

YIL/YEAR	CİLT/VOLUME	SAYI/ISSUE
2021	23	1

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

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

KIRIKKALE UNIVERSITY MEDICAL JOURNAL



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

İÇİNDEKİLER

KLİNİK VE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR	Sf. No
Ahmet TÜRKAN, Ahmet ERDOĞAN, Uğur KILINÇ GERİATRİK AKUT APANDİSİTLERİN TANI VE TEDAVİSİNDEKİ FARKLILIKLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ <i>Differences in Diagnosis and Treatment of Geriatric Acute Appendicitis: A Single-Center Experience</i>	01-05
Hüseyin ÖZDEN KOLESİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARIMIZDA SAFRA KESESİ KARSİNOMU İNSİDANSI <i>Incidence of Gallbladder Carcinoma in Our Cholecystectomy Patients</i>	06-10
Melike DEMİR ÇALTEKİN, Taylan ONAT, Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Emre BAŞER, Ayla GENÇER, Mustafa KARA, Ethem Serdar YALVAÇ PATOLOJİ SONUCU UTERİN LEİOMYOM OLARAK SONUÇLANAN OLGULARIN HEMATOLOJİK İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ <i>Hematologic Inflammatory Markers in the Retrospective Evaluation of Cases with A Pathologic Diagnosis of Uterine Fibroid</i>	11-18
Yavuz PİRHAN, Volkan TAŞOVA THE EFFECT OF SURGICAL TECHNIQUE ON DUODENOGASTRIC REFLUX AFTER CHOLECYSTECTOMY <i>Kolesistektomi Sirasında Cerrahi Tekniğin Duodenogastrik Reflü Üzerine Etkisi</i>	19-24
Burç Esra ŞAHİN, Aysu YETİŞ, Selcen DURAN, Ece ÖZDEMİR ÖKTEM İKİ YÜZ HASTANIN ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULARININ BOSTON KARPAL TUNEL SENDROMU ANKETİ SKORLARI VE MESLEKLER İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ <i>Comparing the Neurophysiological Findings of 00 Cases with Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire Scores and Job Exposure</i>	25-33
Özcan BABA, Can ÖNER, Hüseyin ÇETİN, Engin Ersin ŞİMŞEK BİR AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNE KAYITLI 5-14 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA ENÜREZİS NOKTÜRNA SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER <i>Frequency of Enuresis Nocturna and Related Factors in Children Between 5-14 Years Registered to A Family Health Center</i>	34-40
Merve ERKMEN ALMAZ, Esmâ KOCAMAN, Tuğba BEZGİN, Gözde YILDIZ ÇOCUKLARDA ENDODONTİK ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMINA İLİŞKİN DİŞ HEKİMLİĞİ ÖĞRENCİLERİNİN BİLGİ DÜZEYLERİ <i>Knowledge of Dental Students Regarding the Antibiotic Use in Children in the Management of Endodontic Infections</i>	41-48
Hüseyin GEMALMAZ, Yıldırım GÜLTEKİN, Tuğrul KURAL AÇIK KALP CERRAHİSİNDE 7 SAATLİK TRİMETAZİDİN UYGULAMASININ MİYOKARD İSKEMİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ <i>Effects of 7-Hour Trimethazidine in Open Heart Surgery on Myocardial Ischemia</i>	49-58
Serhat DURUSOY, Ahmet Emre PAKSOY THE IMPORTANCE OF SACRUM MORPHOLOGY IN TRANS SACRAL AND ILIOSACRAL SCREW FIXATION <i>Transsakaral ve İliosakaral Vida Tespitinde Sakrum Morfolojisinin Önemi</i>	59-67
Haççe YENİÇERİ, Mehmet Murat IŞIKALAN, Ali ACAR ÜÇÜNCÜ DÜZEY KLİNİKTE NÖRAL TÜP DEFEKTİ SAPTANAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ <i>Evaluation of Patients with Neural Tube Defect in A Tertiary Clinic</i>	68-74
Özlem ÖZKAN KUŞCU, Meltem AKTAY, Dilek DESTEGÜL, Ferit KUŞCU, Dilek ÖZCENGİZ YOĞUN BAKIM HASTALARINDA İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN MORTALİTE TAHMİNİNDE KULLANIMI <i>Use of Inflammation Markers for Mortality Prediction in Intensive Care Patients</i>	75-82

<i>Hasan GÜNDOĞDU, Sibel AYDIN AKSU, Mehmet Masum ŞİMŞEK</i>	83-91
SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYON DEĞERİNİN KORONER ARTER ÇAPLARI İLE İLİŞKİSİNİN ÇOK KESİTLİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ <i>Evaluation of the Relationship between Left Ventricular Ejection Fraction Value and Coronary Artery Diameters by Multi-Slice Computed Tomography</i>	
<i>Tayfun BİLGİÇ, Ersan ÖZKARDEŞLER, Ali SÜRMEİOĞLU</i>	92-98
NÖTROPİL VE LENFOSİT DEĞERLERİNİN AKUT KOLESİSTİT TANISINDAKİ YERİ <i>The Role of Neutrophil and Lymphocyte Values in the Diagnosis of Acute Cholecystitis</i>	
<i>Pınar KOCAAY, Eda MENGEN, Seyit Ahmet UÇAKTÜRK</i>	99-106
ÇOCUKLUK ÇAĞI TİROİD KANSERİ: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA <i>Thyroid Cancer in Childhood: A Retrospective Study</i>	
<i>Arif ÖNDER, Özge GİZLİ ÇOBAN, Aslı SÜRER ADANIR, Gözde DOKUZ, Zehra Ece SOĞUCAK</i>	107-115
EFFECTS OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER TREATMENT ON INTERNET GAMING DISORDER, SOCIAL MEDIA ADDICTION, AND CYBERBULLYING IN CHILDREN AND ADOLESCENTS <i>Çocuk ve Ergenlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinin İnternet Oyun Oynama Bozukluğu, Sosyal Medya Bağımlılığı ve Siber Zorbalık Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi</i>	
<i>Elif DEMİR, Ramazan GİDEN</i>	116-124
İZOLE PEDİATRİK KAFA TRAVMALARINDA MMP-9 VE E-SELEKTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI <i>Investigation of MMP-9 and E-Selectine Levels in Isolated Pediatric Head Trauma</i>	
<i>Aydın KANT, Ercan AYDIN, Hülya KILIÇ YILMAZ, Gürdal YILMAZ</i>	125-131
COVID-9 HASTALARINDA KARDİYAK TROPONİN-I'NİN CİNSİYET İLİŞKİLİ PROGNOSTİK DEĞERİ <i>Gender-Related Prognostic Value of Cardiac Troponin-I in Covid-9 Patients</i>	
<i>Ziya ŞENCAN, Ela CÖMERT, Gökçe ŞİMŞEK, Nuray BAYAR MULUK, Serdar Hanzala YAMAN</i>	132-142
EFFECT OF DIABETES AND SYSTEMIC INFLAMMATION PARAMETERS ON THE PROGNOSIS OF BELL'S Palsy <i>Diyabet ve Sistemik Enflamasyon Parametrelerinin Bell Palsisinin Prognozuna Etkisi</i>	
DERLEME	
<i>Gökçe AYVAZ, Sedat KAYGUSUZ</i>	143-156
CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLARIN TANI VE TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR <i>Current Approaches in the Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Diseases</i>	
<i>Derya Beyza SAYIN KOCAKAP, Leyla ÖZER</i>	157-168
PRENATAL TANIDA MİKRODİZİNİN ROLÜ <i>The Role of Microarray in Prenatal Diagnosis</i>	
OLGU SUNUMU	
<i>Kamile Nur TOZAR, Merve ERKMEN ALMAZ, Hatice ÖNDER, Fethi ATIL, Emre BARIŞ</i>	169-173
INFLAMMATORY ODONTOGENIC CYST IN A CHILD: CASE REPORT <i>Çocuk Hastada İnflamatuvar Odontojenik Kist: Olgu Sunumu</i>	
<i>Metin OCAK, Nur ŞİMŞEK YURT</i>	174-179
IS EMERGENCY ROOM OBSERVATION SUFFICIENT FOR MAD HONEY POISONING? A CASE REPORT <i>Deli Bal Zehirlenmelerinde Acil Servis Gözlemi Yeterli Midir? Vaka Sunumu</i>	
<i>Gülşah ERTAŞ, Melda MISIRLIOĞLU, Mehmet Zahit ADIŞEN, Merve AYDOĞDU, Zahide MEŞHUR</i>	180-185
ANJİNA BÜLLOZA HEMORAJİKA: BİR OLGU SUNUMU <i>Angina Bullosa Haemorrhagica: A Case Report</i>	
<i>Mahi BALCI, Merve ERYOL</i>	186-190
İNSİDENTAL SAPTANAN MEZENTERİK KALSİFİYE FİBRÖZ TÜMÖR: OLGU SUNUMU <i>Incidental Calcifying Fibrous Tumor: A Case Report</i>	
<i>Cem KAYA, Hayrunnisa ORAL, Kamercan CEYLAN, Ramazan KARABULUT, Ödül EĞRİTAŞ</i>	191-196
GÜRKAN, Zafer TÜRKYILMAZ, Kaan SÖNMEZ YASSI PİL YUTULMASINA BAĞLI GELİŞEN ÖZOFAGUS PERFORASYONU VE KONSERVATİF TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU <i>Esophageal Perforation Due to Ingestion of Button Battery and Conservative Treatment: A Case Report</i>	

GERİATRİK AKUT APANDİSİTLERİN TANI VE TEDAVİSİNDEKİ FARKLILIKLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Differences in Diagnosis and Treatment of Geriatric Acute Appendicitis: A Single-Center Experience

Ahmet TÜRKAN¹ , Ahmet ERDOĞAN^{1*} , Uğur KILINÇ¹ 

¹Elbistan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elbistan, KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Akut apandisit yaşlılarda gençlere göre daha az görülür. Bu çalışmada 65 yaş ve üstü akut apandisit hastalarımızı değerlendirmeyi ve literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Genel cerrahi kliniğinde 2010-2018 yılları arasında akut apandisit nedeni ile apendektomi uygulanan ve tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış 65 yaş ve üstü hastaların dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması \pm standart deviasyon 70.87 ± 5.68 (min:65-maks:85) yıl idi. 19'u (%50) erkek, 19'u (%50) kadın idi. Hastaların 3'ü (%7.9) ilk 24 saatte, 35'i (%92.1) ise şikâyetlerinin başlamasından 24 saat sonrasında hastaneye başvurmuştu. Hastaların tamamında karın ağrısı, 25'inde (%65.8) iştahsızlık, 12'sinde (%31.6) bulantı-kusma, 8'inde (%21.1) konstipasyon şikâyeti vardı. 26'sının (%68.4) ek hastalığı vardı. 10 (%26.3) hastada perforasyon bulguları izlendi. Üç (%7.9) hastada yara yeri enfeksiyonu, 9 (%23.7) hastada erken dönemde ileus gelişmişti. Hastanede yatış süresi ortalama 3.71 ± 3.06 (min:1-maks:14) gündü. Hastaların hiçbirinde yoğun bakım ihtiyacı olmadı ve mortalite görülmedi.

Sonuç: Yaşlılarda semptomları önemsememe ve hastaneye geç başvurma, buna bağlı olarak da tanıda gecikme nedeni ile morbidite daha fazla olmaktadır. Yaşlı hastalarda akut apandisite bağlı batın bulgularının silik olabileceği ve hastaların çok farklı klinik durumlar ile başvurabileceği unutulmamalıdır.

ABSTRACT

Objective: Acute appendicitis is less common in the elderly than in young people. In this study, we aimed to evaluate patients with acute appendicitis aged 65 years and older and present the findings in light of the literature.

Material and Methods: The files of patients 65 years and older, who underwent appendectomy for acute appendicitis in the general surgery clinic between 2010 and 2018, and whose diagnoses were histopathologically confirmed were evaluated retrospectively.

Results: The mean age of the patients was 70.87 ± 5.68 (min:65-max:85) years; 19 (50%) of the patients were men and 19 (50%) were women. Three of the patients (7.9%) admitted to the hospital within the first 24 hours and 35 (92.1%) admitted 24 hours after the onset of their complaints. All patients had abdominal pain, 25 (65.8%) had loss of appetite, 12 (31.6%) had nausea - vomiting, and 8 (21.1%) had constipation. 26 patients (68.4%) had additional diseases. Perforation findings were detected in 10 (26.3%) patients. Wound infection developed in 3 (7.9%) patients, and ileus developed in the early period in 9 (23.7%) patients. The mean hospitalization duration was 3.71 ± 3.06 days. None of the patients required intensive care, and no mortality was recorded.

Conclusion: Morbidity rates are higher in elderly people due to delay in diagnosis which is the result of disregarding the symptoms and late admission to the hospitals. It should be kept in mind that abdominal findings due to acute appendicitis may be obscure in elderly people and they might present with quite different clinical conditions.

Anahtar Kelimeler: Akut apandisit, geriatri, yaşlı, morbidite

Keywords: Acute appendicitis, geriatrics, elderly, morbidity



Yazışma Adresi / Correspondence*:
Elbistan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elbistan, KAHRAMANMARAŞ TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 532 3275330
Geliş Tarihi / Received: 28.07.2020

Dr. Ahmet ERDOĞAN
E-posta / E-mail: erdogannumune@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 06.11.2020

GİRİŞ

Akut apandisit sık görülen ve daha çok genç hastalarda karşılaşılan bir hastalıktır. İleri yaşlarda görülen apandisitler, tüm akut apandisitlerin %5-%10'unu oluşturur (1). Yaşlı hastalarda daha az görülmesi ve yaşa özgü farklılıklar içermesi nedeni ile tanı ve tedavisi bazı güçlükler içerir. Tanının gecikmesi ve bu yaş popülasyonunda ek hastalıkların daha sık eşlik etmesi nedeni ile apandisite bağlı komplikasyonlar ve mortalite daha sık görülür (2). Bu yazıda 65 yaş ve üstü akut apandisit hastalarımızı değerlendirmeyi ve literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Genel cerrahi kliniğinde 2010-2018 yılları arasında akut apandisit nedeni ile apendektomi uygulanan ve tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış 65 yaş ve üstü hastaların dosya verilerine göre retrospektif olarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, anamnez ve fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi ve ameliyat sonrası komplikasyonlarına ait bilgiler incelendi. Veriler SPSS 18.0 programı ile değerlendirildi ve verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde (%), ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Çalışma için İnönü Üniversitesi, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (tarih: 25.05.2019 sayı no: 2019/91).

BULGULAR

Çalışmaya 38 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı 65 ila 85 yıl arasındaydı ve yaş ortalaması 70.87 ± 5.68 yılı. Hastaların 19'u (%50) erkek, 19'u (%50) kadın idi. Hastaların başvuru ve tanı konulma süresi, başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulgularına ait veriler Tablo 1'de belirtilmiştir. Laboratuvar incelemesinde; 6 (%15.8) hastada lökosit değeri normal iken 32 (%84.2) hastada lökositoz izlendi. Lökosit sayısı ortalama $13.27 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 3.19$ (en az $5.14 \times 10^3/\mu\text{L}$ - en fazla $19.6 \times$

$10^3/\mu\text{L}$), C-reaktif protein (CRP) değeri 23 (%60.5) hastada çalışılmıştı ve ortalama 18.56 ± 33.05 mg/L (en az 0 mg/L, en fazla 143 mg/L) idi. Total bilirubin değeri 27 (%69.4) hastada normal iken 11 (%30.6) hastada yüksek tespit edildi. Radyolojik görüntüleme yapılan 28 hastanın (%73.7) abdominal ultrasonografisi (USG) vardı. USG'de hastaların 23'ünde (%82.1) apandisit bulguları izlenirken 5'inde (%17.9) apandisit değerlendirilemedi. Bilgisayarlı tomografisi (BT)'si olan 23 (%60.5) hastanın 15'inde (%65.2) akut apandisit, 5'inde (%21.7) perforate apandisit, 1'inde (%4.3) plastrone apandisit bulguları izlendi. 2 (%8.8) hastanın BT'sinde ise apandisit değerlendirilemedi. Hastaların 13'ünde (%34.2) sadece USG, 8'inde (%21.05) sadece BT, 15'inde (%39.47) ise hem USG hem de BT vardı. 2 (%5.26) hasta ise radyolojik inceleme yapılmadan klinik ön tanı ile ameliyata alınmıştı. Hastaların 26'sının (%68.4) diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya nörolojik hastalık gibi ek hastalıkları vardı. American Society of Anesthesiologists (ASA) sınıflandırmasına göre 8'i (%21.1) ASA I-E, 24'ü (%63.2) ASA II-E, 6'sı (%15.8) ASA III-E idi. Hastaların 25'ine (%65.8) açık apendektomi (AA), 13'üne (%34.2) laparoskopik apendektomi (LA) uygulandı. 32 (%84.2) hasta genel anestezi, 6 (%15.8) hasta spinal anestezi altında opere edildi. Perioperatif olarak 10 (%26.3) hastada perforasyon bulguları izlendi. Histopatolojik inceleme, hastaların 18'inde (%47.4) akut apandisit, 20'sinde (%52.6) nekrotizan veya süpüratif apandisit olarak sonuçlandı. Postoperatif 3 (%7.9) hastada yara yeri enfeksiyonu izlendi. 9 (%23.7) hastada erken dönem ileus gelişti, ancak tamamında ileus bulguları konservatif tedavi ile düzeldi. Fistül veya batın içi apse izlenmedi. Hastaların hastanede yatış süresi ortalama 3.71 ± 3.06 gün (en az 1 -en fazla 14 gün) idi. Hastaların hiçbirinde yoğun bakım ihtiyacı olmadı ve mortalite görülmedi.

Tablo 1: Hastaların başvuru ve tanı konulma süresi, başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulguları.

		sayı	yüzde
Başvuru süresi	İlk 24 saat	3	7.9
	24 saatten sonra	35	92.1
Tanı konulma süresi	İlk 12 saat	24	63.2
	12 saatten sonra	14	36.8
Başvuru şikayeti	Karın ağrısı	38	100
	İştahsızlık	25	65.8
	Bulantı / kusma	12	31.6
	Gaitasını yapamama	8	21.1
Fizik muayene bulguları	Sağ alt kadranda hassasiyet	23	60.5
	Yaygın hassasiyet	15	39.5
	Defans	24	63.2
	Rebound hassasiyet	29	76.3

TARTIŞMA

Akut apandisit cerrahi pratikte en sık karşılaşılan hastalıklardan biridir. Ancak genç erişkinlerde semptom ve bulgular büyük oranda tahmin edilebilse de çocukluk ve geriatrik dönemde yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler hastalığın farklı şekillerde prezentasyonuna neden olabilmektedir (3). Yaşlı hastalarda sıklıkla yalnız yaşama ve semptomları önemsememe gibi sosyal problemlerin de varlığı hastaneye başvuruda da gecikmelere neden olmaktadır. Pappas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, akut apandisitli yaşlı hastaların %83'ünün semptomların başlamasından 24 saatten sonraki süreçte hastaneye başvurduğu tespit edilmiştir (4). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki hastaların 3'ü (%7.9) semptomlar başladıktan sonraki ilk 24 saatte, 35'i (%92.1) ise 24 saatten sonra hastaneye başvurmuştu. Akut apandisitinin temel semptomları karın ağrısı, iştahsızlık ve bulantıdır. En sık muayene bulgusu ise batın sağ alt kadranda hassasiyettir. Ancak ileri yaşta ağrı algılama şeklinin farklılaşması ve immün sistemdeki zayıflama nedeni ile akut apandisitinin klasik semptomları bu hastalarda daha az görülür (5). Karın

ağrısı ile başvuran yaşlı hastalar, oluşan bu fizyolojik değişiklikler ve şikayetlerini tam ifade edememeleri nedeni ile klinikte daha fazla vakit alan, değerlendirilmesi zor hastalardır (6). Klinik prezentasyonlarının farklılıklar göstermesi, akut apandisit dahil tüm acil abdominopelvik cerrahi hastalıklarının tanısında hekimler için bir tedirginlik faktörüdür. Bizim çalışmamızda en sık semptom karın ağrısı olmakla beraber en sık fizik muayene bulgusu 23 (%60.5) hastada batın sağ alt kadranda, 15 (%39.5) hastada ise lokalize edilemeyip yaygın vasıfta olan hassasiyet idi.

Yaşlı hastalarda immün sistemin zayıflamasına bağlı kan testlerindeki enfeksiyon parametrelerinde değişiklik görülemeyebilir (5). Hastalarımızın 12'sinde (%31.6) lökositoz, 9'unda da (%39.1) CRP yüksekliği izlenmedi. Chaudhary ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut apandisitte bilirubin seviyesinin anlamlı olarak yükseldiği belirtilmiştir (7). Çalışmamızda ise 11 (%30.6) hastanın bilirubin seviyesinde yükseklik tespit edildi.

Radyasyon içermemesi ve kolay uygulanabilirliği nedeni ile akut apandisit tanısında en sık uygulanan teknik USG'dir. Ancak apandisit tanısında sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olan BT'dir (8). Hastalarımızın 13'ünde (%34.2) sadece USG, 8'inde (%21.05) sadece BT, 15'inde (%39.47) ise her iki yöntemin de uygulandığını tespit ettik. Yapılan USG'lerin 23'ü BT'lerin 21'i apandisit ile uyumlu idi. 8 hastaya direkt BT çekilmesinin, USG'nin radyologlara bağlı olması ve mesai saatleri dışında radyologlara ulaşım zorluğu nedeni ile olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalar en çok (%63.2) ASA II-E olarak değerlendirilirken ASA IV ve V düzeyde hasta bulunmamakta idi. Bu durumun, hastanemizde koroner yoğun bakım ünitesinin olmaması nedeni ile kardiyak açıdan yüksek riskli hastaların ileri merkezlere sevk edilmesi ile ilişkili olduğu kanısındayız. Hastaların %84.2'si genel anestezi altında ameliyat edilirken sadece 6 (%15.8) hasta spinal anestezi altında ameliyat

edilmişti. Spinal anestezi oranının düşük olmasının, spinal anesteziyi engelleyen ve bu yaş grubunda daha fazla olan antiagregan / antikoagülan kullanımı veya spazmolitik kullanılmadığı için cerrahın isteği ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Laparoskopik cerrahinin, ameliyat sonrası hissedilen ağrı ve günlük hayata dönüş açısından açık cerrahiye göre daha üstün olduğu bilinmektedir. 60 yaş üstü hastalarda AA ve LA'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada LA sonrası postoperatif erken dönemde gaz çıkışının daha yüksek ve komplikasyonların da daha düşük olduğu bulunmuştur (9). Çalışmamızdaki hastaların ise 25'ine (%65.8) AA, 13'üne (%34.2) LA uygulandı. Kliniğimizde apendektomiler yaygın olarak laparoskopik yapılmasına rağmen çalışmamızdaki LA oranının daha az olmasının, ek hastalıkların da daha sık görüldüğü yaşlı hasta popülasyonunda, pnömoperitoneuma bağlı kardiyak ve solunumsal problemlerin daha fazla görülebilme endişesine bağlı olduğu düşüncesindeyiz. Ancak yaşlı popülasyonda kontrendikasyon olmadığı sürece laparoskopik yöntemin önerildiği düşünülürse gelecekte bu yaş grubunda da laparoskopi oranımızın artması gerektiği kanaatindeyiz.

Yaşla birlikte değişen fizyolojiye bağlı klinik tablonun silik olması hastalığın daha hızlı ve sessiz bir şekilde ilerlemesine, tedavinin gecikmesine ve perforasyon gibi komplikasyonların genç hastalara göre daha sık görülmesine neden olur. Morbidite ve mortaliteyi artıran başka bir faktör ise ek hastalıkların da bu yaş grubunda daha fazla görülmesidir (2). Çalışmamızdaki hastaların 26'sında (%68.4) ek hastalık vardı. 10 (%26.3) hastada perforasyon ve 1 (%4.3) hastada ise plastron gelişmişti. Plastron gelişen hastaya tanıdan 8 hafta sonra LA uygulandı. Postoperatif 3 (%7.9) hastada yara yeri enfeksiyonu, 9 (%23.7) hastada ileus izlendi. İleus gelişen hastaların tamamı cerrahi müdahale gerekmeden konservatif yaklaşımla düzeldi. Ameliyat sonrası fistül veya batın içi apse izlenmedi. Maligniteye rastlanmadı. Hiçbir hastada yoğun bakım

ihtiyacı olmadı ve mortalite görülmedi. Hastanemizde koroner yoğun bakım ve üçüncü basamak yoğun bakım olmaması nedeniyle, ASA IV-E ve üzeri hastalar üst merkeze sevk edildiğinden mortalite izlenmediği kanısındayız.

Sonuç olarak, ileri yaşta akut apandisit tanısındaki gecikmeye bağlı morbidite daha fazladır. Yaşlı hastalarda akut apandisite bağlı batın bulgularının silik olabileceği ve çok farklı klinik prezentasyonların ön plana geçebileceği unutulmamalıdır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: İnönü Üniversitesi, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 25.05.2019, sayı no: 2019/91.

KAYNAKLAR

1. Ghnam WM. Elderly versus young patients with appendicitis 3 years experience. Alexandria J Med. 2012;48(1):9-12.
2. Young YR, Chiu TF, Chen JC, Tung MS, Chang MW, Chen HS et al. Acute appendicitis in the octogenarians and beyond: a comparison with younger geriatric patients. Am J Med Sci. 2007;334(4):255-9.
3. McCleane G. Pain perception in the elderly patient. Clin Geriatr Med. 2008;24(2):203-11.
4. Pappas A, Toutouni H, Gourgiotis S, Seretis C, Koukoutsis I, Chrysikos I et al. Comparative approach to non-traumatic acute abdominal pain between elderly and non-elderly in the emergency department: a study in rural Greece. J Clin Med Res. 2013;5(4):300-4.

5. Martinez JP, Mattu A. Abdominal pain in theelderly. Emerg Med Clin North Am. 2006;24(2):371-88.
6. Mert DK, Durak VA, Özdemir F, Armağan E. Acil servise karın ağrısı şikâyeti ile başvuran 45-64 yaş ile 65 yaş ve üzeri hastaların karşılaştırılması ve tanılarının fizyolojik değişikliklerle ilişkisinin değerlendirilmesi. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg. 2017;43(1):7-12.
7. Chaudhary P, Kumar A, Saxena N, Biswal UC. Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforated appendicitis: a prospective study. Ann Gastroenterol. 2013;26(4):325-31.
8. Gardner CS, Jaffe TA, Nelson RC. Impact of CT in elderly patients presenting to the emergency department with acute abdominal pain. Abdom Imaging. 2015;40(7):2877-82.
9. Baek HN, Jung YH, Hwang YH. Laparoscopic versus open appendectomy for appendicitis in elderly patients. J Korean Soc Coloproctol. 2011;27(5):241-5.

KOLESİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARIMIZDA SAFRA KESESİ KARSİNOMU İNSİDANSI

Incidence of Gallbladder Carcinoma in Our Cholecystectomy Patients

Hüseyin ÖZDEN^{1*} 

¹Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D., KIRŞEHİR, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Çalışmamızda kliniğimizde yapılan kolesistektomileri retrospektif olarak tarayarak safra kesesi karsinomu sıklığını ve karsinom predispozan faktörleri arasında yer alan displazi ve metaplazi arasındaki ilişkiyi bulmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada Ahi Evran Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 2016-2019 yılları arasında kolesistektomi ameliyatı yapılan 815 hastanın histopatolojik sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Kolesistektomi yapılan hastaların 591'i (%72.5) kadın 224'ü (%27.5) erkekti. Yaş ortalaması kadınlarda 50.5 yıl, erkeklerde 54.1 yıl olarak bulundu. Genel yaş ortalaması 51.5 yıl idi. Kolesistektomi ameliyatı 698 (%85.6) hastaya laparoskopik olarak yapılmış, 117 (%14.4) hastada ise ya açık olarak başlanmış ya da sonradan farklı sebeplerle açık kolesistektomiye geçilmişti. Biri 62 yaşında erkek, diğeri 67 yaşında kadın olmak üzere iki (%0.24) hastada safra kesesi karsinomu saptandı. Erkek ve kadın cinsiyete göre safra kesesi karsinomu oranı sırasıyla %0.4 ve %0.1 idi. Safra kesesinde metaplazi 16 (%1.96) hastada saptandı. Hastaların 15 tanesi kadın, bir tanesi erkekti. Bu hastaların yaş ortalaması 43.6 yıl idi. Sadece 48 yaşında bir erkek hastada displazi saptandı (%0.12).

Sonuç: Safra taşı varlığının neden olduğu kronik irritasyon, prekanseröz bir lezyon olan metaplaziye yol açmaktadır. Bu nedenle safra taşı olan hastaların semptomları olmasa dahi ameliyat için değerlendirilmesinin ya da yakın takibinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Safra kesesi, akut kolesistit, intestinal metaplazi, safra kesesi kanseri

Objective: We aimed to find the frequency of gallbladder carcinoma and the relationship between dysplasia and metaplasia, which are among predisposing factors for carcinoma.

Material and Methods: In this study, the histopathological results of 815 patients who underwent cholecystectomy between 2016-2019 in Ahi Evran Training and Research Hospital, Department of General Surgery were retrospectively analyzed.

Results: Of the patients who underwent cholecystectomy, 591 (72.5%) were female and 224 (27.5%) were male. The average age was 50.5 years for women and 54.1 years for men. The general average age was 51.5 years. Cholecystectomy was performed laparoscopically in 698 (85.6%) patients while in 117 (14.4%) patients the operation was either started as open cholecystectomy or the decision to convert to open cholecystectomy was made later during the operation for different reasons. Gallbladder carcinoma was detected in two (0.24%) patients, one 62-year-old male and one 67-year-old female. The rate of gallbladder carcinoma was 0.4% for male patients and 0.1% for female patients. Metaplasia in the gallbladder was detected in 16 (1.96%) patients, 15 of which were female and one was male. The average age of these patients was 43.6 years. Dysplasia was detected in only a 48-year-old male patient (0.12%).

Conclusion: Chronic irritation caused by the presence of gallstones leads to metaplasia which is a precancerous lesion. Therefore, we think that patients with gallstones should be evaluated for surgery or close follow-up, even if they do not have symptoms.

Keywords: Gallbladder, acute cholecystitis, intestinal metaplasia, gallbladder cancer



Yazışma Adresi / Correspondence*:
Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D., KIRŞEHİR, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 507 0117130
Geliş Tarihi / Received: 27.07.2020

Dr. Hüseyin ÖZDEN
E-posta / E-mail: huseyinozden@ahievran.edu.tr
Kabul Tarihi / Accepted: 27.11.2020

GİRİŞ

Kolesistektomi, genel cerrahide sıklıkla yapılan ameliyatlardan biridir. En sık yapılma nedeni taşlı kolesistitdir. Safra kesesi karsinomları (SKK) da kolesistektomi endikasyonları arasında yer almakla beraber erken tespit edilme oranları son derece düşüktür.

Patogenezi tam olarak belli olmayan SKK, tüm gastrointestinal kanserler arasında altıncı sırada yer alır (1). Genetik olarak, displazi-karsinom sekansı ve daha az oranda adenom-karsinom sekansı SKK gelişimindeki iki ana morfolojik yoldur (2,3). Bu süreçte yaş, cinsiyet, obezite gibi demografik bulgular ile kronik kolesistit ve kolelitiazis gibi klinik bulguların rol oynadığı bilinmektedir (1).

Çalışmamızda, kliniğimizde yapılan kolesistektomi ameliyatlarına ait patoloji raporlarını retrospektif olarak tarayarak SKK sıklığını ve karsinom açısından predispozan faktörler arasında yer alan displazi ve metaplazi arasındaki ilişkiyi bulmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 2016–2019 yılları arasında kolesistektomi ameliyatı yapılan toplam 815 hastanın demografik verileri ve histopatolojik sonuçları retrospektif olarak incelenmiş karsinom, displazi ve metaplazi saptanan hastalar belirlenmiştir. Çalışma için yerel etik kurul izni alınmıştır (Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih; 08.01.2019, sayı no: 2019-01/10).

BULGULAR

Kolesistektomi ameliyatı yapılan hastaların 591'i (%72.5) kadın 224'ü (%27.5) erkekti. Yaş ortalaması kadınlarda 50.5 yıl, erkeklerde 54.1 yıl olarak bulundu. Genel yaş ortalaması 51.5 yıl idi. Kolesistektomi

ameliyatı 698 (%85.6) hastaya laparoskopik olarak yapılmış, 117 (%14.4) hastada ise ya açık olarak başlanmış ya da sonradan farklı sebeplerde açığa geçmişti.

Toplam 2 (%0.24) hastada SKK saptandı. Hastalardan biri 62 yaşında erkek, diğeri 67 yaşında kadın hastaydı. Erkek ve kadın cinsiyete göre safra kesesi kanseri oranı sırasıyla %0.4 ve %0.1 idi.

Safra kesesinde metaplazi 16 (%1.96) hastada saptandı. Hastaların 15 tanesi kadın, bir tanesi erkekti. Bu hastaların yaş ortalaması 43.6 yıl idi. Sadece 48 yaşında 1 (%0.12) erkek hastada displazi saptandı

TARTIŞMA

Kolesistektomi spesimenleri, patoloji laboratuvarlarında sıkça karşılaşılan ve çoğunlukla rutin olarak incelemeye alınan bir spesimen türüdür. Bunun en büyük nedeni, safra kesesi hastalıklarının çoğunlukla benign, neoplastik olmayan hastalıklar olması ve klinikte en sık kolesistektomi endikasyonunun taşlı kolesistit olmasıdır. Safra kesesinde malign tümörlere nadiren rastlanmakla beraber, hepatobiliyer sistemdeki malign tümörlerin %80-95'nin lokalizasyonu safra kesesidir (1). Safra kesesinde en çok rastlanan malign tümör adenokarsinomdur (4). Klinik olarak safra kesesi malignitelerinin önemli bir kısmı asemptomatiktir ve histopatolojik incelemede insidental olarak bulunmaktadır. Serimizde de sadece 2 malignite vardı ve insidental olarak histopatolojik incelemede saptanmıştı.

Literatürde, safra kesesi kanserinin safra taşı varlığı ile birlikteliği anlamlı olarak değerlendirilmektedir. Yapılan bir çalışmada taş-kanser birlikteliği %95 olarak bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda bulunan 2 safra kesesi karsinomunda da taş mevcuttu fakat karsinom sayımız çok az olduğu için safra taşı varlığı ile karsinom arasında ilişki kurmak için yeterli veriye sahip değiliz. Öte yandan, kolesistektomi ameliyatının

en sık endikasyonunun taşlı kolesistit olduğu düşünüldüğünde, çoğunlukla insidental olarak saptanan SKK'nın safra taşı ile birlikteliği sürpriz değildir.

Literatürdeki insidental SKK insidansı %0.09-3.3 arasında değişmektedir (6,7). Her ne kadar sadece iki SKK saptamış olsak da bizim serimizdeki SKK oranı %0.24 olarak bulunmuş olup literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

SKK görülme oranı yaşla artar, ortalama görülme yaşı 72 olup olguların 2/3'ü 65 yaşın üzerindedir (8). Bizim hastalarımızın yaşları 62 ve 67 olarak bulunmuş olup literatüre göre daha erken yaşta SKK geliştiği anlaşılmaktadır.

Dünyanın değişik yerlerinde SKK için cinsiyete göre yapılan araştırmalarda, kadın / erkek oranı 1/1 ile 5/1 arasında değişmektedir ve ortalama 3/1 civarındadır. Kadınlarda fazla görülmesinde multiparite ve yüksek gebelik oranı gibi hormonal durumlar suçlanmaktadır (9). Çalışmamızda ise kadın / erkek oranı 1:1 olarak bulunmuştur.

Literatürde, özellikle kronik kolesistitli olguların bir kısmında mukozada metaplazi ve displazi gibi prekanseröz lezyonların görülebildiği bildirilmektedir (10). Safra kesesinde antral, intestinal veya skuamöz metaplazi görülebilir (11,12).

Safra kesesinde intestinal metaplazi, multipotansiyel endodermal hücrelerin kolelitiazis veya kronik iltihabi süreçler sonucunda matür intestinal hücrelere dönüşmesiyle oluşur (13,14). İntestinal metaplazi ve safra taşı birlikteliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, taşlı keselerde %30.6 taşsız keselerde ise %4 birliktelik tespit edilmiştir (15). Serimizde metaplazi safra taşı birlikteliği oranı %1.96 olarak saptandı.

Safra kesesinde genellikle intestinal ve gastrik metaplazi görülürken daha az olarak skuamöz ve pankreatik asiner metaplaziler de görülebilir. Gastrik metaplazi, en sık görülen metaplazi tipi olup kolesistektomi materyallerinin %75'inden fazlasında bulunur (16). SKK'larında ise en sık intestinal

metaplazi görülür (2,17). Çalışmamızda sadece 16 olguda metaplazi izlendi. Saptanan iki SKK'da da intestinal metaplazi mevcuttu. Ancak displazi görülmedi. Metaplazinin tipi açısından verilerimiz literatürle uyumludur.

Displazi ise hücresel ve yapısal atipisine göre hafif ve/veya şiddetli olmak üzere ikiye ayrılır. Displazi belirlenen olgularda bu lezyonlar çoğunlukla düşük derecedir. Safra kesesinde displazi, tek başına ya da adenom veya karsinom ile birlikte bulunabilir. Karsinom ve displaziye sıklıkla metaplastik lezyonlar eşlik eder (16,18-20). Serimizde sadece bir vakada displazi saptandı.

Bazı çalışmalarda, mikroskopik incelemeye alınan kesit sayısını arttırarak displazi ve metaplazi gibi prekanseröz lezyonların görülme sıklığında artış elde edilmiştir (21). Serimizde incelenen her safra kesesinden standart olarak en az üç örnek alınmıştır. Makroskopik olarak kuşkulu bulunan ve/veya kitlesel lezyonların bulunduğu, safra kesesi duvarının fibrotik ve kalın olduğu bazı olgularda örnek sayısı arttırılabilir. Örnek sayısının arttırılması, mevcut lezyonların mikroskopik incelemede daha kolay saptanabilmesi ve daha detaylı incelenebilmesi, bunun yanı sıra makroskopik olarak görülemeyen lezyonların belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Yeterli sayıda alınan örnekler aynı zamanda malign tümörlerin evrelemesinde hata payını en aza indirmeye yardımcı olmaktadır (22).

Son zamanlarda safra kesesi ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, patoloji serilerinde intestinal metaplazi bulgusunun saptanması ve prekanseröz olarak kabul edilebilirliğinin üzerinde durulması dikkat çekicidir. Bu çalışmalarda intestinal metaplazi ile SKK birlikteliği vurgulanmıştır (10). Kronik inflamatuvar sürecin hücresel değişimlere zemin hazırlaması ve metaplazik zeminde gelişen atipinin, prekanseröz olabileceği üzerinde duran çalışmaların sayısı gittikçe artmaktadır (23). Burada önemli olan nokta şudur; intestinal metaplazi varlığının preoperatif tetkiklerle

tespit edilmesi mümkün değildir. Kaldı ki SKK olgularının bile çoğu preoperatif tanı alamamaktadır. Eğer kronik inflamasyon zemininde intestinal metaplazi gelişimi oluyorsa kolesistit atakları olan hastalarda safra kesesi ameliyatının geciktirilmesinin sonuçlarını kestirmek mümkün değildir. Bu nedenle safra taşı olan kişilerde taş irritasyonuna sekonder kronik inflamasyon ile metaplazi ve displazi gibi prekanseröz lezyonların oluşabileceği ve bu lezyonların SKK ile olan ilişkisi daima akılda tutulmalıdır.

Her ne kadar saptanan SKK sayımız çok az olsa da çalışmamızda elde ettiğimiz SKK sıklığı, safra taşı kanser ilişkisi, kadın erkek oranı gibi demografik veriler literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Metaplazi ve displazi gibi prekanseröz lezyonlar ise literatürdeki oranların altında görünmektedir. Biz bu sonucun alınan kesit sayısının azlığı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Serimiz genişledikçe SKK sayısının artacağını, daha ince kesitler alındıkça metaplazi ve displazi sayısının da artacağını öngörüyoruz.

Safra taşı varlığının neden olduğu kronik irritasyon ve inflamasyon, prekanseröz bir lezyon olan metaplaziye yol açmaktadır. Bu nedenle safra taşı olan hastaların semptomları olmasa dahi cerrahi açıdan ameliyat için değerlendirilmesi ya da yakın takibinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır

Etik Kurul Onamı: Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih; 08.01.2019, sayı no: 2019-01/10.

KAYNAKLAR

1. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. Clin Epidemiol. 2014;7(6):99-109.
2. Mukhopadhyay S, Landas SK. Putative precursors of gallbladder dysplasia: a review of 400 routinely

resected specimens. Arch Pathol Lab Med. 2005;129(3):386-90.

3. Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples. Cancer. 1993;72(6):1878-84.
4. Zimmermann A. Adenocarcinoma of the gallbladder (classical gallbladder cancer). Tumors and tumor-like lesions of the hepatobiliary tract. Germany. Springer, 2016:1-21.
5. Seçinti İE, Akıncıoğlu E. İnsidental safra kesesi karsinomlarında metaplazi araştırılması: tek merkez deneyimi. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi. 2016;7(26):9-18.
6. Genç V, Kırımker EO, Akyol C, Kocaay AF, Karabörk A, Tüzüner A et al. Incidental gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy in members of the Turkish population with gallstone disease. Turk J Gastroenterol. 2011;22(5):513-6.
7. Waghmare RS, Kamat RN. Incidental gall bladder carcinoma in patients undergoing cholecystectomy. A Report of 7 Case. J Assoc Physicians India. 2014;62(9):793-6.
8. Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC. Gallbladder cancer in the 21st Century (Review Article). J Oncol. 2015;2015:967472.
9. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer world wide: geographical distribution and risk factors. Int J Cancer. 2006;118(7):1591-602.
10. Bahadır B, Gün BD, Çolak S, Kertiş G, Cömert M, Özdamar ŞO. Safra kesesinde metaplazi, displazi ve karsinom dizgesi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2007;6(1):25-9.
11. Mazlum M, Dilek FH, Yener AN, Tokyol Ç, Aktepe F, Dilek ON. Profile of gallbladder diseases diagnosed at Afyon Kocatepe University: a

- retrospective study. Turk Patoloji Derg. 2011;27(1):23-30.
12. Seretis C, Lagoudianakis E, Gemenetzis G, Seretis F, Pappas A, Gourgiotis S. Metaplastic changes in chronic cholecystitis: implications for early diagnosis and surgical intervention to prevent the gallbladder metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. J Clin Med Res. 2014;6(1):26-9.
 13. Kawachi T, Kogure K, Tanaka N, Tokunaga A, Sugimura T. Studies of intestinal metaplasia in the gastric mucosa by detection of disaccharidases with "Tes-Tape". J Natl Cancer Inst. 1974;53(1):19-30.
 14. Tsutsumi Y, Nagura H, Watanabe K. Immune aspects of intestinal metaplasia of the stomach: an immunohistochemical study. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1984;403(4):345-59.
 15. Yamagiva H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasiacarcinoma sequence of the gallbladder. Acta Pathol Jpn. 1986;36(7):989-97.
 16. Adsay NV. Gallbladder. Extrahepatic biliary tree and ampulla. In: Mills SE, ed. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 6th ed. Philadelphia. Wolters Kluwer, 2015:1770-846.
 17. Maesawa C, Ogasawara S, Yashima-Abo A, Kimura T, Kotani K, Masuda S et al. Aberrant maspin expression in gallbladder epithelium is associated with intestinal metaplasia in patients with cholelithiasis. J Clin Pathol. 2006;59(3):328-30.
 18. Sasatomi E, Tokunaga O, Miyazaki K. Precancerous conditions of gallbladder carcinoma: overview of histopathologic characteristics and molecular genetic findings. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2000;7(6):556-67.
 19. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. J Surg Oncol. 2006;93(8):615-23.
 20. Albores-Saavedra J, Alcántra-Vazquez A, Cruz-Ortiz H, Herrera-Goepfert R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. Cancer. 1980;45(5):919-27.
 21. Bolat F, Kayaselçuk F, Nursal TZ, Bal N, Tuncer İ. Kolesistektomilerde örnek sayısının artırılması ile histopatolojik bulguların korelasyonu. Turk Patoloji Derg. 2007;23(3):137-42.
 22. Amiraslanov A, Zade KY, Musayev J. Laparoskopik kolesistektomi uygulanan olgularda safra kesesinin histopatolojik profili. Marmara Medical Journal. 2015;28(1):32-37.
 23. Akay E, Çoban G, Deniz K, Patıroğlu TE, Akay A, Elmalı F. Safra kesesinin metaplazi-displazi-karsinom sekansında p16 ve p21 İmmün reaktivitesi. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol. 2014;21(1):1-8

PATOLOJİ SONUCU UTERİN LEİOMYOM OLARAK SONUÇLANAN OLGULARIN HEMATOLOJİK İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Hematologic Inflammatory Markers in the Retrospective Evaluation of Cases with A Pathologic Diagnosis of Uterine Fibroid

Melike DEMİR ÇALTEKİN^{1*} , Taylan ONAT¹ , Demet AYDOĞAN KIRMIZI¹ ,
Emre BAŞER¹ , Ayla GENÇER² , Mustafa KARA³ , Ethem Serdar YALVAÇ¹ 

¹Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., YOZGAT, TÜRKİYE

²Osmaniye İl Sağlık Müdürlüğü, Düziçi Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., OSMANİYE, TÜRKİYE

³Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., KIRŞEHİR, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Patoloji sonucu uterin leiomyom olarak sonuçlanan vakaların, yapılan cerrahi işlem, myom özellikleri ve eşlik eden patolojiler açısından değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca; myom sayısı, büyüklüğü ve lokalizasyonuna göre inflamatuvar belirteçlerin de değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Cerrahi sonrası patoloji sonucu uterin leiomyom olarak değerlendirilen 102 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların yaş, gravida, parite, preoperatif ve postoperatif hemogram sonuçlarına hasta dosyalarından ulaşıldı. Myoma eşlik eden diğer jinekopatolojiler, myom boyutu, sayısı ve yerleşimi bilgilerine patoloji raporlarından ulaşıldı.

Bulgular: Myom yerleşimi incelendiğinde olguların %44.1'inin intramural yerleşim gösterdiği, myom sayısına bakıldığında ise hastaların %61'inde en az iki adet myom olduğu saptandı. Hastalara yapılan cerrahi işlemler retrospektif değerlendirildiğinde olguların %46'sına total abdominal histerektomi yapıldığı görüldü. İnflamatuvar parametrelerle myom büyüklüğü arasındaki ilişki incelendiğinde; ≤ 5 cm ile > 5 cm myomu olan olgular karşılaştırıldığında nötrofil/lenfosit oranı ve lenfosit/monosit oranı değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (sırasıyla, $p=0.023$; 0.038), ancak platelet/lenfosit oranı değerleri istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Hem myom boyutu hem de sayısı açısından incelenen olguların preoperatif ve postoperatif hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Artmış myom sayısı ile lenfosit/monosit oranında azalma gözlenirken, myom boyutu artışıyla nötrofil/lenfosit oranında artış ve lenfosit/monosit oranında da azalma olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Leiomyom, inflamasyon, lenfosit/monosit oranı, histerektomi

Objective: The patients with a postoperative pathologic diagnosis of uterine leiomyoma were evaluated in terms of surgical procedure, fibroid features and accompanying pathologies. We also wanted to reveal the relationship of inflammatory markers with the number, size and localization of fibroids.

Material and Methods: The data of 102 patients with a postoperative pathologic diagnosis of uterine leiomyoma were assessed retrospectively. Age, gravida, parity, preoperative and postoperative hemogram results of patients were obtained from the patients' files. Fibroid size, number, location and other gynecopathologies accompanying myoma were obtained from the pathology reports.

Results: When the fibroid localization was examined, it was determined that 44.1% of the fibroids showed intramural location, and at least 2 fibroids were detected 61% of the patients. Retrospective review of the surgical procedures performed showed that total abdominal hysterectomy was performed in 46% of the patients. For the relationship between inflammatory parameters and fibroid size; neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio values were found to be statistically different ($p=0.023$; 0.038 respectively), however, platelet/lymphocyte ratio values were statistically insignificant ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between the preoperative and postoperative hemoglobin values of the cases examined in terms of both fibroid size and number ($p>0.05$).

Conclusion: While a decrease in lymphocyte/monocyte ratio is observed with increased number of fibroids, there is an increase in neutrophil/lymphocyte ratio and a decrease in lymphocyte/monocyte ratio with an increase in myoma size.

Keywords: Leiomyoma, inflammation, lymphocyte/monocyte ratio, hysterectomy



Yazışma Adresi / Correspondence*:
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., YOZGAT, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 542 5346315
Geliş Tarihi / Received: 13.07.2020

Dr. Melike Demir ÇALTEKİN
E-posta / E-mail: melike_deu@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 29.11.2020

GİRİŞ

Uterin leiomyomlar (fibroid olarak da bilinir) kadınlarda en sık görülen pelvik tümörlerdir (1). Myometriumun düz kas hücrelerinden ve fibroblastlarından kaynaklanan malign olmayan monoklonal tümörlerdir. En sık reproduktif yaş grubundaki kadınlarda ortaya çıkarlar. Genelde asemptomatikler ancak kliniğe en sık başvuru nedeni aşırı menstrüel kanamadır. Myom lokalizasyonu, büyüklüğü ve sayısı da menstrüel kanamanın miktarını değiştirmektedir (2). Semptomatik olduğunda, tipik olarak anormal uterin kanamanın yanında pelvik ağrı/basınç semptomları ve hatta şiddetli anemi de ortaya çıkabilir. Ayrıca, uterin fibroidler infertilite ve olumsuz gebelik sonuçlarına da neden olabilirler. Gebelik sürecinde myomların boyutlarında bazen artış görülebilirken, postmenapozal dönemde bu durum gerileyebilir (3). Anormal uterin kanamaların ve histerektomilerin en sık nedeni leiomyomlardır ve cerrahi olarak çıkarılan uterusların histopatolojik olarak incelenmesi, leiomyom prevalansının %70'lerin üzerine çıktığını ortaya koymuştur (4). Her ne kadar medikal tedavi seçenekleri uygulanabilse de bütün dünyada semptomatik leiomyomun en sık tedavi şekli myomektomi veya histerektomidir (5). Myomlara myomektomi yapılmasıyla anormal uterin kanamanın %94 oranında azaldığı saptanmıştır (6). Uterin leiomyomların fizyopatolojisi incelendiğinde oksidatif stres ve inflamasyonun önemli bir yer aldığı bildirilmiştir (7,8). Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), lenfosit/monosit oranı (LMR) ise birçok jinekolojik hastalıkta değişkenlik gösterebilen inflamatuvar belirteçler olarak bilinmektedir (9,10).

Bu çalışmamızda, opere edilen ve patolojik olarak leiomyom tanısı konulmuş olguların, operasyon şekillerini, operasyon şekline göre preop ve postop hemogram farklılıklarını, myoma eşlik eden diğer jinekolojik patolojileri ve myom varlığında inflamatuvar belirteçlerin myom boyutundan, lokalizasyonundan ya

da sayısından etkilenip etkilenmediğini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Mayıs 2017 ve Eylül 2019 tarihleri arasında, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda cerrahi sonrası patolojide uterin leiomyom tanısı konulan 102 hastanın dosyaları ve ameliyat bilgileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın etik kurul onayı Üniversite lokal etik kurulu tarafından verilmiş (Yozgat Bozok Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 25.05.2020, sayı no: 2020-KAEK-189_2020.05.28_01) ve çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu'nun ilkelerine bağlı kalınmıştır. Retrospektif incelenen hasta dosyalarında tüm olguların yaş, gravida, parite, preoperatif ve postoperatif hemogram sonuçlarına ulaşıldı. Tüm olguların genel veya spinal anestezi altında laparoskopik, laparotomi ve vajinal yol ile opere edildiği saptandı.

Hastalarda patoloji sonuçlarından myoma eşlik eden diğer jineko-patolojiler, myom boyutu, sayısı ve yerleşimi tespit edildi. Ayrıca leiomyomların sayısı, lokalizasyonu ve boyutuna göre inflamatuvar belirteçler (Nötrofil/lenfosit oranı: NLR, platelet/lenfosit oranı: PLR, lenfosit/monosit oranı: LMR) karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal olarak dağılmış olup olmadıklarını değerlendirmek için analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk'un testi) kullanılmıştır. Değerler ortalama±standart sapma veya n (%) olarak ifade edildi. Sayısal veriler parametrik değilse, Kruskal Wallis testi yapıldı, parametrik ise Tek Yönlü ANOVA testi yapıldı. Çift karşılaştırmada parametrik olmayan sayısal veriler için Mann-Withney U testi, parametrik

sayısal veriler için Student t testi uygulandı. $p < 0.05$ olasılık değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Patoloji sonucu myom olarak raporlanan hastaların demografik, klinik ve patoloji özellikleri Tablo 1’de gösterildi. Hastaların demografik analizleri yapıldığında; yaşların 21-75 yıl arasında değiştiği, ortalama 46 ± 8.8 yıl olduğu gözlemlendi. Gravida, parite median değerleri sırasıyla 3 (0-9), 3 (0-7) olarak belirlendi. Myom yerleşimi incelendiğinde olguların %44.1’inin intramural yerleşim gösterdiği, myom sayısına bakıldığında ise hastaların %61’inde en az iki adet myom olduğu saptandı. Hastalara yapılan cerrahi işlemler retrospektif değerlendirildiğinde olguların %46’sına total abdominal histerektomi yapıldığı görüldü.

Hastaların myom sayısı ve büyüklüğüne göre preoperatif NLR, LMR, PLR değerleri ve operasyon öncesi ve sonraki hemoglobin (Hg) değerleri arasındaki farkın karşılaştırılması tablo 2’de gösterildi. İnflamatuar parametrelerle myom sayısı incelemesinde; tek myom olan olgular ile birden fazla myom olan olgular karşılaştırıldığında LMR değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak farklı bulundu ($p=0.028$), ancak NLR ve PLR değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). İnflamatuar parametrelerle myom büyüklüğü arasındaki ilişki incelendiğinde; ≤ 5 cm myom ile > 5 cm myom olan olgular karşılaştırıldığında NLR ve LMR değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla, $p=0.023$; 0.038), ancak PLR değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Hem myom boyutu hem de sayısı açısından incelenen olguların preoperatif ve postoperatif Hg değerleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 1: Patoloji sonucu myom olarak raporlanan hastaların demografik, klinik ve patoloji özellikleri

Yaş (yıl) *	45.9±8.8
Gravida **	3 (0-9)
Parite **	3 (0-7)
VKI (kg/m ²) *	28.9±3.5
Myom büyüklüğü (cm) *	5.3±3
NLR *	2.5±1.9
LMR *	4.3±1.4
PLR *	140.7±49.3
Operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin farkı (mg/dl) *	1.8±0.8
Myom Yerleşimi	n (%)
İnamural ^u	45 (%44.1)
Subseröz ^u	13 (%12.7)
Submüköz ^u	2 (%2)
3 Komponentten en az herhangi ikisini kapsayan ^u	42 (%41.2)
Myom Sayısı	
Tek ^u	40 (%41.2)
≥2 Adet ^u	62 (%60.8)
Ameliyat Türü	
Total abdominal histerektomi ^u	46 (%45.1)
Myomektomi ^u	27 (%26.5)
L/S histerektomi ^u	23 (%22.5)
Vajinal histerektomi ^u	6 (%5.9)
Myom Türü	
Myom ^u	96 (%94.1)
Selüler myom ^u	3 (%2.9)
Apopleik myom ^u	2 (%2)
STUMP tümörü ^u	1 (%1)
Myoma Eşlik Eden Patoloji	
Yok ^u	44 (%43.1)
Paratubal kist ^u	28 (%27.5)
Adenomyozis ^u	10 (%9.8)
Seröz kistadenom ^u	5 (%4.9)
Endometrial polip ^u	4 (%3.9)
Diğer ^{uβ}	11 (%10.8)

NLR: nötrofil/lenfosit oranı, LMR: lenfosit/monosit oranı, PLR: platelet/lenfosit oranı, VKI: vücut kitle indeksi, STUMP: smooth muscle tumors of uncertain malignant potential, L/S Histerektomi: Laparoskopik histerektomi, ^βDiğer: Servikal intraepitelyal neoplazi, endometriozis, endometrial hiperplazi, servikal myom, *mean±SD, ** median (minimum- maximum), ^u n (%)

Hastaların myom yerleşimine göre preoperatif NLR, LMR, PLR değerleri ve operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri arasındaki farkın karşılaştırılması Tablo 3'te gösterildi. Myom yerleşimine göre hem inflamatuvar belirteçler hem de preoperatif ve postoperatif Hg değerleri arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalara yapılan ameliyat türüne göre operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri arasındaki farkın karşılaştırılması Tablo 4'te gösterildi. Ameliyat türüne göre preoperatif ve postoperatif Hg değerleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 2: Hastaların myom sayısı ve büyüklüğüne göre preoperatif NLR, LMR, PLR değerleri ve operasyon öncesi ve sonraki hemoglobin değerleri arasındaki farkın karşılaştırılması

	tek myom	≥ 2 adet myom	p değeri	≤ 5 cm	> 5 cm	p değeri
NLR	2.6±1.4	2.5±2.2	0.128*	2.1±0.8	3±2.6	0.023*
LMR	4.5±1.5	4±1.1	0.028**	4.6±1.3	4±1.4	0.038**
PLR	134.3±49.7	144.7±49.1	0.238*	138.7±55.4	142.4±44.3	0.445*
Operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin farkı (mg/dl)	1.9±0.8	1.8±0.8	0.382**	1,7±0.8	2±0.7	0.027*

NLR: nötrofil/lenfosit oranı, LMR: lenfosit/monosit oranı, PLR: platelet/lenfosit oranı

*Mann-Whitney U-test, **Independent simple t-test.

Değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Tablo 3: Hastaların myom yerleşimine göre preoperatif NLR, LMR, PLR değerleri ve operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri arasındaki farkın karşılaştırılması

	İM	SS	SM	İM+SS+SM	p değeri
NLR	2.9±2.5	2.4±0.8	1.8±0.4	2.2±1.3	0.133*
LMR	4.1 ±1.2	4.1±1.7	4.8±1.4	4.5±1.4	0.471**
PLR	140±52	136±43	141±49	141±49	0.992*
Operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin farkı(mg/dl)	1.9±0.7	1.6±0.7	1.6±1.3	1.8±0.8	0.77**

İM: intramural, SS: subseröz, SM: submüköz, NLR: nötrofil/lenfosit oranı, LMR: lenfosit/monosit oranı, PLR: platelet/lenfosit oranı. Değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

*Kruskal Wallis H-test, **Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA).

Tablo 4: Hastalara yapılan ameliyat türüne göre operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri arasındaki farkın karşılaştırılması

	Operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin farkı (mg/dl)	p değeri
Total Abdominal Histerektomi	1.7±0.78	
Myomektomi	2±0.74	0.4*
Laparoskopik Histerektomi	1.6±0.72	
Vajinal Histerektomi	2±1.1	

Değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak gösterildi. *Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA).

TARTIŞMA

Bu çalışmada patoloji sonucu myom olarak raporlanan hastaların dosyaları incelenmiş %44.1 ile intramural lokalizasyonun en sık gözlenen yerleşim yeri olduğu saptanmıştır. Beş cm ve üzerinde myom saptanan olgularda NLR ve LMR değerlerinin daha küçük myomlardan farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Ancak myom boyutu, yerleşimi ve yapılan ameliyat türünün preoperatif ve postoperatif Hg değerlerinde bir farklılığa neden olmadığı saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda myomların büyük çoğunluğunun iki ve üstü sayıda olduğu, myoma uteriye en çok eşlik eden jinekopatolojinin paratubal kist ve sonrasında adenomyozis olduğu ve total abdominal histerektominin en sık başvuru olan cerrahi yöntem olduğu belirlenmiştir. Uterus leiomyomları kadınlarda en sık karşılaşılan pelvik tümörlerdir. Bu yüzden histerektomilerin çok geniş bir bölümünden sorumludurlar (11). Myomlar medikal ya da cerrahi olarak tedavi edilebilirler. Uterus myomlarında histerektomi yalnızca gelecekte fertilitate arzusu olmayan hastalarda düşünülmelidir. Medikal tedaviye dirençli anormal uterin kanama, pelvik ağrı ve pelvik bası semptomlarına neden olabilecek kadar büyük myom ve kitlenin hızlı büyümesi söz konusu ise invaziv girişim gerekmektedir. Leiomyom tedavisinde seçilecek cerrahi yöntemi ise hastanın yaşı, myomun çapı, tedavi endikasyonu ve fertilitenin korunması gibi birçok durum belirlemektedir (12). Bütün dünyada semptomatik leiomyomların en sık tedavi şekli ise bizim çalışmamızda da olduğu gibi histerektomidir. Histerektomi abdominal, vajinal veya laparoskopik yaklaşım kullanılarak yapılabilir. Operasyon sırasında kanama miktarı myomun yerleşimine, sayısına, büyüklüğüne ve cerrahi yöntemlere göre değişebilmektedir (13). Ancak bizim çalışmamızla benzer olarak Bademkiran ve ark. kanama miktarı açısından histerektomi ile myomektomi arasında istatistiksel farklılık saptamamışlardır (14). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar operasyon

yöntemi, myom sayısı, boyutu ve lokalizasyonunun preoperatif ve postoperatif Hg düzeylerinde istatistiksel bir farklılık oluşturmadığını göstermiştir. Beyaz kan hücreleri sayımı ve alt tipleri klasik inflammatuar belirteçler olarak anılmasının yanında, NLR, LMR ve PLR, inflamasyonu belirlemek için potansiyel birer alt belirteç olarak tanımlanmaktadır (15-17). İnflamatuar belirteçlerin jinekolojik hadiseler dışında malignite, stroke, akut koroner sendrom, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi hayatı tehdit eden hastalıklarda hem hastalık hem de prognoz belirleyicisi olarak kullanılabileceği bazı çalışmalarla da belirlenmiştir (17-20). Cho ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada NLR değerlerinin sarkom olgularında leiomyom olgularına göre daha yüksek seyrettiğini bildirmiştir (21). Bununla birlikte Çınar ve ark. myom boyutu ile NLR düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmış ve 5 cm üzeri myom olgularında NLR düzeylerini 5 cm altı myomlara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (22). Bizim çalışmamızda ise 5 cm üstü myom olgularında NLR düzeylerinde artış, LMR düzeylerinde ise azalma olduğu görülmüştür. Bununla birlikte 2' den fazla myomu olan olguların LMR düzeylerinde de azalma belirlenmiştir. Ayrıca, uterin myomların hematolojik parametreler üzerine olan etkisi daha önce de incelenmiştir (23). Adenomyom ile leiomyom olgularının kıyaslandığı bir çalışmada, NLR ve PLR değerleri adenomyom olgularında daha yüksek bulunurken, başka bir çalışmada ise hem NLR hem de PLR değerleri her iki grupta benzer bulunmuştur (24,25). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu olarak herhangi bir başka patoloji veya sağlıklı gönüllü belirlenmemesi nedeniyle myom olgularında inflammatuar belirteçler sadece boyut ve sayıya göre değerlendirilmiştir. Adenomyom ve leiomyom birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Patolojide adenomyom saptanan hastaların %35-55'inde leiomyomun da eşlik edebildiği bilinmektedir (26). Paratubal kist sıklığı da aynı şekilde histerektomi yapılan hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir

jinekopatolojidir (27). Özkan ve ark. da myom ön tanısıyla opere olan hastaları, postoperatif patoloji tanılarına göre adenomyozis ve leiomyom olarak gruplandırmıştır. Her iki grupta da en sık eşlik eden patolojinin kronik servisit ve tubal inflamasyon olduğunu tespit etmişlerdir (28). Çalışmamızdaki myomların patolojilerine baktığımızda ise, en sık leiomyom sonrasında ise nadir olmakla birlikte selüler leiomyom ve STUMP tümörünün sırasıyla %96, %3 ve %1 oranında görüldüğü saptandı. Leiomyom varyantları histolojik görünümüne göre benign, malign ve önemi belirlenemeyen malign potansiyele sahip tümörler (STUMP) olarak üçe ayrılır. Düşük mitotik indeksi olan (10'luk büyütme alanında 5'ten az mitoz), sitolojik atipi ve nekroz içermeyen kitleler benign, yüksek mitotik indeksi olan (10'luk büyütmede 10'dan fazla mitoz), sellüler atipi ve koagülasyon nekrozu içeren kitleler malign olarak değerlendirilir. Malignite kriterlerinden bazılarını içeren, ancak hepsini içermeyen kitleler ise STUMP olarak sınıflandırılır (29). STUMP tümörlerinin kliniği ile ilgili veri çok fazla değildir. Bir çalışmada nüks oranının STUMP tümörü için %27 ve leiomyosarkomlar için %69 olduğunu ve 5 yıllık genel sağkalım oranının ise STUMP tümörü olan hastalar için %92 ve leiomyosarkomlu hastalar için %40 olduğu bulunmuştur. Bu nedenle STUMP tümörünün nüks etme ihtimali göz önünde bulundurularak, mitotik olarak aktif leiomyomun aksine STUMP tümörünün kesinlikle iyi huylu bir leiomyoma varyantı olarak düşünülmemesi ve jinekolog onkolog tarafından yakın takip edilmesi gerekmektedir (30).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. En önemli kısıtlılığımız ise, tek merkezde yapılan çalışmamızın sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bir diğer kısıtlılığı ise retrospektif olarak tasarlanan çalışmamızın veri bazı sonuçları içermesidir. Bunun yanında myom tanısı alarak medikal tedavi uygulanan hastaların verilerinin

olmaması bir diğer sınırlayıcı faktör olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, artmış myom sayısı ve büyüklüğü inflamatuvar belirteçlerde değişiklikler gelişmesine neden olabilmektedir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Melike Demir Çaltekin ve Taylan Onat, çalışmanın tasarımına katkıda bulunmuş ve makaleyi hazırlamış; Demet Aydoğan Kırmızı, Emre Başer ve Ayla Gençer veri toplamış; Ethem Serdar Yalvaç ve Mustafa Kara yazının eleştirel revizyonuna katkıda bulunmuştur.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Yozgat Bozok Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 25.05.2020, sayı no: 2020-KAEK-189_2020.05.28_01.

KAYNAKLAR

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100-7.
2. Karakaya BK, Çelik HK, Keçecioglu M, Evliyaoğlu Ö, Sarıkaya E, Erkaya S. Submuköz myom boyutu ve serum hemoglobin seviyesi arasındaki ilişki. *Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.* 2017;14(2):45-7.
3. Schwartz LB, Rutkowski N, Horan C, Nachtigall LE, Snyder J, Goldstein SR. Use of transvaginal ultrasonography to monitor the effects of tamoxifen on uterine leiomyoma size and ovarian cyst formation. *J Ultrasound Med.* 1998;17(11):699-703.
4. Rock AJ, Jones WH. *Te Linde's Operative Gynecology.* 10th ed. Philadelphia. Williams & Wilkins Lippincott, 2012.

5. Guarnaccia MM, Rein MS. Traditional surgical approaches to uterine fibroids: abdominal myomectomy and hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(2):385-400.
6. Wamsteker K, Emanuel MH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstetrics and Gynecology.* 1993;82(5):736-40.
7. Santulli P, Borghese B, Lemaréchal H, Leconte M, Millischer A-E, Batteux F et al. Increased serum oxidative stress markers in women with uterine leiomyoma. *PloS one.* 2013;8(8):e72069.
8. Protic O, Toti P, Islam MS, Occhini R, Giannubilo SR, Catherino WH et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell Tissue Res.* 2016;364(2):415-27.
9. Kececioglu M, Tokmak A, Sarikaya E, Kececioglu TS, Akselim B, Koseoglu SB et al. Role of neutrophil lymphocyte ratio at preoperative adenomyosis diagnosis. *Medicine Sci.* 2016;5(2):426-31.
10. Ilhan G, Atmaca FFV, Altan E, Zebitay AG, Sözen H, Akyol H et al. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, red cell distribution width-platelet ratio for the diagnosis of premature ovarian insufficiency. *J Family Reprod Health.* 2016;10(4):211-6.
11. Gambone JC, Reiter RC. Nonsurgical management of chronic pelvic pain: a multidisciplinary approach. *Clin Obstet Gynecol.* 1990;33(1):205-11.
12. Coskun B, Guzel AI, Coskun B, Kokanali D, Simşir C, Doganay M. The evaluation of association between body mass index and clinical parameters in women underwent myomectomy. *Journal of Health Sciences and Medicine.* 2020;3(1):47-50.
13. Sei K, Masui K, Sasa H, Furuya K. Size of uterine leiomyoma is a predictor for massive haemorrhage during caesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;223(4):60-3.
14. Bademkiran C. Myom nedenli uygulanan cerrahi tedavi olgularının retrospektif değerlendirilmesi (tez). Eskişehir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
15. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation.* 2013;36(6):1357-62.
16. Yayla Ç, Akboğa MK, Gayretli YK, Ertem AG, Efe TH, Şen F et al. A novel marker of inflammation in patients with slow coronary flow: lymphocyte-to-monocyte ratio. *Biomark Med.* 2016;10(5):485-93.
17. Lalosevic MS, Markovic AP, Stankovic S, Stojkovic M, Dimitrijevic I, Vujacic IR et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer. *Disease Markers.* 2019;2019: 6036979.
18. Çaltekin İ, Gökçen E. Strok alt gruplarında lenfosit monosit oranı ve inflammatuar belirteçlerdeki değişimin değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi.* 2020;10(1):190-5.
19. Zakyntinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol.* 2009;53(3):317-33.
20. Demirtaş E, Demirtaş E. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio to rule out chronic obstructive pulmonary disease exacerbation from acute heart failure in the emergency department. *Disaster and Emergency Medicine Journal.* 2019;4(3):102-8.
21. Cho Hy, Kim K, Kim YB, No JH. Differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma using preoperative clinical characteristics. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(3):313-8.

22. Çınar M, Aksoy RT, Güzel Aİ, Tokmak A, Yenicesu O, Sarıkaya E et al. The association between clinical parameters and uterine fibroid size in patients who underwent abdominal myomectomy. *J Exp Ther Oncol.* 2016;11:195-8.
23. Taşkıran Ç, Kurdoğlu M, Bozkurt N, Polat M, Kurdoğlu Z, Yıldırım M. Uterin myomların hematolojik parametreler üzerine olan etkisinin incelenmesi. *Türk Fertilite Dergisi.* 2006;14:195-9.
24. Madendag Y, Sahin E, Aydın E, Madendag IC, Acmaz G, Karaman H. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can be useful markers for distinguishing uterine adenomyosis and leiomyoma. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine.* 2018;24(3):147-50.
25. Erdoğan F, Sayan CD, Yeral Mİ, Özkan ZS, Sağsöz N. Histerektomi sonrası adenomyozis ve leiomyoma tanıları alan hastaların pre-operatif inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması. *Ortadoğu Tıp Dergisi.* 2019;11(4):555-60.
26. Korczyński J, Sobkiewicz S. Adenomyosis. Diagnostic technique and treatment. *Ginekologia polska.* 2001;72(5):317-21.
27. Keskin S, Keskin D, Özdemir Ö. Histerektomi endikasyonları ve histopatolojik tanıların dağılımı. *Cumhuriyet Tıp Dergisi.* 2013;35(3):357-62.
28. Özkan ZS, Kumbak B, Cilgin H, Simsek M, Turk BA. Coexistence of adenomyosis in women operated for benign gynecological diseases. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(3):212-5.
29. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(6):535-58.
30. Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML, Milam MR, Bodurka DC, Malpica A. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. *Gynecol Oncol.* 2009;113(3):324-6.

THE EFFECT OF SURGICAL TECHNIQUE ON DUODENOGASTRIC REFLUX AFTER CHOLECYSTECTOMY

Kolesistektomi Sırasında Cerrahi Tekniğin Duodenogastrik Reflü Üzerine Etkisi

Yavuz PİRHAN^{1*} , Volkan TAŞOVA¹ 

¹Amasya University, Sabuncuoğlu Şerefeddin RT Hospital, Dept. of General Surgery, AMASYA, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: It is stated in the literature that some patients have dyspeptic complaints after months from cholecystectomy. The reason for this situation has not been established. It is more often attributed to the bile leakage from the duodenum to the stomach. Therefore, in our study we investigated whether the surgical technique applied during cholecystectomy caused postoperative duodenogastric reflux. In this study, it was aimed to investigate the effects of Calot's triangle dissection type (high dissection, low dissection) on post-operative duodenogastric reflux due to Oddi's sphincter dysfunction during laparoscopic cholecystectomy.

Material and Methods: In the study, laparoscopic cholecystectomy was performed in two groups. One day before cholecystectomy, all patients underwent gastroscopy. During cholecystectomy, dissection of gallbladder was carried out close to the gallbladder in the first group (high dissection), while dissection was carried out close to ductus choledochus in the second group (low dissection). Two months after the operation, all patients were called back and gastroscopy was performed. Whether there was bile reflux from pylorus to the stomach was checked.

Results: Of the patients, 78.3% were female and 21.7% were male. The average age was 51.5 years (min-max: 25-76 years). Most of the patients (n:19, 31.7%) were in the 4th decade. Post-operative bile reflux was detected in 25 (41.7%) of all patients. Duodenogastric reflux was detected in 6 patients in group 1 and 19 patients in group 2. While there was a statistically significant relationship between the occurrence of postoperative reflux and dissection type, age, ASA score and presence of diabetes, no relationship was found with gender.

Conclusion: If less duodenogastric reflux is desired after cholecystectomy, we recommend dissection rather close to the gallbladder during cholecystectomy.

Amaç: Kolesistektomiden aylar sonra bazı hastalarda dispeptik şikayetlerin olduğu literatürde belirtilmektedir. Bu durumun sebebi tam olarak ortaya konamamıştır. Daha çok duodenumdan mideye doğru olan safra kaçığına bağlanmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda kolesistektomi sırasında uygulanan ameliyat tekniğinin ameliyat sonrası duodenogastrik reflüye sebep olup olmadığını araştırdık. Bu çalışmada laparoskopik kolesistektomi sırasında Calot üçgeni diseksiyon tipinin (yüksek diseksiyon, alçak diseksiyon) ameliyat sonrası duodenogastrik reflüye sebep olan Oddi sfinkteri yetmezliğine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya safra kesesi taşı tanısıyla laparoskopik kolesistektomi planlanmış 60 hasta alındı. Çalışma, her grupta 30 hasta olmak üzere iki grup olarak planlandı. Gruplardaki denekler randomize olarak belirlendi. American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru 1-2 ve ameliyat öncesi gastroskopi ile duodenogastrik safra reflüsü saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Birinci gruba alınan hastalara kolesistektomi sırasında safra kesesine yakın diseksiyon (yüksek diseksiyon), ikinci gruba alınan hastalar da ise koledoha yakın diseksiyon (alçak diseksiyon) yapılarak kolesistektomi uygulandı. Hastalar ameliyattan iki ay sonra tekrar çağrılıp gastroskopi yapıldı. Pilonun mideye safra reflüsü olup olmamasına bakıldı.

Bulgular: Hastaların %78.3'ü kadın ve %21.7'si erkekti. Yaş ortalamaları (minimum- maksimum) 51.5 yıl (25-76 yıl) idi. En çok 4. dekatta %31.7 (n:19) hasta mevcuttu. Tüm hastaların 25'inde (%41.7) ameliyat sonrası safra reflüsü tespit edildi. 1. grupta 6 hastada, 2. grupta 19 hastada duodenogastrik reflü saptandı. Ameliyat sonrası reflü oluşması ile yapılan diseksiyon tipi, yaş, ASA skoru ve diyabet varlığı arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuşken, cinsiyet ile ilişki tespit edilememiştir.

Sonuç: Kolesistektomi sonrası daha az duodenogastrik reflü gelişmesi isteniyorsa kolesistektomi sırasında safra kesesine oldukça yakın diseksiyon yapılmasını önermekteyiz.

Keywords: Bile reflux, duodenogastric reflux, cholecystectomy

Anahtar Kelimeler: Safra reflüsü, duodenogastrik reflü, kolesistektomi



Correspondence / Yazışma Adresi*:

Amasya University, Sabuncuoğlu Şerefeddin RT Hospital, Dept. of General Surgery, AMASYA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +90 505 7992145

Received / Gelış Tarihi: 19.09.2020

Dr. Yavuz PİRHAN

E-mail / E-posta: ypirhan@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 29.11.2020

INTRODUCTION

Although primary duodenogastric reflux (DGR) is rarely seen, it is one of the common diseases that occur after gastric or hepatobiliary surgery and adversely affects the patient's quality of life (1). Most of the studies are about DGR after gastric surgery, while studies concerning DGR after gall bladder surgery are not encountered frequently (2). In a study by Mercan et al. DGR was reported as high as 78% after cholecystectomy (3). In the literature review, reflux was detected after cholecystectomy, but it was not investigated whether this reflux was due to surgical technique. In our study, we investigated whether the Calot triangle dissection type (high dissection, low dissection) performed during cholecystectomy causes postoperative DGR.

MATERIALS AND METHODS

The research was started after the permission obtained from local ethics committee (Ondokuz Mayıs University Ethics Committee of Clinical Research, date: 17.01.2019; issue number: 2019/43). The study was performed on 60 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy with the diagnosis of gallstones without any discrimination between men and women. The study was planned as two groups with 30 patients in each group. Patients in the groups were randomized. One day before cholecystectomy, patients underwent gastroscopy and the American Anesthesiologists Association (ASA) 1-2 score patients without bile reflux from pylorus to stomach were included in the study. After the patients were prepared for cholecystectomy with routine general anesthesia process, they were operated under general anesthesia. In Group 1, cholecystectomy was completed by performing dissection close to the gall bladder defined as high dissection during cholecystectomy (Figure 1). In Group 2, cholecystectomy was performed by performing dissection close to ductus choledochus defined as low dissection during cholecystectomy

(Figure 2). The patients were discharged one day after surgery without any morbidity and mortality. Patients were called two months after surgery and gastroscopy was performed again to check whether there was bile reflux from pylorus to stomach.

Operation technique:

Laparoscopic cholecystectomy was performed using classical 4 trocar technique as standard in all cases. Pneumoperitoneum with 12 mmHg pressure was created with CO₂ insufflation via a 10 mm belly hole trocar inserted using the open Hasson technique. The time from the insertion of the first trocar to the suture of the skin incision of the last trocar was recorded as the total operation time. With the initiation of cholecystoduodenal region dissection, the time elapsed until the dissection of the Calot triangle was completed and the clipping of the cystic artery and canal was recorded as the dissection time of the Calot triangle.

Statistical Method

Study data were evaluated with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 16.0 package program. Here, it was seen that the data did not show normal distribution since the "sig." values of the "Shapiro-Wilk" test were less than 0.05. One-Way ANOVA, Pearson Chi-Square tests were used as there were more than one group in the study. P values less than 0.05 were considered statistically significant. In the power analysis performed with the G power program, a sample size of 30 subjects in each group, an average of 1.56 unit difference between groups, 0.8 unit standard deviation, 95% confidence interval and at least 95% test power were calculated (1).

RESULTS

Of the patients, 78.3% were female and 21.7% were male. The average age was 51.5 years (25-76 years). There were at least 19 patients (31.7%) in the 4th decade. Of the patients operated, 46.7% had ASA 1 risk and 53.3% had ASA 2 risk. Diabetic patients

constituted 25% of the patients. Postoperative reflux was detected in 25 (41.7%) of all patients (Table 1).

Table 1: Data of all patients

	n	%
Age		
20-30	3	5
30-40	7	11.7
40-50	19	31.7
50-60	17	28.3
60-70	11	18.3
70-80	3	5
ASA score		
ASA 1	28	46.7
ASA 2	32	53.3
Diabetes		
Present	15	25
Not present	45	75
Sex		
Female	47	78.3
Male	13	21.7
Postoperative duodenogastric reflux		
Present	25	41.7
Not present	35	58.3

Table 2: Data of patients undergoing type 1 dissection

Type 1 dissection	n	%
Age		
20-30	2	6.7
30-40	2	6.7
40-50	10	33.3
50-60	8	26.7
60-70	6	20
70-80	2	6.7
ASA score		
ASA 1	14	46.7
ASA 2	16	53.3
Diabetes		
Present	7	23.3
Not present	23	76.7
Sex		
Female	21	70
Male	9	30
Postoperative duodenogastric reflux		
Present	6	20
Not present	24	80

Table 3: Data of patients undergoing type 2 dissection

Type 2 dissection	n	%
Age		
20-30	1	3.3
30-40	5	16.7
40-50	9	30
50-60	9	30
60-70	5	16.7
70-80	1	3.3
ASA Score		
ASA 1	14	46.7
ASA 2	16	53.3
Diabetes		
Present	8	26.7
Not present	22	73.3
Sex		
Female	26	86.7
Male	4	13.3
Postoperative duodenogastric reflux		
Present	19	63.3
Not present	11	36.7

Reflux was detected in 42.1% (n: 8) of diabetic patients who were operated with ASA 2 risk (Table 3). While the type of dissection, age, ASA score and the effect of diabetes were found to be statistically significant in the occurrence of postoperative reflux ($p < 0.05$), statistical significance of gender was not found in postoperative reflux ($p = .79$) (Table 4).

53.3% of the patients who underwent type 1 dissection were operated with ASA 2 risk and 23.3% of these patients were diabetic. In addition, reflux was seen in six patients who underwent type 1 dissection, while one patient who was operated with ASA 1, five patients who were operated with ASA 2, and three patients from diabetic patients. Reflux was detected in 50% (n: 3) of diabetic patients who were operated with ASA 2 risk (Table 2). 53.3% of the patients who underwent type 2 dissection were operated with ASA 2

risk and 26.7% of the patients were diabetic. In addition, reflux was seen in nineteen patients, five patients from those who were operated with ASA 1,

fourteen patients from those who were operated with ASA 2, and eight patients from diabetics in patients undergoing type 2 dissection.

Table 4: Statistical comparison of groups

One-Way ANOVA		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Type of dissection	Between groups	2.897	1	2.897	13.884	.01
	Within groups	12.103	58	.209		
	Total	15.000	59			
Sex	Between groups	.012	1	.012	.068	.79
	Within groups	10.171	58	.175		
	Total	10.183	59			
Age	Between groups	14.252	1	14.252	11.428	.01
	Within groups	72.331	58	1.247		
	Total	86.583	59			
ASA score	Between groups	2.202	1	2.202	10.031	.02
	Within groups	12.731	58	.220		
	Total	14.933	59			
Diabetes	Between groups	1.547	1	1.547	9.248	.04
	Within groups	9.703	58	.167		
	Total	11.250	59			

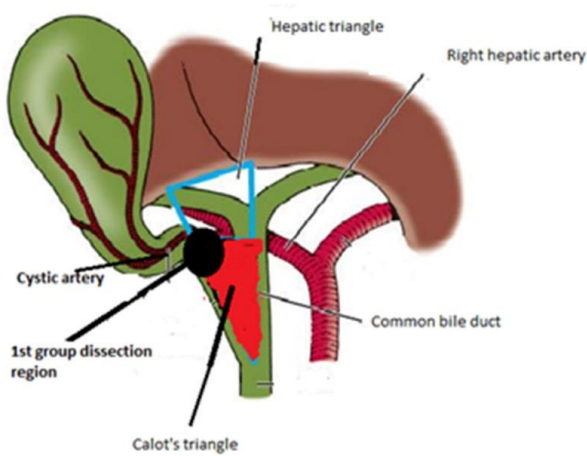


Figure 1: Area where type 1 dissection is applied

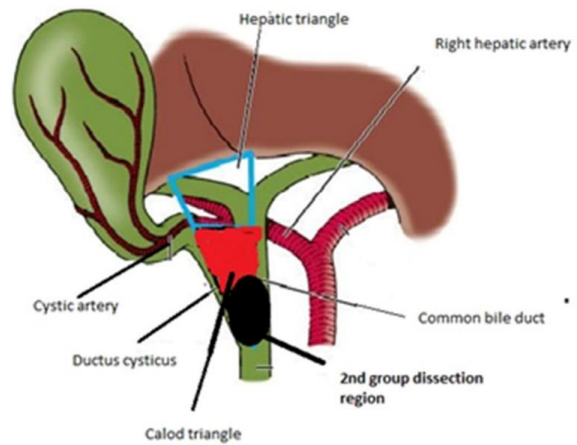


Figure 2: Area where type 2 dissection is applied

DISCUSSION

Cholelithiasis is one of the most common problems affecting the digestive system. Although it depends on factors such as age, gender and ethnicity, 10-15% of the adult population has gallstones. Therefore, cholecystectomy is the second most common general surgical procedure (4). Most of the symptoms resolve after cholecystectomy surgery. However, 15-20% of patients present with new gastrointestinal symptoms or their preoperative complaints continue (5). Loss of the reservoir function of the gallbladder after cholecystectomy causes disruption of the cyclic pattern of excretion of bile, loss of neurohumoral responses causes motility changes in the upper gastrointestinal tract and increased DGR. Therefore, the return of the duodenal contents to the stomach induces permanent symptoms, such as epigastric pain, nausea and vomiting, by inducing gastric mucosal damage (6). Pathological DGR is seen in 51-89% of patients after cholecystectomy (7). In our study, DGR was seen in 25 of 60 patients. DGR after cholecystectomy is generally seen in women over 40 years of age (8). In our study, more DGRs were encountered in the 4th and 5th decades. Most of the patients were women. In other studies, it was shown that co-morbid disease was a factor in the occurrence of DGR, while in this study, we found that the rate of DGR increased with the increase in the risk score of diabetes and ASA. In our study, we thought whether surgical technique would cause DGR increase after gallbladder operations. When looking at the gallbladder and biliary tract anatomy, the gallbladder is connected to the main biliary tract with the bile duct, then it is connected to the duodenum with Oddi's sphincter distally, taking the name of common bile duct. In addition, the vascular and neural network that innervates and nourishes the bile duct, common bile duct and Oddi's sphincter is located here (9). Here, we thought that Oddi's sphincter, which drains bile to control the duodenum during cholecystectomy, would somehow cause DGR to occur due to impaired normal innervation and function. When we look at the

literature, we did not come across a study similar to our study. There are studies mostly concerning the development of DGR after other surgeries (10). In the principle of safe cholecystectomy, it is preferred to stay away from common bile duct as much as possible (11). However, during safe cholecystectomy in long cystic duct cases, the cystic duct cannot be completely removed and a reservoir duct remains. However, in anatomically difficult cases, it is recommended to work away from the common bile duct (12). In our opinion, the vascular and neural network that damages and innervates the Oddi's sphincter is damaged during cholecystectomy. Therefore, we supported the hypothesis that if we work far from this vascular and neural network, the Oddi's sphincter deficiency will be so low. The findings of the study clearly show that DGR is significantly lower in the high dissection group than in the low dissection group. However, the presence of diabetes mellitus and chronic disease in patients also plays a role as a predisposing factor for DGR.

As a result, If DGR is desired to be seen less after cholecystectomy we recommend dissection as close to the gallbladder and as far as possible from common bile duct when performing cholecystectomy.

All authors meet the ICMJE authorship criteria

Conflict of Interest: The authors state that there are no conflicts of interest.

Support and Acknowledgements: The authors thank Mr. Ali Duran for excellent language assistance and the service nurses who helped us during patient follow-up. There are no financial supports.

Researchers' Contribution Rate Statement: YP and VT conceived and designed research. YP and VT conducted surgical. VT conducted gastroscopy. YP analyzed data. YP wrote the manuscript.

Ethical Committee Approval: Ondokuz Mayıs University Ethics Committee of Clinical Research, date: 17.01.2019; issue number: 2019/43.

REFERENCES

1. McCabe ME, Dilly CK. New causes for the old problem of bile reflux gastritis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(9):1389-92.
2. Madura JA. Primary bile reflux gastritis: diagnosis and surgical treatment. *American Journal Surgery*. 2003;186(3):269-73.
3. Mercan E, Duman U, Tihan D, Dilektasli E, Senol K. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1-5.
4. Schaefer M, Krähenbühl L, Farhadi J, Büchler M. Cholelithiasis--laparoscopy or laparotomy? *Therapeutische Umschau Revue Therapeutique*. 1998;55(2):110-5.
5. Manifold D, Anggiansah A, Owen W. Effect of cholecystectomy on gastroesophageal and duodenogastric reflux. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(10):2746-50.
6. Latenstein CSS, Wennmacker SZ, de Jong JJ, van Laarhoven CJHM, Drenth JPH, de Reuver PR. Etiologies of long-term Postcholecystectomy symptoms: a systematic review. *Gastroenterology research and practice*. 2019;14;2019:4278373.
7. Chen H, Li X, Ge Z, Gao Y, Chen X, Cui Y. Rabeprazole combined with hydrotalcite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;24(3):197-201.
8. Emre Ş, Topuzlu Tekant G, Şenyüz OF. Laparoskopik kolesistektomi. *Çocuk Cerrahisi Dergisi*. 2016;30(Supp: 3):197-202.
9. Brunicaudi FC, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JH, Pollock RE. *Schwartz's principles of surgery*. 10th ed. New York. McGraw-Hill, 2015.
10. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 9th ed. Philadelphia. Saunders/Elsevier, 2010.
11. Buddingh K, Morks A, ten Cate Hoedemaker H, Blaauw C, Van Dam G, Ploeg R et al. Documenting correct assessment of biliary anatomy during laparoscopic cholecystectomy. *Surgical endoscopy*. 2012;26(1):79-85.
12. Bourgouin S, Mancini J, Monchal T, Calvary R, Bordes J, Balandraud P. How to predict difficult laparoscopic cholecystectomy? Proposal for a simple preoperative scoring system. *American Journal Surgery*. 2016;212(5):873-81.

İKİ YÜZ HASTANIN ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULARININ BOSTON KARPAL TÜNEL SENDROMU ANKETİ SKORLARI VE MESLEKLER İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Comparing the Neurophysiological Findings of 200 Cases with Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire Scores and Job Exposure

Burç Esra ŞAHİN¹ , Aysu YETİŞ² , Selcen DURAN¹ , Ece ÖZDEMİR ÖKTEM³ 

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., KIRŞEHİR, TÜRKİYE

²Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, KIRŞEHİR, TÜRKİYE

³Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., ANTALYA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Karpal tünel sendromu (KTS) tanısında en güvenilir yöntem elektrodiagnostik tanı testleridir. KTS ön tanısı ile polikliniklerden, elektrofizyoloji laboratuvarına yönlendirilen hastalardan kesin tanı alanların oranları, tanıya yardımcı sık kullanılan anketlerden Boston Karpal Tünel Sendromu Anketi (BK TSA) Türkçe versiyonu skorları ve meslekler ile ilişkisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: KTS ön tanısıyla elektrofizyoloji laboratuvarımıza sevk edilen 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik bulguları, komorbid hastalıkları, şikayet süresi, günlük çalışma süresi, mesleği ve BK TSA Türkçe versiyonu skorları ve elektrofizyolojik bulguları kaydedildi.

Bulgular: Elektrofizyoloji laboratuvarımıza KTS ön tanısı ile yönlendirilen 200 hastanın 94'üne elektrofizyolojik bulgularına göre KTS tanısı konuldu. 94 KTS hastasının; 53'ü (%56.4) ev hanımı, 31'i (%33) mavi yakalı ve 10'u (%10.6) beyaz yakalıydı. KTS ile yaş, doğum sayısı, menopoz ve obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$). Ancak cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, şikayet süresi ve günlük çalışma süresi arasında anlamlı fark bulunamadı. Elektrofizyolojik sonuçlar ile BK TSA Semptom Şiddeti Skalası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken; Fonksiyonel Durum Skalası arasında bulunamadı.

Sonuç: Bu çalışma yaş, doğum sayısı, menopoz ve obezitenin KTS için önemli bir risk faktörü olduğunu doğrulamaktadır. Laboratuvarımıza yönlendirilen hasta sayısının, elektrofizyolojik olarak KTS tespit edilenlerden daha fazla olması, polikliniklerde hasta değerlendirilmesinin yeterli olmadığını düşündürmektedir. Bu oranı yükseltmek için daha kolay ve anlaşılır anket testleri yapılabilir. Ayrıntılı klinik değerlendirme ve muayene (Tinel ve Phalen testi) ile gereksiz tetkik istenmesini engelleyeceğine inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Karpal tünel sendromu, Boston anketi, tuzak nöropati

Objective: Electrodiagnostic diagnostic tests are the most reliable method in the diagnosis of carpal tunnel syndrome (CTS). The rates of patients who were referred to the electrophysiology laboratory from outpatient clinics with a pre-diagnosis of CTS, the scores of the Turkish version of the Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire (BCTSQ), one of the frequently used questionnaires to aid diagnosis, and their relationship with the job exposure were evaluated.

Material and Methods: 200 patients, who were referred to our electrophysiology laboratory due to initial diagnosis of CTS, were included. All the patients self recorded demographic findings, comorbid diseases, duration of complaints, daily working time, jobs and Turkish version of BCTSQ

Results: 94 of 200 patients who were referred to our electrophysiology laboratory with a pre-diagnosis of CTS were diagnosed with carpal tunnel syndrome according to their electrophysiological findings. 94 CTS patients; 53 (56.4%) were housewives, 31(33%) were blue collar and 10 (10.6%) were white collar. Statistically significant correlation was found between CTS and age, number of births, menopause, obesity ($p<0.05$). However, no statistically significant difference was found between gender, comorbid diseases, duration of complaints and daily working hours. There was a statistically significant difference between electrophysiological results and BCTSQ Symptom Severity Scale, but no significant difference was found between the Functional Status Scale.

Conclusion: This study confirms that age, number of births, menopause and obesity are important risk factors for CTS. The fact that the number of patients referred to our laboratory is higher than those with CTS detected electrophysiologically suggests that patient evaluation in outpatient clinics is not sufficient. In order to increase this rate, easier and more understandable questionnaire tests can be done. We believe that detailed clinical evaluation and examination (Tinel and Phalen test) will prevent unnecessary tests.

Keywords: Carpal tunnel syndrome, Boston questionnaire, entrapment neuropathy



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Bağbaşı Yerleşkesi, KIRŞEHİR, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 506 5993494

Geliş Tarihi / Received: 16.11.2020

Dr. Burç Esra ŞAHİN

E-posta / E-mail: besras11@yahoo.com

Kabul Tarihi / Accepted: 12.03.2021

GİRİŞ

Karpal Tünel Sendromu (KTS), üst ekstremitelerin en sık tutulan nöropatisidir ve el bileğinde fleksör retinakulum altında median sinirin sıkışmasından kaynaklanır. Özellikle geceleri artan ilk 4 parmakta ağrı, iğnelenme ve güç kaybı sık görülen semptomlardır. Ağrı ellerden kollara ve omuzlara yayılabilir. Genel prevalansı %3.7 ile %5.8 arasında değişmektedir. KTS ile ilişkili kişisel risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, gebelik, obezite, tiroid hastalıkları, diyabet, amiloidoz, travma ve bağ dokusu hastalıkları yer almaktadır (1, 2). Aynı şekilde, çalışan popülasyonda KTS riski altındadır. İşle ilişkili faktörler, özellikle tekrarlayan hareketler, güç gerektiren zorlayıcı el işleri, el bileğinin sık sık bükülmesi ve el-kol titreşimi sorumlu tutulmuştur(3-5). KTS tanısında en kullanışlı testler Tinel ve Phalen testleri olsa da, en güvenilir objektif yöntem elektrodagnostik testlerdir(6). Tenar atrofi ve duysal kayıp gibi bulgularında eklenmesiyle fizik muayenenin duyarlılığı %95.7'ye ulaşmaktadır(7). Fakat elektrofizyolojik test öncesi iyi bir muayenenin önemi genellikle göz ardı edilmektedir(1).

Bu çalışmada, elektromiyografi (EMG) laboratuvarımıza KTS ön tanısı ile yönlendirilen olguların etyolojik nedenlerini araştırmak için demografik verilerini ve mesleklerini sorguladık ve sık kullanılan bir test olan Boston karpal tünel sendromu anketinin (BKTSA) Türkçe versiyonunun duyarlılığını elektrodagnostik testlerle kıyasladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onayı (Tarih: 04.07.2017, sayı no: 2017-12/133) alındıktan sonra Temmuz 2017- Aralık 2017 tarihleri arasında KTS ön tanısı ile elektromiyografi (EMG) laboratuvarına yönlendirilen çalışmaya katılmayı kabul eden 200 hasta dahil edildi. 18 yaş altı, kalp pili olan, gebe ve sinir iletimi çalışılacak

parmakları ampute olanlar olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksi (VKİ), ek hastalıkları, meslekleri, kaç yıldır çalıştıkları, günlük elleri ile çalışma süreleri, şikayetlerinin başlangıç zamanı sorgulandı ve her bir hastaya BKTSA uygulandı. Meslekleri beyaz yakalılar, mavi yakalılar ve ev hanımları olmak üzere üç grupta sınıflandırdık

Boston Karpal Tünel Sendromu Anketi

Boston Karpal Tünel Sendromu Anketi, Semptom Şiddet Skalası (ŞSS) ve Fonksiyonel Durum Skalası (FDS) olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. ŞSS'de 11 soru var; yanıtlar 1 (en hafif) puanla, 5 (en şiddetli) puan arasında puanlanabilir. Genel sonuç, tüm 11 puanın hesaplanan ortalamasıdır ve yine yanıtlar 1 (en hafif) puanla, 5 (en şiddetli) puan arasında puanlanır(8). Bu nedenle, yüksek bir semptom şiddeti veya fonksiyonel durum skalası daha kötü semptomları veya disfonksiyonu gösterir(9).

Elektrofizyolojik Testler

Elektromiyografi laboratuvarımızda Nihon-Kohden MEB-9200K (Nihon Kohden Korp, Tokyo, Japan, 2010) EMG cihazı kullanılmaktadır. Duyusal sinir iletim çalışmasında; median sinirin duysal dalının 2.parmaktan ve ulnar sinirin duysal dalının 5. parmandan stimülasyonu ile duysal distal latans, duysal sinirin aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdü ve parmak- bilek segmentindeki duysal sinir ileti hızı incelenmiştir. Motor ileti çalışmasında; median ve ulnar sinir distal motor latansı (DML), bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdü ve bilek-dirsek arası motor sinir iletim hızı parametreleri incelenmiştir. Tüm hastaların elektrofizyolojik incelemesi oda sıcaklığında tek hekim tarafından yapılmıştır.

Laboratuvarımızda normal referans değerleri; median motor DL \leq 4ms, BKAP \geq 4 ve motor ileti hızı \geq 50 m/s, duyu pik latansı \leq 3.2, duyu amplitüd \geq 12, duyu ileti hızı \geq 50 m/s olarak kabul edilmektedir. Hastalar elektrofizyolojik inceleme sonuçlarına göre hafif, orta ve ileri evre KTS olarak üç gruba ayrılmıştır. Sadece

duysal ileti hızında yavaşlama hafif grup, duysal ileti hızında yavaşlamayla birlikte median sinirde DML artışı orta grup; duysal iletinin alınmaması ve median sinirde DML artışı ya da hiç motor ileti kaydı alınmaması ileri grup olarak sınıflandırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 24.0 paket programında yapılmıştır. Elde edilen veriler için tanımlayıcı istatistiksel analizler (frekans, yüzde, ortalama vb.) yapıldıktan sonra veri yapısına uygun parametrik veya parametrik olmayan testlerin kullanım kararını verebilmek için verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek amacıyla çarpıklık ve basıklık değerlerine bakılmıştır. Verilerin analizinde iki ortalamanın karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, ikiden çok ortalamanın karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ANOVA, ileri analizler için Bonferroni post-hoc testi kullanılmıştır. KTS varlığına göre değişken analizlerinde ki-kare testi kullanılmıştır ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada, EMG laboratuvarında KTS ön tanısı ile başvuran 200 hasta incelendi. Toplamda 379 el için sinir iletimi uygulandı. 197 sol el sinir iletimi çalışmalarının %37.5 (n=74)'inde ve 182 sağ el sinir iletimi çalışmalarının %47.2(n=86)'sinde KTS saptanmıştır. Toplamda 94 hastada; 65'inde bilateral, 29'unda unilateral KTS saptanmıştır. 200 hastanın demografik verileri incelendiğinde KTS saptanan hastaların yaş ortalaması 49.39 ± 11.845 yıl, olmayanların ise 41.67 ± 12.828 yıldır ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p > 0.05$). Çalışmaya katılan hastaların 48'i erkek, 152 'si kadındı. KTS saptananların %25.5 (n=24) erkek, %74.5 (n=70) kadın idi. Cinsiyet ile KTS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.74$). Menopozda olan 66 kadın hastanın %54.3 (n=38)'inde KTS saptanmıştır. Menopozda olmayan 87 kadın hastanın

ise %45,7 (n=32)'sinde KTS saptanmış ve KTS ile menopozda olmak arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.014$). KTS saptananlarda; 3 ve üzeri doğum yapanlar %58.2 (n=39), 2 doğum yapanlar %37.3 (n=25), tek doğum yapanlar %3 (n=2), hiç doğum yapmamışlar ise %1.5 (n=1)'ini oluşturmaktadır. Doğum sayısı ile KTS arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.003$). KTS hastalarının %7.4 (n=7) VKİ 25 altında, %36.2 (n=34) VKİ 25 ile 30 arasında ve %56.4 (n=53) 30 ve üzerindedir. VKİ artışı KTS gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.013$). El kullanım süresi KTS gelişmesine etkili bulunmamıştır ($p=0.887$); KTS saptanan grupta ortalama 8.22 ± 3.829 saat/ gün, saptanmayanlarda ise 8.30 ± 3.703 saat/gün idi.

Komorbid hastalığın varlığı ile KTS birlikteliği arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. KTS saptanan hastaların %21.3'ünde HT, %14.9 'sinde DM, %6.4 'sinde kronik böbrek hastalığı, %9.6'sında romatolojik hastalıklar ve %19.1'ünde tiroid hastalığı saptanmıştır. Hiçbirinde KTS varlığı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 1).

Beyaz yakalılar (masa başı çalışan memurlar ve öğrenciler) %16 (n=32); ev hanımı %52 (n=104) ve mavi yakalılar (fabrika işçileri, tarım işçisi, inşaat işçisi, hayvancılık, şoför, müzisyen, aşçı, zanaatkar, temizlik işçisi.) %32 (n=64) idi. Bu üç meslek grubunda beyaz yakalıların %31.3 (n=10)'ün de, ev hanımlarının %51 (n=53)'in de, mavi yakalıların %48.4 (n=31)'ünde KTS saptanmıştır. Fakat meslek grupları ile KTS saptanma arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0.143$).

Hastaların mesleğinde çalışma süresi ile ilgili fark saptanmamış ama az sayıda hasta (n=98) bu soruya cevap verdi. KTS saptananlarda çalışma süresi ortalaması 20.23 ± 11.352 yıl, saptanmayanlarda ortalaması 17.05 ± 11.969 yıldır. Şikayetlerin başlangıç süresi sorusunu 196 hasta cevaplandırmış; KTS saptanan 91 hastanın şikayet başlangıç sürelerini 3 gruba ayırdığımızda; 1 aydan kısa süreli başlangıcı

olan grupta 32 (%35.2) hasta, 1-3 ay başlangıç süresi olan grupta 15 (%16.5) hasta ve 3 aydan uzun süreli semptomları olan grupta 44 (%48.4) hasta bulunmaktadır (Tablo 2). Semptomların başlangıç süresi ile KTS gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.686$).

Boston Karpal Tünel Sendromu Anketinin Semptom ve Şiddet Skalası (BK TSA, SŞS) bölümünden aldığı puan KTS saptananlarda 3.06 ± 0.89 , saptanmayanlarda 2.79 ± 0.82 ($p=0.026$) daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmaktadır ama fonksiyonel durum skalası (BK TSA, FDS) puanlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır KTS

saptananlarda 2.52 ± 1.12 , saptanmayanlarda 2.54 ± 1.09 ($p=0.931$).

Ayrıca KTS şiddeti arttıkça genel olarak BK TSA puanlarında da artış görülmemiştir. Yalnızca sol elden yapılan BK TSA SŞS tek yönlü ANOVA analizi sonucunda gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0.010$). Yapılan post-hoc ileri analizi testleri sonuçlarına göre KTS olmayanlar ile orta derecede KTS olanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.06$). Diğer sağ el ve sol el FDS gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3,4).

Tablo 1: Grupların sosyo-demografik ve komorbid özellikleri

	KTS olan	KTS olmayan	p değeri
Yaş	49.39±11.845	41.67±12.828	0.000
Çalışma Süresi (yıl)	20.23±11.352	17.06±11.969	0.182
El Kullanma Süresi (st/gün)	8.22±3.829	8.30±3.703	0.887
Erkek	24 (%25.5)	24 (%22.6)	0.74
Kadın	70 (%74.5)	82 (%77.4)	
Menopoz varlığı	38 (%54.3)	28 (%33.7)	0.014
Komorbid Hastalık +	44 (%46.8)	60 (%56.6)	0.202
Ht +	20 (%21.3)	22 (%20.8)	0.999
DM +	14 (%14.9)	17 (%16)	0.847
Tiroid +	18 (%19.1)	10 (%9.4)	0.065
Böbrek +	6 (%6.4)	3 (%2.8)	0.311
Romatizmal hastalık +	9 (%9.6)	17 (%16)	0.209
VKİ			0.013
<25	7 (%7.4)	23 (%21.7)	
25-30	34 (%36.2)	38 (%35.8)	
>30	53 (%56.4)	45 (%42.5)	
Doğum Sayısı			0.003
0	1 (%1.5)	12 (%14.8)	
1	2 (%3)	10 (%12.3)	
2	25 (%37.3)	22 (%27.2)	
3>	39 (%58.2)	7 (%45.7)	

*Ki-Kare Testi kullanıldı. KTS: karpal tünel sendromu St: saat, HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, VKİ: vucud kitle indexi.

Tablo 2: Şikayet başlangıç süreleri ile KTS saptanma ilişkisi

Şikayet Başlangıç	KTS olan	KTS olmayan	P değeri*
<1 Ay	32 (35.2)	31 (29.5)	0.686
1-3 Ay	15 (16.5)	20 (19)	
>3 Ay	44 (48.4)	54 (51.4)	

*Ki-Kare Testi KTS: karpal tünel sendromu

Tablo 3: Sol el KTS şiddeti ile BKTSA sonuçlarının ilişkisi

Sol el	KTS Şiddeti	Hasta sayısı	Puan	F	P değeri	Alt Sınama
BKTSA SŞS	Yok	123	2.81	3.922	0.010	Yok-Orta
	Hafif	19	2.80			
	Orta	42	3.32			
	Şiddetli	13	2.95			
	Total	197	2.92			
BKTSA FDS	Yok	121	2.51	0.438	0.726	
	Hafif	17	2.31			
	Orta	42	2.65			
	Şiddetli	12	2.64			
	Total	182	2.53			

KTS: karpal tünel sendromu, BKTSA SŞS: Boston karpal tünel sendromu anketinin semptom ve şiddet skalası, BKTSA FDS: Boston karpal tünel sendromu anketinin fonksiyonel durum skalası

Tablo 4: Sağ el KTS şiddeti ile BKTSA sonuçlarının ilişkisi

Sağ el	KTS Şiddeti	Hasta sayısı	Puan	F	P değeri
BKTSA SŞS	Yok	96	2.83	1.753	0.158
	Hafif	13	2.76		
	Orta	58	3.11		
	Şiddetli	15	3.13		
	Total	182	2.94		
BKTSA FDS	Yok	94	2.60		0.542
	Hafif	12	2.10		
	Orta	57	2.56		
	Şiddetli	15	2.57		
	Total	178	2.55		

KTS: karpal tünel sendromu, BKTSA SŞS: Boston karpal tünel sendromu anketinin semptom ve şiddet skalası, BKTSA FDS: Boston karpal tünel sendromu anketinin fonksiyonel durum skalası

TARTIŞMA

Elektrofizyolojik testlerin median sinir çalışmalarında sensitivitesi %49-84, spesivitesi %95 kadardır(7). Abdulkadir ve ark. yaptığı çalışmada 600 hastanın 289'u (%48.17) elektrofizyolojik olarak KTS tanısı konmuş ve bu hastaların 196'sında (%67.8) bilateral, 93'ünde (%32.2) unilateral KTS saptanmıştır(1). Benzer bir çalışmada 269 hastanın 169'unda (%62.8) elektrofizyolojik olarak KTS tanısı konmuş ve bu hastaların 112 (%66.2)'sinde bilateral, 57 (%33.8) sinde unilateral KTS saptanmıştır(6). Bizim çalışmamızda da laboratuvarımıza başvuran hastalarda Abdulkadir ve ark. ile benzer oranlarda KTS saptanmış ve bilateral KTS, unilateral KTS göre yüksek oranda bulunmuştur. Farklı dal klinisyenlerinden yönlendirilen KTS ön tanılı hastaların sadece %47'inde KTS'nin EMG ile tanısı doğrulanmıştır. Bu oranın artması için hastaların daha yeterli sürede değerlendirilip, muayene edilmesinin bu yüzdeyi artıracağına inanılmaktadır.

KTS insidansı yılda 276/100.000, prevalansı ise kadınlarda %9.2 ve erkeklerde %6'dır. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Her yaş grubunda görülse de, pik değeri 40-60 yaş aralığındadır(10). Çalışmamızda KTS saptanan hastalar literatür ile benzer şekilde yaş ortalamasına sahip, çoğunluğu menopozda olan kadın hastalardan oluşmaktaydı.

KTS ile ilişkili kişisel risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, gebelik, obezite, tiroid hastalıkları, diyabet, amiloidoz, travma ve bağ dokusu hastalıkları sayılabilir(1, 2). Çalışmamızda kişisel risk faktörlerinden yaş, obezite ve menopoz istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuşken cinsiyet, DM, hipertansiyon, tiroid veya romatolojik hastalıklar gibi komorbid hastalıklar ile arasında anlamlı fark bulunamadı. VKİ değeri ve KTS arasındaki korelasyonun bir başka nedeni de karpal kanalda depolanan yağ miktarının artması veya karpal tünel içindeki hidrostatik basıncın artmasıdır(11). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak VKİ artışı

ile KTS saptanması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Epidemiyolojik çalışmalarda meslek ilgili KTS'nin temel risk faktörlerini bileklerin ve ellerin kuvvetli, tekrarlayan veya uzun süreli kullanımını gerektiren görevleridir. Kuvvete göre tekrarlayıcılığın mesleki KTS gelişimi için daha fazla risk yarattığı gösterilmiştir(12-16). Mohammed ve ark. yaptığı çalışmada laboratuvar teknisyenlerinde çalışma süreleri KTS olan grupta daha uzun 17.9±5.6 yıl (olmayan grupta 11.5±7.4 yıl) saptanmıştır(17). Çalışmamızda az sayıda hasta (n= 98) bu soruya cevap vermiştir. KTS olanlarda çalışma süresi ortalaması KTS olmayanlarda göre daha uzundu ancak KTS ile çalışma süresi ile ilişkili saptanmamıştır.—Çalışanlarda KTS genellikle kayıp iş zamanı ve işçiler için uzun süreli maluliyetle sonuçlanır(18, 19). Çeşitli çalışmalarında genel popülasyonda KTS prevalansı %1-5 arasında değişirken, aktif çalışan farklı meslek gruplarında %10 'a kadar yükselmektedir(20-23). Hatta balık işleme sanayi işçilerinde KTS prevalansı %73 kadar yüksek bulunmuştur(24). Fransa'da beyaz yakalılara kıyasla çiftçiler arasında daha yüksek KTS prevalansı saptanmıştır(25). Çalışmamızda meslek grupları arasında beyaz yakalıların %31.3'ünde, ev hanımlarının %51'inde, mavi yakalıların ise %48.4'ünde KTS saptanmıştır. Çalışmamıza katılan ev hanımları ve mavi yakalı meslek gruplarında beyaz yakalılara göre daha yüksek oranda KTS saptanmış olsa da örneklem sayısı azlığına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. KTS'de risk grubu olarak yalnız çalışan kesim değerlendirilmemelidir. Ev hanımlarının da uzun süre tekrarlayıcı el işleri yapması nedeniyle çalışanlardan bile fazla risk altında olduğu göz ardı edilmemelidir.

KTS teşhisinde kullanılan anketlerin etkililiğini karşılaştıran ve üstünlüğünü araştıran bazı çalışmalarda, kültürel farklılıklar ve uygulamadaki konfor açısından değişken olduğu ancak bu testler

arasında anlamlı bir üstünlüğün bulunmadığı bildirilmiştir ve Sanbandam ve ark BKTSA'nın KTS için ideal bir test olduğunu belirtmiştir(26, 27). Demet ve ark. yaptığı çalışmada klinik bulguların BKTSA ile değerlendirilmesi sonucunda anketten alınan skor ile elektrofizyolojik anormallikler paralel bulunmuş. Hastaları soruları kolaylıkla doldurmuş ve testi kolay, anlaşılır olarak değerlendirmiş(9). Çalışmamızda BKTSA Semptom ve Şiddet Skalası bölümünden aldığı puan KTS tespit edilen grupta daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıydı fakat, fonksiyonel durum skalası puanlarında anlamlı fark saptanmadı. Hastalarımızın özellikle fonksiyonel durum skalasını, anlamakta ve cevaplandırmakta güçlük çektiklerini gözlemledik. Alınan sonuçları kıyaslırsak BKTSA'nın ilk aşaması SSS, KTS tespitinde kullanışlı olsa da ikinci aşama olan FDS'den alınan puan ile elektrofizyolojik olarak KTS tespiti hatta KTS olanlarda KTS şiddetinin artışıyla puan artışı arasında kolerasyon da bulunamadı. Bu nedenle bizim hasta grubumuzda BKTSA'nın KTS tarama ve tedavi takibinde kullanıma uygun olmadığını, daha kısa ve anlaşılır testler uygulamamız gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; elektrofizyoloji laboratuvarına KTS ön tanısı ile yönlendirilen hastaların demografik verileri, etyolojik risk faktörleri ve sık kullanılan tarama testi BKTSA sonuçları ile elektrofizyolojik olarak da KTS saptanması değerlendirilmiştir. Laboratuvarımıza yönlendirilen hasta sayısının, elektrofizyolojik olarak KTS tespit edilenlerden daha fazla olması, polikliniklerde hasta değerlendirilmesinin yeterli olmadığını düşündürmektedir. Bu oranı yükseltmek için daha kolay ve anlaşılır anket testleri yapılabilir. Ayrıntılı klinik değerlendirme ve muayene (Tinel ve Phalen testi) ile gereksiz tetkik istenmesini engelleyeceğine inanmaktayız.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Burç Esra Şahin: Çalışma tasarımı, hasta veri toplaması ve

makaleyi hazırlamıştır. Aysu Yetiş ve Ece Özdemir Öktem: Bu yazının eleştirel revizyonuna katkıda bulunmuştur. Selcen Duran: Veri toplama ve revizyonuna katkıda bulunmuştur. Tüm yazarlar makaleyi haliyle okudu ve onaylamıştır.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, tarih: 04.07.2017, sayı no: 2017-12/133.

KAYNAKLAR

1. Tunc A, Gungen BD. Carpal tunnel syndrome: Investigating the sensitivity of initial-diagnosis with electro-diagnostic tests in 600 cases and associated risk factors especially manual milking. J Back Musculoskelet Rehabil. 2017;30(2):333-8.
2. Oktayoglu P, Nas K, Kilinc F, Tasdemir N, Bozkurt M, Yildiz I. Assessment of the presence of carpal tunnel syndrome in patients with diabetes mellitus, hypothyroidism and acromegaly. J Clin Diagn Res. 2015;9(6):OC14-8.
3. Goodson JT, DeBerard MS, Wheeler AJ, Colledge AL. Occupational and biopsychosocial risk factors for carpal tunnel syndrome. J Occup Environ Med. 2014;56(9):965-72.
4. Kozak A, Schedlbauer G, Wirth T, Euler U, Westermann C, Nienhaus A. Association between work-related biomechanical risk factors and the occurrence of carpal tunnel syndrome: an overview of systematic reviews and a meta-analysis of current research. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:231.
5. Franklin GM, Friedman AS. Work-related carpal tunnel syndrome: diagnosis and treatment guideline. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2015;26(3):523-37.

6. Evcili G, Gül H, Karadaş Ö, Börü Ü. Carpal tunnel syndrome: In which ratio does electroneuromyography confirm the diagnosis. *J Clin Anal Med.* 2012;3:412-4.
7. de Jesus Filho AG, do Nascimento BF, Amorim Mde C, Naus RA, Loures Ede A, Moratelli L. Comparative study between physical examination, electroneuromyography and ultrasonography in diagnosing carpal tunnel syndrome. *Rev Bras Ortop.* 2014;49(5):446-51.
8. Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, Daltroy LH, Hohl GG, Fossel AH et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(11):1585-92.
9. İlhan D, Toker S, Kılınçoğlu V, Gülcan E. Assessment of the Boston questionnaire in diagnosis of idiopathic carpal tunnel syndrome: Comparing scores with clinical and neurophysiological findings. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* 2008;10(3):4-9.
10. Ibrahim I, Khan WS, Goddard N, Smitham P. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature. *Open Orthop J.* 2012;6:69-76.
11. Werner RA, Albers JW, Franzblau A, Armstrong TJ. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle & Nerve.* 1994;17(6):632-6.
12. Tanaka S, Wild DK, Seligman PJ, Halperin WE, Behrens VJ, Putz-Anderson V. Prevalence and work-relatedness of self-reported carpal tunnel syndrome among US workers: Analysis of the Occupational Health Supplement data of 1988 National Health Interview Survey. *American Journal of Industrial Medicine.* 1995;27(4):451-70.
13. Silverstein BA, Fine LJ, Armstrong TJ. Occupational factors and carpal tunnel syndrome. *Am J Ind Med.* 1987;11(3):343-58.
14. Spahn G, Wollny J, Hartmann B, Schiele R, Hofmann G. Metaanalysis for the evaluation of risk factors for carpal tunnel syndrome (CTS) Part II. Occupational Risk Factors. 2012;150(5):516-24.
15. You D, Smith AH, Rempel D. Meta-analysis: association between wrist posture and carpal tunnel syndrome among workers. *Safety and Health at Work.* 2014;5(1):27-31.
16. Saint-Lary O, Rebois A, Mediouni Z, Descatha A. Carpal tunnel syndrome: primary care and occupational factors. *Front Med (Lausanne).* 2015;2:28.
17. El-Helaly M, Balkhy HH, Vallenius L. Carpal tunnel syndrome among laboratory technicians in relation to personal and ergonomic factors at work. *Journal of Occupational Health.* 2017;16-0279-OA.
18. Manktelow RT, Binhammer P, Tomat LR, Bril V, Szalai JP. Carpal tunnel syndrome: cross-sectional and outcome study in Ontario workers. *J Hand Surg Am.* 2004;29(2):307-17.
19. Daniell WE, Fulton-Kehoe D, Franklin GM. Work-related carpal tunnel syndrome in Washington State workers' compensation: utilization of surgery and the duration of lost work. *Am J Ind Med.* 2009;52(12):931-42.
20. de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(4):373-6.
21. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA.* 1999;282(2):153-8.
22. Armstrong T, Dale AM, Franzblau A, Evanoff BA. Risk factors for carpal tunnel syndrome and median neuropathy in a working population. *J Occup Environ Med.* 2008;50(12):1355-64.
23. Rosecrance JC, Cook TM, Anton DC, Merlino LA. Carpal tunnel syndrome among apprentice

- construction workers. Am J Ind Med. 2002;42(2):107-16.
24. Kim JY, Kim JI, Son JE, Yun SK. Prevalence of carpal tunnel syndrome in meat and fish processing plants. J Occup Health. 2004;46(3):230-4.
25. Roquelaure Y, Ha C, Pelier-Cady MC, Nicolas G, Descatha A, Leclerc A et al. Work increases the incidence of carpal tunnel syndrome in the general population. Muscle Nerve. 2008;37(4):477-82.
26. Sambandam SN, Priyanka P, Gul A, Ilango B. Critical analysis of outcome measures used in the assessment of carpal tunnel syndrome. International Orthopaedics. 2008;32(4):497-504.
27. Greenslade J, Mehta R, Belward P, Warwick D. Dash and Boston questionnaire assessment of carpal tunnel syndrome outcome: what is the responsiveness of an outcome questionnaire? Journal of Hand Surgery. 2004;29(2):159-64.

BİR AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNE KAYITLI 5-14 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA ENÜREZİS NOKTÜRNA SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

*Frequency of Enuresis Nocturna and Related Factors in Children Between 5-14 Years
Registered to A Family Health Center*

Özcan BABA¹ , Can ÖNER^{1*} , Hüseyin ÇETİN¹ , Engin Ersin ŞİMŞEK¹ 

¹Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmanın amacı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tuzla Eğitim Aile Sağlığı Merkezine kayıtlı 5-14 yaş grubu çocuklarda noktürnal enürezisin prevalansını ve noktürnal enürezisi etkileyen faktörleri tespit etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada, Eylül-Aralık 2019 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tuzla Eğitim Aile Sağlığı Merkezine kayıtlı 5-14 yaş arası çocukların ebeveynlerine yüz yüze görüşme yöntemiyle anket formu uygulanmıştır. Anket formu sosyodemografik özelliklerin sorgulandığı kısım ve enürezis tanısında ölçüt olarak kullandığımız DSM V kriterlerine göre oluşturulmuş sorgulama formu olmak üzere 2 kısımdan oluşturulmuştur. Bu şekilde toplam 186 aileye anket uygulanmıştır. P değeri 0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışma sonucunda noktürnal enürezis sıklığı %11.8 (n=22) olarak bulundu. Enürezis noktürna sıklığını aile öyküsünün 4.2 kat, 7 yaş ve altında olmanın 3.1 kat artırdığı; babanın çalışmasının ise 0.18 kat azalttığı belirlenmiştir. Öte yandan enürezis noktürnası olan çocukların %22.7'sinin sekonder enürezisi olduğu ve 13.6'sına enkopresizin eşlik ettiği belirlenmiştir. Enürezis için tedavi alan çocuk oranının %27.3'te kaldığı görülmüştür.

Sonuç: Çalışma bölgesinde noktürnal enürezis prevalansı ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer oranlarda görülmüş olup, aile öyküsü, yaş ve ailenin sosyoekonomik durumunun, noktürnal enürezis ile ilişkili olduğunu görülmüştür. Ailelerin enürezis nedeniyle doktora başvuru sayıları da düşük bulunmuştur.

Objective: The aim of this study was to determine the prevalence of nocturnal enuresis and factors affecting nocturnal enuresis in 5-14 age group children registered in Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital Tuzla Family Care Center.

Material and Methods: In the study, a questionnaire was applied to the parents of children between the ages of 5-14 with the face-to-face interview method in Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital Tuzla Family Care Center between September-December 2019. The questionnaire consists of 2 parts, namely the part where the sociodemographic features are questioned, and the questionnaire form created according to the DSM V criteria which is used as a criterion in the diagnosis of enuresis, and there are 46 questions in total. In this way, a total of 186 families were surveyed. P value of 0.05 was considered significant.

Results: The frequency of nocturnal enuresis was found to be 11.8% (n=22). It was found that the incidence of nocturnal enuresis was 4.2 times more in positive family history, and 3.1 times more in 7 years old and younger children. Moreover, it was determined that it was 0.18 times less if the father had a job. It was determined that 22.7% of the children with enuresis nocturna had secondary enuresis and 13.6% of them were accompanied by encopresis. It was observed that the rate of children receiving treatment for enuresis remained at 27.3%.

Conclusion: The prevalence of nocturnal enuresis in the study area was similar to the studies conducted in our country, and it was observed that family history, age, and socioeconomic status of the family were associated with nocturnal enuresis. In addition, the frequency of applications to the doctor was low.

Anahtar Kelimeler: Enürezis, çocuk, prevalans, noktürnal enürezis

Keywords: Enuresis, child, prevalence, nocturnal enuresis



Yazışma Adresi / Correspondence*:
Dr Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 506 4174573
Geliş Tarihi / Received: 16.09.2020

Dr. Can ÖNER
E-posta / E-mail: drcanoner@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 10.12.2020

GİRİŞ

Noktürnal enürezis çocukluk çağıının en yaygın ürolojik şikâyetlerinden biridir. Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Hastalıklar Tanı Kitabı V (DSM-V) noktürnal enürezisi merkezi sinir sistemi gelişiminin tamamlandığı 5 yaşından itibaren ardışık en az 3 ay süreyle haftada 2 ve üzeri olmak şartıyla geceleri tekrarlayan biçimde istemli ya da istemsiz bir şekilde altını/yatağı ıslatma olarak tanımlamaktadır. Bu durumun diürez sağlayıcı ilaç (antipsikotik, diüretik vs.) kullanımına bağlı olmaması gerekmektedir. Primer enüreziste mesane kontrolü hiçbir zaman kazanılamamıştır ve doğumdan itibaren hiçbir zaman 6 aylık kuru bir dönem yoktur. Sekonder enüreziste ise en az 6 aylık bir gece kuruluğu döneminden sonra başlayan bir durum söz konusudur (1).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda enürezis noktürna sıklığı %11.5 olarak bildirilmektedir (2). İstanbul, Manisa, Aydın gibi farklı bölgelerde yapılan çalışmalar enürezis noktürna sıklığını %11.6-%16.2 arasında bildirmektedir (3,4). Yurt dışındaki çalışmalar dikkate alındığında enürezis noktürna sıklığı %4.0-%18.4 arasında bildirilmektedir (5).

Değişik çalışmalarda primer enürezis noktürnada aile öyküsü, yaş, cinsiyet ve psikojenik faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada enüretik bir ebeveyni olan çocuklarda enürezis noktürna sıklığının %44 olduğu; etkilenen iki ebeveyni olan çocuklarda ise bu oranın %77'ye yükseldiği gösterilmiştir (6). Prevalans yaşa göre değişmektedir; 7 yaş ve altındakilerde %15 civarında olan sıklık yaşla beraber azalmakta 10 yaşında %10'a ergenlikte %2'ye ve erişkinlikte %0,5'e gerilemektedir (6,7). Enürezis erkeklerde kızlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir, ancak bu fark 10 yaşından sonra azalma eğilimindedir (6,8). Bir zamanlar nedensel bir rol oynadığı düşünülen psikolojik veya psikiyatrik faktörlerin artık enürezisin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (9). Primer

enürezis vakaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, İstanbul ili Tuzla ilçesine bağlı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tuzla Eğitim Aile Sağlığı Merkezine kayıtlı 5-14 yaş arasındaki çocukların noktürnal enürezis prevalansını ve sosyodemografik faktörlerle ilişkisini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel desendeki çalışmanın evrenini İstanbul İli Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tuzla Eğitim Aile Sağlığı Merkezine kayıtlı 5-14 yaş arasındaki çocuklar oluşturmaktadır (n=792). Çalışma evreni için bilinen evrende %95 güven aralığı ve %5 hata payı ile örneklem hesabı yapılmış, %10 fire payı dikkate alınarak 180 kişinin çalışmaya alınması planlanmıştır. Çalışmaya toplam 186 kişi dahil edilmiştir. Beş yaş altı ve 14 yaş üzeri olanlar, bilinen doğumsal ürogenital ve renal anomalileri olanlar, aktif sondalı hastalar ve şahsen olur veremeyecek veya vermeyen ebeveynleri olanlar çalışma dışı tutulmuşlardır. Aile sağlığı merkezine başvuran ve dahil edilme kriterlerine uyan çocuklardan, her bir birime sabah ve akşam ilk başvuru yapan çocuk çalışmaya alınacak şekilde rastgele örnekleme yapılmıştır. Başvuran çocuğun dışlanma kriterlerinden birini taşıması veya daha önce çalışmaya alınmış olması durumunda ilk başvuru yapan çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma verileri, araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile 1 Eylül 2019-1 Aralık 2019 tarihleri arasında toplanmıştır. Verilerin toplanması amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulan sosyodemografik anket formu ve noktürnal enürezis prevalansının belirlenmesi amacıyla DSM 5'e göre araştırmacı tarafından oluşturulmuş anket formu kullanılmıştır. Tanı kriterlerini karşılayan çocuklara alt ıslatma davranışını etkileyen etmeler ile ilgili diğer anket soruları yöneltilmiştir. Tanı kriterlerini

karşılamaayan çocuklarda diğer sorulara gerek görülmemiş anket sonlandırılmıştır.

Çalışma için Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarihi: 20.08.2019, sayı no: 2019-514-160-4). Gönüllü olan katılımcılara çalışma hakkında sözel bilgi verilmesinin ardından aydınlatılmış onam formu tüm katılımcılar tarafından okunarak imzalanmıştır. Çalışma verileri SPSS 22.0 programı ile analiz edilmiştir. Analizde ölçümle belirtilen değişkenler ortalama \pm standart sapma, sayımla belirtilen değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar ki kare testi ile analiz edilmiştir. İkili analizlerde anlamlı çıkan değişkenler lojistik regresyon analizine alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 186 kişi katılmıştır. Katılımcıların %51.6 (n=96)'sı erkek, %48.4 (n=90)'ü kız çocuğudur. Çalışmaya alınan çocukların en küçüğü 5 en büyüğü 14 yaşında olmak üzere yaş ortalaması 8.7 ± 2.7 yıldır. Katılımcıların %11.8'inde (n=22) nokturnal enürezis görülmüştür. Enürezisi olan çocukların yaş ortalaması 7.3 ± 2.0 yıldır. Enürezisi olan çocukların %18.2'si (n=4) 5 yaşında iken %31.8'i (n=7) 6 yaşındadır. On iki yaş ve üzeri yaşta enürezisi olan çocuk saptanmamıştır. Enürezis varlığı açısından çocuğun yaşı, annenin eğitim durumu, babanın çalışma durumu, aile öyküsü ve akraba evliliği olması arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 1).

İkili testlerde anlamlı çıkan parametreler lojistik regresyon analizine alınmıştır. Analiz sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 2'de görüldüğü gibi 8 yaş ve altı çocuklar referans alındığında 7 yaş ve altı olanlarda enürezis nokturna 3.1 (1.082-8.917; p=0,001) kat daha fazla iken, aile öyküsü olmayanlar referans alındığında aile öyküsü olanlarda enürezis nokturanın 4.2 (1.475-12.428; p=0.001) kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Babası çalışmayanlar referans alındığında, babası çalışan çocuklarda enürezis nokturanın 0.18 (0.051-0.065; p=0,001) kat daha az olduğu belirlenmiştir. Enürezis nokturnası olan 22 çocuk ele alındığında %22.7'sinin sekonder enürezisi olduğu görülmüştür. Enürezise, enkoprezis eşlik eden hasta oranı %13.6'dır (n=3). Çocukların ebeveynlerine nokturnal enürezisin tedavi gerektirip gerektirmediği sorulmuş katılımcıların tamamı tedavi gerektirdiğini belirtmişlerdir. Ancak hali hazırda tedavi alanların oranı ise %27.3'te (n=6) kalmıştır. Katılımcıların ailelerine enürezis nokturna için aldıkları tedbirler sorulmuş; %36.4'ü (n=8) herhangi bir şey yapmadığını; %27.3'ü (n=6) geceleri tuvalete kaldırdığını %36.4'ü (n=8) geceleri aldığı sıvıyı kısıtladığını belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

Çalışma sonucunda katılımcıların %11.8'inde (n=22) nokturnal enürezis olduğu, enürezis nokturna sıklığının aile öyküsünün 4.2 kat, 7 yaş ve altında olmanın 3.1 kat artırdığı; babanın çalışmasının ise 0.18 kat azalttığı belirlenmiştir. Öte yandan enürezis nokturnası olan çocukların %22.7'sinin sekonder enürezis olduğu ve %13.6'sına enkopresizin eşlik ettiği belirlenmiştir. Enürezis için tedavi alan çocuk oranının %27.3'te kaldığı görülmüştür.

Çalışma sonucunda 5-14 yaş grubu çocuklarda nokturnal enürezis prevalansı %11.8 olarak belirlenmiştir. Ulusal literatürde bu konuda yapılan çalışmalar %11.6-16.2 arasında değerler bulmuşlardır (2-4). Bu açıdan bakıldığında yaptığımız çalışmanın sonuçlarının ulusal sonuçlarla benzeştiği söylenebilir. Ulusal çalışmalardaki ufak farklılıkların ise çalışmaların toplum veya hastane kökenli olması, farklı etnik, sosyokültürel ve sosyoekonomik özellikleri olan gruplarda yürütülmüş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 1: Sosyodemografik değişkenlerin nokturnal enürezis üzerine etkileri (Tuzla 2020)

		Enürezis yok	Enürezis var	Toplam	p **
		%, (n)	%, (n)	%, (n)	
Yaş (yıl±SS) *		8.9±2.7	7.3±2.0	8.7±2.7	0.010
	≤ 7 yaş	25.6 (42)	50.0 (11)	28.5 (53)	0.020
	≥ 8 yaş	74.4 (122)	50.0 (11)	71.5 (133)	
Cinsiyet	Erkek	87.5 (84)	12.5 (12)	51.6 (96)	0.769
	Kız	88.9 (80)	11.1 (10)	48.4 (90)	
Babanın eğitimi	≤ 8 yıl	85.9 (61)	14.1 (10)	38.2 (71)	0.454
	≥9 yıl	89.6 (103)	10.4 (12)	61.8 (115)	
Annenin eğitimi	≤ 8 yıl	83.5 (81)	16.5 (16)	52.2 (97)	0.040
	≥9 yıl	93.3 (83)	6.7 (6)	47.8 (89)	
Kardeş sayısı	Tek çocuk	12.8 (21)	18.1 (4)	13.4 (25)	0.506
	Kardeşi var	87.2 (143)	81.9 (18)	86.6 (161)	
Annenin çalışma durumu	Evet	86.0 (37)	14.0 (6)	23.1 (43)	0.623
	Hayır	88.8 (127)	11.2 (16)	76.9 (143)	
Babanın çalışma durumu	Evet	91.2 (155)	8.8 (15)	91.4 (170)	0.000
	Hayır	56.3 (9)	43.8 (7)	8.6 (16)	
Aile tipi	Çekirdek	88.8 (150)	11.2 (19)	7.5 (14)	0.665
	Geniş	85.7 (12)	14.3 (2)	1.6 (3)	
Ebeveynler arasında akrabalık	Evet	15.2 (25)	36.4 (8)	17.7 (33)	0.015
	Hayır	84.8 (139)	63.6 (14)	82.3 (153)	
Doğum ağırlığı	Düşük	8.5 (14)	4.5 (1)	8.1 (15)	1.000
	Normal	91.5 (150)	95.5 (121)	91.9 (171)	
Doğum zamanı	Miadında	87.7 (142)	12.3 (20)	87.1 (162)	0.744
	Erken	91.7 (22)	8.3 (2)	12.9 (24)	
Doğum şekli	Sezaryen	90.3 (102)	9.7 (11)	60.8 (113)	0.271
	Normal	84.9 (62)	15.1 (11)	39.2 (73)	
Anne sütü alma süresi	23 ay ve altı	38.4 (63)	31.8 (7)	37.6 (70)	0.643
	24 ay ve üstü	61.6 (101)	68.1 (15)	62.4 (116)	
Aile öyküsü	Var	29.9 (49)	72.7 (16)	34.9 (65)	0.000
	Yok	70.1 (115)	27.3 (6)	65.1 (121)	
Kendine ait oda	Var	24.4 (40)	18.2 (4)	23.7 (44)	0.605
	Yok	75.6 (124)	81.8 (18)	76.3 (142)	
Bakım veren	Anne	17.7 (29)	22.7 (5)	18.3 (34)	0.561
	Diğer	82.3 (135)	77.3 (17)	81.7 (152)	

*Student t testi, ** Ki-kare testi

Tablo 2: Enürezis noktürna ile ilişkili lojistik regresyon tablosu

Bağımlı değişken: Enürezis noktürna						
Bağımsız değişkenler		B	S.E.	Wald	OR	%95 CI
Yaş	≤7 yaş (Referans)	1.133	0.538	4.434	3.106	1.082-8.917
	≥8 yaş				1	
Babanın çalışma durumu	Evet	-1.692	0.655	6.674	0.184	0.051-0.665
	Hayır (Referans)				1	
Aile öyküsü	Evet	1.454	0.544	7.151	4.281	1.475-12.428
	Hayır (Referans)				1	

S.E Standart hata, OR Odd's oranı, CI: Güven aralığı.

Çalışma sonucunda babanın çalışmasının enürezis noktürna sıklığını 0.18 kat azalttığı belirlenmiştir. Yapılan birçok çalışmada sosyoekonomik parametrelerin enürezis noktürna sıklığı üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda anne eğitimi (10), bazı çalışmalarda annenin ve babanın çalışma durumu (4), bazı çalışmalarda düşük ekonomik düzey (3,4,11), bazılarında kalabalık hane halkı sayısı (12) veya kardeş sayısı (13) ile enürezis noktürna varlığı arasında ilişki gösterilmiştir. Değişik çalışmalarda değişik parametreler ortaya çıkmakla beraber bu parametrelerin hepsinin ortak noktası düşük sosyoekonomik düzeyi işaret etmeleridir. Sosyoekonomik düzey arttıkça ebeveynlerin çocuğun sağlığı konusunda bilinçli davranışları ve çocuğa ilgileri artmaktadır. Bu durumun olumlu yönde çocuğu etkileyerek enürezis sıklığını azalttığını düşünüyoruz.

Çalışma sonucunda enürezis noktürna sıklığını etkileyen en önemli faktörlerden birisinin aile öyküsü olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda enürezis noktürna açısından aile öyküsü olmayanlar referans alındığında aile öyküsü olanlarda enürezis noktürna sıklığının 4.2 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Literatürde enürezisli çocuklardaki pozitif aile hikâyesinin oranı yaklaşık %22-48 oranında değişmektedir (14). Ülkemizde yapılan değişik

çalışmalarda bu oran %22,2-40.0 arasında bulunmuştur (11,15). Babada enürezis noktürna olması durumunda çocukta enürezis riskinin 7 kat arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (16). Öte yandan ikizler üzerinde yapılan çalışmalar enürezisin genetik bir temeli olabileceğini işaret etmektedir (17). Bu bulgular enürezise neden olabilecek genetik faktörlerin olabileceğini düşündürmesinin yanı sıra, bireylerinin benzer sosyal özellikleri paylaşıyor olması, benzer tuvalet eğitimi gibi faktörlerin ortaklaşması nedeniyle de ortaya çıkıyor olabilir.

Çalışma sonucunda 8 yaş ve üstü çocuklar referans alındığında 7 yaş ve altı çocuklarda enürezis noktürna sıklığının 3.1 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda yaşla beraber enürezis noktürna sıklığının azaldığı gösterilmiştir (2-4,10-17). Beş yaş grubunda %15-25 aralığında olan enürezis noktürna sıklığı yaşta her bir yıllık artış için %15 azalmaktadır. 12 yaşındaki çocuklarda enürezis noktürna sıklığı %3-4 olarak bildirilmektedir (18).

Çalışma sonucunda enürezis noktürnası olan çocukların %22.7'sinin sekonder enürezisi olduğu ve %13.6'sına enkopresizin eşlik ettiği belirlenmiştir. Güneş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nocturnal enürezisli çocukların %60.7'si primer enürezis %37.2'si ise sekonder enürezis olarak rapor edilmiştir

(11). Primer ve sekonder enürezis etiyolojileri düşünüldüğünde sekonder enüreziste idrar yolları enfeksiyonu başta olmak üzere diğer organik ve psikiyatrik sebepler ön planda iken primer enüreziste sosyal faktörler ve genetik faktörler gibi faktörler rol oynamaktadır. Bu açıdan düşünüldüğünde çalışma yapılan grupların sosyal farklılıklarının etkili olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda “Nokturnal enürezisin tedavisi gerekli midir?” sorusu ailelere yöneltilmiştir. Çalışmaya katılan ailelerin tamamı nokturnal enürezisin tedavi gerektirdiğini belirtmişlerdir. Buna karşın profesyonel yardım alanların oranı %27.3’tür. Birçok çalışmada nokturnal enürezisin aile tarafından sorun olarak görülmediği, ilerleyen yaşlarda zaten kendiliğinden geçeceği düşüncesi hakim olduğu bildirilmektedir (19). Bir çalışmada ailelerin enürezis konusundaki bilgileri değerlendirilmiş; katılımcıların %41’i tedavi gerektirmediğini, %16.3’ü ise sonunun psikolojik olduğunu ve psikoloğa gidilmesi gerektiği belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada ailelerin %4’ünün nokturnal enürezis tedavisinde kullanılan ilaçların kısırlık yaptığını düşündüğü belirtilmiştir (20).

Sonuç olarak, sosyal parametrelerin enürezis noktürna üzerinde etkileri bulunmaktadır. Öte yandan ailelerin çoğunluğunun enürezis noktürnayı bir sağlık sorunu olarak görmemesi nedeniyle birinci basamakta çocuk izlemleri sırasında gözen kaçabilmektedir. Birinci basamakta kullanılan Aile Hekimliği Bilgi Sistemlerinde çocuk izlemlerinde nokturnal enürezis ile ilgili sorular yerleştirilmesi aileler ve sağlık çalışanlarının konu ile ilgili farkındalığını arttırabileceği düşünülmektedir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Yazarlar çalışma için herhangi bir mali destek almamışlardır.

Etik Kurul Onamı: Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 20.08.2019, sayı no: 2019-514-160-4.

KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-V). 1.baskı. Ankara. Hekimler Yayın Birliği, 2015.
2. Serel A, Akhan G, Koyuncuoglu HR, Ozturk A, Dogruer K, Unal S. Epidemiology of enuresis in Turkish children. Scand J Urol Nephrol. 1997;31(6):537-9.
3. Gür E, Turhan P, Can G, Akkus S, Sever L, Güzelöz S et al. Enuresis: Prevalence, risk factors and urinary pathology among school children in İstanbul, Turkey. Pediatr Int. 2004;46(1):58-63.
4. Dolgun G, Savaser S, Balci S, Yazıcı S. Prevalence of nocturnal enuresis and related factors in children aged 5-13 in Istanbul. Iran J Pediatr Jun. 2012;22(2):205-212.
5. Huang HM, Wei J, Sharma S, Bao Y, Li F, Song JW et al. Prevalence and risk factors of nocturnal enuresis among children ages 5–12 years in Xi’an, China: a cross-sectional study. BMC Pediatr. 2020;20(1):305.
6. Thurber S. Childhood Enuresis: Current diagnostic formulations, salient findings, and effective treatment modalities. Arch Psychiatr Nurs. 2017;31(3):319-23.
7. Fagundes SN, Lebl AS, AzevedoSoster L, Sousa E Silva GJ, Silvares EF, Koch VH. Mono symptomatic nocturnal enuresis in pediatric patients: multidisciplinary assessment and effects of therapeutic intervention. Pediatr Nephrol. 2017;32(5):843-851.

8. Dossche L, Walle JV, Van Herzeele C. The pathophysiology of mono symptomatic nocturnal enuresis with special emphasis on the circadian rhythm of renal physiology. *Eur J Pediatr.* 2016;175(6):747-54.
9. Van Herzeele C, De Bruyne P, De Bruyne E, Walle JV. Challenging factors for enuresis treatment: Psychooogical problems and non-adherence. *J Pediatr Urol.* 2015;1(6):308-13.
10. Inan M, Tokuc B, Aydiner CY, Aksu B, Oner N, Basaran UN. Personal characteristics of enuretic children: an epidemiological study from South-East Europe. *Urol Int.* 2008;81(1):47-53.
11. Gunes A, Gunes G, Acık Y, Akıllı A. The epidemiology and factors associated with nocturnal enuresis among boarding and daytime school children in southeast of Turkey: a cross sectional study. *BMC Public Health.* 2009;9:357-65.
12. Çarman KB, Bıçakçı Z, Palancı Y, Alp R. Prevalence of enuresis nocturna in school age children living in Kars and parent's view to enuresis nocturna. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2008;17(2):103-9.
13. Alnjjar M. Prevalence and risk factors associated with nocturnal enuresis among primary school children in Al-Eskan Region, Makkah Al-Mokarramah. *Int J Med Res Prof.* 2017;3(6):153-61.
14. Gumus B, Vurgun N, Lekili M, Iscan A, Muezzinoglu T, Buyuksu C. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7- 11 years in Turkey. *Acta Paediatr.* 1999;88(12):1369-72.
15. Akman RY, Çam HK, Şenel F, Erol A. Düzce'de ilkokul çağı çocuklarda enürezis nokturna prevalansı. *Türk Üroloji Dergisi.* 2001;27(2):179-183.
16. Dönmez O. Çocuklarda nokturnal enürezis. *J Curr Pediatr.* 2004;2(3):134-6.
17. Ozden C, Ozdal OL, Altinova S, Oguzulgen I, Urgancioglu G, Memis A: Prevalence and associated factors of enuresis in Turkish children. *Int Braz J Urol.* 2007;33(2):216-22.
18. Carolyn C. Nocturnal Enuresis. *Am Fam Physician.* 2003;67(7):1499-506.
19. Ünal F. Enürezis noktürna. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1996;5:790-801.
20. Katı B, Polat EC, Kurt HA, Gümüş K. Şanlıurfa ilindeki primer enürezis nokturna şikâyeti ile gelen hastaların değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2017;4:239-242.

ÇOCUKLARDA ENDODONTİK ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMINA İLİŞKİN DIŞ HEKİMLİĞİ ÖĞRENCİLERİNİN BİLGİ DÜZEYLERİ

Knowledge of Dental Students Regarding the Antibiotic Use in Children in the Management of Endodontic Infections

Merve ERKMEN ALMAZ^{1*}, Esmâ KOCAMAN², Tuğba BEZGİN³, Gözde YILDIZ¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

² Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti A.D., AYDIN, TÜRKİYE

³ Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti A.D., ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmada; çocuk hastalarda endodontik enfeksiyonlarda sistemik antibiyotik kullanımına ilişkin, Ankara Üniversitesi ve Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi son sınıf öğrencilerine anket uygulanarak, öğrencilerin bilgi düzeyinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Üniversitesi'nden 155 öğrenci, Kırıkkale Üniversitesi'nden 69 öğrenci olmak üzere toplam 224 öğrenciye; çocuklarda kullanılan antibiyotikler ve endikasyonlarına yönelik sorular içeren anket uygulanmıştır. Anket verileri değerlendirildikten sonra veriler SPSS programı kullanılarak tanımlayıcı istatistikler ile analiz edilmiştir.

Bulgular: İki yüz on yedi (%97.7) öğrenci anketi tamamlayarak çalışmaya dahil edilmiştir. Öğrencilerin %98.6'sı medikal alerjisi olmayan çocuk hastada antibiyotik olarak amoksisilini tercih etmiştir. Önerdikleri antibiyotik tedavi süresi ortalama 6.4±1.6 gündür. Penisilin alerjisi olan çocuk hastalar için ilk tercih edilen ilaç klindamisin (%79.3). Reversible pulpitis ve vital pulpaya sahip irreversible pulpitisli dişlerde sırasıyla öğrencilerin %1.4 ve %11.9'u antibiyotik reçete edebileceklerini bildirmiştir. İrreversible pulpitis vakalarında devital pulpaya sahip dişlerde öğrencilerin %14.3'ü, lokalize dentoalveolar apse tanısı konulan olgularda öğrencilerin %48.8'i antibiyotik reçete etmiştir. Fasial selülit ve hastanın yüzünde etkilenen bölge tarafında diffüz şişlik tanısı konulan olgularda ise öğrencilerin %96.7'si antibiyotik reçete edeceğini belirtmiştir.

Sonuç: Diş hekimliği son sınıf öğrencilerinin çocuk hastalarda endodontik enfeksiyonlarla ilgili antibiyotik kullanımında, bilgi düzeylerini geliştirmeleri gerekmektedir. Doğru vakaları teşhis ederek, öğrencilerin pulpa-periapikal patolojide antibiyotik reçeteleme konusunda daha iyi becerilere sahip olmaları eğitim döneminde sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotikler, çocuklar, dental enfeksiyon

Objective: The aim of this study was to measure the knowledge of last grade students in Ankara and Kırıkkale University Faculty of Dentistry, by applying a questionnaire about the use of systemic antibiotics in endodontic infections in pediatric patients.

Material and Methods: A questionnaire, including questions about indications of antibiotics and antibiotics used in children, was answered by a total of 224 students with 155 students from Ankara University and 69 students from Kırıkkale University. The data was analyzed by descriptive statistics using the SPSS program.

Results: Two hundred and seventeen students (97.7%) completed the questionnaire and were included in the study. Of the students, 98.6% preferred amoxicillin as an antibiotic to the patient who had no medical allergy. The advised duration of antibiotic treatment was 6.4±1.6 (mean) days. Clindamycin was the first choice for children with penicillin allergy (79.3%). Respectively 1.4% and 11.9% of students reported that they would prescribe antibiotics in teeth with reversible pulpitis and irreversible pulpitis with vital pulp. Of the students, 14.3% prescribed antibiotics for irreversible pulpitis with devital pulp, and 48.8% of the students for localized dentoalveolar abscess. 96.7% of the students stated that they would prescribe antibiotics when there was a diagnosis of diffuse swelling on the affected side of the patient's face.

Conclusion: Dental students need to develop their knowledge about the use of antibiotics related to endodontic infections in pediatric patients. By identifying the cases, students should have better skills in prescribing antibiotics in pulp-periapical pathology in the undergraduate period.

Keywords: Antibiotics, children, dental infection



Yazışma Adresi / Correspondence*:
Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 318 2244927
Geliş Tarihi / Received: 16.07.2020

Dr. Merve ERKMEN ALMAZ
E-posta / E-mail: dt.merveerkmen@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 25.01.2021

GİRİŞ

Artan antibiyotik direnci insidansı dünya çapında halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır (1,2). Bu nedenle son yıllarda ülkemizde, akılcı antibiyotik kullanımı sağlık gündeminde önemli bir yere sahiptir. The Center for Disease Dynamics Economics & Policy'in veri tabanından elde edilen verilere göre 2005-2015 dönemi itibarıyla ortalama olarak en yüksek antibiyotik tüketilen ülkenin Türkiye olduğu tespit edilmiştir (3).

Sistemik antibiyotiklerin diş hekimliğinde rutin olarak kullanılmadığı bilinmektedir, ancak diş hekimlerinin reçete uygulamalarının yaygın olduğu bildirilmiştir (4). Aynı zamanda çocuklarda diş enfeksiyonları için reçete edilen antibiyotiklerde reçete yazma oranının yüksek olduğu ve profesyonel kılavuzlara uygunluğun da düşük olduğu rapor edilmiştir (5,6). Çocuklarda endodontik enfeksiyonların oldukça yaygın olduğu ve diş hekimlerinin yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin yaklaşık %10'unu reçete ettikleri dikkate alındığında, diş hekimleri antibiyotik direnci probleminde önemli bir yere sahiptir (7-11).

Diş hekimleri, özellikle irreversible pulpitis, nekrotik pulpa ve lokalize akut apikal apsenin tedavisinde antibiyotiklerin endike olmadığını ve irreversible pulpitiste ağrıyı azaltmak için antibiyotik kullanımını destekleyen bilimsel bir kanıt olmadığını farkında olmalıdırlar (12-14). İdeal olarak, diş hekimlerinin bu alanda bilgi sahibi olarak mezun olmaları beklenmektedir. Bununla birlikte, genel olarak dünya çapında diş hekimleri üzerinde yapılan araştırmalarda, endodontik hastalıkların tedavisinde sistemik antibiyotik kullanımı ile ilgili bilgi eksikliği olduğu ve uygun olmayan reçete yazımının yaygın olduğu bildirilmiştir (15-17).

Bu sonuçlardan yola çıkarak, diş hekimliğinde antibiyotik kullanım endikasyonlarının bilinmesi ve buna yönelik diş hekimliği öğrencileri üzerinde bilgi düzeyi araştırmalarının yapılması da önem arz etmektedir. Yapılan bu çalışmada; çocuk hastalarda

endodontik enfeksiyonlarda sistemik antibiyotik kullanımına ilişkin, Ankara Üniversitesi ve Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi son sınıf öğrencilerine anket uygulanarak, öğrenci bilgi düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için gerekli etik kurul izni Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 06.03.2018, sayı no: 04/22) alınmıştır. Çalışmaya katılması planlanan öğrencilerle yüz yüze görüşülerek araştırmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verilmiştir. Tüm katılımcılardan Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yazılı onam alınmış ve verilen anket formlarını doldurmaları istenmiştir.

Ankette öğrenci ile ilgili demografik veriler (cinsiyet, yaş), okuduğu üniversite, çocuklarda kullanılan antibiyotikler ve verilen farklı klinik tablolarda antibiyotik reçete edilip edilmeyeceği ile ilgili sorular yer almaktadır. Klinik durumlar, antibiyotik kullanımı için Amerikan Pediatrik Diş Hekimleri Birliği (AAPD) kılavuzunda belirtilen durumları yansıtacak şekilde tasarlanmıştır (Tablo 1). Anket formu Tablo 2'de görülmektedir.

Araştırmamıza Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi son sınıfta öğrenim görmekte olan 155 öğrenci ve Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi son sınıfta öğrenim görmekte olan 69 öğrenci katılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Analiz için bir Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, ABD) veritabanı oluşturulmuştur. Daha sonra anket verilerinin tanımlayıcı istatistik analizleri için SPSS 19.0 istatistik paketi (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır.

BULGULAR

Eksik veri bulunan anketler çalışmadan çıkarılmış ve toplam 217 öğrenci (%97.7) anketi tamamlayarak

çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların %66.8'i kız, %33.2'si erkek öğrencilerdir. İki üniversitedeki öğrencilerden oluşan bu araştırma grubunun yaş ortalaması 23.5±1.4'tür. Öğrencilerin %30.4'ü Kırıkkale Üniversitesi, %69.5'i ise Ankara Üniversitesi öğrencisidir (Tablo 3). Katılımcıların %98.6'sı (n=214), alerjisi olmayan çocuk hastada endodontik kaynaklı bir enfeksiyonun tedavisi için ilk tercih olarak amoksisilini seçmiştir. Bunlardan %30'u tek başına amoksisilin, %68.6'sı ise klavulanik asit kombinasyonunu tercih etmiştir. Bu soruda öğrencilerin hiçbiri eritromisin ya da tetrasiklin seçeneklerini tercih etmemiştir. İkinci soruda antibiyotik tedavisi için ortalama süre 6.4±1.6 gün olarak belirtilmiştir. 7 günlük süre en çok verilen cevaptır (%55.3). Bu cevabı ise %28.6 ile 5 günlük tedavi süresi takip etmektedir (Şekil 1). Katılımcıların %79.3'ü (n=172), penisiline alerjisi olan çocuk hastalarda ilk tercih edilen antibiyotik olarak

klindamisinini işaretlemiştir. Klindamisin ardından sırayla tercih edilen antibiyotikler; eritromisin (%14.7), azitromisin (%4.6) ve tetrasiklidir (%1.4). Dördüncü soruda farklı pulpal ve periapikal durumlar için antibiyotik reçete edecek öğrencilerin sayı ve yüzdesi Tablo 4'te gösterilmektedir.

Reversible pulpitis tanısı konulan olgularda öğrencilerin %1.4'ü antibiyotik reçete edeceğini bildirmiştir. İrreversible pulpitisli dişte, vital ve non-vital pulpa tanısı konulan olgularda sırasıyla öğrencilerin %12.0'si ve %14.3'ü antibiyotik reçete etmiştir. Öğrencilerin %48.8'i lokalize dentoalveolar apse ve mobilite tanısı konulan olgularda antibiyotik reçete edeceğini belirtirken, %9.6'u fistülle drenajı olan lokalize dentoalveolar apse vakalarında reçete etmiştir. Fasial selülit; lenfadenopati ve lokalize dental apse varlığında öğrencilerin %96.7'u antibiyotik reçete etmiştir.

Tablo 1: Amerikan Pediatrik Diş Hekimleri Birliği'nden çocuklarda antibiyotik kullanımı için kılavuz (6)

Oral yaralanmalar: Antibiyotik tedavisi, bakteriyel kontaminasyon riski artmış olan oral yara olduğunda düşünülmelidir. Örnek; yumuşak doku laserasyonları, komplike kron kırıkları, şiddetli diş deplasmanı, geniş gingivektomi ve şiddetli ülserasyonlardır.

Pulpitis / atipik periodontitis / drene sinüs kanalı / lokalize intraoral şişlik: Çocukta akut pulpitis semptomları varsa ve enfeksiyon pulpal doku veya yakın çevre doku içinde bulunuyorsa, dental tedavi uygulanmalı ve antibiyotik reçete edilmemelidir.

Yüz bölgesinde dental kaynaklı akut şişlik: Dental enfeksiyona bağlı fasial şişlik acil diş müdahalesi gerektirir. Klinik bulgulara bağlı olarak tedavi seçenekleri; söz konusu dişin/dişlerin antibiyotik kullanımı ile birlikte tedavi edilmesini veya çekilmesini, ya da enfeksiyonun yayılmasını önlemek için birkaç gün boyunca antibiyotik kullanımı ardından ilgili diş/dişlerin tedavisini içerebilir.

Dental travma: Avulse bir dişin kök yüzeyine antibiyotik uygulanması, rezorbsiyonu önlemek ve pulpal revaskularizasyon oranını arttırmak için tavsiye edilir; ancak avulse dişlerde sistemik antibiyotiklerin gerekliliği net değildir.

Pediatrik periodontal hastalıklar: Nötropeni, Papillon-LeFevre sendromu ve lökosit adezyon defekti gibi sistemik hastalıklarla ilişkili pediatrik periodontal hastalıklarda antibiyotik tedavisi endikedir.

Tablo 2: Katılımcılara uygulanan anket formu

ANKET

Cinsiyet: Kadın () Erkek () Yaş:

Üniversite: Kırıkkale Üniversitesi () Ankara Üniversitesi ()

1. Sistemik antibiyotikler endike olduğunda, alerjisi olmayan çocuk hastada endodontik kaynaklı bir enfeksiyonun tedavisi için hangi antibiyotiği tercih edersiniz? (oral yoldan)

Amoksisilin:	20-40 mg/kg/3x1	()
Amoksisilin+ klavulanik asit:	25-50 mg/kg/2-3x1	()
Eritromisin:	30-50 mg/kg/3x1	()
Azitromisin:	10 mg/kg/1x1	()
Klindamisin:	10-25 mg/kg/3-4x1	()
Tetrasiklin:	10-15 mg/kg/4x1	()

Diğer

2. Hastaya antibiyotiği kaç gün kullanmasını önerirsiniz? gün öneririm.

3. Sistemik antibiyotikler endike olduğunda, penisiline alerjisi olan çocuk hastada endodontik kaynaklı bir enfeksiyonun tedavisi için hangi antibiyotiği tercih edersiniz? (oral yoldan)

Eritromisin:	30-50 mg/kg/3x1	()
Azitromisin:	10 mg/kg/1x1	()
Klindamisin:	10-25 mg/kg/3-4x1	()
Tetrasiklin:	10-15 mg/kg/4x1	()

Diğer

4. Aşağıdaki durumlardan hangisi/hangilerinde çocuk hastalarda antibiyotiklerin endike olduğunu düşünürsünüz? (Birden fazla seçenek işaretlenebilir.)

() Reversible pulpitis; kısa süreli, düşük şiddetli, lokalize ağrı, perküsyona hassasiyet yok, radyografik görüntü normal

() İrreversible pulpitis; uzun süreli, spontan ağrı, perküsyona hassasiyet var, pulpa vital, radyografide genişleyen periodontal ligament ya da furkasyonda radyolüsensi görüntüsü var

() İrreversible pulpitis; uzun süreli, spontan ağrı, perküsyona hassasiyet var, pulpa non-vital, radyografide genişleyen periodontal ligament ya da furkasyonda radyolüsensi görüntüsü var

() Lokalize dentoalveolar apse; etkilenen dişin gingivasında şişlik, dişte perküsyona hassasiyet ve mobilite var, devamlı ağrı mevcut, mukozada ya da fasial boşluklarda şişlik yok

() Fistülle drenajı olan lokalize dentoalveolar apse; perküsyona hassasiyet var, dişte mobilite var, mukozada ya da fasial boşluklarda şişlik yok

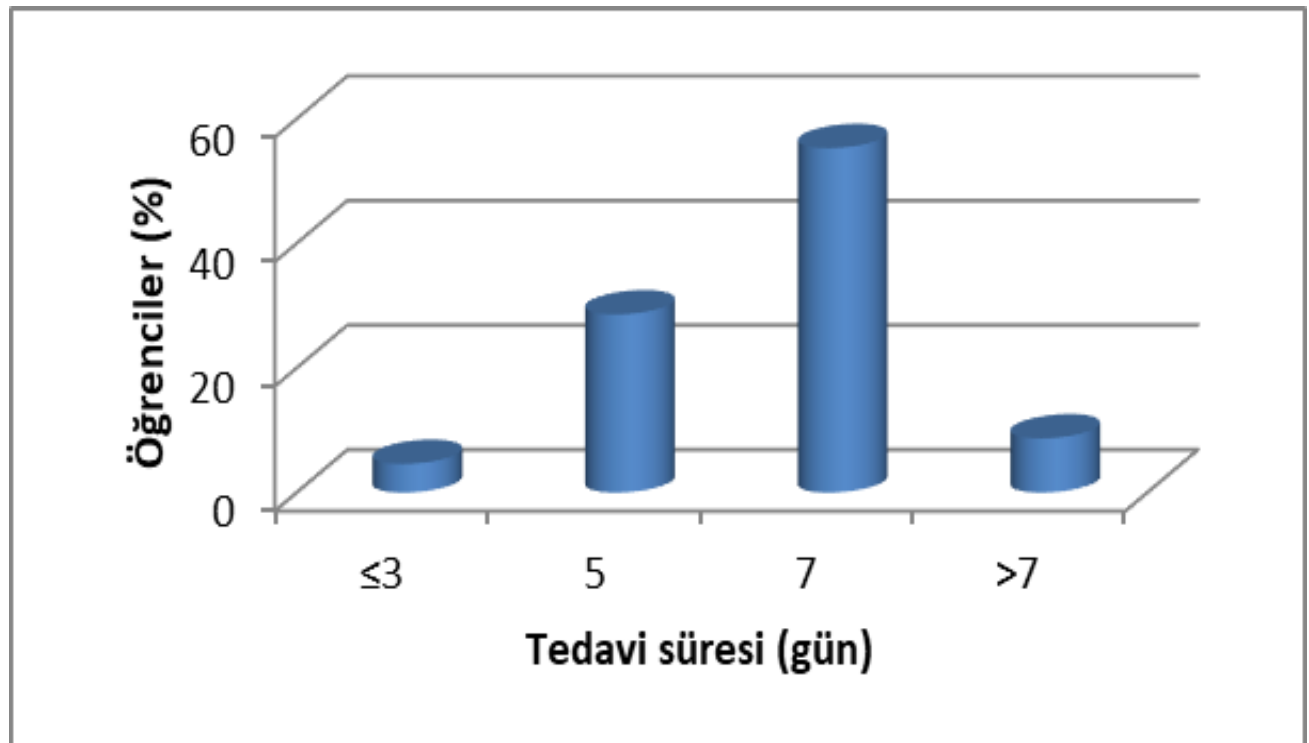
() Fasial selülit; hastanın yüzünde etkilenen bölge tarafında diffüz şişlik, hassasiyet ve eritem, lenfadenopati ve etkilenen dişte lokalize dental apse mevcut

Tablo 3: Katılımcıların demografik bilgileri

Cinsiyet n (%)	Kız	145 (66.8)
	Erkek	72 (33.2)
Yaş (ort±SS)		23.5±1.4
Üniversite n (%)	Kırıkkale Üniversitesi	66 (30.4)
	Ankara Üniversitesi	151 (69.6)

Tablo 4: Farklı pulpal ve periapikal durumlar için antibiyotik reçete edeceğini belirten öğrenci sayı ve yüzdeleri

Klinik durum	n	%
Reversible pulpitis; kısa süreli, düşük şiddetli, lokalize ağrı, perküsyona hassasiyet yok, radyografik görüntü normal	3	1.4
İrreversible pulpitis; uzun süreli, spontan ağrı, perküsyona hassasiyet var, pulpa vital, radyografide genişleyen periodontal ligament ya da furkasyonda radyolüseni görüntüsü var	26	12.0
İrreversible pulpitis; uzun süreli, spontan ağrı, perküsyona hassasiyet var, pulpa non-vital, radyografide genişleyen periodontal ligament ya da furkasyonda radyolüseni görüntüsü var	31	14.3
Lokalize dentoalveolar apse; etkilenen dişin gingivasında şişlik, dişte perküsyona hassasiyet ve mobilite var, devamlı ağrı mevcut, mukozada ya da fasial boşluklarda şişlik yok	106	48.8
Fistülle drenajı olan lokalize dentoalveolar apse; perküsyona hassasiyet var, dişte mobilite var, mukozada ya da fasial boşluklarda şişlik yok	21	9.6
Fasial selülit; hastanın yüzünde etkilenen bölge tarafında diffüz şişlik, hassasiyet ve eritem, lenfadenopati ve etkilenen dişte lokalize dental apse mevcut	210	96.7



Şekil 1: Önerilen tedavi süresinin katılımcılar arasındaki dağılımı.

TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışma, diş hekimliği öğrencilerinin çocuklarda endodontik enfeksiyonlardaki antibiyotik endikasyonları hakkındaki bilgilerini araştıran ilk ulusal çalışmadır. Bu anket çalışmasının sonuçlarına göre diş hekimliği son sınıf öğrencilerinin çoğunluğu, çocuklardaki endodontik enfeksiyonların tedavisi için uygun antibiyotiği seçmiştir; ancak yine de antibiyotiklerin endike olmadığı durumlarda reçete edeceğini bildiren birçok öğrenci olduğu görülmektedir. Bu çalışmada öğrencilere uygulanan anketteki sorular, daha önce çocuklardaki antibiyotik endikasyonları hakkında yapılan bir anket araştırmasından yararlanılarak hazırlanmıştır (5).

Dental enfeksiyonların tedavisinde antibiyotikler genellikle 5-7 günlük tedavi süresinde kullanılmaktadır (18). Bu çalışmada öğrencilerin antibiyotik tedavisi için önerdiği süre ortalaması 6.4 ± 1.6 gün olarak bulunmuştur. 7 günlük süre, en çok verilen cevaptır (%55.3). Penisilinler çocuklarda antibiyotik tedavisi/profilaksisi gerektiren durumlarda ilk tercih edilen antibiyotiklerdir (18). Katılımcıların %98.6'sı, alerjisi olmayan çocuk hastada endodontik kaynaklı bir enfeksiyonun tedavisi için ilk tercih olarak amoksisilini seçmiştir. Bu sonuçların, diş hekimliği öğrencileri; endodontistler; ağız, diş ve çene cerrahları; ve pedodontistlerin katıldığı diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzer olduğu bulunmuştur (5,15,19,20).

Penisilin gibi beta-laktam grubu başta olmak üzere antibiyotiklerin allerjik reaksiyonlara yol açma riskleri bulunmaktadır (18). Katılımcıların %79.3'ü penisiline alerjisi olan çocuk hastalarda ilk tercih edilen antibiyotik olarak klindamisinini işaretlemiştir. Ancak katılımcıların %1.4'ü tetrasiklini seçeneğini tercih etmiştir. Tetrasiklinin, dişlerde hipoplazi ve renk değişikliğine neden olduğu ve teratojen olduğu için gebelerde ve 8 yaş altı çocuklarda kontrendike olduğu bilinmelidir (18).

Reversible pulpitis tanısı konulan olgularda öğrencilerin %1.4'ü antibiyotik reçete edeceğini bildirmiştir. Bu klinik durumda vital pulpa tedavileri endikedir, ancak antibiyotik endikasyonu yoktur. Öğrencilerin %1.4 gibi düşük bir oranının antibiyotik reçete edeceği görülse de, reversible pulpitis vakalarında gereksiz antibiyotik kullanımının önemi göz önünde bulundurulmalıdır.

İrreversible pulpitisli dişlerde, radyografide genişleyen periodontal ligament veya furkasyonda radyolüseni görüntüsü olan vital ve non-vital pulpa tanısı konulan iki farklı olguda sırasıyla öğrencilerin %12.0 ve %14.3'ü antibiyotik reçete edeceğini belirtmiştir. Sivaraman ve ark. (2013)'nın pedodontistler üzerinde uyguladığı anket çalışmasında ise bu klinik tablolara hekimlerin sırasıyla %32 ve %42'si antibiyotik reçete etmiştir (5). Bu çalışmayla kıyaslandığında öğrencilerin verdiği cevaplar daha olumlu olarak düşük bulunmuştur. Bu vakalarda hastaların sistemik tutulum belirtileri olmadığından, antibiyotik kullanımı endike değildir. Hastanın tedavisinde kök kanal tedavisi yeterlidir.

Öğrencilerin %48.8'i lokalize dentoalveolar apse ve mobilite tanısı konulan olgularda antibiyotik reçete edeceğini belirtirken, %9.6'u fistülle drenajı olan lokalize dentoalveolar apse vakalarında antibiyotik reçete etmiştir. Sivaraman ve ark.'nın çalışmasında ise pedodontistlerin %68'i lokalize dentoalveolar apse olgusunda, %39'u fistülle drenajı olan lokalize dentoalveolar apse vakasında antibiyotik kullanımının endike olduğunu belirtmişlerdir (5). Sonuçlar değerlendirildiğinde, çalışmamızda öğrencilerin daha düşük oranda antibiyotik reçete edeceği görülmektedir. Yine de bu iki klinik tabloda, kök kanal tedavisi ve ağrı kesici kullanımı tedavi için yeterli olup hastaya antibiyotik reçete edilmemelidir.

Fasial selülit; lenfadenopati ve lokalize dental apse varlığında öğrencilerin %96.7'si antibiyotik reçete etmiştir. Benzer olarak Sivaraman ve ark.'nın

çalışmasında pedodontistlerin %99'u bu durumda antibiyotik reçete edeceğini bildirmiştir. Aynı zamanda benzer bir çalışmada, diş hekimliği öğrencilerinin %90'ı sistemik tutulum belirtilerinin olduğu endodontik enfeksiyonlarda antibiyotik endike olduğunu bildirmiştir (19). Kuşkusuz bu vakada, sistemik tutulumun varlığı antibiyotik endikasyonu olduğuna işaret etmektedir (21,22).

Endodontik enfeksiyon, hem gram-pozitif hem de gram-negatif fakültatif anaeroblara ve anaerobik bakterileri içeren polimikrobiyal bir enfeksiyondur (23). Sistemik tutulumu olan vakalarda, antibiyotiklerin kök kanal tedavisine ek olarak kullanımının, enfeksiyonun yayılmasını önlediği gösterilmiştir (14,22,24). Antibiyotik tedavisi her zaman dental tedaviye yardımcı olarak uygulanmalı, tek başına bir tedavi alternatifi olarak düşünülmemelidir (18).

Bu çalışmada üniversiteler arası bilgi düzeyinin karşılaştırılması etik görülmediğinden kıyaslama yapılamamıştır, yalnızca son sınıf diş hekimliği öğrencilerinin bilgi düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma örneklem büyüklüğü olarak ulusal düzeyde yapılan anket çalışmalarıyla benzerlik gösterse de; bu konuda daha kapsamlı ve mezun ve uzman diş hekimlerinin de katıldığı ileri çalışmalar yürütülmesi planlanabilir.

Bu çalışma sonucunda, diş hekimliği son sınıf öğrencilerinin çocuklarda endodontik enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik kullanımı ile ilgili bilgi düzeylerinin artırılması gerektiği düşünülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları gözönüne alındığında, diş hekimliği müfredatında, antibiyotik reçete uygulamalarına daha fazla yer verilmesi gerekebilir. Doğru vakaları teşhis ederek, öğrencilerin pulpa-periapikal patolojide antibiyotik reçeteleme konusunda daha iyi becerilere sahip olmaları gerekmektedir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Bu çalışma süresince araştırmacılar herhangi bir finansal destek almamışlardır.

Etik Kurul Onamı: Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 06.03.2018, sayı no: 04/22

KAYNAKLAR

1. Caron WP, Mousa SA. Prevention strategies for antimicrobial resistance: A systematic review of the literature. *Infect Drug Resist.* 2010;3(1):25-33.
2. Levy SB. Antibiotic resistance-the problem intensifies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(10):1446-50.
3. Kılıç E, Yenilmez F. Türkiye ve AB Ülkelerinde antibiyotik kullanımı, antibiyotik direnci ve dış ticaret dengesi üzerine bir değerlendirme. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi.* 2019;4(1):45-54.
4. Dar-Odeh NS, Abu-Hammad OA, Al-Omiri MK, Khraisat AS, Shehabi AA. Antibiotic prescribing practices by dentists: A review. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6(1):301-6.
5. Sivaraman SS, Hassan M, Pearson JM. A national survey of pediatric dentists on antibiotic use in children. *Pediatr Dent.* 2013;35(7):546-9.
6. Cherry WR, Lee JY, Shugars DA, White RP Jr, Vann WF Jr. Antibiotic use for treating dental infections in children: A survey of dentists' prescribing practices. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(1):31-8.
7. Jimenez-Pinzon A, Segura-Egea JJ, Poyato M, Velasco E, Rios JV. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. *Int Endod J.* 2004;37(3):167-73.
8. Gulsahi K, Gulsahi A, Ungor M, Genc Y. Frequency of root-filled teeth and prevalence of

- apical periodontitis in an adult Turkish population. *Int Endod J.* 2008;41(1):78-85.
9. Peters LB, Lindeboom JA, Elst ME, Wesselink PR. Prevalence of apical periodontitis relative to endodontic treatment in an adult Dutch population: a repeated cross-sectional study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(4):523-8.
 10. Lopez-Lopez J, Jane-Salas E, Estrugo-Devesa A, Castellanos-Cosano L, Martín-González J, Velasco-Ortega E et al. Frequency and distribution of root filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *Int Endod J.* 2012;62(1):40-6.
 11. Ajantha GS, Hegde V. Antibacterial drug resistance and its impact on dentistry. *N Y State Dent J.* 2012;78(4):38-41.
 12. American Association of Endodontists (AAE). Accessed date: 04 April 2020: https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/aae_systemic-antibiotics.pdf.
 13. Aminoshariae A, Kulild J. Evidence based recommendations for antibiotic usage for endodontic infections and pain: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(3):186-91.
 14. Agnihotry A, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Farman AG, Al-Langawi JH. Antibiotic use for irreversible pulpitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD004969.
 15. Segura-Egea JJ, Velasco-Ortega E, Torres-Lagares D, Velasco-Ponferrada MC, Monsalve-Guil L, Llamas-Carreras JM. Pattern of antibiotic prescription in the management of endodontic infections among Spanish oral surgeons. *Int Endod J.* 2010;43(4):342-50.
 16. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Jiménez-Sánchez MC, Crespo-Gallardo I, Saucedo-Marquez JJ, Velasco-Ortega E. Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic infections. *Int Dent J.* 2017;67(4):197-205.
 17. Mainjot A, D'Hoore W, Vanheusden A, Van Nieuwenhuysen JP. Antibiotic prescribing in dental practice in Belgium. *Int Endod J.* 2009;42(12):1112-7.
 18. Aydın M, Koyuncuoğlu CZ, Kılboz MM, Akıcı A. Diş Hekimliğinde Akılcı Antibiyotik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci.* 2017;23(1):33-47.
 19. Martín-Jiménez M, Martín-Biedma B, López-López J, Alonso-Ezpeleta O, Velasco-Ortega E, Jiménez-Sánchez MC et al. Dental students' knowledge regarding the indications for antibiotics in the management of endodontic infections. *Int Endod J.* 2018;51(1):118-27.
 20. Rodríguez-Núñez A, Cisneros-Cabello R, Velasco-Ortega E, Llamas-Carreras JM, Torres-Lagares D, Segura-Egea JJ. Antibiotic use by members of the Spanish endodontic society. *J Endod.* 2009;35(9):1198-203.
 21. Yingling NM, Byrne BE, Hartwell GR. Antibiotic use by members of the American Association of Endodontists in the year 2000: report of a national survey. *J Endod.* 2002;28(5):396-404.
 22. Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A et al. Antibiotics in Endodontics: a review. *Int Endod J.* 2017;50(12):1169-84.
 23. Siqueira JF Jr, Rocas IN, Silva MG. Prevalence and clonal analysis of *Porphyromonas gingivalis* in primary endodontic infections. *J Endod.* 2008;34(11):1332-6.
 24. Zeitoun IM, Dhanarajani PJ. Cervical cellulitis and mediastinitis caused by odontogenic infections: report of two cases and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995;53(2):203-8.

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE 72 SAATLİK TRİMETAZİDİN UYGULAMASININ MİYOKARD İSKEMİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Effects of 72-Hour Trimethazidine in Open Heart Surgery on Myocardial Ischemia

Hüseyin GEMALMAZ¹ , Yıldırım GÜLTEKİN² , Tuğrul KURAL³ 

¹Memorial Bahçelievler Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, İSTANBUL, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi A.D., Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi A.D., ESKİŞEHİR, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmanın amacı açık kalp cerrahisi öncesi 72 saatlik trimetazidin (TMZ) uygulamasının miyokard iskemisi üzerine etkilerini göstermektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, 2009-2010 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya elektif koroner arter bypass greft operasyonu planlanan, yaşları 43-76 yıl aralığında olan, 12'si erkek, 8 kadın olmak üzere toplam 20 hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 72 saat öncesinden başlayarak preoperatif 3x20 mg, oral TMZ verildi (çalışma grubu). İkinci grup kontrol grubuydu. Son 6 hafta içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olan, koroner arter bypass cerrahisine ek kardiyak cerrahi uygulanan, önceden böbrek hastalığı olan, cerrahiden 24 saat önce kardiyak enzim düzeyleri yüksek olan ve hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaş, vücut yüzey alanı, cinsiyet, ejeksiyon fraksiyonu, komorbidite, kardiyopulmoner bypass zamanı, kros-klemp zamanı, hasta damar sayısı ve bypass sayıları kaydedildi. Troponin I (TnI) baz değeri için kan numuneleri hasta uyutulmadan hemen önce alındı. Operasyon sırasında kros-klemp kaldırılınca sağ atriyumdan ikinci örnek alındı. Kros-klemp kaldırıldıktan sonra 6., 12. ve 24. saatlerinde TnI için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Hastalar uyutulmadan hemen önce, kros-klemp kaldırıldıktan hemen sonra ve 6. 12. ve 24. saatlerde bakılan TnI değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla, p=0.7734, p=0.3390, p=0.5624, p=0.1296, p=0.1796).

Sonuç: Açık kalp cerrahisinde preoperatif kısa süreli TMZ tedavisinin miyokard korunması üzerine bir etkisinin olmadığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Koroner bypass, trimetazidin, troponin I, miyokard hasarı

Objective: The aim of this study is to show the effects of 72-hour long trimethazidine (TMZ) administration on myocardial ischemia before open heart surgery.

Material and Methods: This prospective study was carried out between 2009 and 2010 in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery. A total of 20 patients, 12 male and 8 females, aged between 43-76 years, who were scheduled for elective coronary artery bypass graft operation were included in the study. The patients were divided into two groups. 3 × 20 mg oral TMZ was given to the first group 72 hours before the preoperative period (study group). Group 2 was the control group. Patients who had myocardial infarction within the last 6 weeks, who underwent additional cardiac surgery to coronary artery bypass surgery, who had previous kidney disease, who had high cardiac enzyme levels 24 hours before surgery, and who were hemodynamically unstable were excluded from the study. Age, body surface area, gender, ejection fraction, comorbidity, cardiopulmonary bypass time, cross-clamp time, patient vessel number and bypass numbers were recorded. Blood samples for the troponin-I (TnI) base value were taken just before the patient was anesthetized. When the cross-clamp was removed during the operation, a second sample was taken from the right atrium. Blood samples for TnI were taken at 6, 12 and 24 hours after the cross-clamp was removed.

Results: When the TnI values were measured just before the patients were anesthetized, immediately after the cross-clamp was removed, and at the 6th, 12th and 24th hours, there was no statistically significant difference between the groups (p=0.7734, p=0.3390, p=0.5624, p=0.1296, p=0.1796, respectively).

Conclusion: It was found that preoperative short-term TMZ treatment had no effect on myocardial protection in open heart surgery.

Keywords: Coronary bypass, trimethazidine, troponin I, myocardial damage



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

Tel / Phone: +90 505 2230082

Geliş Tarihi / Received: 12.11.2020

Dr. Yıldırım GÜLTEKİN

E-posta / E-mail: dr.ygultekin@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 14.12.2020

GİRİŞ

Koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi, iskemik kalp hastalığının temel tedavisidir. Birçok çalışmada, direkt koroner arter revaskülarizasyonunun, medikal veya perkütan translüminal koroner anjioplasti tedavisiyle karşılaştırıldığında, yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Son 30 yıl içinde, cerrahi tekniklerdeki gelişmeler yaşam kalitesini artırdığı gibi, KABG cerrahisine bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmış ve postoperatif bakımı kolaylaştırmıştır (1). Günümüzde kardiyopulmoner bypass (KPB) ile KABG uygulaması üzerinde yoğun araştırmalar devam etmekte olup KPB'nin organlara olan etkileri ve zararlarının en aza indirgenmesi veya ortadan kaldırılması için çalışmalar yapılmaktadır (2).

Kalp cerrahisinin gelişiminde üzerinde en çok tartışılan ve araştırılan konu miyokardiyal korumadır. KPB sistemi cerrahlara kansız bir alanda daha konforlu ve uzun süre çalışma imkânı sağlamış olmakla birlikte kardiyak arrest durumunda gelişen iskemik hasarı, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için beraberinde miyokardiyal koruma gerekliliğini doğurmuştur (3). Bigelow ve arkadaşlarının hipotermik arrest yöntemi, Lewis'in hipotermiyle atrial septal defekt tamiri, Melrose'un potasyumdan zengin kardiyoplejiyle kalbi durdurmasının amacı miyokard dokusunu korumaktır (4,5). Bunun için de kardiyak miyositlerde metabolizmayı azaltan ve iskemi sırasında miyokardın perfüzyonunu sağlayan ajanlar birtakım kombinasyonlarla test edilmiştir (6). İskemi/Reperfüzyona (İ/R) bağlı miyokardiyal hasar, miyositlerde kasılma kaybı, ritm bozuklukları, apoptozis ve geri dönüşümsüz miyosit hasarını kapsar (7). İ/R bozukluğunun sebebi hala tartışmalı olmakla birlikte iskemideki patoloji özellikle de kalsiyum ve potasyumdaki anormallik ve reperfüzyonda fazla miktarda serbest oksijen radikal üretimi, geçerli hipotezler olarak görülmektedir (8). Yine koroner endotel hücreleri, lökositler, trombositler ve miyositler

de hasar oluşumu önemli hücresel patolojilerdir. Reperfüzyon miyositlerde nötrofilerin yapışmasına ve kümelenmesine ortam oluşturur (9,10). Ayrıca meydana gelen endotelial fonksiyon kaybı, plateletler, pro-inflamatuvar sitokinler ve lökosit aktivasyonu oksidanların üretimine neden olur (11).

Koroner cerrahi müdahalenin kendisine bağlı hücre zedelenmesi ile miyokard infarktüsünü (MI) mutlak ayıracak bir biyolojik belirteci yoktur. Kandan bakılabilen kardiyak biyomarker miktarının yükselmesi, hasar mekanizmasından bağımsız olarak etkilenen miyokard miktarının arttığını gösterir (12). Troponin kardiyak formları spesifik miyokard zedelenme göstergeleridir. Troponin I (TnI) ve troponin T'nin salınımları birbirine benzerlik gösterir. Her ikisi de miyokard zedelenmesi başladıktan hemen sonra saatler içinde artar ve 12. 24. Saatlerde en üst seviyeye çıkar (13,14). Troponin T salınımı bifazikdir. TnI bir kez zirve yapar. Troponin T 14. güne kadar, TnI ise 7. güne kadar kanda bulunabilir. TnI MI'nin erken tanısında kandan bakılan hassas bir kardiyak göstergedir (15). Carrier ve arkadaşları, ameliyat sonrası 24. saatte TnI'nın 3.9 ng/ml'den yüksek olmasının ve 48. saatte troponin T'nin 3.4 ng/mL'den fazla olmasının MI'yi gösterebileceğini söylemişlerdir (16). Adams ve arkadaşları, TnI için üst sınır olarak 3.1 ng/mL olduğunu belirtmişlerdir (17).

Hücresel metabolizma düzenleyici ajanların tedaviye katılmasıyla kardiyomyositlerin görevlerini düzenlemek ve ortaya çıkacak olan çeşitli patolojik durumlar karşısında dayanıklılığını artırmak mümkün olmuştur. Trimetazidin (TMZ) bu grupta yer alan bir ilaç olup yıllar önce tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (18). Negatif inotropik ya da vazodilatör özelliği olmayan klinik olarak etkili metabolizma düzenleyicisi olarak bilinen bir antianginal ilaçtır (19). Tek ya da tekrarlanan dozlardan sonra TMZ'nin yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Uygulanan TMZ dozunun %80'den çoğu 48 saat içinde ve %62'si değişmeksizin idrarla atılır (20). TRİMPOL-1

çalışmasının diyabetik hastalarda uygulanan alt grubunda geleneksel antianginal ilaçlara TMZ eklenmesiyle, egzersiz süresi %15 ve ST segment çökmesine kadar geçen sürede %19 oranında iyileşmiştir (21). Lopaschuk ve arkadaşları, TMZ'nin iskemi ve reperfüzyon durumunda kalbin iş gücünü yeniden kazanmasını %33 oranında artırdığı ve kardiyak etkinlikte %24 oranında bir artış sağlandığını göstermişlerdir (22).

Bu prospektif çalışmada miyokard iskemisine üzerine olumlu katkısı nedeniyle uzun yıllardır kullanılan TMZ'nin açık kalp cerrahisi esnasında ortaya çıkan İ/R hasarını peroperatif ve postoperatif değerlendirmek amacıyla operasyondan 72 saat önce başlanan tedavisinin iskemik miyokard hasarı üzerine olan etkisini göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (Tarih 29.05.2009, sayı no: 2009/250) izni alınarak elektif KABG ameliyatı planlanan, yaşları 43-76 yıl arasında değişen, 12 erkek, 8 kadın olmak üzere toplam 20 koroner arter hastasında yapıldı. Çalışmada tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapıldı.

Hastalar rastgele olarak 10'ar kişilik iki gruba ayrıldı (çalışma ve kontrol grubu). 6 hafta içinde MI geçirmiş olan, KABG cerrahisine ek olarak başka bir kardiyak cerrahi uygulanan, böbrek hastalığı olanlar, cerrahiden 24 saat önce yüksek kardiyak enzim düzeyi olanlar, hemodinamik olarak stabil olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Koroner arter hastalığı olup KPB kullanılarak elektif KABG operasyonu yapılacak hastalar çalışmaya alındı. Hastaların 10 tanesine operasyondan 3 gün (72 saat) önce 3x20 mg şeklinde TMZ başlandı. Operasyon sonrasında da TMZ almaya devam ettiler. Bu hastalar çalışma grubunu oluşturdu. TMZ kullanmayan 10

kişilik hasta da kontrol grubunu oluşturdu. Hastalara ameliyattan 30 dakika önce premedikasyon amacı ile morfin 0.05 mg/kg IM (kas içine) olarak uygulandı. Entübasyon sonrası santral venöz basınç takibi için sağ internal juguler venden kateter, cerrahi boyunca ısı takibi için özafagiyal ısı probu, böbrek fonksiyon takibi için Foley idrar kateteri yerleştirildi. Ameliyatın sona ermesi ile hasta yoğun bakıma transfer edildi ve ventilatöre bağlandı. Her iki grupta bulunan hastalar için anestezi ve cerrahi protokoller aynı ekip tarafından ve standart olarak uygulandı. İndüksiyonda thiopental 5 mg/kg ve fentanil 0.05 mikrogram/kg kullanıldı. Nöromüsküler blokaj pancuronium 0.1 mg/kg ile sağlandı. Entübasyon sonrası anestezi O₂/N₂O (%50-%50) ve 1-1.5 MAC izofluran ile idame ettirildi. Ventilatöre bağlandı.

Cerrahi Yöntem

Ameliyatta hastaların tamamında median sternotomi yapıldı. Ardından sol internal mammariyan arter ve safen ven greft olarak hazırlandı. Aort kanülasyonundan önce hastalar 300 ü/kg dozdan heparinize edildi. Aktive edilmiş koagülasyon zamanı değeri 400 ve üzerine ulaşınca kanülasyon yapıldı. Arteriel kanülasyon assenden aortadan yapıldı. Venöz kanülasyon sağ atriumdan two-stage venöz kanül kullanılarak yapıldı. Aortaya kardiyopleji vermek ve kalbi boşaltmak için root kanülü yerleştirildi. Kanülasyondan sonra membran oksijenatör ve roller pompa (Stockert SIII® Heart Lung System) kullanılarak KPB başlatıldı. Hastalar vücut ısıları 28-32 °C olacak şekilde soğutuldu. Sistemik sıcaklık 30 °C'nin altına indiğinde aortaya kros-klemp konuldu. Aorta kros-klemp konulduktan sonra root kanül yardımıyla antegrad olarak 20 ml/kg'dan hipotermik-hiperkalemik kristaloid kardiyopleji verilerek kalp diyastolde durduruldu. İdame dozlar 20 dakikada bir 10 ml/kg olarak hesaplandı. Kardiyopleji infüzyonu tekrarlandı. Tüm distal anastomozlar kros-klemp altında yapıldı. Son distal anastomoz biterken hasta ısıtılmaya başlandı. Distal anastomozlar bittikten sonra

kros-klemp kaldırıldı, kalp spontan çalışmamışsa kalp defibrile edildi. Ardından parsiyel klemp yerleştirilerek proksimal anastomozlar tamamlandı. Proksimal anastomozlar bittikten sonra KPB sonlandırıldı. Dekanülasyon işleminin ardından heparin nötralizasyonu için 1.3/1 oranında protamin sülfat infüzyonu uygulandı. Kanama kontrolü sonrası dokular katlar usulüne uygun olarak kapatıldı

Bazal kan örnekleri hasta uyutulmadan önce alındı. Operasyon esnasında kros-klemp kaldırıldığında sağ atriumdan ikinci örnek alındı. Daha sonra kros-klemp kaldırılmasının 6., 12. ve 24. saatlerinde periferik venlerden alınan kan örnekleri jel içeren kuru biyokimya tüplerine alındı. Biyokimya tüplerine alınan örnekler 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumu ayrılmış, TnI testi bekletilmeden çalışılmıştır. Serum TnI düzeyleri Dimension (Dade Behring Diagnostic, Amersfoort, The Netherlands) analizöründe sandviç prensibine göre tek adım enzim electrochemiluminescence immunoassay ölçüm yöntemiyle ölçülmüştür. Referans aralığı TnI için 0-0.2 ng/ml olarak alındı.

Tablo 1: Komorbidite verileri

	Ç (n:10)	Ç (%)	K (n:10)	K (%)	P
DM	3	30	2	20	1.0000
HT	4	40	3	30	1.0000
KOAH	3	30	2	20	1.0000
PAH	1	10	2	20	0.6052
RY	2	20	1	10	0.6052
HL	4	40	3	30	1.0000

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı,

PAH: Periferik arter hastalığı, RY: Renal yetmezlik, HL: Hiperlipidemi, Ç: Çalışma grubu, K: Kontrol grubu.

Olguların yaş, vücut yüzey alanı, preoperatif ejeksiyon fraksiyonu, kros-klemp süreleri, total bypass süreleri, hasta damar sayısı ve anastomoz sayısını içeren demografik ve intraoperatif verileri Tablo 2'de

İstatistiksel veri analizleri için SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. İki gruptan oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler student-t testi ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen değişkenlerinden oluşan verilere ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik verilerde ise Ki-kare testi yapılmıştır. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya elektif KABG yapılan toplam 20 hasta alındı. Çalışma ve kontrol grubu olmak üzere iki eşit gruba bölündü. Çalışma grubuna TMZ verildi. Araştırmayı oluşturan çalışma ve kontrol grupları arasında komorbidite verileri Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Yine olguların cinsiyet verileri Tablo 3'te gösterildi. Gruplarda kadın ve erkek sayısı eşitti.

Çalışma ve kontrol grubunda ameliyata başlamadan önce (bazal değer-T0), aortaya konulan kros-klemp kaldırıldıktan sonra (reperfüzyonun 0. dakikası-T1), aortaya konan kros-klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra (reperfüzyonun 6. saati-T2), aortaya konan kros-klemp kaldırıldıktan 12 saat sonra (reperfüzyonun 12. saati-T3), aortaya konan kros-klemp kaldırıldıktan 24 saat sonra (reperfüzyonun 24. saati-T4) ölçülen plazma TnI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (sırasıyla, p=0.7734, p=0.3390, p=0.5624,

p=0.1296, p=0.1796). Değerler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunda preoperatif (T0) bakılan ortalama TnI değerine göre ile postoperatif 24. saatte (T4) bakılan ortalama TnI değeri daha yüksek tespit edilmiştir. Ortalama TnI değeri 6. saatte (T2) maksimuma seviyeye ulaşmıştır. Veriler Şekil 1'de gösterilmiştir. Çalışmada her iki grupta mortalite görülmemiştir.

Tablo 2: Demografik ve intraoperatif veriler

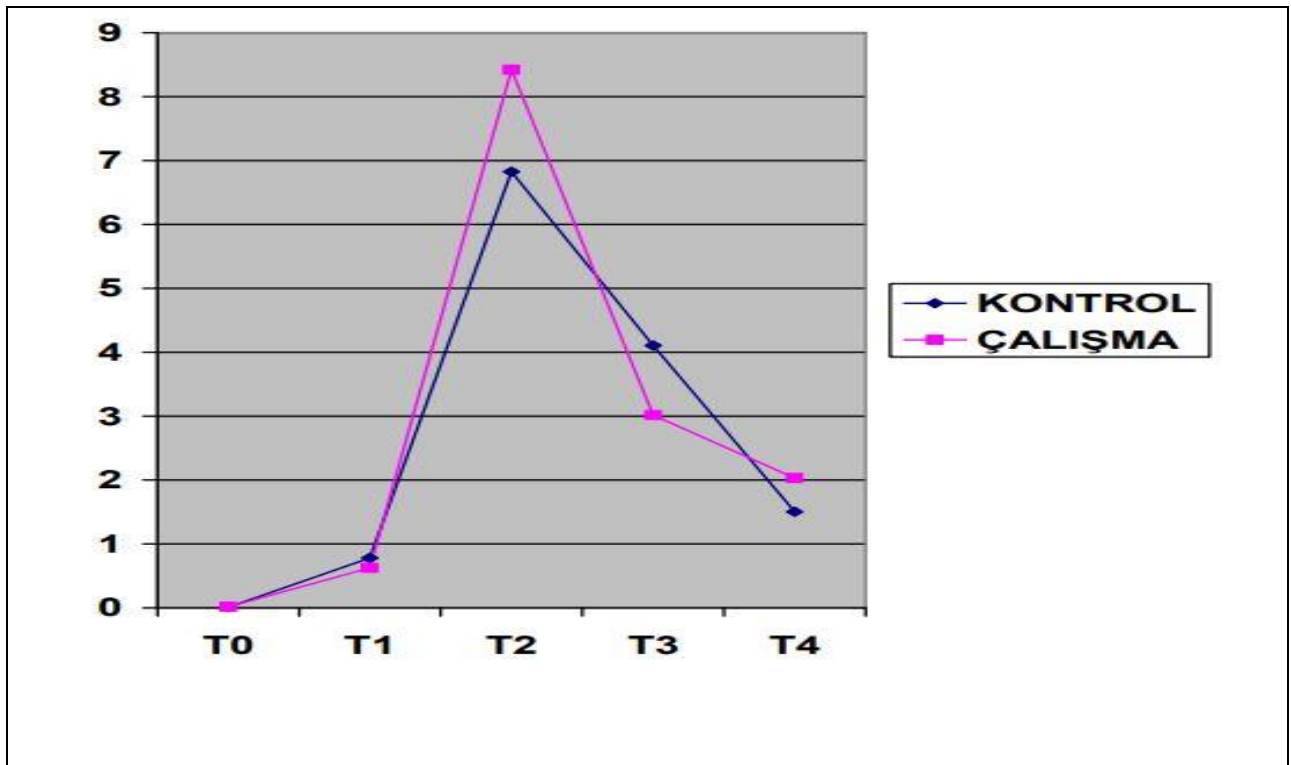
	Grup	N	Ortalama	Std sapma	P
Yaş	Kontrol	10	61.9	10.005	0.8348
	Çalışma	10	62.7	6.5498	
Vücut yüzey alanı (m ²)	Kontrol	10	1.85	0.3752	0.8668
	Çalışma	10	1.88	0.4127	
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	Kontrol	10	48.4	5.4573	0.7669
	Çalışma	10	47.7	4.9335	
Kros-klemp süresi (dk)	Kontrol	10	56.1	13.312	0.3463
	Çalışma	10	51.1	9.4921	
Total bypass süresi (dk)	Kontrol	10	95.7	18.324	0.3742
	Çalışma	10	89.1	13.739	
Hasta damar sayısı	Kontrol	10	4 (3-4)	1.1324	1.0000
	Çalışma	10	4 (4-4)	0.9829	
Anastomoz sayısı	Kontrol	10	3.5 (3-4)	1.0983	0.3419
	Çalışma	10	3 (3-4)	1.1903	

Tablo 3: Olguların cinsiyet verileri

	Erkek	Kadın	Toplam
Kontrol	6	4	10
Çalışma	6	4	10
Toplam	12	8	20

Tablo 4: Troponin I değerleri

	Grup	25	Ortalama	75	P
T0	Kontrol	0.010	0.010	0.045	0.7734
	Çalışma	0.010	0.015	0.030	
T1	Kontrol	0.395	0.780	2.492	0.3390
	Çalışma	0.305	0.625	1.622	
T2	Kontrol	5.865	6.820	10.650	0.5624
	Çalışma	6.2525	8.420	10.150	
T3	Kontrol	1.711	4.105	7.930	0.1296
	Çalışma	1.335	3.015	6.342	
T4	Kontrol	0.932	1.505	4.660	0.1796
	Çalışma	0.737	2.030	3.997	



Şekil 1: Troponin I düzeyi

TARTIŞMA

Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak uygulanan KABG cerrahisinde amaç hastanın yaşam kalitesini yükseltmek ve sağ kalım süresini artırmaktır. Son yıllarda koroner arter cerrahisindeki teknik gelişmelere

rağmen KPB yardımıyla yapılan cerrahi önemini korumaktadır (23). KPB sırasında aortik kross-klemp uygulanması ve kardiyak arrest, miyokard dokusunda I/R hasarına neden olur. Kardiyak cerrahideki erken ve geç dönem başarı operasyonun mekanik problemi ne

kadar düzelttiği kadar, teknik düzeltme sırasında iskemiye bağlı görülebilen miyokardiyal hasarın ne kadar önlenemediğine de bağlıdır (24). Halen kalp ameliyatlarında miyokardiyal I/R zedelenme, bunun klinik sonuçları ve korunma yöntemleri günümüzde birçok yeni araştırmaya neden olmaktadır. Bu araştırmalar neticesinde miyokardiyal korumada çok önemli gelişmeler olurken ideal bir ilaç, sıvı, teknik veya metot henüz gösterilememiştir. Bu durum I/R hasarı fizyopatolojisindeki karmaşıklığa bağlıdır (25). I/R ve bundan korunma çabalarının sonucu olarak kalp cerrahisi kliniklerinde antioksidanlar ve metabolizma düzenleyici ajanlar kendilerine önemli bir yer edinmeyi başarmışlardır

İskemi, hücre içi ATP üretimini azaltarak hücre zarı fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Ayrıca hipoksi, kardiyak miyositlerde ve vasküler endotel hücrelerinde mitojen aktive edici protein kinazı aktive ederek koroner mikro sirkülasyonun bozulmasına neden olur (26). KPB etkisi ile miyokard ödemi görülür. Bunun nedenleri arasında KPB'nin uzun sürmesi, ventriküler fibrilasyon, ventrikülün aşırı gerilmesi, plazma onkotik basıncında azalma, yüksek koroner basıncı sayılabilir. KPB sırasında salgılanan endotelin-1 koroner vazokonstriksiyona neden olur (27).

I/R'a bağlı miyosit zedelenmesinin patogenezinde oksijen radikallerinin fazla olması ve antioksidan enzimlerin buradaki rolü, antioksidan ve serbest radikal önleyici tedavilere odaklanmasına neden olmuştur. TMZ de bu grup ilaçlardan biridir (28).

TMZ ile ilgili ilk klinik çalışma Fabiani ve arkadaşları tarafından 1992 yılında yapılmıştır (29). Bu çalışmada, kardiyak cerrahi esnasında oluşan I/R hasarında TMZ'nin etkisini araştırmışlardır. Çalışma 19 hastayla yapılmış olup 10 hastaya operasyondan 3 hafta önce 20 mg'lık TMZ tedavisi başlanmış ve operasyonda TMZ kardiyopleji solüsyonuna da eklenmiştir. Diğer 9 hasta ise kontrol grubu olarak kabul edilmiş. Metabolik gösterge olarak kros-klomp kaldırılmasından 20 dakika

sonra bakılan malondialdehid düzeyleri kullanılmıştır. Düzeyleri TMZ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Ayrıca TMZ grubunda daha iyi ventriküler fonksiyon ve daha yüksek bir stroke volüm tespit etmişler. Bu çalışmayla yazarlar ilk kez, kardiyak cerrahideki I/R hasarına karşı TMZ'nin kullanılarak daha iyi bir ventrikül fonksiyonu elde edebileceklerini yayınlamış oldular (29). Biz çalışmamızda kısa süreli ve sadece oral TMZ tedavisinin miyokart üzerine koruyucu etkisini değerlendirdik. Benzer sonuçları deneysel olarak 1993 yılında Aussedat ve arkadaşları, 2000 yılında da El Banani ve arkadaşları kardiyopleji solüsyonuna TMZ ekleyerek ulaştılar (30,31). Bu konudaki bir diğer çalışma 1996 yılında Vedrinne ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildi. Bu noktada ikinci çalışmada istenen sonuçlara daha az yaklaşılmıştır (32).

Koçarslan ve arkadaşları, 2013 yılında 35 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada KABG operasyonundan iki hafta önce başlanan TMZ tedavisini postoperatif oksidatif değerlendirme ve total antioksidan değerlendirmesini yapmışlar. Miyokart üzerine bir koruyucu etki görmediklerini belirtmişlerdir. Daha fazla hasta üzerinde ve daha uzun süreli TMZ verilmesi oksidatif stres üzerine etkilerinin incelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (33). Non Zhang ve arkadaşları, 2015 yılında yaptıkları meta analiz çalışmasında KABG öncesi TMZ tedavisinin miyokardial korumada olumlu etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir (34).

Çalışmalarda, operasyondan önce TMZ'nin kullanma süresinin 10-60 gün arasında değiştiği daha uzun süreli kullanımların olduğu görülmektedir (35,36). Sher-i Murtaza ve arkadaşları, 2019 yılında yaptıkları çalışmada ise KABG operasyonundan önce hastalara iki doz (2x20mg) TMZ vermişler ve kreatin kinaz (CK)-MB ile iskemiye değerlendirmişler. Miyokardial koruma açısından bir fark bulamamışlar (37). Biz çalışmamızda günümüz hastane kalış süreleri ve koroner arter hastalarında operasyon kararı

verilmesiyle cerrahiye alınması arasındaki zaman diliminin kısalması nedeniyle, 72 saatlik daha kısa süreli TMZ kullanımını tercih ettik.

KABG sonrası oluşan morbidite ve mortalite oranlarını tahmin edebilmek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Kardiyak troponin, kalp kasında bulunan ve miyokart dokusuna özel olan bir proteindir. Bu protein miyokard nekrozuna oldukça duyarlıdır (38). Pratikte kullanılan CK, CK-MB, laktat dehidrogenaz (LDH), serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) ve serum glutamik piruvik transaminazın (SGPT) tanıda yeterli olmadıkları belirtilmiştir. Bu belirleyiciler, miyositi zedelenmesi haricinde, diğer kas hücresi zedelenmesi ve genel anestezi sonrasında da artabilmeleri nedeni ile doğru değerlendirme yapılmasına engel olabiliyorlar. Çalışmalar kardiyak troponinlerin tanısız olarak CK, CK-MB, LDH, SGOT ve SGPT'ye göre daha spesifik ve sensitif olduğu belirtilmiştir (39). Biz de bu çalışmamızda TMZ'nin I/R üzerine etkinliğini değerlendirmek için TnI'yı kullandık.

Aksun ve arkadaşları, 2020'de KABG yapılan 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada TMZ tedavisinin diyabetik hastalarda miyokardı koruyabileceğini belirtmişlerdir ve bu sonuçların doğrulanması için daha fazla hasta sayısı üzerinde çalışmanın gerektiğini bildirmişlerdir (40). Bizim çalışmamızda gruplar arasında diyabetes mellitus açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu.

Çalışmamızda 72 saat önce başlanılan TMZ'nin miyokard üzerine olan etkilerini seri TnI ölçümleriyle değerlendirdik. Hasta ve kontrol grubundaki TnI değerleri değişiklik gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubunda preoperatif (T0) bakılan ortalama TnI değerine göre ile postoperatif 24. saatte (T4) bakılan ortalama TnI değeri daha yüksek tespit edilmiştir. Bakılan ortalama TnI değeri 6. saatte (T2) maksimuma seviyeye ulaşmıştır. Bu sonuç KABG sırasında KPB'nin kalp üzerine olan iskeminin göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Perioperatif mortalite, ameliyatta

veya ameliyatı takip eden 30 gün içerisindeki ölümlerdir. Bizim çalışmamıza alınan olgularda perioperatif mortalite saptanmamıştır. Gruplar arasında mortalite açısından fark yoktur.

Sonuç olarak TMZ tedavisinin anti iskemik etkinliğini gösterir çalışmaların yanında, 72 saatlik kısa süreli tedavinin miyokart koruması üzerine etkin olmadığı saptanmıştır. Ancak daha geniş hasta grupları üzerinde çalışılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmada herhangi bir kişi ya da kuruluştan maddi destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, tarih 29.05.2009, sayı no: 2009/250.

KAYNAKLAR

1. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1198-204.
2. Parissis T, Adamopoulos S, Farmakis D, Flippatos G, Paraskevidis I, Kremastinos TH et al. Effect of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart.* 2006;92(1):1768-72.
3. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1977;73(1):87-94.

4. Akgün S. Erişkin kalp cerrahisinde miyokard korunması. In: Duran E, ed. Kalp ve Damar Cerrahisi. 1st ed. İstanbul. Çapa Tıp Kitabevi, 2004:1091-106.
5. Buckberg GD. The duality of cardiac surgery: mechanical and metabolic objective. In: Salerno TA, Ricci M, eds. Myocardial Protection. 1st ed. New Jersey. Blackwell Publishing, 2004:13-7.
6. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia reperfusion injury. J Pathol. 2000;190(6):255-66.
7. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res. 2000;47(3):446-56.
8. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: A novel protective agent against oxidative injury of the ischemic-reperfused heart. Cardiovascular Research. 2003;58(1):10-9.
9. Gross GJ, Kersten JR, Warltier DC. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction. Ann Thorac Surg. 1999;68(5):1898-904.
10. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res. 1999;43(4):860-78.
11. Reiter RJ. The aging pineal and its physiological consequences. BioEssays. 1992;14(3):169-75.
12. Efthimiadis A, Cheiridou M, Lefkos N, Doumalas A, Arampatzis P, Tsapas G. The predictive value of TnT in patients who underwent an extracardiac surgery operation. Acta Cardiol. 1995;50(4):309-13.
13. Hamm CW, Katus HA. New biochemical markers for myocardial cell injury. Curr Opin Cardiol. 1995;10(4):355-60.
14. Bertinchont JP, Larue C, Pernel I, Ledermann B, Fabbro-Peray P, Beck L et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. Clin Biochem. 1996;29(6):587-94.
15. Collinson PO. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). Eur Heart J. 1998;19(4):16-24.
16. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier LC. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2000;96(2):435-40.
17. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Román VG et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I N Engl J Med. 1994;330(10):670-4.
18. Timour Q, Harpey C, Durr F, Faucon G. Is the antianginal action of trimetazidine independent of hemodynamic changes? Cardiovasc Dugs Ther. 1991;5(6):1043-44.
19. Chierchia SL, Fragasso G. Protective effects of trimetazidine on ischaemic myocardial dysfunction. European Heart Journal. 1999;1(0):24-27.
20. Chocron S, Alwan K, Toubin G, Clement F, Kaili D, Taberlet C et al. Crystalloid cardioplegia route of delivery and cardiac troponin T release. Ann Thorac Surg. 1996;62(2):481-5.
21. Harpey C, Clauser P, Labrid C, Freyria JL, Jean-Pierre PJP. Trimetazidin, a cellular anti ischemic agent. Cardiovasc. Drugs Rev. 1989;6(4):292-312.
22. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JRB. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase. Circulation Research. 2003;93(3):33-7.
23. Carr JA, Haithcokk BE, Paone G. Long term outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction: Ann Thorac Surg. 2002;74(5):1531-36.
24. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: a review The use of antioxidant vitamin supplements to scavenge free radicals could

- decrease the risk of disease. *Am Pharm.* 1994;34(9):26-35.
25. Allman K.C, Shaw LJ, Hachamovitch D. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary arter disease and left ventrikular dysfunction: A meta analysis. *JACC.* 2002;39(7):1151-58.
26. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2002;33(2):110-8.
27. Yekeler İ, Abanoz M, Akçay F, Varoğlu E, Ege E, Ateş A ve ark. Kalp kapak replasmanı ve koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda ekstrakorporeal dolaşımın endotelin-1 ve atriyal natriüretik peptid düzeyleri üzerine etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg.* 1997;5(3):104-11.
28. Mehta JL, Nichols WW, Saldeen TG, Chandna VK, Nicolini FA, Lawson DL et al. Superoxide dismutase decreases reperfusion arrhythmias and preserves myocardial function during thrombolysis with tissue plasminogen activator. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16(1):112-20.
29. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, Massonet-Caste S, Paris M, Chevalier P et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg.* 1992;33(4):486-91.
30. Aussedat J, Ray A, Kay L, Verdys M, Harpey C, Rossi A. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart: beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;21(1):128-35.
31. El Banani H, Bernard M, Baetz D, Cabanes E, Cozzone P, Lucien A et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res.* 2000;47(4):688-96.
32. Vedrinne JM, Vedrinne C, Bompard D, Lehot JJ, Boisell JP, Champsau G. Myocardial production during coronary bypass graft surgery:a randomized, double blind, placebo controlled study with Trimetazidine. *Anest Analg.* 1996;82(4):712-8.
33. Koçarslan A, Hazar A, Aydın MS, Aksoy N, Göz M The impact of preoperative trimetazidine use on oxidative parameters in patients undergoing coronary bypass surgery. *Dicle Tıp Dergisi.* 2013;40(4):589-96.
34. Zhang N, Lei J, Liu Q, Huang W, Xiao H, Lei H. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology.* 2015;131(2):86-96.
35. Tünerir B, Colak O, Alata O, Besogul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(6):2173-6.
36. Xu P, Wen B, Jiao Z, Liu C, Zhao W: The cardioprotective effects of trimetazidine during off-pump coronary artery bypass grafting. *Henan Med Res.* 2014;23(3):29-31.
37. Sher-i-Murtaza M, Zubair M, Jalal A. Is there any benefit of preoperative oral trimetazidine in coronary artery bypass graft? *J Pak Med Assoc.* 2012;62(12):1271-6.
38. Parsomet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation.* 1989;79(6 [Suppl. 2]):13-22.
39. Lee TH, Thomas EJ, Ludwing LE, Sacks DB, Johnson PA, Donaldson MC et al. TnT as a marker for myocardial ischemia in patients undergoing major cardiac surgery. *Am. J. Cardiol.* 1996;77(12):1031-6.
40. Aksun M, Aksun S, Kestelli M, Kuru V, Tanyeli HF, Girgin S et al. The postoperative effects of use of trimetazidine before the coronary artery bypass graft surgery. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(7):997-1001.

THE IMPORTANCE OF SACRUM MORPHOLOGY IN TRANSSACRAL AND ILIOSACRAL SCREW FIXATION

Transsakral ve İliosakral Vida Tespitinde Sakrum Morfolojisinin Önemi

Serhat DURUSOY¹ , Ahmet Emre PAKSOY² 

¹Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Merkez, YOZGAT, TÜRKİYE

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D., ERZURUM, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: In this study, it was aimed to put forward the effects of the morphological characteristics of the sacrum on the choice of iliosacral or transsacral screwing.

Material and Methods: The study was carried out on 224 patients who underwent computerized tomographic imaging of the pelvis between May 2016 and May 2019. By reviewing the images of the patients, parameters such as sacrum types, applicability for transsacral screwing, the narrowest diameter of the bone corridor in the coronal plane where the screw was placed properly, and the anteversion angle of the screw were evaluated. Moreover, the distribution of these data according to age and gender was compared between the groups.

Results: Of the patients' sacrum; 72 (32.1%) were the ascending type, 28 (12.5%) were the descending type, 106 (47.3%) were the horizontal type, and 18 (8%) were the dysmorphic type. While transsacral screwing could be performed in 136 (60%) of the sacrum, it was not possible in 88 (40%). The width of the narrowest part where the iliosacral screw would pass was 19.52 (52 (min-max:11.8-47)) mm on average in all patient groups. There was no difference only between the horizontal and the descending types in terms of the narrowest diameter through which the iliosacral screw would pass. The anteversion angle of the iliosacral screw was 25.4 (min-max:5-52.5) degrees on average in all patients. The anteversion angle of the iliosacral screw varied between all sacrum types.

Conclusion: Differences in the sacrum morphology in patients who will undergo iliosacral or transsacral screwing affect the choice of surgery to be applied. For this reason, preoperative surgical planning is essential according to the sacrum morphology.

Keywords: Transsacral screwing, iliosacral screwing, screw anteversion angle, sacral morphology, surgery decision

Amaç: Bu çalışmada; sakrumun morfolojik özelliklerinin iliosakral veya transsakral vidalama seçimi üzerine olan etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, Mayıs 2016-Mayıs 2019 yılları arasında pelvis bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapılan 224 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların görüntülerinden yararlanılarak sakrum tipleri, transsakral vidalama için uygulanabilirlik, uygun yerleşimli vidanın yerleştiği kemik koridorun koronal plandaki en dar çapı ve vidanın anteversiyon açısı gibi parametreler değerlendirilmiştir. Ayrıca elde edilen bu verilerin yaşa ve cinsiyete göre dağılımları da gruplar arasında kıyaslanmıştır.

Bulgular: Hastaların sakrumlarının 72'si (%32,1) asendan tip; 28'i (%12,5) desendan tip; 106'sı (%47,3) horizontal tip; 18'i (%8) dismorfik tipti. Sakrumların 136'sına (%60) transsakral vidalama yapılabilirken, 88'ine (%40) transsakral vidalama yapılamıyordu. İliosakral vidanın geçeceği en dar yerin genişliği bütün hasta grubunda ortalama 19,52 (min-max:11.8-47) mm idi. İliosakral vidanın geçeceği en dar çap açısından sadece horizontal ve desendan tip arasında farklılık yoktu. İliosakral vidanın anteversiyon açısı bütün hastalarda ortalama 25,4 (min-max: 5-52.5) derecedeydi. İliosakral vidanın anteversiyon açısı bütün pelvis tipleri arasında farklılık göstermekteydi.

Sonuç: İliosakral veya transsakral vidalama yapılacak hastalarda sakrum morfolojisinde görülecek farklılıklar uygulanacak cerrahi seçimi etkiler. Bundan dolayı sakrum morfolojisine göre preoperatif cerrahi planlama elzemdir.

Anahtar Kelimeler: Transsakral vidalama, iliosakral vidalama, vida anteversiyon açısı, sakrum morfolojisi, cerrahi seçim



Correspondence / Yazışma Adresi:

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Merkez, YOZGAT, TÜRKİYE

Phone / Tel: +90 532 7881390

Received / Gelis Tarihi: 27.10.2020

Dr. Serhat DURUSOY

E-mail / E-posta: serquat@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 21.12.2020

INTRODUCTION

Posterior pelvis fractures occur as a result of high-energy traumas and can cause instability. Surgical treatment is often applied to these fractures with instability. Iliosacral and transsacral screwings are frequently applied percutaneous surgical methods in posterior pelvic fractures (1,2).

In iliosacral screwing, the screw starts from the iliac wing and ends at the S1 vertebral body. In transsacral screwing, the screw enters through the iliac wing on one side and ends at the opposite iliac wing over the S1 vertebral body. Thus, in transsacral screwing, the screw travels a longer distance in the bone and provides a more stable fixation compared to iliosacral screwing. However, both surgical methods require good surgical planning, good imaging, and advanced surgical experience.

Computed tomography (CT) images to be taken before surgery are of great importance in surgical planning (3,4). During planning, the surgical method that can be applied should be evaluated first. Whether there is a safe surgical bone corridor for transsacral screwing, the anteversion angle in iliosacral screwing, the narrowest diameter of the bone corridor where the screw will be placed, determining the screw insertion point and determining the lateral projection of this place should be considered during surgical planning. These parameters are specific to patients due to the differences in the sacrum morphology in each patient.

In our study, we aimed to reveal the differences in the sacrum morphology and the effects of these differences on the choice of iliosacral or transsacral screwing.

MATERIALS AND METHODS

Of 1,545 patients who underwent pelvis CT imaging between May 2016 and June 2019, randomly selected 224 patients (116 [51.8%] males, 108 [48.2%] females) were included in the study. Approval of the institutional Clinical Research Ethics Committee was

obtained (Date: 16.09.2020, issue number: 2017-KAEK-189_2020.09.16_10). Patients who completed skeletal maturation and had pelvis CT images with a slice thickness of 2 mm or less were included in the study. Patients, who did not complete skeletal maturation, had undergone surgery on the posterior pelvis and had CT image slices greater than 2 mm were excluded from the study.

By using patients' pelvis CT images, the sacrum type, presence of a notch, anteversion angle of the properly placed iliosacral screw, and the narrowest diameter of the safe surgical bone corridor in the coronal plane were evaluated. In addition, these parameters were compared with each other according to age and gender.

Determination of the Sacrum Type and Presence of Notch

The classification described by Goetze et al. was used to determine the sacrum type (5). According to this classification, the sacrum was classified as ascending, horizontal, descending, and dysmorphic type (Figure 1). The same coronal CT images were used to determine the presence of a notch. The presence of a notch detected in the ala of the sacrum was recorded.

Determination of the Safe Surgical Corridor and the Narrowest Diameter for Iliosacral Screwing in the Coronal Plane

Previous studies were taken as a reference to determine the safe surgical corridor for iliosacral screwing (6,7). In the coronal CT images of the pelvis, a safe surgical bone corridor that would not damage the neurovascular structures and with proper screw placement was determined (Figure 2a). The narrowest point of this determined corridor was measured and recorded (Figure 2b).

Determination of the Screw Anteversion Angle

Following the determination of the safe surgical bone corridor, the angle between the straight line passing through the midline of this corridor and the line connecting both posterior superior iliac spines were

calculated as the appropriate screw anteversion angle (c angle) (Figure 3).

Formation of Age Groups

Patients were divided into three groups according to age. Patients evaluated were aged between 20 and 40 in Group 1 and between 40 and 60 in Group 2. In Group 3, the patients were over 60 years old.

Statistical Analysis

The data obtained were uploaded on the packaged statistics software. Firstly, descriptive statistics of the data were produced. Then, it was determined whether the data had a normal distribution. It was found that the data did not have a normal distribution. For this reason, the Kruskal-Wallis test, one of the non-parametric tests, was used to evaluate the difference between the groups. In case of difference between the groups, the Mann-Whitney U test was performed in paired group comparisons. The Bonferroni correction was applied in paired comparisons.

RESULTS

Of the 224 patients included in the study, 116 were male and 108 were female. Of the patients' sacrums; 72 (32.1%) were the ascending type, 28 (12.5%) were the descending type, 106 (47.3%) were the horizontal type, and 18 (8%) were the dysmorphic type. While transsacral screwing could be performed in 136 (60%) of the sacrums, it was not possible in 88 (40%). While there were no notches in the anterior of the ala of the sacrum in 168 (75%) patients, 56 (25%) had notches (Table 1).

The width of the narrowest part where the iliosacral screw would pass was 19.52 (min-max: 11.8-47) mm on average in all patient groups. The width of the narrowest part where the iliosacral screw would pass was found as 18.4 (13.4-24.7) mm on average in the

ascending type, 20.25 (15.5-24.1) mm on the average descending type, 20.80 (11.8-47) mm on average in the horizontal type, and 15.27 (12.1-19.9) mm on average in the dysmorphic type according to the sacrum types. In the comparison of the narrowest part where the iliosacral screw would pass according to the sacrum types, there was no statistical difference only between the descending type of sacrum and the horizontal type sacrum ($p>0.05$). There was a significant difference between the other sacrum types (Table 2) ($p<0.05$).

The anteversion angle of the properly placed iliosacral screw was 25.4 (5-52.5) degrees on average in all patients. The anteversion angle of the properly placed iliosacral screw according to the sacrum types was 30 (10.6-44.2) degrees on average in the ascending type of sacrum, 17.97 (5-27.2) degrees on average in the descending type sacrum, 22.33 (6.5-34.7) degrees on average in the horizontal type sacrum, and 36.72 (24.9-54.5) degrees on average in the dysmorphic type sacrum. In the comparison of the anteversion angle of the properly placed iliosacral screw according to the sacrum types, there was a statistical difference between all the sacrum types (Table 2) ($p<0.05$).

The width of the narrowest part where the iliosacral screw will pass differs significantly according to the male and female gender ($p<0.05$). While this distance is 18.43 (11.8-47) mm on average in women, it is 20.53 (12.4-46.5) mm on average in men. There is no difference between the anteversion angles of the properly placed iliosacral screw according to gender ($p>0.05$).

No statistically significant difference was detected between the width of the narrowest part where the iliosacral screw would pass and the anteversion angle of the properly placed iliosacral screw according to age groups ($p>0.05$).

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the cases

			p
Gender (n=224)	Male	116 (51.8%)	
	Female	108 (48.2%)	
Presence of notch	Present	56 (25%)	
	Not present	168 (75%)	
Sacrum types	Ascending type	72 (32.1%)	
	Horizontal type	106 (47.3%)	
	Descending type	28 (12.5%)	
	Dysmorphic type	18 (8%)	
Transsacral screwing applicability	Ascending type	8/72 (11.1%)	
	Horizontal type	106/106 (100%)	
	Descending type	28/28 (100%)	
	Dysmorphic type	0/18 (0%)	
The narrowest part of the safe surgical bone corridor (mm)	Ascending type	18.4 (min-max:13.4-24.7)	0.000*
	Horizontal type	20.80 (min-max:11.8-47)	
	Descending type	20.25 (min-max:15.5-24.1)	
	Dysmorphic type	15.27 (min-max:12.1-19.9)	
Anteversion angle of the iliosacral screw (degree)	Ascending type	30 (min-max:10.6-44.2)	0.000*
	Horizontal type	22.33 (min-max:6.5-34.7)	
	Descending type	17.97 (min-max:5-27.2)	
	Dysmorphic type	36.72 (min-max:24.9-54.5)	

*: Kruskal-Wallis test; p<0.05

Table 2: Comparison of sacrum types in respect of the narrowest diameter and screw anteversion angle

Group 1	Group 2	The narrowest diameter (p-value*)	Anteversion angle (p-value*)
Ascending	Descending	0.004	0.000
	Horizontal	0.000	0.000
	Dysmorphic	0.000	0.000
Descending	Horizontal	0.939	0.005
	Dysmorphic	0.000	0.000
Horizontal	Dysmorphic	0.000	0.000

*: Mann-Whitney U test; p<0.05; Bonferroni correction was applied.

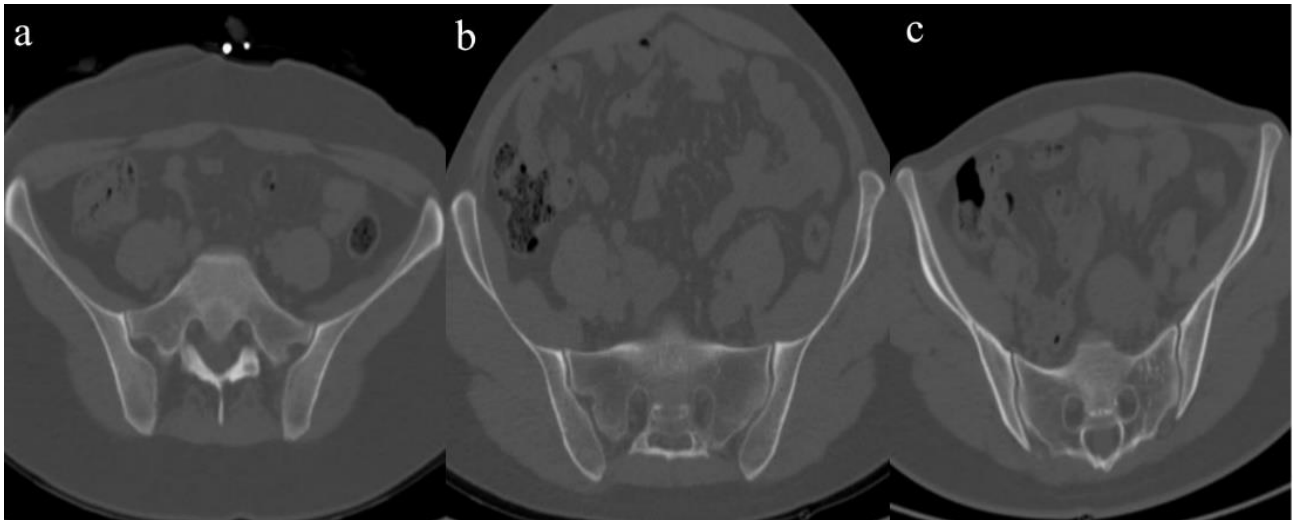


Figure 1: a) Ascending type sacrum, b) Horizontal type sacrum, c) Descending type sacrum

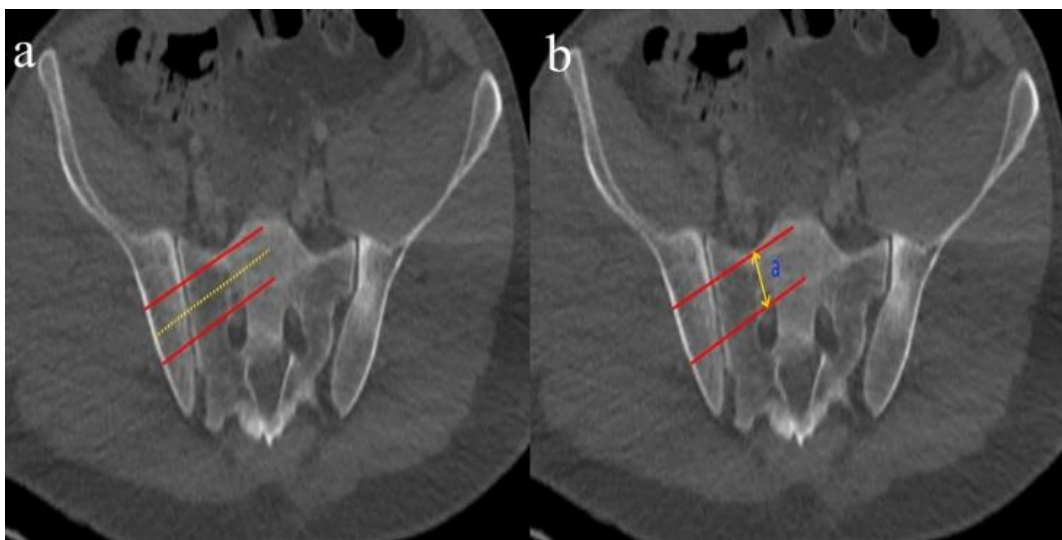


Figure 2: a) Determination of the safe surgical corridor, b) Measurement of the narrowest part of the safe surgical corridor

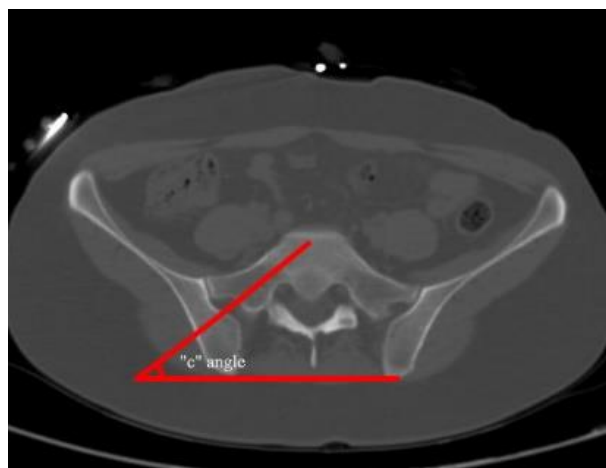


Figure 3: Measurement of the anteversion angle of the properly placed screw

DISCUSSION

Iliosacral and transsacral screwings are the percutaneous surgical methods frequently used in posterior pelvis injuries. In iliosacral screwing, the screw enters through the ilium and ends in the sacral vertebral body whereas, in transsacral screwing, the screw enters through the ilium, bypasses the sacral vertebral body, and ends in the opposite ilium. There is more bone involvement in transsacral screwing compared to iliosacral screwing. This increases surgical stability.

Both techniques have become the primary choices of surgeons owing to their minimally invasive nature, short duration of surgery, low blood loss, soft tissue damage, and infection risk. However, some requirements are needed in order to reduce the complication rates that may be encountered during the application of these techniques. These requirements consist of advanced surgical experience, good surgical planning and imaging. Surgical treatment becomes open to complications, particularly in cases where good surgical planning cannot be made. Bastian et al. give importance to this issue in their studies (8). Similarly, many studies in the literature have emphasized the importance of preoperative planning (9,10). We think that changes in the sacral morphology will influence the preoperative surgical planning and reduce the margin of error during surgery.

In posterior pelvic region surgeries, individual-specific changes in the pelvic anatomy change the preference for iliosacral or transsacral screwing. In transsacral screwing, the range of motion in which you can direct the screw is narrower than in iliosacral screwing. Thus, the possibility of encountering complications is higher in transsacral screwing. In their studies, Maslow et al. demonstrated that the superior gluteal neurovascular bundle was at higher risk in terms of injury, particularly in transsacral screwing at the S1 vertebral level (11). They suggested that iliosacral screwing on

the S1 vertebra and transsacral screwing on the S2 vertebra would reduce this risk.

Most of the studies on pelvis morphology have focused on the dysmorphic sacrum. Miller et al. described the osseous properties of the dysmorphic sacra in their study (12). Mendel et al., on the other hand, reported that, for iliosacral screwing in the dysmorphic sacra, there was no transverse corridor in the S1 vertebra where the screw could pass, and transverse screwing should be performed from the S2 vertebra (3). Similarly, Conflitti et al. recommend screwing from the S2 vertebra (13). Moreover, they showed in their studies that the S2 vertebra had a wider osseous corridor than the S1 vertebra, and sacral dysmorphism was observed in the population by approximately 35%. Gardner et al. revealed that sacral dysmorphism was observed in the population by 44%, and there were no suitable corridors for transsacral screwing in the S1 vertebrae of these sacra (14). In our study, we encountered sacral dysmorphism at a rate of 18% and we could not find a suitable corridor for transsacral screwing at the S1 vertebra level in our patients with dysmorphic sacrum.

In studies, the sacrum described as normal are compared with the sacrum described as dysmorphic. It should be remembered that there are morphological changes in the sacrum described as normal. We can see this best in the study conducted by Goetzen et al. (1). Goetzen et al. classified the normal sacrum as ascending, horizontal and descending types. The effects of sacrum types used in this classification on surgical planning are discussed in the studies of Durusoy et al (15). In this study, it is reported that the screw insertion location may change depending on the sacrum types, especially in the lateral projection. For this reason, they recommend mapping of the sacrum before surgery. In a similar study, Krappinger et al. described the preoperative planning in the sacrum, which are defined as normal (7). In this study, the angles of the iliosacral screws with the ground plane

vary according to the sacrum type. The angle mentioned here is similar to the screw anteversion angle in our study. As in the study of Goetzen et al., we also revealed in our study that sacrum types could differ in the population. Additionally, we discovered that all horizontal and descending type sacrums and only 11.1% of the ascending types had a surgical bone corridor suitable for transsacral screwing. It should be kept in mind that there may be no suitable bone corridors for transsacral screwing in the ascending type sacrum, which is described as a normal situation. Supporting Krappinger et al., we found that the screw anteversion angles were different in each sacrum type according to the sacrum types. These angles determined preoperatively will enable the pre-determination of the angle of insertion of the iliosacral screw during surgery.

In a study assessing the change of pelvic anatomy according to gender, it was demonstrated that the safe surgical bone corridor, where the screw would pass, for the S1 vertebral body was wider in men (4). In another study, Gras F. et al. revealed that the corridor through which the screw would pass was narrower in women, and sacral dysmorphism was more common (16). Accordingly, they suggested that the bone corridor was more suitable for iliosacral screwing in men. Similarly, Weigelt L et al. set forth that female patients with dysmorphic sacrum had smaller sacroiliac joints, and sacral dysmorphism was more common in the population (17). Contrary to these studies, Balling et al. showed that women had more suitable routes for transsacral screwing in the lower region of the S1 vertebra (18). They also argued that changes in the sacral morphology were independent of gender. In line with the data we have obtained, we do not agree with Balling et al. In our study, the safe surgical bone corridor in women was narrower than in men. There was no difference between men and women in terms of the screw anteversion angle according to gender.

In our study, we could not detect any difference in the sacrum morphology according to age groups. Accordingly, the morphological structure of the sacrum is homogeneously distributed among age groups.

Our study has some limitations. The low number of patients is one of the limitations of the study. The fact that the study was carried out in a single center is another limitation of the study. This situation prevented us from evaluating the effects of the ethnic characteristics, which, we thought, had effects on the sacrum morphology, in a country like Turkey, where ethnic diversity is high. We believe that this limitation will be eliminated, and the Turkish population will be represented better if a study is conducted with more than one center.

Consequently, the morphological properties of the sacrum differ from person to person. This situation influences the preference for iliosacral and transsacral screwing. We think that revealing the morphological properties of patients' sacrum during preoperative planning will reduce probable complications. It should be kept in mind that a suitable bone corridor for transsacral screwing may not be found, particularly in the ascending and dysmorphic sacrum types. Surgical combinations should be shaped accordingly. In parallel with the data obtained in the study, we see that the presence of notches is at high rates. We recommend that this situation should be identified in preoperative planning, and then, steps should be taken accordingly.

Footnote:

This study was uploaded as an oral presentation in the 1st Virtual Totbid Congress.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Support and Acknowledgements: There is no funding source.

Researchers' Contribution Rate Statement: The contribution rate of Serhat Durusoy in the article is

70%. Serhat Durusoy contributed to the study on the following issues: planning the study, statistical analysis, data collection and analysis, interpretation of data, drafting the article or revising it critically and final approval of the version. The contribution rate of Ahmet Emre Paksoy in the article is 30%. Ahmet Emre Paksoy contributed to the study on the following issues: planning the study, interpretation of data and final approval of the version.

Ethical Committee Approval: Yozgat University Clinical Research Ethics Committee, date: 16.09.2020, issue number: 2017-KAEK-189_2020.09.16_10.

REFERENCES

1. Gardner MJ, Routt MLC. Transiliac-transsacral screws for posterior pelvic stabilization. *J Orthop Trauma*. 2011;25(6):378–84.
2. Gras F, Hillmann S, Rausch S, Klos K, Hofmann GO, Marintschev I. Biomorphometric analysis of ilio-sacro-iliacal corridors for an intra-osseous implant to fix posterior pelvic ring fractures. *J Orthop Res*. 2015;33(2):254–60.
3. Mendel T, Noser H, Kuervers J, Goehre F, Hofmann GO, Radetzki F. The influence of sacral morphology on the existence of secure S1 and S2 transverse bone corridors for iliosacroiliac screw fixation. *Injury*. 2013;44(12):1773-9.
4. Trikha V, Gaba S, Kumar A, Mittal S, Kumar A. Safe corridor for iliosacral and trans-sacral screw placement in Indian population:A preliminary CT based anatomical study. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(2):427-31.
5. Goetzen M, Ortner K, Lindtner RA, Schmid R, Blauth M, Krappinger D. A simple approach for the preoperative assessment of sacral morphology for percutaneous SI screw fixation. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016;136(9):1251-7.
6. Carlson DWA, Scheid DK, Maar DC, Baele JR, Kaehr DM. Safe placement of S1 and S2 iliosacral screws: The “Vestibule” concept. *J Orthop Trauma*. 2000;14(4):264-9.
7. Krappinger D, Lindtner RA, Benedikt S. Preoperative planning and safe intraoperative placement of iliosacral screws under fluoroscopic control. *Oper Orthop Traumatol*. 2019;31(6):465-73.
8. Bastian JD, Jost J, Cullmann JL, Aghayev E, Keel MJB, Benneker LM. Percutaneous screw fixation of the iliosacral joint: Optimal screw pathways are frequently not completely intraosseous. *Injury*. 2015;46(10):2003-9.
9. Rommens PM, Nolte EM, Hopf J, Wagner D, Hofmann A, Hessmann M. Safety and efficacy of 2D-fluoroscopy-based iliosacral screw osteosynthesis: results of a retrospective monocentric study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020. Doi:10.1007/s00068-020-01362-9.
10. Yinger K, Scalise J, Olson SA, Bay BK, Finkemeier CG. Biomechanical comparison of posterior pelvic ring fixation. *J Orthop Trauma*. 2003;17(7):481-7.
11. Maslow J, Collinge CA. Risks to the superior gluteal neurovascular bundle during iliosacral and transsacral screw fixation: A computed tomogram arteriography study. *J Orthop Trauma*. 2017;31(12):640-3.
12. Miller AN, Routt MLC. Variations in sacral morphology and implications for iliosacral screw fixation. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20(1):8-16.
13. Conflitti JM, Graves ML, Chip Routt ML. Radiographic quantification and analysis of dysmorphic upper sacral osseous anatomy and associated iliosacral screw insertions. *J Orthop Trauma*. 2010;24(10):630-6.
14. Gardner MJ, Morshed S, Nork SE, Ricci WM, Chip Routt ML. Quantification of the upper and second

sacral segment safe zones in normal and dysmorphic sacra. *J Orthop Trauma.* 2010;24(10):622-9.

15. Durusoy S, Paksoy AE, Korkmaz M, Solak AŞ, Dağlar B. Is pelvic mapping applicable in iliosacral screw fixation to determine screw entry point and screw trajectory? *Eklemler Hast ve Cerrahisi.* 2019;30(3):252-8.
16. Gras F, Gottschling H, Schröder M, Marintschev I, Hofmann GO, Burgkart R. Transsacral osseous corridor anatomy is more amenable to screw insertion in males: a biomorphometric analysis of 280 pelvises. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(10):2304-11.
17. Weigelt L, Laux CJ, Slankamenac K, Ngyuen TDL, Osterhoff G, Werner CML. Sacral Dymorphism and its Implication on the Size of the Sacroiliac Joint Surface. *Clin Spine Surg.* 2019;32(3):140-4.
18. Balling H. Gender-associated differences in sacral morphology do not affect feasibility rates of transsacral screw insertion. radioanatomic investigation based on pelvic cross-sectional imaging of 200 individuals. *Spine (Phila Pa 1976).* 2020;45(7):421-30.

ÜÇÜNCÜ DÜZEY KLİNİKTE NÖRAL TÜP DEFEKTİ SAPTANAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Patients with Neural Tube Defect in A Tertiary Clinic

Haççe YENİÇERİ^{1*} , Mehmet Murat IŞIKALAN¹ , Ali ACAR¹ 

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., KONYA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Üçüncü düzey kliniğimizdeki nöral tüp defektli fetüslerin maternal risk faktörlerini ve postnatal kliniklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif gözlemsel kohort çalışması, Mayıs 2019 – Şubat 2020 tarihleri arasında perinatoloji kliniğimize başvuran nöral tüp defektli fetusa sahip 60 gebeyi içermektedir. Katılımcılarımızın yaşı, vücut kitle indeksi ve nöral tüp defektli risk faktörleri (diyabetes mellitus, sigara, folik asit kullanımı, vs.) sorgulandı. Ultrasonografik değerlendirme ile nöral tüp defektli büyüklüğü ve yeri tespit edildi. Risk faktörleri ve nöral tüp defektli fetüslerin gebelik sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 5 (%8.3)'inde pregestasyonel diyabet, 30 (%50)'unda sigara kullanımı mevcuttu. Katılımcıların 26 (%43.3)'sı folik asit desteği almamıştı. Fetüslerin 34 (%56.7)'ü kız, 26 (%43.3)'sı erkek idi. Annenin vücut kitle indeksi ile nöral tüp defektli büyüklüğü arasında zayıf korelasyon saptandı ($r=0.219$, $p=0.09$). Obez hastalarda daha geniş defekt boyutu izlendi ($p<0.001$). Katılımcıların %60'ının ağırlığı normalden fazlaydı.

Sonuç: Nöral tüp defektleri intrauterin hayatta veya doğumdan kısa süre sonra ölümcül olabilmektedir. Bu gebeliklerde erken tanı konması ve terminasyon seçeneğinin sunulması önemlidir. Ayrıca nöral tüp defektlerinin engellenebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve gebe adaylarının prekonsepsiyonel dönemde bilinçlendirilmesi önem arz etmektedir.

Objective: We aimed to evaluate the maternal risk factors and postnatal clinical status of fetuses with neural tube defects in our tertiary clinic.

Material and Methods: This prospective observational cohort study includes 60 pregnant women with fetuses neural tube defects who referred to our perinatology clinic between May 2019-February 2020. The age, body mass index and neural tube defect risk factors (diabetes mellitus, smoking, folic acid use, etc.) were questioned. The size and location of the neural tube defects were determined by ultrasonographic evaluation. Risk factors and pregnancy outcomes of fetuses with neural tube defects were evaluated.

Results: Five (8.3%) of the patients had pregestational diabetes and 30 (50%) were smokers. Twenty-six (43.3%) of the participants had not received folic acid support. Thirty-four (56.7%) of the fetuses were female and 26 (43.3%) were male. A weak correlation was found between body mass index of the mother and neural tube defect size ($r=0.219$, $p=0.09$). Wider defect size was observed in obese patients ($p<0.001$). The weight of 60% of the participants was more than normal.

Conclusion: Neural tube defects can be fatal in intrauterine life or shortly after birth. In these pregnancies, early diagnosis of the condition and provision of termination option has importance. In addition, determining the preventable risk factors of neural tube defects and raising awareness of pregnant candidates in the preconceptional period is important.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, nöral tüp defektli, nöral tüp defektli risk faktörleri

Keywords: Pregnancy, neural tube defect, neural tube defect risk factors



Yazışma Adresi / Correspondence:
Hocacıhan Mah. Abdulhamid Han Cad. No: 3 Selçuklu, KONYA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 0505 6176510
Geliş Tarihi / Received: 08.07.2020

Dr. Haççe YENİÇERİ
E-posta / E-mail: hacceyeniceri@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 21.12.2020

GİRİŞ

Spina bifida gelişmekte olan omuriliğin kaudal kısmının kapanmamasından kaynaklanan bir doğum kusurudur ve önemli mortalite nedenidir. Hayatta kalanlar arasında da uzun süreli morbidite ile ilişkilidir (1, 2). Nöral tüp defektleri (NTD), konjenital kalp hastalığını takiben konjenital anomalilerin ikinci en sık sebebidir (3). NTD etiyojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel kalıtım gösteren hastalıklardır. Hastalığın risk faktörleri arasında NTD öyküsü, NTD'li partner, folik asit eksikliği, tip1 diyabetes mellitus (DM), obezite, maternal ateş ve sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin bulunduğu düşünülmektedir (4).

Çalışmamızda kliniğimizdeki NTD'li fetüse sahip gebelerde prekonsepsiyonel/konsepsiyonel dönemdeki folik asit replasmanı, önceki gebelikte NTD öyküsü, kronik hastalık öyküsü, sigara/alkol kullanımı, DM, gebelikte geçirilen ateşli hastalık, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) gibi risk faktörlerini inceledik. Çalışmaya dahil edilen NTD'li fetüslerin gebelik sonuçlarını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif gözlemsel kohort çalışmamıza, Mayıs 2019-Şubat 2020 tarihlerinde perinatoloji polikliniğimize başvuran 60 NTD tanısı konan gebe dahil edildi. Katılımcılarımızın ultrasonografik değerlendirme ile NTD tespit edilen, tekil gebelikleri mevcuttu.

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma 1964 Helsinki Bildirisi'nde belirtilen etik standartlarına göre yapıldı ve üniversitemizden etik kurul onayı alındı (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 17.05.2019, sayı no: 2019/1885). Çalışmamızda araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur. Katılımcıların yaşı, VKİ, önceki gebelikleri, NTD'li çocuk öyküsü, sistemik hastalık öyküsü (DM,

hipertansiyon, tiroid disfonksiyonu, vs.), sigara/alkol kullanımı, prekonsepsiyonel/konsepsiyonel dönemdeki folik asit replasmanı, gebelikte ateşli hastalık öyküsü ve fetüslerinin cinsiyeti not edildi. Çalışmaya alınan tüm katılımcılara genetik analiz ve terminasyon seçeneği sunuldu. Katılımcılar doğuma kadar takip edildi. Canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerde yenidoğandaki NTD büyüklüğü Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile doğrulandı. Çalışmamızda fetüslere ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)'un Ekim 2018'de NTD ile ilgili makalesi baz alınarak ultrasonografi (USG) ile tanı konulmuştur (5).

C2-9 Mhz problu Voluson E8 (Tiefenbach, Austria) ultrasonografi cihazı ile eğitimi ve deneyimi olan araştırmacılar (H.Y, M.M.I) tarafından ölçümler yapıldı. Gebelik haftası 16-40 arasında olan fetüslerde nöral tüp defektinin yeri (servikal, torakal, lumbal, sakral), defektin kaç vertebrayı kapsadığı ve eşlik eden anomaliler kaydedildi. USG'de fetüslerde anensefali, ensefalosel tespit edilen gebeler ve çoğul gebeliğe sahip olan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı.

İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz için toplanan tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences, sürüm 23, SPSS Inc., Chicago, IL (SPSS) ile analiz edildi. İlgili değişkenler için tanımlayıcı karakteristikler hesaplandı. Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ya da ortalama±standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak ifade edilmiştir. Vücut kitle indeksi ve defektin genişliği arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analizi yapıldı. P değeri 0.05 in altında anlamlı olarak tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmamızda katılımcıların hiçbirinde NTD'li çocuk öyküsü, alkol kullanımı, gebelikte ateşli hastalık öyküsü yoktu. NTD saptanan gebelerin 5 (%8.3)'inde pregestasyonel diyabet mevcut iken, 26 (%43)'sı hiç

folik asit desteği almamıştı, 30 (%50)'u aktif veya pasif sigara içicisiydi. Diğer demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: NTD fetus taşıyan gebelerin demografik özellikleri

Yaş (yıl) *	26.37±4.79
VKİ (kg/m2) **	27.8 (19.56-47.06)
Parite **	1 (0-4)
Abort Sayısı **	0 (0-3)
Sistemik hastalık ***	14 (23.3)
Pregestasyonel diyabet ***	5 (8.3)
Folik asit desteği ***	
Hiç almamış	26 (43.3)
Gebelikte başlamış	30 (50)
Prekonsepsiyonel başlamış	4 (6.7)
Sigara kullanımı ***	
Sigara içiyor	6 (10)
Sigara içmiyor	30 (50)
Pasif içici	24 (40)
VKİ ***	
Normal (18.5-24.9)	24 (40)
Fazla kilolu (25-29.9)	22 (36.7)
Obez (30 üstü)	14 (23.3)

Veriler ortalama±standard sapma *, ortanca (minimum-maksimum) ** veya sayı (%) *** olarak ifade edilmiştir.

NTD tespit edilen fetüslerin 34 (%56.7)'ü kız, 26 (%43.3)'sı erkek idi. NTD saptanan fetusların 40 (%66.6)'ında ventrikulomegali saptandı. Tüm gebeliklerin 20 (%33.3)'si termine edildi (Tablo 2, ve 3).

Hastaların toplamda 30 (%50)'una yapılan genetik test (amniyosentez veya koryonik villüs örnekleme) normal karyotip olarak rapor edildi. Gebeliklerin 40 (%66.6)'ı doğumla sonuçlandı. Doğum ile sonuçlanan

gebeliklerin hepsi opere edildi, 20 (%50)'sine şant takıldı. Anal atrezili bir fetüste 15 günlük iken ölüm gerçekleşti. İntrauterin ventrikulomegali tespit edilen ve canlı doğum ile sonuçlanan tüm fetüslere yenidoğan döneminde şant takıldı.

Tablo 2: NTD saptanan fetusların özellikleri

Fetal cinsiyet	
Kız	34 (56.7)
Erkek	26 (43.3)
Ventrikulomegali	
Var	40 (66.7)
Yok	20 (33.3)

Veriler sayı (%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 3: Gebelik sonuçları

Gebelik sonuçları	
Terminasyon	20 (33.3)
Doğum	40 (66.6)
Doğum kilosu (kg)	3038±526
Terminasyon haftası (hafta)	19.86±2.41
Doğum haftası (hafta)	37.16±1.25
Eşlik eden anomali	
Var	34 (56.7)
Yok	26 (43.3)

Veriler ortalama±standart sapma veya sayı (%) olarak ifade edilmiştir.

Gebeliklerin 34 (%56.7)'üne NTD dışında ek anomali eşlik ediyordu. Bu anomaliler pes ekinovarus, sağ aortik ark, unilateral renal agenezi, multistikistik displastik böbrek, piyelektazi, anal atrezi, posterior üretral valv, hiperekojen kardiak odak, parsiyel korpus kallosum agenezisi, interhemisferik kist ve araknoid kist idi.

VKİ ile defektin vertebra büyüklüğü arasında yapılan korelasyon analizinde zayıf korelasyon saptandı ($r=0.219$, $p=0.09$). Hastaları normal kilolu ($VKİ=18.5-24.9$), kilolu ($VKİ=25-29.9$) ve obez ($VKİ >30$) olarak 3 gruba ayırdığımız zaman, VKİ artışı ile NTD

büyüklüğünün anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4).

NTD bölgeleri ve büyüklükleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4: NTD büyüklüğü ile VKİ arasındaki ilişki

	Normal kilolu (I)	Fazla kilolu (II)	Obez (III)	p değeri
Defektin büyüklüğü (vertebra)	4.8±2.0	5.1±1.8	5.7±2.6	< 0.001 ^a

^aPosthoc Tukey analizinde analizde I - II, II - III ve I - III değerleri sırasıyla <0.001, <0.001, <0.001

Tablo 5: NTD bölgeleri ve büyüklükleri

	Torakal	Torakolumbal	Lomber	Lumbosakral	Sakral
Hasta sayısı (%)	4 (6.7)	17 (28.3)	2 (3.3)	26 (43.3)	11 (18.3)
Defekt büyüklüğü	7.6±2.3	5.12±2.0	2±0.0	6.15±1.43	2.6±0.8

Veriler sayı (%) ve ortanca±standart sapma olarak sunulmuştur.

TARTIŞMA

NTD intrauterin ve extrauterin hayatta önemli bir mortalite nedenidir. Hayatta kalan fetüslerde de ömür boyu ciddi morbiditelerle ilişkilidir. Bugüne kadar NTD ile ilişkili birçok etiyolojik risk faktörü değerlendirilmiştir. Koruyucu önlemler alınarak NTD'li fetüs sayısı azaltılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda NTD'li kız fetüslerin sayısı erkek fetüslerin sayısından daha fazla olarak değerlendirildi. NTD'li fetüslerin cinsiyet dağılımı literatürde de bizim çalışmamızla uyumlu olarak kız çocuklarında fazla gözükmekteydi (6,7). Bunun sebebi farklı sağkalım oranları ve cinsiyetler arasında teratojen ajanlara yatkınlık olarak ifade edilebilir. Birçok çalışmada gebelik esnasında sigara kullanımının fetüste NTD riskinin arttırdığı gösterilmiştir (8-11). Bizim çalışmamızda 6 (%10)'sı aktif, 24 (%40)'ü pasif olmak üzere katılımcılarımızın yarısında sigara kullanımı mevcuttu.

NTD gelişiminde bilinen diğer bir majör risk faktörü folik asit eksikliğidir. Perikonsopsiyonel dönemden itibaren 0.4 mg folik asit kullanımı ile nöral tüp defekti riskinin azaldığı bildirilmektedir (12, 13). Uluslararası çok merkezli bir çalışmada perikonsepsiyonel dönemde folik asit kullanımının NTD tekrarlama riskini %72 oranında azalttığı gösterilmiştir (14). Çalışmamızda katılımcıların 26 (%43.3)'sı hiç folik asit desteği almamıştı.

Çalışmalarda kötü kontrollü pregestasyonel diyabet NTD ile ilişkilendirilmiştir (15-17). Kapsamlı bir çalışmada diyabetli kadınlarda sinir sistemi anomalilerinin, özellikle de NTD'nin 4.2 kat arttığı bildirilmiştir (18). Glukoz dengesinde rol oynayan genetik varyantlara bağlı olarak NTD riskinin arttığı gösterilmiştir (19). Çalışmamızda pregestasyonel diyabetli 5 (%8.3) gebe mevcuttu. Bu oran gebelerdeki pregestasyonel DM prevalansından daha fazla idi (20). Yapılan çalışmalarda gebelikte geçirilen ateşli hastalıkların ve yüksek ısıya maruz kalmanın fetüslerde NTD riskini arttırabileceği gösterilmiştir (21, 22). Bizim

katılımcılarımızdan hiçbirinin ateşli hastalık öyküsü ve yüksek ısı maruziyeti yoktu.

Obezite NTD için önemli bir risk faktörüdür. VKİ ile NTD ilişkisi açısından bugüne kadar yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. NTD ve obezite ilişkisi ile ilgili 2017 yılında 22 çalışma ve 1.758.832 hastayı içeren bir metaanaliz yapılmıştır. Sonuçlar maternal obezitenin fetüste NTD için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (23). Çalışmaları vaka-kontrol şeklinde idi ve metaanalizde çalışmalar arasında heterojenite mevcuttu. Daha iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çinde 194.844 kadını kapsayan büyük bir kohort çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada gebelik öncesi ve gebeliğin erken dönemlerindeki VKİ ile NTD arasındaki ilişki incelenmiştir. Obezite ile NTD’de önemli artış gözlemlenmiştir (24). Örneklem grupları büyük olmasına rağmen, popülasyondaki obezite prevalansının (1027 obez kadın) düşük olması ve buna bağlı NTD vakasının az olması bu bulguların yorumlamasını sınırlandırmıştır. Gao ve ark. yaptığı çalışmada NTD’nin obezite ile belirgin ilişkisini saptamış olmasına rağmen aşırı zayıf ve aşırı kiloluluk risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (25). NTD ile obezite arasındaki ilişkinin sebebi, folik asit kullanımı arasındaki farklılığa bağlı olabileceği düşünülmüş ve bu konuda araştırmalar yapılmıştır (26,27). Güney Kaliforniyada yapılan vaka kontrol çalışmasında NTD’li fetüse sahip olma riski, obez gebelerde (VKİ ≥ 30), normal kilolu gebelerden (VKİ=18-24.9) iki kat fazla bulunmuştur. Diyetle fazla folat alınmasının obez kadınlarda NTD azalması ile ilişkilendirilmiştir (27). Türkiyede yapılan retrospektif bir çalışmada NTD’li ve sağlıklı gebeler demografik ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılmıştır. NTD grubunda VKİ’nin kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (28). Bu farklı çalışmalardaki obezite ile NTD gelişimi arasındaki esas mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte farklılık gebelerin beslenme alışkanlıklarındaki değişikliğe, genetik

farklılığa ve çevresel risk faktörlerine bağlanabilir. Bizim çalışmamızda VKİ=18.5-24.9 olan 24 (%40), VKİ ≥ 25 olan 36 (%60) gebe mevcuttu. Katılımcılarımızın %60’ının kilosu normalden fazla idi. Çalışmamızdaki NTD’li fetüs taşıyan gebelerin obezite oranı Türkiye normal popülasyondan farklı saptanmamıştır (28). Bizim çalışmamızda obezite ve NTD arasında anlamlı ilişki saptanamamasının sebebi örneklem büyüklüğünün küçük olmasına bağlanabilir.

Çalışmalarda obezite ile NTD arasındaki ilişki incelenmiştir. Ancak artan VKİ ile NTD büyüklüğü arasındaki ilişkiyi araştıran literatürde herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu 60 NTD’li fetüse sahip, sağlıklı gebede yaptığımız prospektif gözlemsel kohort çalışmamızda VKİ ile defektin vertebra büyüklüğü arasında yapılan korelasyon analizinde zayıf korelasyon saptadık ($r=0.219$, $p=0.09$). Vücut kitle indeksi artışı ile nöral tüp defektli vertebra sayısının artış gösterdiğini çalışmamızda gözlemledik (Tablo 4). Bu ilişkiyi değerlendirdiğimiz çalışmamızın kısıtlaması katılımcı grubumuzun heterojen olmasıydı. VKİ ile NTD büyüklüğü arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için, NTD gelişimine neden olan diğer risk faktörlerinin dışlandığı homojen gruplarla ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın temel kısıtlamaları örneklem büyüklüğünün küçük olması, katılımcı grubun heterojen olması, tek merkezli hastaları içermesi ve terminasyonla sonuçlanan gebeliklerde MRG ile NTD’nin yeri ve büyüklüğünün korelasyonunun sağlanamamasıdır. Çalışmamızda daha önce çalışılmamış olan VKİ artışı ile NTD büyüklüğü arasındaki ilişki değerlendirildi. Obezitenin NTD için bir risk faktörü olmasından dolayı, defektin büyüklüğünü de etkileyeceği varsayıldı. Korelasyon analizinde zayıf korelasyon saptandı. Bu ilişki bize VKİ artışı ile NTD’li fetüste prognoz daha kötü olabileceğini öngermemizde fayda sağlayabilir. Yaptığımız çalışmada fetüslerin %50’si genetik olarak

değerlendirildi ve yenidoğan döneminde NTD yeri ve büyüklüğü açısından MR ile korelasyon sağlandı.

Çalışmamızda kliniğimizde NTD tanısı konan gebelerde etiyolojik risk faktörleri ve gebelik sonuçları değerlendirildi. NTD'ler intrauterin hayatta veya doğumdan kısa süre sonra ölümcül olabilmektedir. Hayatta kalan NTD'li fetüslerde lezyonun seviyesine bağlı olarak değişen derecelerde nörolojik bozukluklar ve ventrikülomegali ile ilişkili olarak bilişsel bozukluklar izlenebilmektedir. NTD'li bireyler ömür boyu bakıma ihtiyaç duyabilmektedirler. Bu nedenle erken tanı konması ve terminasyon seçeneğinin sunulması önemlidir. Ayrıca NTD'nin engellenebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve gebe adaylarının prekonsepsiyonel dönemde bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 17.05.2019, sayı no: 2019/1885.

KAYNAKLAR

1. Sawin KJ, Liu T, Ward E, Thibadeau J, Schechter MS, Soe MM et al. The national spina bifida patient registry: profile of a large cohort of participants from the first 10 clinics. *J Pediatr.* 2015;166(2):444-50.e1.
2. Wang Y, Liu G, Canfield MA, Mai CT, Gilboa SM, Meyer RE et al. Racial/ethnic differences in survival of United States children with birth defects: a population-based study. *J Pediatr.* 2015;166(4):819-26.e1-2.
3. Kinsner-Ovaskainen A, Lanzoni M, Garne E, Loane M, Morris J, Neville A et al. A sustainable solution for the activities of the European network for surveillance of congenital anomalies: EUROCAT as part of the EU Platform on Rare Diseases Registration. *Eur J Med Genet.* 2018;61(9):513-7.
4. McLone DG. The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2003;19(7-8):537-9.
5. Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Cocchi G et al. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound in Obstetrics Gynecology.* 2006;28(7):899-903.
6. Deak KL, Siegel DG, George TM, Gregory S, Ashley-Koch A, Speer MC. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(10):662-9.
7. Yin Z, Xu W, Xu C, Zhang S, Zheng Y, Wang W et al. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in Shenyang, China. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(1):149-54.
8. Meng X, Sun Y, Duan W, Jia C. Meta-analysis of the association of maternal smoking and passive smoking during pregnancy with neural tube defects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(1):18-25.
9. Suarez L, Ramadhani T, Felkner M, Canfield MA, Brender JD, Romitti PA et al. Maternal smoking, passive tobacco smoke, and neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(1):29-33.
10. Wang M, Wang ZP, Zhang M, Zhao ZT. Maternal passive smoking during pregnancy and neural tube defects in offspring: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(3):513-21.
11. Li ZW, Liu JM, Ren AG, Zhang L, Guo ZY, Li Z. Maternal passive smoking and the risk of neural

- tube defects: a case-control study in Shanxi province, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2008;29(5):417-20.
12. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(2):183-9.
 13. Practice Bulletin No. 187: Neural tube defects. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;130(6):e279-e90.
 14. Bailey LB, Rampersaud GC, Kauwell GP. Folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science. *J Nutr*. 2003;133(6):1961S-68S.
 15. Sukanya S, Bay BH, Tay SS, Dheen ST. Frontiers in research on maternal diabetes-induced neural tube defects: Past, present and future. *World J Diabetes*. 2012;3(12):196-200.
 16. Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Yang P. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J Diabetes*. 2015;6(3):481-8.
 17. Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor MC, Arriola L et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(3):134-40.
 18. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;333(7560):177.
 19. Lupo PJ, Canfield MA, Chapa C, Lu W, Agopian AJ, Mitchell LE et al. Diabetes and obesity-related genes and the risk of neural tube defects in the national birth defects prevention study. *Am J Epidemiol*. 2012;176(12):1101-9.
 20. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, Bullard KM. Prevalence and changes in preexisting diabetes and gestational diabetes among women who had a live birth-United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(43):1201-7.
 21. Suarez L, Felkner M, Hendricks K. The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(10):815-9.
 22. Chambers CD. Risks of hyperthermia associated with hot tub or spa use by pregnant women. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76(8):569-73.
 23. Huang HY, Chen HL, Feng LP. Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(2):188-97.
 24. Zhang L, Zhang Y, Li Z, Ren A, Liu J, Ye R. Maternal periconceptional body mass index and risk for neural tube defects: results from a large cohort study in China. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(2):274-80.
 25. Gao LJ, Wang ZP, Lu QB, Gong R, Sun XH, Zhao ZT. Maternal overweight and obesity and the risk of neural tube defects: a case-control study in China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(3):161-5.
 26. Wang M, Wang ZP, Gao LJ, Gong R, Sun XH, Zhao ZT. Maternal body mass index and the association between folic acid supplements and neural tube defects. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2013;102(9):908-13.
 27. McMahon DM, Liu J, Zhang H, Torres ME, Best RG. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(2):115-22.
 28. Erem C. Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2015;8:38-41.

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN MORTALİTE TAHMİNİNDE KULLANIMI

Use of Inflammation Markers for Mortality Prediction in Intensive Care Patients

Özlem ÖZKAN KUŞCU^{1*} , Meltem AKTAY² , Dilek DESTEĞÜL³ , Ferit KUŞCU⁴ ,
Dilek ÖZCENGİZ⁵ 

¹Adana Seyhan Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği, ADANA, TÜRKİYE

²Adana Seyhan Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ADANA, TÜRKİYE

³Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ADANA, TÜRKİYE

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., ADANA, TÜRKİYE

⁵Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., ADANA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Yoğun bakım hastalarının beklenen ölüm oranlarının hesaplanması, mevcut tıbbi durumu acil teşhis ve tedavi gerektirecek hastaların hızlıca belirlenmesi, yoğun bakımların standardizasyonu, hizmet kalitesinin değerlendirilmesi ve sağlanması açısından önemlidir. Bu nedenle mortalite tahmininde geliştirilen ölçekler kullanılmaktadır. Bu çalışmada mortalite prediktörü olabilecek inflamasyon belirteçlerinden C-reaktif protein, prokalsitonin, albümin ve beyaz küre değerlerinin mortalite tahminindeki etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Reanimasyon Yoğun Bakım ünitesine Ağustos 2017 ve Ocak 2018 arasında kabul edilen, 18 yaş üstü hastalar prospektif ve gözlemsel olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II (APACHE-II) skoru hesaplandı. Skor sonuçları ve yatış anındaki laboratuvar verilerinin yoğun bakım yatış süresi ve yoğun bakım tedavisi sonlanımı ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: C-reaktif protein, yoğun bakım yatış süresi ($p=0.044$) ve APACHE-II skoru ($p=0.02$) ile korelasyon gösterirken; prokalsitonin ise APACHE II skoru ile ($p=0.001$) korele bulundu. Tüm hastalar değerlendirildiğinde C-reaktif protein ($p<0.001$) ve prokalsitonin ($p=0.004$) düzeylerinin ölen hastalarda istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu görüldü. Cerrahi grubundaki hastalar acil ve elektif cerrahi hastaları olarak değerlendirildiğinde; acil cerrahi grubunda, ölen ve sağ kalan hastalardaki C-reaktif protein ($p>0.05$) ve prokalsitonin ($p>0.05$) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, elektif cerrahi grubunda ölen hastalarda C-reaktif protein ($p=0.011$) ve prokalsitonin ($p=0.017$) değerleri istatistiksel anlamlı daha yüksek idi. Medikal hasta grubu incelendiğinde ise ölen hastalarda C-reaktif protein değeri ($p=0.001$) istatistiksel anlamlı daha yüksek iken, albümin ($p<0.001$) değeri istatistiksel anlamlı düşük idi.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen verilere göre C-reaktif protein ve prokalsitonin değerlerinin mortalite tahmininde iyi bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Elektif cerrahi sonrasında yoğun bakıma kabul edilen hastalarda C-reaktif protein ve prokalsitonin değerlerinin; medikal hasta grubunda ise C-reaktif protein, albümin ve APACHE-II skorunun birlikte değerlendirilmesiyle, daha yüksek olasılıkla mortalite tahmini yapılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, mortalite, C-reaktif protein, prokalsitonin, albumin

Objective: Calculating the expected mortality rates of intensive care patients is important, therefore some scores that can be used in mortality prediction have been developed. In this study, we aimed to investigate whether C-reactive protein, procalcitonin, albumin, which are inflammatory markers can be used as predictors of mortality.

Material and Methods: Patients who were admitted to intensive care unit between August 2017 and January 2018 were prospectively and observationally analyzed. Demographic, clinical and laboratory data of the patients were recorded. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE-II) score was calculated. The relationship between the score results and the laboratory data at the time of hospitalization with the length of stay in the intensive care unit and the intensive care outcome were evaluated.

Results: While C-reactive protein was found to be correlated with length of stay in intensive care unit ($p=0.044$) and APACHE II score ($p=0.02$); procalcitonin was in correlation with APACHE II score ($p=0.001$). When surgery group patients were evaluated as emergency and elective surgery patients; the C-reactive protein ($p=0.011$) and procalcitonin ($p=0.017$) values were significantly higher in the patients who died in the elective surgery group. When the medical patient group was examined, C-reactive protein value ($p=0.001$) was significantly higher in the patient group who died, while the value of albumin ($p<0.001$) was significantly lower.

Conclusion: As a result of this study, it is thought that the elevation of CRP and procalcitonin values can be used as good markers in predicting early mortality. We think that mortality can be predicted with higher probability by evaluating C-reactive protein and procalcitonin values in patients admitted to intensive care after elective surgery and C-reactive protein, albumin and APACHE-II score together in the medical patient group.

Keywords: Intensive care, mortality, C-reactive protein, procalcitonin, albumin



Yazışma Adresi / Correspondence*:
Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Seyhan, ADANA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 322 2259329
Geliş Tarihi / Received: 28.10.2020

Dr. Özlem ÖZKAN KUŞCU
E-posta / E-mail: ozlemozkankuscu@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 20.03.2021

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ), organ yetmezliği olan ve sürekli gözlem altında tutulması gereken hastaların takip ve tedavisinin yapıldığı birimdir. Yoğun bakım hastalarının beklenen ölüm oranlarının hesaplanması; mevcut tıbbi durumu acil teşhis ve tedavi gerektiren kritik hastaların hızlıca belirlenmesi, yoğun bakımların standardizasyonu, hizmet kalitesinin değerlendirilmesi ve sağlanması açısından önemlidir. Bu nedenle yoğun bakım hastalarında prognoz tahminini en yüksek olasılıkla yapmaya yarayacak ideal yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır (1,2). Yoğun bakım hastalarının takibi ve tedavisi oldukça maliyetlidir. Prognoz belirleyici ölçeklerin kullanılması ile olası komplikasyon ve komorbid durumların önüne geçilebilir; tedaviden fayda göremeyecek düzeyde kritik hastalığı olan olgularda, yaşam sonu kararlarının alınması kolaylaşarak kaynakların doğru kullanımı sağlanabilir (2-4).

Takip edilen hasta grubuna uygun mortalite tahmin modelleri yoğun bakımlarda kullanılmaktadır. Yetişkin genel yoğun bakım ünitelerinde en yaygın kullanılan mortalite tahmin ölçeği olan APACHE-II ilk defa 1985 yılında geliştirilmiştir (5,6). On iki klinik ve biyokimyasal parametre 0-4 arasında değer verilerek hesaplanır (yüksek skor değerleri hastalık ciddiyetini işaret eder). Hesaplama yaş, hastanın önceden var olan hastalıkları, yoğun bakım yatışının ilk 24 saatindeki en kötü vücut ısısı, ortalama arterial basınç, kalp hızı, solunum hızı, oksijenizasyon, arterial pH, serum sodyum, potasyum, kreatinin, beyaz küre sayısı, hematokrit, Glasgow koma skalası değerlendirmeye alınır; 10'un altındaki değerler hafif hastalığı işaret ederken 15 üzeri skor değerleri orta-şiddetli hastalık durumunu gösterir (5,6).

Yoğun bakım hastalarında enfeksiyon sıklığı fazladır. Enfeksiyonun erken dönemde tanı alması ve tedavi edilmesi ile mortalite oranları önemli ölçüde azalır. Enfektif durumların tanısı ve tedavinin yönetilmesi,

CRP ve prokalsitonin gibi biyobelirteçlerle de desteklenmektedir. Prokalsitonin, tiroid bezinde sentezlenen kalsitonin hormonunun prekürsörüdür. Tüm hücre ve dokular prokalsitonin mRNA'sına sahiptir. Normal metabolik durumda hormonal aktif olan kalsitonin, tiroid bezinde C hücreleri tarafından prokalsitoninin intraselüler proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda endokrin olmayan dokularda da prokalsitonin üretilir ve kalsitonine dönüşüm kaskadı bozulur. Sonuç olarak plazma kalsitonin düzeyinde değişiklik olmazken, prokalsitonin plazma konsantrasyonu 3-6 saat sonra normalin üstündeki değerlere ulaşır ve özellikle bakteriyel enfeksiyonların tanısında ve antibiyoterapinin yönlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir (7,8).

İnflamasyon, hücrenin doku hipoksisine yanıtı olarak tanımlanır ve yoğun bakım hastalarında inflamasyon göstergesi olan parametrelerin yüksekliği organ fonksiyon bozukluğu ve mortaliteyle doğru orantılıdır. CRP, en sık kullanılan inflamasyon belirteçlerindedir. Stres altındaki hücrelerde meydana gelen metabolik değişiklikler sonrasında karaciğerde İnterlökin-6'ya yanıt olarak sentezlenir ve inflamasyon kaskadını başlatır. Enfeksiyon, travma, iskemi, yanık ve benzer inflamatuvar koşullarda akut faz proteini olarak artış gösterir (9). Albümin, karaciğerden sentezlenir, kötü nutrisyonel durum, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalığı ve inflamatuvar durumlarda plazma konsantrasyonu azalır. Klinik uygulamalarda albümin negatif akut faz proteini olarak kabul edilir; plazma seviyelerindeki azalma inflamasyon lehine değerlendirilir (10). Kandaki beyaz küre hücrelerinin sayısı ise enfeksiyon, inflamasyon gibi farklı klinik durumlarda değişiklik gösterebilmektedir (11).

Bu çalışmada, enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında değişkenlik gösteren inflamatuvar belirteçlerin mortaliteyle ilişkisini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif ve gözlemsel olarak planlandı. Araştırmaya yerel etik kuruldan (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 07.07.2017, sayı no: 66) onay alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya 9 yataklı 3. Basamak reanimasyon yoğun bakım ünitesinde, 6 aylık dönemde (Ağustos 2017-Ocak 2018) takip edilen 18 yaş üzeri ve çalışmaya katılmayı kabul eden acil cerrahi ve elektif cerrahi olan hastalarla medikal tedavi ihtiyacı olan hastalar dahil edildi. Hastaların yatışının ilk 24 saatindeki APACHE II skoru hesaplandı. Skor sonuçları ve yatış anındaki laboratuvar verilerinin yoğun bakım yatış süresi ve sonlanım ile ilişkisi değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 20.0 paket program (Chicago IL, USA) ile yapıldı. Kesikli ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler yerine göre ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, sayı ve yüzdelik dilim olarak verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar, parametrik test varsayımlarının karşılandığı durumlarda Student t-test ile yapılırken; varsayımların karşılanmadığı durumlarda Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ya da Fisher testi kullanıldı. Korelasyon analizi için ise Spearman testi kullanıldı. İstatistiksel önem düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Mortalite oranı, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda %58.5; uygulanmayanlarda %1.4'tü ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). Mekanik ventilasyon uygulanan ve uygulanmayan hastalar; CRP ($p=0.000$), APACHE II ($p=0.000$), yoğun bakım yatış süresi ($p=0.001$) yönünden değerlendirildiğinde; bu değerler mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda istatistiksel anlamlı

Çalışmaya dahil edilen 126 hasta, demografik veriler açısından incelendiğinde elde edilen veriler Tablo 1'de belirtildiği gibi bulunmuştur. Hastalar, yoğun bakıma yatış nedenlerine göre incelendiklerinde elde edilen veriler Tablo 2'de belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş ortalaması 58.17 ± 18.14 yıl idi. Hastanede yatış süresi 14.87 ± 13.78 gün; yoğun bakımda yatış süresi 4.62 ± 5.64 gün bulundu. Yoğun bakım mortalite oranı ($n=32$, %25.6), APACHE II skoruna göre beklenen ölüm oranı (median=32.20; min-max 3.80-97.40) ile korele idi ($p<0.05$).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

	Mortalite	p
Kadın (%64 n=68)	n=17, %25	>0.05
Erkek (%56 n=58)	n=15, %26	
65 Yaş ve üzeri hastalar (%43, n=54)	n=12, %22.2	>0.05
65 yaş altı hastalar (%57, n=72)	n=21, %29.2	

Tablo 2: Yoğun bakıma yatış nedeni

Yoğun Bakıma Yatış Nedeni	Sayı (n)	Yüzde (%)
Acil cerrahi endikasyonla	18	14,3
Elektif cerrahi sonrası	24	19
Medikal nedenlerle	84	66,7
Hematolojik Malignite	7	5,6
Solid Organ Tümörü	27	21,4

yüksek idi. Total protein ($p=0.001$), albümin ($p=0.001$) değerleri ise mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda istatistiksel anlamlı düşük idi. Beyaz küre ($p=0.1$) ve prokalsitonin ($p=0.2$) düzeyleri ise istatistiksel anlamlı farklılık göstermemekteydi. CRP düzeyi, yoğun bakım yatış süresi ile ($p=0.044$) korele idi. CRP ($p<0.0001$) ve prokalsitonin düzeyi ($p=0.001$) de APACHE II skoru ($p=0.02$) ile korele bulundu. Tüm hasta verileri

değerlendirildiğinde, CRP ve prokalsitonin düzeyleri ölen ve sağ kalan hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermekte idi. Acil cerrahi hasta grubunda ise fark saptanmadı. Elektif cerrahi hasta

grubunda CRP, prokalsitonin; medikal hasta grubunda CRP ve albümin değerleri ölen ve sağ kalan hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermekteydi (Tablo 3).

Tablo 3: İnflamasyon belirteçlerinin, tüm hastalarda ve acil cerrahi, elektif cerrahi, medikal hasta alt gruplarında mortaliteyi tahmin etmedeki rolü

		Sağ Kalan	Ölen	p
Tüm Hastalar	CRP*	9,42±9,57	18,33±13,06	0,000
	Prokalsitonin	6,52±20,48	11,18±23,81	0,004
	Albümin	2,82±0,74	2,05±0,56	0,096
	Beyazküre	12916±6333	17273±15163	0,365
Acil Cerrahi Hastaları	CRP*	14,57±12,20	10,52±8,39	0,06
	Prokalsitonin	6,41±15,10	7,43±13,76	1,00
	Albümin	2,67±0,89	2,12±0,53	0,22
	Beyazküre	16221±7182	25088±11449	0,19
Elektif Cerrahi Hastaları	CRP*	9,7±10	37±11	0,011
	Prokalsitonin	5,7±22,8	37,5±54,4	0,017
	Albümin	2,9±0,7	2,4±0,4	0,174
	Beyazküre	14480±6151	16690±14491	0,746
Medikal Hastalar	CRP*	8,36±8,70	17,6±12,1	0,001
	Prokalsitonin	6,83±20,97	8,46±18,8	0,060
	Albümin	2,81±0,74	2,01±0,60	0,000
	Beyazküre	11797±6006	15650±15935	0,532

CRP*: C-Reaktif Protein

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesinde, komorbid durumu bulunan ve yüksek mortalite olasılığına sahip hastaların takip ve tedavisi yapılmaktadır. Bu hastalarda enfeksiyon ve inflamatuvar süreçler de daha sıklıkla görülmektedir, hızlı tanı ve tedavi hayati öneme sahiptir. Bu amaçla özgül belirteçlere başvurulmaktadır (12,13). Biz de çalışmamızda enfeksiyon ve inflamasyon biyobelirteçleri olan prokalsitonin, CRP, albümin ve beyazküre değerlerinin mortalite tahmin gücünü

inceledik. Yoğun bakım ünitesinde; yoğun bakım ünitesinin seviyesi, takip edilen hastaların medikal durumu, yaşı ve benzeri birçok faktör mortalite oranını etkiler. Godhill ve ark., İngiltere'deki yoğun bakım hastalarında yürüttükleri çalışmada yoğun bakım mortalitesi %24-41 oranında bildirilmiştir (14). Waheed ve ark. 4165 yoğun bakım hastasını dahil ederek beyaz küre sayısına göre mortalite oranlarını inceledikleri çalışmada ortalama mortalite %26.7 oranında bulmuştur (15). Ülkemizde de Uysal ve ark.

3. basamak dahili yoğun bakım hastalarının prognozunu incelediği çalışmada mortalite oranı %43 iken Çolpan ve ark. yoğun bakım hastalarında mortalite açısından risk faktörlerinin incelendiği çalışmada mortalite oranı %46.7 olarak belirtilmişti (16,17). Bizim çalışmamızda ise mortalite oranı %25 idi, bizim çalışmamızla benzer mortalite oranı bildiren merkezler olmakla birlikte daha yüksek mortalite oranı bildiren yoğun bakımların olduğunu görülmektedir. Mortalite oranlarındaki bu farklılığın çalışmalara dahil edilen hasta gruplarındaki çeşitlilikten, yoğun bakımların farklı donanım ve özellikte olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde APACHE II ile hesaplanan beklenen ölüm oranının, YBÜ mortalitesi ile korelasyonunun araştırıldığı birçok çalışma olduğu bilinmektedir (18,19). Naved ve ark. bu korelasyonu inceledikleri kohort çalışmasında ve Kruse ve ark. prospektif çalışmalarında APACHE II skorunun hastalık ciddiyet göstergesi ve mortalite için belirleyici olabileceği saptanmış (18,19). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yoğun bakım mortalitesi %25.6 ve APACHE II'ye göre hesaplanan beklenen ölüm oranı ile korele idi. Uysal ve arkadaşlarının çalışmasında gerçekleşen mortalite oranının APACHE II skoruna göre beklenen mortaliteden daha yüksek olduğu bulunmuş; çalışmaya dahil ettikleri yoğun bakım hastalarının servise devrinin yapılamamasının ve palyatif hastaların yoğun bakımda takip edilmesinin yüksek mortalite oranına neden olabileceği belirtilmiş (16). Bu çalışmada belirtilen ölüm oranı çalışmamızdakinden yüksek idi. Çalışmanın dahili yoğun bakım ünitesinde, farklı medikal özelliklerdeki hastalarla yapılmış olması, yoğun bakımdan hasta devir hızının benzer olmaması ve palyatif hastaların yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi nedeniyle mortalite oranının bizim çalışmamızdan farklı çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz. Mekanik ventilasyonun mortalite açısından risk faktörü olarak değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, mekanik ventilasyon

uygulanamayan hastalardan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (17,20,21). Çolpan ve ark. çalışmasında bu oran %80; Appelgren ve ark. çalışmasında %33; Esteban ve ark. çalışmasında ise %69 ve mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalardan anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir (17,20,21). Bizim çalışmamızda da mortalite oranı bu çalışmalarla benzer olarak mekanik ventilasyon uygulanan hastalardan istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur.

Yoğun bakım ünitesindeki ortalama yatış süresi, Uysal ve ark. çalışmasında 4.3 gün; Esteban ve ark. çalışmasında da ortalama 5.9 gün olarak belirtilmiştir (16,21). Biz de çalışmamızda hastaların yoğun bakım ünitesindeki yatış süresinin ortalama 4.6 ± 5.64 gün ve bu çalışmalardaki değerlere yakın olduğunu saptadık. CRP'nin mortalite tahmin gücünün araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar CRP'nin mortalite için iyi bir belirteç olabileceğini desteklerken (22,23) bunun aksi yönünde sonuçlar bildiren çalışmalar da literatürde bulunmaktadır (24,25). Bizim çalışmamızda da medikal ve elektif cerrahi endikasyonlarla yoğun bakıma kabul edilen hastaların yatış sırasındaki CRP değeri ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Acil cerrahi hastalarında CRP'nin mortalite ve sonlanım açısından belirteç olabileceği bildirilmiştir (26). Biz ise çalışmamızda bu hasta grubunda anlamlı fark tespit edemedik. Bu hasta grubundaki hasta sayısının yetersiz olmasının istatistiksel farkı ortaya koyamamızın nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde prokalsitoninin prognozu öngörmedeki rolü ile ilgili farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Prokalsitonin, CRP ve beyaz küre değerleri ile prognoz arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, hiçbirinin tek başına mortaliteyi öngördürücü olmadığı, ancak prokalsitoninin seri ölçümleri ile mortalitenin tahmin edilebileceği görülmüş (27). Jensen ve ark., üçüncü seviye yoğun bakım hastalarında yaptıkları

çalışmada başlangıç prokalsitonin düzeyinin prognoz belirleyici olmadığını bulmuşlardır (28). Çalışmamızda ise prokalsitonin, sadece elektif cerrahi hasta grubunda sağkalım açısından belirleyici iken medikal hasta grubunda ve acil cerrahi vakalarında prognostik değildi.

Beyaz küre sayısının araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde ise yine çeşitli sonuçların elde edildiği görülmektedir. Waheed ve ark. yaptığı çalışmalarda beyaz küre sayısındaki artış ile mortalite arasında ilişki bulunmuşken bazı çalışmalarda da beyaz küre sayısının mortalite belirteci olmadığı belirtilmiştir (29-31). Bizim çalışmamızda da hastaların yoğun bakıma yatışında bakılan beyaz küre sayısı ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

Serum albümin konsantrasyonu akut ve kronik hastalık durumlarında değişiklik göstermektedir, bu değişikliğin incelendiği çalışmalarda serum albümin konsantrasyonunun mortaliteyle ters orantılı olduğu bildirilmiş (31,32). Uluöz ve ark. serum albümin konsantrasyonunun mortaliteyi öngörmedeki etkinliğini inceledikleri çalışmada da düşük serum albümin düzeyinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). Biz de cerrahi ve medikal nedenlerle yoğun bakıma kabul edilen hasta gruplarında serum albümin konsantrasyonunun mortaliteyle ilişkisini değerlendirdiğimizde medikal nedenlerle yoğun bakıma kabul edilen hastalarda düşük albümin düzeyinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu saptadık.

Bu çalışma ile CRP ve prokalsitonin yüksekliğinin ve düşük serum albümin düzeyinin erken mortalite tahmininde iyi bir belirteç olabileceğini belirledik. Elektif cerrahi hasta grubunda yüksek CRP ve prokalsitonin düzeyinin; medikal hasta grubunda yüksek CRP ve düşük albümin düzeyinin APACHE II skoru ile birlikte değerlendirildiğinde daha yüksek olasılıkla mortalite tahminini yapabileceğini düşünmekteyiz. Acil cerrahi grubunda ise bu

laboratuvar değerlerinin mortalite tahminindeki belirleyici rolünün daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarla araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültes Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 07.07.2017, sayı no: 66.

KAYNAKLAR

1. Cavalazzi R, Marik PE, Hirani A, Pachinburavan M, Vasu TS, Leiby BE. Association between time of admission to the ICU and mortality: a systematic review and metaanalysis. Chest. 2010;138(1):68-75.
2. Kara İ, Altınsoy S, Gök U, Onur A, Sasıbabıccı R. Factors effecting the mortality of patients hospitalized with nontraumatic reasons in general intensive care unit of state hospital. Yogan Bakım Derg. 2015;68(3):70-7.
3. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. Crit Care Med. 2005;33(6):1266-71.
4. Detsky AS, Stricker SC, Mulley AG, Thibault GE. Prognosis, survival, and the expenditure of hospital resources for patients in an intensive-care unit. NEJM. 1981;305(12):667-72.
5. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critical ill. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 2008;8(5):181-5.

6. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
7. Brunkhorst FU, Heinz Z, Forycki. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998;24(8):888-9.
8. Meisner M. Procalcitonin (PCT), A New, Innovative Infection Parameter, Biochemical and Clinical Aspects. 3rd ed. New York. Thieme Medical Publishing Group, 2000.
9. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *CHEST.* 2003;123(6):2043-9.
10. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest.* 1997;79(6):1635-41.
11. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med.* 2002;30(3):529-35.
12. Adıyaman E, Tokur ME, Bal ZM, Gökmen AN, Koca U. Anestezi yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilen travma hastalarının retrospektif değerlendirilmesi. *J Turc Soc Intens Care.* 2019;17(3):146-53.
13. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):206-17.
14. Goldhill DR, Sumner A. Outcome of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Crit Care Med.* 1998;26(8):1337-45.
15. Waheed U, Williams P, Brett S, Baldock G, Soni N. White cell count and intensive care unit outcome. *Anaesthesia* 2003;58(2):180-3.
16. Uysal N, Gündoğdu N, Börekçi Ş, Dikensoy Ö, Bayram N, Uyar M et al. Prognosis of patients in a medical intensive care unit of a tertiary care centre. *Yoğun Bakım Derg.* 2010;1(1):1-5.
17. Colpan A, Akıncı E, Erbay A, Balaban N, Bodur H. Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units. A prospective study from a referral hospital in Turkey. *Am J Infect Control.* 2005;33(1):42-7.
18. Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21(1):4-8.
19. Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Comparison of clinical assessment with APACHE II for predicting mortality risk in patients admitted to a medical intensive care unit. *JAMA.* 1998;260(12):1739-42.
20. Appelgren P, Hellström I, Weitzberg E, Söderlund V, Bindeslev L, Ransjö U. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(6):710-9.
21. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation. A 28-day international study. *JAMA* 2002;287(3):345-55.
22. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM. C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit. *Med Intensiva.* 2008;32(9):424-30.
23. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C et al. C-reactive protein level scores relate with mortality and organ failure in critically ill patients. *CHEST.* 2003;123(6):2043-9.

24. Pettilä V, Pentti J, Pettilä M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30(2):271-75.
25. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, de Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porras-Ballesteros JA. Serum C-reactive protein as a marker of outcome and infection in critical care patients. *Med Clin (Barc).* 2005;125(20):761-65.
26. Mäkelä JT, Klintrup K, Takala H, Rautio T. The role of C-reactive protein in prediction of theseverity of acute diverticulitis in an emergency unit. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(5):536-41.
27. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva.* 2012;36(3):177-84.
28. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2596-602.
29. Waheed U, Williams P, Brett S, Baldock G, Soni N. White cell count and intensive care unit outcome. *Anaesthesia* 2003;58(2):180-2.
30. Weitkamp JH, Stüber F, Bartmann P. Pilot study assessing TNF gene polymorphism as a prognostic marker for disease progression in neonates with sepsis. *Infection.* 2000;28(2):92-6.
31. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):693-703.
32. Uluöz HO, Sebe A, Ay MO, Topal Y, Açıklım A, Gülen M, Acehan S. The relationship between inflammatory reagents and mortality in patients over the age of 55 hospitalised in the internal medicine intensive care unit from the emergency service. *JAEM.* 2013;12(1):13-8.

SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYON DEĞERİNİN KORONER ARTER ÇAPLARI İLE İLİŞKİSİNİN ÇOK KESİTLİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of the Relationship between Left Ventricular Ejection Fraction Value and Coronary Artery Diameters by Multi-Slice Computed Tomography

Hasan GÜNDOĞDU^{1*} , Sibel AYDIN AKSU² , Mehmet Masum ŞİMŞEK³ 

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji A.D., RİZE, TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune SUAM, Radyoloji Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

³Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji A.D., İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) koroner arter anatomisini ve kardiyak morfolojiyi iyi bir şekilde değerlendirmekle beraber sol ventrikül fonksiyonlarının güvenilir ve doğru şekilde hesaplanmasını da sağlamaktadır. Bu çalışmada amacımız, fonksiyonel değerlerden olan ejeksiyon fraksiyon (EF) ile koroner arter çapları arasında ilişkinin varlığını ve derecesini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Ocak 2015-Eylül 2015 tarihleri arasında ÇKBT tetkiki yapılan 36 hasta (25 erkek, 11 kadın) retrospektif olarak incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), interventriküler septal kalınlık, sol ana koroner arter (LMA), sol ön inen arter (LAD), sirkümfleks (Cx) arter proksimal kesim çapları, sol ventrikül end diastolik volüm (EDV), sol ventrikül end sistolik volüm (ESV), sol ventrikül EF değerleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil olan hastaların yaşları ortalama (minimum- maksimum) 45 yıl (29-60 yıl) idi. Çalışmamızda LMA çapı 4.02 ± 0.54 mm, LAD çapı 3.47 ± 0.53 mm, Cx arter çapı 2.97 ± 0.48 mm olarak ölçüldü. Interventriküler septal kalınlık ortalama 10.80 ± 1.65 mm idi. EDV değerleri ortalama 153.89 ± 23.00 ml, ESV değerleri ortalama 64.29 ± 11.64 ml, EF (%) ortalama 57.95 ± 4.87 olarak hesaplandı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve VKİ ölçümleri ile EF (%) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$).

Hastaların LMA, LAD ve Cx arter çapları ile EF (%) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). EDV, ESV değerleri ile koroner arterlerin çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Ayrıca interventriküler septal kalınlık ile EF (%) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç: ÇKBT, koroner arterlerin patolojileri, varyasyonlarının tanısı ve kalbin morfolojisinin değerlendirilebilmesi için önemli bir tekniktir. Ayrıca EDV, ESV, EF (%) değerleri gibi fonksiyonlarının kantitatif ölçümüne olanak sağlar. Koroner arter çapları ile kardiyak fonksiyonlar arasında koroner arter patolojisi olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildir.

Anahtar Kelimeler: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi, koroner arter, ejeksiyon fraksiyonu

Objective: Multi-slice Computed Tomography (MSCT) provides a reliable and accurate calculation of left ventricular functions, as well as evaluating coronary artery anatomy and cardiac morphology. Our aim is to investigate the existence and degree of the relationship between the functional values of ejection fraction (EF) and coronary artery diameters.

Material and Methods: Thirty-six patients (25 men, 11 women) who underwent MSCT examination between January 2015 and September 2015 were retrospectively analyzed.

Age, gender, body mass index (BMI), interventricular septal thickness, left main coronary artery (LMA), left anterior descending artery (LAD), circumflex artery (Cx) proximal segment diameters, left ventricular end diastolic volume (EDV), left ventricular end systolic volume (ESV), left ventricular EF values were examined.

Results: The mean age of the patients included in our study was 45 (29-60). LMA, LAD and Cx artery diameters and interventricular septum thickness were 4.02 ± 0.54 mm, 3.47 ± 0.53 mm, 2.97 ± 0.48 mm, 10.80 ± 1.65 mm, respectively. The mean EDV, ESV, EF values were calculated as 153.89 ± 23.00 ml, 64.29 ± 11.64 ml, 57.95 ± 4.87 , respectively. There was no statistically significant relationship between the age, gender, height, weight and BMI measurements of the patients and EF (%) measurements ($p > 0.05$).

There was no statistically significant relationship between the LMA, LAD, Cx diameters and interventricular septal thickness with EF (%) measurements of the patients ($p > 0.05$). There was no statistically significant relationship between EDV, ESV values and the diameter of the coronary arteries ($p > 0.05$).

Conclusion: MSCT is an important technique for diagnosing the pathologies and variations of coronary arteries and evaluating the morphology of the heart. It also enables quantitative measurement of functions such as EDV, ESV, EF (%) values.

There is no statistically significant relationship between coronary artery diameters and cardiac functions in patients without coronary artery pathology.

Keywords: Multi-slice computed tomography, coronary artery, ejection fraction



Yazışma Adresi / Correspondence:

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Tel / Phone: +90 533 6848294

Geliş Tarihi / Received: 17.12.2020

Dr. Hasan GÜNDOĞDU

Radyoloji Bölümü, RİZE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: drhasangundogdu@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 25.01.2021

GİRİŞ

Koroner arter çapları sağlıklı bireylerde değişkenlik göstermektedir (1). Koroner arter hastalığı (KAH) özellikle gelişmiş ülkelerdeki morbidite ve mortalite nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (2). Koroner arter hastalarında sol ventrikülün fonksiyonun ve hacimlerinin değerlendirilmesi önemli olup, klinik tanı, risk kademesinin belirlenmesi ve prognozun öngörülmesi için değerli tanısal ve prognostik belirteçtir (3).

Sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş koroner arter hastalarında artan kardiyovasküler mortalite ve morbidite nedeniyle, sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve takibi önem kazanmaktadır (4). Önceki alışmalar, miyokardiyal kitlenin artmasının, proksimal koroner arter kesit alanının genişlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca vaskülarize miyokardiyum miktarı, besleyen proksimal koroner arterin boyutu ile ilişkili görünmektedir (1,5).

Sol ventrikül performansının kantitatif ve kalitatif değerlendirilmesinde invazif ve noninvazif görüntüleme yöntemleri bulunmaktadır: İki ve üç boyutlu ekokardiyografi (2D ve 3D EKO), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT), elektrokardiyografi (EKG) tetiklemeli tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi ve kateter anjiyografi en sık kullanılanlardır (6,7).

EKO, yaygın, ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Ancak operatör bağımlı ve bazı olgularda akustik penceresi sınırlı olduğundan istenilen kalitede görüntüler elde edilemeyebilir (8). Kardiyak MRG, sol ventrikül fonksiyon değerlendirilmesinde klinik olarak altın standart olup pahalı ve zaman alıcıdır (9).

ÇKBT, tarama süresi, uzaysal ve zamansal çözünürlükteki sürekli gelişmeler sonucu KAH saptanmasında mükemmel görüntü kalitesi ve tanısal doğruluk sağlanmışır. Aterosklerotik plakların görüntülenmesini ve stenozun tam olarak

derecelendirilmesi ile birlikte sol ventrikül fonksiyon ve hacimlerinin değerlendirilmesine olarak sağlamaktadır (10-13).

Kardiyak fonksiyon ve hacimlerin ÇKBT ile doğru değerlendirilmesi KAH olgularında klinik değerlendirmeye katkı sağlamaktadır (14).

Koroner arterlerin çaplarını değerlendirmek için noninvazif anjiyografik BT teknikleri mevcut olmasına rağmen, bu konu ile ilgili BT alışması literatürde sınırlıdır. Bu çalışmada amacımız sol ventrikül fonksiyon ve hacimlerinin sol ana koroner arter (LMA), sol ön inen arter (LAD), sirkümfleks (Cx) arterlerin çaplarıyla ilişkisinin varlığını ve uyumlarını ÇKBT ile araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2015-Eylül 2015 tarihleri arasında KAH ya da miyokardiyal hasar düşünölen, ÇKBT ile anjiyografik değerlendirilme amacıyla başvuran hastaların sonuçları incelenmiştir. Çalışma için yerel etik kurul onayı ve kurum onayı alındı (Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul, tarih: 27.07.2020, sayı no: HNEAH-KAEK 2020/147). Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı.

Perkütan koroner girişim geçirenler, koroner by-pass greft cerrahisi yapılanlar, miyokard infarktüs öyküsü, atriyal fibrilasyon veya diğer kardiyak aritmileri olanlar, kardiyomyopatisi, kardiyomegalisi ve kapak hastalığı olanlar, 18 yaş altındakiler, gebeler veya laktasyonda olanlar, 15 sn nefes tutamayanlar ve ÇKBT'de koroner arterlerinde oklüzif-non oklüzif plağı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara herhangi bir işlemler yapılmadan işlemler ayrıntılı anlatıldı ve yazılı onamları alındı. İşlemler öncesinde üre, kreatinin seviyeleri, BT anjiyografi işlemleri için mutlak veya göreceli kontrendikasyonlar kontrol edildi.

Çalışmaya 41 hasta dâhil edildi. 2 olgu sol inen arterde myokardiyal köprüleşme ve 3 olgu ramus intermedius varyasyonu nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiş olup çalışma 25'i erkek, 11 kadın toplam 36 olgu ile yapıldı.

Tüm hastalara, Bilgisayarlı Tomografi Ünitesinde 128 dedektörlü BT sistemi (GE, Optima CT660, USA) ile çekim gerçekleştirildi. Cihazın teknik parametreleri; etkin tüp akımı hastanın boyutlarına bağlı olarak 200 mA veya 490 mA, dedektör kolimasyonu: 128x 0,625 mm, gantry rotasyon süresi: 40 ms, voltaj: 120 kV şeklinde oluşturuldu.

Pitch, kalp hızına göre cihaz tarafından otomatik olarak ayarlandı. Görüntüler retrospektif EKG tetikleme kullanılarak elde edildi. Hastaların işlem öncesinde dört saat aç kalması istendi. Hastalara işlem masasına alınmadan önce nefes tutma egzersizleri yaptırıldı. Tetkik öncesinde antekübital venlerden 20 G intravenöz damar yolu açıldı, EKG bağlanarak kalp hızları ve ritimleri kontrol edildi.

Hastalar supin pozisyonda kalp gantrinin merkezinde olacak şekilde masanın sağına doğru yatırıldı. EKG monitorizasyonu yapıldı. Kalp hızı 70 atım/dakikanın üzerinde olan 14 olguya olası bir kontrendikasyon durumu sorgulanıp dışlanarak IV 5 mg/5ml beta blokör iki doza kadar uygulandı.

Tüm BT taramaları kraniyokaudal yönde yapılmıştır. Görüntüler nefes aldrılıp tutturularak alınmıştır. Skenogram alınmasını takiben çıkan aorta düzeyinden geçen bir kesit alınarak bolus izleme yöntemi (SureStart, GE Medical Systems) ile ROI asendan aortaya yerleştirildi. Yüksek iyot konsantrasyonu olan noniyonik kontrast maddeler kullanılarak daha çok sağ ön kol venlerinden önce 70 cc kontrast madde ve arkasından 30 cc salin (%0,9 izotonik NaCl özeltilisi) 5 mL/s akım hızında çift başlı pompa enjektör (Missouri, Ulrich, Almanya) ile bolus tarzında verilmiştir. Kontrast madde dansitesi çıkan aortada ROI 200 HU eşik değere ulaştıktan sonra veri toplanmaya başlanmıştır. Tetkik süresi yaklaşık 6-7 saniye idi.

Olguların işlem sırasında aldıkları radyasyon miktarı yaklaşık 8-15 mSv arasında hesaplanmıştır. Tüm BT anjiyografi tetkikleri komplikasyonsuz olarak tamamlanmıştır.

Görüntü Analizleri

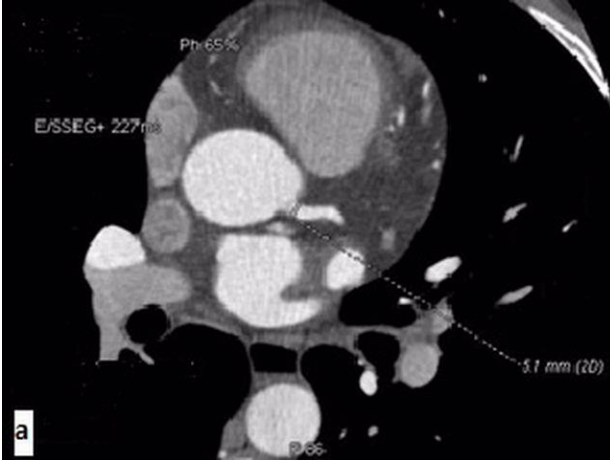
İşlem sonrası çalışma istasyonu (GE Healthcare– Advantage Workstation 4.2) kullanılarak çok düzlemli görüntüler yeniden oluşturulmuştur. Elde edilen ham veri 512x512 piksellik bir matrikste, kesit kalınlığı 0,625 mm, yeniden yapılandırma artışı 0,3 mm olacak şekilde 20 ayrı fazda R–R aralığının tümü boyunca %10 basamaklarla yeniden yapılandırılmıştır. Kalbin 4 oda, 2 oda ve kısa aks planlarındaki %0–%90 fazlardaki sine görüntüleri değerlendirilmiştir.

Kardiyak işlevsel analiz yazılımı (CFA software, Vital Images) kullanılarak endokardiyal konturlar otomatik olarak belirlenmiştir. Sol ventrikül uzun aksında düzeltmeler yapılarak mitral kapak ve apeks arasındaki sol ventrikül alanı işaretleli ve yeniden hesaplamalar yapılmıştır. Kalp siklusu süresince elde edilmiş 20 faz incelenerek sistol sonu ve diyastol sonu fazlar kontrol edilerek düzeltmeleri yapılmıştır. Hatalı izimler elle düzeltilmiştir. Papiller kaslar sol ventrikül boşluğuna dâhil olarak kabul edilmiştir. Bu işlemlerden sonra ejeksiyon fraksiyon (EF) (%), sol ventrikül end diyastolik volüm (EDV), sol ventrikül end sistolik volüm (ESV), değerleri elde olunmuştur (Şekil 1). Elde olunan tüm görüntüler; biri 20 yıllık, diğer 4 yıllık koroner BT anjiyografi deneyimi olan 2 gözlemci tarafından analiz edildi.

LMA, LAD ve Cx arter koroner analiz programı aracılığıyla ortaya konuldu. Vasküler yapılar oto koroner analiz programı ile proksimal kesimlerinde çapları en geniş yerinden olacak şekilde ölçüldü (Şekil 2). İnterventriküler septum, kısa aks planları üzerinden midkardiyak düzeyde en kalın olduğu yerden ölçüldü.

Sol ventrikül fonksiyon analizi ve ilgili koroner arter çaplarının analizi-ölçülmesinden sonra aralarında

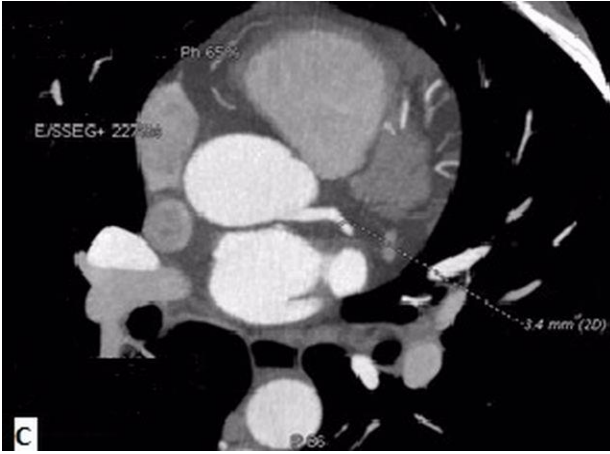
ilişkinin varlığı ve birbirlerine uyumları değerlendirildi.



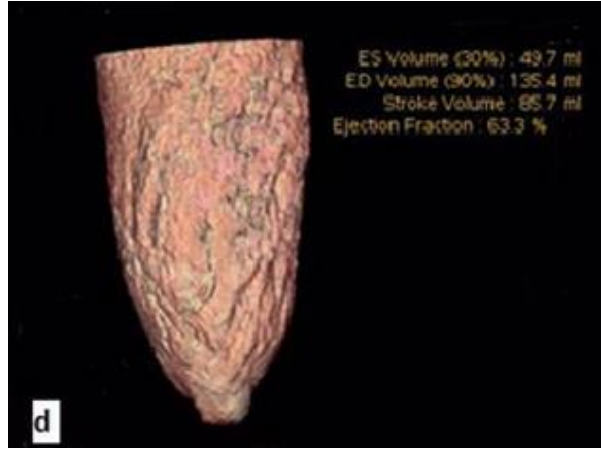
Şekil 1a



Şekil 1b



Şekil 1c



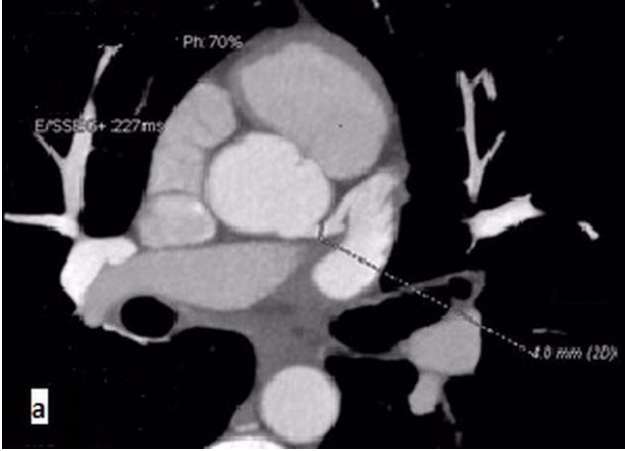
Şekil 1d

Şekil 1: ÇKB T'de koroner arterlerde aterosklerotik plak formasyonları izlenmeyen 36 yaşında erkek hastanın a) Sol ana koroner çapı 5.1mm, b) sol ön inen arter çapı 4.9 mm, c) sirkümfleks arter çapı 3.4mm ölçüldü. d) ÇKB T ile yapılan sol ventrikül fonksiyon ölçümlerinde sırasıyla EF %60.3, EDV 175.1 ml, ESV 69.5 ml hesaplandı.

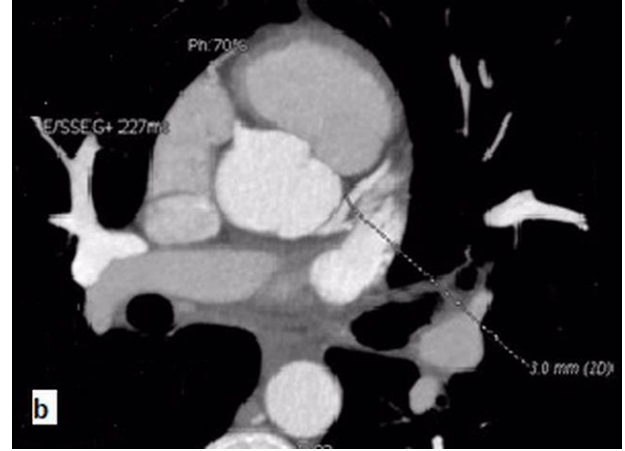
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım göstermeyen niceliksel

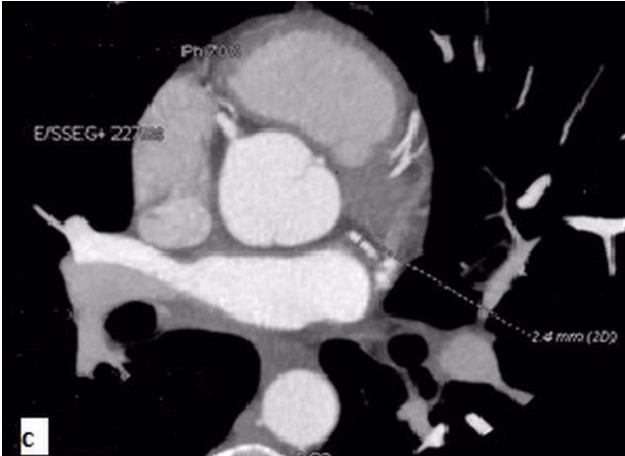
verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.



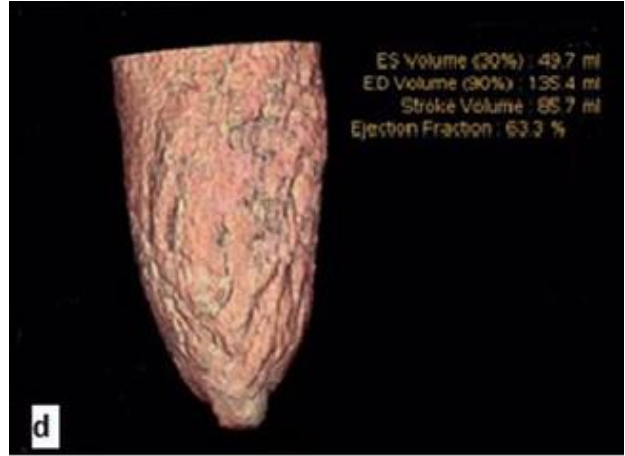
Şekil 2a



Şekil 2b



Şekil 2c



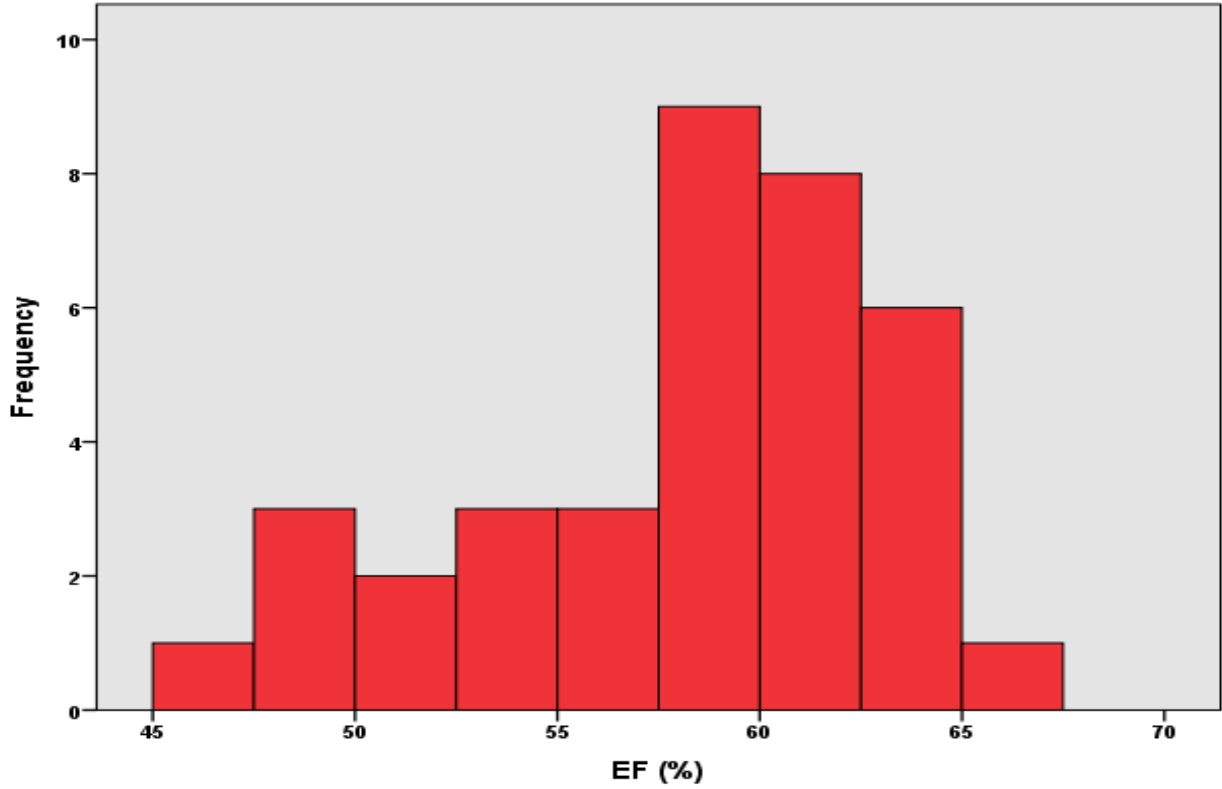
Şekil 2d

Şekil 2: ÇKBT’de koroner arterlerde aterosklerotik plak formasyonları izlenmeyen 30 yaşında erkek hastanın a) Sol ana koroner çapı 4 mm, b) sol ön inen arter çapı 3 mm, c) sirkümfleks arter çapı 2.4 mm ölçüldü. d) ÇKBT ile yapılan sol ventrikül fonksiyon ölçümlerinde sırasıyla EF %63.3, EDV 135.4 ml, ESV 49.7 ml hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmamızda 41 hastadan 5’inde koroner arter varyasyonu mevcuttu. Çalışmamıza dahil olan 36 hastanın ortalama yaşı (minimum-maksimum) 45,22±10,12 yıl (29-60 yıl) idi. Hastaların boy uzunlukları ortalama 1.70±0.06 m (1.58-1.85 m); kilo ölçümleri ortalama 82.50±7.10 kg (68-98 kg) idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ise ortalama 28.39±2.61 kg/m² (24.16 ile 34.72 kg/m²) olarak hesaplandı (Tablo 1).

Çalışmamızda 36 hastadan 29’unda (%80,5) sağ dominansi, 3’ünde (%8,3) sol dominansi, 4’ünde (%12) kodominansi mevcuttu. 41 hastanın 3’ünde (%7,3) ramus intermedius, 2’sinde (%5) miyokardiyal köprüleşme varyasyonu saptadık. Çalışmamızda LMA apı 4.02±0.54 mm, LAD apı 3.47±0.53 mm, Cx arter çapı 2.97±0.48 mm olarak ölçüldü. İnterventriküler septal kalınlık ortalama 10.80±1.65 mm idi. EDV değerleri ortalama 153.89±23.00 ml, ESV değerleri ortalama 64.29±11.64 ml idi. EF (%) değerleri ortalama %57.95±4.87 olarak hesaplandı (Şekil 3).



Şekil 3: Ejeksiyon fraksiyon ölçümlerinin dağılımı

Hastaların yaşları ve cinsiyetleri ile EF (%) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Olguların boy uzunlukları, kilo ölçümleri ve VKİ ölçümleri ile EF (%) ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 1: Demografik Özelliklerin Dağılımı

	Min-Mak	Ort±SS
Yaş (yıl)	29-62	45.22±10.12
Boy (m)	1.58-1.85	1.70±0.06
Kilo (kg)	68-98	82.50±7.10
VKİ (kg/m ²)	24.16-34.72	28.39±2.61
	n	%
Cinsiyet Kadın	11	30.6
Erkek	25	69.4

VKİ: Vücut kitle indeksi, SS: Standart sapma

Hastaların LMA, LAD ve Cx ile EF (%) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). EDV, ESV değerleri ile koroner arterlerin çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca interventriküler septal kalınlık ile EF (%) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Toplumun sağlıklı bireylerinde koroner arter çapları değişkenlik göstermektedir. Normal koroner arter çaplarının referans değerlerini ve cins, yaş, koroner arter dominansı, VKİ, vücut ağırlığı, sol ventrikül hipertrofisi, etnik ve ırksal faktörlerle ilişkisini

inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmış ancak ÇKBT ile yapılan çalışma literatürde sınırlıdır (5).

ÇKBT, koroner arterlerin anatomisi, plak varlığı, stenoz varlığı ve derecesi gibi patolojilerin değerlendirilmesine ek olarak kardiyak volümlerin üç boyutlu hesaplanmasına olanak sağlamaktadır. Retrospektif EKG tetikleme ile kalp odacıklarının morfolojileri, sol ve sağ ventrikül EF ve miyokard duvar kalınlıkları sistol sonu ve diyastol sonu volümleri elde edilebilir. Yapılan çalışmalarda ÇKBT ile elde edilen sol ventrikül fonksiyon parametrelerinin sine MRG sonuçları ile oldukça uyumlu olduğu gösterilmiştir (15,16).

Çalışmamızda farklı yaş ve özelliklere sahip koroner arterlerinde anlamlı stenozu olmayan olgularda sol ventrikülü besleyen koroner arterlerin en geniş çaplarıyla sol ventrikül end diyastolik, end sistolik ve EF değerleri arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Sol ventrikülün inferolateral bölümüne kan sağlayan arter dominansi kavramı ile ilgilidir. Genellikle dominant arter arka inen arterdir. Bununla birlikte kodominans konusunda literatürde belirgin bir fikir birliği yoktur ve bazı yazarlar, arka inen arter ve arka sol ventrikül dallarının birlikte arka septumun inferolateral bölümünün beslenmesinin dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir (17,18). Kayan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağ dominansi, sol dominansi ve kodominansi oranını sırasıyla %80.7, %8.4 ve %10.8 bulmuşlardır (15). Çalışmamızda 36 hastadan 29'ünde (%80,5) sağ dominansi, 3'ünde (%8,3) sol dominansi, 4'ünde (%12) kodominansi saptadık.

Koroner arter anomalisi tanısında ÇKBT'nin spesifite ve sensitivitesi bir çalışmada %100 olarak belirtilmiştir (19). Yeşildağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner arter anomali oranı %60 olup çalışmamızda hastaların %12'sinde koroner arter anomalisi saptadık (20). Sol ana koroner arterde sık görülen varyasyonlardan biri de LAD ve CX arasında ramus

medianus olarak isimlendirilen bir dal vermesidir. Kayan ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %30.12'sinde ramus intermedius mevcuttu (21). Çalışmamızda 41 hastadan %7.3'ünde ramus intermedius varyasyonu saptadık. Miyokardial köprüleşme, koroner arterlerin epikardial seyirin dışında miyokard içerisine girip seyir göstermesi olup genellikle asemptomatiktir. Cademartiri F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada miyokardiyal köprüleşme oranı %9.8 iken, çalışmamızda hastaların %5'inde miyokardiyal köprüleşme izlendi (22). Çalışmamızda hasta popülasyonumuzun daha spesifik olması nedeniyle bu farklılığın ortaya çıktığını düşünüyöruz.

Dodge ve arkadaşlarının çalışmasında, sol ana koroner arter çapının ortalama uzunluğu 4.4±0.4 mm, sol ön inen koroner arter 3.6±0.4 mm ve Cx arter 3,4±0.5 mm olarak bildirilmiştir (5). Çalışmamızda sol ana koroner arter çapını 4.02±0.54 mm, sol ön inen arter çapını 3.47±0.53 mm, Cx arter çapını 2.97±0.48 mm olarak saptadık.

Sol ventrikül EF, diyastol sonunda ventriküldeki kan hacmiyle ilişkili olarak sistolde atılan sol ventrikül hacminin fraksiyonu olup %50-70 aralığı normal kabul edilir (23). Ortalama EF (%) değerleri, Sugeng ve arkadaşlarının çalışmasında %64.7±5.9, Vugar H. ve arkadaşlarının çalışmasında %66.6±6.5 olarak bildirilmiş olup çalışmamızda 57.95±4.87 idi (24,25).

Sugeng ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama ESV değerleri 41.6±14.5 ml olarak bildirilmiş olup çalışmamızda ortalama ESV değerlerimiz 64.29±11.64 ml idi (24). Tipik olarak kardiyak döngünün 20 fazında yeniden yapılandırılmış reformat ÇKBT verilerinin göreceli olarak düşük zamansal çözünürlüğünün sol ventrikül hacimlerinin fazla tahminine neden olabileceği daha önce tanımlanmıştır (26). Vulgar H. ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama EDV değerleri 122.0±26 ml olarak bildirilmiş olup çalışmamızda ise ortalama EDV değerleri 153.89±23 ml idi (25). Çalışmamızın tek merkezli olması, sınırlı sayıda hasta

ile yapılması ve retrospektif tasarımı başlıca kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, ÇKBT koroner arter anatomisini iyi bir şekilde değerlendirmekle beraber sol ventrikül fonksiyonlarının güvenilir ve doğru şekilde hesaplanmasını sağlar. Sol ventrikülü besleyen koroner arterlerde oklüzif-non oklüzif plağı ve myokardiyal hasarı olmayan hasta grubunda EF (%) değerleri ile koroner arterlerin çaplarıyla arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Koroner arterlerin çaplarındaki farklılık fonksiyonel durum ile korele değildir. Koroner arter çapları ölçülen hastaların takip incelemelerinde koroner arterlerinde ortaya çıkan değişiklikler ile sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendiren uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler. Yazarlar yayın için onay aldıklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi / kuruluş yoktur.

Etik Kurul Onam: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 27.07.2020, sayı no: HNEAH-KAEK 2020/147.

KAYNAKLAR

1. Leung WH, Stadius ML, Alderman EL. Determinants of normal coronary artery dimensions in humans. *Circulation*. 1991;84(6):2294-306.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4th ed. Philadelphia. Saunders, 1992;1106-22.
3. Roberts WT, Bax JJ, Davies LC. Cardiac CT and CT coronary angiography: technology and application. *Heart*. 2008;94(6):781-92.
4. Plazzuoli A, Cademartini F, Geleijnse ML, Meijboom B, Pugliese F, Osama S et al. Left ventricular remodelling and systolic function measurement with 64 multi-slice computed tomography versus second harmonic echocardiography in patients with coronary artery disease: A double blind study. *Eur J Radio*. 2008;73(1):82-8.
5. Dodge JT, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*. 1992;86(1):232-46.
6. Vourvouri EC, Poldermans D, Bax JJ, Sianos G, Sozzi FB, Schinkel AF et al. Evaluation of left ventricular function and volumes in patients with ischaemic cardiomyopathy: Gated single photon emission computed tomography versus two-dimensional echocardiography. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(1):1610-5.
7. Van der Wall EE, Vliegen HW, De Roos A, Brusckhe AV. Magnetic resonance imaging in coronary artery disease. *Circulation*. 1995;92(9):2723-39.
8. Arai K, Hozumi T, Matsumura Y, Sugioka K, Takemoto Y, Yamagishi H et al. Accuracy of measurement of left ventricular volume and ejection fraction by new real time three-dimensional echocardiography in patients with wall motion abnormalities secondary to myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94(5):552-8.
9. Keenan NG, Pennell DJ. CMR of ventricular function. *Echocardiography*. 2007;24(2):185-93.
10. Juergens KU, Grude M, Maintz D, Fallenberg EM, Wichter T, Heindel W et al. Multi-detector row CT of left ventricular function with dedicated analysis software versus MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2004;230(2):403-10.
11. Schuijff JD, Beck T, Burgstahler C, Wouter Jukema J, Dirksen MS, De Roos A et al. Differences in

- plaque composition and distribution in stable coronary artery disease versus acute coronary syndromes; non-invasive evaluation with multi-slice computed tomography. *Acute Cardiac Care*. 2007;9(1):48–53.
12. Liu YC, Sun Z, Tsay PK, Chan T, Hsieh IC, Chen CC et al. Significance of coronary calcification for prediction of coronary artery disease and cardiac events based on 64-slice coronary computed tomography angiography. *Biomed Research International*. 2013;2013(1):1-9.
13. Dewey M, Muller M, Teige F, Hamm B. Evaluation of a semiautomatic software tool for left ventricular function analysis with 16-slice computed tomography. *Eur Radiol*. 2006;16(2):25-31.
14. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76(1):44–51.
15. Standring S. *Gray’s Anatomy*. 40th ed. Spain. Churchill Livingstone, Elsevier, 2008.
16. Juergens KU, Grude M, Fallenberg EM, Opitz C, Whicter T, Heindel W et al. Using ECG-gated multidetector CT to evaluate global left ventricular myocardial function in patients with coronary artery disease. *AJR*. 2002;179(6):1545–50.
17. Koşar P, Ergun E, Oztürk C, Koşar U. Anatomic variations and anomalies of the coronary arteries: 64-slice CT angiographic appearance. *Diagn Interv Radiol*. 2009;15(4):275-83.
18. Patel S. Normal and anomalous anatomy of the coronary arteries. *Semin Roentgenol* 2008;43(2):100-12.
19. Schmitt R, Froehner S, Brunn J, Wagner M, Brunner H, Cherevatyy O et al. Congenital anomalies of the coronary arteries: imaging with contrast enhanced, multidetector computed tomography. *Eur Radiol*. 2005;15(6):1110-21.
20. Yeşildağ A, Munduz M, Kayan M, Köroğlu M, Özden A. Koroner arter hastalıklarının belirlenmesinde 128-çok kesitli BT'nin değeri. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2010;17(4):5-8.
21. Kayan M, Yavuz T, Munduz M, Türker Y, Yeşildağ A, Etlı M et al. Evaluation of coronary artery anomalies using 128-Slice computed tomography. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2012;20(3):480-7.
22. Cademartiri F, La Grutta L, Malagò R, Alberghina F, Meijboom WB, Pugliese F et al. Prevalence of anatomical variants and coronary anomalies in 543 consecutive patients studied with 64-slice CT coronary angiography. *Eur Radiol*. 2008;18(1):781-91.
23. Jovin IS, Ebisu K, Liu YH, Finta LA, Oprea AD, Brandt CA et al. Left ventricular ejection fraction and left ventricular end-diastolic volume in patients with diastolic dysfunction. *Congest Heart Fail*. 2013;19(3):130-4.
24. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Johannes N, Christian E, Regina SM et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation*. 2006;114(4):654-61.
25. Vulgar H. Sol ventrikül fonksiyonunun çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi ve bulguların 3 boyutlu ekokardiyografi ile karşılaştırılması. *Radyoloji tezi*. GATA Tıp Fakültesi. 2011;36-9.
26. Salm LP, Schuijf JD, Lamb HJ, Vliegen HW, Jukema JW, Joemai R et al. Global and regional left ventricular function assessment with 16-detector row CT: comparison with echocardiography and cardiovascular magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr*. 2005;7 (4):308-14.

NÖTROFİL VE LENFOSİT DEĞERLERİNİN AKUT KOLESİSTİT TANISINDAKİ YERİ

The Role of Neutrophil and Lymphocyte Values in the Diagnosis of Acute Cholecystitis

Tayfun BİLGİÇ^{1*} , Ersan ÖZKARDEŞLER² , Ali SÜRMEİOĞLU³ 

¹Nişantaşı Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Programı, İSTANBUL, TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune EAH, Genel Cerrahi A.D., İSTANBUL, TÜRKİYE

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune EAH, Genel Cerrahi A.D., İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmada kolesistektomi geçirecek hastaların preoperatif akut kolesistit tanısında nötrofil/lenfosit oranının prediktif değerinin olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma kapsamında 2018-2020 yılları arasında akut kolesistektomi ve elektif kolesistektomi yapılan kura ile seçilen toplam 100 hasta değerlendirildi. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, operasyon yöntemi (laparoskopik veya açık), yatış süresi, operasyon öncesi son bakılan nötrofil ve lenfosit sayıları kaydedildi. Histopatolojik olarak akut kolesistit ve kolelitiazis tanısının doğrulandığı hastalar nötrofil lenfosit sayılarının oranları açısından karşılaştırılarak bu verilerin tanısal değeri ROC eğrileri ve çapraz tablolar ile belirlendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Akut kolesistektomi grubunda yer alan hastaların Nötrofil/lenfosit oranının elektif kolesistektomi grubunda yer alan hastalara göre istatistiksel olarak daha anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0.001$). Lökosit ve platelet/lenfosit oranının da benzer şekilde akut kolesistektomi yapılan hastalarda elektif kolesistektomi yapılan hastalara göre belirgin olarak daha yüksek düzeyde olduğu saptandı ($p=0.001$).

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler doğrultusunda nötrofil/lenfosit oranının akut kolesistit vakalarında prediktif değerinin olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut kolesistit, kolesistektomi, nötrofil lenfosit oranı

Objective: In this study, it was aimed to reveal whether the preoperative neutrophil-lymphocyte ratio values of the patient groups who underwent acute and elective cholecystectomy have predictive value.

Material and Methods: Within the scope of the study, patients who underwent cholecystectomy between 2018-2020 were evaluated. Age, gender, operation method (laparoscopic or open), length of stay, neutrophil and lymphocyte counts were recorded from the patients' files. Patients whose diagnosis of acute cholecystitis and cholelithiasis were confirmed histopathologically, were compared in terms of the ratio of neutrophil lymphocyte counts, and the diagnostic value of these data was determined by ROC curves and cross tables.

Results: The leukocyte and platelet lymphocyte ratio values of the patients in the acute cholecystectomy group were found to be significantly higher than the patients in the elective cholecystectomy group ($p=0.001$). Similarly, the neutrophil-lymphocyte ratio was found to be significantly higher in patients who underwent acute cholecystectomy compared to patients that underwent elective cholecystectomy ($p=0.001$).

Conclusion: In line with the data, we obtained from our study, it is seen that the neutrophil-lymphocyte ratio value is a predictive value in cases of acute cholecystitis.

Keywords: Acute cholecystitis, cholecystectomy, neutrophil and lymphocyte ratio



Yazışma Adresi / Correspondence:

Nişantaşı Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Programı, İSTANBUL, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 532 6557134

Geliş Tarihi / Received: 15.10.2020

Dr. Tayfun BİLGİÇ

E-posta / E-mail: tbilgic77@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 25.01.2021

GİRİŞ

Acil servis başvuruları arasında karın ağrısı yakınması sıklıkla görülmektedir. Bu yakınmaya sebep olabilecek durumların mortalite ve morbiditesi yüksek olan hastalıklar olması erken tanıyı önemli hale getirmektedir. Karın ağrısı şikayetine sebep olan önemli durumlardan biri akut kolesistitir (1). Akut kolesistit, sistik kanalda safra kesesi taşı nedeniyle oluşan tıkanıklık ve kesenin enflamasyonu ile sonuçlanan durumdur. Akut kolesistit tanısı almış hastaların %95 gibi büyük bir oranında safra kesesi taşının mevcut olduğu bildirilmektedir. Kalan %5'te ise taş mevcut değildir. Bu durum akut taşsız (akalküloz) kolesistit olarak isimlendirilmektedir (2).

Akut kolesistitli hastalarda özellikle sağ üst kadranda ağrı, bulantı, kusma ve ateş semptomları görülmektedir (3). Tanı için görüntüleme tekniklerinden ultrasonografi ile safra kesesi patolojilerinin tespiti yapılabilir. Bunun yanı sıra ayırıcı tanı için bilgisayarlı tomografiden (BT) de faydalanılabilir (4).

Akut kolesistitin seyri hafiften, yaşamı tehdit eder düzeye açılan bir yelpazededir. Safra kesesinde meydana gelen enflamasyonun derecesi, hastanın komorbid diğer hastalıkları, prognozu etkileyen faktörler arasındadır (5). Ayrıca ilerlemiş yaşın da mortaliteyi arttıracak bir etmen olduğu bildirilmektedir (6). Bu sebeple hastalığın tedavisinde hastaya özgü bir tedavi planının oluşturulması önem taşımaktadır.

Tam kan sayımı ile tespit edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLO) kolay ve hızlı hesaplanan bir parametredir. NLO, toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilmektedir. Elde edilen değer yüksekliği enflamasyon belirteci olarak kabul edilmektedir. NLO son zamanlarda farklı hastalıklarda etkinliği değerlendirilen önemli bir parametre haline gelmiştir (7,8). Nötrofiller doğal immüniteyi, lenfositler ise adaptif immün sistemi temsil ederken; iki değer oranı

olan NLO, immün sistemin iki kısmını da temsil etmektedir (9).

Yapılan bazı çalışmalar, NLO'nun sistemik enflamasyonda görevli IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi proenflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğunu bildirmektedir (10,11). NLO'nun çeşitli maligniteleri olan vakalarda anlamlı bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir (12-14). NLO değerindeki yüksekliğin bazı kronik hastalıklarda mortalite artışına da sebep olabileceği bildirilmiştir (15).

Bu çalışmada akut kolesistit tablosu ile acil kolesistektomi yapılan ve histopatolojik olarak akut kolesistit tanılı hastalarda preoperatif NLO'nun akut kolesistit için prediktif değerinin olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grupları

Yerel etik kurulu onayının alınmasının ardından (Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı, tarih: 14.09.2020, sayı no: 2020/188) çalışmaya başlanmıştır. Çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 2018-2020 tarihleri arasında kolesistektomi geçirmiş hastaların verileri kullanılmıştır. Çalışma grupları, söz konusu tarihler arasında opere edilen kişiler arasından kura ile akut kolesistektomi yapılmış 50 kişi (Grup 1, akut kolesistektomi grubu) ve elektif kolesistektomi yapılmış 50 kişi (Grup 2, elektif kolesistektomi grubu) seçilerek oluşturulmuştur. Solid organ kanseri veya hematolojik malignitesi olan hastalar grubun dışında tutulmuştur.

18 yaş üstünde 62 kadın ve 38 erkek olmak üzere toplam 100 kişiden elde edilen verilerle retrospektif değerlendirme yapılmıştır.

Veri Toplama

Çalışma kapsamında kolesistektomi geçirmiş hastaların dosyalarındaki kayıtlardan yaş, cinsiyet, operasyon yöntemi (laparoskopik veya açık), yatış süresi ve operasyon öncesinde alınan son NLO değeri verileri alınmıştır. Histopatolojik olarak akut kolesistit ve kolelitiazis tanısının doğrulandığı hastalar, nötrofil lenfosit sayılarının oranları açısından karşılaştırılmış ve bu verilerin tanısal değeri ROC eğrileri ve çapraz tablolar ile belirlenmiştir. Araştırma kapsamında toplanan veriler geriye dönük sağlandığı için herhangi bir tetkik yapılmamıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Windows, sürüm 22.0) programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımın test edilmesi için *Kolmogorov-Smirnov* testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için *student t* testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin belirlenmesinde standart sapma ve ortalama değerlerinden yararlanıldı. Kategorik değişkenlerin ilişkisinin belirlenmesinde *ki-kare* testi kullanıldı. Elde edilen verilerde anlamlılık ölçütü $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. NLO oranının akut ve elektif kolesistektomi ayrımındaki değerinin incelenmesi için ROC eğrisi oluşturuldu.

BULGULAR

Çalışmaya 18 yaş üstünde 50 akut kolesistektomi ve 50 elektif kolesistektomi geçirmiş hasta olmak üzere

toplam 100 kişi alındı. Katılımcıların 62 tanesi kadın ve 38 tanesi erkek cinsiyette idi. Katılımcıların yaş ortalaması akut kolesistektomi grubunda 60.92 yıl (minimum- maksimum, 23-87 yıl), elektif kolesistektomi grubunda 55.32 yıl (minimum- maksimum, 32-77 yıl) idi.

Grupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında akut kolesistektomi grubunda yer alan kişilerin yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p=0.001$) (Tablo 1). Akut kolesistektomi grubunda yer alan hastaların %46'sı ile elektif kolesistektomi grubunda yer alan hastaların %30'u erkekti ve iki ameliyat grubu içerisinde istatistiksel olarak cinsiyet değişkenine göre anlamlı ilişkiler vardı ($p=0.024$) (Tablo 1).

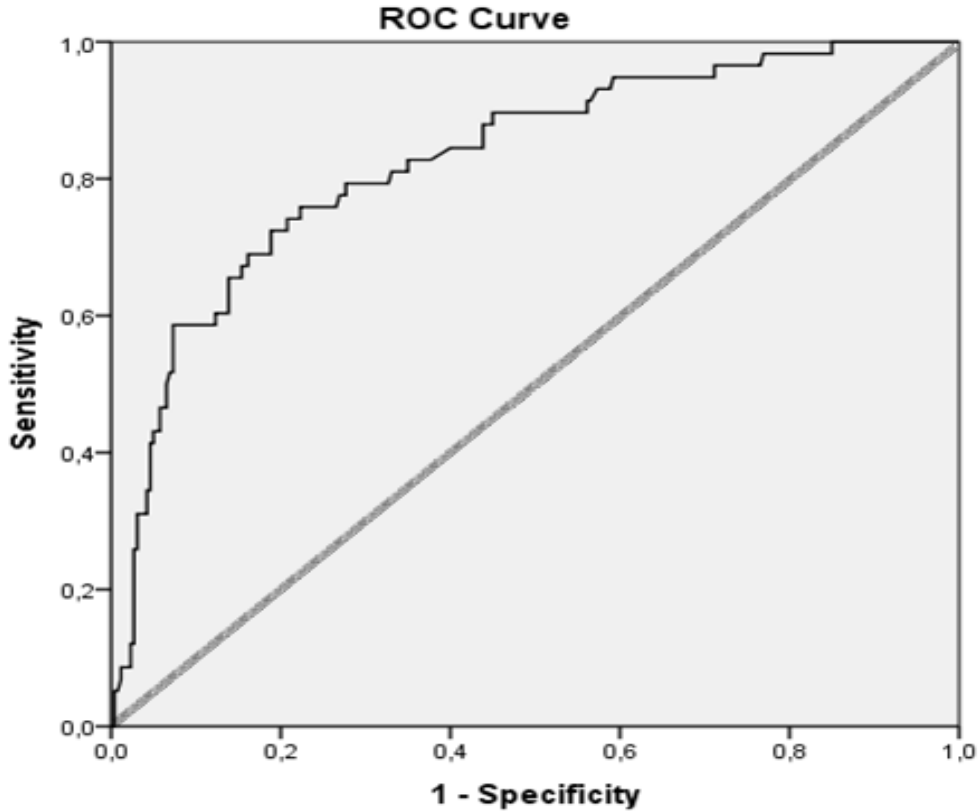
Yatış süreleri karşılaştırıldığında akut kolesistektomi grubundaki hastaların elektif kolesistektomi grubunda yer alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha uzun yatış süresine sahip olduğu görüldü ($p<0.001$). Araştırma kapsamında ameliyat türüne göre hasta grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.001$) (Tablo 1).

Akut kolesistektomi grubunda yer alan hastaların lökosit ve platelet/lenfosit oranının, elektif kolesistektomi grubunda yer alan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.001$) (Tablo 1). NLO'nun da benzer şekilde akut kolesistektomi olan hastalarda elektif kolesistektomi olan hastalara göre belirgin yüksek düzeyde olduğu saptandı ($p=0.001$) (Tablo 1, Şekil 1).

Tablo 1: Akut ve elektif kolesistektomi hastalarının yaş, cinsiyet, yatış süresi, lökosit, NLO, PLO ve ameliyat türü değerlerinin karşılaştırılması

		Gruplar				
		Grup 1 n=50	Grup 2 (n=50	p		
Yaş		60.92 ±16.47	55.32 ±10.13	t=4.214; p=0.001		
Cinsiyet (Kadın/Erkek)		27/23	35/15	x ² =3.214; p=0.024		
Yatış Süresi (Gün)		1.84±0.52	1.04±0.28	z=6.401; p=0.001		
Lökosit (/mm ³)		16.37±4	9.24±2.2	z=5.078; p=0.001		
Nötrofil/lenfosit		13.09±9.18	2.37±1.34	z=7.354; p=0.001		
Trombosit/lenfosit		212.31±10.39	118.94±39.53	z=9.318; p=0.001		
		n	%	n	%	p
Ameliyat Türü	Açık	28	56	4	8	z=2.174; p=0.287
	Laparoskopik	17	34	46	92	z=1.362; p=0.641
	Laparoskopik-Açık (Dönüşen)	5	10	0	0	z=1.078; p=0.914

Grup 1: Akut kolesistektomi, Grup 2: Elektif kolesistektomi



Şekil 1: NLO Akut kolesistit ve elektif kolesistektomi için NLO ROC eğri analizi grafiği (ROC eğrisinin altındaki alan: 0.867- [%95 CI]: p <0.01).

TARTIŞMA

Akut kolesistitte en uygun kolesistektomi zamanı tercihinin erken mi yoksa geç mi olması gerektiği konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Gruamsy ve ark.'nın gerçekleştirdiği meta analizde akut kolesistit tedavisinde mortalite ve morbidite yönünden iki teknik arasında bir fark olmadığı bildirilmektedir (16). Hastanın anatomik yapısı nedeniyle güvenli diseksiyonun mümkün olmadığı durumlarda ise laparoskopik kolesistektomiden açık yönteme geçiş gerekebilmektedir. İleri yaşın açık kolesistektomiye geçiş için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (17). Ekici ve ark.'nın yürüttükleri çalışmada da 60 yaş üstü hasta grubunda açık kolesistektomiye dönüş riskinin 60 yaş altı hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da laparoskopik kolesistektomiden açığa dönen hastalar 60 yaş üstüdür. Akut kolesistektomide açık yöntemin kullanılma oranı elektif gruba göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Ertok ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada kolelitiazis vakalarının yaş ortalamalarının akut kolesistit olgularından daha düşük olduğu saptanmıştır (19). Bizim çalışmamızda da akut kolesistektomi geçirmiş hasta grubunun yaş ortalaması, elektif kolesistektomi grubundan daha yüksek çıkmıştır. Buna bağlı olarak yaş arttıkça akut kolesistit ve enflamasyon düzeyinde artış olduğu düşünülmektedir. Cinsiyet değişkeni incelendiğinde bizim çalışmamızda kadınların akut grupta olma oranının erkeklere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olması bulgusu da literatürle uyumludur (20,21).

Tedavi planının doğru olarak gerçekleştirilmesi, kolesistektomide akut veya elektif durum tercihinin doğru yapılması için enflamasyon derecesinin doğru saptanması önem taşımaktadır. Yazıcı ve arkadaşlarının yürüttükleri çalışmada akut kolesistit vakalarının %57'sinde lökositöz yüksekliği bildirilmiştir (22).

Bizim çalışmamızda da akut kolesistektomi hasta grubunun lökosit değeri ortalaması, elektif kolesistektomi hasta grubunun ortalamasından yüksektir.

Lee ve ark. yaptıkları çalışmalarında NLO değeri yüksekliğinin akut kolesistit hastalarının tanılanmasında önemli bir veri olduğu savunmuştur (23). NLO değerinin 3 ve üzeri olduğu durumların hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi verdiğini ifade etmişlerdir. Ertok ve ark.'nın yürüttükleri çalışmada akut kolesistit vakalarında NLO değerlerinin kronik vakalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda da akut kolesistektomi grubundaki hastaların NLO değeri ortalamalarının, elektif kolesistektomi grubu ortalamasında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak akut kolesistit ve kolesistiazis olgularında enflamatuar belirteci olarak NLO değerinin yol gösterici bir parametre olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da bu yönde ve literatürle uyumlu bulgular elde edilmiştir. NLO değerinin akut kolesistit olgularında hastalığın seyri hakkında verdiği bilgilerin geliştirilmesi için yapılacak bilimsel çalışmalara gereksinim vardır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı, tarih: 14.09.2020, sayı no: 2020/188.

KAYNAKLAR

1. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1731-41.
2. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ et al. TG13 Current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):8-23.
3. Hwang H, Marsh I, Doyle J. Does ultrasonography accurately diagnose acute cholecystitis? Improving diagnostic accuracy based on a review at a regional hospital. *Can J Surg*. 2014;57(3):162-8.
4. Emet M, Eroğlu M, Aslan Ş, Öztürk G. Karın ağrısı olan hastaya yaklaşım. *Eurasian J Med*. 2007;39:136-41.
5. Papadakis M, Ambe PC, Zirngibl H. Critically ill patients with acute cholecystitis are at increased risk for extensive gallbladder inflammation. *World J Emerg Surg*. 2015;10:59.
6. Lee SW, Yang SS, Chang CS, Yeh HJ. Impact of the Tokyo guidelines on the management of patients with acute calculous cholecystitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(12):1857-61.
7. Türkmen K, Erdur FM, Özçiçek F, Özçiçek A, Akbaş EM, Özbiçer A et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2013;17(3):391-6.
8. Balta S, Demirkol S, Çelik T, Küçük U, Ünlü M, Arslan Z et al. Association between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio. *Angiology*. 2013;64(8):627-32.
9. Chandrashekara S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, Anupama KR, Renuka K. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(10):1457-67.
10. Kim YW, Kim SK, Kim CS, Kim IY, Cho MY, Kim NK. Association of serum and intratumoral cytokine profiles with tumor stage and neutrophil lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(7):3481-7.
11. Morizawa Y, Miyake M, Shimada K, Hori S, Tatsumi Y, Nakai Y et al. Correlation of immune cells and cytokines in the tumor microenvironment with elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in blood: an analysis of muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Invest*. 2018;36(7):395-405.
12. Mantovani A, Allavena P, Sica A. Kansere bağlı inflamasyon. *Doğa*. 2008;454(7203):436-44.
13. Kwon HC, Kim SH, Oh SY. Ameliyat edilebilir kolorektal kanserli hastalarda preoperatif nötrofil-lenfositin trombosit-lenfosit oranına karşı klinik önemi. *Biyobelirteçler*. 2012;17(3):216-22.
14. Zahorec R. Nötrofilin lenfosit sayılarına oranı- kritik hastalıkta hızlı ve basit bir sistemik inflamasyon ve stres parametresi. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
15. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;26:5(1):2.
16. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann AB, Fingerhut A, Catena F et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2016;11:25.
17. Fried GM, Barkun JS, Sigman HH, Joseph L, Clas D, Garzon J et al. Factors determining conversion to laparotomy in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg*. 1994;167(1):35-41.
18. Ekici U, Yılmaz S, Tatlı F. Comparative analysis of laparoscopic cholecystectomy performed in the elderly and younger patients: should we abstain from

- laparoscopic cholecystectomy in the elderly? Cureus J. 2018;10(6):e2888.
19. Ertok İ, Karakayalı O, Kocasaban D. Clinical importance of neutrophil/lymphocyte ratio in differential diagnosis of acute cholecystitis and cholelithiasis. Kocaeli Medical J. 2016;5(3):6-11.
20. Halpin V, Gupta A. Acute cholecystitis. BMJ Clin Evid. 2011;2011:0411.
21. Girgin S, Gedik E, Aldemir M, Yağmur Y. Akut kolesistitte güncel tedavi ve cerrahi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2007;3(28):44-9.
22. Yazıcı P, Demir U, Bozdağ E, Bozkurt E, Isil RG, Bostancı Ö et al. What is the effect of treatment modality on red blood cell distribution width in patients with acute cholecystitis? Ulusal Cer Derg. 2015;31(1):1-4.
23. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim SJ. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. BMC Surg. 2014;14:100.

ÇOCUKLUK ÇAĞI TİROİD KANSERİ: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

Thyroid Cancer in Childhood: A Retrospective Study

Pınar KOCAAY^{1*} , Eda MENGEN¹ , Seyit Ahmet UÇAKTÜRK¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hast. A.D., Çocuk Endokrinolojisi B.D,
ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Tiroid kanseri çocukluk çağında nadir görülür, ancak en yaygın endokrin malignitelerinden birisidir. Uygulanan tedavi ve takip yöntemleri, yetişkin tiroid kanseri tedavisindeki yöntemlerin dozları azaltılıp uygulanmış halidir, ancak bu durum çocuk hastaların tedavi ve takiplerinde uygun bir yöntem değildir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, Dışkapı Çocuk Hematoloji Onkoloji Hastanesi, çocuk endokrin polikliniğinde, 2014-2019 yılları arasında tiroid kanseri tanısı alan ve bu tanı ile takip edilmekte olan olgular sunuldu. Beş yıllık süre boyunca polikliniğe başvuran 18 yaş altı tiroid kanseri tanısı almış olguların; yaş, cinsiyet, geliş şikayetleri, klinik bulguları, risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve tedavi yöntemleri hasta dosyalarından geriye dönük tarandı.

Bulgular: Tiroid kanseri nedeni ile yeni tanı alan ve takip edilmekte olan 11 olgu ile ilgili veriler tek bir merkezden toplandı. Hastaların ortalama tanı yaşı 13 yaş 8 ay idi. En küçük olgu 4 yaş 3 ay, en büyük olgu ise 17 yaşındaydı. Olguların sekizi kız, üçü erkekti. Olguların en sık başvuru şikayeti boyunda şişlikti. Sadece bir olgu prepubertal dönemde tanı almıştı. Onbir olgunun ikisinde foliküler kanser, dokuzunda ise papiller kanser saptandı. Olguların en uzun izlem süresi 7 yıl, tüm olguların ortalama izlem süresi ise 3 yıl 1 aydı. İki olgu yeni tanı olup henüz izlemleri yapılamadı.

Sonuç: Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak en sık histopatolojik alt tipin %81.8 oranında papiller tiroid kanseri olduğu ve kız çocuklarında %72.7 oranında görüldüğü tespit edildi. Ancak olgularda özellikle cerrahi açıdan aynı tedavi protokolünün uygulanmadığı görüldü. Çocuk hastalarda tiroid kanserinin etiolojisinin, oluşum mekanizmasının ve tedavi stratejilerinin daha iyi anlaşılması, bu vakaların tedavisinin kişiselleştirilmesini ve tedavi yönetiminin kolaylaştırılmasını sağlayacak, gereksiz aşırı tedavi önlenecek ve böylece hastalığa bağlı ölüm ve morbidite azalacaktır. Ancak bu çalışmada tedavinin kişiselleştirilmesini önerebilecek yeterli hasta sayısı ve en önemlisi yeterli izlem süresi yoktur. Bunun sağlanabilmesi daha çok hasta içeren ve daha uzun izlem süresi olan başka çalışmalar ile mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, kanser, papiller, tiroid

Objective: Thyroid cancers are rare in childhood; however, it is one of the most common endocrine malignancies. The treatment and follow-up methods applied are the minimized form of those used in adult thyroid cancer.

Material and Methods: The data of a 5-year period from a single center (Dışkapı Pediatric Hematology Oncology Hospital, Pediatric Endocrine outpatient clinic) are presented. Data related to age, gender, complaints at the presentation, clinical findings, predisposing factors, thyroid function tests, thyroglobulin levels, thyroid antibodies, ultrasound scan, computed tomography scan, fine needle aspiration biopsy results, histology, and treatment methods were retrieved from patient files.

Results: The data related to 11 patients treated between 2014 and 2019 were collected from a single center. The patients comprised 8 females and 3 males. The most common complaint at presentation was swelling in the neck. Only one patient was diagnosed in the prepubertal period. The longest follow-up period was 7 years. Average age of diagnosis was 13 years 8 months. Follicular cancer was determined in 2 of the cases and papillary cancer in 9 of the cases. Two cases with recent diagnosis have not yet been followed up.

Conclusion: In this study; it was determined that the most common histopathological subtype was papillary thyroid cancer (%81,8), in accordance with the literature and was seen in 72.7% of girls. It was observed that the same protocol was not applied in the treatment of all cases especially for surgical treatment. A better understanding of the etiological factors and, mechanism of formation of the disease and treatment strategies for this patient group will make it easier to manage the treatment of these cases with personalized treatments, thereby avoiding unnecessary over-treatment which will subsequently reduce mortality and morbidity rates. The method of treatment of childhood thyroid cancer should be individualized for each patient.

Keywords: Cancer, childhood, papillary, thyroid



Yazışma Adresi / Correspondence*:
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi B.D, ANKARA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 505 7202569
Geliş Tarihi / Received: 30.07.2020

Dr. Pınar KOCAAY
E-posta / E-mail: pinarbozdemir@yahoo.com
Kabul Tarihi / Accepted: 25.01.2021

GİRİŞ

Çocukluk çağında tiroid kanserleri nadir görülür, tüm çocukluk çağı kanserleri arasında sıklığı %1.5-3 arasındadır (1). Ancak endokrin malignitelere bakıldığında ilk sırada yer alır ve tüm dünyada da sıklığı giderek artmaktadır. Tiroid kanseri için risk grupları; iyot eksikliği, radyasyon maruziyeti, diğer kanserler nedeniyle baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanması, aile hikayesi ve genetik yatkınlık olarak sayılabilir (2). Hastalar çoğunlukla puberte döneminde tanı alır, prepubertal dönemde ise daha nadir görülür. Puberte döneminde 1:5 oranında kız cinsiyet hakimiyeti görülürken; prepubertal dönemde kız erkek oranı benzerdir (3). Olguların birçoğu ağrısız tiroid nodülü ile başvurur. Nodül bazen fizik muayenede saptanabilirken, bazen de sadece görüntüleme ile tanı alır. Özellikle papiller tiroid kanseri olan olgular, boyunda lenfadenopati ya da kitle ile başvurabilirler (4).

Erişkin hasta grubu ile karşılaştırıldığında çocuklarda görülen nodüllerin malignite ihtimali çok daha yüksektir. Bu oran çocukluk yaş grubunda %10-50 arasında iken, erişkin yaş grubunda %5-10'dur (3). Tiroid kanserleri foliküler epitelyal kaynaklı ve epitelyal kaynaklı olmayan olarak ikiye ayrılır. Epitelyal kaynaklı tiroid kanserleri, papiller ve foliküler tiroid kanserleridir ve çocukluk çağında görülen kanserlerin büyük çoğunluğunu oluştururlar. Diğer grup ise tiroidin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan medüller tiroid karsinomudur (5).

Bu çalışmada beş yıllık süre boyunca tek merkezde takip ve tedavi edilen tiroid kanserli olguların klinik bulguları, etyolojik faktörleri ve uygulanan tedavi yöntemleri retrospektif olarak değerlendirilerek sunuldu.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için endokrin polikliniğine son beş yılda tiroid nodülü ile başvuran 18 yaş altı tüm olguların dosyalarına ulaşılmış, yapılan tetkikler ve ameliyat raporları incelenmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi

yapılan ve patoloji sonucuna göre tiroid kanseri tanısı almış olan olgular çalışmaya dahil edilmiş ve demografik özellikleri değerlendirilmiştir. Patoloji sonucuna ulaşamayanlar, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu malignite şüphesi olup ameliyat sonucunda benign sitopatolojik özellik gösterenler ve 18 yaş üstü olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek tüm hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınması, klinik bulguları, risk faktörleri (Hashimoto tiroid, multinodüler guatr, ailesel diferansiye tiroid kanseri, ailesel malign sendromlar), tiroid fonksiyon testleri, tiroglobulin düzeyi, tiroid antikorları ve ultrasonografik görüntüleme (USG), İİAB ve patoloji sonuçları kaydedilmiştir. Ek olarak hastaların tedavi bilgileri de değerlendirilmiştir. Bu çalışma için yerel etik kurul onayı alınmıştır (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 20.05.2019, sayı no: 2019/147).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Versiyon 17.0 Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler, ortalama ve standart sapma (ortalama \pm SD) medyan ve aralık, hasta sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edildi

BULGULAR

2014-2019 yılları arasında tek merkeze başvuran ve bu dönemde takip edilen 11 olgunun sonuçları toplanmıştır. Bu olguların üçü erkek, sekizi kız idi. Ortalama tanı yaşları 13 yaş 8 aydı ($4^{3/12}$ -17 yaş). Bir olgu tanı anında prepubertal idi (Olgu 3). En sık başvuru yakınması boyunda şişlik (n=8, %72.7) iken, bir olgu multinodüler guatr nedeniyle takip sırasında (n=1, %9.1), bir olgu rutin muayene sırasında nodül fark edilerek (n=1, %9.1), bir olgu başka bir sebeple (lenfadenopati) çekilen boyun USG sırasında nodül görülerek tanı almıştı (n=1, %9.1).

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

Olgu (O)	Tanı yaşı	C	Şikâyet	USG	TFT	İİAB	Histoloji	Aile Hikâyesi	Ameliyat	RAI	İzlem süresi
O1	11 y ^{8/12}	E	Boyunda şişlik	27x11 mm heterojen hipoekoik periferel ve santral vaskülerizasyon solid nodül	Normal klt yok	Papiller Ca şüphesi	Papiller ca	Yok	TT	+	5 y ^{4/12}
O2	11 y	E	Rutin muayene	15x11 mm heterojen solid nodül	Normal klt yok	Min.invazif foliküler ca şüphesi	Foliküler ca	Yok	Lobektomi	+	7 y
O3	4 y ^{3/12}	K	Boyunda şişlik	14x19mm halo içeren heterojen hipoekoik nodül	Normal klt yok	Papiller ca	Papiller tiroid ca Metastatik LAP	Yok	TT + sağ lateral boyun diseksiyonu	+	2 y ^{7/12}
O4	15 y ^{7/12}	K	Boyunda şişlik	11x6 mm heterojen izohipoekoik solid nodül	Normal klt yok	Foliküler ca şüphesi	Papiller mikrokarsinom	Yok	Lobektomi	-	2 y
O5	10 y ^{6/12}	K	Boyunda şişlik	28x17mm izohipoekoik kistik dejenerasyon alanları	Hashimoto	Papiller ca	Papiller ca	Yok	Subtotal tiroidektomi	+	5 y ^{1/12}
O6	15 y ^{1/12}	K	USG'de nodül	11x5 mm hipoekoik solid nodül	Normal klt yok	Folliculer ca şüphesi	Folliculer ca	Yok	TT	+	2 y ^{4/12}
O7	16 y ^{8/12}	K	Boyunda şişlik	40x30 mm nodül nekrotik alan içeren, internal juguler ven basısı	Normal klt yok	Benign	Papiller mikrokarsinom (foliküler varyant)	Yok	TT	+	8 ay
O8	14 y ^{8/12}	K	Guatr	27x31 mm hipoekoik solid nodül	Hashimoto	Hiperplastik adenomatoid nodül	Papiller ca	Büyükannne tiroid kanseri	Önce lobektomi ardından TT	+	2 y ^{10/12}
O9	16 y	K	Boyunda şişlik	22x35 mm hipoekoik nodül	Hashimoto	Papiller ca	Papiller ca	Yok	TT	+	1 y
O10	15 y	E	Boyunda şişlik	27,5x8,5mm kalsifikasyon içeren nodül	Normal klt yok	ulaşamadı	Lenf nodu: papiller ca metastazı	Yok	TT	+	-
O11	17 y	K	Boyunda şişlik	21x10 mm lobüle konturlu hipekoik halo, heterojen nodül	Normal klt yok	Papiller ca	Papiller ca	Yok	TT	+	-

C, cinsiyet; USG, ultrasonografi; TFT, tiroid fonksiyon testi; İİAB, ince iğne aspirasyon biyopsisi; I, iyot eksikliği; E, erkek; K, kız; y, yıl; ca, karsinom; TT, total tiroidektomi; klt, kronik lenfositik tiroid

Bir olguda pozitif aile öyküsü (Diferansiye tiroid kanseri) vardı (Olgu 8). Üç olgu Hashimoto tiroidi nedeniyle takip edilirken, bir olgu multinodüler guatr, bir olgu ise iyot eksikliği sebepleri ile takip altındaydı. İki olguda başvuru anında lenf nodu metastazı mevcuttu (Olgu 3 ve olgu 10). Olgu 3, dış merkezde (Savaş bölgesi, Suriye) tiroid papiller kanseri tanısı konulup 2.5 yıl önce ameliyat edilmişti.

11 olgudan ikisi (%18.2) tiroid foliküler karsinom (Bir olgu minimal invaziv), dokuz olgu (%81.8) ise tiroid papiller karsinom (Bir olgu papiller mikrokarsinom) idi. Papiller karsinomlu altı olguya total tiroidektomi, iki olguya lobektomi (bir olguya sonrasında tamamlayıcı cerrahi yapılmış), bir olguya ise subtotal tiroidektomi yapılmıştı. Foliküler karsinomlu bir olguya total tiroidektomi, bir olguya ise lobektomi yapılmıştı. Papiller mikrokarsinom tanılı bir olgu hariç tüm olgulara radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi verilmişti. RAİ tedavisi, postoperatif 6. haftalarda uygulanmıştı. Tüm olgulara levotiron tedavisi başlanmıştı. TSH ve tiroglobulin değeri baskılanamayan sadece 1 hasta olmuştu (Olgu 10; kliniğimize başvurusu sırasında tedavisini düzensiz kullandığı için TSH değeri baskılı değildi). Geçici postoperatif hipokalsemi bir olguda (Olgu 3), kalıcı postoperatif hipokalsemi ise yine bir olguda tespit edildi (Olgu 10).

Olguların en uzun izlem süresi 7 yıl iken, tüm olguların ortalama izlem süresi ise 3 yıl 1 ay idi. Son iki olgu (Olgu 10 ve olgu 11) yeni tanılı hastalar olduğu için bu olgularda yeterli izlem süresi henüz yoktu. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri ile takipleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışma Türkiye'de tiroid kanserli çocuk olguların incelendiği nadir çalışmalardan biridir. Her ne kadar tiroid kanser sıklığı 0-18 yaş grubu hastalarda giderek artıyor olsa da halen kapsamlı ve kanıta dayalı tanı ve tedavi yöntemleri net değildir. Tedavi, erişkin tiroid

kanserli hastalarda uygulanan tedavilerin çocuklara göre dozları azaltılarak uygulanmış halidir. Oysa 18 yaş altı görülen diferansiye tiroid kanserleri erişkinde görülen tiroid kanserine göre farklı davranır; genellikle tanı anında hastalık daha ileri evrededir. Lokal yayılım %20-60, servikal lenf nodu metastazı %40-80, akciğer metastazı ise %20 oranında görülür (6,7). Her ne kadar bu hasta grubunda tanı anında ileri evre hastalık görülse de tedaviye yanıt ve prognoz iyidir.

Gözlemlerimize ve literatürdeki eski çalışmalara göre, prepubertal dönemde hastalık pubertal döneme göre daha agresif seyretmektedir; tanı anında tümör invazyonu, tiroid kapsülüne geçiş oranı, reyonel lenf nodu metastazı daha sıktır. Prepubertal dönemde diferansiye tiroid kanserinin metabolik ve genetik karakterinin farklı olduğu düşünülmektedir. Daha önceki yapılan çalışmalarda tiroid foliküllerinin 12 yaş altındaki çocuklarda daha aktif olarak çalıştığı öne sürülmüş ve bu yaş grubundaki çocuklarda tümör hücrelerinin daha hızlı büyüdüğü iddia edilmiştir (8). Prepubertal çocuklarda belki de tiroid bezinin küçük olması nedeniyle tümör hızlı bir şekilde yan dokulara ve tiroid kapsülüne invaze oluyor, daha hızlı lenf nodu metastazı da yapıyor olabilir. Bizim klinik gözlemimizde de ilk tanı anında lenf nodu metastazı olan tek olgu prepubertal idi. Diğer lenf nodu metastazı ile gelen olgu (Olgu 10) ise hastanemize nüks nedeniyle başvurmuştu.

Tiroid kanserli olgularda prepubertal cinsiyet farkı gözlenmezken, pubertal dönemde kız çocuk hakimiyeti 5:1 oranında gözlenmektedir. Bizim olgularımızda literatürle uyumlu olarak 8:3 oranında kız cinsiyet hakimiyeti vardı.

Hashimoto tiroidli olgular, tiroid kanseri gelişimi açısından normal gruba göre üç kat daha fazla risk altındadırlar (9). Bir hipoteze göre Hashimoto tiroidi direkt ya da Tiroid Stimüle edici Hormon (TSH) yükselmesine ikincil olarak diferansiye tiroid kanserini büyütebilir (10). Bizim de 11 olgumuzun üçünde Hashimoto tiroidi vardı. Bu olguların diferansiye tiroid

kanseri için riskli grup olduğunu unutmamak ve o gözle değerlendirmek gerekir. Zaten belki de bu nedenle bu gruptaki hastalar daha erken tanı almaktadırlar.

Tiroid nodülü ile çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalara tiroid USG yapılmalı; tiroid fonksiyon testleri, tiroglobulin düzeyi ve gerekli olgularda kalsitonin düzeyi bakılmalıdır. Genellikle tiroid kanserli olgularda tiroid fonksiyon testleri normaldir, tümörün histolojik yapısına göre tiroglobulin ve kalsitonin düzeyleri yüksek bulunabilir. Bu çalışmada da tüm olguların tanı anında tiroid fonksiyon testleri normaldi. (Sadece olgu 10, nüks olgu) tedavisini düzenli kullanmadan kliniğimize başvurmuştu, TSH düzeyi baskılı değildi)

USG, tiroid kanseri tanısında oldukça önemlidir. Ancak benign-malign ayırımında tek başına yeterli değildir, yol göstericidir. USG’de, hiperekojenik, etrafında tam halo oluşturan, kaba, geniş, dağınık veya yumurta kabuğu kalsifikasyonlar ve renkli doppler USG’de nodül içi kan akımının düşük olması benign nodülü düşündürürken; düzensiz ve belirsiz sınırlı heterojen veya hipoekoik yoğunluk, mikrokalsifikasyonlar ve renkli doppler USG’de kan akımının fazla olması malign nodülü düşündürür (11). Bu hastalar değerlendirilirken hem tiroid bezine hem de boyun bölgesine USG yapılmalı ve servikal lenf bezleri ile beraber değerlendirilmelidir. Bu durum ameliyat stratejisinin belirlenmesi açısından son derece önemlidir.

Lokal yayılım, bası bulguları ya da mediastinal uzanım şüphesinde, kitle sınırlarının ve komşulukların değerlendirilmesi açısından bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gerekebilir. Bu çalışmada başvuru anında lenf nodu metastazı olan ve nüks nedeniyle başvuran olgular ayrıntılı görüntüleme yöntemleriyle incelenmiş (Olgu 3 ve 10) ve bir olguda (Olgu 10) da akciğer metastazı tespit edilmiştir.

Takibimizdeki tiroid nodülü olan olguların USG incelemesinde, nodül boyutlarının >1 cm olması, nodülün hipoekoik, düzensiz sınırlı ve mikrokalsifikasyon içeriyor olması durumlarında İİAB’si yaptık. Tiroid kanserli olgularda nodül, büyük olasılıkla solid yapıdadır. Ancak bizim olgumuzda olduğu gibi kistik yapıda olan nodüllerde de USG’de tiroid nodülünde malignite açısından şüpheli görünüm varsa hastaya yine İİAB yapılmalıdır (Olgu 5). Çünkü USG değerlendirmesinde, gerçek tiroid kistleri ile tiroid nodülü içindeki kistik dejenerasyonu ve olası maligniteyi ayırt etmek güçtür. Kistik nodüllerde malignite olasılığı değişiklik gösterir (%0.5-3) (16). Ayrıca USG tiroid nodüllerini incelemek için çok iyi bir yöntem olmasına rağmen, yapan kişinin klinik tecrübesine göre farklı sonuçlanabilecek bir yöntemdir. Malignite içeren kistik nodüllerin büyük kısmı 2-4 cm arasındadır. Karsinom, tümör nekrozunda kistik kavite içerisinde bulunur. Bu nedenle kistik tiroid nodülleri malignite olasılığı dışlanana kadar dikkatle araştırılmalıdır (11).

Çocukluk dönemi tiroid kanserleri ile ilgili Amerika Birleşik Devletleri’nde yazılmış bir derlemede tiroid kanserlerinin %60’ı papiller tiroid kanseri, %23’ü foliküler varyant papiller tiroid kanseri, %10’u foliküler tiroid kanseri, %3-5’i ise medüller tiroid kanseri olarak rapor edilmiştir (6). Bizim olgularımızda da en sık patolojik tip literatürle uyumlu olarak papiller tiroid kanseri şeklindedir. Papiller tiroid kanseri sıklıkla multifokal ve bilateral olur ve çoğunlukla servikal bölgesel lenf bezlerine metastaz yapar. Akciğer metastazı yaklaşık %25 oranındadır ve akciğer metastazı olan hastalarda yaygın olarak boyun lenf nodu metastazı da genelde görülür. Bu çalışmadaki bir olgu, ‘belki de yetersiz tedavi ve takip sonucu’ tanıdan 2,5 yıl sonra boyunda şişlik nedeniyle kliniğimize başvurmuş, yapılan taramaları sonucu olguda lenf nodu ve akciğer metastazı tespit edilmiştir (Olgu 10; bu olgu 2.5 yıl önce Suriye’de tanı aldıktan sonra düzenli

kontrollerine savaş nedeniyle gidememiş ve tetkiklerini yaptıramamıştır).

Foliküler tiroid karsinomu ise genellikle unifokaldır, hematojen yolla akciğer ve kemiklere metastaz yapma potansiyelindedir.

Diferansiye tiroid kanseri tanısı almış olgularda tedavi halen tartışmalıdır. Ameliyatın şekli (Total, subtotal), RAI dozu (Düşük, yüksek) ve TSH supresyonunun derecesi konusunda halen net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Erişkinler için yayımlanan Amerikan Tiroid Derneğinin (ATA) yayınladığı kriterlere bakıldığında diferansiye tiroid kanserli olgular için risk faktörlerinin iyi belirlendiği görülür ve düşük risk faktörü olan olgular için lobektomi kabul edilebilir bir tedavi yöntemidir. Ancak ATA pediatri kılavuzlarında diferansiye tiroid kanserli çocuklar için risk sınıflaması oldukça belirsizdir ve herhangi bir risk faktörü varsa hastaya direk olarak total tiroidektomi önerilir. Bununla birlikte yakın zamanda yayınlanmış bir makalede düşük riskli pediatrik hastalar için sadece lobektominin yeterli olabileceği belirtilmiştir (12).

Hay ve ark. 21 yaşın altında toplam 215 hasta üzerinde yaptıkları çalışma ile RAI tedavisinin diferansiye tiroid kanserli olguların tedavisinde önemli bir basamak olmadığını savunmuşlardır (13). Bu çalışmada hastalığın ilk 20 yılında hastalığa bağlı ölüm rapor edilmemiş ve metastatik papiller tiroid kanserli hiçbir olgunun ölümünün bu hastalıktan kaynaklanmadığı bildirilmiştir. Rivkees ve ark., diferansiye tiroid kanserli çocuklarda total tiroidektominin hastalığın rekürrens riskini minimuma indireceğini söylemişlerdir (14). Bir diğer çalışmada ise prepubertal olgular daha az agresif tedavi edilmiş ve bu olgulara sadece cerrahi rezeksiyon önerilmiştir (7). Uzun dönemde RAI tedavisinin sonuçları ile ilgili endişeler olsada Türkiye'den yapılan 43 olguluk bir başka çalışmada da RAI tedavisinin doğurganlık gebelik ve sekonder maligneteler açısından güvenli olduğu öngörülmüştür (15).

Bu çalışmada iki olguya lobektomi, bir olguya ise subtotal tiroidektomi yapılmıştı. Lobektomi yapılan olgulardan biri papiller mikrokarsinomdu. Yine bu olguya postoperatif RAI tedavisi verilmemişti. Santral boyun diseksiyonu yalnızca bir olguya yapılmış iken (Olgu 3), bir olguya (Olgu 10) ise tedavi planlanmıştı. Farklı görüşler olsa da diferansiye tiroid kanserli olgularda, şu andaki optimal tedavi; total tiroidektomi ve lenf nodu metastazı varlığında boyun diseksiyonu, I-131 ile ablasyon ve TSH supresyonudur (16,17).

Diğer tartışılan konu ise diferansiye tiroid kanserinde rekürrens riskidir. Her ne kadar rekürrens riski izlem süresi ile ilgili de olsa, Kıratlı ve arkadaşlarının yaptığı ortalama 54 ay süre ile izlenen 50 olguluk bir araştırmada genç hastalarda ve kızlarda daha sık olduğunu belirtilmiştir (18). Bizim çalışmamızda dış merkezden gelen olgu hariç rekürrens yoktu. Ancak bu çalışmada rekürrens riskini değerlendirmek için yeterli izlem süresi yoktur.

Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak en sık görülen histopatolojik alt tipin %81.8 oranında papiller tiroid kanseri ile uyumlu olduğu ayrıca tiroid kanserinin kız çocuklarında % 72.7 oranında görüldüğü tesbit edildi. Lenf nodu ve uzak organ metastazı %18 olguda tesbit edildi. Olgulara özellikle cerrahi yönden farklı prosedürler uygulandığı gözlemlendi. Çalışmada hasta sayısının az olması ve izlem süresinin kısa olması cerrahi yöntemin etkisini değerlendirmek, rekürrens risklerini belirlemek için kısıtlayıcıdır. Hastalığın tekrarlama riski ve hastalığa bağlı ölümler tanıdan 20-30 yıl sonra görülebilmesi nedeniyle klinisyenlerin bu olguları tanı anından itibaren dikkatli izlemesi gerektiği ortadadır.

Çocukluk çağında tiroid kanseri, yetişkinlerden daha nadir görülmekle birlikte, prognoz açısından daha kötü seyretmektedir. Bu hastalar uzmana ulaşmadan önce birçok bölüm tarafından takip edilse de aslında hastaların tanı, tedavi ve izlemleri; içinde endokrinoloji uzmanı, tiroid cerrahı, nükleer tıp uzmanı ve onkoloji uzmanından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından

yürütülmelidir. Bu hastalığın etyolojisinin, oluşum mekanizmasının, tedavi stratejilerinin daha fazla anlaşılması, olguların tedavisinin doğru yönetilmesini ve bireyselleştirilmiş tedavi ile gereksiz tedaviden kaçınılmasını sağlanacaktır. Bu sayede morbidite ve mortalite oranları azaltılabilecektir. Bu konuda daha fazla söz, yapılacak olan geniş hasta sayılı ve uzun izlem süresi olan çalışmalarla mümkün olacaktır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Kocaay P: Araştırma ve makalenin hipotezini ve fikrini oluşturma, sonuçlara ulaşmak için planlama/metadoloji belirleme, sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, makalenin yazımı; Mergen E: Verilerin toplanması, sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması; Uçaktürk A: Verilerin toplanması, sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 20.05.2019, sayı no: 2019/147.

KAYNAKLAR

1. Miller RW, Young JL, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer*. 1995;75(1):95-405.
2. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (The Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet*. 2005;365(9476):2014-23.
3. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM et al. Management guidelines for children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-59.
4. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC, Benson CB, Feldman HA et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3238-45.
5. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):596-607.
6. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-63.
7. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. 1988;104(6):1157-66.
8. Faggiano A, Coulot J, Bellon N, Talbot M, Caillou B, Ricard M et al. Age-dependent variation of follicular size and expression of iodine transporters in human thyroid tissue. *J Nucl Med*. 2004;45(2):232-7.
9. Chung JH, Hahm JR, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW et al. Detection of RET/PTC oncogene rearrangements in Korean papillary thyroid carcinomas. *Thyroid*. 1999;9(12):1237-43.
10. Boi F, Pani F, Mariotti S. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer: review focused on cytological studies. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):178-86.
11. Ma MK, Ong GB. Cystic thyroid nodules. *Br J Surg*. 1975;62(3):205-6.
12. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM et al. Management

- Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-59.
13. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Ohkuwa K, Uruno T, Matsuzu K et al. Risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer: is total thyroidectomy necessary for patients at any risk? *Thyroid*. 2020;30(4):548-56.
14. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS et al. Papillary thyroid microcarcinoma; a study of 900 cases observed in a 60 year period. *Surgery*. 2008;144(6):980-8.
15. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, Reiners C, Luster M, Breuer CK et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev*. 2011;32(6):798-826.
16. Tamam M, Uyanık E, Edis N, Mülazimoğlu M, Özpaçacı T. Differentiated thyroid carcinoma in children: Clinical characteristics and long term follow-up. 2020;19(1):28-35.
17. Niedziela M. Pathogenesis diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(2):427-53.
18. Blatt J, Olshan A, Gulackman PS, Zaranek B. Second malignancies in very long term survivors of childhood cancer. *Am J Med*. 1992;93(1):57-60.

EFFECTS OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER TREATMENT ON INTERNET GAMING DISORDER, SOCIAL MEDIA ADDICTION, AND CYBERBULLYING IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

*Çocuk ve Ergenlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinin İnternet Oyun
Oynama Bozukluğu, Sosyal Medya Bağımlılığı ve Siber Zorbalık Üzerine Olan Etkisinin
Değerlendirilmesi*

Arif ÖNDER^{1*} , Özge GİZLİ ÇOBAN¹ , Aslı SÜRER ADANIR¹ , Gözde DOKUZ¹ ,
Zehra Ece SOĞUCAK² 

¹Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D., ANTALYA, TÜRKİYE
²İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İZMİR, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: There are many studies investigating the comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder and internet gaming disorder and cyberbullying. However, there are few studies evaluating the effect of attention-deficit/hyperactivity disorder treatment on them. This study's primary objective was to investigate the effects of attention-deficit/hyperactivity disorder treatment on internet gaming disorder, social media addiction, and cyberbullying.

Material and Methods: We recruited 76 subjects diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder. Forty children and adolescents between ages of 9 and 18 who were followed up with a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and received regular attention-deficit/hyperactivity disorder treatment were included in Group 1. Group 2 consisted of 36 children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder who were diagnosed for the first time. The participants were assessed using the internet gaming disorder Scale, Social Media Addiction Scale, and the Cyberbullying and Online Aggression Survey Instrument.

Results: Internet gaming disorder was significantly more frequent in the untreated group than in the treatment-receiving group. However, there was no significant difference between the groups in terms of social media addiction. When the groups were evaluated in terms of cyberbullying, no differences were observed between the groups.

Conclusion: Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms may play a role as an important risk factor of internet gaming disorder. Effective treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder may prevent the onset of internet gaming disorder.

Keywords: Attention-deficit hyperactivity disorder, cyberbullying, internet gaming disorder, social media addiction

ÖZ

Amaç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile internet oyun oynama bozukluğunun ve siber zorbalığın komorbiditesini inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Ancak dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinin bunlar üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmanın temel amacı dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinin internet oyun oynama bozukluğu, sosyal medya bağımlılığı ve siber zorbalık üzerine olan etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı olan 76 olgu dahil edildi. Yaşları 9-18 aralığında olan ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı ile takip edilip düzenli olarak tedavi alan 40 çocuk ve ergen Grup 1 olarak çalışmaya alındı. Grup 2'ye dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı yeni konmuş 36 çocuk ve ergen dahil edildi. Katılımcılar internet oyun oynama bozukluğu ölçeği, sosyal medya bağımlılığı ölçeği ve siber zorbalık ve internet saldırganlığı tarama ölçeği ile değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi almayan grupta internet oyun oynama bozukluğu tedavi alan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak gruplar arasında sosyal medya bağımlılığı açısından farklılık saptanmadı. Gruplar arasında siber zorbalık açısından da farklılık saptanmadı.

Sonuç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu semptomları internet oyun oynama bozukluğu için önemli bir risk faktörü olabilir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etkili bir şekilde tedavi edilmesi oyun bağımlılığın başlamasını etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, internet oyun oynama bozukluğu, siber zorbalık, sosyal medya bağımlılığı



Correspondence / Yazışma Adresi:

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D., ANTALYA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +90 535 2966240

Received / Geliş Tarihi: 21.12.2020

Dr. Arif ÖNDER

E-mail / E-posta: arifonder86@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 12.02.2021

INTRODUCTION

Internet gaming disorder (IGD) was defined as recurrent and persistent use of the internet to play games, leading to clinically significant impairment or distress. IGD was included in the most recent version of the DSM-5 as a condition needing further study (1,2). Internet addiction, also described as pathological internet use, is defined as a person's inability to control their use of the internet, leading to marked distress and/or functional impairment. In a systematic review on problematic internet use and psychopathology, based on 20 articles, 75% of studies reported significant correlations with depression, 100% with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), 57% with anxiety, and 60% with obsessive-compulsive symptoms (3). In a study conducted by Yen et al. in 2793 university students, it was reported that adult ADHD was associated with internet addiction, and the most predictive criterion for internet addiction was attention problems, followed by impulsivity (4). Generally, adolescents spend more time on the internet than adults, predisposing themselves to internet addiction (5). Children and adolescents with ADHD also have a higher risk of social media addiction and game addiction than other children (6).

Research on medications for IGD is scarce. Methodological variability prevents strong conclusions about the efficacy of any treatment for IGD (7). Medications that have been studied include escitalopram, bupropion, methylphenidate (MPH), and atomoxetine (ATM) (7–9). As a treatment strategy, 12-week medication with ATM or MPH was found to reduce the severity of IGD (10). It was suggested that the principles in ADHD treatment might be applied in the treatment of patients with internet use disorders (11).

Peer bullying is defined as aggressive behavior towards a feeble one, whereas peer victimization is defined as being a target of aggressive behavior by peers (12,13). With the development of technology and improvements in electronic communication such as email, chat rooms, and social networks, there is also a change in the methods of peer bullying. Cyberbullying is a new form of online victimization and aggression (14). Heiman et al. reported no significant difference between students with or without ADHD in terms of the time spent on the internet. However, they indicated that students with ADHD who were cyber witnesses and those affected by cyberbullying reported more feelings of loneliness and a lower social self-efficacy than students without ADHD (15). In a study conducted with 2590 students in China, it was found that 28% of the participants had cyberbullying behaviors in the last six months, and 44.5% were affected by cyberbullying. In addition, bullying behavior was found to be more frequent among those with online gaming addiction. Being male, having low school success, spending more than two hours of online time per day, and being exposed to more physical discipline behavior in the family was associated with bullying and victimization (16). Only a study investigating the association of MPH use and traditional bullying and cyberbullying in adolescents with ADHD demonstrated that cyberbullying behaviors were more common in the non-treated group (17).

Based on the previous studies and the comprehensive notions above, we hypothesized that receiving ADHD treatment would reduce the development of IGD, social media addiction, and cyberbullying. In the current study, we aimed to investigate the effects of ADHD treatment (ATM and MPH) on internet gaming disorder, social media addiction, and cyberbullying. As far as we know, this is the only study investigating the effects of ADHD treatment on social media addiction.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Forty (33 males and 7 female) children and adolescents between 9 and 18 years of age who were followed up at the Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinic with the diagnosis of ADHD and who received regular MPH or ATM treatment for at least six months were included in Group 1. Group 2 consisted of 36 (30 males and 6 females) children and adolescents with ADHD who were diagnosed for the first time or had received medication for less than one month. These groups were compared in terms of online game addiction, social media addiction, and cyberbullying. Patients with history of or current episodes of psychiatric diseases other than ADHD and mental retardation were excluded from the study.

The study was approved by the local ethics committee (Akdeniz University Faculty of Medicine Ethics Committee of Clinical Research, date: 06.03.2019, issue number: 2019/44). All children and parents taking part in the study were informed about the study, and the parents gave their written consent.

Measures

Patients who were admitted to our outpatient clinic were diagnosed with ADHD using the structured diagnostic interview and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition (DSM-V) criteria. The sociodemographic characteristics were evaluated using a sociodemographic data form prepared by the researcher.

In the sociodemographic data form, age, sex, grade, parent-reported school achievement (as bad, average, good), level of income, medical history, weight, and height were noted. Whether the participants have smartphone, computer, tablet and game console and the average time they spent with them on the days they were at or out of school were also evaluated. The video games they preferred were noted.

Internet Gaming Disorder Scale – Short Form (IGDS9-SF): The IGDS9-SF-TR scale was developed by Pontes and Griffiths (18). The Turkish validity and reliability study has been conducted (19). This scale is used to assess the severity and harmful effects of IGD by evaluating online and/or offline gaming activities for over 12 months. The nine questions of the scale are answered using a 5-point Likert scale. The score is the sum of the player's answers, and total scores can range from 9 to 45, with high scores indicating high-grade gaming disorder.

Social Media Addiction Scale Short Form: This scale was developed by van den Eijnden, Lemmens, and Valkenburg (20). The validity and reliability study of the scale was conducted by Taş (21). The scale consists of 9 “yes/no” questions. If five or more items are coded as “yes” it shows that the individual has social media addiction.

Cyberbullying and Online Aggression Survey Instrument-CBOASI: This instrument was developed by Hinduja and Patchin and was adapted to Turkish culture by Özdemir and Akar (22,23). The instrument was used to measure the frequency/prevalence of online aggression/cyberbullying, offending, and victimization.

Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 21 software package was used for statistical calculations. The student's t-test was used to compare parametric data showing normal distribution, and the Mann-Whitney U test was used for data with non-normal distribution. The Chi-square test was used to compare categorical data. $p < 0.05$ was accepted as statistical significance.

RESULTS

There was no significant difference between the groups in terms of age, sex, parental age, and economic level of families. It was found that the academic achievement of the group who received regular

treatment was significantly higher than the group that did not (Table 1). There was no significant difference between the groups in terms of the education level of mothers and the education level of fathers ($p=0.80$, $p=0.97$).

Table 1: Sociodemographic characteristic of the groups

Variable	Treatment receiving (n=40)	Untreated (n=36)	p
Sex [†]			
Male	33 (82.5%)	30 (83.3%)	.58
Female	7 (17.5%)	6 (16.7%)	
Age (Years) [‡] (Mean, SD)	12.18 (2.16)	12.08 (2.27)	.86
Academic achievement (n, %) [†]			
Good	15 (38.5%)	8 (23.5%)	.03
Moderate	19 (48.5%)	9 (26.5%)	
Poor	5 (16.5%)	17 (50%)	
Year of education [‡] (Mean, SD)	5.90 (2.39)	5.94 (2.47)	.94
Mothers' age (year) [§] (Median, IQR)	40 (9)	36 (6.5)	.53
Fathers' age (year) [§] (Median, IQR)	44.66 (6.39)	43.2 (7.34)	.38
Number of siblings [§] (Median, IQR)	1.18 (0.78)	1.19 (0.82)	.92
Employment of mother [†] (n, %)			
Yes	20 (51.3%)	18 (52.9%)	.99
No	19 (48.7%)	16 (47.1%)	
Level of income [†]			
Low	6 (15%)	5 (13.9%)	.97
Medium	20 (50%)	19 (52%)	
High	14 (35%)	12 (33.3%)	

†, Chi-squared test; ‡, Student's t-test, §, Mann Whitney U test

When the average time spent on the internet on weekdays was compared, this period was significantly longer in the untreated group than the treated group. When the time spent on the internet on the weekend was evaluated, the mean duration was longer in the

treated group, but there was no significant difference between them. There was no difference between the groups in terms of the duration of phone, computer, console, and tablet use (Table 2).

The game addiction scores were significantly higher in the untreated group than the treatment group. Game addiction was also more frequent in boys than girls. When social media addiction was evaluated in terms of whether receiving ADHD treatment or not, there was no difference between them (Table 3). No difference was found between the groups in terms of game types (single player or online/multiplayer) ($p=0.41$). When the groups were examined in terms of game types, it was found that the most played game was Player Unknown's Battlegrounds. It was found that the duration of daily gaming and social media in the weekdays and on the weekend was longer in the

employed mothers' children than the children of unemployed mothers ($p=0.12$; 0.12 respectively).

When the groups were evaluated in terms of cyberbullying, it was found that very few adolescents were affected by cyberbullying or perpetrators in both groups. In our study, in 72 youths with ADHD, the rate of being affected by cyberbullying was 12.5% lifetime, and 7% in the last month. Two adolescents reported that they had cyberbullied someone in the last month. However, there were no differences in untreated and treatment-receiving groups in terms of cyberbullying rates ($p=0.99$). Cyberbullying scores in the groups were not different in terms of sex ($p=0.340$).

Table 2: Evaluation of game and social media durations

Variable	Treatment receiving (n=40) (mean±SD)	Untreated (n=36) (mean±SD)	p
Weekday daily play and social media duration	0.50±0.64	0.92±1.01	.04
Weekend daily play and social media duration	1.64±1.23	1.57±1.44	.52
Time spent with tablet/phone in the weekdays	0.94±1.17	1.8±2.70	.39
Time spent with tablet/phone on the weekend	3.33±3.51	2.72±3.34	.28
Time spent at the computer in the weekdays	0.56±1.74	0.80±1.80	.40
Time spent at the computer on the weekend	1.36±2.28	1.50±3.31	.44
Time spent with console in the weekdays	0±0	0.26±1.07	.64
Time spent at the console on the weekend	0,23±0,74	0.50±1.87	.61

Mann Whitney U test.

Table 3: Comparison of groups in terms of game addiction and social media addiction

Variable	Treatment receiving (n=40) (mean±SD)	Untreated (n=36) (mean±SD)	p
IGDS9-SF-TR scores	19.26±7.61	24.17±9.95	.02
Social media addiction scores	2.10±1.23	2.17±2.95	.92

Student's t-test

DISCUSSION

Problems related to excessive use of technology such as video gaming and internet use have been increasingly investigated (2). Increased use of the internet causes several risks in children and adolescents, such as refusal to attend school and mental health problems (5,24). IGD is often comorbid with ADHD (25,26). This is defined as the emergence of gaming addiction as a comorbid disorder of ADHD. Furthermore, they have the same pharmacologic and physiologic mechanisms, and there is a potential genetic link between the two disorders (27). It was reported that children with ADHD had more excessive use of the internet, spent more time online, and went to bed later than children without ADHD (26). Chan and Rabinowitz reported that adolescents who played more than one hour of video games per day might have more severe ADHD symptoms than adolescents who did not (28). In our study, youths with ADHD were compared in terms of IGD and social media use in two groups, regarding whether they had received treatment or not. We found that the untreated group had higher scores in IGD than the treatment-receiving group. This finding supports that the treatment of ADHD has a positive impact on gaming disorder. Consistent with our study, the relationship between ADHD and IGD has also been demonstrated in a pharmacological research study examining the effectiveness of MPH and ATM on improving IGD symptoms (10,29). In a study conducted in 62 drug-naive children with internet video game addiction and comorbid ADHD, it was reported that after eight weeks of treatment with extended-release MPH, there was a significant reduction in time spent with the internet. This finding was positively correlated with improvements in attention (29,30). In a study comparing MPH and ATM's effectiveness on problematic online gaming in adolescents with ADHD, both MPH and ATM improved IGD symptoms, and this improvement was correlated with a reduction in impulsivity. The authors suggested that impulsivity

might play a substantial role in the emergence of problematic online gaming (10). IGD and ADHD seem to share a common reward and sensitization mechanism that is mostly mediated by dopamine. Findings indicate that video games activate the brain's dopamine reward system and lead to substantial dopamine release at the time of video game playing (27,31). People with ADHD get bored easily with everything. Given the easy accessibility of the internet, individuals participate in many activities at the same time. Moreover, it is difficult for people with ADHD to control themselves, which may cause internet addiction (3). Studies investigating the relationship between addictive social media networking and ADHD are scarce (6). Recent findings indicate that adolescents with ADHD symptoms are more likely to show addiction to social media (32,33). However, in our study, we found no significant difference between the untreated and treatment receiving groups in terms of social media use.

Cyberbullying is defined as intentional act performed to harm another person through technologies such as text messaging, email, or social networking sites and is enforced by an individual or a group (16). In our study, in 72 youngsters with ADHD, the rate of being affected by cyberbullying was 12.5% (n=9) and 7% reported to be affected by cyberbullying in the last month. Two adolescents reported that they had cyberbullied someone in the last month. However, there was no difference in untreated and treatment-receiving groups in terms of cyberbullying rates. Also, the relatively small number of subjects who reported experiencing cyberbullying could account for the lack of statistical significance. A study conducted in 114 students with developmental disabilities showed that cyberbullying was relatively more prevalent and was related to intelligence quotient (IQ), comorbidity with ADHD, depressive feelings, self-esteem, and frequency of computer use (34). In another study conducted in 42 youngsters with ADHD and/or Asperger syndrome, it

was reported that the participants were affected by cyberbullying at a high rate (35).

This study has several limitations. First, we did not examine anxiety and depression levels using self-reported scales. Previous studies reported the relationship between internet addiction (also bullying) and anxiety and depression (3). Secondly, we did not consider the ADHD subtypes. ADHD subtypes (inattention, hyperactivity/impulsivity) may affect internet addiction and bullying behaviors in different ways. Thirdly, the study's limited sample size may cause cyberbullying and social media addiction not to differ between the two groups.

In this study, we found that IGD was significantly more frequent in the untreated group than in the treatment-receiving group. ADHD symptoms may play a role as an important risk factor of gaming disorder. Clinical practitioners should be aware of diagnostic and therapeutic relationships between both disorders. Effective treatments for ADHD may prevent the onset of gaming disorder. Additional well-designed and longitudinal clinical studies investigating the mechanisms and treatment options between both disorders are needed to advance the field.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Support and Acknowledgements: This research did not receive any specific grant from funding agencies.

Researchers' Contribution Statement: Concept: AÖ, ÖGÇ, ASA; Design: AÖ, ÖGÇ, ASA, GD, ZES; Supervision: ASA, ZES; Resources: AÖ, ÖGÇ, ASA, GD, ZES; Materials: AÖ, ÖGÇ, ASA, GD, ZES; Data Collection and/or Processing: AÖ, GD; Analysis and/or Interpretation: AÖ, ÖGÇ; Literature Search: AÖ, ÖGÇ, ASA, ZES; Writing Manuscript: AÖ, ÖGÇ, ASA; Critical Review: ÖGÇ, GD, ZES.

Ethical Committee Approval: Akdeniz University Faculty of Medicine Ethics Committee of Clinical Research, date: 06.03.2019, issue number: 2019/44.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington. American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Zajac K, Ginley MK, Chang R, Petry NM. Treatments for Internet gaming disorder and Internet addiction: A systematic review. *Psychol Addict Behav.* 2017;31(8):979-94.
3. Carli V, Durkee T, Wasserman D, Hadlaczky G, Despalins R, Kramarz E et al. The association between pathological internet use and comorbid psychopathology: a systematic review. *Psychopathology.* 2013;46(1):1-13.
4. Yen JY, Yen CF, Chen CS, Tang TC, Ko CH. The association between adult ADHD symptoms and internet addiction among college students: the gender difference. *Cyberpsychology Behav.* 2009;12(2):187-91.
5. Kawabe K, Horiuchi F, Ochi M, Oka Y, Ueno S. Internet addiction: Prevalence and relation with mental states in adolescents. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;70(9):405-12.
6. Andreassen CS, Billieux J, Griffiths MD, Kuss DJ, Demetrovics Z, Mazzoni E et al. The relationship between addictive use of social media and video games and symptoms of psychiatric disorders: A large-scale cross-sectional study. *Psychol Addict Behav.* 2016;30(2):252-62.
7. Zajac K, Ginley MK, Chang R. Treatments of internet gaming disorder: A systematic review of the evidence. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(1):85-93.
8. Han DH, Hwang JW, Renshaw PF. Bupropion sustained release treatment decreases craving for

- video games and cue-induced brain activity in patients with Internet video game addiction. 2010;18(4):297-304.
9. Nam B, Bae S, Kim SM, Hong JS, Han DH. Comparing the effects of bupropion and escitalopram on excessive internet game play in patients with major depressive disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(4):361-8.
 10. Park JH, Lee YS, Sohn JH, Han DH. Effectiveness of atomoxetine and methylphenidate for problematic online gaming in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2016;31(6):427-32.
 11. Bielefeld M, Drews M, Putzig I, Bottel L, Steinbüchel T, Dieris-Hirche J et al. Comorbidity of Internet use disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Two adult case-control studies. *J Behav Addict*. 2017;6(4):490-504.
 12. Hawker DSJ, Boulton MJ. Twenty years' research on peer victimization and psychosocial maladjustment: A meta-analytic review of cross-sectional studies. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2000;41(4):441-55.
 13. Kok FM, Groen Y, Fuermaier ABM, Tucha O. Problematic peer functioning in girls with ADHD: A systematic literature review. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165119.
 14. Patchin JW, Hinduja S. Traditional and nontraditional bullying among youth: A test of general strain theory. *Youth Soc*. 2011;43(2):727-51.
 15. Heiman T, Olenik-Shemesh D, Eden S. Cyberbullying involvement among students with ADHD: Relation to loneliness, self-efficacy and social support. *Eur J Spec Needs Educ*. 2015;30(1):15-29.
 16. Rao J, Wang H, Pang M, Yang J, Zhang J, Ye Y et al. Cyberbullying perpetration and victimization among junior and senior high school students in Guangzhou, China. *Inj Prev*. 2019;25(1):13-9.
 17. Tural Hesapcioglu S, Kandemir G. Association of methylphenidate use and traditional/cyberbullying. *Pediatr Int*. 2020;62(6):725-35.
 18. Pontes HM, Griffiths MD. Measuring DSM-5 Internet gaming disorder: Development and validation of a short psychometric scale. *Comput Human Behav*. 2015;45(4):137-43.
 19. Arıcağ OT, Dinç M, Yay M, Griffiths MD. İnternet Oyun Oynama Bozukluğu Ölçeği Kısa Formu'nun (İOOBÖ9-KF) Türkçeye uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Addicta Turkish J Addict*. 2018;5(4):615-36.
 20. Van Den Eijnden RJJM, Lemmens JS, Valkenburg PM. The social media disorder scale. *Comput Human Behav*. 2016;61(8):478-87.
 21. Taş İ. The Social Media Addiction Scale (SF) for adolescents: A study of validity and reliability. *Online J Technol Addict Cyberbullying*. 2017;4(1):27-40.
 22. Hinduja S, Patchin JW. Cyberbullying: An exploratory analysis of factors related to offending and victimization. *Deviant Behav*. 2008;29(2):129-56.
 23. Özdemir M, Akar F. Lise öğrencilerinin siber-zorbalığa ilişkin görüşlerinin bazı değişkenler bakımından incelenmesi. *Kuram ve Uygulamada Egit Yönetimi Derg*. 2011;17(4):605-26.
 24. Tsitsika A, Janikian M, Schoenmakers TM, Tzavela EC, Olafsson K, Wójcik S et al. Internet addictive behavior in adolescence: A cross-sectional study in seven European countries. *Cyberpsychology, Behav Soc Netw*. 2014;17(8):528-35.
 25. Park JH, Hong JS, Han DH, Min KJ, Lee YS, Kee BS et al. Comparison of QEEG findings between adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) without comorbidity and ADHD

- comorbid with Internet gaming disorder. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):514-21.
26. Weinstein A, Yaacov Y, Manning M, Danon P, Weizman A. Internet addiction and attention deficit hyperactivity disorder among school children. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2015;17(12):731-4.
27. Weinstein A, Weizman A. Emerging association between addictive gaming and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(5):590-7.
28. Chan PA, Rabinowitz T. A cross-sectional analysis of video games and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adolescents. *Ann Gen Psychiatry.* 2006;5(16):1-10.
29. Han DH, Lee YS, Na C, Ahn JY, Chung US, Daniels MA et al. The effect of methylphenidate on Internet video game play in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Compr Psychiatry.* 2009;50(3):251-6.
30. Huang X, Li M, Tao R. Treatment of internet addiction. *Curr Psychiatry Rep.* 2010;12(5):462-70.
31. Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T et al. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature.* 1998;393(6682):266-8.
32. Gul H, Yurumez Solmaz E, Gul A, Oner O. Facebook overuse and addiction among Turkish adolescents: Are ADHD and ADHD-related problems risk factors? *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2018;28(1):80-90.
33. Settanni M, Marengo D, Fabris MA, Longobardi C. The interplay between ADHD symptoms and time perspective in addictive social media use: A study on adolescent Facebook users. *Child Youth Serv Rev.* 2018;89(6):165-70.
34. Didden R, Scholte RHJ, Korzilius H, De Moor JMH, Vermeulen A, O'Reilly M et al. Cyberbullying among students with intellectual and developmental disability in special education settings. *Dev Neurorehabil.* 2009;12(3):146-51.
35. Kowalski RM, Fedina C. Cyber bullying in ADHD and Asperger Syndrome populations. *Res Autism Spectr Disord.* 2011;5(3):1201-8.

İZOLE PEDIATRİK KAFA TRAVMALARINDA MMP-9 VE E-SELEKTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Investigation of MMP-9 and E-Selectin Levels in Isolated Pediatric Head Trauma

Elif DEMİR^{1*} , Ramazan GİDEN² 

¹Viranşehir Sağlık Yüksekokulu, Tıbbi Biyokimya Bölümü, ŞANLIURFA, TÜRKİYE

²Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, ŞANLIURFA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, izole pediatrik kafa travmalarında meydana gelen hasarda Matris Metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve E-selektinin düzeylerinin nasıl etkilendiğini tespit etmektir. Aynı zamanda bu parametrelerin bu vakalardaki biyokimyasal açıdan değerini araştırmak, konuyla ilgili yeni görüşler ileri sürebilmek hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Hastane acil servisine getirilen 18 yaş altındaki izole pediatrik kafa travmalı 49 çocuk hasta grubu olarak, 18 yaş altı 39 sağlıklı çocuk da kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastaların venöz kan örnekleri alındı. Serum MMP-9 ve E-selektinin düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak kantitatif olarak çalışıldı. Elde elden sonuçlar SPSS programında değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubumuzda ölçülen MMP-9 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken ($p<0.001$), E-selektinin düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi. Glasgow koma skalasına göre yapılan sınıflandırmada; MMP-9 düzeyleri açısından istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi. E-selektinin düzeyleri ağır hasta grubunda hafif hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.033$).

Sonuç: Travmaya maruz kalmış olan hasta grubunda çeşitli doku hasarları meydana gelmektedir. MMP-9'un inflamatuvar hücreler tarafından salınması nedeniyle, inflamasyonun yoğun olduğu ve inflamatuvar hücre yükünün fazla olduğu hastalarda serum MMP-9 düzeylerinin yüksek olduğunu görülmüştür. E-selektinin düzeylerinin Glasgow koma skalasına göre ağır dereceli hasta grubunda, hafif dereceli hasta grubuna göre anlamlı artışı endotel hücre hasarını göstermektedir.

Objective: Our aim in this study was to determine how Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and E-selectin levels are affected in the damage caused by isolated pediatric head trauma. At the same time, it was aimed to investigate the value of these biochemical parameters in these cases and to propose new opinions on the subject.

Material and Methods: Forty-nine patients with isolated pediatric head trauma under the age of 18 who were brought to the emergency department of the hospital constituted the patient group while 39 healthy children under the age of 18 were included in the study as the control group. Venous blood samples of the patients were taken. Serum MMP-9 and E-selectin levels were measured quantitatively by using ELISA method. The obtained results were evaluated in the SPSS program.

Results: While MMP-9 levels measured in our patient group were significantly higher than the control group ($p<0.001$), no statistically significant difference was found between the patient group and the control group in terms of E-selectin levels. In the classification made according to the Glasgow coma scale; no statistically significant difference was found in terms of MMP-9 levels. E-selectin levels were significantly higher in the severe patient group than the mild patient group ($p=0.033$).

Conclusion: Various tissue damages occurred in the patient group. The release of MMP-9 by inflammatory cells indicates that serum MMP-9 levels are high in patients with intense inflammation and high inflammatory cell load. E-selectin level higher in the severe patient group than the mild patient group according to the Glasgow coma scale indicates endothelial cell damage.

Anahtar Kelimeler: *Pediatrik kafa travması, matris metalloproteinaz-9, E-selektin*

Keywords: *Pediatric head trauma, matrix metalloproteinase-9, E-selectin*



Yazışma Adresi / Correspondence:

Harran Üniversitesi, Viranşehir Sağlık Yüksekokulu, ŞANLIURFA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 414 3183000-2596

Geliş Tarihi / Received: 04.12.2020

Dr. Elif DEMİR

E-posta / E-mail: e.deniz63@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 25.02.2021

GİRİŞ

Kafa travmaları, kafatası ve içeriklerine yönelik dıştan mekanik bir kuvvetin uygulanmasının sonucu olup geçici ya da kalıcı bozukluklara, işlevsel yetersizliklere veya ruhsal bozukluklara neden olabilir. Klinikte konküzyondan komaya, hatta ölüme kadar varan sonuçlara yol açabilir (1). Gelişmiş ülkelerde, travma oranı artmasına rağmen travmaya bağlı ölüm oranı azalmakta olup bunun, travma bakımındaki gelişmeler sayesinde olduğu belirtilmektedir (2-4). Kafa travmalarında ölüm hızı, travmayı takip eden en erken dönemde en yüksektir. Zaman ilerledikçe ölüm oranları azalırken, ikincil hasara bağlı olarak gelişen sakatlık oranları ise artış göstermektedir (5,6). Travma nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %75-80'inde kafa travması saptanmıştır (7). Bütün travmalara bağlı ölümlerin %50'sine kafa travması eşlik etmektedir (8). Kafa travmalarının %80 kadarı hafif (GKS 14-15), %10 kadarı orta derecede (GKS 9-13), %10 kadarı da ağır (GKS 8 veya daha düşük) sınıfta bulunmaktadır (9).

Acil servislerde tanı ve tedavinin sağlanması için, travmanın oluş mekanizmaları ve etkilerinin anlaşılması gerekmektedir. Yaralanmalar genelde kavite, yüksek basınç, sıkışma ve yırtılma sonrasında oluşur (10). Travma anında oluşan yaralanmalar sonucunda; travma sonrası iskemi, hipotansiyon, elektrolit bozuklukları, iltihabi yanıt gibi mekanizmalarla ortaya çıkan beyin kan akımında azalma, beyin ödemi ve kafa içi basınç artımı meydana gelebilmektedir (11). Kafa travmalarında primer mekanik nöral yaralanmalar tedavi edilememekle birlikte sekonder kanama, iskemi, ödem, intrakraniyal basınç artışı gibi durumlar tedavi edilebilmektedir. Bu tedavilerin erken yapılması mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Bu da kafa travma hastalarının hızlı ve kesin teşhisinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (12-14).

Ekstraselüler matriks (ESM), hücreler arası boşluklarda özel bir ortam oluşturan dinamik bir yapıdır. Dokulardaki hücrelerin bir arada tutulmasına yardımcı olur, hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol eden pek çok hormon için rezervuar görevi yapar. Matriks metalloproteazlar (MMPs) ESM'yi parçalayan, nötral pH'da aktif olan, multigenik bir endopeptidaz ailesidir (15). MMP-9 ESM'yi parçalamakla birlikte, proteolitik olarak dekorin, elastin, fibrilin, laminin, jelatin ve tip IV, V, XI ve XVI kollajeni de parçalar. MMP-9 akson gelişimi, embriyonik gelişim, anjiyogenez, ovulasyon, meme bezi oluşumu ve yara iyileşmesi gibi normal doku yapılanmasında büyük rol oynamaktadır (16). MMP-9 kolorektal tümörler, gastrik karsinoma, pankreatik karsinoma, meme ve ağız kanseri, melanoma, malignant glioma, kondrosarkoma, gastrointestinal adenokarsinoma gibi invaziv ve yüksek tümörjenik kanserlerde sıklıkla rastlanmaktadır (17). Artrit, otozomal resesif osteoliz bozukluğu, koroner arter hastalığı, amfizem ve diyabetik retinopati gibi hastalıklarda da MMP-9'un aktivasyonu yapılan çalışmalarla gözlemlenmiştir (18).

Selektinler, dolaşımdaki lökositlerle endotel hücreleri arasında başlangıç etkileşimleri düzenleyen multifonksiyonel adezyon molekülleridir. Adezyon molekülleri; hücre korunmasında, yara iyileşmesinde, doku bütünlüğünün sağlanmasında görev alırlar (19). Lökositler, selektin adı verilen 3 tip adezyon reseptörü aracılığıyla doku hasarı veya enfeksiyona cevap olarak damar duvarına tutunurlar. Selektinler endotel hücrelerin, lökositlerin ve trombositlerin yüzeyinden eksprese olurlar (20). Ekspresyonu inflamatuvar uyarılara karşı artar (21). Selektinler (P, E ve L) ve onların ligandları vasküler duvarda lökosit yuvarlanması ve bağlanması için gereklidir (22). Dolaşan E- selektin (solubl) endotel hücre hasarının veya aktivasyonunun bir belirteci olarak kabul edilmektedir (23).

Bu çalışmadaki amacımız izole pediatrik kafa travmalarında meydana gelen hasarda MMP-9 ve E-selektinin düzeylerinin nasıl etkilendiğini, bu parametrelerin biyokimyasal parametre açısından travmalarda bir değeri olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan bu çalışmada gerekli etik kurul onayı alınmış olup (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, tarih: 01.04.2016, sayı no: 16/03/36) çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin izinleri alındı.

Hasta Grubu Seçimi

Hastane acil servisine getirilen 18 yaş altındaki izole pediatrik kafa travmalı hastalardan; kafa travması dışında ek patoloji saptanmayan, klinik ve laboratuvar tetkiklerinde sistemik hastalık tespit edilmeyen alkol, sigara ve ilaç kullanmayan toplam 49 hastanın verileri çalışmada kullanıldı.

Kontrol Grubu Seçimi

Kontrol grubu olarak, öyküsünde herhangi bir şikâyeti olmayan, fizik muayenesinde patoloji saptanmayan, klinik ve laboratuvar tetkiklerinde lokal veya sistemik hastalık tespit edilmeyen, alkol, sigara ve ilaç kullanmayan sağlıklı 18 yaş altı, toplamda 39 kontrol grubu üzerinden çalışma yapıldı. Kontrol grubumuzun yaş aralığı, hasta grubuna uygun yaş aralığında idi.

Kan Örneklerinin Çalışılması

Hasta ve kontrol gruplarının venöz kan örnekleri biyokimya tüplerine 4-5 cc kadar konuldu. 10 dakika 1000 rpm hızla santrifüj yapıldı. Biyokimyasal analiz yapılabildiği kadar -80 derece de saklandı. Serum MMP-9 ve E-selektinin düzeyleri ELISA yöntemi uygulanarak kantitatif olarak çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı

sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Independent simple t testi kullanıldı. İki'den fazla gruptan oluşan grup karşılaştırmalarında One-Way ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan hasta grubu ile kontrol grubu katılımcılarının cinsiyet ve yaş ortalamaları yüzdeleri birbirine uygunluk göstermektedir (Tablo 1). Hastalarımızın travma tipi, tedavi şekli ve bunların yüzdeleri Tablo 2'de gösterildi. Hastaların maruz kaldıkları kafa travmalarının GKS: 3-8 arasında olan hastalar ağır kafa travmalı, GKS: 9-12 arasında olanlar orta şiddetli kafa travmalı ve GKS: 13-15 arasında olanlar ise hafif (iyi) kafa travmalı olarak tasnif edildi (Tablo 2). Çalışmamıza alınan hasta grubu ile kontrol grubunda ölçülen MMP-9 ve E-selektinin düzeyleri Tablo 3'te gösterildi. Hasta grubumuzda ölçülen MMP-9 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken ($p < 0.001$), E-selektinin düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi. İzole kafa travmalı hasta grubundaki bu parametreler arasında pozitif veya negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Çalışmamıza alınan hasta grubundaki GKS derecelendirmesine göre ölçülen MMP-9 ve E-selektinin düzeyleri ve P değerleri Tablo 4 ve 5'te gösterilmiştir. GKS'ye göre homojen dağılımı olmayan hasta gruplarıyla yapılan sınıflandırmada Ağır, Orta ve Hafif dereceli hastalar birbiriyle karşılaştırıldıklarında; MMP-9 düzeyleri açısından istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi. E-selektinin düzeyi homojen olmayan Ağır hasta grubunda Hafif

hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.033$). Ağır ve Orta hasta grubu ile Orta ve Hafif hasta grubu karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Tablo 1: İzole kafa travmalı hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

	Hasta (n=49)	Kontrol (n=39)
Yaş ortalaması	3.43	3.46
Erkek	32 (%65.3)	26 (%66.6)
Kız	17 (%34.7)	13 (%33.3)

Tablo 2: İzole kafa travmalı hasta grubunun travma tipi, tedavi şekli ve GKS'ye göre yüzde dağılımı

Travma Tipi	
Düşme	37 (%75.5)
Darp	7 (%14.3)
Trafik kazası	5 (%10.)
Glasgow Koma Skalası	
3-8 (ağır)	3 (%6.1)
9-12 (orta)	8 (%16.3)
13-15 (hafif)	38 (%77.6)
Tedavi şekli	
Medikal	46 (%93.9)
Cerrahi	3 (%6.1)

Tablo 3: İzole kafa travmalı hasta ve kontrol grubunda MMP-9 ve E- Selektin değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (MMP-9. SD: Standart Deviasyon. *P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

	GRUP	Ortalama±SD	p
MMP-9	Hasta	908.31 ±486.31	<0.001
	Kontrol	446.90± 236.95	
E-selektinin	Hasta	6.55 ± 5.44	0.328
	Kontrol	7.56 ± 4.21	

Tablo 4: İzole kafa travmalı hasta grubunda GKS'ye göre MMP-9 ve E-selektinin değerlerinin ortalama ve standart sapması (SD).

Glasgow Koma Skalası	MMP-9 Ortalama±SD	E-selektinin Ortalama±SD
Ağır	1492.33 ±456.99	14.00 ±7.55
Orta	1210.38 ±605.72	8.13 ±8.69
Hafif	798.61 ±379.19	5.63 ±3.89

Tablo 5: İzole kafa travmalı hasta grubunda GKS'ye göre MMP-9 ve E-selektinin değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (*P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

Glasgow Koma Skalası		MMP-9 p	E-selektinin p
Ağır	Orta	0.839	0.214
	Hafif	0.133	0.033
Orta	Ağır	0.839	0.214
	Hafif	0.574	0.558
Hafif	Ağır	0.133	0.033
	Orta	0.574	0.558

TARTIŞMA

Travma, pediatrik ve adölesan yaş gruplarında hem tanı hem de tedavi alanındaki yeniliklere rağmen halen en sık mortalite nedenidir (7). Ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada gösterilen kafa travmaları ise, genel yaralanmalı hastaların yaklaşık yarısında ölüm nedenini oluşturmaktadır. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi'nin yaygın kullanımı, çevresel hastanelerde Beyin ve Sinir Cerrahisi uzmanlarının bulunması ve bunun sonucu olarak kitle etkisi olan kanamalara erken müdahale edilmesi, kafa içi basınç izlemi, serebral perfüzyon basıncının korunması ve yoğun bakımdaki gelişmeler gibi son 20-30 yıldaki ilerlemeler sayesinde bile, kafa travmalarına bağlı ölüm oranları ancak %20-30'lara kadar geriletebildiği

bildirilmektedir. Kafa travmaları sonrasında primer hasarı takiben sekonder beyin hasarı meydana gelir. Sekonder hasarın ilk adımını ise post travmatik enflamatuar yanıt oluşturur. Kafa travmaları sonrasında, ölüm ve sakatlık oranlarını etkileyen nedenlerin saptanmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu tip çalışmalardan elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, kafa travmalı hastaların prognozlarını tahmin için çeşitli araçlar geliştirilmiştir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, MMP'lerin birçok hastalıkta rol oynadığı saptanmıştır. MMP'lerin inme, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve migren gibi santral sinir sistemi hastalıkları; kanser, ateroskleroz, artrit, nefrit, gastrointestinal ülser, periodontal hastalık, kornea ülseri, deri ülseri, karaciğer fibrozu ve pulmoner hastalıklardan astım, amfizem ve kronik obstruktif akciğer hastalığı ile ilişkili oldukları görülmüştür (24).

Jelatinazlar grubunda MMP-2 (Jelatinaz A) ve MMP-9 (Jelatinaz B) yer alır. Bu grup, denatüre olmuş kollajenler ve jelatinleri kolayca sindirir (25). Tip IV kollajen, bazal membranların ana bileşenidir ve bazal membran toplam proteininin %40-65'ini oluşturur (26). Birincil görevi ESM'yi parçalamak olan MMP-9 aksion gelişimi, embriyonik gelişim, anjiyogenez, ovulasyon, meme bezi oluşumu ve yara iyileşmesi gibi normal doku yapılanmasında da büyük rol oynamaktadır (16).

Yapılan birçok çalışmada farklı serum MMP-9 düzeyleri tespit edilmiştir. Cojocarui ve ark. yaptıkları çalışmada MMP-9 düzeyinin iskemik inmede akut dönemde yüksek bulmuşlardır (27). Eckart ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada akut miyokard infarktüsünde MMP-9 düzeyleri düşük bulmuştur ve bu düşük MMP-9 düzeyinin miyokard hasarının göstergesi olabileceği belirtilmiştir (28). Susskind ve ark. bildirdiği çalışmada, doku hasarının biyolojik belirleyicileri olan MMP-9, TIMP-1 ve MMP-3'ün plazma seviyeleri ve bunların pulmoner epitelyal geçirgenlik, klinik bulgu, semptomlar ve akciğerdeki yapısal değişikliklerle ilişkilerine bakılarak iyonize

radyasyonun neden olduğu akciğer hasarı incelenmiştir. Göğüs bölgesine radyoterapi alan meme ve akciğer kanserli sekiz hastada tedavi öncesi, tedavi süresi ve sonrasındaki yaklaşık 100. günde, MMP-9, TIMP-1 ve MMP-3 seviyelerine bakılmıştır. Bu hastaların tümünde radyoterapi öncesi çok yüksek olan MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerinin radyoterapinin ilk iki haftasından sonra sadece MMP-9'da ani bir düşüş olduğu gözlenmiştir (29). Yapılan başka bir çalışmada artmış MMP-9'un hücre dışı matriks bozulmasına ve bunun da vasküler geçirgenliği artırmak için kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olduğu gözlemlenmiş ve bunun da ölümcül nörolojik sonuçlara yol açabilen vazojenik ödeme sebebiyet verdiği öngörülmektedir (30).

İnflamasyon; mikroorganizmaların veya toksinlerin hücrelere zarar vermesinin önlenmesi ya da hasar sonucu oluşan nekrotik ve ölü dokuların uzaklaştırılmasına yönelik organizmanın devamlılığı için geliştirilmiş koruyucu bir yanıtır (31). Normal şartlar altında yanıtın sıkı kontrol edilmesi daha fazla hasar oluşmasını önler ve hasarlı dokular temizlenirken, hastalık durumlarında oluşan patolojik inflamasyon, ESM harabiyetine ve organ disfonksiyonuna neden olmaktadır (32). MMP'ler çeşitli inflamatuvar mediatörlere cevap olarak salgılanır ve matriks metaloproteinazların doku önleyicileri (TIMP'ler) tarafından inhibe edilir.

Çalışmamıza alınan hasta grubu ile kontrol grubunda ölçülen MMP-9 düzeyleri karşılaştırıldıklarında; hasta grubu, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi. Hasta grubunda çeşitli doku hasarları meydana gelmiştir. MMP-9'un inflamatuvar hücrelerce salınması, inflamasyonun yoğun olduğu ve inflamatuvar hücre yükünün fazla olduğu hastalarda serum MMP-9 düzeylerinin yüksek oluşunu açıklamaktadır. Adezyon molekülleri; hücre korunmasında, yara iyileşmesinde, doku bütünlüğünün sağlanmasında görev alırlar (33). Bilindiği gibi dört çeşit adezyon molekülü ailesi bulunmaktadır. Bunlar;

integrinler, selektinler, immünglobinler ve kadherinlerdir. Selektinler endotel hücrelerin, lökositlerin ve trombositlerin yüzeyinden ekspres olurlar (20). E-selektinin esas olarak lökosit adhezyonunda rol oynar. E-selektininin bu olaydaki rolü yuvarlanmanın yavaş yuvarlanma ve sıkı adhezyona dönmesini sağlama şeklindedir. E-selektine karşı direkt etkili olan antikorların inflamasyonu önlediği ve böylece E-selektininin inflamasyonda rol oynayan bir adezyon molekülü olduğu gösterilmiştir (34).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun birçok hastalık ve sağlık problemlerinde payı olduğu ve bu hastalıklarının farklı klinik biçimleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (35-39). Adezyon molekülleri endotel hücrelerinin aktivasyonunu ya da hasarı gösterir. Dolaşımdaki sitokinlerle uyarılan adezyon molekülleri, hücrelerin inflamasyon yerine hareketlerini yönetir ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu yansıttığı belirtilmiş olup inflamasyon nedeniyle başlangıçta hücreler arası etkileşim ve homeostazisi bozulur (35). İnflamasyona bağlı aşırı proteolitik enzim salınımı, bu epitel hücrelerinin birbirleriyle ve ESM ile olan bağlantısını bozmaktadır (39). Endotel hücrelerinin, immun ve inflamatuvar olayları düzenleyen birçok işlevi olduğu bilinmektedir. Hücre adezyon molekülleri lokosit-endotel ilişkisinde rol oynamaktadır (35). İnflamatuvar yanıtın gelişmesinde ilk adım, lökositlerin vasküler endotele adezyonudur. Ekspresyonlarının sitokin aktivasyonu sonucu olduğu bilinen değişik adezyon moleküllerinden E-selektinin en erken salınan adezyon molekülüdür. Araştırmalar inflamatuvar yanıtın oluşmaya başladığı ilk iki saat içinde E-selektininin ekspresyonunun arttığını göstermektedir (36). Yapılan bir çalışmada intraserebral kanamalı hastalarda serum E-selektininin kötü sonuçlar için, MMP-9'un ise mortalite için önemli bir prediktör olduğu ifade edilmiştir (30).

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunda ölçülen ölçülen E-selektinin düzeyleri karşılaştırıldıklarında;

hasta grubu, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi. GKS'ye göre yapılan ve homojen dağılımı olmayan sınıflandırmada Orta dereceli hastalar, Ağır ve Hafif dereceli hastalar birbiriyle karşılaştırıldıklarında; E-selektinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi. Ancak Ağır ve Hafif dereceli hasta grupları birbirleriyle karşılaştırıldıklarında Ağır dereceli hastaların E-selektinin düzeyleri Hafif dereceli hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi. Bu sonuç hafif ve orta derecedeki travmalarda belirteç olarak kullanılamayacağını ancak Ağır dereceli hasta grubu ile Hafif dereceli hasta grubu için bir ayrım olabileceği düşünülebilir. Ağır hasta grubunda E-selektininin yüksek çıkması endotel hücre hasarı seviyesini belirten öncü bir parametre de olabilir.

Bu çalışmadaki amacımız, izole pediatrik kafa travmalı hastalarda MMP-9 ve E-selektinin düzeylerinin nasıl etkilendiğini tespit etmektir. Bilgisayarlı tomografi kullanımı, 1970'lerden bugüne travma hastalarında daha hızlı bir şekilde tarama yapılabilmesi için ve çok daha detaylı görüntülenme sağlanabilmesi için iç organ yaralanmalarında da hastaların değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir. Bilgisayarlı tomografinin acil servislerde izole kafa travmalı hastalarda sık tercih edilen bir yöntem olması, bir yandan artan maliyet diğer yandan özellikle pediatrik yaş grubunda radyasyon yükü açısından dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Bu çalışmada nispeten daha ucuz, kolay, zararsız ve otomatik olarak hesaplanabilen biyokimyasal parametreleri kullanarak tanı ve takiplerde benzer değerlendirmeyi yapıp yapamayacağını araştırmaktır. Yapmış olduğumuz çalışmada hasta grubumuzda MMP-9 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek çıktığını tespit ettik. Ancak E-selektinin düzeyleri bakımından herhangi bir anlamlılık tespit edemedik. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, hasta grubunda GKS'ye göre yapmış olduğumuz alt sınıflandırmada özellikle Ağır hasta grubumuz olmak üzere hasta sayılarımızın az olması ve

yapılan alt sınıflandırmada grup sayılarının homojen dağılımının olmamasıdır. Yapmış olduğumuz çalışmada bu parametreler açısından daha iyi bir netice almak ve daha kesin sonuçlara varabilmek için hem hasta sayısının daha fazla olduğu gruplarla hem homojen dağılımlı alt gruplarla hem de hasta takibinin belirli aşamalarındaki ölçümlerin yapıldığı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

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

Destek / Teşekkür Beyanı: Bu çalışma, Harran Üniversitesi bilimsel araştırma koordinatörlüğü tarafından, 16065 numaralı bireysel proje olarak desteklenmiştir.

Etik Kurul Onamı: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, tarih: 01.04.2016, sayı no: 16/03/36.

KAYNAKLAR

1. Marshall LF, Marshall SB Grady MS. Modern neurotraumatology: A brief historical review In: Winn HR, Youmans JR, eds. Youmans Neurological Surgery, 5th ed. Philadelphia. Saunders 4, 2004:5019-24.
2. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri 2. Baskı, Ankara, Türkiye Klinikleri. 2003;331-6.
3. Buchman TG, Bowling WM, Kelen GD. Thoracic Trauma. Cline DM, Ma OJ, Tintinalli JE. Emergency Medicine. 5th ed. America. Mc Graw Hill View CO., 2002.
4. Allgöwer M. Trauma systems in Europe. Am J Surgery. 1991;161(2):226-9.
5. Longhi L, Saatman K. Cellular basic of injury and recovery from trauma. In: Winn HR, ed. Youmans Neurological Surgery. Philadelphia. Saunders, 1996:5025-33.
6. Zwienerberg-Lee M, Muizelaar J. Clinical Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. Youmans Neurological Surgery. 5th ed. Philadelphia. Saunders. 2004.
7. Campbell JW, Adelson PD. Severe closed head injury in children. In: Batjer HH, Loftus CM, eds. Textbook of Neurological Surgery. Baltimore, USA. Lippincott, Williams & Wilkins, 2002:1072-8.
8. Alexander R, Proctor H. Head Trauma, Advanced Trauma Life Support. 3rd ed. Chicago. American College of Surgeons, 1993.
9. Ceviker N, Baykaner K, Keskil S, Cengel M, Kaymaz M. Moderate head injuries in children as compared to other age groups, including the cases who had talked and deteriorated. Acta Neurochirurgica. 1995;133(3-4):116-21.
10. Ertekin C, Güloğlu R, Kurtoğlu M, Uzar Aİ, Kayahan C. Kinematics of Trauma, 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık. 2005;33-45.
11. Carney NA, Ghajar J. The Brain trauma foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2007;24(1):1-2.
12. Uçar T. Skalp yaralanmaları. Aksoy K, ed. Temel Nöroşirürji. 1. baskı. Ankara. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 2005:342-5.
13. Yeşilağaç H. Güncel Acil Tanı Tedavi. 5. baskı. İstanbul. Nobel Kitabevi, 2006.
14. Bekar A, Bozbuğa M, Çelikoğlu E, Savaş A, Aydın Y, Müslüman M ve ark. Kafa travması. In: Ertekin C, Tavioloğlu K, Güloğlu R, eds. Travma. 1. baskı. İstanbul. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005:654-64.
15. Buket R. Matrix metalloproteinaz enzimleri ve ateroskleroz. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2006;26(5):527-37.

16. Zeng ZS. Loss of basement: membrane type IV collagen is associated with increased expression of Metalloproteinases 2 and 9 during human colorectal tumorigenesis. *Carcinogenesis*. 1999;20(5):749-55.
17. John A, Tuszyński G. The role of Matrix Metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. *Pathol Oncol Res*. 2001;7(1):14-23.
18. Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, Hiraoka H, Kashine S, Hirata A et al. Matrix metalloproteinases as novel disease markers in takayasu arteritis. *Circulation*. 2003;108(12):1469-73.
19. Mackay CR, Imhof BA. Cell adhesion in the immune system. *Immunol Today*. 1993;14(3):99-102.
20. Elangbam CS, Qualls CW, Dahlgren RR. Cell adhesion molecules update. *Vet Pathol*. 1997;34(1):61-73.
21. Jung U, Ley K. Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. *J Immunol*. 1999;162(11):6755-62.
22. Tekereci HM, Şahan B, Top C. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel med*. 2008;4(1):4-10.
23. Roldan V. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the literature. *Thromb Haemost*. 2003;90(6):1007-20.
24. Mandal M, Mandal A, Das D, Chakraborti T, Sajal C. Clinical implications of matrix metalloproteinases. *Mol Cell Biochem*. 2003;252(1-2):305-29.
25. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. Structure, function and biochemistry. *Circ.Res*. 2003;92(8):827-39.
26. Murphy G, Willenbrock F, Crabbe T. Regulation of matrix metalloproteinases activity. *Ann Ny Acad Sci*. 1994;732(1):31-41.
27. Cojocarui IM, Cojocarui M, Sapira V. Changes in plasma matrix metalloproteinase-9 levels in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med*. 2012;50(2):155-8.
28. Eckart RE, Uyehara CFT, Shry EA. Matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction and percutaneous revascularization. *J Intervent Cardiol*. 2004;17(1):27-31.
29. Susskind H, Hymowitz MH, Lau YH, Atkins HL, Hurewitz AN, Valentine ES et al. Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in lung and breast cancer are altered during chest radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(4):1161-9.
30. Sagar R, Kumar A, Verma V, Yadav AK, Raj R, Rawat D et al. Incremental accuracy of blood biomarkers for predicting clinical outcomes after intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(3):105537.
31. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):227-35.
32. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Inflammation and Repair Robbins Basic Pathology. 9th ed. Philadelphia. Elsevier, 2013.
33. Mackay CR, Imhof BA. Cell adhesion in the immune system. *Immunol Today*. 1993;14(3):99-102.
34. Paulson JC. Selectin/carbohydrate-mediated adhesion of leukocytes. In: Harlan JM, Lui DY, eds. Adhesion: Its Role in Inflammatory Disease. New York. W.H. Freeman, 1992:104-35.

35. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J.* 1994;8(8):504-12.
36. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104(12):1336-42.
37. Kamijikkoku S, Murohara T, Tayama S, Matsuyama K, Honda T, Ando M et al. Acute myocardial infarction and increased soluble intercellular adhesion molecule-1: a marker of vascular inflammation and a risk of early restenosis? *Am Heart J.* 1998;136(2):231-6.
38. Nash MC, Wade O, Shah V, Dillon MJ. Normal levels of soluble E-selectin, soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) decrease with age. *Clin Exp Immunol.* 1996;103(1):167-70.
39. Bevilacqua MP. Endothelial-lukocyte adhesion molecules. *Ann Rev of Immunol.* 1993;11(1):767-804.

COVID-19 HASTALARINDA KARDİYAK TROPONİN-I'NİN CİNSİYET İLİŞKİLİ PROGNOZİK DEĞERİ

Gender-Related Prognostic Value of Cardiac Troponin-I in Covid-19 Patients

Aydın KANT^{1*} , Ercan AYDIN² , Hülya KILIÇ YILMAZ³ , Gürdal YILMAZ⁴ 

¹ Vakfikebir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, TRABZON, TÜRKİYE

² Vakfikebir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, TRABZON, TÜRKİYE

³ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Biyokimya A.D., RİZE, TÜRKİYE

⁴ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrob., A.D., TRABZON, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Kardiyak troponinler kardiyak ve non-kardiyak birçok hastalıkta yükselebilmektedir. Çalışmamızda COVID-19 hastalarının hastaneye kabulünde kardiyak troponin-I seviyesinin yoğun bakım ihtiyacı ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini önceden tahmin etme kabiliyetinin belirlenmesi ve cinsiyet ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, hastanemizde 1 Nisan 2020 ile 1 Şubat 2021 tarihleri arasında yatırılan ve ilk 24 saatteki kardiyak troponin-I bakılmış COVID-19 hastalarının elektronik tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak analiz edilmesi ile yapıldı. Çalışmada araştırılan tüm değişkenler için istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 362 COVID hastası dahil edildi. 90 hastada kardiyak troponin-I düzeyi anormaldi. Hastaların 39'unda yoğun bakım ihtiyacı gelişti. Yoğun bakıma ihtiyaç duyan hastaların 17'sinde, yoğun bakım ünitesinde takip edilmeyen hastaların 73'ünde kardiyak troponin-I düzeyi anormaldi. Erkek cinsiyette yoğun bakım ihtiyacının %71 daha fazla olduğu ve kardiyak troponin-I düzeyinin negatif prediktif değerinin %87,5 olduğu görüldü. Kardiyak troponin-I düzeyi ölen hastaların 11'inde, sağ kalan hastaların 79'unda anormaldi. Erkek cinsiyette ölüm riskinin %75 daha yüksek olduğu ve kardiyak troponin-I düzeyinin negatif prediktif değerinin %91,7 olduğu belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmada, hastaneye yatışın ilk 24 saatindeki normal troponin seviyesinin, mortalite için kadın ve erkek cinsiyette yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür. Kardiyak troponin-I seviyelerinin COVID-19 hasta takibinde klinisyenlere yol gösterici bir biyobelirteç olabileceği ve kardiyak troponin-I seviyesi normal olan hastaların diğer hastalara göre daha erken taburcu edilebileceği düşünülmüştür.

Objective: Cardiac troponin levels can be increased in many cardiac and non-cardiac diseases. In our study, we aimed to measure the troponin-I level of COVID-19 patients at admission to the hospital to determine its ability to predict the intensive care need and all-cause mortality risk and to evaluate its relationship with gender.

Material and Methods: The study was carried out retrospectively by analyzing the electronic medical records of COVID-19 patients who were hospitalized in our hospital between April 1, 2020 and February 1, 2021 and were tested for cardiac troponin-I in the first 24 hours. Statistical analysis was performed for all variables investigated in the study.

Results: A total of 362 COVID patients were included in the study. Cardiac troponin-I level was abnormal in 90 patients. In 39 of the patients, the need for intensive care developed. Cardiac troponin-I level was abnormal in 17 of the patients in need of intensive care and in 73 of the patients who were not followed up in intensive care unit. It was observed that the need for intensive care was 71% higher in male gender and the negative predictive value of cardiac troponin-I level was 87.5%. Cardiac troponin-I level was abnormal in 11 of the patients who died and in 79 of the patients who survived. It was determined that the mortality risk was 75% higher in the male gender and the negative predictive value of cardiac troponin-I level was 91.7%.

Conclusion: In this study, it was observed that normal troponin level in the first 24 hours of hospitalization has a high negative predictive value for mortality in men and women. It was thought that cardiac troponin-I levels could be a guiding biomarker for clinicians in the follow-up of COVID-19 patients, and patients with normal cardiac troponin-I could be discharged earlier than other patients.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, troponin-I, prognoz

Keywords: COVID-19, troponin-I, prognosis



Yazışma Adresi / Correspondence*:
Vakfikebir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Vakfikebir, TRABZON, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 542 2975797
Geliş Tarihi / Received: 19.02.2020

Dr. Aydın KANT
E-posta / E-mail: aydinkant@yahoo.com
Kabul Tarihi / Accepted: 03.03.2021

GİRİŞ

Kardiyak troponin-I (cTnI) miyokardiyal hasarın oldukça duyarlı ve spesifik belirteçidir. Yüksek cTnI akut koroner sendromu teşhis etmede yardımcı olurken, seri olarak negatif troponinler bu durumu güvenilir bir şekilde dışlar (1). Yüksek kardiyak troponinler, konjestif kalp yetmezliği, miyokardit veya infiltratif kardiyomyopati, pulmoner emboli, sepsis ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda iskemik olmayan miyokardiyal hasarlı hastalarda da ortaya çıkar (2). cTnI'daki yükselmenin hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler olmayan hastalıklarda, hastalığın ciddiyeti ve mortalitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (3-5). SARS-CoV-2 hastalığının seyrinde kardiyovasküler sistemin çok önemli bir rol oynadığı kabul edilmiştir. Artmış cTnI ile karakterize miyokardiyal hasarın varlığı bu popülasyonda daha yüksek morbidite ve mortalite oranı ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (6). Ancak, hastaneye yatışın ilk 24 saati içinde cTnI'nın hastalığın seyrini gösterip göstermediği ile ilgili veri eksikliği vardır. Çalışmamızda, cTnI seviyesinin hastaneye yatış sırasındaki kullanımının COVID-19 hastalarında yoğun bakım ihtiyacı ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini önceden tahmin etme kabiliyetinin belirlenmesi ve cinsiyet ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, 1 Nisan 2020 ile 1 Şubat 2021 tarihleri arasında Trabzon Vakıfkebir Devlet Hastanesine yatırılan COVID-19 hastalarının elektronik tıbbi kayıtları ve ileri merkeze sevk edilmesi gereken hastaların sevk edilen kurum olan Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi tıbbi kayıtları retrospektif olarak analiz edildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük, nazofaringeal sürüntüde ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile tanısı doğrulanmış COVID-19 hastalarından hastaneye başvurunun ilk 24 saatte cTnI bakılmış hastalar alındı. Demografik

bilgiler, tıbbi özgeçmiş, klinik bilgiler, kronik ilaç tedavisi, laboratuvar bulguları, komorbiditeler, komplikasyonlar ve düşük doz bilgisayarlı akciğer tomografi (BT) bulgularına ilişkin veriler çalışma ekibi tarafından başvuru sırasında ve hastanede kalış sırasında toplandı. Gözlem süresi hastanın taburculuğu veya mortalite gelişimi ile sona erdi. Çalışma yerel etik kurul (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 22.02.2021, sayı no: 2021/32) tarafından onaylandı.

cTnI, Architect i2000 cihazında kemilüminesans mikropartikül immunassay (CMIA) yöntemiyle kantitatif olarak, üretici firmanın prosedürü doğrultusunda ölçüldü (Abbott, Architect i System). Yöntem kısaca iki aşamalı sandviç ELİSA prosedürüne dayanmaktadır. Çalışma sırasında günler arası değişim katsayısı (within-day %CV) 3.2 olarak bulundu. cTnI testi referans aralığı üretici firma önerisi doğrultusunda kadınlarda ≤ 15.6 ng/L, erkeklerde ≤ 34.2 ng/L olarak alındı. Hastalar cTnI düzeylerine göre normal ve anormal olarak iki gruba ayrıldı. Normal cTnI seviyesi, tesisimizin laboratuvar verilerine göre kadınlarda ≤ 15.6 ng/L, erkeklerde ≤ 34.2 ng/L olarak tanımlandı. Bu değerlerin üstü ise anormal cTnI seviyesi olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada araştırılan tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel analiz yapıldı. Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılımıyla uyumluluk Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler için Student t testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sayım ile elde edilen veriler sayı (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak önemli değişkenlerin duyarlılığını, özgüllüğünü ve negatif öngörü değerini (NPV) ve pozitif öngörü değerini (PPV) hesaplamak için alıcı çalışma özelliği

(ROC) analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya COVID-19 tanısı doğrulanmış 362 hasta alındı. Hastaların 177 (%48.9)'si erkek, 185 (%51.1)'i kadındı. Kadınların yaş ortalaması 71.7 ± 17.4 (24-98) iken, erkeklerin yaş ortalaması 70.3 ± 15.1 (33-93) idi. Hastaların 183 (%50.6)'unda komorbid bir hastalık vardı. En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon ($n=126$), dislipidemi ($n=65$), konjestif kalp hastalığı ($n=43$), diyabet ($n=38$), kronik böbrek hastalığı ($n=29$), periferik vasküler hastalık ($n=21$), serebral vasküler hastalık ($n=17$) idi. Semptomların başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süre 3.8 ± 2.2 gün olup, hastaların %43.9'ünde ateş, %52.5'inde öksürük, %33.4'ünde boğaz ağrısı, %38.7'sinde nefes darlığı, %27.1'inde myalji, %43.6'sinde halsizlik-kırgınlık, %22.9'unda baş ağrısı, %6.9'unda ishal şikâyeti vardı. Troponin I seviyesi kadınlarda 37.1 ± 154.0 ng/L (interquartile range: 17.75), erkeklerde 35.5 ± 100.8 ng/L (interquartile range: 17.95) olup, cTnI seviyesi 90 (%24.9) hastada anormaldi. Kadın hastaların 57 (%30.8)'sinde, erkek hastaların 33 (%18.6)'ünde anormal troponin-I seviyesi vardı ($p=0.007$; OR:1.94; %95 GA:1.19-3.17). CTnI seviyesi anormal olan hastaların yaş ortalaması 83.2 ± 9.4 , normal olan hastaların yaş ortalaması 66.9 ± 16.0 idi ($p < 0.001$). Hastaların hiçbirinde miyokardiyal enfarktüs tanısı konulmadı.

Hastaların 39 (%10.8)'unda takibi sırasında yoğun bakım ihtiyacı gelişti. Yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastaların 17 (%43.6)'sinde, yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen hastaların ise 73 (%22.6)'ünde cTnI seviyesi anormaldi ($p=0.004$; OR:2.65; %95 GA:1.34-5.25). Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların yaş ortalaması 75.6 ± 13.6 , yoğun bakım ihtiyacı olmayan

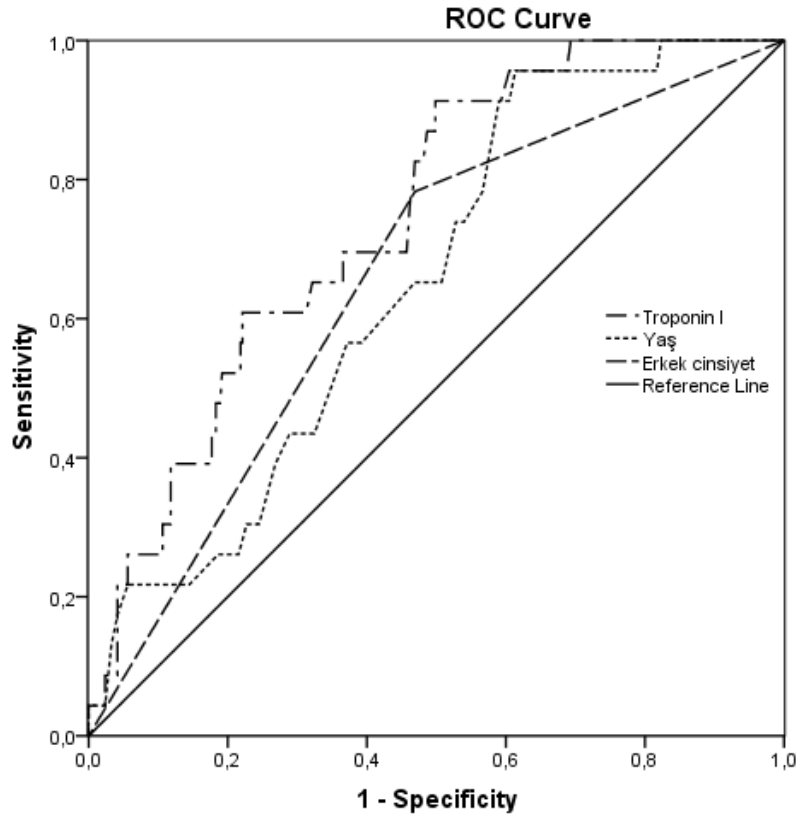
hastaların yaş ortalaması 70.5 ± 16.5 idi ($p=0.089$). Kadınların 10 (%5.4)'unda, erkeklerin 29 (%16.4)'unda yoğun bakım ihtiyacı gelişti ($p=0.001$; OR:0.29; %95 GA:0.14-0.62). Yoğun bakım ihtiyacı ile cTnI seviyesi arasındaki ilişki ROC analizi ile incelendiğinde; kadın hastalarda >15.6 ng/L kesme noktasında AUC 0.731 (0.661-0.793), duyarlılık 60.0, özgüllük 77.7, PPD 33.3, NPĐ 97.1 iken, erkek hastalarda > 34.2 ng/L kesme noktasında AUC 0.723 (0.651-0.788), duyarlılık 34.5, özgüllük 89.8, PPD 40.0, NPĐ 87.5 bulundu.

Hastaların 23 (%6.35)'ü öldü. Ölen hastaların yaş ortalaması 79.7 ± 10.4 , yaşayan hastaların yaş ortalaması 70.4 ± 16.4 idi ($p=0.014$). Ölen hastaların 11 (%47.8)'inde, yaşayan hastaların 79 (%23.3)'unda cTnI seviyesi anormaldi ($p=0.008$; OR:3.02; %95 GA:1.28-7.10). Kadınların 5 (%2.7)'i, erkeklerin 18 (%10.2)'i öldü ($p=0.007$; OR:0.25; %95 GA:0.09-0.68). Mortalite ile cTnI seviyesi arasındaki ilişki ROC analizi ile incelendiğinde; kadın hastalarda >15.6 ng/L kesme noktasında AUC 0.851 (0.791-0.899), duyarlılık 80.0, özgüllük 77.2, PPD 36.5, NPĐ 99.3 iken, erkek hastalarda > 34.2 ng/L kesme noktasında AUC 0.705 (0.631-0.771), duyarlılık 33.3, özgüllük 83.7, PPD 21.6, NPĐ 91.7 bulundu. Mortalite ile troponin-I, yaş ve erkek cinsiyet arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi Şekil 1'de verildi. CTnI seviyesine göre hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, semptomları, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları Tablo 1'de verildi.

Anormal cTnI varlığı hastaların yaşı ($r=0.464$; $p < 0.001$), yoğun bakım ihtiyacı ($r=0.151$; $p=0.004$) ve mortalite ($r=0.138$; $p=0.008$) ile pozitif korele idi. Hastaların yaşı arttıkça cTnI seviyesi de artmakta idi ($r=0.647$; $p < 0.001$). CTnI seviyesi ile yoğun bakım ihtiyacı ($r=0.241$; $p < 0.001$) ve mortalite ($r=0.207$; $p < 0.001$) pozitif korele idi.

Tablo 1: CTnI seviyesine göre hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, semptomları, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları

	Anormal Troponin I (n=90)	Normal Troponin I (n=272)	p
Yaş	83.2±9.4	66.9±16.0	<0.001
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	33/57	144/128	0.007
Komorbit hastalık	62 (%68.9)	121 (%44.5)	<0.001
Hipertansiyon	41 (%45.6)	85 (%31.2)	0.007
Konjestif kalp hastalığı	28 (%31.1)	15 (%5.5)	<0.001
Dislipidemi	25 (%27.8)	40 (%14.7)	0.003
Diyabetes mellitus	16 (%17.8)	22 (%8.1)	0.006
Kronik böbrek hastalığı	12 (%13.3)	17 (%6.3)	0.018
Periferik vasküler hastalık	8 (%8.9)	13 (%4.8)	0.066
Serebral vasküler hastalık	7 (%7.8)	10 (%3.7)	0.060
Semptom süresi	4.0±2.5	3.7±2.1	0,386
Ateş	39 (%43.3)	120 (%44.1)	0.448
Öksürük	46 (%51.1)	144 (%52,9)	0.382
Boğaz ağrısı	32 (%35.5)	89 (%32.7)	0.311
Nefes darlığı	36 (%40.0)	104 (%38,2)	0.383
Miyalji	23 (%25.5)	75 (%27.6)	0.354
Halsizlik-kırgınlık	41 (%45.6)	117 (%43.0)	0.364
Baş ağrısı	19 (%21.1)	64 (%23.5)	0.318
İshal	8 (%8.9)	17 (%6.3)	0.128
Yoğun bakım ihtiyacı	17 (%18.9)	22 (%8.1)	0.004
Mortalite	11 (%12.2)	12 (%4.4)	0.008



Şekil 1: Mortalite ile cTnI, yaş ve erkek cinsiyet arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

TARTIŞMA

Bu çalışma, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların ilk gün tespit edilen yükselmiş troponin seviyelerinin hastaların klinik gidişatı ve prognozunu tahmin etme gücünü ortaya koyan bir retrospektif kohort çalışmadır. Çalışmamız, COVID-19 hastalarının %24.9'inin hastaneye yatışlarının ilk günü cTnI düzeylerinin yükseldiğini göstermektedir. Troponin-I düzeyleri yükselen hastalar daha yaşlı olup, konjestif kalp hastalığı ve kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, kronik böbrek hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebral vasküler hastalık) açısından daha yüksek oranlara sahiptir.

Kardiyak troponinler, akut koroner sendromları veya akut miyokardit gibi hastalıklarda miyokardiyal hasarı teşhis etmek için hassas ve spesifik biyobelirteçler olarak rutin uygulamada kullanılmaktadır (7). Kardiyak troponin seviyesi akut koroner sendrom, akut kalp yetmezliği, pulmoner emboli, inme, akut aort diseksiyonu, taşiaritmiler, hipotansiyon, şok, sepsis, ARDS, perimiyokardit, endokardit, tako-tsubo kardiyomiopatisi, radyofrekans kateter ablasyonu, kardiyak kontüzyon, yorucu egzersiz, semptomatik ilaçlar ve kemoterapi uygulaması gibi durumlarda yükselebilmektedir (8). Kardiyak troponinlerin yükselmesi, koroner arter stenozu olmasa bile kalp yetmezliğinin olumsuz sonuçlarını tahmin etmek için prognostik belirteçler olarak görülmektedir (9). Ayrıca, kardiyak troponin yükselmesi, pulmoner emboli, sepsis sendromu, böbrek yetmezliği ve subaraknoid kanamayı içeren bir dizi miyokardiyal olmayan iskemik durumda bildirilmiş ve farklı klinik sonuçlarla prognostik biyobelirteçler olarak kabul edilmiştir (3-5,9,10).

Çalışmamızda cTnI yüksekliği ile hastaların klinik gidişatı, yoğun bakım ihtiyacı ve tüm nedenlere bağlı mortalite dahil olmak üzere hastane içi kötü prognoz güçlü bir şekilde ilişkili bulundu. Cordeanu EM ve ark. çalışmalarında hastalarının %34'ünde troponin- I'nin yüksek olduğu ve bu hastalarda normal olan hastalara

kıyasla dört kat artmış ölüm riskine sahip olduğunu bildirmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda da cTnI seviyesi yüksek olan hastalarda ölüm riski 3 kat yüksekti (OR:3.02).

Majure ve ark. 6247 COVID-19 hastasını içeren çalışmasında troponinin ölümün bir prediktörü olduğu ve yüksek troponin seviyeleri olan hasta gurubunda normal troponin seviyelerine sahip hastalara kıyasla önemli ölçüde artmış ölüm oranları gözlemlenmiştir (12). Du RH ve ark. çalışmalarında ileri yaşın (≥ 65), önceden var olan eşzamanlı kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıkların ve özellikle de cTnI düzeyinin 0.05 ng/mL ve üzerinde olmasının COVID-19 pnömoni hastalarında mortalite için önemli biyobelirteçler olduğu gösterilmiştir (13). COVID-19'da erkek cinsiyetin hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu dünyanın birçok yerinde gösterilmiştir (14,15). Çalışmamızda da erkek cinsiyet ve yüksek yaş yoğun bakım gereksinimi ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Erkek cinsiyette yoğun bakım gereksiniminin %71 daha fazla olduğu belirlenmiştir. Yine erkek cinsiyette cTnI seviyesinin >34.2 ng/L kesme noktasında eğri altında kalan alanının 0.723 ve negatif prediktif değerinin %87.5 olduğu görülmüştür. Erkek cinsiyette mortalite riski %75 daha fazla olduğu ve cTnI seviyesinin >34.2 ng/L kesme noktasında eğri altında kalan alanının 0.705 ve negatif prediktif değerinin %91.7 olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, anormal cTnI seviyesinin sayısız potansiyel nedeni göz önüne alındığında, normal troponin seviyesi klinisyenler için daha değerli olabilir. Bu çalışmada, hastaneye yatışın ilk 24 saatindeki normal troponin seviyesi, mortalite için kadın ve erkek cinsiyette yüksek negatif prediktif değere (%99.3-91.7) sahip olduğu görülmüştür. Böylesine güçlü bir biyobelirteç, hastaların hastaneye kabulü sırasında kullanılarak değerlendirilmesini ve yüksek riskli kişilerde daha ileri tedavilerin uygulanmasını sağlayabilir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir mali destek bulunmamaktadır.

Etik Kurul Onamı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 22.02.2021, sayı no: 2021/32.

Çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu tarafından 2021-02-06T16_31_41 numaralı başvuru formu ile onaylanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001;286(19):2405-12.
2. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, Gensini GF, Peris A. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Intern Emerg Med*. 2008;3(1):9-16.
3. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1342-9.
4. Ozsu S, Yilmaz G, Yilmaz I, Oztuna F, Bulbul Y, Ozlu T. C-reactive protein alone or combined with cardiac troponin T for risk stratification of respiratory intensive care unit patients. *Respir Care*. 2011;56(7):1002-8.
5. Lorson W, Veve MP, Heidel E, Shorman MA. Elevated troponin level as a predictor of inpatient mortality in patients with infective endocarditis in the Southeast United States. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):24.
6. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244-58.
7. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2197-204.
8. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32(4):404-11.
9. Kociol R, Pang P, Gheorghide M, Fonarow G, O'Connor C, Felker G. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1071-8.
10. Freda B, Tang W, Van Lente F, Peacock W, Francis G. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2065-71.
11. Cordeanu EM, Duthil N, Severac F, Lambach H, Tusch J, Lambert L et al. Prognostic value of troponin elevation in COVID-19 hospitalized patients. *J Clin Med*. 2020;9(12):4078.
12. Majure DT, Gruberg L, Saba SG, Kvasnovsky C, Hirsch JS, Jauhar R; Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Usefulness of elevated troponin to predict death in patients with COVID-19 and myocardial injury. *Am J Cardiol*. 2021;138:100-6.
13. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a

prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000524.

14. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):29.

15. Walter LA, McGregor AJ. Sex- and gender-specific observations and implications for COVID-19. *West J Emerg Med.* 2020;21(3):507-9.

EFFECT OF DIABETES AND SYSTEMIC INFLAMMATION PARAMETERS ON THE PROGNOSIS OF BELL'S PALSY

Diyabet ve Sistemik Enflamasyon Parametrelerinin Bell Palsisinin Prognozuna Etkisi

Ziya ŞENCAN^{1*} , Ela CÖMERT¹ , Gökçe ŞİMŞEK¹ , Nuray BAYAR MULUK¹ ,
Serdar Hanzala YAMAN¹ 

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: This study aimed to evaluate the prognostic importance of diabetes mellitus, hematologic and biochemical test findings including neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic inflammation response index and triglyceride-glucose index in patients with Bell's palsy and to compare these results with healthy subjects.

Material and Methods: The study included 75 patients with incomplete Bell's palsy.

and 24 healthy subjects as the control group. Patients were divided into two groups as diabetes mellitus and non- diabetes mellitus patients. Complete blood count, biochemical tests including glucose, liver and renal function tests and blood lipid profile were analyzed from all the subjects and neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic inflammation response index and triglyceride-glucose index values were calculated from these results.

Results: Neutrophil-to-lymphocyte ratio and systemic inflammation response index values were higher in patients with Bell's palsy when compared with the control group. Triglyceride-glucose index was positively correlated with recovery time in all patients and the diabetes mellitus group. It was also positively correlated with prognosis in non- diabetes mellitus patients. High neutrophil-to-lymphocyte ratio was predictive for delayed recovery time only in non- diabetes mellitus patients.

Conclusion: Our results indicated that diabetes mellitus didn't influence severity, recovery time and prognosis of Bell's palsy. High triglyceride levels and triglyceride-glucose index values were associated with long recovery time in patients with Bell's palsy. For both diabetes mellitus and non- diabetes mellitus patients, House-Brackmann facial nerve grading scale-initial was the best parameter to predict the prognosis. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and systemic inflammation response index values were significantly higher in patients with Bell's palsy.

Keywords: Bell palsy, diabetes mellitus, inflammation, prognosis

Amaç: Bell palsili hastalarda, diyabetin prognostik önemini, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, sistemik inflamasyon yanıt indeksi dahil hematolojik ve biyokimyasal test bulgularını değerlendirmek, ayrıca Bell palsili hastalarda trigliserid-glikoz indeksini değerlendirmek ve bu sonuçları sağlıklı deneklerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Bell palsisi komplet olmayan 75 hasta ve kontrol grubu olarak 24 sağlıklı birey dahil edildi. Hastalar diyabet olan ve diyabet olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Tüm deneklerden tam kan sayımı, glikoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi biyokimyasal testler ve kan lipid profili analiz edildi ve bu sonuçlardan nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, sistemik inflamasyon yanıt indeksi ve trigliserid-glikoz indeksi değerleri hesaplandı.

Bulgular: Nötrofil-lenfosit oranı ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi değerleri Bell palsili hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Trigliserid-glikoz indeksi, tüm hastalarda ve diyabet grubunda iyileşme süresi ile pozitif korelasyon gösterdi. Trigliserid-glikoz indeksi ayrıca diyabet olmayan hastalarda prognoz ile pozitif korelasyon gösterdi. Yüksek nötrofil-lenfosit oranı, sadece diyabet olmayan hastalarda gecikmiş iyileşme süresi için öngörücüydü.

Sonuç: Sonuçlarımız, diyabetin Bell palsinin şiddetini, iyileşme süresini ve prognozunu etkilemediğini gösterdi. Nötrofil-lenfosit oranı ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi değerleri Bell palsili hastalarda anlamlı olarak yüksekti. Yüksek trigliserid seviyeleri ve trigliserid-glikoz indeksi değerleri Bell palsili hastalarda uzun iyileşme süresi ile ilişkilendirildi. Hem diyabet hem de diyabet olmayan hastalar için, the House-Brackmann facial nerve grading scale-initial prognozu tahmin etmek için en iyi parametreydi.

Anahtar Kelimeler: Bell palsisi, diyabet, inflamasyon, prognoz



Correspondence / Yazışma Adresi:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD, Ankara Yolu 7. Km, 71450, Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Phone / Tel: +90 318 3335000-5128

Received / Geliş Tarihi: 13.02.2021

Dr. Ziya ŞENCAN

E-mail / E-posta: drsencan@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 08.03.2021

INTRODUCTION

Bell's palsy (BP) is a rapid paresis or paralysis of the facial nerve. Facial nerve inflammation is suggested in the etiology which results in edema and compression of the nerve (1). Most of the patients recover within 3-5 months, but 29% of the patients face incomplete recovery or sequels (2). Many diseases and viral agents that progress with inflammation have been accused in etiology (3-6). Inflammation is presented as one of the main mechanisms of nerve damage (7) and the effect of systemic diseases progress with systemic inflammation on the prognosis of BP is under research (6,8). Diabetes mellitus (DM) is one of these diseases which is presented as a risk factor for BP (1). Studies demonstrate the presence of low-grade inflammation in patients with DM (9,10) and support the link of inflammation to the pathogenesis of DM and insulin resistance (11,12). Controversy exists on the effect of DM on the recovery time and prognosis of BP (5,13-18). DM is presented as having no effect on the healing rate of BP in most of the studies (5,13,16) whereas worse prognosis is also reported for patients with DM (18).

Triglyceride-glucose index (TyGI) is a diabetes - associated metabolic index. It is presented as an accurate diagnostic tool for insulin resistance (18-21). It can be counted up from glucose and triglyceride levels from the routine biochemical analysis and can be indicative for pre-diabetic conditions (19).

Recent literature focus on the prognostic value of parameters indicating systemic inflammation for BP (22-27). The presence of systemic inflammatory response can be indicated by leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets and acute-phase proteins in blood tests (28). Studies demonstrate the correlation between pre-treatment hematologic test findings and prognosis of BP (26). Many studies are performed to search the correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and BP (24,25,29). Systemic inflammation response index

(SIRI) is a new hematologic inflammatory marker based on the counts of peripheral neutrophils, monocytes and lymphocytes (28). It is used to predict the degree of inflammation in patients with cancer.

The present study aimed to evaluate the prognostic importance of DM, hematologic and biochemical test findings including NLR, PLR SIRI and TyGI in the patients with BP and to compare these results with healthy subjects.

MATERIALS AND METHODS

The study was designed as retrospective case-control study. All procedures performed in this study were complaint with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the local ethics committee (Kırıkkale University Ethics Committee of Non-interventional Research, date: 19.02.2020, issue number: 2020.02.16).

The study included 75 patients who were diagnosed as BP with incomplete paralysis between April 2016 and April 2019. The patients who had an additional symptom other than unilateral facial weakness, complete paralysis, any systemic disease other than DM, any medication within 1 month other than anti-DM drugs, recurrent paralysis, had a history that could predispose to facial paralysis, had less than 1 year follow-up were excluded.

Patients were divided into two groups as patients with DM and patients without DM (non-DM). The diagnosis of BP was based on BP Clinical Practice Guideline (1). The House-Brackmann facial nerve grading scale (HBG) was used to assess initial (IHBG) (at the time of diagnosing) and post-treatment (PHBG) facial nerve paralysis (30). PHBGs greater than I after 6 months was accepted as unsatisfactory recovery.

All the patients were treated with either oral or intravenous corticosteroids (methyl prednisolone

therapy 1mg/kg for 3 days and reduced across 10 days) within 3 days of symptom onset. The antivirus agent was not included in the treatment regimen. The patients were followed-up regularly at least 1 year from the onset of facial paralysis. Magnetic Resonance Imaging and electrodiagnostic testing were performed only in patients in whom the paralysis failed to recover in 3 months.

Since the changes depending on ethnic origin could be seen in hematological and biochemical data and normative values of SIRI and TyGI had not been established, 24 healthy subjects who had normal facial functions with no history of systemic disease and medication were included in the study to present the normative values. Informed consent was obtained from subjects who participated in the study.

Complete blood count, biochemical tests including glucose, liver and renal function tests and blood lipid profile were analyzed from all subjects and NLR, PLR, SIRI and TyGI values were calculated from these results. The data were compared between healthy subjects and patients, and DM and non-DM patients. The effect of these parameters on the severity, recovery time and prognosis of BP were explored.

Statistical Analysis

Non-parametric data were analyzed using the *Kruskal-Wallis* test ($p<0.05$). The *Mann-Whitney U* test and *Bonferroni Correction* test were applied in binary comparisons of groups ($p<0.0167$).

Parametric data were analyzed with *One-Way Analysis of Variance (ANOVA)* to evaluate the differences between groups ($p<0.05$). *Tukey Multiple Comparisons* test and *Independent Samples t* test were applied in binary comparisons of groups ($p<0.016$).

Spearman's rho Correlation test was used to determine the correlation between disease parameters specially to predict the improvement and/or prognosis ($p<0.05$).

ROC-Curve analysis was applied to determine the sensitivity and specificity of the study parameters to predict the prognosis ($p<0.05$).

The *Likelihood-Ratio* test and *Logistic Regression* test were applied to the variables for prediction of the "best" variable or parameter of the improvement time and prognosis ($p<0.05$).

RESULTS

Thirty-six patients (48%) were non-DM and 39 patients (52%) had DM. The competence of the sample size was supported by G power analysis (G*Power, version 3.1.9.2, minimum sample size of groups=33, alpha=0.05, actual power=0.80)

The average recovery time was 32.3 ± 19.4 days (range 7-90 days) in the non-DM group and 59.3 ± 56.4 days (range 14-180 days) in the DM group. Total recovery occurred in 76% (57 patients) of the patients, 81% (29 patients) in the non-DM group and 72% (28 patients) in the DM group. Among the 18 patients who presented with unsatisfactory recovery, the PHBG was grade II in 11 patients and grade III in 7 patients in 6 months follow up. No additional pathology was detected in their radiologic evaluation. None of the patients had any sequel. Results of comparison between patients and the control group are presented in Table 1.

Analysis of Patients with BP

The correlation analysis revealed positive correlations between recovery time and triglyceride level ($r=0.294$, $p=0.010$), TyGI value ($r=0.312$, $p=0.007$), IHBG ($r=0.388$, $p=0.001$), red cell distribution width (RDW) level ($r=0.252$, $p=0.029$) and prognosis ($r=0.242$, $p=0.036$). Positive correlations existed between prognosis and IHBG level ($r=0.392$, $p<0.001$) and triglyceride level ($r=0.238$, $p=0.040$). IHBG level was positively correlated with alanine aminotransferase (ALT) level ($r=0.291$, $p=0.011$) and insulin use ($r=0.265$, $p=0.022$). Positive correlation existed between SIRI value and NLR ($r=0.746$, $p<0.001$). Triglyceride

and IHBG levels and TyGI and RDW values could be used as the best parameters in predicting the recovery time. Besides, although they did not have a direct correlation with recovery time; age, mean platelet volume (MPV) and ALT levels were also predictive for recovery time (Table 2). Triglyceride level >174 mg/dL

(61% sensitive and 70% specific, area=0.661, $p=0.041$) and IHBG >III-IV (3.5) (61% sensitive and 79% specific, area=0.759, $p=0.001$) were predictive for poor prognosis (Figure 1). IHBG and RDW level were the best parameters to predict the prognosis (Table 2).

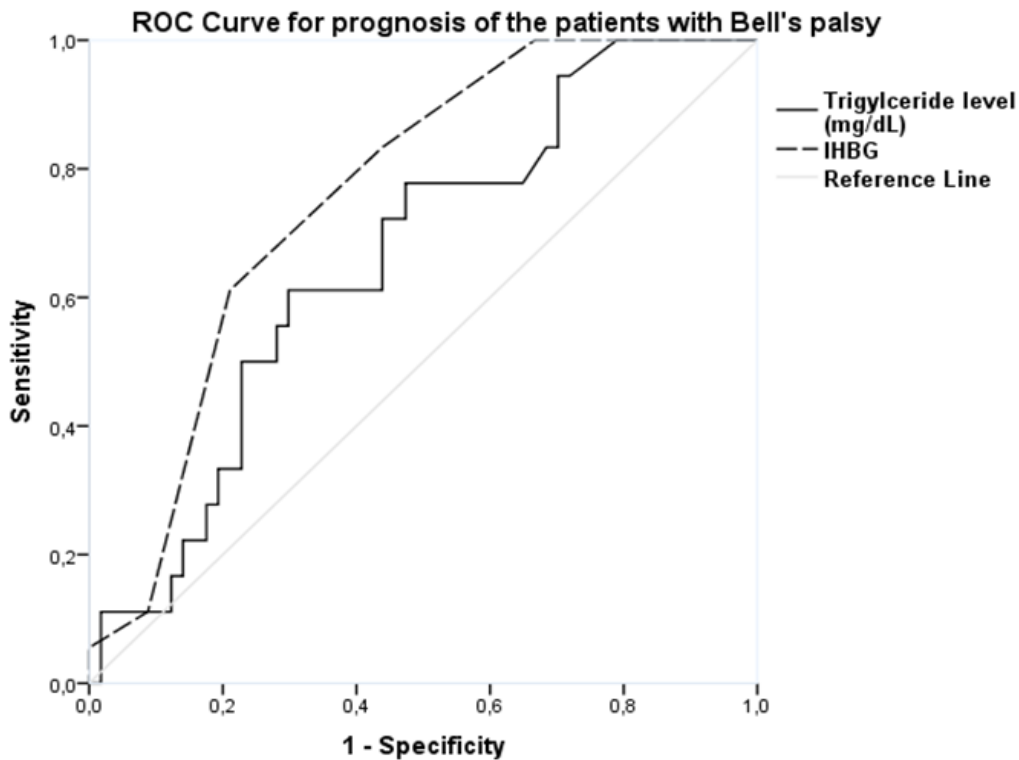


Figure 1: The ROC Curve analysis graphic demonstrating the sensitivity and specificity of the variables for prognosis of Bell's palsy. IHBG: initial House-Brackmann grade

Results of the analysis between DM and Non-DM patients are presented in Table 3.

Analysis of patients with DM

The correlation analysis revealed positive correlations between recovery time and triglyceride level ($r=0.327$, $p=0.042$) and TyGI value ($r=0.356$, $p=0.026$). Positive correlations were detected between prognosis and IHBG ($r=0.430$, $p=0.06$), AST ($r=0.381$, $p=0.017$) and ALT

levels ($r=0.370$, $p=0.02$). In addition, a positive correlation existed between IHBG and ALT level ($r=0.452$, $p=0.004$). Triglyceride and glucose levels, TyGI value and the use of insulin were presented as the best parameters in predicting the recovery time (Table 4). IHBG >III-IV (3.5) (81% sensitive and 71% specific, area = 0.768, $p=0.010$) was predictive of poor prognosis (Figure 2.b). IHBG was the best parameter to predict the prognosis (Table 4).

Table 1: The demographic data, clinical findings and laboratory results of the control and Bell's palsy groups. Independent Samples *t* test, Mann Whitney *U* test and Chi-S-square test (*p*<0.05).

Variable	Control		Bell's palsy		t / Z/ X ²	p
	Mean±SD/ Median (min-max)/ n (%)	Mean±SD/ Median (min-max)/ n (%)	Mean±SD/ Median (min-max)/ n (%)	Mean±SD/ Median (min-max)/ n (%)		
Age, year	51.17±13.59		53.28±17.64		-0.549*	0.584
Gender	Male	10 (10.1%)	34 (34.3%)		0.099***	0.753
	Female	14 (14.1%)	41 (41.4%)			
MPV (fL)	9.83±0.96		9.82±1.21		0.044*	0.965
RDW (%)	13.40 (12.10-16.90)		13.60 (12.10-20.90)		-1.447**	0.148
Leukocyte (uL)	7270 (5070-15800)		9810 (4830-26130)		-2.858**	0.004
Neutrophil (uL)	4205 (2630-10330)		6200 (2300-23900)		-3.748**	<0.001
Lymphocyte (uL)	2225 (1360-3640)		2360 (430-7490)		-0.747**	0.455
Monocyte (uL)	400 (270-770)		500 (10-1050)		-1.650**	0.099
Platelet (uL)	266500 (189000-398000)		255000 (72000-706000)		-0.861**	0.389
NLR	1.93 (1.17-6.42)		2.83 (0.81-32.13)		-2.629**	0.009
PLR	111.97 (85.52-232.75)		108.07 (43.21-496.819)		-1.208**	0.227
SIRI	727.61 (361.09-4940.43)		1320 (64.19-17696.49)		-3.344**	0.001
Glucose (mg/dl)	96 (80-110)		119 (71-429)		-4.713**	<0.001
Triglyceride (mg/dl)	91 (50-231)		132 (31-554)		-3.005**	0.003
TyGI	4.53±0.21		4.91±0.39		-4.571*	<0.001
LDL (mg/dl)	108.66±30.89		116.00±40.63		-0.812*	0.419
HDL (mg/dl)	51 (36-71)		51 (10-96)		-0.098**	0.922
AST (U/L)	17 (11-67)		18 (6-52)		-1.438**	0.151
ALT (U/L)	16 (7-56)		18 (6-110)		-1.558**	0.119
BUN (mg/dl)	27 (15-47)		30 (4-88)		-1.778**	0.075
Creatinine (mg/dl)	0.79 (0.59-1.25)		0.75 (0.45-5.18)		-1.095**	0.274

(*) t value (Independent Samples t test); (**) Z value (Mann Whitney U test); (***) X² Pearson Chi-square value (Chi-square test)

SD: standard deviation; MPV: mean platelet volume; RDW: red cell distribution width; NLR: neutrophil to lymphocyte ratio; PLR: platelet to lymphocyte ratio; SIRI: systemic inflammation response index; TyGI: triglyceride-glucose index; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; BUN: blood urine nitrogen

Table 2: Results of *Likelihood Ratio* test and *Logistic Regression* test for recovery time and prognosis of Bell's palsy ($p<0.05$).

Likelihood Ratio tests for recovery time of Bell's palsy			
Effect	X^2		p
Age	25.807		0.027
MPV (fL)	27.124		0.019
RDW (%)	27.141		0.018
Triglyceride (mg/dl)	26.266		0.009
TyGI	32.203		0.004
ALT (U/L)	24.508		0.040
IHBG	33.007		0.003
Logistic Regression test for prognosis of Bell's palsy			
	B	Wald	p
RDW (%)	-1.011	6.477	0.011
IHBG	1.008	10.504	0.001

X^2 chi-square value

MPV: mean platelet volume; RDW: red cell distribution width; TyGI: triglyceride-glucose index; ALT: alanine aminotransferase; IHBG: initial House-Brackmann grade

Analysis of Non-DM patients

Correlation analysis revealed positive correlation between recovery time and IHBG ($r=0.484$, $p=0.003$). Positive correlations existed between prognosis and IHBG ($r=0.369$, $p=0.027$), triglyceride level ($r=0.352$, $p=0.035$) and TyGI value ($r=0.335$, $p=0.046$). IHBG was positively correlated with triglyceride level ($r=0.338$, $p=0.044$). Triglyceride level, TyGI value, NLR and HDL level were presented as the best

parameters in predicting the recovery time (Table 4). Triglyceride level >159 mg/dL, (with 71% sensitivity and 76% specificity, area=0.756, $p=0.038$), IHBG $>II-III$ (2.5) (with 71% sensitivity and 73% specificity, area=0.759, $p=0.036$) and TyGI value >4.78 (71% sensitivity and 65% specificity, area=0.744, $p=0.048$) were predictive of poor prognosis (Figure 2.a). Triglyceride level was the best parameter to predict the prognosis (Table 4).

Table 3. The demographic data, clinical findings and laboratory results of patients with DM and non-DM. *Independent Samples t test, Mann Whitney U test and Chi-S-square test (p<0.05).*

Variable		Diabetes	Nondiabetes	t / Z/X ²	p
		Mean±SD/ Median (min-max)/ n (%)	Mean±SD/ Median (min-max)/ n (%)		
Age		59.64±13.12	46.39±19.41	3.487*	0.001
Gender	Male	16 (16.2%)	18 (18.2%)	0.608***	0.435
	Female	23 (23.2%)	18 (18.2%)		
MPV (fL)		9.86±1.12	9.77±1.31	0.327*	0.744
RDW (%)		13.60 (12.10-18.30)	13.60 (12.10-20.90)	-0.058**	0.953
Leukocyte (uL)		9730 (4860-26130)	10160 (4830-18660)	-0.726**	0.468
Neutrophil (uL)		7100 (2300-23900)	5880 (2410-16700)	-1.235**	0.217
Lymphocyte (uL)		2120 (430-7490)	2540 (1140-5080)	-1.031**	0.306
Monocyte (uL)		468.74±195.66	537.08±234.65	-1.374*	0.174
Platelet (uL)		252000 (144000-573000)	261000(72000-706000)	-0.154**	0.878
NLR		3.43 (0.81-32.13)	2.42 (1.15-9.07)	-2.116**	0.034
PLR		116.11 (56-496.81)	101.77 (43.21-283.33)	-1.792**	0.073
SIRI		2000.00 (314.14-17696.49)	1093.19 (64.19-11234.67)	-1.384**	0.166
Glucose (mg/dl)		132 (90-429)	103 (71-239)	-3.543**	<0.001
Triglyceride (mg/dl)		153 (48-554)	115 (31-310)	-1.549**	0.121
TyG1		5.04±0.38	4.78±0.35	3.125*	0.003
LDL (mg/dl)		116.23±38.41	115.75±43.46	0.051*	0.960
HDL (mg/dl)		47 (10-90)	53 (22-96)	-1.427**	0.154
AST (U/L)		18 (6-37)	18.50 (10-52)	-0.335**	0.738
ALT (U/L)		18 (10-57)	18 (6-110)	-0.574**	0.566
BUN (mg/dl)		30 (4-88)	31 (11-59)	-1.163**	0.245
Creatinine (mg/dl)		0.78 (0.51-5.18)	0.71 (0.45-1.21)	-1.146**	0.252
Insulin use	No	23 (30.7%)	36 (48.0%)	18.774***	<0.001
	Yes	16 (21.3%)	0 (0.0%)		
IHBG	1	7 (9.3%)	12 (16.0%)	9.657***	0.086
	2	5 (6.7%)	11 (14.7%)		
	3	10 (13.3%)	7 (9.3%)		
	4	12 (16.0%)	4 (5.3%)		
	5	4 (5.3%)	2 (2.7%)		
	6	1 (1.3%)	0 (0.0%)		
Prognosis	Best	28 (37.3%)	29 (38.7%)	2.372***	0.305
	Worse	11 (14.7%)	7 (9.3%)		
Improvement		30 (10-180)	30 (7-180)	-0.851**	0.395

(*) t value (Independent Samples t test); (**) Z value (Mann Whitney U test); (***) X² value (Chi- square test)

SD: standard deviation; MPV: mean platelet volume; RDW: red cell distribution width; NLR: neutrophil to lymphocyte ratio; PLR: platelet to lymphocyte ratio; SIRI: systemic inflammation response index; TyGI: triglyceride-glucose index; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; BUN: blood urine nitrogen; IHBG: initial House-Brackmann grade

Table 4: Results of *Likelihood Ratio* test and *Logistic Regression* test for recovery time and prognosis of patients with DM and non-DM ($p < 0.05$).

<i>Likelihood Ratio</i> test for recovery time			
	Effect	X^2	p
DM	Triglyceride	51.396	<0.001
	TyGI	52.617	<0.001
	Glucose	37.557	<0.001
	Insuline use	26.531	0.005
Non-DM	Triglyceride	31.021	0.001
	TyGI	49.875	0.037
	NLR	28.767	0.002
	HDL	36.279	<0.001

<i>Logistic Regression</i> test for prognosis				
	Variable	B	Wald	p
DM	IHBG	0.883	5.188	0.023
Non-DM	Triglyceride	0.012	4.128	0.042

X^2 chi-square value

DM: diabetes mellitus; non-DM: non-diabetic; TyGI: triglyceride-glucose index; NLR: neutrophil to lymphocyte ratio; HDL: high density lipoprotein; IHBG: initial House-Brackmann grade

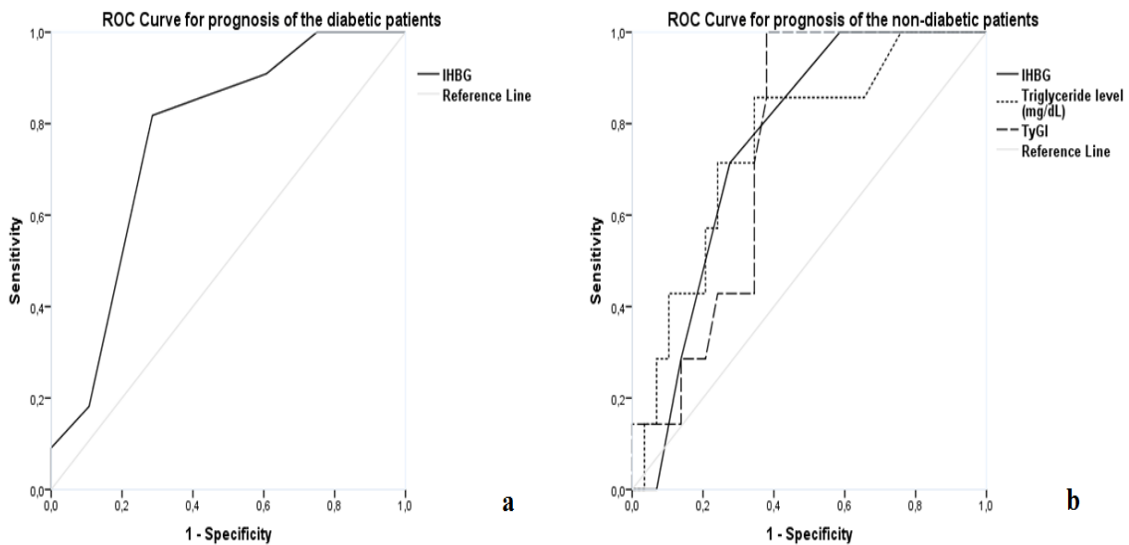


Figure 2: The ROC Curve analysis graphic demonstrating the sensitivity and specificity of the variables for prognosis of diabetic patients (2.a); and the sensitivity and specificity of the variables for prognosis of non-diabetic patients (2.b). IHBG: initial House-Brackmann grade; TyGI: triglyceride glucose index.

DISCUSSION

About 25% of the patients with BP have an associated systemic disease that can potentiate this inflammation

(31). DM is one of the systemic diseases which has been suggested as a contributor to the healing process of BP (1,13). According to our results, DM patients had higher NLR and TyGI values than non-DM patients supporting

that DM patients had a greater degree of inflammation and insulin resistance. It is generally accepted that DM does not affect prognosis of BP negatively (5,13,15,16). Compatible with most of the studies in the literature, our study revealed no difference in prognosis, severity and recovery time between DM and non-DM patients.

We also investigated the effect of lipid profile and TyGI on the severity, recovery time and prognosis of BP. Previous studies detected no correlation between hypercholesterolemia and the severity of BP whereas recovery rate was reported as negatively affected by high triglyceride levels (5,32). According to our results, both the triglyceride level and TyGI value had some influence on the healing of BP in both DM and non-DM patients. Patients with BP tended to have higher triglyceride levels when compared with healthy individuals, although this difference might be a result of high incidence of DM in patients' group. High triglyceride levels and TyGI values were directly associated with prolonged recovery time and triglyceride level > 174 mg / dL was predictive for poor prognosis in patients with BP. High triglyceride levels and TyGI values were associated with long recovery time in both DM and non-DM patients whereas their significance on prognosis were different. In DM patients, high triglyceride levels and TyGI values did not have any influence on prognosis but in non-DM patients, triglyceride level was associated with poor prognosis. Additionally, our results revealed that a high HDL level could be predictive of short recovery time in non-DM patients.

Many inflammatory factors play role in coordinating the inflammation of the facial nerve in BP (33). Studies searched the relation of peripheral blood inflammatory markers to the prognosis and severity of BP, based on the idea that the degree of inflammation determines the severity of damage to facial nerve (23,24). A recent meta-analysis reveals that not all parameters showing inflammation are significant in demonstrating the prognosis of BP (24).

Systemic inflammation is associated with poor prognosis for many inflammatory diseases (28,29). SIRI was first applied to predict the survival of patients with pancreatic cancer (34). Different from NLR, the monocyte ratio is a component of SIRI, which is already presented as a prognostic parameter for Ramsey Hunt syndrome (29).

Our study revealed that the number of leukocytes and neutrophils were significantly higher in patients with BP although the values were within the normal range. NLR and SIRI values were significantly higher in patients with BP. High NLR was predictive for delayed recovery time. No association was determined between SIRI and healing in BP.

IHBG was the most constant parameter that was associated with both recovery time and prognosis in all patients with BP. IHBGs greater than III-IV and II-III were predictive of poor prognosis in DM and non-DM patients respectively. Compatible with the literature, a high RDW level was predictive for poor prognosis (22). The main drawback of our study is the relatively small sample size of our patient group. Patient selection was based on certain criteria to exclude the effect of other factors, diseases and medication to the inflammation rather than BP and DM. The competence of the sample size was supported by statistics.

Our results indicated that DM did not influence severity, recovery time and prognosis of BP. High triglyceride levels and TyGI values were associated with long recovery time in patients with BP. For both DM and non-DM patients, IHBG was the best parameter to predict the prognosis. NLR and SIRI values were significantly higher in patients with BP and high NLR was predictive for delayed recovery time in non-DM patients. However, no association was detected between peripheral blood inflammatory markers and prognosis.

Conflict of Interest: The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Support and Acknowledgment: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethical Committee Approval: Kırıkkale University Ethics Committee of Non-interventional Research, date: 19.02.2020, issue number: 2020.02.16.

REFERENCES

1. Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR, Drumheller CM, Burkholder R et al. Clinical practice guideline: Bell's palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(3 Suppl):S1-27.
2. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;(549):4-30.
3. Eviston TJ, Croxson GR, Kennedy PG, Hadlock T, Krishnan AV. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1356-61.
4. Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, Macri GF, de Vincentiis M. Bell's palsy and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):323-8.
5. Riga M, Kefalidis G, Danielides V. The role of diabetes mellitus in the clinical presentation and prognosis of Bell palsy. *J Am Board Fam Med.* 2012;25(6):819-26.
6. Liou LS, Chang CY, Chen HJ, Tseng CH, Chen CY, Sung FC. Increased risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with Bell's palsy using population data. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188982.
7. Zhang W, Xu L, Luo T, Wu F, Zhao B, Li X. The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol.* 2020;267(7):1896-905.
8. Chweya CM, Anzalone CL, Driscoll CLW, Lane JI, Carlson ML. For whom the Bell's toll: Recurrent facial nerve paralysis, a retrospective study and systematic review of the literature. *Otol Neurotol.* 2019;40(4):517-28.
9. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA Study. *Rev Diabet Stud.* 2007;4(2):98-104.
10. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S et al. The Role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):50-59.
11. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet.* 1999;353(9165):1649-52.
12. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793-801.
13. Şevik ES, Erdem D. Does type 2 diabetes mellitus affect the healing of bell's palsy in adults? *Can J Diabetes.* 2018;42(4):433-6.
14. Cai Z, Li H, Wang X, Niu X, Ni P, Zhang W et al. Prognostic factors of Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(2):e5898.
15. Lee HY, Byun JY, Park MS, Yeo SG. Effect of aging on the prognosis of Bell's palsy. *Otol Neurotol.* 2013;34(4):766-70.
16. Fujiwara T, Hato N, Gyo K, Yanagihara N. Prognostic factors of Bell's palsy: prospective patient collected observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(7):1891-5.
17. Kanazawa A, Haginomori S, Takamaki A, Nonaka R, Araki M, Takenaka H. Prognosis for Bell's palsy: a comparison of diabetic and nondiabetic patients. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(8):888-91.
18. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the

- euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3347-51.
19. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(4):299-304.
 20. Simental-Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, Gómez-Díaz R, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The triglycerides and glucose index is associated with cardiovascular risk factors in normal-weight children and adolescents. *Pediatr Res.* 2017;82(6):920-5.
 21. Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(10):533-40.
 22. Horibe Y, Tanigawa T, Shibata R, Nonoyama H, Kano F, Yamaguchi S et al. Efficacy of the red blood cell distribution width for predicting the prognosis of Bell palsy: a pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(5):2303-6.
 23. Kim HS, Jung J, Dong SH, Kim SH, Jung SY, Yeo SG. Association between high neutrophil to lymphocyte ratio and delayed recovery from Bell's Palsy. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2019;12(3):261-6.
 24. Oya R, Takenaka Y, Imai T, Sato T, Oshima K, Ohta Y et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic hematologic markers of Bell's palsy: A Meta-analysis. *Otol Neurotol.* 2019;40(5):681-7.
 25. Bucak A, Ulu S, Oruc S, Yucedag F, Tekin MS, Karakaya F et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a novel-potential marker for predicting prognosis of Bell palsy. *Laryngoscope.* 2014;124(7):1678-81.
 26. Wasano K, Kawasaki T, Yamamoto S, Tomisato S, Shinden S, Ishikawa T et al. Pretreatment hematologic findings as novel predictive markers for facial Palsy prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(4):581-7.
 27. Eryilmaz A, Basal Y, Tosun A, Kurt Omurlu I, Basak S. The neutrophil to lymphocyte ratios of our pediatric patients with Bell's palsy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2374-7.
 28. Geng Y, Zhu D, Wu C, Wu J, Wang Q, Li R et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol.* 2018;65:503-10.
 29. Wasano K, Ishikawa T, Kawasaki T, Yamamoto S, Tomisato S, Shinden S et al. Novel pre-therapeutic scoring system using patient and haematological data to predict facial palsy prognosis. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(6):1224-8.
 30. Engström M, Jonsson L, Grindlund M, Stålberg E. House-Brackmann and Yanagihara grading scores in relation to electroneurographic results in the time course of Bell's palsy. *Acta Otolaryngol.* 1998;118(6):783-9.
 31. Devriese PP, Schumacher T, Scheide A, de Jongh RH, Houtkooper JM. Incidence, prognosis and recovery of Bell's palsy. A survey of about 1000 patients (1974-1983). *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1990;15(1):15-27.
 32. Jung SY, Jung J, Byun JY, Park MS, Kim SH, Yeo SG. The effect of metabolic syndrome on Bell's palsy recovery rate. *Acta Otolaryngol.* 2018;138(7):670-4.
 33. Liu W, Fan Z, Han Y, Xu L, Wang M, Zhang D et al. Activation of NF-κB signaling pathway in HSV-1-induced mouse facial palsy: Possible relation to therapeutic effect of glucocorticoids. *Neuroscience.* 2015;289:251-61.
 34. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer.* 2016;122(14):2158-67.

CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLARIN TANI VE TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Current Approaches in the Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Diseases

Gökçe AYVAZ^{1*} , Sedat KAYGUSUZ¹ 

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon terimi, cinsel aktivite yoluyla bulaşan patojenlerin neden olduğu, akut ya da kronik olabilen, değişik özelliklerde lezyonlarla seyreden, infertilite, düşünlük hatta ölümlü sonuçlanabilen çeşitli hastalıkları kapsamaktadır. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların bir kısmı döküntü ve ülserle seyrederken, bir kısmı da akıntı ya da her iki klinik tablo ile birlikte görülebilmektedir. Sifilis, genital herpes enfeksiyonu, şankroid, granuloma inguinale ve lenfograduloma venereum genellikle ülser ile seyrederken; gonokok ve klamidya enfeksiyonları, bakteriyel vajinozis, trikomonas vajinalis ve vulvovajinal kandidiazis gibi bazı hastalıklar genellikle akıntı ile seyrederken.

Tanı için bir kısım hastalıkta kültür altın standart iken, bir kısmının tanısı klinik kriterlere dayanmakta, birçoğunda ise doku veya lezyondaki eksudanın direkt mikroskopik incelemesi, nükleik asit amplifikasyon testleri ve serolojik testler (antijen veya antikor tarama) öne çıkmaktadır.

Tedavinin amaçları patojenin elimine edilmesi, lezyon ve semptomların ortadan kalkması, bulaştırıcılık ve rekürren enfeksiyon riskinin azaltılması ile geç dönemde görülebilecek komplikasyonların ortadan kalkmasıdır. Uygun antimikrobiyal tedavi ile birlikte partner tedavisi ve yönetimi de kür için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon, ülser, akıntı, kültür, nükleik asit amplifikasyon testi, serolojik test

The term sexually transmitted infection includes various diseases caused by pathogens transmitted through sexual activity. The diseases can be acute or chronic, resulting in lesions with varying characteristics as well as infertility, weakness or even death. While some sexually transmitted diseases progress with ulcers, some of them can present with discharge or both clinical presentations. Syphilis, genital herpes infection, chancroid, granuloma inguinale and lymphogranuloma venereum usually progress with ulcers while gonococcal and chlamydia infections, bacterial vaginosis, trichomonas vaginalis and vulvovaginal candidiasis usually progress with discharge.

While culture is successful in diagnosis for some diseases, the diagnosis of others are based on clinical criteria. In many of the diseases, direct microscopic examination of the exudate taken from the tissue or lesion, nucleic acid amplification tests and serological tests are more successful.

The goals of treatment are to eliminate the pathogen, to eliminate lesions and symptoms, to reduce the risk of contagiousness and recurrent infection, and to eliminate complications that may occur in the late period. Along with appropriate antimicrobial therapy, partner treatment and management is also very important.

Keywords: Sexually transmitted infection, ulcer, discharge, culture, nucleic acid amplification test, serological test



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrob. A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 537 4124532
Geliş Tarihi / Received: 22.02.2021

Dr. Gökçe AYVAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrob. A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE
E-posta / E-mail: gokce.turker@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 02.03.2021

GİRİŞ

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) terimi, cinsel aktivite yoluyla bulaşan patojenlerin neden olduğu akut hastalık, infertilite, süregen düşkünlük ve ölümlü sonuçlanabilen çeşitli hastalıkları kapsamaktadır. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların etkenleri vücuda genellikle vajina, serviks, üretra, rektum, farenks, oral mukoza gibi mukozalardan girer. Her türlü cinsel temas başlıca bulaş yolu olmakla birlikte, kan nakli, gebelik, doğum yoluyla ya da doğum sonrasında anneden bebeğe bulaş da bildirilmektedir (1).

CYBH'ların bir kısmı ülserle seyrederken, bir kısmı da akıntı ya da her iki klinik tablo ile beraber görülebilmektedir.

SİFİLİS

Treponema pallidum bakterisinin neden olduğu sistemik bir hastalık olup başlıca 3 döneme ayrılmaktadır. Primer sifilis döneminde şankır; sekonder dönemde cilt döküntüleri, mukokutanöz lezyonlar ve jeneralize lenfadenopati; tersiyer dönemde ise gommatöz lezyonlar, kardiyak tutulum, tabes dorsalis ve jeneralize parezi gibi bulgularla ortaya çıkmaktadır. Latent enfeksiyon dönemi, klinik bulguların görülmediği ve sadece serolojik olarak pozitiflik saptanan dönemdir. Serolojik pozitiflik ilk 1 yıl içinde saptanıyorsa erken latent sifiliz, 1 yıldan sonra saptanıyorsa geç latent sifiliz olarak adlandırılır. *T. pallidum* Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'ni enfekte ederse nörosifilis olarak adlandırılır ki, bu durum hastalığın herhangi bir döneminde görülebilir. Hastalık tanımlandıktan sonra ilk birkaç yıl içinde görülen klinik bulgular (kranyal sinir disfonksiyonu, menenjit, inme, bilinç bulanıklığı, işitme, görme kaybı gibi...) erken nörolojik klinik bulgular, ortalama 10-30 yıl sonra gelişen klinik bulgular (tabes dorsalis, jeneralize parezi.) ise geç nörolojik klinik bulgular olarak isimlendirilmektedir (2).

Tanı: Erken sifilisin kesin tanı metodu doku veya lezyondaki eksudadan alınan *T. pallidum*'un karanlık alan mikroskopisinde direkt olarak gösterilmesidir. Spiroketler mikroskopik alanın siyah arka planı üzerinde sıkıca sarılmış spiral şeklinde dönen beyaz mikroorganizmalar olarak görülür (3).



Resim 1: Sifilis tanısı olan bir hastanın penil ülserinden alınan eksüda örneğinin karanlık alan mikroskopi görüntüsü (*Harriet Provine*'den alınmıştır) (4).

Sifilis tanısında kullanılan treponemal (fluorescent treponemal antibody absorbed [FTA-ABS], *T. pallidum* passive particle agglutination [TP-PA] assay, various enzyme immunoassays [EIA], chemiluminescence immunoassays [CIA], Microhemagglutination test for antibodies to *T. pallidum* [MHA-TP]), ve nontreponemal (Venereal Disease Research Laboratory [VDRL], Rapid Plasma Reagin [RPR] ve Tolidine Red Unheated Serum Test [TRUST]) testler mevcuttur. Tek tip serolojik test kullanımı tanıda yetersizdir, yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Treponemal testler canlı veya ölü *T. pallidum* suşunun kendisine karşı oluşan antikorların tespit edildiği, nontreponemal testler ise *T. pallidum*'a maruziyet sonucu oluşan lipoidal antijenlere karşı oluşan antikorların tespit edildiği testlerdir. Nontreponemal testler nonspesifiktir, bu testler ile elde edilen yanlış pozitiflikler gebelik, ileri yaş, ilaç kullanımı, otoimmün hastalık varlığı vs pek çok nedene

bağlı olabilir. Bu nedenle nontreponemal testler ile elde edilen pozitifliklerin treponemal testler ile onaylanması gerekir (2).

Nontreponemal testlerle elde edilen antikor titreleri hastalık aktivitesiyle uyumludur ve tedavi takibinde kullanılır. Aynı serolojik testte 6-12 ay arayla 4 kat titre değişimi anlamlıdır. Serolojik testler ile ardışık tarama yapılırken aynı test yöntemi aynı laboratuvarında yapılmalıdır (VDRL veya RPR). Her 2 testte de aynı antijen kullanılır. Yalnız RPR testinde kullanılan karbon ve kömür partikülleri diğer partiküllere bağlanmayı ve mikroskop altında görülebilmeyi kolaylaştırır, bu nedenle RPR titreleri VDRL titrelerinden daha yüksek saptanır. Nontreponemal antikor titreleri tedavi sonrası ortalama 6-12 ayda düşmektedir, ancak bazı kişilerde uzun zaman yüksek seyredebilir ki buna “Serofast Reaksiyonu” denir. Reaktif saptanan treponemal antikor titreleri ise hastaların çoğunun hayatının geri kalanında reaktif kalmaya devam eder. Buna karşın %15-25 oranında 2-3 yıl sonra negatifleşme de görülebilmektedir (5).

Nontreponemal testler, klasik tarama algoritmalarında hızlı, ucuz ve uygulamasının kolay olması sebebiyle eskiden günümüze yaygın olarak kullanılmaktadır ancak son yıllarda bazı uluslararası organizasyonlar (IUSTI) (International Union against sexually transmitted infections) tarama testleri olarak treponemal testleri önermektedir (6,7). Treponemal testler daha spesifiktir, yanlış pozitiflik oranları daha düşüktür, daha önce sifilis tedavisi olan, tedavisi eksik kalan, hastalığı geçiren ancak tedavi olmayan, yanlış pozitif reaksiyon veren nontreponemal testlere karşı kullanılmaktadır (2). Treponemal antikor titreleri tedaviye yanıtı göstermez ve tedavi takibinde kullanılmaz. Ters tarama algoritmaları şekil 1’de gösterilmektedir.

Bazı laboratuvarlarda *T. pallidum* DNA’sının saptanmasında kullanılan onaylanmış PCR testleri kullanılmaktadır. Primer ve sekonder dönemde duyarlılıkları yüksektir (3).

		Treponemal Test	(-) → <u>Hastalık Dışlanır</u>
		(+) ↓	
<u>Akut Hastalık</u>	← (+)	Nontreponemal Test	
		(-) ↓	
		İkinci Treponemal Test	(-) → <u>Yanlış Pozitiflik</u>
		(+) ↓	(ileri inceleme gereksiz)
		↓	
		Tedavi Öyküsü	(-) → <u>Tedavi Verilir</u>
		(+) ↓	
<u>Tedavi Gerekmez</u>	← (+)	Yeni Cinsel Temas Yok	
		(2-4 hf sonra Nontreponemal test tekrarı)	

Şekil 1: Sifiliste kullanılan ters tarama algoritması

Nörolojik belirti ve bulguları olan kişiler için ileri incelemeler yapılması gereklidir (kranial sinir disfonksiyonu, menenjit, inme, bilinç bulanıklığı, işitme kaybı, görme bozukluğu vs). Nörosifilis teşhisinde laboratuvar testleri (serolojik testler) ve BOS analizi (hücre sayımı, protein ölçümü ve VDRL) eş zamanlı olarak yapılmalıdır (8).

BOS'ta VDRL spesifitesi çok yüksek ancak sensitivitesi düşük bir testtir. BOS'ta VDRL'nin yalancı pozitif saptanabilmesi için lomber ponksiyon yaparken gözle görülür miktarda çok yüksek oranda kanama olması gerekir. Ancak BOS'ta VDRL negatif saptandığında nörosifilis tanısının dışlanabilmesi zor olup, böyle durumlarda sensitivitesi çok yüksek olan FTA-ABS testinin kullanılması önerilmektedir.

Tedavi: Parenteral penisilin G sifilisin tüm evrelerinde önerilen bir ilaçtır. Kullanılan preparatın türü, dozu ve tedavi süresi hastalığın evresi ve klinik belirtilere göre değişmektedir. Geç latent sifilis ve tersiyer sifilis diğer fazlara kıyasla daha uzun süreli tedavi gerektirmektedir (2,8,9).

Primer ve Sekonder Sifilis Tedavisi: Erişkinlerde önerilen şema, benzatin penisilin G (2.4 milyon ünite im) tek dozdur (2,9,10). Tedaviden 6-12 ay sonra serolojik test tekrarı önerilir. Klinik semptomların devamı, tekrarı, nontreponemal antikor titrelerinde en az 2 hafta arayla 4 kat titre artışı varlığı ya da 6-12 ay sonra titrelerde 4 kat düşüş olmaması tedavi başarısızlığı veya reenfeksiyonu düşündürmelidir. Tedavi başarısızlığı açısından BOS analizi (tedavi edilmemiş nörosifilis varlığı akla gelmeli), reenfeksiyon açısından HIV taraması yapılmalıdır (10).

Tedavi başarısızlığı durumunda tanı konulamayan MSS enfeksiyonu açısından 3 hafta süreyle haftalık tek doz olarak benzatin penisilin G (2.4 milyon ünite im) tedavi tekrarı önerilir (2,10).

Penisilin alerjisi varlığında kullanılacak alternatif tedavi rejimleri sınırlıdır.

Gebe olmayan primer ve sekonder sifilis hastalarında; oral olarak doksisisiklin (2x100 mg) veya tetrasiklin (2x500 mg) ya da iv/im yoldan seftriakson (2x1 g) 14 gün süreyle uygulanabilir. Dikkatli klinik ve serolojik takip gereklidir (9,11,12).

Tersiyer Sifilis Tedavisi: Gommatöz veya kardiyovasküler sifiliz olarak bilinir. Tersiyer sifilizli tüm hastalar HIV enfeksiyonu açısından taranmalı ve tedavi öncesi nörosifiliz ekartasyonu amacıyla BOS analizi yapılmalıdır (2,8,9,10). Tedavide BOS incelemesi normal ise benzatin penisilin G (2.4 mü/hf, im) 3 hafta süreyle uygulanır.

Latent Sifilis Tedavisi: Geç latent dönem sifilis cinsel yolla bulaşmaz. Tedavinin amacı komplikasyonları ve hasta gebenin fetusu enfekte etmesini engellemektir. Erişkinlerde önerilen şema, erken latent sifilis için benzatin penisilin G (2.4 mü, im, tek doz); geç latent sifilis için benzatin penisilin G (2.4 mü/hf, im 3 hf)'dir.

Tedavi sonrası 6, 12 ve 24. aylarda kantitatif nontreponemal test tekrarı önerilir. Klinik semptomların devamı veya tekrarı ya da nontreponemal antikor titrelerinde en az 2 hafta arayla 4 kat titre artışı varlığı veya tedaviden 12-24 ay sonra titrelerde 4 kat düşüş görülmemesi, tedavi başarısızlığı veya reenfeksiyon düşündürmeli, ileri inceleme yapılmalıdır.

Penisilin alerjisi varlığında alternatif tedavi rejimi olarak; oral yoldan doksisisiklin (2x100 mg) veya tetrasiklin (4x500 mg) 28 gün süreyle verilebilir (2,8,9).

Nörosifilis Tedavisi: Nörosifilis sifilisin herhangi bir evresinde görülebilir. Nörolojik belirti ve bulgu varlığında BOS analizi yapılması şarttır. Sifilitik üveit, optik nörit ve nöroretinit nörosifilisle birlikte görülebilir. Oküler nörosifilis varlığında nörolojik belirti ve bulgu olmasa bile BOS analizi yapılmalıdır (10). Nörosifilis ve oküler sifilis için önerilen tedavi şeması; kristalize penisilin (6x3-4 mü, iv) veya kristalize penisilin G (18-24 mü/gün sürekli infüzyon)

10-14 gün süreyle uygulanmalıdır (2,10). Alternatif olarak; prokain penisilin G (1x2.4 mü, im) + probenesid (4x500 mg, po) 10-14 gün süreyle önerilmektedir (2,9,10).

Tedavi takibinde başlangıçta BOS'ta pleositosis varsa her 6 ayda bir BOS analizi önerilir. 6 ay sonra hücre sayısında düşme veya 2 yıl sonunda hücre sayısı veya protein miktarında normale dönme izlenmezse tedavi tekrarı düşünülmelidir (2).

Penisilin alerjisi varlığında seftriakson (2x1 gr, iv) 10-14 gün süreyle önerilmektedir (13).

Özel Durumlar

Gebelik: Parenteral penisilin G gebelikte etkinliği kanıtlanmış tek tedavi rejimidir. Penisilin alerjisi bulunan sifilisli gebelere desensitizasyon sonrası penisilin tedavisi uygulanmalıdır (2,8).

HIV: HIV pozitif bireyler, HIV negatif bireyler gibi tedavi edilmelidir. Ortak bulaş yolu nedeniyle HIV/AIDS tanılı hastalarda sifilis koenfeksiyonu çok sık görülmektedir. İlk tanıda sifilis özellikle taranmalı ve tedavi edilmelidir (2,14).

Jarish-Herxheimer Reaksiyonu: Tedavi sonrası genellikle ilk 24 saat içinde ortaya çıkan baş ağrısı, kas ağrısı, ateş ve diğer semptomlarla kendini gösteren akut febril bir reaksiyondur. Bakteriyel yükün fazla olduğu erken sifilis döneminde daha sık karşılaşılmaktadır. Gebelerde erken doğum veya fetal distrese sebep olabilir ancak bu durum tedavi gidişatını değiştirmemelidir (2).

GENİTAL HERPES SİMPLKS VİRÜS ENFEKSİYONLARI

Genital herpes vakalarının çoğunda etken HSV2 iken, son yıllarda HSV1 sıklığının arttığı bilinmektedir. HSV-2 ile enfekte bireylerin çoğunluğu hafif klinik seyirli veya asemptomatik iken anogenital alanda aralıklı olarak virüsü saçmaya devam ederler (2,3,15).

Tanı: Ağrılı, multiple, veziküler veya ülseratif lezyonlar HSV enfeksiyonu için tipiktir ancak klinik

tanının tipe spesifik virolojik (PCR ve kültür) veya serolojik testlerle doğrulanması önerilmektedir. HSV'ye karşı oluşan tipe spesifik olan ve olmayan antikolar hastalık sonrası birkaç hafta içinde oluşur ve ömür boyu kalırlar. Tipe spesifik serolojik testler HSV-spesifik glikoprotein G2 (HSV-2) ve glikoprotein G1 (HSV-1) temeline dayanır. Serolojik testler klinik şüphe varlığında istenmelidir ancak bu testlerle tarama yapılması önerilmemektedir (2,3).

Tedavi: İlk klinik atak genital herpes için önerilen rejimler; oral olarak asiklovir (3x400 mg), asiklovir (5x200 mg), valasiklovir (2x1 g) veya famsiklovir (3x250 mg) tedavilerinden biri ile 7 gündür (2,3,15).

Rekürren genital herpeste supresif tedavi için önerilen rejimler ise oral olarak asiklovir (2x400 mg), valasiklovir (1x500 mg ya da 1x1 g) veya famsiklovir (2x500 mg) rejimlerinden biridir. Tedaviye devamın gerekliliği periyodik olarak (yılda bir) gözden geçirilmelidir (2,3,15). Rekürren genital herpes epizodik tedavisi için önerilen rejimler; oral olarak asiklovir (3x400 mg veya 2x800 mg 5 gün ya da 3x800 mg 2 gün) valasiklovir (2x500 mg 3 gün veya 1x1 g 5 gün), famsiklovir (2x125 mg 5 gün veya 2x1 g 1 gün ya da 1x500 mg 1 gün, takiben 2x250 mg, 2 gün) şeklindedir (2,3,15).

ŞANKROİD (Ulcus Molle)

Etken *Haemophilus ducreyi*'dir. Ağrılı genital ülser ve eşlik eden hassas süpüratif inguinal lenfadenopati şankroidi akla getirmelidir (2,3,16).

Tanı: Tanı kriterleri olarak;

Bir veya daha fazla ağrılı ülser olması

Sifilis laboratuvar testlerinin negatif olması

Tipik ülser görünümü ile HSV testlerinin negatif olmasıdır (2,3).

Klinik kriterlerin yanı sıra *H. ducreyi* için geliştirilmiş PCR testleri mevcuttur (2,3).

Tedavi: Azitromisin (1 g, po, tek doz), seftriakson (250 mg, im, tek doz), siprofloksasin (2x500 mg, po, 3 gün) veya eritromisin baz (3x500 mg, po, 7 gün) rejimlerinden biri önerilmektedir (2,3,16).

GRANULOMA İNGUİNALE (Donovanoz)

Etken *Klebsiella granulomatis*'dir. Parlak, kırmızı renkli ağrısız ülserlere eşlik eden cilt altı granulomlar (yalancı bubon) bu hastalığı akla getirmelidir. Lenfadenopati görülmez.

Tanı: Lezyondan alınan kazıntı örneklerinin Wright ve Giemza boyaları ile incelenmesi önemlidir. Kültür uygulaması oldukça zor yapılabilmektedir (2,3,17). Biyopsi materyalinde enfekte epitel hücreleri içinde pembe kapsül ile çevrili 'Donovan Cisimcikleri' tanı için tipiktir (3,17).

Tedavi; oral olarak azitromisin (1 g/hf), doksisisiklin (2x100 mg), siprofloksasin (2x750 mg), eritromisin baz (4x500 mg) veya trimetoprim-sulfametoksazol (fort tb 2x1) rejimlerinden biri en az 3 hafta süreyle önerilmektedir (2,3,17).

LENFOGRANULOMA VENEREUM

Etken *Chlamydia trachomatis*'in L1, L2 ve L3 serovarlarıdır. Ağrısız genital/rektal ülser ile eşlik eden ağrılı inguinal/femoral lenfadenopati varlığında akla gelmelidir (2,3,18).

Tanı: Genellikle klinik kriterlere dayanır. Tek başına genital ülser veya lezyon teşhis için yeterli değildir. Tek taraflı ağrılı inguinal veya femoral lenfadenopati tipiktir. Lenf nodu drenaj materyalinden yapılan hücre kültürü veya polimeraz zincir reaksiyonu ile *C. trachomatis* izolasyonu diagnostiktir. PCR ile tek bir LGV serovarı tanımlanmış olmalıdır. Serolojik testler mevcuttur ancak yaygın değildir (3).

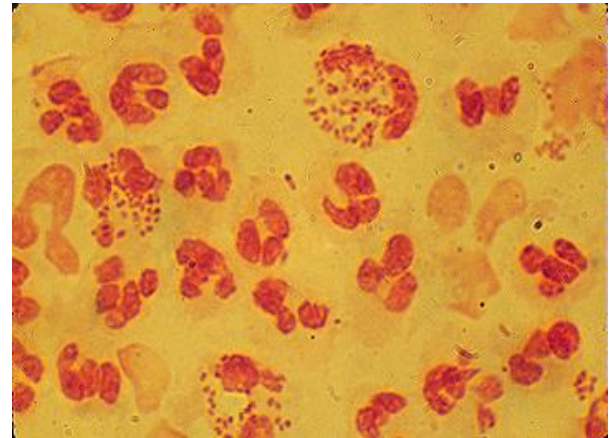
Tedavi: Oral olarak 3 hafta süreyle doksisisiklin (2x100 mg) veya eritromisin baz (4x500 mg) önerilmektedir (2,3,18).

GONOKOK ENFEKSİYONLARI

Tanı: Gonokok enfeksiyonu şüphesi olan tüm bireyler mikrobiyolojik olarak test edilmelidir. Hastalığın teşhisi komplikasyonları, bulaşı ve reenfeksiyonu azaltabilir. Genitoüriner enfeksiyonların tespitinde kültür ve NAAT (nükleik asit amplifikasyon testi) kullanılabilir. Kültür için endoservikal ve üretral sürüntü örnekleri kullanılırken, NAAT için endoservikal, vajinal, üretral sürüntü örnekleri ile idrar örnekleri kullanılabilir. Rektal, orofarengeal ve konjunktival sürüntü örneklerinin kültürleri yapılabılırken, FDA onayı olmaması sebebiyle NAAT yapılamamaktadır. Kültür için çikolata agar, thayer martin veya kanlı agar gibi zenginleştirilmiş besiyerleri tercih edilir.

Şüpheli veya belgelenmiş tedavi başarısızlığı durumunda kültür ve antimikrobiyal duyarlılık testleri birlikte yapılmalıdır (2).

Yüksek spesifitesi (>%99) nedeniyle üretral sekresyonların Gram boyamasında polimorfonükleer lökosit ve hücre içi Gram negatif diplokokların görülmesi semptomatik erkeklerde gonokok enfeksiyonu için tanısaldır.



Resim 2: Üretral sürüntü örneğinde Gram boyama: intraselüler Gram negatif diplokokların görünümü (Harriet Province'den alınmıştır (19)).

Ancak asemptomatik erkeklerde düşük sensitivitesi nedeniyle negatif Gram boyama enfeksiyonun dışlanması için yeterli değildir. Endoservikal, farengeal ve rektal örneklerin Gram boyaması yetersizdir ve tanı amaçlı olarak önerilmez. Üretral sekresyonların metilen mavisi/giemsma ile boyanması alternatif tanı testleri arasındadır (2,3,20).

Tedavi: Gonore tedavisi *N. gonorrhoeae*'nın antimikrobiyallere karşı direnç geliştirmesi ile komplike bir hale gelmiştir. Ortaya çıkan gonokok direncine karşılık olarak CDC 2010 yılında çıkardığı CYBH tedavi rehberinde gonokok enfeksiyonları için *C. trachomatis* eşlik etmese dahi sefalosporin ile azitromisin veya sefalosporin ile doksisisiklin ikili tedavisini önermiştir. Azitromisin preparatının tetrasikline tercih edilmesinin sebebi hem tek doz tedavinin kullanım ve uyum kolaylığı hem de azitromisinin gonokoklara karşı direnç prevelansının daha düşük olmasıdır. Ek olarak *N. gonorrhoeae* ile enfekte olan bireylerin büyük bir kısmında *C. trachomatis* koenfeksiyonu görülmektedir. Bu nedenle ikili kombinasyon tedavisinin komplike olmayan *C. trachomatis* enfeksiyonuna karşı da etkinliği mevcuttur (2,3,20,21).

Farenks, Serviks, Üretra ve Rektumun Komplike Olmayan Gonokok Enfeksiyonlarının Tedavisi: Önerilen rejim; seftriakson (500mg, im, tek doz) + azitromisin (1 g, po) tek dozdur. Alternatif rejim olarak; oral yoldan sefiksim (800 mg, tek doz) + azitromisin (1 g, tek doz) önerilmektedir (2,20,21,22).

Gonokokal Konjonktivit Tedavisi: Önerilen rejim; seftriakson (1 g, im, tek doz) + azitromisin (1 g, po) tek dozdur (2,20). Enfekte gözün 1 kez serum fizyolojik ile yıkanması önerilmektedir (2,20,22).

Artrit Dermatit Sendromu Tedavisi: Bu dissemine enfeksiyon için önerilen rejim; seftriakson (1x1 g, im/iv, 7 gün) + azitromisin (1 g, po, tek doz) kombinasyonudur (2,20,22). Alternatif tedavi rejimi

olarak; sefotaksim (3x1 g, iv) veya seftizoksım (3x1 g, iv, 7 gün) + azitromisin (1 g, po, tek doz) kombinasyonu önerilmektedir (2,20,22).

Gonokokal Menenjit ve Endokardit Tedavisi: Önerilen tedavi rejimi; seftriakson (1-2 g, iv, her 12-24 saatte) + azitromisin (1 g, po) tek dozdur. Menenjit tedavisi en az 10-14 gün, endokardit tedavisi en az 4 hafta sürdürülmelidir (2,20,22).

İzlem: Komplike olmayan ürogenital veya rektal gonoreisi olup önerilen rejimlerden biriyle tedavi edilen hastalara kür testi önerilmezken, farengeal gonoreisi olup alternatif bir şema ile tedavi edilen hastalara 14 gün sonra kültür veya NAAT ile kür testi önerilmektedir. NAAT pozitif ise kültür ile doğrulanmalı, pozitif kültürlerde antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalıdır.

Tedavi sonrası semptomları devam eden hastalara ise gonokok enfeksiyonu açısından kültür ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalıdır.

Hastaların tedaviden 3 ay sonra reenfeksiyonlar açısından test edilmesi önerilmektedir. 3 ay sonra hastaya ulaşamadıysa takip eden 12 ay içindeki ilk başvurusunda hasta yeniden test edilmelidir (2,20). Gonokok enfeksiyonu olan bireylerin son 60 gün içinde cinsel temasta olduğu bireyler hastalık ve tedavi gerekliliği açısından test edilmeli ve değerlendirilmelidir. Son 60 gün içinde cinsel ilişkide bulunmayan bireylerin ise en son cinsel partnerleri tedavi edilmelidir. Tedavi sonrası ve semptomlar geriledikten sonra 7 gün hasta ve cinsel partnerleri cinsel ilişkiden uzak durmalıdır (2,20).

Özel Durumlar

Alerji: Penisilin alerjisi olan bireylerde birinci kuşak sefalosporinlere karşı alerjik reaksiyonlar %2.5'dan az oranda görülürken, bu oran üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı çok daha düşük görülmektedir. Penisiline karşı IgE aracılı alerjik reaksiyon öyküsü (anafilaksi, toksik epidermal nekroliz, Stevens Johnson gibi) olan kişilerde seftriakson ve sefiksim kullanımı

kontrendikedir. Alternatif tedavi rejimi olarak gemifloksasin (320 mg po) ile birlikte azitromisin (2 g po) veya gentamisin (240 mg im) ile birlikte azitromisin (2 g po) önerilmektedir. Spektinomisin ürogenital veya anorektal gonore varlığında düşünülebilir (23).

Gebelik: Gonokok enfeksiyonu bulunan gebeler seftriakson (250 mg, im, tek doz) ile birlikte azitromisin (1 g, po, tek doz) kombinasyon terapisi ile tedavi edilmelidir. Alerjik reaksiyon varlığında alternatif olarak spektinomisin veya gentamisin, bulunamıyorsa hastada desensitizasyon yöntemleri denenebilir (2,3).

HIV: HIV pozitif gonokok enfeksiyonu olan bireyler HIV negatif olan bireyler ile aynı tedaviyi almalıdır (2,3).

KLAMİDYA ENFEKSİYONLARI

Kadınlarda *C. trachomatis* enfeksiyonu pelvik inflamatuvar hastalık (PID), ektopik gebelik, infertilite gibi ciddi sekellerle sonuçlanabilir. Asemptomatik enfeksiyon kadın ve erkeklerde yaygın görülmektedir. Bu vakalarda tanı için tarama testleri kullanılmaktadır. 25 yaş altı cinsel aktif kadınlar ile 25 yaş üzeri yüksek risk altındaki kadınlara (yeni cinsel partner, birden fazla cinsel partner, partnerinde CYBH olan ile partnerinin partnerinde CYBH olanlar) yıllık taramalar önerilmektedir (24).

Klamidya enfeksiyonuna yönelik yapılan tarama testleri, kadınlardaki PID oranlarını düşürmüş olup, riskin yüksek olduğu kurumlarda tarama yapılabilir (25,26).

Tanı: Kadınlarda *C. trachomatis*'e bağlı gelişen ürogenital enfeksiyonların tespitinde ilk akım idrarı ile endoservikal veya vajinal sürüntü örnekleri kullanılabilir iken, erkeklerde üretral sürüntü örneği veya yine ilk akım idrar örneği kullanılmaktadır. NAAT klamidya enfeksiyonuna yönelik yapılan testler arasında en sensitif olanıdır, bu nedenle kullanılması

önerilmektedir. FDA onaylı NAAT için toplanan vajinal sürüntü örneklerini klinisyen toplayabildiği gibi hasta kendi kendine de toplayabilmektedir. Hasta tarafından NAAT için toplanan vajinal sürüntü örnekleri ile klinisyen tarafından toplanan örneklerin sensitivitesi ve spesifitesi eşdeğerdir. Klamidya enfeksiyonu taramasında kullanılan NAAT'ler için en uygun örnek türleri kadınlarda vajinal sürüntü, erkeklerde ilk akım idrarıdır. Rektal ve orofarengeal enfeksiyonlarda enfekte bölgeden alınan sürüntü örnekleri için kültür yapılabilirken NAAT için FDA onayı bulunmamaktadır (27,28,29,30).

Tedavi: *C. trachomatis* ile enfekte bireylerin tedavisinde amaç hastalığa bağlı gelişebilecek komplikasyonlar, bulaş ve reenfeksiyonların önüne geçmektir. Enfekte gebelerin tedavisi ise doğum sırasında yenidoğanın enfekte olmasını engellemektedir. Tedavi gecikmeleri komplikasyonlarla sonuçlanmaktadır (2,22).

Önerilen rejimler; oral olarak azitromisin (1 g, tek doz) veya doksisisiklin (100 mg, 2x1, 7 gün)'dir (2,22,28). Alternatif tedavi rejimleri olarak; oral yoldan eritromisin baz (500 mg, 4x1) veya eritromisin etilsüksinat (800 mg, 4x1) veya levofloksasin (500 mg, 1x1) veya ofloksasin (300 mg, 2x1) 7 gün süreyle önerilmektedir (2,22,28).

Tedavi uyumunu en üst düzeye çıkarmak amacıyla ilk seçenek olarak tek doz azitromisin tedavisi düşünülmeli, tedavi hekim gözetiminde verilmeli, hastanın ilacı aldığından hekim emin olmalıdır. Reenfeksiyonları önlemek amacıyla hasta ve partnerleri tedavi sonrası 7 gün boyunca veya semptomları tamamen gerileyene kadar cinsel ilişkiden uzak durmalıdır. Klamidya enfeksiyonu tanısı alan bütün hastalar HIV, gonokok ve sifilis enfeksiyonu açısından taramalıdır (2,28).

İzlem: Önerilen veya alternatif rejimlerle tedavi edilen hastalara semptomların devam ettiği reenfeksiyon şüphesi olan durumlar haricinde kür testi

önerilmemektedir. Kür testinin yapıldığı durumlarda da 3 haftadan daha erken yapılması önerilmemektedir. NAAT ile ölü mikroorganizmalar ilk 3 hafta saptanmaya devam edebileceğinden yanlış pozitifliğe sebebiyet verebilmektedir (3,31). *C. trachomatis* nedeniyle son birkaç ayda tedavi öyküsü olan bireylerde enfeksiyonun tekrarlama sıklığı fazladır (2). Bu durum tedavi başarısızlığından çok reenfeksiyonlara (yeteri kadar tedavi edilememiş cinsel partner, yeni enfekte cinsel partner vs) bağlanmaktadır. Reenfeksiyon kontrolü açısından tedavi sonrası 3. ayda tüm erkek ve kadınlar test edilmeli, kontrol için başvuramayan hastalar ise sonraki 12 ay içinde ilk başvuru anlarında test edilmelidir (32,33).

Partnerlerin Yönetimi: Hastayla son 60 gün içinde cinsel ilişkide bulunmuş tüm partnerler klamidya enfeksiyonu ve tedavi gerekliliği açısından test edilmelidir. En son cinsel partner 60 günden daha önce olmuş olsa dahi kesinlikle tedavi edilmelidir. İlaçlar doğrudan hasta ile partnere ulaştırılır, böylece reenfeksiyonların önüne bir miktar da olsa geçilebileceği düşünülmektedir (34,35). Tek doz tedavilerde tedavi sonrası 7 gün ve semptomlar gerileyene kadar cinsel ilişkiden kaçınılmalıdır (2,28).

Özel Durumlar

Gebelik: Enfekte gebelere, persistan enfeksiyonların anne ve yenidoğanda ciddi sekellere neden olabilmesi sebebiyle tedaviden 3-4 hafta sonra kür testi (NAAT ilk tercih) önerilmektedir. Ek olarak klamidya enfeksiyonu tanısı almış olan bütün gebeler tedaviden 3 ay sonra reenfeksiyonlar açısından test edilmelidir (2). Bunun dışında 25 yaş altı tüm gebeler ile yüksek risk grubunda bulunan gebelerin de (yeni cinsel partner, birden fazla cinsel partner, partnerinde CYBH bulunan ile partnerinin partnerinde CYBH bulunanlar) 3. trimesterde taranması önerilmektedir (24). Önerilen rejimler; Azitromisin (1 g, po, tek doz)'dur (2,22). Alternatif rejimler ise; oral olarak amoksisilin (500 mg, 3x1, 7 gün) veya eritromisin baz (500 mg, 4x1, 7 gün) veya eritromisin baz (250 mg, 4x1, 14 gün) veya

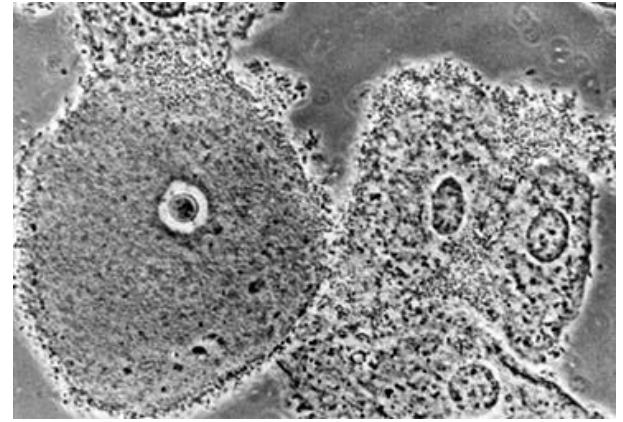
eritromisin etilsüksinat (800 mg, 4x1, 7 gün) veya eritromisin etilsüksinat (400 mg, 4x1, 14 gün)'dür (2,22).

HIV: HIV pozitif bireyler HIV negatif bireyler gibi tedavi edilmelidir (2,22).

BAKTERİYEL VAJİNOZİS

Vajende hidrojen peroksit üreten laktobasillerin yerini anaerop başka mikroorganizmaların (*Gardnerella vaginalis*, üreoplazma, mikoplazma türleri gibi) almasıyla oluşan polimikrobiyal sendromdur. Hastaların çoğunluğu asemptomatik olmakla birlikte, akıntı ve kötü koku en sık görülen semptomlardır (36). Yeni cinsel partner, birden fazla cinsel partner, vajinal duş ve kondom kullanılmaması risk faktörleri arasında yer almaktadır (37).

Tanı: Tanıda Gram boyama ve klinik kriterler (Amsel kriterleri) kullanılır.



Resim 3: *G. vaginalis* tanımlı bir hastadaki ipucu hücrelerinin mikroskopik görünümü (Jack D Sobel'den alınmıştır) (39).

AMSEL kriterleri;

Vajen duvarını kaplayan homojen, beyaz renkli akıntı varlığı

Vajinal akıntıya %10'luk potasyum hidrosit damlatıldığında balık gibi kokması (whiff testi pozitifliği)

Mikroskopide ipucu hücreleri varlığı

Vajen pH>4,5 olması

Bu 4 kriterin 3'ünün varlığı Gram boyama sonuçlarıyla koreledir (2,3,38).

Tedavi: Önerilen rejimler; oral olarak metronidazol (500 mg, 2x1, 7 gün) veya intravajinal olarak metronidazol jel %0,75, (bir tam aplikatör (5 g), 1x1, 5 gün) veya klindamisin krem %2, (bir tam aplikatör (5 g), 1x1, 7 gün)'dür (2,3).

Alternatif tedavi rejimleri olarak; oral yoldan tinidazol (1x2 g, 2 gün) veya tinidazol (1x1 g, 5 gün) veya klindamisin (2x300 mg, 7 gün) veya klindamisin ovül (1x100 mg, 3 gün) önerilmektedir (2,3).

İzlem: Semptomlar düzeldiyse takibe gerek olmayıp, tekrar etmesi durumunda yeniden kontrol önerilmektedir (2).

Partnerlerin Yönetimi: Partner tedavisi önerilmez, relaps ve tedaviye yanıtı etkilemediği düşünülmektedir (40).

Özel Durumlar

Alerjik Reaksiyon: Nitroimidazol alerjisi varlığında klindamisin preparatları önerilmektedir (2).

Gebelik: Tinidazol orta riskli olması sebebiyle önerilmez, metronidazol düşük riskli kabul edilmektedir (41).

HIV: HIV pozitif hastalar negatifler gibi tedavi edilmelidir (2).

TRİKOMONAS VAJİNALİS

Bazı enfekte erkeklerde uretrit, epididimit, prostatit semptomları görülürken, kadınlar kötü kokulu, sarı-yeşil akıntı şikayetiyle başvurabilirler. Ancak enfekte bireylerin çoğunluğu (%70-85) asemptomatiktir veya minimal semptomlara sahiptirler (2,42).

Vajinal akıntı ile başvuran hastalara tarama testleri yapılmalıdır. Özellikle hastalık prevelansının yüksek olduğu cinsel yolla bulaşan hastalık klinikleri, cezaevleri ve yüksek riskli bireylerde (yeni cinsel

partner, birden fazla cinsel partner, iv ilaç kullanımı, seks işçileri, vs.) taramalar artırılmalıdır (2,28).

Tanı: NAAT, kültür ve genital sekresyonlardan hazırlanan ıslak preparatların direkt mikroskopik incelemesi tanıda önemlidir. Direkt mikroskopik incelemenin sensitivitesi düşüktür (%51-65). Bu nedenle negatif geldiği durumlarda NAAT tercih edilmelidir (2,3,28).

Tedavi: Önerilen rejim; oral yoldan metronidazol (2 g, tek doz) veya tinidazol (2 g, tek doz)'dur (2,3,28). Alternatif olarak; yine oral yoldan metronidazol (500 mg, 2x1, 7 gün süreyle) önerilmektedir (2,3,28).

İzlem: Tedavisi tamamlanmış hastalara 3. ayda reenfeksiyon açısından test tekrarı önerilir (43,44).

Partner tedavisi önemlidir. Hasta ve partnerlerinin tedavisi tamamlanıncaya kadar veya semptomları tamamen gerileyene kadar cinsel ilişkiden uzak durmaları önerilir (2,28).

Özel Durumlar

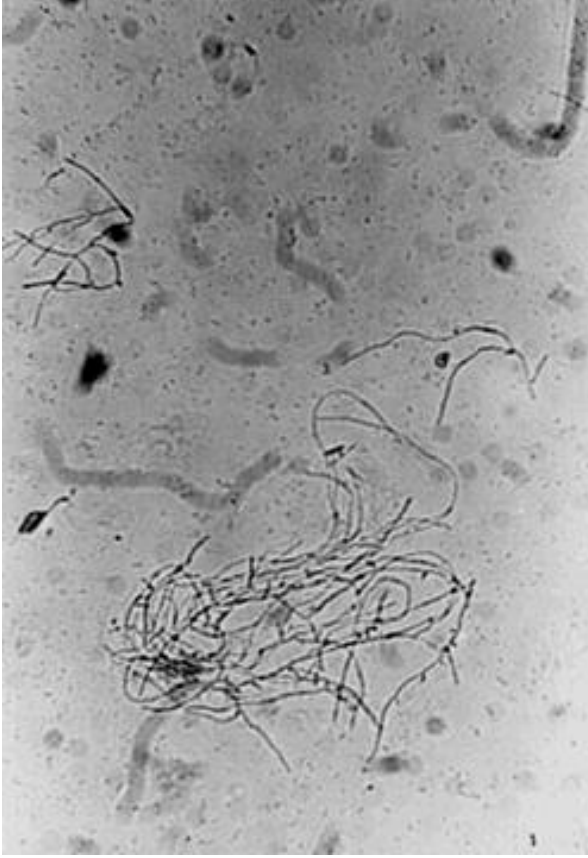
Alerji: Nitroimidazollere karşı IgE aracılı alerjik reaksiyonu olan hastalara desensitizasyon uygulanabilir (45).

Gebelik: Metronidazol gebelerde düşük riskli iken tinidazol orta riskli kabul edilir ve önerilmez. Bazı hekimler 2 metronidazol tedavisi sonra emziren annelere 24 saat bebeği emzirmekten kaçınmayı önermektedir (46).

HIV: HIV enfeksiyonu olan kadınlarda önerilen rejim; metronidazol 500 mg, po, 2x1, 7 gündür (2).

VULVAJİNAL KANDİDİAZİS

Tanı: Kandida vulvovajiniti tanısında klinik kriterler önemlidir. Disüri, vulvar kaşıntı, ağrı, kızarıklık, akıntı ve şişlik varlığında hastalık akla gelmelidir. %10'luk KOH içeren ıslak preparat veya vajinal akıntı örneğinin Gram boyamasında maya, hif ve psödohipler gösterilebilir.



Resim 4: Vulvovajinit tanılı bir hastanın %10'luk KOH içeren akıntı örneğinin mikroskopik incelemesinde görülen hifal yapılar (Jack D Sobel'den alınmıştır) (47).

Taze preparat veya Gram boyamada mikroorganizma saptanamadığında semptom varlığında kültür yapılmalıdır. Kültür olanakları yoksa ampirik tedavi düşünülmelidir. FDA onaylı PCR testi bulunmadığından tanıda kültür altın standart kabul edilmektedir (2,3).

Tedavi: Önerilen rejimler; intravajinal olarak klotrimazol %1 krem (5 g, 7-14 gün) veya klotrimazol %2 krem (5 g, 3 gün) veya mikonazol %2 krem (5 g, 7 gün) veya mikonazol %4 krem (5 g, 3 gün) veya mikonazol supozituar (100 mg, 7 gün) veya mikonazol supozituar (200 mg, 3 gün) veya mikonazol supozituar (1200 mg, 1 gün) veya tiokonazol %6,5 krem (5 g, 1 gün) veya oral olarak flukonazol (150 mg tb, tek doz)'dur (2,3).

HPV ENFEKSİYONU

Cinsel aktif bireylerin çoğu hayatlarında en az bir defa HPV ile enfekte olurlar. Onkojenik yüksek riskli HPV enfeksiyonları (HPV 16 ve 18) servikal, vajinal, vulvar, penil, anal, orofarengeal kanser ve prekanserlere neden olurlar, onkojenik özelliği olmayan düşük riskli tipler (HPV 6 ve 11) anogenital siğil ve rekürren respiratuvar papillomatoza neden olur (2).

Tanı: HPV lezyonları öncelikle klinik olarak teşhis edilir. Keratinize dokularda lezyon biyopsisi nadirdir, hücre kültür sistemi yoktur. Virus varlığı servikal epitel gibi keratinize olmayan dokularda sitolojik methodlarla gösterilebilir. Sitolojinin tek başına sensitivite ve spesifitesi düşüktür. HPV DNA testleri ile desteklenmelidir. Serolojik testler ise geliştirme aşamasındadır (3). HPV ile enfekte hastalarda diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların sıklığı artmıştır, tarama önerilmektedir (48).

Tedavi: Podofilotoksin krem, imikimod krem, kriyoterapi, trikloroasetik asit, elektrocerrahi, eksizyon, küretaj, lazer tercih edilen rejimler arasındadır (2,3,22).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Bu derlemede herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections 2008. Accessed date: 2012: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stisestimates/en/>.
2. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):25-94.

3. Augenbraun MH. Genital skin and mucous membrane lesions. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Philadelphia PA. Elsevier Saunders, 2015:1340-70.
4. Uptodate.com. Syphilis: Screening and diagnostic testing. Accessed date: 09 February 2021:https://www.uptodate.com/contents/syphilis-screening-and-diagnostic-testing?search=sifilis%20darkfield§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H7&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H7.
5. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med.* 1991;114(12):1005-9.
6. CDC. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening-four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR.* 2008;57(32):872-5.
7. CDC. Discordant results from reverse sequence syphilis screening-five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR.* 2011;60(5):133-7.
8. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis. *JAMA.* 2003;290(11):1510-14.
9. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(4):705-22.
10. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(18):1905-17.
11. Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med.* 2008;121(10):903-8.
12. Hook 3rd EW, Roddy RE, Handsfield HH. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J Infect Dis.* 1988;158(4):881-4.
13. Shann S, Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect.* 2003;79(5):415-6.
14. Korkusuz R, Şenoğlu S. Syphilis seroprevalence and associated risk factors in HIV-infected individuals. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2020;9:13.
15. Vestergaard T. [Genital herpes]. *Ugeskr Laeger.* 2018;180(20):V01180024.
16. Romero L, Huerfano C, Grillo-Ardila CF. Macrolides for treatment of *Haemophilus ducreyi* infection in sexually active adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD012492.
17. Belda Junior W. Donovanosis. *An Bras Dermatol.* 2020;95(6):675-83.
18. McLean CA, Stoner BP, Workowski KA. Treatment of lymphogranuloma venereum. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Suppl 3):S147-52.
19. Uptodate.com. Clinical manifestations and diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* infection in adults and adolescents. Accessed date: 09 February 2021. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-neisseria-gonorrhoeae-infection-in-adults-and-adolescents?search=gonokok%20diagnose§ionRank=2&usage_type=default&anchor=H1235604945&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H790871084.
20. Rice PA, Shafer WM, Ram S, Jerse AE. *Neisseria gonorrhoeae*: Drug resistance, mouse models, and vaccine development. *Annu Rev Microbiol.* 2017;71:665-86.
21. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):587-613.

22. Fuchs W, Brockmeyer NH. Sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(6):451-63.
23. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, Philip SS, Wiesenfeld HC, Papp JR et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1083-91.
24. LeFevre ML. USPSTF: screening for chlamydia and gonorrhea. *Ann Intern Med.* 2014;161(12):902-10.
25. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1362-6.
26. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielson D. Decreasing incidences of gonorrhea- and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease: a 25-year study from an urban area of central Sweden. *Sex Transm Dis.* 1996;23(5):384-91.
27. Masek BJ, Arora N, Quinn N, Aumakhan B, Holden J, Hardick A et al. Performance of three nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of self-collected vaginal swabs obtained via an Internet-based screening program. *J Clin Microbiol.* 2009;47(6):1663-7.
28. McCormack D, Koons K. Sexually transmitted infections. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(4):725-38.
29. Moncada J, Schachter J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2008;35(7):637-42.
30. Bachmann LH, Johnson RE, Cheng H, Markowitz L, Papp JR, Palella Jr FJ et al. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* rectal infections. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1827-32.
31. Renault CA, Israelski DM, Levy V, Fujikawa BK, Kellogg TA, Klausner JD. Time to clearance of *Chlamydia trachomatis* ribosomal RNA in women treated for chlamydial infection. *Sex Health.* 2011;8(1):69-73.
32. Hosenfeld CB, Workowski KA, Berman S, Zaidi A, Dyson J, Mosure D et al. Repeat infection with chlamydia and gonorrhea among females: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2009;36(8):478-89.
33. Fung M, Scott KC, Kent CK, Klausner JD. Chlamydial and gonococcal reinfection among men: a systematic review of data to evaluate the need for retesting. *Sex Transm Infect.* 2007;83(4):304-9.
34. Golden MR, Whittington WL, Handsfield HH, Hughes JP, Stamm WE, Hogben M et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *N Engl J Med.* 2005;352(7):676-85.
35. Kissinger P, Mohammed H, Richardson-Alston G, Leichter J, Taylor S, Martin D et al. Patient delivered partner treatment for male urethritis: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):623-9.
36. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004: associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis.* 2007;34(11):864-9.
37. Fethers KA, Fairley CK, Morton A, Hocking JS, Hopkins C, Kennedy LJ et al. Early sexual

- experiences and risk factors for bacterial vaginosis. J Infect Dis. 2009;200(11):1662-70.
38. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med. 1983;74(1):14-22.
39. Uptodate. Bacterial vaginosis: Clinical manifestations and diagnosis. Accessed date; 09 February 2021: https://www.uptodate.com/contents/search?search=clue%20cell&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=tr&max=10&index=&autoCompleteTerm=
40. Mehta SD. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacterial vaginosis outcomes in women. Sex Transm Dis. 2012;39(10):822-30.
41. Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation, 9th ed. Philadelphia PA. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
42. Sena AC, Miller WC, Hobbs MM, Schwebke JR, Leone PA, Swygard H et al. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. Clin Infect Dis. 2007;44(1):13-22.
43. Van Der Pol B, Williams JA, Orr DP, Batteiger BE, Fortenberry JD. Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. J Infect Dis. 2005;192(12):2039-44.
44. Edwards T, Burke P, Smalley H, Hobbs G. *Trichomonas vaginalis*: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. Crit Rev Microbiol. 2016;42(3):406-17.
45. Helms DJ, Mosure DJ, Secor WE, Workowski KA. Management of *Trichomonas vaginalis* in women with suspected metronidazole hypersensitivity. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:e371-7.
46. Erickson SH, Oppenheim GL, Smith GH. Metronidazole in breast milk. Obstet Gynecol. 1981;57(1):48-50.
47. Uptodate. Candida vulvovaginitis: Clinical manifestations and diagnosis. Accessed date; 21 February 2021. https://www.uptodate.com/contents/candida-vulvovaginitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=vulvovaginal%20candidiasis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H6.
48. Ünal E, Gönül M, Çakmak S, İydal AY, Kılıç A, Gül Ü et al. Serological test results of sexually transmitted diseases in patients with condyloma acuminata. Postepy Dermatol Alergol. 2015;32(4):286-289.

PRENATAL TANIDA MİKRODİZİNİN ROLÜ

The Role of Microarray in Prenatal Diagnosis

Derya Beyza SAYIN KOCAKAP^{1*} , Leyla ÖZER² 

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

²Mikrogen Genetik Tanı Merkezi, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Prenatal genetik tanı 1960'lerden beri yapılabilmeyle birlikte, 1980 sonrasında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sitogenetik inceleme, bölünebilir hücre ve hücre kültürü gereksinimi, düşük ayırım gücü (<4-5Mb) ve subjektif değerlendirme gibi dezavantajlara sahiptir. Bu sorunların üstesinden gelme umuduyla prenatal mikrodizin incelemesinin kullanımı yaygınlaşmaya başlamış, ancak kendine has başka sorunlar nedeniyle henüz konvansiyonel sitogenetiğin yerini almamıştır. Yüksek ayırım gücüne sahip olması, objektif bir değerlendirme sunması ve bölünen hücreye gerek duymaması mikrodizinin avantajlarını oluştururken; etkisi tam olarak bilinmeyen değişimleri de saptaması ve buna bağlı olarak parental anksiyeteye yol açabilmesi ise dezavantajları arasında yer almaktadır. Ülkeler arasında prenatal kullanımdaki önceliği değişmekle birlikte hepsinde ortak görüş, ultrasonografide yapısal anomalisi olan fetüslerin ve düşük materyallerinin genetik incelemesinde ilk tercih olduğudur.

Although prenatal genetic diagnosis has been in use since the 1960s, it has been widely used after 1980s. The need for divisible cells and cell culture, low discrimination power (<4-5Mb) and subjective evaluation are the disadvantages of cytogenetic analysis. The use of prenatal microarray analysis has been becoming widespread in the hope of overcoming these problems, but has not yet replaced conventional cytogenetics due to its own disadvantages. While having high discrimination power, providing an objective evaluation and not needing dividing cells constitute its advantages; its high discrimination power is also a disadvantage, because of variants of insignificance and incidental findings that can cause parental anxiety. Although the indications of prenatal use varies among countries, the common point is that prenatal microarray analysis is the first choice in the genetic examination of fetuses with structural anomalies detected prenatally and of intrauterin fetal demise.

Anahtar Kelimeler: Mikrodizin, prenatal, genetik

Keywords: Microarray, prenatal, genetic



Yazışma Adresi / Correspondence*:
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.D., Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 532 6685899
Geliş Tarihi / Received: 15.03.2021

Dr. Derya Beyza SAYIN KOCAKAP
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE
E-posta / E-mail: dsayin@kku.edu.tr
Kabul Tarihi / Accepted: 12.04.2021

GİRİŞ

İnsan genomu, 23 çift kromozom halinde paketlenmiş, haploid olarak yaklaşık 3 milyar baz çifti (bç) uzunluğundaki çekirdek genomu ile yaklaşık 16 bin bç uzunluğundaki mitokondri genomundan oluşmaktadır. Genomdaki yapısal ve sayısal değişiklikler ise pek çok genetik hastalığın nedenidir.

Çekirdek genomunu oluşturan DNA'nın yaklaşık %50'lik bir kısmı tekrar dizisi iken, protein kodlayan genlerin egzon kısımları genomun %2'sinden azını oluşturur. Çekirdek genomunda 20-25 bin kadar protein kodlayan gen ile, yaklaşık aynı sayıda RNA kodlayan gen olduğu düşünülmektedir. Hücre içi işleyişte protein kodlayan genler ile RNA genlerinin etkileşimi gen ekspresyon kontrolünü sağlamakta ve her genin uygun hücrede, uygun zamanda ve uygun miktarda ifade edilmesi sağlanmaktadır. Genlerin kromozomlar üzerindeki dağılımı değişiklik göstermektedir: Genden zengin bölgeler arasında subtelomerik bölgeler yer alırken, gen çölleri arasında sentromerler sayılabilir.

Kromozomal hastalıklar ve tek gen hastalıkları genetik hastalıkların iki büyük grubunu oluşturmaktadır. Kromozomal hastalıklarda temel sorun, genomdaki artış ya da azalışa bağlı olarak, yapısal herhangi bir değişiklik taşımayan genlerde gen dozajının değişmesi ve buna bağlı olarak, hücre içi gen ekspresyon dengesinin bozulmasıdır. Tek gen hastalıklarında ise mutasyona uğramış bir genin işleyişinin bozulması etkindir.

Kromozomal hastalıklar, kromozomlarda gözlenen sayısal ve yapısal değişiklikler ile karakterizedir. Sayısal anomaliler, hücre içindeki gen dozajını değiştirerek her zaman belirgin bir fenotipe neden olurken, yapısal anomalilerde fenotipik etki görülmesi, yapısal anomalinin dengeli ya da dengesiz oluşuna bağlıdır. Dengeli yapısal anomalilerde (Karşılıklı/robertsoniyen translokasyon, inversiyon vb.) hücre içindeki DNA miktarında artış/azalış

bulunmazken, dengesiz yapısal anomalilerde (Delesyon, duplikasyon, izokromozom) hücre içi DNA miktarı artar ya da azalır. Dengeli yapısal anomaliler kişinin kendisi için herhangi bir sağlık sorunu oluşturmaz, ancak gametogenez sırasında bu anomaliler dengesiz olarak aktarılabilir ve tekrarlayan gebelik kayıpları ya da çoklu doğumsal anomali, motor-mental retardasyonlu çocuk doğumuna neden olabilir. Dengesiz yapısal anomalilerde fenotipi belirleyen temel etmenler dengesizliğin hangi kromozomal bölgede olduğu (Gen içeriği) ve genomda artışa mı yoksa azalışa mı neden olduğudur. Genomda genel olarak artışlar daha iyi tolere edilir. Haploid genomun %2'sinden fazlasının delesyonu ile %4'ünden fazlasının duplikasyonu intraüterin letal seyredir.

Dengeli kromozomal translokasyonlar ve inversiyonlara prenatal tanıda yaklaşık %0,09 oranında rastlanmaktadır. Kalıtılan bir dengeli yapısal anomalinin ilgili gebelikte bir sorun yaratması beklenmezken, ilerideki üreme sorunları ile ilgili genetik danışmanlık gerektirir. *De novo* görünürde dengeli (Yalnızca karyotip ile tanı konmuş) yapısal anomalilerde ise submikroskopik dengesizliğe bağlı olarak yaklaşık %7 oranında konjenital anomalili bebek riski bulunmaktadır (1).

KROMOZOM ANALİZİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ VE PRENATAL TANI

Kromozomlar ilk olarak, bitki hücrelerinde Karl Wilhelm von Nägeli tarafından 1842 yılında gözlenmiş, ardından da Walther Flemming hayvan hücrelerinde tanımlamıştır. X/Y kromozom sistemini 1923 yılında Theophilus Painter açıklamış; 1956 yılında Joe Hin Tjio ise insan hücresindeki toplam kromozom sayısının 46 olduğunu saptamıştır. Amniyosentez (AS) ya da koryon villus biyopsisi (KVB) ile alınan fetal dokudan kromozom analizi 1960'lardan beri yapılabilmesine karşın, rutin kullanımı özellikle *giemsa* bantlama yönteminin

bulunması ile 1980'lerden sonra olmuştur, bu şekilde hem sayısal hem yapısal kromozom anomalileri saptanabilmektedir (2).

Prenatal sitogenetik inceleme yalnızca bölünen canlı hücrelerde yapılabilir, 3-10Mb (1Mb=1 milyon baz çifti) ayırım gücüyle dengeli, dengesiz ve sayısal anomalileri saptayabilir. Ancak kabaca 4-5Mb'den küçük delesyon ve duplikasyonlar için floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi daha yüksek ayırım gücünde bir yöntem gereklidir ki, burada kullanılacak probun seçimi için görece sık rastlanan bir mikrodelesyon/mikroduplikasyon sendromundan klinik olarak şüphelenmek gereklidir ve tüm genom hakkında fikir vermez. Mikrodelesyon/mikroduplikasyon sendromlarının birleşik insidansı yaklaşık 1:1000'dir, anne yaşından bağımsızdır (2).

Prenatal tanı amaçlı mikrodizin analizinde (CMA, *chromosomal microarray*) invaziv yol ile fetal doku alınmalıdır, dokunun bölünebilir olması gerekli değildir. Bu yöntem ile, en az 100-200Kb boyutundaki kopya sayısı değişiklikleri (CNV, *Copy Number Variations*) ve tüm anöploidiler saptanabilirken dengeli yapısal anomaliler saptanamaz. Mikrodizin, temelde kromozomal hastalıkların tanısında kullanılmakla birlikte delete/duplike bölgede, bir tek gen hastalığı ile ilişkili gen bulunması halinde tek gen hastalıklarının da tanısını koymada etkili olabilmektedir.

Yapısal anomalisi olan bebeklerde ilk trimestirde %49, ikinci trimestirde ise %17 civarında kromozomal anöploid saptanmaktadır. Konvansiyonel sitogenetikle saptanabilen değişiklikler; ileri anne yaşı, pozitif tarama testi gibi endikasyonlarla yapılan invaziv girişimlerde KVB ile %6, AS ile %3 oranında gözlenmektedir. Mikrodizin ile prenatal tanıda yapısal herhangi bir anomali saptanmayan gebeliklerde yaklaşık %1-1.7, yapısal anomali saptananlarda ise %6 oranında submikroskobik değişiklik saptanmaktadır (1,3).

TEKNİK OLARAK MİKRODİZİN

Mikrodizin, yüksek ayırım gücüne sahip, tüm genomdaki submikroskobik/mikroskobik kopya sayısı değişikliklerini saptayan bir yöntemdir. Çip üzerine yerleştirilmiş oligonükleotidler ile hedef DNA'nın melezlenme oranına göre genomdaki artış ve azalışları saptar. Günümüzde rutin tanıda iki tip mikrodizin kullanılmaktadır, ilki karşılaştırmalı genomik hibridizasyon temelli aCGH (Array comparative genomic hybridisation); diğeri ise tek nükleotid polimorfizmi (SNP, single nucleotide polymorphism) temelli SNP dizindir.

aCGH dizinde, mikrodizin kuyucuklarına tüm genomu belli bir ayırım gücüyle (Rezolüsyon) kapsayan oligonükleotid probalar yerleştirilir ve mikrodizin plakası üzerine referans DNA ile hasta DNA'sı farklı florokrom boyalar ile işaretlendikten sonra melezleme için bırakılır. Melezleme için hasta ve kontrol DNA'ları aynı miktarda kullanılır ve hasta DNA'sındaki artış ve azalışların (Duplikasyon/delesyon) referans DNA ile kompetitif olarak, kuyucuklardaki DNA ile melezlenmesi prensibine dayanır. Hastadaki duplike bölgeler referans genoma göre görece daha fazla kopya sayısı içerdiğinden uygun kuyucuğa daha yüksek oranda bağlanarak daha fazla sinyal verecektir. Benzer şekilde hastadaki delete bölgelerde ise referans DNA görece fazla olacağından, referans DNA sinyali artmış olacaktır. Melezleme sonunda her kuyucuktaki hasta/referans DNA sinyalleri otomatize bir şekilde hesaplanarak sonuç elde edilecektir. Hasta/referans DNA sinyali oranının "1" olması, herhangi bir kayıp ya da kazanım olmadığını gösterirken birden yüksek olması bu bölgede duplikasyon/trizomi lehine; birden düşük olması ise delesyon/monozomi lehine yorumlanır. Delesyon/duplikasyon bölgesinin yerleşimi, oranın birden düşük/yüksek çıktığı bölgelerdeki ardışık problemlerin tayini ile yapılır ve gen içeriğine, boyutuna göre patojenik olup olmayacağına karar verilir. aCGH çalışmalarının ayırım gücü

kullanılan problemlerin sayısı ve genomdaki dağılımlarına göre farklılık gösterebilir. Pek çok laboratuvarında postnatal testler 50-100kb üzerindeki değişiklikleri saptarken, bu oran prenatal testlerde daha büyüktür (3). SNP'ler genomda yaygın, popülasyonda ise %1'den sık gözlenen tek nükleotidlik varyasyonlardır. İnsan genomunda yaklaşık 4-5 milyon SNP vardır (Ortalama 1/1000 nükleotid). SNP dizinde problemler, kişiler arasında bulunan tek nükleotid değişimlerini içerecek şekilde tasarlanır ve problemlere sadece hasta DNA'sı melezlenir. Her bir SNP için iki kuyucuk tayin edilerek birine yabancı tip, diğerine ise polimorfik aleli saptayacak şekilde bir tasarım yapılır. Yabancı

tip/polimorfik alel kuyucuklarına bağlanan DNA sinyalinin yoğunluğu, internal kontrol DNA'sının ortalama yoğunluğuna kıyaslanarak kopya sayısı değişiklikleri saptanır. Milyonlarca polimorfik bölgenin genotiplemesi ile DNA'daki delete/duplike bölgelerin saptanması mümkün olur. SNP dizinler ile uzun homozigote bölgeleri saptanabileceği için üniparental dizomi (UPD), zigozite, anne hücresi kontaminasyonu, akrabalık ve triploidi/tetraploidi hakkında da bilgi sahibi olunabilir (4).

Konvensiyonel sitogenetik (karyotip), aCGH ve SNP yöntemlerinin kullanım alanları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Konvensiyonel sitogenetik, aCGH ve SNP dizinin kullanım alanları, avantaj ve dezavantajları

	Konvensiyonel sitogenetik	aCGH dizin	SNP dizin
Anöploidi	+	+	+
Dengeli kromozomal değişiklikler	+	-	-
Triploidi	+	-	+
UPD/akrabalık	-	-	+
Maternal kontaminasyon	-	-	+
<5Mb değişiklikler	-	+	+
<%30 mozaiklik*	+	-	-
Kültür ile hücre çoğaltılma gereği	+	-	-
Test sonuçlanma süresi	~3 hafta	~1 hafta	~1 hafta
Saptanan dengesizlik bölgesinin yerleşimi	Sübjektif	Objektif	Objektif

*Kromozomal mozaiklik amniyosentez ile yaklaşık %0.25, koryon villus biyopsisi ile %1 vakada gözlenir.
aCGH dizin: Komparatif Genomik Hibridizasyona dayalı mikrodizin,
SNP dizin: Tek Nükleotip Polimorfizmine dayalı mikrodizin

KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİ VE SINIFLANDIRMA

Mikrodizin, temelde kopya sayısı değişikliklerini (CNV, copy number variations) saptamada kullanılan bir yöntemdir. Kopya sayısı değişiklikleri, genomda boyutu birkaç kilobazdan birkaç megabaza değişen; bir, iki ya da daha çok sayıda olan yapısal DNA

varyantlarıdır. Delesyon, duplikasyon, inversiyon ya da translokasyonlar gibi genomik yeniden düzenlenmeler ile oluşur. Sağlıklı insanlarda da sıklıkla rastlanır, sağlıklı bir insanda 800 kadar CNV olabilir, çoğu benign ve küçük değişikliklerdir. İnsan genomunun %12'lik bir kısmını oluşturabilir ve kabaca genomik varyasyonun %0.1-7'sinden sorumlu tutulmaktadır (5).

Ancak bununla birlikte, CNV'lerin %40 kadarının genlerle çakışması nedeni ile CNV'lerin gen ekspresyon kontrolünde rolü olduğu da düşünülmektedir (6). Ancak, kritik bir bölgede meydana gelecek dengesizlikler fenotipik bulgular ortaya çıkmasına neden olacaktır.

Popülasyonda %1'den fazla gözlenen CNV'ler kopya sayısı polimorfizmleri olarak adlandırılır ve iki insan arasında SNP'lere göre 100 kat fazla farklılık gözlenir. CNV'lerin çoğu kalıtılırken bir kısmı, yaklaşık 1.7×10^{-6} - 1.2×10^{-4} mutasyon hızıyla *de novo* oluşur, bu mutasyon hızı, *de novo* nokta mutasyon hızından (2×10^{-8}) yüksektir (7).

CNV'ler ACMG (American College of Medical Genetics) ve ESHG (European Society of Human Genetics) standartlarına göre; CNV boyutu, CNV gen içeriği, referans veri tabanlarında ve literatür verilerinde CNV'nin patojenik etkisi olup olmadığı temel alınarak 5 alt grupta değerlendirilmektedir (8,9): Patojenik, olası patojenik, VUS/VOUS (variant of unknown significance), olası benign, benign. CNV'lerin patojenite değerlendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo 2'de verilmiştir. Bu derlemede olası benign ve benign sonuçlardan çok patojenik sonuçlar ve VUS'lar üzerinde durulacaktır.

Tablo 2: Kopya sayısı değişikliklerinin patojenite değerlendirilmesinde kullanılan kriterler

	Patojenik	Benign	VUS
CNV hasta ebeveynden kalıtılmışsa	+		
CNV sağlıklı ebeveynden kalıtılmışsa		+	
CNV ile ilgili veritabanlarında hasta bireyler bildirilmişse	+		
Duplikasyon ve dozaj duyarlı gen içermiyorsa		+	
Delesyon ve morbid OMIM genleri içeriyorsa	+		
Sağlıklı bireylere ait veritabanında tanımlıysa		+	
CNV için tanımlı <i>knockout</i> fare fenotipi tanımlıysa	+		
CNV haployetmezlik gösteren genler içeriyorsa	+		
CNV değişken fenotip gösteriyorsa	+		+
Bildirilmiş CNV sendromu varsa (delesyon veya duplikasyon)	+		
Bilinen CNV bölgesinde olmayan varyantlar		+	+
Varyantın bulunduğu bölge gen içermiyorsa		+	

VUS: Klinik önemi bilinmeyen varyant, CNV: kopya sayısı değişiklikleri, OMIM: Online Mendelian Inheritance In Men veritabanı (www.omim.org)

PATOJENİK VE OLASI PATOJENİK SONUÇLAR

Bilinen sendromlardan sorumlu genleri içine alan CNV'ler sıklıkla patojenik olarak kabul edilir. Riggs ve ark.'a göre en az üç ya da üzeri, birbirinden bağımsız

kayıp veya kazanımın, benzer fenotiple raporlanmış olması sonucun patojenik olduğunun göstergesidir (10).

Patojenik sonuçlar üç grup altında toplanmıştır (11):

A1.Fenotipi açıklayan sonuç

A2.Yatkınlıkla ilişkili lokuslardaki varyantlar (VISL, variants in susceptibility loci): Yüksek düzeyde fenotipik heterojenite, eksik penetrans ve değişken ekspresivite gösteren CNV'lerdir. İnsidansının etkilenmiş bireylerde daha fazla olması nedeniyle patojenik kabul edilir. İstatistiksel olarak da anormal ultrasonografi (USG) bulgusu olan fetüslerde, olmayanlara göre daha fazla saptandığını gösteren çalışmalar vardır. Sıklıkla sağlıklı ebeveynlerden kalıtılır. Fenotipik ekspresyon, genetik ya da genetik dışı faktörler tarafından belirginleşir. Herediter kanser sendromları, epilepsi, otizm, psikiyatrik hastalıklar gibi hastalıklara yatkınlık yaratan varyantlar bu grupta yer alır. Saptanması durumunda, değişken ekspresivite ve eksik penetrans nedeniyle özellikle prenatal tanıda raporlanması tartışmalıdır.

A3.Tesadüfi sonuçlar, (IF, incidental findings): Test endikasyonu ile ilişkili olmayan ancak potansiyel olarak sağlık ve üreme sorunu yaratacak patojenik varyantlar olarak tanımlanır. Alzheimer hastalığı, X'e bağlı ve otozomal resessif hastalıklar için taşıyıcılık (Örneğin; kistik fibrosis, Duchenne müsküler distrofi) ya da etkin tedavi seçeneği bulunan/bulunmayan erişkin başlangıçlı hastalıklar ile ilgili değişikliklerin saptanması bu gruba örnek olarak verilebilir. Burada elde edilen sonuçların hepsinin ya da yalnızca müdahale edilebilecek olanların raporlanması gibi çelişkili görüşler vardır (12).

VUS (Variants of Unknown Significance)

VUS, ender ya da yeni (novel) saptanan, klinik bir tabloyla bağlantısı ya da patojenitesi ne saptanabilen ne de dışlanabilen CNV'lerdir. Bir CNV saptandığında *de novo* olduğunu ya da kalıtıldığını anlamak amacıyla ebeveynlerde de tarama yapılır, normal ebeveynde saptanmadığında fenotipi açıklayıcı olma olasılığı yüksek kabul edilir, ancak CNV'ler ile ilişkili fenotiplerin bir kısmı intraüterin dönemde belirgin değildir, *de novo* CNV oluşma hızı

da düşünüldüğünde her *de novo* değişiklik patojen kabul edilemeyeceği gibi normal ebeveynlerden birinde de saptanan değişikliğin, düşük penetrans/değişken ekspresivite göz önünde bulundurularak benign kabul edilmemesi gerekir. Olası patolojik sonuçlar açısından ebeveynlerden de eşzamanlı DNA örneği alınması süreci hızlandıracaktır (6). Tüm endikasyonlarla prenatal CMA'da VUS saptama oranı kabaca %1.4 olarak verilmektedir (13). CMA ile elde edilen veri sayısı arttıkça VUS sayısı da giderek azalacaktır (1).

Srebniak ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde, artmış anne yaşı ya da parental aksiyete nedeniyle incelenen 10.614 fetüste patojenik CNV %0.84 oranında saptanırken: bunlardan %0.37'si erken başlangıçlı sendromik hastalıklar ile ilişkili, %0.3'ü yatkınlıkla ilişkili varyantlar (VISL), %0.11'i ise erişkin başlangıçlı hastalıklar ile ilişkili (toplamda ~%0.8) bulunmuştur (14).

CNV YORUMLANMASI VE RAPORLANMASINDA ÖNEMLİ NOKTALAR

CNV yorumlanması kısmında CNV'nin boyutu ve gen içeriğinin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Gen içeriğinin klinik korelasyonu olup olmadığının anlaşılması için hastaya ait klinik bilginin mutlaka laboratuvar ile paylaşılması gerekmektedir. Klinik korelasyon saptanmayan tesadüfi bulguların, penetrans ve ekspresivitenin, referans veritabanlarının ve literatür verilerinin değerlendirilmesi önemlidir. Kalıtımın değerlendirilmesi için parental çalışmalar yapılmalı ve özellikle VUS saptandığında hastalığın kalıtım kalıbı ile VUS'un ailedeki dağılımının uygun olup olmadığı değerlendirilmelidir. Yapılabiliyorsa homozigote bölgelerinin saptanması, akrabalığın ve üniparental dizominin saptanmasında kullanılabilir. Prenatal tanıda maternal hücre kontaminasyonu ile kimerizm/mozaiklik araştırılması da tanının güvenilirliğine önemli bir katkı sağlayacaktır. VUS/VISL bulgularının raporlanması, parental

anksiyeteyi artırabileceği gibi gereksiz medikal abortus kararına da neden olabilir.

USG ANOMALİSİ OLAN VE OLMAYAN FETÜSLERDE CMA

İleri anne yaşı, anormal ilk trimestr tarama bulgusu ya da parental anksiyete nedeniyle yapılan CMA'larda %0.5-2 aralığında patojenik CNV saptanmıştır (11). Kültüre gerek duymadan kısa sürede yüksek ayırım gücünde sonuç vermesi nedeniyle invaziv girişim yapılacak tüm kadınlara CMA uygulanması önerilmiş olmakla birlikte VUS, VISL ve tesadüfi varyantlar nedeniyle bunu uygulamak güçtür. Özellikle ağır çocukluk dönemi ile ilişkili varyantların (Prader-Willi Sendromu, Duchenne Müsküler Distrofi gibi) saptanması durumunda ebeveynler beklenmedik durumun ağırlığı nedeniyle gebeliği sonlandırma kararı verebilmektedir. Normal fetüslerde beklenmedik tesadüfi varyant saptama oranı yaklaşık %0.6 olarak verilmiştir, bu oran anormal fetüslerde %0.5'tir. Yapılan bir çalışmada USG anomalisi olmayan 1330 fetüste 1:148 (%0.67) erken başlangıçlı, sıklıkla ciddi bir hastalık, 1:222 (%0.45) erken başlangıçlı bir hastalık, 1:74 (%1.35) nörolojik hastalık, 1:443 (%0.22) geç başlangıçlı bir hastalık ile ilişkili varyant bulma riski (toplamda %2.69) bulunduğu bildirilmiştir (15).

CNV'ler ile bazı spesifik fetal anomaliler arasında bir bağ olduğu uzun yıllardır bilinmektedir: 22q11.2 delesyonu ile kardiyak anomaliler (DiGeorge Sendromu), 17p13.3 delesyonu ile lizensefali (Miller-Dieker Sendromu) gibi (4). Normal karyotip ve USG anomalisi olan fetüslerde CMA ile %5.2-10 oranında ek kromozomal anomali saptanırken bu oran USG anomalisi olmayan fetüslerde %0.5-2 düzeyindedir (11). CNV'ler ile en çok ilişkisi saptanan yapısal anomaliler farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Shaffer ve ark. 2858 USG anomalisi olan fetüste retrospektif olarak CMA sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada, tek USG anomalisi olan vakalarda %5.6 (n=99/1773), iki ya da daha fazla organ sistemi anomalisi olanlarda %9.5 (n=77/808), izole büyüme geriliğinde %2.6 (n=2/76), hafif USG bulgularında ise %2.6 (n=2/77) oranında klinik olarak etkili patojenik CNV saptamışlardır. Anomali tipine göre ise holoprozensefalide %10.6, posterior fossa defektinde %14.6, hipoplastik sol kalpte %16.2, ventriküler septal defekte %10.6, iskelet sistemi anomalisinde %10.7, yarık damak-dudakta ise %16.2'lik bir oran bulmuşlardır (16). Tonni ve ark. ise 112 USG anomalisi ve normal karyotipi olan fetüste; konjenital kalp hastalığı olanlarda %30.4, çoklu doğumsal anomalisi olanlarda %28.5 ve santral sinir sistemi anomalisi olanlarda %18.8 oranında patojenik CNV saptamışlardır (17). Oneda ve ark. ise değişik çalışmalarda yapısal anomalisi olan fetüslerde prenatal tanıda, konvensiyonel sitogenetik ve mikrodizin ile saptanan patojenik değişiklik oranlarını Tablo 3'teki gibi bildirmişlerdir (11).

Yapılan çalışmalarda çoklu yapısal anomalisi olan bebeklerde ve düşük materyallerinde CMA ile patojenik CNV saptama oranı kabaca %8-30 arasında bulunmuştur; ileri anne yaşı nedeniyle CMA yapılan 6732 fetüste %1, anormal USG bulgusu nedeniyle CMA yapılan 2225 fetüste ise %4.4 oranında patojenik CNV saptanmıştır (18). Ancak izole USG anomalisi olan bebeklerle ilgili durum çok net olmamakla birlikte Hillman ve ark.nın 2013 yılında yayınladıkları çalışmada bu oranın çoklu doğumsal anomalisi olan bebeklerdekine yakın şekilde %4.6-7.9 arasında bulunduğu ancak burada izole USG anomalisi sınıflamasında, çalışmalar arasında büyük farklılık ve tutarsızlık olduğu bildirilmiştir (13). Bu nedenle izole USG anomalisi olan fetüslerde CMA kullanımı tartışmalıdır.

Tablo 3: Oneda ve ark.'nın çalışmasında saptanan, değişik çalışmalardaki prenatal ultrasonografi anomalisi olan fetuslarda konvansiyonel sitogenetik ve mikrodizin ile anomali saptanma oranları (11).

Anomali	Doğum oranı	Anormal karyotip oranı	Ek CMA bulgusu	VUS*	En sık CNV gözlenen anomali
Konjenital Kalp Hastalıkları	%0.5-07	%18-22	%7	%3.4	-Ekstrakardiyak anomaliyle birlikte VSD, -sol ventrikül akış defektleri
NT yüksekliği		Genetik hastalıkla birliktelik %0.5-6.6	İzole ise %4 Ek malformasyon + %7	%1	
Yarık damak/dudak	1/700	Sendromikse %50 İzoleyse %1	%10-15		
SSS anomalileri	%0.15		%11		Dandy-Walker Holoprozensefali
İntaüterin gelişme geriliği			İzoleyse %1.3 Amniyon sıvısı anomalisi, hafif USG bulguları varsa %5.7		

CMA: Mikrodizin, VUS: Klinik önemi bilinmeyen varyant, CNV: Kopya Sayısı Değişikliği, VSD: Ventriküler Septal Defekt, NT: Ense Kalınlığı (*nuchal translucency*), SSS: Santral Sinir Sistemi, USG: Ultrasonografi

* CMA ile saptanan

MİKRODİZİNİN ENDER KULLANIM ALANLARI

Markır Kromozomların Tanımlanması

SMC (supernumerary marker chromosomes), gen içeriği standart karyotiple genellikle saptanamayan küçük kromozom parçalarıdır, yaklaşık 1/2500 AS'de gözlenir. Çoğunlukla *de novo* oluşmakla birlikte %30 kadarı bir ebeveynden kalıtılır. Markır kromozomun içerdiği kromozom bölgesi için bölgesel trizomi nedenidir ve fenotipik etkisini markır kromozomun içeriğini saptamadan öngörmek imkânsızdır. Satellitsiz markırlarda %15, satellitlilerde %11 kadar anormal fenotip gözlenir. Markır kromozom varlığına rağmen aCGH'de dengesizlik bulunmaması SMC'de yalnızca perisentromerik heterokromatin olduğu ya da çok düşük mozaiklik lehine yorumlanabilir (6).

Triploidi Saptanması

aCGH'de pek çok hücrede elde edilen referans ve test DNA'ları eşit oranda kullanılarak kıyaslama yapılır, bu nedenle tek hücre içindeki haploid genom fazlalığı olan triploidi; her ne kadar 69,XXY kromozom kuruluşunda, cinsiyet kromozomları oranındaki sapma nedeniyle saptanabilse de, 69,XXX aCGH ile saptanamaz; referans DNA kaynağı olarak 47,XXY'li bireylerin kullanılması triploidi ve cinsiyet kromozomu anomalilerini saptama oranını arttırmıştır. Ancak, aCGH'nin triploidi tanısında kullanılamaması, pek çok triploid gebelikte anormal USG bulguları gözleneceği düşünüldüğünde çok büyük bir sorun olarak görülmemelidir (6).

Snp Dizin ile Akrabalık ve Üniparental Dizomi Saptanabilir

Üniparental dizomi sıklıkla trizomik kurtarma sonucu oluşur ve dizomik gameteki bölünme hatası mayoz I'de ise izodizomi, mayoz II'de ise heterodizomi ile sonuçlanır. İzodizomide homolog kromozomlar aynı olacağı için, heterozigozite yokluğu (AOH, absence of heterozygosity) gözlenecektir ve bu da SNP dizin ile saptanabilecektir. Heterodizomide ise homozigozite dizilerinden çok, sadece bir ebeveynin alelleri saptanacaktır, bunun içinse ebeveynlerde de eşzamanlı SNP mikrodizim çalışmak gereklidir. UPD saptanması imprinting kusurlarının, otozomal resesif hastalıkların görülme olasılığının, UPD eksik bir trizomik kurtarma ile oluştu ise mozaik trizomi riskinin göstergesi olabilir. Uzun AOH dizileri ebeveynler arası akrabalığı da ortaya koyabileceği için, pek çok bölgede saptanması; bebeğin, annenin birinci derece akrabası ile birlikteliği sonucu oluştuğunun göstergesi olabilir. Test öncesi danışmanlıkta bunun da açıklanması uygun olacaktır (6).

MİKRODİZİNİN PRENATAL KULLANIMI İLE İLGİLİ ÇEŞİTLİ DERNEK KILAVUZLARININ ÖNERİLERİ

Tıbbi Genetik Derneği'nin "Türkiye Moleküler Karyotipleme Standartları İyi Uygulama Kılavuzu"nda, invaziv girişim yapılacak her gebeye mikrodizim seçeneği sunulabilmekle birlikte ~%1-1.5 yanlış pozitif ya da klinik anlamı bilinmeyen CNV'ler nedeniyle ek testler gerekebileceği ya da bu durumun ailede endişeye yol açabileceği vurgulanmaktadır. Aşağıdaki prenatal endikasyonlarda ise mutlaka moleküler karyotipleme (mikrodizim) önerilmesi belirtilmektedir:

1. Patolojik fetal ultrason bulgusu saptandığında (gebelik haftasından bağımsız)
2. İlk trimestir taramasında NT artışı saptandığında
3. Fetal karyotip analizinde markır kromozom veya *de novo* basit veya kompleks dengeli yeniden

düzenlenmelerde (yüksek çözünürlükte >750K kitler kullanılmalıdır)

4. Daha önceki gebeliklerinde açıklanamamış anomalili bebek/ölü doğum/tekrarlayan gebelik kaybı öyküsünde (olası kriptik dengesizlikleri saptamak amacıyla)

5. Fetal karyotip analiz kalitesinin düşük olması (<400 kb) durumunda ya da şüpheli bir kromozom saptandığında ve diğer tekniklerle (bantlamalar ve FISH) açıklanamayan durumlarda (19).

Avrupa İnsan Genetiği Birliği (ESHG, European Society of Human Genetics), prenatal tanıda CMA'yı yalnızca yapısal anomalisi olan fetüsler için önermekte ve USG bulgusunu açıklamayan CNV'lerin raporlanmamasını önermektedir (9).

ACOG'un (The American College of Obstetricians and Gynecologists) ve SMFM (*Society for Maternal Fetal Medicine*) kılavuzunda, USG anomalisi olmayan ve normal karyotip saptanan bebeklerde patolojik CNV saptama oranı kabaca %1.7'dir, bu nedenle USG anomalisi olmayan bebeklerde invaziv girişim yapılacaksa mikrodizim önerilebilir denmektedir. USG anomalisi olan ve normal karyotip saptanan bebeklerde ise patolojik CNV saptama oranı kabaca %6'dır ve mikrodizim karyotipten önce ilk test olarak önerilmektedir. Eğer USG bulguları bir anöploidiyi işaret ediyorsa mikrodizinden önce karyotip ve/veya FISH önerilirken, düşük materyallerinde ise canlı dokuya ve kültüre gerek duyulmaması nedeniyle ilk önerilen test mikrodizindir (20). CMA ile saptanan anomali sıklığı anne yaşından bağımsız olduğu için testin kullanımı sadece ileri anne yaşıyla sınırlandırılmaması, test yaptırmak isteyen tüm kadınlara test öncesi ve sonrası uygun genetik danışmanlık verilmesi ve hastanın VUS riskini kabul etme gereği vurgulanmaktadır. Ayrıca CMA ile klinik önemi olan tüm genetik değişikliklerin saptanamayabileceği, sonuçların yorumunun güç olabileceği, VUS, farklı biyolojik baba, akrabalık ya da

erişkin başlangıçlı hastalıklar bulunabileceği belirtilmektedir.

Kanada Obstetrisyen ve Jinekologları Derneği ve Tıbbi Genetik Derneği kılavuzunda (CCGM, Canadian College of Medical Genetics, SOGC, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada) yapısal kromozom anomali riski düşük gebeliklerde (Örneğin: ileri anne yaşı, pozitif tarama testi, önceki gebeliklerde anöploidi öyküsü, fetal USG’de yumuşak bulgular gibi) CMA önerilmemekte; çoklu fetal anomali ya da NT ≥ 3.5 mm saptandığında hızlı anöploidi taramasından sonra CMA önerilmektedir. Test öncesi uygun genetik danışmanlık verilmesi önerilmekte; VUS için 500 Kb’den küçük delesyonlar ile 1 Mb’den büyük duplikasyonların, patojenite lehine yeterince veri olmadan raporlanmaması gereği vurgulanmaktadır. Çocukluk ya da erişkin dönemi başlangıçlı hastalıklar için elde edilen ikincil verilerin, tıbbi olarak müdahale edilebilir durumlarda raporlanması gerektiği ancak aile ister ise her durumda raporlanabileceği bildirilmektedir (21).

FETAL KAYIPLARDA CMA KULLANIMI

Gebelik kayıplarından, büyük oranda sitogenetik anomaliler (%50-70) sorumludur. Bunların %60 kadarında otozomal trizomiler, %20 kadarında monozomi X, %20 kadarındaysa poliploidi gözlenir. 5 gebelik haftasından küçük düşüklerde %90, 10-20 gebelik haftası arası düşüklerde %30, 20 gebelik haftasından sonraki gebelik kayıplarındaysa %6-12 oranında kromozomal anomali gözlenir. Karyotip analizinde kültür başarısızlığının yüksek riskinin yanında maternal hücre kontaminasyonu ve maternal hücrelerin büyüme avantajı nedeniyle hatalı sonuç verilebilir. CMA için fetal ya da plasental doku kullanılabilmesi ve hücrelerin çoğaltılmasına gerek olmaması kullanımını kolaylaştırmakla birlikte yapılan çalışmalarda karyotipe oranla en az %10 daha etkin sonuç verdiği gözlenmiştir (2).

PRENATAL MİKRODİZİM ÖNCESİ GENETİK DANIŞMANLIKTA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN KONULAR

Test öncesi danışmanlıkta testin amacı, yöntemi, fetal dokuyu alma yolları, SNP dizin ile akrabalık ve non-paternitenin saptanabileceği, erişkin başlangıçlı, değişken ekspresivite/eksik penetrans gösteren değişkenlerin tesadüfi olarak saptanabileceği (erişkin başlangıçlı hastalıklar için risk saptanması durumunda ebeveynlerin de risk altında olabileceği, saptanan hastalıkta seyrin kişiden kişiye farklılık gösterebileceği, bebek için hafif mi ağır mı seyredeceğinin bilinemeyebileceği); testin, başta VUS olmak üzere sınırlamaları, VUS saptanması durumunda ebeveynlerden de CMA çalışılması gerekebileceği açıklanmalıdır. CMA ile konvansiyonel sitogenetikle saptanan değişikliklerin çoğunun ve başka değişikliklerin saptandığı, ancak tüm genetik/gelişimsel hastalıkları dışlamadığı ve yaklaşık %2-3’lük bir arka plan riskinin sürdüğü anlatılmalıdır (4,22).

SONUÇ

Fetal USG’de bir ya da daha fazla anomalisi olan bebeklerde ilk tercih mikrodizindir. Konjenital kalp hastalıkları, multipl konjenital anomaliler ve SSS malformasyonları patolojik CNV’si olan hastalarda en sık gözlenen fetal anomalilerdir. Bununla birlikte intraüterin fetal kayıpta, kültür gerekmediği ve yüksek ayırım gücüne sahip olduğu için mikrodizim ilk tercihtir. CMA ile dengeli yapısal anomaliler ve triploidi saptanamaz. Ancak *de novo* dengeli translokasyon ya da markır kromozom gibi dengesizlik potansiyeli taşıyan kromozom anomalilerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Test öncesi yazılı ve sözlü olarak aile, yöntemin sınırlamaları, sonuçların yorumlanması ve izlenecek yol hakkında bilgilendirilmeli ve onam formu imzalatılmalıdır. Onam formunda VUS, farklı biyolojik baba, akrabalık, geç başlangıçlı hastalıklar saptanabileceği, dengeli yapısal anomalilerin belirlenemeyeceği, normal sonucun tüm genetik ve gelişimsel hastalıkları dışlamayacağı yer almalıdır.

Yetersiz klinik bilgi test öncesi ve sonrası danışmanlıkta güçlülere yol açacağı için tüm anormal fetal ultrasonografik bulgular ve aile öyküsü laboratuvara bildirilmelidir. Laboratuvar ve klinisyen hangi varyantların rapor edileceğine dair karar vermeli, bu konuda aile bilgilendirilmeli (benign ve VUS/VISL olanlar yazılacak mı?) ve laboratuvar ile klinisyen arasında her aşamada iletişim mutlaka devam etmelidir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2175-84.
2. Lo JO, Shaffer BL, Feist CD, Caughey AB. Chromosomal microarray analysis and prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69(10):613-21.
3. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril.* 2018;109(2):201-12.
4. Stosic M, Levy B, Wapner R. The use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(1):55-68.
5. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature.* 2006;444(7118):444-54.
6. Strassberg M, Fruhman G, Van den Veyver IB. Copy-number changes in prenatal diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11(6):579-92.
7. Lupski JR. Genomic rearrangements and sporadic disease. *Nat Genet.* 2007;39(7 Suppl):S43-7.
8. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med.* 2020;22(2):245-57.
9. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(1):1-16.
10. Riggs ER, Church DM, Hanson K, Horner VL, Kaminsky EB, Kuhn RM et al. Towards an evidence-based process for the clinical interpretation of copy number variation. *Clin Genet.* 2012;81(5):403-12.
11. Oneda B, Rauch A. Microarrays in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:53-63.
12. Patel A, Bi W. Incidental finding in Copy Number Variation (CNV) analysis. *Curr Genet Med Rep.* 2014;2(3):179-81.
13. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(6):610-20.
14. Srebniak MI, Joosten M, Knapen MFCM, Arends LR, Polak M et al. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):445-52.
15. Van Opstal D, de Vries F, Govaerts L, Boter M, Lont D, van Veen S et al. Benefits and burdens of using a SNP array in pregnancies at increased risk

- for the common aneuploidies. Hum Mutat. 2015;36(3):319-26.
16. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. Prenat Diagn. 2012;32(10):986-95.
 17. Tonni G, Palmisano M, Perez Zamarian AC, Rabachini Caetano AC, Santana EFM, Peixoto AB et al. Phenotype to genotype characterization by array-comparative genomic hybridization (a-CGH) in case of fetal malformations: A systematic review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2019;58(1):15-28.
 18. Wang H, Chau MHK, Cao Y, Kwok KY, Choy KW. Chromosome copy number variants in fetuses with syndromic malformations. Birth Defects Res. 2017;109(10):725-33.
 19. Tıbbi Genetik Derneği. Erişim tarihi: 25 şubat 2021:http://web.citius.technology/upload/Molek%C3%BCler%20Karyotipleme%20Standartlar%C4%B1_T%C3%BCrkiye.pdf.
 20. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Committee on Genetics, and Society for Maternal-Fetal Medicine; Practice Bulletin no. 162 summary: Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Obstet Gynecol. 2016;127(5):976-8.
 21. Armour CM, Dougan SD, Brock JA, Chari R, Chodirker BN, DeBie I et al. On-behalf-of the Canadian College of Medical Geneticists. Practice guideline: joint CCMG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada. J Med Genet. 2018;55(4):215-21.
 22. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(4):B2-9.

INFLAMMATORY ODONTOGENIC CYST IN A CHILD: CASE REPORT

Çocuk Hastada İnflamatuvar Odontojenik Kist: Olgu Sunumu

Kamile Nur TOZAR^{1*}, Merve ERKMEN ALMAZ², Hatice ÖNDER³, Fethi ATIL⁴,
Emre BARIŞ⁵

¹Adiyaman University Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, ADIYAMAN, TÜRKİYE

²Kırıkkale University Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, KIRIKKALE, TÜRKİYE

³Kırıkkale University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, KIRIKKALE, TÜRKİYE

⁴Mersin University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, MERSİN, TÜRKİYE

⁵Gazi University Faculty of Dentistry, Department of Oral Pathology, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Odontogenic cysts arise from epithelium residuals forming the tooth. When they are infected, they can reach large sizes and cause bone resorption in the surrounding bone.

A 9-year-old girl who was brought to Department of Pediatric Dentistry was referred to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery due to a suspicion of a cystic lesion in the premolar region of the patient's right lower jaw as a result of clinical and radiographic examinations. Fine needle aspiration biopsy was performed after the patient's cone beam computed tomography was taken, and the specimen was sent to pathology. Histopathologically, cyst with suppurative inflammation was diagnosed. Then, the treatment was planned and marsupialization method was chosen considering the size of the lesion, the age of the patient, and the presence of impacted tooth in the region concerned.

As a result of a 14-month follow-up, the radiography of the patient showed that although the cyst was not enucleated, radiolucency in the related region disappeared and the tooth number 45 erupted to the oral cavity. In this way, it was considered that marsupialization treatment was a successful method.

Odontojenik kistler dişi oluşturan epitel artıklarından meydana gelmektedir. Enfekte olduğu durumlarda büyük boyutlara ulaşabilmektedir ve çevredeki kemik dokuda rezorbsiyona neden olabilmektedir.

Kliniğimize başvuran 9 yaşındaki kız hastaya yapılan klinik ve radyografik tetkikler sonucu, hastanın sağ mandibular premolar bölgesinde kistik bir lezyondan şüphelenilerek hasta Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi bölümüne sevk edilmiştir. Hastadan konik ışınli bilgisayarlı tomografi alınmış ve lezyondan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılarak sonuç patolojiye gönderilmiştir. Histopatolojik olarak; süpüratif inflamasyon içeren kist tanısı konmuştur. Yapılan tedavi planlamasında, lezyonun büyüklüğü, hastanın yaşı ve ilgili bölgede gömülü diş varlığı göz önünde bulundurularak marsüpyalizasyon yöntemi tercih edilmiştir.

14 aylık takip sonucunda hastadan alınan radyografide kistin enükle edilmemesine rağmen ilgili bölgedeki radyolüsensinin kaybolduğu ve 45 nolu dişin ağız ortamına sürdüğü gözlenmiştir. Bu doğrultuda marsüpyalizasyon tedavisinin başarılı bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Keywords: Cyst, marsupialization, mandibula, pediatric patient

Anahtar Kelimeler: Kist, marsüpyalizasyon, mandibula, çocuk hasta



Correspondence / Yazışma Adresi:

Adiyaman University Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, ADIYAMAN, TÜRKİYE

Phone / Tel: +90 416 2251922-1556

Received / Gelış Tarihi: 29.01.2020

Dr. Kamile Nur TOZAR

E-mail / E-posta: wapurlu@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 12.03.2021

INTRODUCTION

The cyst is a pocket surrounded by pathological epithelium and filled with fluid or semi-liquid material, which is usually drawn into the cavity by hydrostatic pressure (1). As the maxilla and mandible contain abundant epithelial remains, they are the bones in which cysts are most commonly seen (1). Cysts formed by dental tissues are called odontogenic cysts (1,2). Odontogenic cysts are classified into two groups as developmental and inflammatory. Radicular cysts are in the inflammatory group, and dentigerous and odontogenic keratocysts are in the developmental cyst group. The most common radicular cyst among the odontogenic cysts originates from the root of the devital tooth, while the second most common

dentigerous cyst is seen around the impacted tooth (2-6).

Odontogenic cysts can reach large sizes when infected and may cause resorption in the surrounding bone. In the present case, an inflammatory odontogenic cyst was treated in a 9-year-old child, and the permanent premolar tooth in the cyst boundary erupted into the oral cavity.

CASE REPORT

A 9-year-old girl who was admitted to the Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry was suspected of having a cystic lesion in the right mandibular premolar region and was referred to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery (Figure 1).

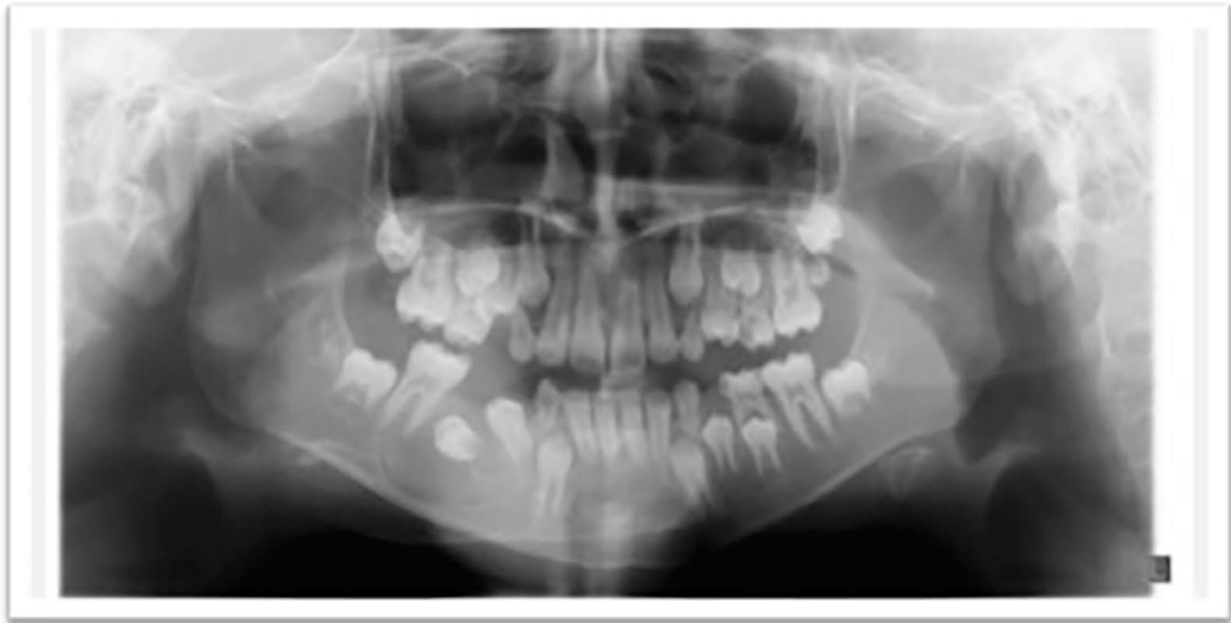


Figure 1: Pre-treatment panoramic radiography of the patient.

No lymphadenopathy was detected in the patient's lymph nodes examination. Cone beam computed tomography was taken and fine needle aspiration biopsy was performed, and the specimen was sent to pathology. In the pathology report, the sample showed dense inflammatory cells consisting entirely of

neutrophils on fibrin and erythrocyte background. Histopathologically, the cyst was diagnosed as suppurative inflammatory. In treatment planning, marsupialization treatment was preferred considering the size of the lesion, the age of the patient, and the presence of an impacted tooth in the region. Written

informed consent was obtained from the patient and the parents.

In this treatment, the cyst epithelium was joined to the oral mucosal epithelium by opening a window over the crest top and the pressure in the cavity was reduced by placing an appropriate sized drain. In this way, the cyst was expected to shrink. The patient washed the cavity

3-4 times a day for 3 months. At the end of month 3, the drain was removed.

As a result of a 14-month follow-up, the radiography of the patient showed that although the cyst was not enucleated, radiolucency in the related region had disappeared and the tooth number 45 erupted to the oral cavity (Figure 2, 3).



Figure 2: Post-treatment panoramic radiography of the patient (month 14).

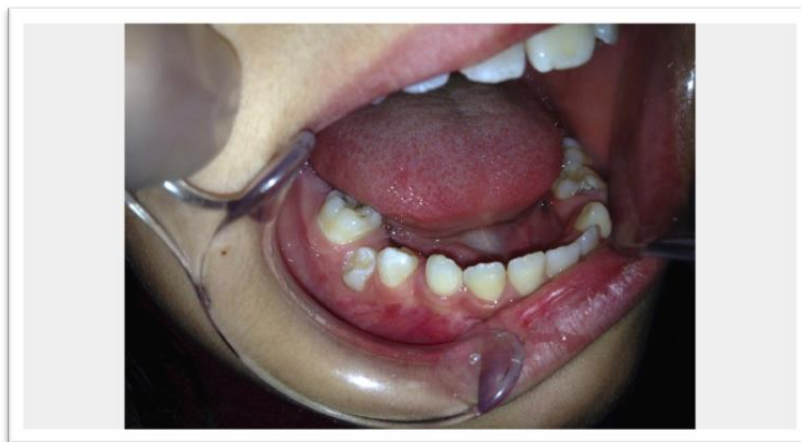


Figure 3: A clinical post-treatment image of the patient (month 14).

DISCUSSION

Mandibular cystic lesions show similar clinical and radiographic features, and histological evaluation is important in differential diagnosis (7,8). Before biopsy, it is recommended to determine cyst boundaries by radiography and computed tomography (6). Panoramic mandibular radiography is sufficient in cysts seen in

the mandible, whereas computed tomography provides more accurate information about the cysts in the maxilla (2). Obtaining three-dimensional data about the boundaries of the cyst is the additional advantage of using computed tomography for diagnostic purposes (2).

Previous studies have shown that the odontogenic cyst prevalence in Turkish population is 98.5% (7,9,10). In

addition, the prevalence of odontogenic and non-odontogenic cysts has been reported to be 3.51% more in men compared to women, and cysts have been reported to be more common in the age of thirties (24.2%) (7,11). The present case differs from the average as the patient was a 9-year-old female.

Patients with mandibular cysts usually have symptoms such as pain, swelling, and bad taste in the oral cavity (2). As in the present case, in some cysts, the patient has no clinical symptoms, and can only be diagnosed by examining panoramic radiographs taken for routine control (2). In such cases, the dentist's experience is important. These cases can be mixed up with tooth abscess and may end up with false tooth extraction (2). However, any delay in treatment leads to increased cyst size and delayed recovery (2).

The treatment of cysts in the literature shows similarities; however, the pre-diagnosis of the cyst, location, recurrence rate, size, the vicinity to the teeth and anatomical structures, and the age of the patient should be considered in the treatment (2,3). The examinations have shown that marsupialization and decompression have been found to be more advantageous in the treatment of large cysts (12,13). Marsupialization and decompression provide several advantages, such as gradual shrinkage of the cavity, prevention of tooth extraction, prevention of damage to adjacent anatomical structures, and reduction of the recurrence rate (12,14). In our case, marsupialization was opted for because of the age of the patient and the presence of a compacted tooth, and it was aimed to let the tooth erupt into the oral cavity. Patient cooperation during treatment is important for keeping the cyst cavity clean and open (12,15). In this case, the patient was highly cooperative. At the end of a 14-month follow-up, the radiography of the patient showed that although the cyst was not enucleated, radiolucency in the related region disappeared, and the tooth number 45 erupted into the oral cavity.

The extraction of the teeth located in the vicinity of the cyst may not be beneficial in every treatment and may also adversely affect the dental anatomy and some activities, such as chewing and speech (2). Considering these reasons, in the present case, it was aimed to let the tooth erupt into the oral cavity instead of extraction. The patient was referred to the orthodontic clinic following the eruption of the tooth 45 in the buccal direction.

As a result, a good preliminary evaluation, biopsy results, appropriate surgical treatment, and treatment planning according to the patient's age and recurrence rate of the cysts in the jaws yielded positive results (2). For large mandibular cysts, marsupialization is considered to be an appropriate and successful method in compatible patients.

Researchers' Contribution Rate Statement: All authors have read and approved the final version of the article.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Support and Acknowledgment: The authors deny any conflicts of interest related to this study.

Informed Volunteer / Consent Form: In this case, from the patient; the informed consent form was signed and approved.

REFERENCES

1. Sumbh B, Sumbh SG, Jain P, Pagare J. Classification of odontogenic cysts: a review. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2017;16(4):79-82.
2. Ağır H, Şen C, Işıl E, Ünal Ç, Üstündağ E, Keskin G. Çenenin odontojenik ve odontojenik olmayan kistleri: 25 olguda deneyimlerimiz. Kulak Burun Boğaz İhtis Derg. 2008;18(3):157-165.
3. Borah GL, Aziz SR. Tumors of the mandible. In: Mathes SJ, Hentz VR, eds. Plastic Surgery. 2th ed. Philadelphia. WB Saunders, 2006:91-157.

4. Browne RM. The pathogenesis of odontogenic cysts: a review. *J Oral Pathol.* 1975;4(1):31-46.
5. Boyd JB, Assad CJ. The mandible. In: Achauer BM, Eriksson E, Coleman JJ, Kolk CV, Russell RC, Guyuron B, eds. *Plastic Surgery: Indications, Operations, and Outcomes.* 3rd ed. St. Louis. Mosby. 2000:1233-77.
6. Baştoklu S, Çelik M, Karabağlı P, Yıldırım G. Çene kistleri: Konya bölgesinde 274 olguda klinikopatolojik ve retrospektif bir çalışma. *Genel Tıp Derg.* 2016;26(1):8-13.
7. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations.* 4th ed. St Louis. WB Saunders, 2003.
8. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 10th ed. India. Elsevier, 2011.
9. Açıkgöz A, Bulut EU, Özden B, Gündüz K. Prevalence and distribution of odontogenic and nonodontogenic cysts in a Turkish Population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(1):108-15.
10. Philipsen HP. Keratocystic odontogenic tumour. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors.* Lyon. IARC Press, 2005:306-7.
11. Kopal M, Türker Alan H, Toprak Gündüz D, Gülsün B, Erdoğan İH, İçen V ve ark. Geniş mandibuler kistlerin konservatif tedavisi: iki olgu sunumu. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci Cases.* 2015;1(4):285-9.
12. Mejia JL, Donado JE, Basrani B. Active nonsurgical decompression of large periapical lesions-3 case reports. *J Can Dent Assoc.* 2004;70(10):691-4.
13. Anavi Y, Gal G, Miron H, Calderon S, Allon DM. Decompression of odontogenic cystic lesions: clinical long-term study of 73 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(2):164-9.
14. Bouquot JE. Odontogenic cysts and tumors. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, eds. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 2th ed. Philadelphia. WB Saunders, 2002.
15. Jackson IT, Shaw K. Tumors of the craniofacial skeleton, including the jaws. In: McCarthy JG, eds. *Plastic Surgery.* 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders Company, 1990:336-411.

IS EMERGENCY ROOM OBSERVATION SUFFICIENT FOR MAD HONEY POISONING? A CASE REPORT

Deli Bal Zehirlenmelerinde Acil Servis Gözlemi Yeterli Midir? Vaka Sunumu

Metin OCAK¹ , Nur ŞİMŞEK YURT² 

¹Samsun Gazi Devlet Hastanesi, Acil Kliniği, SAMSUN, TÜRKİYE

²Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, SAMSUN, TÜRKİYE

ABSTRACT

Grayanotoxin poisoning is most commonly seen in the East Black Sea Region of Turkey due to consumption of mad honey, which is made by bees from the flowers of the rhododendron plant. Mad honey poisoning is dose dependent. In low doses, it causes dizziness, hypotension and bradycardia. In high doses, it can cause unconsciousness, seizures and atrioventricular blocks. Local people are well aware of mad honey poisoning and generally do not go to the hospital for mild symptoms. In clinical practice, patients with mad honey poisoning are kept under coronary intensive care observation for at least 12-24 hours. As seen in this case report as well as in some publications in the literature, stable patients who respond to atropine and fluid therapy may not need to be hospitalized. In this case report, we present a patient with sinus bradycardia due to mad honey poisoning from the East Black Sea Region of Turkey, who responded to intravenous fluid and atropine treatment in a short time.

Keywords: Mad honey poisoning, sinus bradycardia, syncope

ÖZ

Türkiye'nin Doğu Karadeniz bölgesinde daha sıklıkla gözlenen grayanotoksin zehirlenmesi, ormangülü bitkisinin çiçeklerinden beslenen arıların yaptığı deli baldan kaynaklanmaktadır. Deli bal zehirlenmeleri doz bağımlıdır. Düşük dozlarda baş dönmesi, hipotansiyon ve bradikardiye neden olurken yüksek dozlarda bilinç bozukluğu, nöbet ve atriyoventriküler bloklara neden olabilmektedir. Doğu Karadeniz Bölgesi halkı deli bal zehirlenmesi konusunda tecrübeli olduğu için hafif semptomları olduğunda genellikle hastaneye başvurmazlar. Klinik pratikte deli bal zehirlenmesi olan hastalar en az 12-24 saat koroner yoğun bakım gözlemi altında tutulmaktadırlar. Literatürdeki bazı yayınlarda olduğu gibi bu vaka sunumunda da görüldüğü üzere atropin ve sıvı tedavisine yanıt veren stabil hastaların hastanede yatmalarına gerek olmayabilir. Biz bu vaka sunumunda Doğu Karadeniz kaynaklı deli bal zehirlenmesine bağlı sinüs bradikardisi olan, intravenöz sıvı ve atropin tedavisine kısa sürede yanıt veren bir hastadan bahsedeceğiz.

Anahtar Kelimeler: Deli bal zehirlenmesi, sinüs bradikardisi, senkop



Correspondence / Yazışma Adresi:
Yeni Mahalle, 3286 Sokak, 1-A, Atakum, SAMSUN, TÜRKİYE
Phone / Tel: +90 506 1252010
Received / Geliş Tarihi: 02.09.2020

Dr. Metin OCAK
E-mail / E-posta: mdmocak@gmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 10.12.2020

INTRODUCTION

Mad honey is produced by *Rhododendron Ponticum* and *Luteum* species of *Rhododendron* plant family. When honey containing grayanotoxin is ingested, mad honey poisoning develops. Several plants of the Ericaceae (e.g., *Rhododendron*, *Pieris*, *Agarista* and *Kalmia*) family produce grayanotoxins which can cause poisoning among humans. Plants containing grayanotoxin grow in the eastern parts of the Black Sea Region of Turkey. Also there are reports from different parts of the world such as South America (Brazil), North America (USA), Europe (Portugal and Spain) and Asia (Japan and Nepal) in the literature (1). Mad honey poisoning has the potential to cause death if left untreated. In clinical monitoring; bradycardia, cardiac arrhythmia, hypotension, nausea, vomiting, sweating, increased salivary secretion, dizziness, weakness, loss of consciousness, fainting, blurred vision, tremors, cyanosis and convulsions may be seen. In fact, there are even reported cases of asystole (2).

In this report, we present a patient with mad honey poisoning presenting with sinus bradycardia and syncope who responded to atropine and normal saline treatment. A written permission was obtained from the patient to publish the case.

CASE REPORT

A 61-year-old female patient, with no history of disease other than osteoporosis, was brought to the emergency room by ambulance with a syncope episode that occurred after complaints of abdominal pain, nausea-vomiting, dizziness and blurred vision within 15-20 minutes after eating approximately 1 teaspoon of honey gathered from the East Black Sea Region (Ayder Plateau). When she arrived at the emergency service, her general condition was moderate and she was lethargic. Her blood pressure was: 70/40 mm/Hg, pulse: 45 /min, respiratory rate: 16

/min and temperature was 36.7° C. Sinus bradycardia was present and heart rate was detected as 46 beats/ min in the 12-lead surface ECG of the patient (Figure 1). From the patient's history, physical examination, and ECG findings, mad honey poisoning diagnosis was considered in the patient. One mg of atropine was administered intravenously and bolus infusion of normal saline was started immediately. About 10 minutes later she was conscious with improvement of bradycardia on ECG and blood pressure (100/60 mm/Hg). During follow up; all vital signs returned to normal, bradycardia disappeared and the ECG was back to sinus rythm (heart rate:76) (Figure 2). All the laboratory tests, namely, complete blood count, kidney function tests, liver function tests, electrolyte values and cardiac enzyme values were normal. The patient was consulted with the cardiologist, who recommended hospitalization for treatment and follow-up. However, the patient refused to be hospitalized and left the hospital after 3 hours, on her own will and responsibility. After 24 hours, we reached the patient via her registered phone number in the hospital recordings and checked her health status and she reported to be asymptomatic for mad poisoning.

DISCUSSION

Bee production is a widespread activity in the Black Sea region. Local Caucasian bees (*Apis mellifera caucasia*) produce honey from natural flora within a 5 km² area. It is thought that of the various rhododendron species widespread in the local regional flora, *Rhododendron luteum* and *Rhododendron ponticum* are the main sources of grayanotoxin (3). Since these plant species grow in forest areas at specific altitudes and in specific valleys, the local inhabitants know which honey produced in which region is mad honey (2).

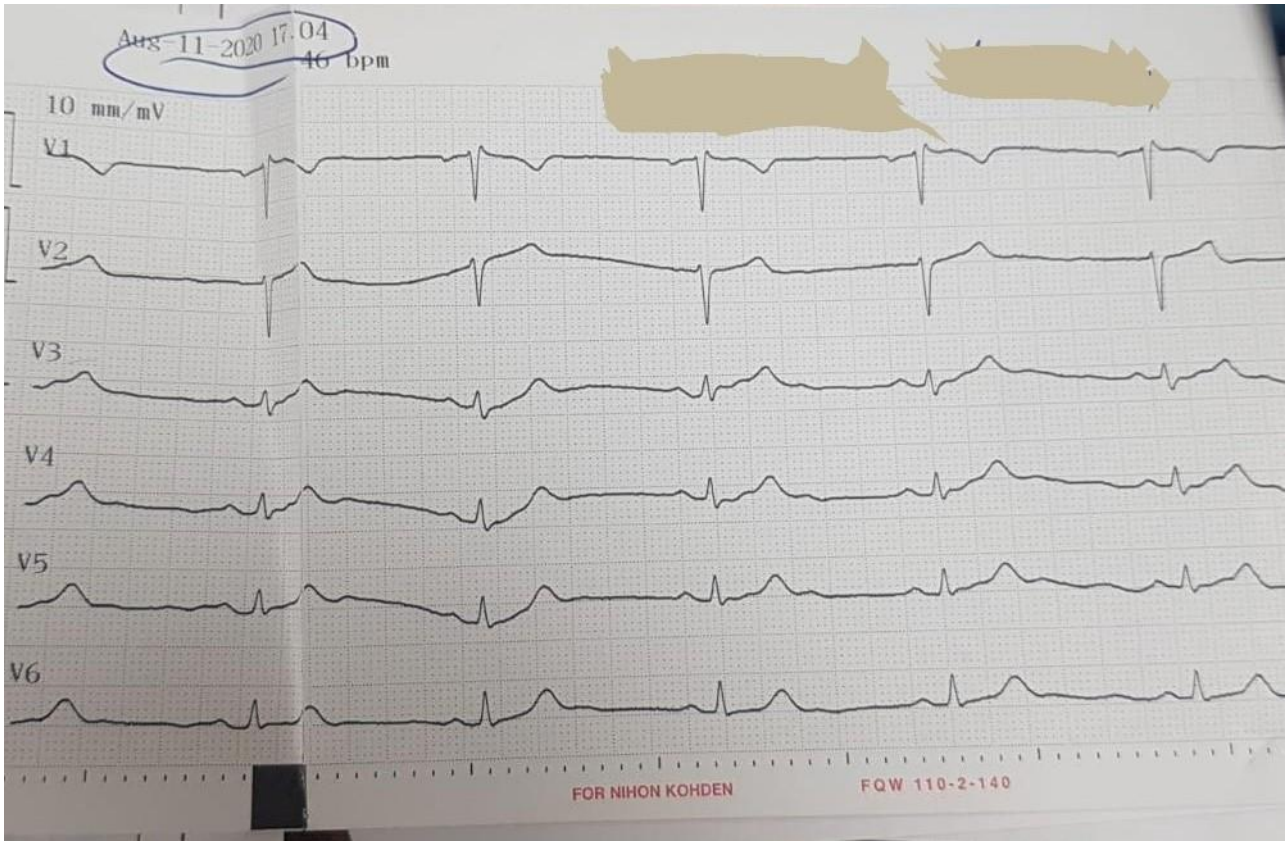
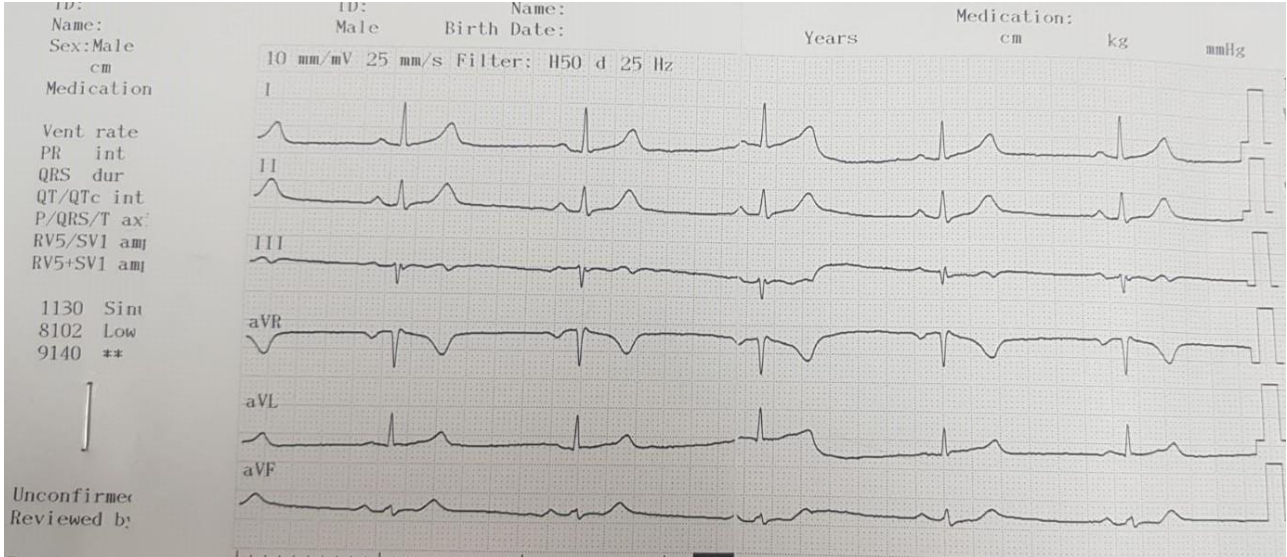


Figure 1: Sinus bradycardia at the first ECG of the patient.

The grayanotoxins bind to the sodium channels in cell membranes. These compounds prevent inactivation; thus, excitable cells (nerve and muscle) are maintained in a state of depolarization, during which entry of

calcium into the cells may be facilitated. All of the observed responses of skeletal and heart muscles, nerves, and the central nervous system are related to the membrane effects (4).

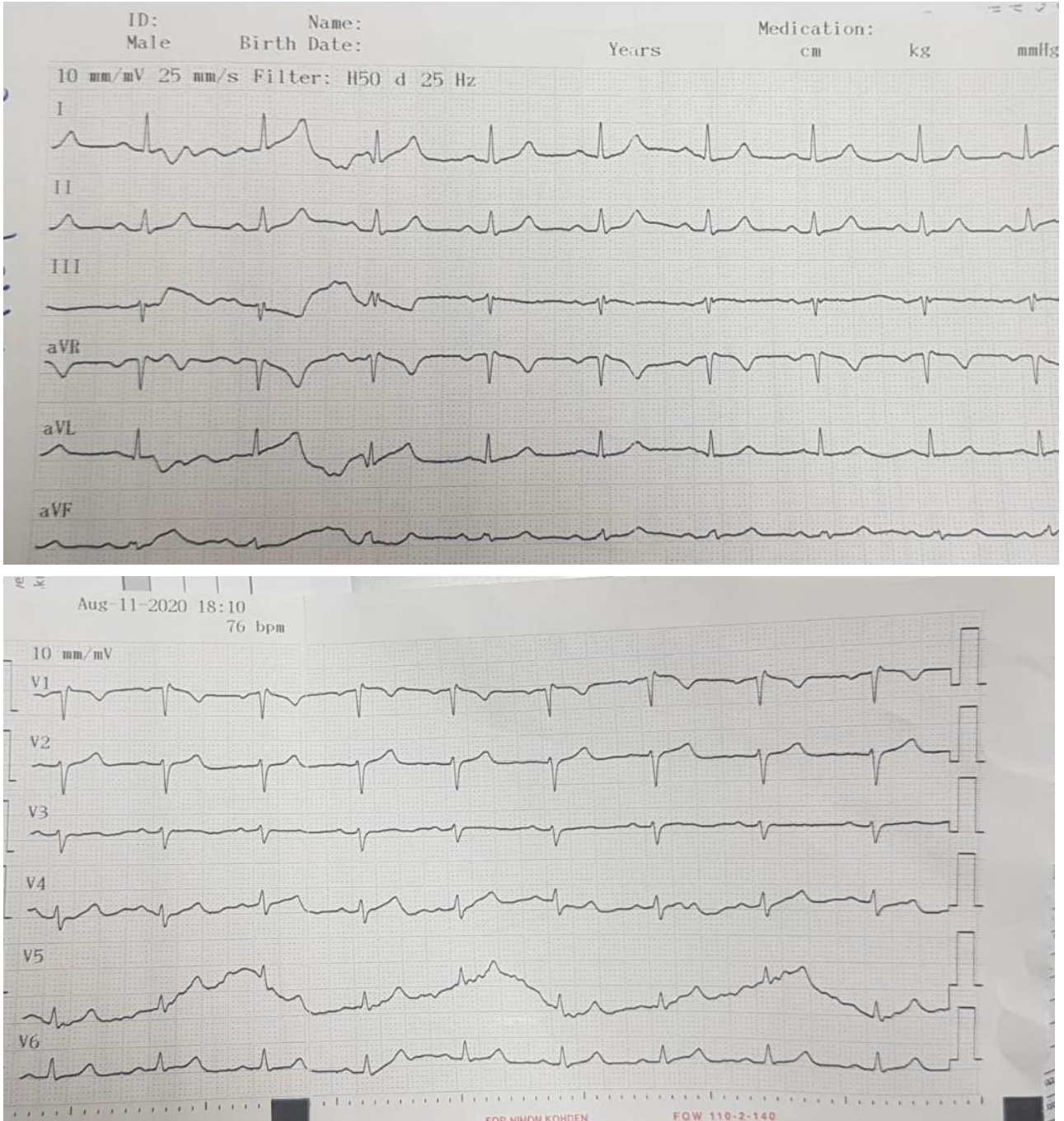


Figure 2: Sinus rythm at the ECG of the patient after 1 mg atropine administration.

Symptoms of poisoning occur after a dose-dependent latent period of a few minutes to 2 or more hours. The precise amount necessary for a toxic dose is not known. In general, the severity of the honey poisoning depends on the amount ingested. The concentration of grayanotoxin ingested may differ greatly from case to case. As grayanotoxins are metabolized and excreted rapidly, patients generally regain consciousness and feel

better within hours, and heart rate and blood pressure usually return to normal within 2 to 9 hours (5). The most common clinical findings in patients after consumption of mad honey are nausea, vomiting, dizziness, confusion and a feeling of being about to faint. Patients do not generally present to hospital when this occurs, and treatments based on local custom, such as rest and consuming salty water or salted yoghurt, are

common. Such individuals generally recover within a few hours. Patients most commonly present to hospital with cardiovascular findings such as cardiac arrhythmia. Sinus bradycardia is particularly common. Other arrhythmias developing in association with mad honey intoxication are non-specific bradyarrhythmia, nodal rhythm, complete atrioventricular (AV) block and 2nd degree AV blocks. Only one case of asystole has been reported (6). Although mad honey poisoning is well known by the local people, its use and intoxication cases are unfortunately not decreased because mad honey is used as an alternative treatment method in diseases such as stomach pain, intestinal diseases and hypertension in the Black Sea Region. In addition, mad honey is used as a sexual stimulant in this area (5).

In clinical practice; traditionally, patients with mad honey poisoning even if they have no critical symptoms are followed up in the hospital for 12-24 hours. In a review published by Erenler in 2016, it was reported that mad honey poisoning usually causes mild symptoms, and cardiovascular symptoms are the reason for hospital admission. Among cardiovascular findings, bradycardia and hypotension are the most common. Less commonly, atrial fibrillation, nodal rhythm, atrioventricular block, prolonged QT interval and rarely asystole may be seen. All mild symptoms and the majority of cardiovascular symptoms respond well to intravenous fluid and atropine therapy (1). In another article published in 2009, 47 mad honey poisoning cases admitted to 3 different hospitals were examined. Sinus bradycardia was observed in 78.7% of the patients, nodal rhythm in 12.8%, normal sinus rhythm in 6.4%, and complete AV block in 2.1%. Only one patient needed a pacemaker. There was no difference in mortality and morbidity between stable patients who were discharged from the emergency service and those who were hospitalized and followed up (7). Studies on how long patients with mad honey poisoning should be followed are limited in the literature, and more studies are needed on this subject. However, with the available data, we think that patients

who respond quickly to fluid therapy and / or atropine therapy in the emergency department, whose vital signs are stable and who do not need invasive treatment can be safely discharged after 6-8 hours of emergency follow-up. Our case also responded quickly to intravenous normal saline and atropine treatment in a short time. Our patient was discharged from the emergency service on her own will after 3 hours of observation, with no medical problems afterwards.

Researchers' Contribution Rate Statement: Metin Ocak: Data collecting, literature research, design and prepare the article. Nur Şimşek Yurt: Literature research, the planning of the article, the critical revision of the article. All authors have read and approved the final version of the article.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Support and Acknowledgment: The authors deny any conflicts of interest related to this study.

Informed Volunteer / Consent Form: In this case, from the patient; the informed consent form was signed and approved.

REFERENCES

1. Erenler AK. Cardiac Effects of mad honey poisoning and its management in emergency department: A review from Turkey. *Cardiovasc Toxicol.* 2016;16(1):1-4.
2. Gunduz A, Durmus I, Turedi S, Nuhoglu I, Ozturk S. Mad honey poisoning-related asystole. *Emerg Med J.* 2007;24(8):592-3.
3. Maejima H, Kinoshita E, Seyama I, Yamaoka K. Distinct sites regulating grayanotoxin binding and unbinding to D4S6 of Na (v) 1.4 sodium channel as revealed by improved estimation of toxin sensitivity. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9464-71.

4. Onat FY, Kurtel H, Yegen BC, Lawrence R, Oktay A, Oktay S. Mad honey poisoning in man and rat. *Rev Environ Health.* 1991;9(1):3-9.
5. Gunduz A, Turedi S, Uzun H, Topbas M. Mad honey poisoning. *Am J Emerg Med.* 2006;24(5):595-8.
6. Tatli O. The Black Sea's poison; Mad honey. *J Anal Res Clin Med.* 2017;5(1):1-3.
7. Gunduz A, Meriçe ES, Baydın A, Topbaş M, Uzun H, Türedi S et al. Does mad honey poisoning require hospital admission? *Am J Emerg Med.* 2009;27(4):424-7.

ANJİNA BÜLLOZA HEMORAJİKA: BİR OLGU SUNUMU

Angina Bullosa Haemorrhagica: A Case Report

Gülşah ERTAŞ^{1*} , Melda MISIRLIOĞLU¹ , Mehmet Zahit ADIŞEN¹ ,
Merve AYDOĞDU¹ , Zahide MEŞHUR¹ 

¹Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Anjina bülloza hemorajika, oral mukozada hemorajik büllerin aniden oluşması ile karakterize iyi huylu, genellikle ağrısız lezyonların izlendiği bir hastalıktır. Klinik olarak içi kan dolu kabarcıklar şeklindedir. Lezyonlar ülser olarak genellikle bir hafta gibi kısa bir süre içerisinde skar bırakmadan iyileşirler. Tekrarlayan lezyonlar şeklinde görülen bu hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmese de oluşumunda lokal travma, inhaler steroid kullanımı gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Mukozal lezyonlar özellikle intraoral bölgede izlendiği için lezyonları tespit etmek, yanlış tanıyı önlemek ve etiyojistik faktörleri ortadan kaldırmak diş hekimleri açısından önem taşımaktadır. Sunulan bu vakada nadir görülen kısa ömürlü, kanamalı, ağrısız anjina bülöz hemorajikaya benzeyen kabarcıklar incelenmiştir.

Angina bullosa haemorrhagica is a benign, usually painless lesion characterized by the sudden formation of haemorrhagic bullae in the oral mucosa. Clinically, it is in the form of bubbles filled with blood. In a short period of time, the lesions become ulcerated and usually heal without scarring within a week. Although the etiology of this disease, which is seen as recurrent lesions is not known, it is thought that factors such as local trauma and inhaler steroids are effective in its formation. Mucosal lesions are observed especially in the intraoral region. It is important for dentists to prevent misdiagnosis, to detect lesions and to eliminate etiological factors. Here, we present a patient with short-term, haemorrhagic, painless blisters resembling angina bullosa haemorrhagica in the oral mucosa as it is a rare disease.

Anahtar Kelimeler: Anjina bülloza hemorajika, mukokutanöz hastalıklar, oral mukoza

Keywords: Angina bullosa haemorrhagica, mucocutaneous diseases, mouth mucosa



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 546 6021775

Geliş Tarihi / Received: 15.09.2020

Dr. Gülşah ERTAŞ

E-posta / E-mail: gulsah03ertas@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 12.03.2021

GİRİŞ

Anjina bülloza hemorajika (ABH) oral mukozada ve/veya orofaringeal mukozada düzensiz, tekrarlayan, kanamalı büllelerin izlendiği genellikle ağrısız ve kısa ömürlü lezyonlarla karakterize akut başlangıçlı iyi huylu bir durumdur (1,2). Bu lezyonlar 1967 yılında Badham tarafından anginabüllozahemorajika olarak tanımlanmıştır (2,3). Kirtschig ve Happle ise büllelerin ağrısız olması nedeniyle "stomatopom foliks hemorajika" ismini önermişlerdir (3). ABH'nin gerçek prevalansı ve insidansı bilinmemekle birlikte, Oral Tıp ve Oral Patolojinin özel birimlerinde görülen hastaların %0.05'inde mevcut olduğu düşünülmektedir (4). Kadın ve erkek her iki cinsiyette de eşit oranda görülen bu lezyonlar genellikle orta yaş veya daha ileri yaşlarda izlenmektedir (2,5).

ABH'nin etiyopatogenezinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir ve genellikle travma ile ilişkilendirilir(4). Oral mukozayı etkileyebilecek girişimsel tıbbi tedaviler, dental tedaviler sırasındaki bazı prosedürler, hastaların günlük yaşamda tükettiği sert gevrek gıdalar, sıcak içecek tüketimi, şiddetli hapşırma bu tarz travmalar arasında değerlendirilebilir (4,5). Travmaya ek olarak, steroid bazlı inhaler kullanımı, hipertansiyon ve diyabet ABH için predispozan faktörler olarak bildirilmiştir (6-8). Klinik olarak, çoğunlukla yumuşak damakta, dilin lateralinde ve yanak mukozasında bir veya daha fazla kırmızı-mavi kanla dolu subepitelyal bülün aniden ortaya çıkması ile karakterizedir. Tekrarlayan lezyonlar aynı yerde veya başka yerde sıklıkla ortaya çıkabilir. Büllelerin gelişim süresi değişkendir, genellikle 1-2 hafta içinde skar bırakmadan iyileşir (4,9). Bu lezyonlar aynı zamanda, epiglotta, faringeal duvarda ve özofagusta da görülebilir (9). Tedavisi genellikle büllelerin neden olduğu rahatsızlığı gidermeye ve ülserasyonu iyileştirmeye yöneliktir (6). İyi huylu olarak tanımlanan lezyonlar büyük boyutlara ulaştığında hava yolu tıkanıklığına sebep olabileceği için cerrahi müdahale gerektirebilir (1). Bu vakada hipotiroidi

tedavisi gören 52 yaşındaki kadın hastanın kısa süre içerisinde kaybolan ve tekrarlayan hemorajik bülleleri rapor edilmiştir.

OLGU SUNUMU

Elli iki yaşında kadın hasta Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalına ağız içinde aniden ortaya çıkan ve iki saat içinde kendiliğinden kaybolan içi kan dolu kabarcıklar şikayeti ile başvurdu. Hasta, şikayetinin 2 aydır sürdüğünü, aralıklarla tekrarladığını, ağrılı olmadığını ve genellikle herhangi bir sebebe bağlı olmadan ortaya çıktığını bildirdi. Hipotiroidi tedavisi gördüğünü ve düzenli olarak 25 mcg/gün Levotiroksin sodyum (Levotiron, 1x1, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. İstanbul, Türkiye) kullandığını belirtti. Hasta anamnezde yemek yeme esnasında ağızdaki lezyonların büyüdüğünü ve herhangi bir ilaç ve/veya gargara kullanmadan kısa sürede kendiliğinden kaybolduğunu bildirdi. Yapılan klinik muayenede bukkal ve lingual diş eti bölgesinde ve yumuşak damakta hemorajik ülsere alanlar izlendi (Resim 1, 2 ve 3). Hastaya sıcak ve baharatlı yiyeceklerden kaçınması ve ülsere bölgelerin iyileşmesinin hızlandırılması için Klorheksidin glukonat içeren antimikrobiyal gargara (Kloroben 2x1, Drogosan İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş. Ankara, Türkiye) önerilmiş ve hastaya her defada 10-15 ml olmak üzere sabah-akşam günde 2 defa ve 1 hafta süre ile kullanması gerektiği söylendi.

Benzer klinik tabloya sebep olabilecek bazı hematolojik bozuklukları (Trombositopeni, von Willebrand hastalığı, lösemi ve bazı vaskülitler), çeşitli durumları içeren immünolojik kökenli mukokutanöz hastalıkları (Mükoz membran pemfigoid, pemfigus vulgaris, lineal IgA hastalığı, edinilmiş epidermoliz bullosa ve büllöz amiloidoz) dışlamak için kapsamlı bir tıbbi öykü ve muayenenin yanı sıra tam kan sayımı, pıhtılaşma profilini içeren kan analizi ve sitolojik

testlerin yapılması gerekli görülmüş ve tetkikler için hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınarak Dermatoloji bölümüne yönlendirilmiştir. Tıp Fakültesi Dermatoloji anabilimdalı ile yapılan konsültasyon sonucu Nikolski ve TZANCK testleri negatif (-), pıhtılaşma profili dahil olmak üzere kan testlerinin sonuçları normal olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, hastamızın diğer hematolojik bozukluklardan ve mukokutanöz hastalıklardan ayırt edici tanısını oluşturmuştur. Devam eden klinik kontrollerde ağız tabanında, dişetinde, yumuşak damakta, küçük pembe-

kırmız-mor gibi farklı formlarda hemorajik bülloz lezyonlar izlendi (Resim 1, 2 ve 3). Gargara tedavisi protokolü uygulandıktan sonra kontrole çağırılan hastada lezyonların renklerinde değişim ve boyutlarında azalmalar tespit edildi (Resim 4). Lezyonun travma ile tetiklenerek ağrısız bir şekilde oluşması, bülloz kabarcıklar şeklindeki spesifik görünümü, tekrarlayarak kendiliğinden iyileşmesi, diğer hastalıklardan klinik ve laboratuvar olarak ayırt edilmesi ile olgumuza anjina bülloza hemorajika kesin tanısı konuldu.



Resim 1: Sağ mandibular lingual gingivada hemorajik bülloz lezyon



Resim 2: Anterior mandibulanın lingualinde hemorajik bülloz lezyon



Resim 3: Anterior mandibulanın vestibülünde bülloz lezyon

TARTIŞMA

ABH, özellikle sert ve yumuşak damak kavşağında bulunan akut ve sıklıkla ağrılı, kan dolu kabarcıklarla karakterizedir (5,10). Dilin lateral ve ventral sınırı, yanak mukozası, bukkal mukoza gibi diğer keratinize olmayan mukozal bölgeler tutulabilirken çiğneme mukozasının etkilenmesi nadir görülmektedir. Yumuşak damakta ani ortaya çıkan, soliter hemorajik bülloz ABH için tanısaldır. Yumuşak damak keratinize olmayan, ince, frajil skuamöz epitelle kaplıdır, travmadan kolay etkilenir (2,7). Ekimozlu lezyonlar başlangıçta ağrılı olsa da rüptüre olmasıyla birlikte ağrı kesilir ve 1-2 hafta içinde skar bırakmadan kendiliğinden iyileşir (1,10).



Resim 4: Gargara tedavisi uygulanan hastada 1 hafta sonra lezyon rengindeki değişim ve boyutundaki azalma

Erkek/Kadın oranı yaklaşık 1/1'dir ve en çok 45-70 yaş arası hastalarda görülür (11). Sunulan bu vakada da benzer şekilde ağrısız ve kendiliğinden rüptüre olan erode alanlar bukkal ve lingual gingivada tespit edildi. Giuliani ve ark. akut lezyonların başlangıçta ağrılı ve yumuşak damak/sert damak sınırında lokalize olduğunu belirtirken bukkal mukoza, dilin lateral/ventral sınırı ve yanak mukozası gibi keratinize mukoza bölgelerinin de etkilendiğini bildirmişlerdir. Çiğneme mukozasında hafif sürtünmeyle tetiklenebilen büller görülmüştür (9). Bu vakada da literatürle uyumlu olarak lezyonlar keratinize mukozada saptanmıştır. Sistemik ve vezikülöbülöz hastalıklarda görülen bülöz lezyonlar bukkal mukoza, dilin lateral ve ventrali, dudak mukozası nadiren de gingivada görülür. Etiyopatolojisi tam olarak bilinmese de büllerin oluşmasındaki temel faktörün lokal travma olduğu bildirilmiştir (2,7,10). ABH genellikle gıda alımı sırasındaki travma ile ilişkilendirilen akut bir hastalıktır ve sık nüks gösterebilir (6). Hastalarda kalıtsal yatkınlık, inhalerstreoid kullanımı, glikoz metabolizması bozuklukları, hipertansiyon öyküsüyle birlikte travmadan sonra bül oluşumu bildirilmiştir (1,12,13). Tanımlanan travmatik faktörler arasında sert veya gevrek yiyecekler tüketmek, bağırarak, bazı diş

tedavileri ve hatta entübasyon gibi tıbbi prosedürler bulunmaktadır (4,11). Lezyon oluşumunun geçmişi karakteristiktir ve her hasta için benzerdir. High ve Main, inhaler kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı ile ABH arasında bir bağlantı olduğunu bildirmişlerdir. Kortikosteroidlerin kronik kullanımının kollajen oluşumunu etkileyebileceğini ve epitel atrofisine neden olabileceğini söylemişlerdir (14, 15). Higgins ve Vivier, mukozanın kollajenöz ve elastik liflerinde oluşan bozukluğun travmayı takiben hemorajik lezyonlara neden olabileceğini bildirmişlerdir (12,15). Büller genellikle 2-3 cm çapa kadar ulaşırlar. Kendiliğinden patlama eğilimindedir ve ülserlere bir alan oluşturarak skar bırakmadaniyeleşir. Hastaların yaklaşık %30'unda nüks görülebilir (13). Tanı büyük oranda klinik bulgularla konur, biyopsi çoğunlukla gerekli değildir (1, 7). Rekürrens ve enfeksiyonu önlemek için klorheksidinli gargaralar ve askorbik asit/sitroflavonoid 200 mg/gün oral yolla kullanılabilir (5,16). Ayırıcı tanıda pemfigusvulgaris, bülöz pemfigoid, epidermolizis bülloza, lineer Ig-A hastalığı, dermatitis herpetiformis, amiloidozis, liken planus mutlaka değerlendirilmelidir. Çünkü bu hastalıklarda da sistemik bulgular görülür ve kronik seyirlidirler (8,12,17). Olgumuzda ise lezyonlar birkaç saat içinde

sönüp ülserle bir hal aldıktan sonra bir hafta içerisinde skar bırakmadan iyileşmektedir. Tam kan sayımı, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı gibi laboratuvar bulgularının normal olması, Nikolski ve TZANCK testlerinin negatif (-) sonuçlanması sebebi ile hematolojik hastalıklarda izlenen benzer lezyonlardan ayırıcı tanısı yapıldı. ABH iyi huylu bir durum olmasına rağmen, bazı yazarlar arka farenkste ve epiglotta yer alan lezyonların boğulma veya öğürme hissine neden olabileceğini ve nadir durumlarda akut hava yolu obstrüksiyonuna neden olabileceğini bildirmektedir (1,9). Trakeostomi gerektirebilecek büyük faringeal bülle dışında tedaviye gerek yoktur. ABH lezyonları birçok dermatolojik ve sistemik bozuklukta ortaya çıkan lezyonlarla kolaylıkla karıştırılabilir. Tipik hızlı kabarcıklanma öyküsü, herhangi bir dermatolojik, hematolojik veya sistemik bulgunun olmaması ve ülserlerin kendiliğinden skarsız iyileşmesi genellikle ABH tanısını düşündürse de mukozal biyopsi ve immünofloresan yararlı olabilir (9). Mukozal lezyonlar özellikle intraoral bölgede izlendiği için hastalar şikâyetleri sebebiyle ilk olarak diş hekimlerine başvurabilirler. Soliter hemorajik bülle ABH için tanısaldır. Tanı klinik bulgularla konulmakta olup, biyopsi çoğunlukla gereksizdir ve tedavide semptomatik yaklaşım uygulanır. Oral mukoza lokal travmaya açık ve sekonder enfeksiyon riski yüksek bölge olması nedeni ile enfeksiyonlardan korunmak için Klorheksidinli, Benzidaminhidrokloridli gargaralar hastalara önerilebilir. Bu çalışmada vurgulanan diş hekimlerine başvuran ABH'li hastaların klinik olarak kolayca tanınabileceği ve semptomatik tedavinin yeterli olduğudur.

Çatışma Beyanı: Yazarların herhangi bir çıkarıya dayalı ilişkisi yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Fikir/Kavram: MM; Denetleme/Danışmanlık: MM; Veri toplama/veya İşleme: GE, MA, ZM; Analiz ve/veya Yorum: GE, MM, MA, ZM; Kaynak Taraması: GE;

Makalenin Yazımı: MM, GE; Eleştirel İnceleme: MM, MZA, MA, ZM.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Herhangi bir malidestek alınmamıştır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur/Onam Formu: Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Patigaroo SA, Dar NH, Thinles T, ul Islam M. Multiple angina bullosa hemorrhagica- A case report. Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra. 2014;9(3):125-7.
2. Kilinc F, Sener S, Metin A, Akbas A, Kurtoglu G. Anjina bülloza hemorajika: Bir olgu sunumu/Angina bullosa hemorrhagica: A case report. Turk Dermatoloji Dergisi. 2015;9(1):40.
3. Narang T, Kanwar AJ. Hemorrhagic blisters in the mouth. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008;74(4):431.
4. Alberdi-Navarro J, García-García A, Cardona-Tortajada F, Gainza-Cirauqui ML, Aguirre-Urizar JM. Angina bullosa hemorrhagica, an uncommon oral disorder. Report of 4 cases. J ClinExp Dent. 2020;12(5):e509.
5. Grinspan D, Abulafia J, Lanfranchi H. Angina bullosa hemorrhagica. Int J Dermatol. 1999;38(7):525-8.
6. Rosa AMd, Pappen FG, Gomes APN. Angina bullosa hemorrhagica: a rare condition? RSBO (Online). 2012;9(2):190-2.
7. Horie N, Kawano R, Inaba J, Numa T, Kato T, Nasu D et al. Angina bullosa hemorrhagica of the soft palate: a clinical study of 16 cases. J Oral Sci. 2008;50(1):33-6.
8. Serra D, De Oliveira HS, Reis JP, Vieira R, Figueiredo A. Angina bullosa haemorrhagica: a disorder to keep in mind. European J Dermatol. 2010;20(4):509-10.

9. Giuliani M, Favia G, Lajolo C, Miani C. Angina bullosa haemorrhagica: presentation of eight new cases and a review of the literature. *Oral Diseases*. 2002;8(1):54-8.
10. Yamamoto K, Fujimoto M, Inoue M, Maeda M, Yamakawa N, Kirita T. Angina bullosa hemorrhagica of the soft palate: report of 11 cases and literature review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(9):1433-6.
11. Peters JP, van Kempen PM, Robijn SM, Thomeer HG. Angina bullosa hemorrhagica: Post-traumatic swelling in the oral cavity-a case report. *J Advanced Oral Research*. 2020;11(1):97-100.
12. Higgins E, Vivier AD. Angina bullosa haemorrhagica-a possible relation to steroid inhalers. *Clin Exp Dermatol*. 1991;16(4):244-6.
13. Beguerie JR, Gonzalez S. Angina bullosa hemorrhagica: report of 11 cases. *Dermatol Reports*. 2014;6(1):5282.
14. High A, Main D. Angina bullosa haemorrhagica: a complication of long-term steroid inhaler use. *Br Dental J*. 1988;165(10):357.
15. Ordioni U, Saïd MH, Thiery G, Campana F, Catherine JH, Lan R. Angina bullosa haemorrhagica: a systematic review and proposal for diagnostic criteria. *Int J Ora Maxillofac Surg*. 2019;48(1):28-39.
16. Karakaş M, Akman A, Durdu M, Yücel A, Baba M, Homan S et al. Anjina bülloza hemorajikalı iki olgu. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2004;38(1):75-7.
17. Carey B, Setterfield J. Mucous membrane pemphigoid and oral blistering diseases. *ClinExp Dermatol*. 2019;44(7):732-9.

İNSİDENTAL SAPTANAN MEZENTERİK KALSİFİYE FİBRÖZ TÜMÖR: OLGU SUNUMU

Incidental Calcifying Fibrous Tumor: A Case Report

Mahi BALCI^{1*} , Merve ERYOL¹ 

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Kalsifiye fibröz tümör, nadir görülen işi hücreli bir tümördür. Genellikle insidental olarak saptanır, fakat semptomatik olduğunda tutulum bölgesine göre klinik prezentasyon farklılık gösterir. İntra abdominal bölge, yumuşak doku ve plevra predileksiyonu gösterir. Sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde izlenir. Hücreden fakir fibrokollagenöz stroma zemini, lenfoplazmositik agregatlar ve lenfoid foliküller, distrofik ve/veya psammomatöz kalsifikasyon içeren spesifik histopatolojik özelliklere sahiptir. Az sayıdaki işi hücrelerde vimentin ve faktör XIIIa pozitivitesi saptanır. Biz burada insidental olarak saptanan mezenterik kalsifiye fibröz tümör vakasını benign ve malign lezyonlarla klinikopatolojik olarak karşıbilmesi, nadir görüldüğü için akla gelmesi zor bir antite olması sebebiyle, literatür bilgisi eşliğinde sunmayı amaçladık.

Calcifying fibrous tumor is a rare spindle cell tumor. Despite the fact that it is usually detected incidentally, clinical presentation differs according to the region of involvement when it is symptomatic. Calcifying fibrous tumor shows intra-abdominal region, soft tissue and pleural predilection and is frequently seen in children and young adults. It has specific histopathological features, including paucicellular fibrocollagenous stroma, lymphoplasmocytic aggregates and lymphoid follicles, dystrophic and / or psammomatous calcification. Few spindle cells in paucicellular stroma are immunoreactive for Vimentin and Factor XIIIa. Here in, we aimed to present the case of incidental mesenteric calcifying fibrous tumor with a literature review, as it is a rare entity and can mimic benign and malignant lesions clinicopathologically.

Anahtar Kelimeler: Psödötümör, kalsifiye, mezenterik

Keywords: Pseudotumor, calcifying, mesenteric



Yazışma Adresi / Correspondence*:
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Yolu 7.Km., Kampüs, Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 507 8397706
Geliş Tarihi / Received: 13.10.2020

Dr. Mahi BALCI
E-posta / E-mail: mahibalci@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 03.03.2021

GİRİŞ

Kalsifiye fibröz tümör (KFT), disorganize kollajenöz stroma, distrofik ve/veya psammomatöz kalsifikasyon odaklarıyla karakterize, iyi sınırlı, literatüre 1988 yılında Abdul-Kerim ve Rosenthal tarafından kazandırılmış benign yumuşak doku tümördür. Olgularda kadın cinsiyet predominansı izlenmektedir (1). Soliter ya da multipl odaklar halinde gastrointestinal sistem, plevra, kalp, testis gibi pek çok farklı lokalizasyonda görülebilmektedir. Her yaş grubunda görülebilmemesine rağmen saptanan ilk vakalar çocuk yaş grubundadır. Etyopatogenezi hala net olarak ortaya konamamıştır. Tedavisi, kitlenin total eksizyonu ile mümkündür. Lokal rekürrens bir grup hastada bildirilmiştir (2).

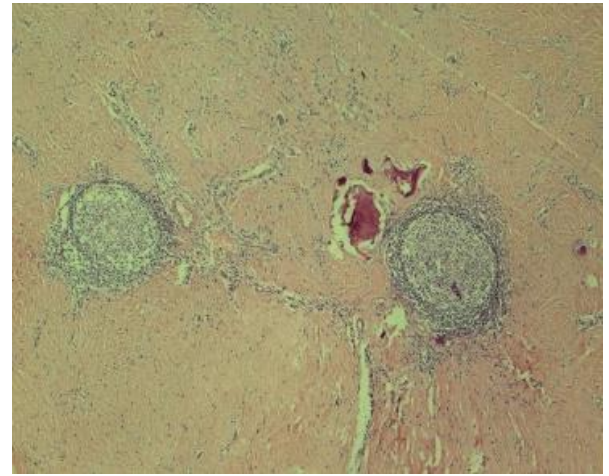
OLGU SUNUMU

33 yaşında kadın hasta kesici delici alet yaralanması sebebiyle acil servisimize başvurdu. İntraabdominal organlarda olası patoloji varlığını araştırmak amacıyla çekilen alt abdomen bilgisayarlı tomografide sağ alt kadranda içerisinde kalsifikasyon bulunduran 35x11.5 mm boyutunda nodüler lezyon izlendi. Laparotomi esnasında omentum üzerindeki defektif alanlar ve batin içi serbest serohemorajik sıvı varlığı yanı sıra, terminal ileum komşuluğunda öncelikle mezenterik lenfoadenopati olduğu düşünülen kitle saptanarak eksize edildi ve histopatolojik inceleme için bölümümüze gönderildi.

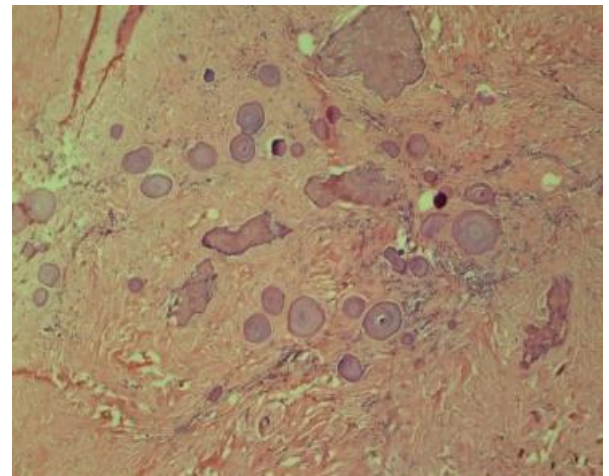
Patolojik Bulgular

Makroskopik incelemede 39x35x13 mm ölçülerinde kapsülsüz, nodüler, sert kıvamlı, kirli gri renkte lezyon görüldü. Kesit yüzünde yer yer kalsifikasyon odakları içerdiği, solid, kirli beyaz renkte olduğu izlendi. Hematoksilen&eoziin boyalı preparatlara ait mikroskopik incelemede hyalinize fibrokollajenöz stroma içerisinde seyrek işi fibroblastlar, lenfositler ve plazma hücreleri yanı sıra lenfoid agregatlar, kemik oluşumu ve distrofik kalsifikasyon odakları izlendi

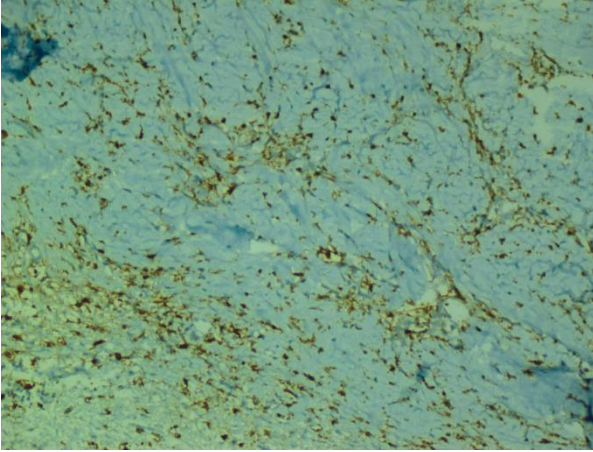
(Resim 1,2). Lezyonun hiposellüler olduğu, atipi ve mitoz içermediği görüldü. Mevcut histomorfolojik bulgular ışığında olguya kalsifiye fibröz tümör tanısı verildi. Yapılan immünohistokimyasal çalışma ile zemindeki az sayıdaki işi hücrelerde Vimentin ve Faktör XIIIa pozitifliği saptandı. CD34 ile vasküler yapılarda pozitivite izlenirken, S100, CD117, DOG-1, SMA, Desmin ile pozitivite izlenmedi. Hasta rutin kontrol muayenesine gelmediği için rekürrens hakkında bilgi edinilemedi.



Resim 1: Fibrokollajenöz stroma içerisinde inflamatuvar hücreler, lenfoid foliküller ve kemik oluşumu, H&E, 4x objektif



Resim 2: Fibröz stroma içerisinde psammoma cisimleri, kemik oluşumu, H&E, 4x objektif



Resim 3: Lezyon zeminindeki işsi hücrelerde immünhistokimyasal Faktör XIIIa pozitivitesi, 10x objektif

TARTIŞMA

Bu antite ilk kez Abdul-Karim ve Rosenthal tarafından psammomatöz cisimler içeren çocukluk çağı fibröz tümörü olarak tanımlanmıştır (3). Ancak 1993' te Fetsch ve arkadaşları tarafından KFT olarak isimlendirilmiştir (4). Ağrısız, yavaş büyüyen, yüzeysel veya derin doku yerleşimli, intratorakal veya intraabdominal ve bazen insidental saptanan bu lezyonun mikroskopisi tipiktir ve histopatolojik değerlendirme diagnostiktir. Chorti ve Theodossis lezyonun, erken çocukluk çağı, 20 yaş ve 30 yaş ortası olmak üzere yaşamın 3 evresinde görüldüğünü ve her dönem için patogenezin farklılık gösterdiğini öne sürmüştür. Bu teoriye göre çocukluk çağında görülen lezyonların genetik veya embriyolojik bir zemini olduğu, adolesan dönemdekilerin travma ilişkili olabileceği ve sonraki yaş grubunda ise lezyonun inflamatuvar myofibroblastik tümörün (İMT) son evresini temsil ettiği düşünülmektedir (1,2,5). Literatürde Castleman hastalığı ile birliktelik gösteren olgular mevcuttur. Her iki antitenin de nadir görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda, KFT' nin stromadan zengin, vasküler ve fibroblastik hücre proliferasyonu gösteren lenf nodunun Castleman hastalığı olabileceği düşünülmüştür (6,7). Bizim olgumuzda da lezyonun nodüler ve iyi sınırlı olması nedeniyle, lenfoid

folliküllerin rezidü bir lenf nodu parankimini temsil ettiği düşünülebilirdi. Ancak biz de bu psödoneoplastik fibröz proliferasyonun egzajere bir iyileşme prosesi olabileceğini öngörüyoruz. Distrofik kalsifikasyonların çoğunlukla iskemiye sekonder doku ölümünü yansıttığını bilsek de psammomatöz kalsifikasyonları, sıradan bir hücre ölümü yerine biyolojik olarak aktif kabul etmekteyiz. Dolayısıyla meningiom, papiller tiroid karsinomu, ovarian/peritoneal seröz neoplazmları ve renal hücreli karsinom dışında nadiren görmekteyiz. Sirküler mikrokalsifikasyonun hücre içerisindeki veziküllerde başlayan bir proses ve intralenfatik trombüsün nidus olabileceği iddia edilmektedir (8,9). Laminer, konsantrik kalsifikasyon oluşumunu açıklamaya yönelik çalışmalarda, örneğin meningiomlarda, damar duvarlarında, girdapsı yapılarda, tümör hücrelerinin sitoplazmik membranlarında ve psammoma cisimleri içerisinde bol miktarda Ig G saptanmıştır. Humoral immunitenin ve bazal membran etrafında laminer yuvalanma gösteren tip 4 kollagenin psammoma cismini oluşturduğu belirtilmiştir (10). Biz de bu lezyonda izlediğimiz plazma hücre infiltrasyonunun sekrete ettiği immunglobulinlerin psammoma için bir taslak protein olduğunu düşünebiliriz. Hatta bazı yazarlar KFT' nin IgG4 ilişkili hastalıklar grubunda yer alan, az tanınmış bir subtip olabileceğini öne sürmüşlerdir (11,12). Ancak elbette plazma hücre komponenti içeren her lezyonda psammoma cisimi görmemekteyiz. Bu teorinin vasküler beslenme bozukluğu, lezyonun yaşlanması ile birlikte açıklanabilir olacağını düşünüyoruz. KFT' nin ayırıcı tanısında bulunduğu lokalizasyona göre değişkenlik gösteren çok sayıda antite bulunmaktadır. İntraabdominal olgularda İMT, gastrointestinal stromal tümör (GİST), schwannoma, soliter fibröz tümör (SFT) gibi işsi hücreli lezyonlar akla gelmelidir (1,12).

İMT' nin KFT ile DNA metilasyon profili benzer bulunduğundan, bu lezyonun regrese spektrumdaki morfolojisinin KFT olduğunu iddia eden yazarlar mevcuttur (13). Özellikle hyalinize stroma içeren

hiposelüler tip, KFT ile ayırırda zorluk yaratabilir. KFT 'de kalsifikasyon varlığı, SMA, aktin, desmin pozitifliği ile saptanan myofibroblastik kökenli işi hücrelerin bulunmaması ile İMT' den ayrılır. Ayrıca İMT için karakteristik olan ALK-1 pozitivitesi KFT' de görülmez (1,14). Literatürde lezyonun reaktif bir proses değil de neoplastik olduğunu vurgular nitelikte, lokal rekürrens bildirilmiştir, fakat metastaz nadirdir (15).

GİST işi hücreli sklerozan tipi ile ayırıcı tanı zorluğu yaşanabilir. GİST' in psammomatöz kalsifikasyon ve lenfoplazmositik agregat içermemesi yanı sıra karakteristik DOG-1 ve CD117 pozitifliği ile ayırım yapılabilir. Schwannoma ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken bir diğer antitedir. KFT' de hiperselüler Antoni A alanlarının yokluğu, immünohistokimyasal olarak S100 pozitifliği göstermemesi ile ayırım yapılabilir. SFT olgularını, hiposelüler alanlar yanı sıra hiperselüler alanların varlığı, geyik boynuzu benzeri vasküler yapılar, işi hücrelerin patternsiz dağılımı ve CD34, CD99 ve Bcl-2 pozitivitesi ile KFT' den ayırt etmek mümkündür (1).

KFT, genellikle asemptomatik, insidental saptanan, soliter, iyi sınırlı, benign bir lezyondur. Spesifik klinik ve radyolojik bulguları olmadığı için histopatolojik inceleme tanı koydurucudur. Bu açıdan patoloji pratiğinde bu lezyona aşına olmak ve taklit eden tümörlerden ayırt etmek önemlidir.

Çatışma Beyanı: Makalenin yazarları arasında, çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması olmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar eşit oranda katılım yapmıştır.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz

etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur/Onam Formu: Cerrahi girişim öncesi rutin bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Chorti A, Papavramidis TS, Michalopoulos A. Calcifying fibrous tumor: Review of 157 patients reported in international literature. *Medicine*. 2016;95(20):e3690.
2. Nascimento AF. Calcifying fibrous tumor. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 5th ed. Lyon, France. IARC Press, 2013:69.
3. Rosenthal NS, Abdul-Karim FW. Childhood fibrous tumor with psammoma bodies. *Clinicopathologic features in two cases*. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112(8):798-800.
4. Fetsch J, Montgomery E, Meis J. Calcifying fibrous pseudotumor. *Am J Surgery Pathol*. 1993;17(5):502-8.
5. Prucker J, Salaheddin-Nassr Y, Leidl S. Calcifying fibrous tumor of the terminal ileum mesentery. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13351.
6. Harmankaya İ, Ugras NS, Sekmenli T, Demir F, Köksal Y. Calcified fibrous pseudotumor with Castleman disease. *Autops Case Rep*. 2018;8(3):e2018033.
7. Ma H, Jiang M, Xiao W. A rare stroma-rich variant of hyaline-vascular Castleman's disease associated with calcifying fibrous pseudotumor. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(3):3362-4.
8. Das DK. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? *Diagn Cytopathol*. 2009;37(7):534-41.

9. Cai YF, Wang QX, Ni CJ, Guo GL, Li Q, Wang OC et al. The clinical relevance of psammoma body and Hashimoto thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: A large case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(44):e1881.
10. Han J, Daniel JC, Pappas GD. Expression of type VI collagen in psammoma bodies: immunofluorescence studies on two fresh human meningiomas. *Acta Cytol.* 1996;40(2):177-81.
11. Larson BK, Balzer B, Goldwasser J, Dhall D. Calcifying fibrous tumor: An unrecognized IgG4-related disease? *APMIS*. 2015;123(1):72-6.
12. Agaimy A, Bihl MP, Tornillo L, Wünsch PH, Hartmann A, Michal M. Calcifying fibrous tumor of the stomach: clinicopathologic and molecular study of seven cases with literature review and reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(2):271-8.
13. Tomassen T, Koelsche C, de Leng WWJ, Kommoss FKF, Voijts CMA, Peeters T et al. Calcifying fibrous tumor and inflammatory myofibroblastic tumor are epigenetically related: A comparative genome-wide methylation study. *Ann Diagn Pathol.* 2019;41:102-5.
14. Zhou J, Zhou L, Wu S, Li R, Yang X, Xu H et al. Clinicopathologic study of calcifying fibrous tumor emphasizing different anatomical distribution and favorable prognosis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:5026860.
15. Nascimento AF, Ruiz R, Hornick JL, Fletcher CD. Calcifying fibrous 'pseudotumor': clinicopathologic study of 15 cases and analysis of its relationship to inflammatory myofibroblastic tumor. *Int J Surg Pathol.* 2002;10(3):189-96.

YASSI PİL YUTULMASINA BAĞLI GELİŞEN ÖZOFAGUS PERFORASYONU VE KONSERVATİF TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

Esophageal Perforation Due to Ingestion of Button Battery and Conservative Treatment: A Case Report

Cem KAYA^{1*} , Hayrunnisa ORAL¹ , Kamercan CEYLAN² , Ramazan KARABULUT¹ 
, Ödül EĞRİTAŞ GÜRKAN² , Zafer TÜRKYILMAZ¹ , Kaan SÖNMEZ¹ 

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi A.D., ANKARA, TÜRKİYE

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji B.D., ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Bebek ve çocuklarda kaza sonucu yabancı cisim yutulması sık karşılaşılan bir durumdur. Çocuklarda sıklıkla madeni para yutulmakla birlikte günümüzde teknolojik ilerlemeler sonucu hayatımıza elektronik cihazların girmesi ve oyuncaklarda pil kullanımının artması pil yutma vakalarında artışa sebep olmuştur. Yassı pillerin yutulması diğer yabancı cisim yutulmalarına göre perforasyon, trakea-özofagus fistül, büyük damara fistülizasyon, özofagus darlığı, vokal kord felci veya spondilodiskit gibi komplikasyonlara neden olabileceğinden daha acil bir durumdur. Biz de bu vaka sunumuyla 15 mm çapında yassı pil yutan ve mideye itilme sonrası trakeal karina seviyesinde özofagus perforasyonu gelişen 10 aylık erkek çocukta göğüs tüpü, total parenteral nutrisyon ve gastrostomi tedavisinden oluşan konservatif yaklaşımla perforasyonun kendiliğinden iyileştiği ilginç vakayı sunmak istedik.

Accidental ingestion of foreign bodies is a common situation in infants and children. Although coins are frequently swallowed by children, the introduction of electronic devices into our lives as a result of technological advances and the increase in battery use in toys have led to an increase in battery swallowing cases. Ingestion of button batteries is a more urgent situation than other foreign body ingestion, as it may cause complications such as perforation, trachea-esophageal fistula, large vein fistulization, esophageal stricture, vocal cord paralysis or spondylodiscitis. With this case report, we wanted to present an interesting case in which a 10-month-old boy who swallowed a 15 mm diameter button battery and developed esophageal perforation at the tracheal carina level after being pushed into the stomach whose perforation healed spontaneously with a conservative approach with chest tube, total parenteral nutrition and gastrostomy.

Anahtar Kelimeler: Yassı pil, yabancı cisim yutma, özofagus perforasyonu

Keywords: Button battery, foreign body ingestion, esophageal perforation



Yazışma Adresi / Correspondence:
Emniyet Mah. Mevlana Bulvarı. No: 29, C Blok Kat: 12, Yenimahalle, 06560, ANKARA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 312 2026213
Geliş Tarihi / Received: 25.12.2020

Dr. Cem KAYA
E-posta / E-mail: drcemkaya61@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 20.02.2021

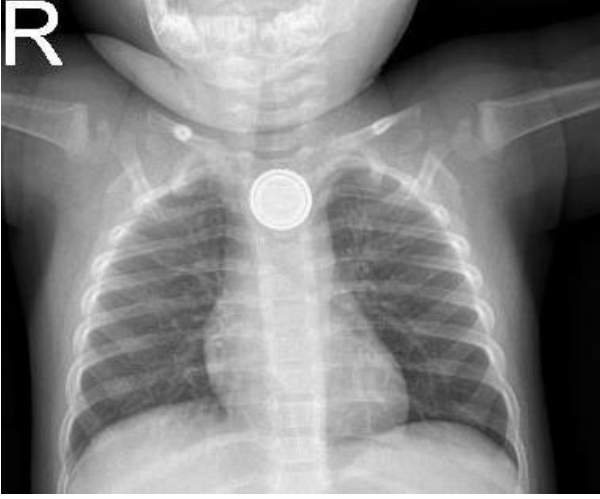
GİRİŞ

Yabancı cisim yutma bebek ve çocuklarda sık karşılaşılan bir durumdur. Yutulan cisimler bölgelere göre farklılık göstermekle beraber çocuklar tarafından en fazla madeni paralar yutulmaktadır. Günümüzde elektronik cihaz ve oyuncakların kullanımının yaygınlaşmasıyla çocuklarda pil yutulması daha sık görülür hale gelmiştir (1,2). Biz de hastanemize yassı pil yutma şikayeti ile başvuran bir olgudaki klinik deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Kumandaya ait 15 mm çapındaki yassı pili yuttuğu fark edilen 10 aylık erkek hastanın beslenme sonrası iki kere kusma şikayetiyle başvurduğu dış merkezde çekilen posteroanterior akciğer grafisinde (PAAG) özofagus proksimalinde yabancı cisim (yassı pil) görülmüş (Şekil 1). Hasta çocuk gastroenteroloji bölümü ile görüşülerek hastanemize sevk edilmiş. Çocuk gastroenteroloji bölümü tarafından hastanın yapılan SARS-CoV-2 testinde IgM ve IgG'nin pozitif gelmesi üzerine gerekli önlemler alınarak hasta pili yuttuktan üç saat sonra endoskopi işlemi gerçekleştirilmiştir. İşlem sırasında pilin oksitlendiği, özofagus mukozasına yapıştığı ve yer yer mukoza üzerinde kanamalı erozyonlar olduğu izlenmiş. Pil snare, timsah, basket, file ucu ile çıkartılmaya çalışılmış fakat mukozadan ayıramamış ve kısmi hareket ettirebilmiştir. Bunun üzerine gastroenteroloji ekibi pilin çıkarılamayacağına karar verip, pili mideye iterek işlemi sonlandırmıştır. Postoperatif dönemde vital bulguları stabil seyreden, saturasyon düşüklüğü olmayan hastanın, boyun bölgesinde cilt altı amfizemi gelişmesi üzerine çekilen PAAG'sinde pnömomediastinum olduğu görüldü (Şekil 2). Özofagus perforasyonu olduğu düşünülen hastanın çekilen özofagografisinde, opak maddenin özofagus sağ taraf trakeal karina seviyesinde mediastene geçtiği görüldü (Şekil 3). Bu işlem sonrası hastaya, intratrakeal genel anestezi altında, önce sağ internal juguler ven'den

4F santral venöz kateter ve sağ hemitoraksa 5. interkostal aralıktan 24-F göğüs tüpü takıldı. Takiben göbek üstü median insizyonla gastrotomi yapılarak yassı pil ve midedeki reaksiyonel materyeller çıkarıldı. Nazogastrik tüp takıldı ve gastrotomiden 14F Pezzer sonda geçirilerek mide sağ üst karın duvarına gastrotomi olacak şekilde tespit edildi (Şekil 4). Bu esnada hastanın beslenmesinin devamı için 6F feeding kateter Pezzer sondanın içinden ilerletilerek jejunuma yerleştirildi. Antibiyotik, proton pompa inhibitörü ve TPN tedavisi verilen hastaya hemoglobin düşüklüğü nedeniyle 10cc/kg'dan eritrosit süspansiyonu ve albümin düşüklüğü nedeniyle 1 g/kg'dan Human Albümin verildi. Göğüs tüpünden ilk iki gün 100 cc, üçüncü gün 50 cc, dördüncü gün 30 cc tükürük vafında drenajı olan hastanın sonrasında geleni olmadı. Postoperatif 2. gün jejunuma yerleştirilen kateterden enteral beslenme başlandı. Postoperatif 7. gün yara yerinden seröz vasıfta akıntısı oldu. Postoperatif 8. gün saturasyon düşüklüğü gelişen hastanın çekilen PAAG'sinde pnömotoraks hattı görüldü (Şekil 5). Tekrar operasyona alınan hastaya önceki göğüs tüpünün hemen üstünden ikinci göğüs tüpü takıldı ve gelişmiş olan insizyonel hernisi onarıldı. Hastanın 9. günden itibaren göğüs tüplerinden tükürük gelişinin kaybolduğu ve sadece osile olduğu görüldü. Takiplerinde sorun yaşanmayan hastaya postoperatif 14. günde kontrol özofagografi çekildi (Şekil 6). Özofagusta kaçak olmadığı görülen hastanın nazogastrik tüpü çekilerek oral başlandı. Oral başladıktan sonra göğüs tüpünden drenajı olmayan hastanın tüpleri çekildi. Hasta oral antibiyotik ve mide koruyucu tedavisiyle 17. günde taburcu edildi. Ayaktan takip edilen hastanın ailesi tarafından oral alımında sıkıntı olmadığı öğrenildi.



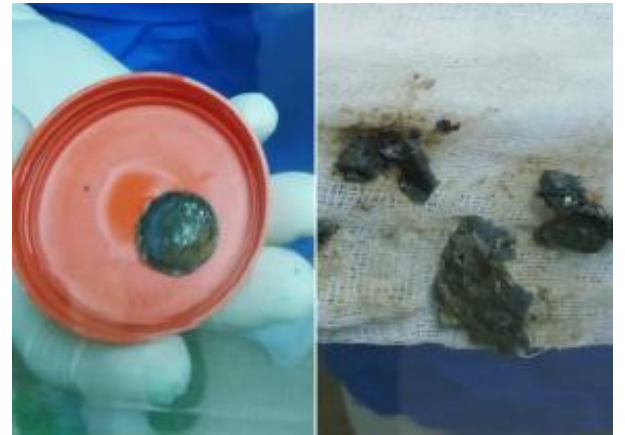
Şekil 1: Posteroanterior akciğer grafisinde özofagusta takılan yassı pil görünümü



Şekil 2: Posteroanterior akciğer grafisinde pnömomediastinum görünümü



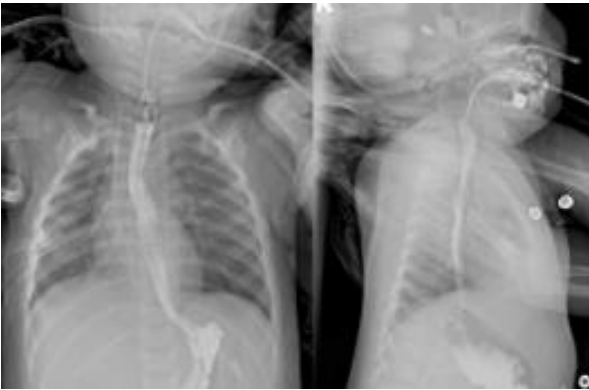
Şekil 3: Özofagografide opak maddenin mediastene geçtiği görünüm



Şekil 4: Mideden çıkarılan yassı pil ve reaksiyonel materyaller



Şekil 5: Postoperatif 8. gün posteroanterior akciğer grafisinde göğüs tüpüne rağmen gelişen pnömotoraks hattı



Şekil 6: Postoperatif 14. günde çekilen özofagografi görüntüleri

TARTIŞMA

Bebek ve çocukların ağızlarını kullanarak nesnelere tanımaya çalışmalarından dolayı yabancı cisim yutmaları sık görülen bir durumdur. Yutma vakaları en sık 6 ay ile 5 yaş arasında görülmektedir (3). Çoğu zaman, yutulan küçük yabancı cisimler, herhangi bir komplikasyon olmaksızın gastrointestinal sistemde kendiliğinden ilerler. Bununla birlikte, yabancı cisimler

özellikle özofagusun; 1) krikofarengeal (%70), 2) bronkoartik (%15), 3) özofagogastrik bileşkedeki alt özofagial sfinkter (%15) bölgelerindeki darlıklarda sıkıştıklarında ciddi hasara neden olabilirler (1). Özofagusta yabancı cisim olan çocukların en az %30'u asemptomatik olabileceğinden herhangi bir yabancı cisim yutma öyküsü ciddiye alınmalı ve araştırılmalıdır (4). Yassı piller, üç mekanizma ile hasara neden olabilir: mukozaya doğrudan basınç (basınç nekrozu), pil içeriğinin sızması (kimyasal hasar) ve pil kutuplarının yemek borusundaki mukozaya teması sonucu oluşan elektrik akım (elektrik hasarı). Kullanılmamış yassı pillerin meydana getirebileceği hasar olasılığı daha fazla olsa da kullanımını tamamlamış yassı piller dahi hasara sebep olabilirler. Bu nedenle hem Kuzey Amerika hem de Avrupa Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (NASPGHAN ve ESGHAN) semptomatik olsun olmasın özofagustaki yassı pillerin 2 saat içinde acil olarak çıkarılması gerektiğini söylemektedir (5). Yassı pil yutulmasından şüpheleniliyorsa, hasta asemptomatik dahi olsa radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. PAAG’inde, yassı piller tipik bir çift halka veya “halo sign” işareti gösterir. Yassı pilin, metal para ile ayırıcı tanısı, birden fazla yutulmuş olabilecek yabancı cismin dışlanması ve yabancı cismin özofagusta olduğunun netleştirilebilmesi açısından yan akciğer grafisi alınması da faydalı olacaktır. Ayrımın net yapılamadığı durumlarda yuvarlak yabancı cismin bir madeni para değil, bir pil olduğu varsayılmalıdır (1,6). Yassı pil yuttuktan sonra en sık görülen semptomlar başka birçok hastalıkta da görülebilen non-spesifik disfaji, öksürük, ateş ve kusmadır. Yassı pil kullanımının neden olduğu ciddi komplikasyonların ve ölümlerin sayısı son yıllarda artmıştır (5). Pil yutan 6 yaşından küçük çocukların %12.6’sında perforasyon, trakea-özofagus fistül, büyük damara fistülizasyon, özofagus darlığı, vokal kord felci veya spondilodiskit gibi komplikasyonlar gelişmiştir (4). Hatta pil çıkartıldıktan birkaç gün sonra trakeaözofagial fistül, haftalar aylar sonra özofagial darlık gelişebilmektedir.

Pil çıkarılmasından yaklaşık 2 hafta sonra özofagus-aort fistülizasyonuna bağlı kanamayla ölen vakalar mevcuttur (5,7). Özofagus perforasyonunda cerrahi yaklaşım, perforasyon bölgesindeki ölü dokunun uzaklaştırılması, mukozanın ve kas tabakasının onarılmasıdır. Erişkin hastalarda bu, ilk tedavi seçeneği olarak değerlendirilirken, son çalışmalar, çocuklarda olduğu gibi nonoperatif tedaviyi önermektedir. Özofagus perforasyonunda operasyon klinik kötüleşmesi olan, tedaviye rağmen sızıntısı devam eden, mediastinit, sepsis, apse gibi komplikasyonlar gelişen hastalarda düşünülebilir (8,9). Nonoperatif tedavi; uygun antibiyotik tedavisi, oral alımın kesilip TPN başlanması, enterik beslenme amacıyla nazogastrik tüp yerleştirilmesi, tüp torakostomi ile plevral boşlukta biriken hava ve sıvının drenajını içerir (10). Bizim hastamızda da jejunal beslenme ile özofagusun bypass edilmesi, TPN desteği yeterli olmuştur. Hastanın göğüs tüpünden drenajının artması ya da pnömotoraksın geçmemesi halinde ilave göğüs tüpü takılması ve atropin infüzyonu ya da oktrotid gibi gastrointestinal sekresyonları azaltan medikasyonlar önerilmektedir (8). Günümüzde teknolojinin ilerlemesine bağlı olarak elektronik cihaz kullanımı artmış durumdadır. Kumanda, saat gibi elektronik cihazlarda ve çocuklar için üretilen oyuncaklarda pil kullanımı yaygınlaşmış ve bu da çocukların pile ulaşımını kolaylaştırmıştır. Çocuklar için üretilen oyuncaklara vidalama ile güvenlik önlemleri artırılmasına rağmen çoğu elektronik cihazda bu önlemler mevcut değildir. Bu cihazların ve ekipmanlarının pil yuvalarının güvenliğinin artırılması gerekmektedir. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bu riskli durum için ailelerin ve çocuklarla ilgilenen tüm bireylerin bu konuda bilgilendirilmesi ve koruyucu önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır.

Çatışma Beyanı: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: ÖEG ve KC hastanın endoskopi işlemini gerçekleştirdi. RK, CK ve HO hastanın operasyonlarını gerçekleştirdi ve yazıyı hazırladı. KS ve ZT yazının taslağını oluşturdu. Tüm yazarlar yazının son halini okudu ve onayladı.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur/Onam Formu: Hastanın ebeveynlerinden operasyon öncesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.D. Bilgilendirilmiş Rıza ve Onam Belgesi alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Shah SR, Little DC. Ingestion of foreign bodies. In: Holcomb III GW, Murphy JP, St Peter SD, eds. Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery. 7th ed. Philadelphia: Elsevier. 2019:172-80.
2. Granata A, Gandolfo C, Acierno C, Piazza M, Burgio G, Traina M. Button battery removed from the stomach resulting in a missed aorto-esophageal fistula-a multidisciplinary approach to rescuing a very young patient: a case report. J Med Case Rep. 2018;12(1):318.
3. Bolton SM, Saker M, Bass LM. Button battery and magnet ingestions in the pediatric patient. Curr Opin Pediatr. 2018;30(5):653-9.
4. Kalyanshetkar S, Patil S, Upadhye G. Button battery ingestion-case report and review. J Clin Diagn Res. 2014;8(9):PD01-2.
5. Krom H, Visser M, Hulst JM, Wolters VM, Van den Neucker AM, de Meij T et al. Serious complications after button battery ingestion in children. Eur J Pediatr. 2018;177(7):1063-70.
6. Hofmeyr R, Bester K, Willms A, Hewitson J, Byhahn C. Tracheoesophageal fistula following button battery ingestion in an infant: Airway management considerations. Anaesthetist. 2019;68(11):777-9.
7. Brumbaugh DE, Colson SB, Sandoval JA, Karrer FM, Bealer JF, Litovitz T et al. Management of

- button battery-induced hemorrhage in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(5):585-9.
8. Karabulut R, Turkyilmaz Z, Sonmez K, Basaklar AC. Conservative treatment with octreotide to provide early recovery of children with esophageal perforation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(5):396-400.
9. Rentea RM, St Peter SD. Neonatal and pediatric esophageal perforation. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(2):87-94.
10. Hesketh AJ, Behr CA, Soffer SZ, Hong AR, Glick RD. Neonatal esophageal perforation: Nonoperative management. *J Surg Res.* 2015;198(1):1-6.