmamalıdır (6). PE için risk faktörleri şekil 1’de özetlenmiştir.

## PATOFİZYOLOJİ

Sistemik dolaşımdaki trombüslerin pulmoner damarlara migrasyonu ile oluşan PE’de bu trombüslerin büyük çoğunluğu (%75) alt ekstremitelerde derin venlerden kaynaklanır (8). Damar bütünlüğünün bozulması, koagülabilitede artış ve staz (Virchow triadı) derin ven trombozunun patogeneziinde önemli rol oynar (9). PE hem dolaşımı hem de gaz değişimini etkileyen ölümcül bir hastalıktır. Ciddi PE vakalarında ölümün ana nedeni akut basınç yüküne bağlı gelişen sağ ventrikül disfonksiyonudur. Pulmoner arter yatağının %30-50’sinin trombüs tarafından tıkanması pulmoner arter basıncında (PAB) yükselmeye neden olur ve tromboksan A2 ve serotonin gibi mediatörlerin salınımı vazokonstriksiyon ve pulmoner vasküler dirençte (PVD) artışa neden olur. Ayrıca etkilenen akciğer bölgesindeki anatomik tıkanıklık ve hipoksik vazokonstriksiyon PVD’de artmaya yol açarken eş zamanlı olarak arteriyel komplansta azalmaya neden olur. Bu olaylar sonucunda erken diastol evresinde daha ince duvarlı olan sağ ventrikülün kasılmasındaki uzama ve dilatasyon interventriküler septumu sol ventriküle doğru kaydırarak sol ventrikülün dolumunun ve kardiyak outputun azalmasına neden olarak hipotansiyon ve hemodinamik instabilite ile sonuçlanır (Şekil 2). Dolayısıyla PE’nin klinik şiddeti ve sonucunu tespit etmede sağ ventrikül dolumu ve akımındaki azalmadan kaynaklanan akut sağ ventrikül yetmezliği önemli yer tutar. PE’de görülen hipoksinin nedeni ventilasyon/perfüzyon oranındaki bozuktur. Ayrıca alveolar hemoraji hemoptiziye neden olur (10-14).

## KLİNİK SEMPTOM ve BULGULAR

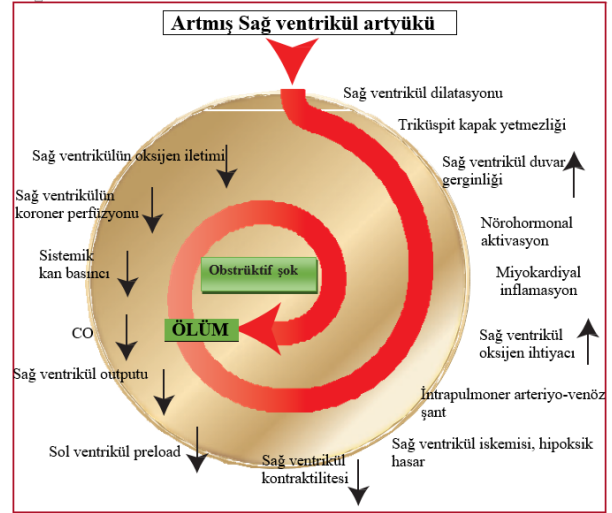
PE nonspesifik klinik bulgular ve geniş spektrumunda semptomlara sahiptir. Hastalarda hiçbir semptom olmayabileceği gibi, hastalar şok tablosunda veya kardiyak arrest şeklinde gelebilirler. Sık görülen

semptomlar istirahat veya egzersiz dispnesi, göğüs ağrısı, çarpıntı, ortopne, öksürük ve hemoptizidir (15,16).

Sıklıkla plöretik tipte olan göğüs ağrısı en sık görülen yakınmadır (%51-73) ve genellikle plevral irritasyona bağlıdır fakat santral embolilerde sağ ventrikül iskemisine bağlı olarak tipik anjina şeklinde de olabilir. Dispne sıklıkla akut ve hızlı başlangıçlıdır (saniyeler ve dakikalar) ve özellikle ana veya lobar damarlardaki PE’de daha sık görülür. Kalp veya akciğer hastalığı olanlarda ise var olan nefes darlığında artma veya kötüleşme tek semptom olabilir (15).

Ayrıca senkop, olguların %10’undan azında görülmesine rağmen, ilk başvuru semptomu olabileceği akla gelmelidir (17).

Arteriyel kan gazında hipoksemi sık görülse de hastaların %40’ında oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>) normal olabilir. Hipokarbi ve respiratuvar alkaloz diğer sık görülen bulgulardır<sup>18</sup>. Hiperkapni, respiratuvar veya laktik asidoz nadir olsa da özellikle PE’ye bağlı obstrüktif şok ve kardiyak arrest durumunda görülebilir (19,20).



Şekil 2: PE patofizyolojisi (10)

Akciğer grafisi çoğunlukla normaldir ve genellikle diğer göğüs ağrısı nedenlerinin dışlanması için kullanılır.

PE’de EKG değişiklikleri yaygın görülmesine rağmen nonspesifiktir. En sık görülen değişiklikler sinüs taşikardisi ve T dalgası inversiyonudur (21). V1-V4 de T dalgası inversiyonu, aVR’de ST elevasyonu, komplet sağ dal bloğu, S1Q3T3 paterni gibi sağ ventrikül yüklenmesini gösteren bulguların ve kalp hızının >100 atım/dakika olması ve atriyal fibrilasyonun PE prognozu ile ilişkileri tespit edilmiştir (22). Hastaların %10-15’inde EKG bulguları tamamen normal olabilir (23).

## TANI YÖNTEMLERİ

PE tanısına giden yolda klinik şüphe önemli yer tutar. İmmobilite, kanser, geçirilmiş travma ve büyük cerrahi gibi risk faktörleri olan olgularda ani başlayan nefes darlığı, göğüs ağrısı veya hemoptizi gibi şikayetlerin

**Tablo 1:** Modifiye Genova Klinik Tahmin Skorlaması (30)

Bulgu	Puan	
	Orijinal	Basitleştirilmiş
Önceki DVT veya PE	3	1
Kalp hızı		
75-94 atım/dakika	3	1
≥ 95 atım/dakika	5	2
Son 1 ay içinde cerrahi veya fraktür hikâyesi	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte (bacak) ağrısı	3	1
Bacak derin venlerinde palpasyonda ağrı veya ödem	4	1
Yaş > 65	1	1
<b>Klinik tanı olasılığı</b>		
3 seviye skorlama		
Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	≥11	≥5
<b>2 seviye skorlama</b>		
Olası PE değil	0-5	0-2
Olası PE	≥6	≥3

DVT=Derin ven trombozu; PE= Pulmoner emboli;

olması durumunda PE' den şüphelenilmesi gerekir. Hatta ilk defa senkop ile acil servise başvuran hastaların %17'sinde PE saptandığı çalışma göz önüne alınırsa, evde baygın halde bulunan veya acil serviste senkop geçiren hastalarda PE akla gelmelidir (24). Ayrıca yüksek mortaliteye sahip şok ve hipotansiyon durumlarında da PE düşünülmelidir. Hipotansiyon için sadece sistolik kan basıncının (SKB) < 90 mmHg olması değil, bazal SKB'de ≥ 40 mmHg düşme olması da önemlidir (25).

### Tahmin Skorları

PE tanısında klinik tecrübeye dayalı yargı ile semptom, klinik bulgular ve VTE için bulunan risk faktörlerinin kombinasyonu önemli yer tutar (26-28). Fakat klinik tecrübeye dayalı yargının önemi geniş çalışmalarla kanıtlanmasına rağmen standardizasyondan yoksun olması nedeniyle çeşitli klinik tahmin skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar içinde en sık kullanılanları Modifiye Genova (Tablo 1) ve Wells (Tablo 2) skorlamalarıdır (29,30). Bu skorlama sistemlerinin üçlü sınıflamasında PE beklentisi düşük olasılıklı grupta %10, orta olasılıklı grupta %30 ve yüksek olasılıklı grupta ise %65'dir. İkili sınıflamada ise olası PE değil grubunda %12 ve olası PE grubunda ise %50'dir (31).

Acil servise göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayeti ile başvuran her hastada PE düşülmesinin yaratacağı gereksiz tıbbi isteme yükü, hastayı gerektiğinden uzun süre takip etme ve oluşturacağı yüksek maliyetten kaçınmak için özellikle düşük olasılıklı PE düşünülen hastalarda acil servislere kullanılması için tanıyı

**Tablo2:** Wells Klinik Tahmin Skorlaması (29)

Bulgu	Puan	
	Orijinal	Basitleştirilmiş
DVT semptom ve bulguları	3	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3	1
Kalp hızı >100 atım/dakika	1,5	1
Son 4 hafta içinde cerrahi veya immobilizasyon	1,5	1
Geçirilmiş DVT/PE	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Kanser (tedavi edilen veya son 6 ay içinde tedavi edilmiş)	1	1
<b>Klinik tanı olasılığı</b>		
3 seviye skorlama		
Düşük	<2	
Orta	2-6	
Yüksek	≥7	
<b>2 seviye skorlama</b>		
Olası PE değil	≤4	≤1
Olası PE	>4	>1

DVT=Derin ven trombozu; PE= Pulmoner emboli;

dışlama duyarlılığı %97 gibi yüksek değere sahip olan Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PEDK) geliştirilmiştir (Tablo 3). PROPER çalışmasında (PERC Rule to Exclude Pulmonary Embolism in the Emergency Department) PEDK' nin BTPA kullanımını azaltma, acil serviste kalış süresini ve hastaneye yatış sayısını azaltma gibi faydaları tespit edilmiştir (32,33). Klinik tecrübeye bağlı yargı, klinik tahmin skorlama sistemleri ve dışlama kriterlerinin tamamı her ne kadar yüksek duyarlılığa sahip olsa da, özgüllükleri düşüktür. Bu yüzden PE tanısında tek bir yöntemden ziyade

**Tablo 3:** Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (33)

Klinik Özellik	Kritere Uyma	Kritere Uymama
Yaş <50	0	1
Başvurudaki kalp hızı <100 atım/dakika	0	1
Başvuru esnasında oda havasındaki oksijen saturasyonu >%94	0	1
Tek taraflı bacakta ödem olmaması	0	1
Hemoptizi olmaması	0	1
Son 4 hafta içinde travma veya cerrahi hikayesi olmaması	0	1
Geçirilmiş VTE hikâyesi olmaması	0	1
Östrojen kullanım hikâyesi olmaması	0	1

0 puanda PE olasılığı <%1

VTE= Venöz tromboemboli

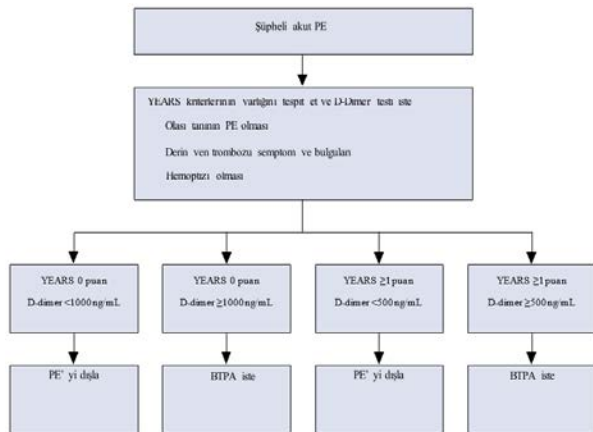
bunların hem birbiriyle hem de olguların semptom ve klinik bulguları, görüntüleme bulguları ve laboratuvar değerleri ile kombine olarak kullanılması tanının doğruluğunu artıracak gibi gereksiz tetkikleri azaltacaktır (34,35).

### Laboratuvar Parametreleri

#### D-dimer testi

D-dimer PE şüphesi olan olgularda en sık başvurduğumuz laboratuvar testlerinden birisidir. Ancak negatif prediktif değeri (NPD) yüksek iken, pozitif prediktif değeri (PPD) düşüktür. Ayrıca ELISA yöntemi ile duyarlılığı %95 iken özgüllüğü %40-%50 seviyesindedir. Bununla birlikte ileri yaş, kanser, sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar, gebelik ve travma gibi PE dışındaki hastalıklarda da D-dimer değerinin yüksek olma ihtimali büyük bir hasta popülasyonunda PE'yi dışlamak için ileri tetkik yapılmasına neden olmaktadır. Acil serviste düşük olasılıklı PE düşünülen hastalarda negatif D-dimer testi hastaların %30'unda ekstra test yapmadan PE'yi dışlar ve klinik olarak düşük-orta olasılıklı olgularda negatif D-dimer testi olan olgularda 3 ay içinde tromboemboli riski %1'in altında tespit edilmiştir. Yüksek olasılıklı PE düşünülen olgularda tanı koyma amaçlı D-dimer ölçümü ise önerilmemekte olup, düşük ve orta olasılıklı tahmin skorlaması olan olgularda PE'yi dışlamak için kullanılması önerilmektedir (36-38).

Testin normal standart eşik değeri 500 ng/mL'dir. Fakat özellikle 80 yaş üzerindeki hastalarda testin özgüllüğünün %10 azalmasından dolayı, 50 yaş üstü hastalarda yaşa göre düzeltilmiş D-dimer değeri (yaşx10 ng/mL) kullanılması önerilmektedir. Yaşa göre düzeltilmiş D-dimer değeri, testin özgüllüğünü %75'lere kadar çıkarmış olup özellikle 75 yaş üstü hastalarda PE tanısı dışlanan hasta sayısının normal eşik değere göre 5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Klinik olasılığa adapte edilmiş D-dimer eşik değerini kullanan YEARS algoritması (Şekil 3) ile yapılan çalışmada PE dışlanan hastalarda 3 ay içinde VTE gelişme oranı %1'in altında tespit edilmiş olup, standart D-dimer eşik değeri ve Wells kurallarına göre daha fazla



PE= Pulmoner emboli; BTPA= Bilgisayarlı toraks pulmoner anjiyografi

Şekil 3: YEARS algoritması (39)

hastada bilgisayarlı tomografi pulmoner anjirafi (BTPA) çekilmesinin önüne geçildiği tespit edilmiştir (%34' karşılık %48). Bu yüzden klinik olasılığa adapte edilmiş D-dimer eşik değerinin (YEARS algoritması) yaşa göre düzeltilmiş eşik değere veya standart eşik değere alternatif yöntem olarak kullanılması önerilmektedir (39,40).

#### Kardiyak Biyobelirteçler

Kardiyak biyobelirteçlerin PE tanısı için kullanımı henüz kılavuzlarda yer almamaktadır. Kalp kası hasarını gösteren troponin I, troponin T ve Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) ve sağ ventrikül disfonksiyonu ve hemodinamik baskılanmanın şiddetini yansıtan brain natriuretik peptid (BNP) veya N-Terminal-(NT)-proBNP değerlerinin PE' nin tanısından ziyade prognoz tahmininde faydalı oldukları belirtilmektedir. Akut PE olgularında başvuru sırasında yüksek troponin değeri ve 6 ng/ml üzeri HFAB değeri anlamlıdır. Bununla birlikte PE olgularında BNP ve NT-proBNP değerleri %51 oranında yüksek bulunmuş ve hastalarda %10 erken ölüm riski ve %23 kötü klinik sonuç riski tespit edilmiştir. Ayrıca kardiyak biyobelirteçlerin düşük değerleri özellikle normotansif olgularda kötü klinik sonucu dışlamada faydalıdır (yüksek duyarlılık ve NPD) (41,42).

#### Görüntüleme Yöntemleri

##### Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Çok kesitli BTPA PE şüphesi olan olgularda pulmoner damarları görüntülemeye ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Subsegmental dalların altındaki damarlara kadar görüntüleme sağlar (43). Duyarlılığı %83 özgüllüğü %93' dür ve klinik olasılıkla birleştirildiğinde duyarlılığı %96 seviyelerine kadar çıkabilir. Ayrıca düşük orta klinik olasılıklı PE vakalarda negatif BTPA'nın NPD'si yüksektir (%96-89). Orta yüksek klinik olasılıklı vakalarda da PPD' si yüksektir (%92-96) (44).

BTPA ek olarak PE' nin şiddeti ve risk sınıflamasında kullanılan sağ kalp yetmezliği, pıhtının büyüklüğü ve akciğer perfüzyonu gibi birçok bilgi sağlar. BTPA' da sağ ventrikül/sol ventrikül oranının artması (aksiyel düzlemde >1 ve 4 odacıklı düzlemde >0.9), interventriküler septumun düzleşmesi ve kontrast maddenin inferior vena kava (İVK) ve hepatic venlere geri kaçması sağ kalp yetmezliğinin özelliklerindedir. Sağ ventrikül/sol ventrikül oranının > 1.1 olması durumunda 30 günlük mortalite riski artar. Pıhtının miktarını ölçmek için bilgisayarlı tomografi (BT) şiddet skoru ve BT tıkanıklık indeksi gibi yöntemler geliştirilse de henüz rutin klinik kullanımda uygulanmamaktadır (45,46).

##### Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi

Planar ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi PE şüphesi olan vakalarda önemli tanısal görüntü yöntemlerinden birisidir. Düşük radyasyon dozunun olması ve kontrast madde kullanılmaması özellikle düşük klinik olasılığı olan ayaktan hastalarda, genç bayanlarda, hamilelerde, kontrast madde allerjisi olanlarda, ciddi böbrek yetmezliği olanlarda ve

tomografi çekilemeyecek kadar kilolu olan hastalarda BPTA' ye alternatif olarak tercih edilebilir (47,48). Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED II) kriterlerinde sonuçlar yüksek olasılıklı, düşük olasılıklı, normal veya nondiagnostik olarak sınıflandırılır. Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISAPED) kriterlerinde ise sonuçlar PE var, PE yok ve nondiagnostik olarak sınıflandırılır. Her iki kriterle yapılan çalışmada V/P sintigrafisinin duyarlılığı %80' in üzerinde ve özgüllüğü %90' ın üzerinde tespit edilmiştir (49-51). Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) kullanılarak V/P sintigrafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü artırılabilir (%97-%91). Ayrıca V/P sintigrafisinin tanısal doğruluğu akciğer grafisi normal olan hastalarda daha yüksektir bu yüzden düşük pulmoner emboli riski olan genç hastalarda düşük radyasyon dozundan dolayı ilk tercih olarak kullanılabilir (52,53).

#### **Pulmoner Anjiyografi (PA)**

Yıllarca PE tanısı ve dışlamasında altın standart olarak kullanılan PA, benzer tanısal doğruluğa sahip ve daha az invaziv olan BTPA' den dolayı artık nadir kullanılmaktadır. Uygulanmasında %0.5 mortalite, %1 ölümcül olmayan majör komplikasyon ve %5 minör komplikasyon görülür (54).

#### **Magnetik Rezonans Anjiyografi (MRA)**

MRA düşük duyarlılık, düşük kesin sonuç oranı ve acil servislerdeki bulunma azlığından dolayı henüz klinik uygulamada kullanılmamaktadır (55).

#### **Trans Torasik Ekokardiyografi (TTE)**

Akut PE' deki sağ ventrikül yüklenmesi ve disfonksiyonu TTE ile tespit edilebilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu PE gelişen olguların %25'inde tespit edilir ve hastalığın risk sınıflamasında yararlıdır. Sağ ventrikülün özel yapısından dolayı sağ ventrikül boyut ve disfonksiyonunu belirten özel parametre yoktur. Ayrıca kalp ve akciğer hastalığı olanlarda PE yokluğunda bile sağ ventrikül disfonksiyonu olabilir (56).

TTE' de sağ ventrikül disfonksiyonunu ölçmek için bazı parametreler kullanılabilir. Pulmoner ejeksiyon hızlanma zamanının 60 sn'nin altında olması, triküspit kapak tepe gradientinin 60 mmHg' nin altında olması

(60/60 kuralı), apekse göre sağ ventrikül serbest duvarında azalmış kontraktilite (McConnell işareti) olması ve tricuspit annular plane systolic excursion (TAPSE)' de azalma olması PE tanısı için önemlidir. Fakat bu bulgular olguların sadece %12-20'sinde mevcuttur. Ayrıca yaygın sağ ventrikül dilatasyonu, serbest duvar ve sağ ventrikül miyokardiyal performansının (Tei indeksi) mortalite ile ilişkisi tespit edilmiştir (56-58).

PE şüphesi olan ve hemodinamik olarak stabil olguların rutin TTE muayenesine gerek yoktur. Buna karşın yüksek riskli PE olgularında TTE'de sağ ventrikül yüklenme bulguları ve disfonksiyonunun olmaması hemodinamik instabilitenin nedeni olarak PE'nin dışlanmasında faydalıdır. Ayrıca TTE kapak bozukluğu, kardiyak tamponad ve aort diseksiyonu gibi şokun diğer ayırıcı tanıların konmasında da faydalıdır. TTE özellikle acil BTPA çekilemeyen durumlarda ve sağ ventrikül yüklenmesinin diğer nedenlerinin olmadığı durumlarda hemodinamik olarak instabil PE olgularında acil reperfüzyon tedavi kararının verilmesini sağlar (59).

#### **Dopler Ultrason (USG)**

Vakaların çoğunda PE' nin nedeni alt ekstremitelerdeki DVT' dir. Proksimal semptomatik DVT'de dopler USG %90'nın üzerinde duyarlılık ve %95 özgüllüğe sahiptir. Fakat PE vakalarının sadece %30-50'sinde dopler USG ile DVT saptanmıştır. Özellikle BTPA çekilemeyen olgularda dopler USG' nin TTE ile birlikte kullanımı uygulanabilir. Her ikisinde normal olduğu vakalarda NPD %86 tespit edilmiştir ve ayrıca hemodinamik olarak instabil olgularda her ikisinin de pozitif olması PE tanısı yönünden özgüllüğü artırılabilir (60,61).

#### **RİSK SINIFLAMASI**

Uygun tedavisel yönetim için akut PE tespit edilen olgularda hastalığın ciddiyeti ve erken mortalite riskini (hastane içi veya 30 günlük mortalite) belirlemek amacıyla risk sınıflamasının yapılması gereklidir. Olgular yüksek, orta ve düşük riskli olmak üzere 3 gruba ayrılır: Yüksek riskli PE olgularında erken ölüm riskinin göstergesi olan klinik semptomlar ve hemodinamik instabilite bulgularının varlığına bakılır (Tablo 4) (10).

Orta-düşük riskli olguların yani hemodinamik instabilite bulunmayan geniş hasta popülasyonunun

**Tablo 4:** Hemodinamik İnstabilitenin Tanımı (Başvuru esnasında aşağıdaki klinik bulgulardan en az birinin olması gereklidir) (10).

(1) Kardiyak arrest	(2) Obstrüif şok	(3) İnatçı hipotansiyon
KPR gereksiniminin olması	SKB < 90 mmHg veya SKB' yi ≥ 90 mmHg tutmak için vazopressör tedavi gereksinimi	SKB < 90 mmHg veya bazal SKB değerinde ≥ 40 mmHG düşüş olması. Hipotansiyonun 15 dakikadan uzun sürmesi ve yeni gelişen aritmi, hipovolemi veya sepsise bağlı olmaması
ve		
End organ hipoperfüzyonu (şuur değişikliği; soğuk nemli deri; oligürü/anüri; artmış serum laktat düzeyi)		

KPR= Kardiyopulmoner resüsitasyon; SKB= Sistolik kan basıncı

**Tablo 5:** Bova ve FAST skorları (10)

Bova skoru		FAST skoru	
Parametre	Puan	Bulgu	Puan
Artmış Kardiyak troponin	2	H-FABP $\geq 6$ ng/mL veya artmış troponin	1.5
Sağ ventrikül disfonksiyonu (TTE veya BTPA' da)	2	Senkop	1.5
Kalp hızı $\geq 110$ atım/dakika	1	Kalp hızı $\geq 100$ atım/dakika	2
SKB 90-100 mmHg	2		
Risk sınıfları			
Düşük risk	0-2 puan	< 3 puan	
Orta düşük risk	2-3 puan		
Orta yüksek risk	$\geq 4$ puan	$\geq 3$ puan	

risk sınıflamasında iki grup prognostik gösterge kullanılır. İlk grupta prognostik gösterge olarak sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı ile ilişkili olan klinik, görüntüleme ve laboratuvar göstergeleri kullanılır. Klinik parametreler için taşikardi, düşük sistolik kan basıncı, solunum yetmezliği (taşipne ve düşük oksijen saturasyonu) ve senkop tek başına veya kombine olarak PE' nin kısa süreli prognozu için olumsuz göstergelerdir (14). Görüntüleme yöntemlerinde TTE' da sağ ventrikül/sol ventrikül çapının  $\geq 1$ , TAPSE değerinin  $< 16$  mm olması ve sağ ventrikül hipokinezisi olması ve BTPA' da sağ ventrikül/sol ventrikül çapının  $\geq 1$  olması artmış mortalite riskinin göstergeleridir (62,63). Laboratuvar parametreleri olarak kardiyak biyobelirteçler ve laktat değerinin yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca yüksek copeptin değeri de mortalite ile ilişkili bulunmuştur (64,65). Klinik, görüntüleme ve laboratuvar parametrelerinin kombinasyonundan oluşan Bova ve FAST (H-FABP veya troponin-T, Senkop, Taşikardi) skorlama sistemleri bu amaçla

**Tablo 6:** PESI ve sPESI (69)

	Orijinal	Sadeleştirilmiş
Yaş	Hastanın Yaşı	Eğer yaş $>80$ ise 1
Erkek cinsiyet	+ 10 puan	
Kanser	+ 30 puan	1
Kronik kalp yetmezliği	+ 10 puan	
Kronik akciğer hastalığı	+ 10 puan	1
Kalp hızı $\geq 110$ atım/dakika	+ 20 puan	1
Sistolik Kan Basıncı $< 100$ mmHg	+ 30 puan	1
Solunum sayısı $> 30$ /dakika	+ 20 puan	
Vücut ısısı $< 36^\circ\text{C}$	+ 20 puan	
Şuur değişikliği	+ 60 puan	
Arteriyel oksihemoglobin saturasyonu $< \%90$	+ 20 puan	1
Risk sınıflaması ve 30 günlük mortalite		
Sınıf I: $\leq 65$ puan (%0-1.6)		0 puan (%0-2.1)
Sınıf II: 66-85 puan (%1.7-3.5)		
Sınıf III: 86-105 puan (%3.2-7.1)		$\geq 1$ puan (%8.5-13.2)
Sınıf IV: 106-125 puan (%4-11.4)		
Sınıf V: $>125$ puan (%10-24.5)		

kullanılabilir (Tablo 5). Bova çalışmasında 30 günlük PE ilişkili mortalite oranı grup I, II ve III'de sırasıyla %1.7, %5.0 ve %15.5 olarak tespit edilmiştir fakat henüz hastaların yönetiminde kullanımı belirgin değildir (10,66,67,68).

İkinci grupta ise komorbiditenin varlığı ve erken prognozu kötü etkileyen diğer provake eden nedenler kullanılır. Bu grup için oluşturulan ve günümüzde en yaygın kullanılan skorlama sistemi Pulmoner Embolizm Severity Index (PESI) ve sadeleştirilmiş formu sPESI' dir (Tablo 6). Bu skorlamanın ana kuvveti 30 günlük mortalitesi düşük olan hastaların (PESI I ve PESI II) güvenilir göstergesi olmasıdır (69).

**Tablo 7:** PE' nin Şiddeti ve Erken Mortalite Riskinin Sınıflandırılması (10)

Erken ölüm riski		Risk göstergeleri			
		Hemodinamik instabilite	PESI sınıf III–V veya sPESI $\geq 1$	TTE veya BTPA' da Sağ ventrikül yetmezliği	Artmış kardiyak troponin
Yüksek		+	(+)	+	(+)
Orta	Orta-yüksek	-	+	+	+
	Orta-düşük	-	+	Biri veya hiçbiri pozitif	
Düşük		-	-	-	Değerlendirme opsiyonel veya negatif

PESI = Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI = simplified Pulmonary Embolism Severity Index

PE olgularının risk sınıflaması hastalıktan şüpheli edilmesi ve tanısal araştırmanın başlamasıyla eş zamanlı başlamalıdır. Çünkü erken dönemde yüksek riskli hastaların tanınması ve acil reperfüzyon tedavisi gibi tedavilerin hızlıca uygulanması hayat kurtarıcıdır. PE'nin şiddeti ve erken mortalite riskinin sınıflanması tablo 7' de özetlenmiştir. Yüksek riskli PE yani hemodinamik olarak instabil olgularda acil tedavi kararı için laboratuvar sonuçlarının beklenmesi gereksizdir.

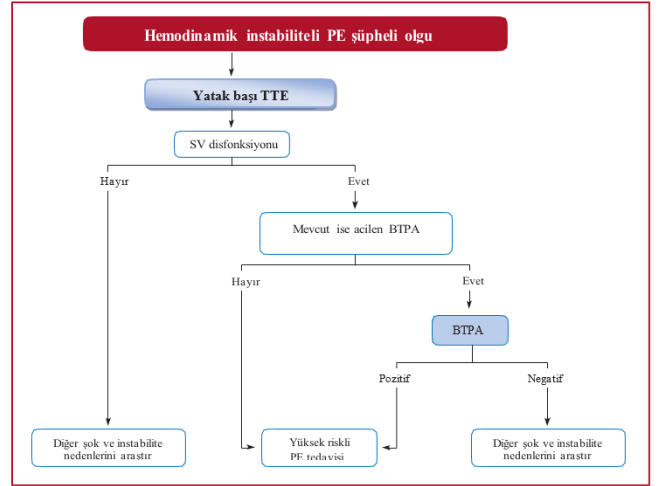
## RİSKE GÖRE TANI STRATEJİLERİ

### Hemodinamik İnstabilite Bulunan PE Şüpheli Olgular

Acil tedavi gerektiren yüksek riskli PE tüm akut PE olgularının %5' ini oluşturur ve özellikle hastaneye yatıştan sonraki ilk saatlerde %15-50 mortalite riskine sahiptir (70). Hemodinamik instabilite kriterlerinden en az birine sahip olan PE olguları yüksek riskli olarak kabul edilirler. Ayrıca kardiyak tamponad, akut koroner sendrom (AKS), aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu ve hipovolemi gibi hemodinamik instabilite yapabilen hastalıkların ayırıcı tanı gerektirmesinden dolayı bu olgularda akut sağ ventrikül disfonksiyonunu ve sağ kalp trombüsünü gösterebilen yatak başı TTE en yararlı ve ilk uygulanacak testtir. Hemodinamik instabilite olan olgularda yatak başı TTE ile sağ ventrikül disfonksiyonunun kanıtlanması durumunda acilen BTPA ile tanı doğrulanmalı, BTPA çekilemiyorsa ek teste gerek kalmadan acil reperfüzyon tedavisine başlanmalıdır. Ayrıca acil serviste ilk olarak AKS' den şüphelenilen ve direk olarak koroner anjiyoya alınan hemodinamik instabil olgularda AKS dışlandıktan sonra pulmoner anjiyografi tanısal tetkik olarak yapılabilir (71). Hemodinamik instabilite bulunan olguların tanı algoritması Şekil 4' te özetlenmiştir.

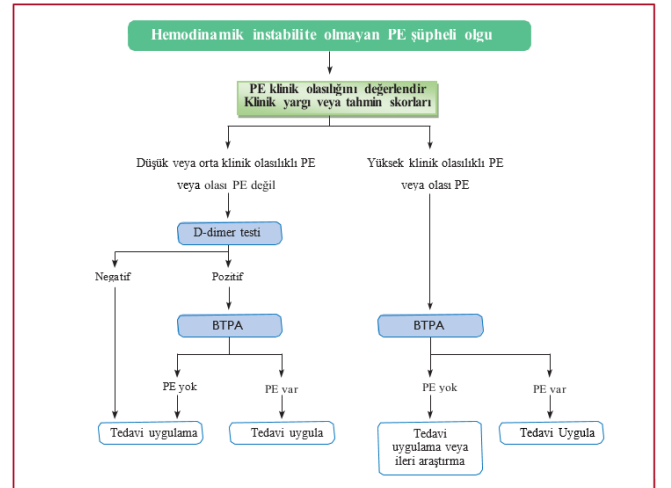
### Hemodinamik İnstabilite Bulunmayan PE Şüpheli Olgular

Hemodinamik instabilite bulunmayan PE olguları tüm akut PE olgularının %95' lik kısmını oluşturur ve bunların %10' unda erken klinik ve hemodinamik bozulma gerçekleşebilir (53). Bu geniş popülasyondaki grupta klinik yargı, tahmin skorları, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme bulgularının birleştirilmesi tanı stratejisinde önemli yer tutar. Bu hastalarda klinik yargı ve tahmin skorları ile olasılık değerlendirmesi yapıldıktan sonra istenecek ilk ve en mantıklı test D-dimerdir. Bu strateji ile ayakta hastaların %30' u ek teste gerek kalmadan dışlanır. Yüksek klinik olasılığı olan hastalarda D-dimer isteyerek vakit kaybı yapılmamalıdır. Yüksek klinik olasılıklı olgularda ve orta-düşük klinik olasılıklı fakat D-Dimer pozitif olan olgularda BTPA sonraki testtir. V/P sintigrafisi BTPA kontrendike olan, gebeler ve genç hastalar gibi radyasyondan kaçınmak istediğimiz hastalarda iyi bir alternatiftir ve %30-50 oranında tanısaldır. Hemodinamik instabilite bulunmayan olguların tanı algoritması Şekil 5' te özetlenmiştir (70,72,73).



PE= Pulmoner emboli; TTE= Trans torasik ekokardiyografi; BTPA= Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

Şekil 4: Hemodinamik instabilite bulunan PE şüpheli olgularda tanısal algoritma (10)



PE= Pulmoner emboli; BTPA= Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

Şekil 5: Hemodinamik instabilite bulunmayan PE şüpheli olgularda tanısal algoritma (10)

## TEDAVİ ARAÇLARI

### 1- Hemodinamik ve Solunum Desteği

#### Oksijen tedavisi ve ventilasyon

Ventilasyon ile perfüzyon arasındaki uyumsuzluğa bağlı gelişen hipoksemi ciddi PE olgularında sıklıkla görülür. SaO<sub>2</sub> %90' nın altında olan olgularda oksijen desteği endikedir. Yüksek akım oksijen tedavisi ve non invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) gibi ileri oksijen teknikleri ise instabil durumlarda kullanılmalıdır (74). İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV) oluşturduğu pozitif intratorasik basınçtan dolayı venöz dönüşü azaltır ve ciddi PE olgularında gelişen sağ ventrikül yetmezliği ile birlikte var olan hipotansiyonu daha derinleştirir. Bu



yüzden İMV son tercih olarak kullanılmalı ve kullanırken düşük tidal volüm ve inspiratuvar sonu plato basıncını 30 mmHg altında tutma gibi yöntemlerle hemodinamik etkileri minimize edilmelidir (75).

#### ***Akut sağ ventrikül yetmezliğinin farmakolojik tedavisi***

PE olgularında en önemli ölüm nedeni sağ ventrikül yetmezliğine bağlı gelişen düşük sistemik volümdür. Bu hastalarda sıvı tedavisi iki ucu keskin bıçak gibidir. Az verilmesi tedaviye yardımcı olmaz fakat aşırı verilmesi sağ ventrikül fonksiyonlarını daha da kötüleştirir. Bu yüzden santral venöz basıncı ölçümü veya ultrason ile inferior vena kava görüntülemesi kılavuzluğunda sıvı replasmanı yapmak daha doğrudur (76,77).

Vazopresörlerden norepinefrin PVD' yi etkilemeksizin sistemik dolaşımı ve miyokard perfüzyonunu iyileştirilir ve özellikle kardiyojenik şoktaki hastalarda kullanılmalıdır. Düşük kardiyak indeksli ve normal kan basıncı hastalarda dobutamin tercih edilebilir. Levosimendan sağ ventrikül kontraksiyonunu artırarak ve pulmoner vazodilatasyon yaparak faydalı olur fakat klinik yararına ait kanıt henüz yoktur (78).

Vazodilatatörlerden inhale nitrik oksit'in selektif pulmoner vazodilatasyon yaparak ve gaz değişimini iyileştirip yararlı olduğu bildirilmiştir fakat yeterli kanıt yoktur (78).

#### ***Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)***

ECMO gibi mekanik kardiyopulmoner destek cihazları ciddi PE olgularında dolaşım kollapsı ve arrest durumunda faydalıdır. Kısa süreli kullanımda bile kanama riskinde artma gibi çok sayıda komplikasyonu olmasından dolayı sınırlı vakalarda kullanılmalıdır (79).

#### ***İleri Kardiyak Yaşam Desteği***

Akut PE şoklanamaz ritimlerde kardiyak arrestin önemli ayırıcı tanılarında birisidir. Kardiyak arrest olgularında kılavuzdaki arrest yönetimine ek olarak PE tedavisi için karar geciktirilmemelidir. Trombolitik tedavi hızlıca düşünülmeli ve KPR sırasında tedaviye başlanmalıdır. Trombolitik tedavisine başlandıktan sonra KPR'ye en az 60-90 dakika devam edilmelidir (80).

#### **2- Parenteral Antikoagülasyon**

Yüksek ve orta klinik olasılıklı PE şüpheli olgularda tanısal test sonuçları beklenirken antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Bu genellikle subkutan (SK) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (Enoksiparin 1mg/kg 12 saate bir veya 1.5 mg/kg günde bir) veya fondaparinux (vücut ağırlığına göre 5, 7.5 veya 10 mg günde bir) veya intravenöz (İV) unfraksiyone heparin (UFH) (80 IU/kg bolus sonra 18 IU/kg/saat infüzyon) ile yapılır DMAH ve fondaparinux düşük majör kanama ve heparin ilişkili trombositopeni riskinden dolayı UFH' ye tercih edilir. UFH' nin kullanımı hemodinamik instabilite durumu, böbrek yetmezliği ve obezlerde önerilmektedir (10,81).

#### **3- Reperfüzyon Tedavisi**

Sadece sistemik trombolitik ilaçlar ile değil perkütan kateter aracılı embolektomi ve cerrahi embolektomi ile de reperfüzyon tedavisi uygulanır. Bu tedaviler yüksek

riskli ve hemodinamik instabilite bulunan olgularda ilk tedavi olarak uygulanabileceği gibi antikoagülan tedavisi alan olgularda hemodinamik bozulma olması durumunda kurtarıcı tedavi olarak da uygulanabilir. Orta-düşük riskli PE olgularında rutin olarak kullanılmaları önerilmemektedir (82).

#### ***Sistemik trombolitik tedavi***

Trombolitik tedavi antikoagülan tedaviye göre PAB, PVD, sağ ventrikül dilatasyonu ve pıhtının çözülmesinde daha hızlı iyileşme sağlar. Sistemik trombolizisin faydası özellikle ilk 48 saat içinde uygulandığında en fazladır, fakat 6-14 gün semptomu olan olgularında fayda gördüğü bildirilmiştir. Trombolitik tedavinin başarısızlık oranı %8, istenmeyen etkilerinden ciddi kanama %9 ve intrakraniyal kanama %7 olarak bildirilmiştir (83,84).

Ayrıca Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) çalışmasında normotansif orta riskli PE (sağ ventrikül disfonksiyonu ve artmış troponin düzeyi olan) olgularında trombolitik tedavi etkinliği araştırılmış ve hemodinamik kollaps ve dekompanzasyonda antikoagülanlara göre anlamlı iyileşme tespit edilmesine rağmen hastalarda yüksek oranda ciddi majör kanama ve intrakraniyal kanama görülmüştür. Bu yüzden bu hastalarda trombolitik tedavi uygulanacak ise dikkatli olunmalı ve fayda zarar dengesi iyi hesaplanmalıdır (86).

Trombolitik ajan olarak tissue-type plasminogen activator (rtPA), streptokinaz ve ürokinaz kullanılabilir. Kısa yarı ömrü ve uygulama süresinin kısalığından dolayı en çok tercih edilen rtPA' dır. rtPA' nın PE için uygulanan dozu 100mg/2 saat içinde infüzyon şeklindedir. Son zamanlarda klasik dozun yarı dozu (50 mg/2 saatte infüzyon ve 10 mg bolus+40 mg/2 saat infüzyon) ile çalışmalar yapılmış olup aynı etki sağlanırken daha az oranda komplikasyon görülmüştür. Yarı doz uygulaması henüz onaylanmasa da bazen 0.6 mg/kg-maksimum 50 mg/15 dakika infüzyon şeklinde kardiyak arrest gibi ciddi hemodinamik instabilite bulunan olgularda kullanılabilir (86,87).

#### ***Perkütan kateter aracılı embolektomi***

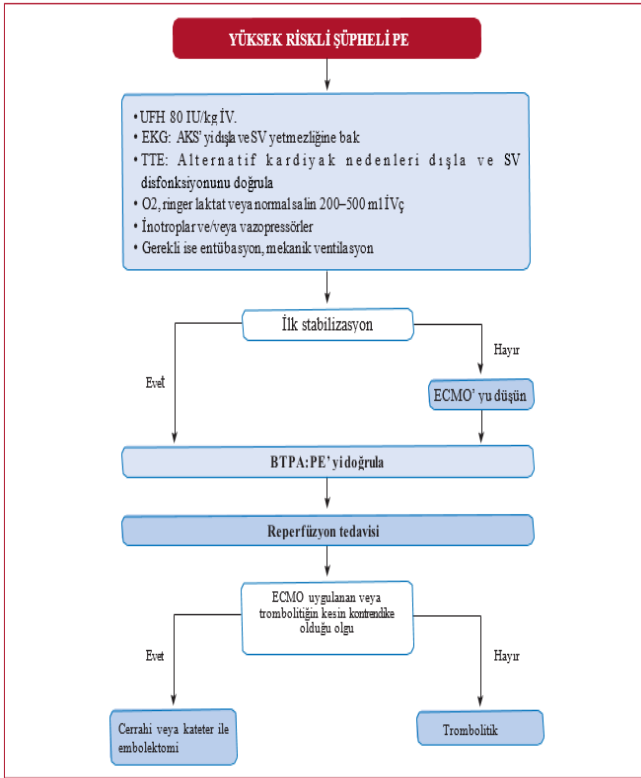
Mekanik reperfüzyon femoral yolla pulmoner arterlere kateter yerleştirilmesiyle ve endovasküler USG dalgaları eşliğinde düşük doz trombolitik (10-24 mg) verilerek gerçekleştirilir. Hemodinamik stabilizasyon, hipoksinin düzelmesi ve taburculuk olarak kabul edilen başarı oranı heparine göre daha yüksek ve kanama riski ise daha azdır (88).

#### ***Cerrahi embolektomi***

Cerrahi embolektomi ile ilgili son zamanlarda yüksek riskli ve seçilmiş orta riskli PE de olumlu sonuçlar bildirilmiştir ancak inme ve rekürren PE riski daha yüksektir. ECMO ile beraber uygulanan vakalarda daha yüksek yaşam oranı tespit edilmiştir (89).

## TEDAVİ STRATEJİLERİ

Yüksek riskli PE olgularında ilk tedavi seçeneği reperfüzyon tedavisi ve çoğunlukla sistemik trombolitik tedavidir. Trombolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda cerrahi pulmoner embolektomi veya perkütan kateter aracılıklı embolektomi alternatif tedavi seçeneğidir. Yüksek riskli PE olgularının acil servis tedavisi Şekil 6' da özetlenmiştir.



AKS= akut koroner sendrom; BTPA= bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi; EKG= elektrokardiyografi; TTE= trans torasik ekokardiyografi ECMO= extracorporeal membrane oxygenation; İV = intravenöz; PE= pulmoner emboli; SV = sağ ventrikül.

**Şekil 6:** Yüksek riskli PE şüpheli olguların acil servis yönetimi (10)

Orta riskli PE olgularının tedavisinde genellikle parantral veya oral antikoagulanlar yeterlidir. Orta riskli PE olgularında PE ilişkili risklerden en az bir tanesi bulunan, provake eden durumlar bulunan veya komorbiditesi olan hastalar mutlaka yatırılarak takip edilmelidir. Ayrıca TTE veya BTPA' da sağ ventrikül yetmezliği bulgusu ve troponin pozitifliği olan olgular hemodinamik dekompanzasyon riski yönünden ilk 24 saat içinde yakından takip edilmelidir. Bu olgularda rutin reperfüzyon tedavisi ciddi komplikasyonlarından dolayı önerilmemekle birlikte hemodinamik instabilite gelişebilecek hastalar için saklanmalıdır (85).

Düşük riskli PE olgularında 3 kriter sağlanıyorsa hastaların erken taburculuğu ve antikoagulan tedavinin ayakta (evde) uygulanması gerçekleştirilebilir: 1) PE ilişkili erken ölüm riski veya ciddi komplikasyon riski düşükse, 2) Ciddi komorbidite ve provake eden faktör

yoksa, 3) Uygun ayaktan bakım veya takibini sağlama imkanı ve antikoagulan tedavi uygulanma imkanı varsa. PE olgularının ayakta yönetimi için Hestia dışlama kriterleri (Tablo 8) ve PESI veya sPESI ile yapılan çalışmalarda 24 saat içinde taburcu edilen hastalarda 3 ay içinde rekürren VTE oranı %2.3 ve mortalite oranı % 0.6 tespit edilmiştir. Dolayısıyla kişisel tecrübe ve tercihe göre iki kriterden birisi klinik triyajda kullanılabilir (90,91).

**Tablo 8:** PE için Hestia dışlama kriterleri (92)

Kriter/Sorular
Hasta hemodinamik olarak instabil mi?
Trombolitik veya embolektomi gerekli mi?
Aktif kanama var mı veya kanama riski yüksek mi?
Oksijen saturasyonunu %90' nın üzerinde tutmak için 24 saatten fazla zaman gerekli mi?
PE tanısı hasta antikoagulan tedavi alırken mi kondu?
24 saatten uzun İV tedavi gerektiren ağrı var mı?
24 saatten uzun süre hastanede tedavi gerektirecek medikal veya sosyal nedenler (enfeksiyon, kanser gibi) var mı?
Hastanın kreatinin klirensi 30 mL/dakika' dan az mı?
Hastada ciddi karaciğer yetmezliği var mı?
Hasta hamile mi?
Hastada heparin ilişkili trombositopeni hikayesi var mı?

Sorulardan 1 veya birkaçının cevabı evet ise hasta ayakta tedavi edilemez.

## GEBELERDE PE

Gelişmiş ülkelerde tromboemboli en sık anne ölüm sebepleri arasındadır ve gebelik VTE için risk faktörüdür. Gebelik sırasında PE tanısını koymak gebelikte örtüşen semptomlardan dolayı zordur (93). D-dimer gebelerde genellikle yüksektir. Yapılan çalışmada orta-düşük riskli PE şüpheli gebelerin %87' sinde pozitif D-dimer testi tespit edilmiştir (94). D-dimer ile birlikte, klinik tahmin skorları ve dopler USG kombinasyonu tanı için kullanılabilir fakat bu kombinasyonun doğruluğu da özellikle 3. trimesterde düşüktür. YEARS algoritması ile yapılan çalışmada ilk trimesterdeki gebelerde görüntülemeye gerek kalmadan olguların %65' inde PE dışlanırken, bu oran 2. trimesterde %46' ya ve 3. trimesterde %32' ye düşmüştür (95). Görüntüleme yöntemlerinden V/P sintigrafisinde ve V/P SPECT' de fetal radyasyon miktarı fetal komplikasyon eşik değerinin (50-100 mSv) ve annenin aldığı dozun çok altındadır. Modern BTPA cihazlarında yapılan ayarlamalarla fetal radyasyon dozu azaltılabilir (96). Fetal radyasyon dozu düşük diye bu yöntemlerin kullanımını suistimal edilmemelidir. MRA' da kullanılan kontrast madde olan Gadolonyum'un fetüs üzerindeki etkileri tam bilinmediği için gebelikte PE dışlanmasında kullanılması henüz önerilmemektedir (97). Gebelikte PE tanısı koymak kadar aşırı tanıdan kaçınmak da önemlidir. Gebelerde yüksek klinik olasılıklı veya pozitif D-dimer testi ile birlikte orta-düşük klinik

olasılıklı PE şüpheli olgularda antikoagülasyon başlanmalı ve dopler USG ile proksimal DVT tespit edilirse PE olarak kabul edilmelidir. Dopler USG' de DVT tespit edilmez ise akciğer grafisi normal olanlarda V/P sintigrafisi veya BTPA ile, grafisi anormal olanlarda BTPA ile tanı doğrulanmalıdır (10).

Gebelerde PE'nin tedavisinde plesentayı geçmediği için en güvenilir ajan DMAH ve UFH' dir. Gebelerde vitamin K antagonistleri (VKA) ve non-vitamin K antagonisti oral antikoagülanlar kontrendikedir. Trombolitik tedavi ve cerrahi embolektomi yüksek riskli olgularda kullanılabilir. Fakat yüksek riskli PE olgularında trombolitik ve embolektomi uygulananlar ile yapılan çalışmada yaşam oranı %90'ın üzerinde olmasına rağmen %18-58 oranında majör kanama komplikasyonu görülmüştür. Bu yüzden peripartum dönem gibi kanama riskinin yüksek olduğu dönemlerde yüksek riskli PE olgularında hayatı tehdit eden durumlar dışında rutin trombolitik tedavi uygulanması önerilmemektedir. Bu hastaların tedavisinde UFH kullanılmalıdır (98-100).

**Sonuç olarak;** şüphe oranına göre tanı oranı düşük ama mortalitesi yüksek olan PE' nin acil servis yoğunluğu aşırı olan ülkemizde erken tanı ve tedavisi ile sonuçlar yüz güldürücü olabilir.

Ayrıca acil servislerde klinik yargı, tahmin skorları, dışlama kriterleri ve D-dimer testinin özellikle klinik olasılık tahmininde efektif ve uyumlu kullanımı ile orta-düşük klinik olasılıklı olguların doğru tahmini ile hem hasta hem de ülke ekonomisini olumsuz etkileyebilecek BTPA gibi tetkiklerin kullanımı azaltılabilir. Özellikle yüksek klinik olasılıklı ve hemodinamik olarak instabil olgularda laboratuvar parametreleri gibi geç çıkan sonuçların beklenmesi erken reperfüzyon tedavisine engel olmamalıdır. Ayrıca travma ve inme timi gibi hastanelerde "PE Timi" kurulması tanı ve tedaviye multidisipliner bir yaklaşım getirebilir. Bu derlemede PE solunum acilleri açısından ele alındığı için uzun süreli tedaviler ve profilaksiye değinilmemiştir

## KAYNAKLAR

1. Raskob GE, Anghaisuksiri P, Blanco AN, et al. for the ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-71.
2. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, et al. for the ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2015;13:1365-71.
3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-1347.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-764.
5. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(8): 808–820. doi:10.1055/s-0036-1592333
6. Arseven O, Sevinç C, Ekim N, et al. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Derneği, 2015
7. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism *Circulation* 2003;107:19 116.
8. Yılmaz S, Topçu F, Selimoğlu Şen H, Abakay Ö, Yılmaz Z. Pulmoner emboli tanısında Wells klinik skorlaması ile yüksek D-dimer seviyesinin kombinasyonu. *Journal Clinical and Experimental Investigations* 2014;5(4):557-562.
9. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:23-33.
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2019;00:1-61 doi:10.1093/eurheartj/ehz405
11. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750-757.
12. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;97:473-478.
13. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946-1951.
14. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226-241.
15. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598.
16. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:700-706.
17. Ammar H, Ohri C, Hajouli S, et al. Prevalence and Predictors of Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients with Syncope. *South med J* 2019;112(8):421-427. doi:10.14423/SMJ.0000000000001009
18. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2105-2108. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:139.
19. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:139.

20. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;115:203.
21. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New Electrocardiographic Changes In Patients Dignosed With Pulmonary Embolism. *J Emerg Med* 2017;52(3):280-285. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.09.009
22. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015; 22:1127.
23. Electrocardiographic findings in pulmonary embolism Elaine Boey1, MBBS, MRCP, Swee-Guan Teo2, MRCP, FACC, Kian-Keong Poh1,3, FRCP, FACC *Singapore Med J* 2015; 56(10): 533-537doi: 10.11622/smedj.2015147
24. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med* 2016;375:1524-1531.
25. Karalezli A. Pulmoner Emboli. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2018;6 (2): 16-35.
26. Jan neke M. T. Hendriksen, Wim A. M. Lucassen, Petra M. G. Erkens, et al. Ruling Out Pulmonary Embolism in Primary Care: Comparison of the Diagnostic Performance of “Gestalt” and the Wells Rule. *Ann Fam Med* 2016;14:227-234. doi: 10.1370/afm.1930.84.
27. Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One* 2015;10:e0128233.
28. Penalzoa A, Verschuren F, Meyer G, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2013;62:117-124.
29. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000 Mar;83(3):416-20.
30. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144: 165-71.
31. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-970.
32. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med* 2004;44:490-502.
33. Malavolta D, Quatela V, Moffat J, Ottolini BB. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *Intern Emerg Med* 2019;14:309–310. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02027-1>
34. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448.
35. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost* 2008;6:772-80.
36. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Exp Emerg Med* 2016;3(3):117-125. <http://dx.doi.org/10.15441/ceem.16.146>
37. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95:715-719.
38. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101:886-892.
39. Tom van der Hulle, Whitney Y Cheung, Stephanie Kooij, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017;390(10091):289-297. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30885-1.
40. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism The ADJUST-PE Study. *JAMA.* 2014;311(11):1117-1124. doi:10.1001/jama.2014.2135
41. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R103.
42. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart Lung* 2015;44:327-334.
43. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-1722.
44. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-2327.
45. Im DJ, Hur J, Han KH, et al. Acute pulmonary embolism: retrospective cohort study of the predictive value of perfusion defect volume measured with dual-energy CT. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:1015-22.
46. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, et al. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur Radiol* 2003;13:29-35.
47. Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, et al. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances. *Ann ICRP* 2015;44:7-321.18.
48. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;298:317-23.
49. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008;246(3):941-6.
50. Parker JA, Coleman RE, Grady E, et al. SNM Practice Guideline for Lung Scintigraphy 4.0 *J Nucl Med Technol.* 2012;40(1):57-65.
51. Alastair J. E. Moore, Jason Wachsmann, Murthy R. Chamrathy, Lloyd Panjikanan, Yuki Tanabe, Prabhakar Rajiah. Imaging of acute pulmonary embolism: an update *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(3):225-243. doi: 10.21037/cdt.2017.12.01
52. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004;45:1501-8.

53. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, et al. Consensus Group. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:140-149.
54. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000;217:447-455.
55. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012;10:743-750.
56. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:907-913.
57. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:11-4.
58. Dahhan T, Siddiqui I, Tapson VF, et al. Clinical and echocardiographic predictors of mortality in acute pulmonary embolism. *Cardiovascular Ultrasound* 2016;14:44. doi 10.1186/s12947-016-0087-y
59. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2014;63:16-24.
60. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243-243.
61. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95:963-966.
62. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:553-60.
63. Bickdeli B, Lobo JL, Jimenez D, et al. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *J Am Heart Assoc.* 2018;7: e009042. DOI: 10.1161/JAHA.118.009042
64. S. Vanni, G. Viviani, G. Pepe, P. Nazerian, S. Grifoni, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann. Emerg. Med.* 2013;61 (3):330-338.
65. Wyzgal A, Koc M, Pachon S, et al. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:563-568.
66. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;111:996-1003.
67. Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuss G, Munzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2016;47:1170-1178.
68. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;44: 694-703. DOI: 10.1183/09031936.00006114
69. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-1389.
70. Aissaoui N, Konstantinides S, Meyer G. What's new in severe pulmonary embolism? *Intensive Care Med* (2019) 45:75-77 <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5199-4>
71. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism. *JACC* 2016;67:976-90.
72. Righini M, Aujesky D, Roy PM, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:2483-2487.
73. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160:512-516.
74. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011;1:365-376.
75. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017;24:230-232.
76. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27:540-544.
77. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:228-235
78. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: A narrative review. *J Intensive Care* 2018;6:16.
79. Elder M, Blank N, Shemesh A, et al. Mechanical Circulatory Support for High-Risk Pulmonary Embolism. *Intervent Cardiol Clin* 2018;7:119-128.
80. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R, Lockey A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Monsieurs KG, Nolan JP; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation* 2018;123:43-50.
81. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD001100
82. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605-614.
83. Meneveau N, S ronde MF, Blonde MC et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006;129(4):1043-50.
84. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605-614.
85. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-1411.
86. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; MOPETT Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:273-277.

87. Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. Efficacy and safety of low dose rvt recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010;137:254-262.
88. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound- assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-86.
89. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:1084-1090.
90. den Exter PL, Zondag W, Klok FA, et al. Vesta Study Investigators. Efficacy and Safety of Outpatient Treatment Based on the Hestia Clinical Decision Rule with or without NT-proBNP Testing in Patients with Acute Pulmonary Embolism: a Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:998-1006.
91. Roy PM, Moumneh T, Penalzoza A, Sanchez O. Outpatient management of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2017;155:92-100.
92. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1500-1507.
93. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, et al; CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018;169:766-773.
94. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism During Pregnancy A Multicenter Prospective Management Outcome Study. *Ann Intern Med*. 2018;4;169(11):766-773. doi: 10.7326/M18-1670.
95. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2019;21;380(12):1139-1149. doi: 10.1056/NEJMoa1813865
96. Shahir K, McCrea JM, Lozano LA, Goodman LR. Reduced z-axis technique for CT pulmonary angiography in pregnancy—validation for practical use and dose reduction. *Emerg Radiol* 2015;22:651656.
97. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al; PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-443.
98. Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A, et al. Performance of low-dose perfusion scintigraphy and CT pulmonary angiography for pulmonary embolism in pregnancy. *Chest* 2018;153:152-160.
99. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, et al; CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018;169:766-773.
100. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2017;15:1942-1.