

Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences



- 01. Kawasaki Hastalığı Deneyimi
- 02. Nonadenokarsinom Kolorektal Tümörler
- 03. Leptin and Chronic Viral Hepatitis
- 04. Fonksiyonel Nörolojik Semptom Bozukluğunda Bilişsel Davranışçı Tedavi

Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences

● Cilt: 4 ● Sayı: 1 ● Yıl: 2021

ISSN: 2636-851X

Baş Editörler

Bariş Sevinç

Ali Yavuz Karahan

Editör Yardımcıları

Ender Salbaş
Kağan Özkuk

Sertaç Ketenci
Serdar Arslan

Mizanpaj Editörü

Ender Salbaş

Son Okuyucu

Sertaç Ketenci

Temel Bilimler Alan Editörleri

Aynur Çiçekcibaşı

Dâhili Tıp Bilimleri Alan Editörleri

Ali Yavuz Karahan
Sibel Akın

Cerrahi Tıp Bilimleri Alan Editörleri

Ömer Karahan

Diş Hekimliği Alan Editörleri

Aydan Kanlı
Halil Tolga Yüksel

İstatistik Editörleri

Merve Akdede

Danışma Kurulu

Prof. Dr. Çetin Çam
Prof. Dr. Erden Erol Ünlüer
Prof. Dr. İlker Seçkiner
Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir
Prof. Dr. Mine Karagülle
Prof. Dr. Nilay Şahin
Prof. Dr. Suat Şahinler
Doç. Dr. Cüneyt Evren
Doç. Dr. Emine Berrin Yüksel
Doç. Dr. Kıvanç Yalın
Doç. Dr. Murat Çakır

Doç. Dr. Rahşan İlıkçı Sağlam
Doç. Dr. Oğuz Dikbaş
Uz. Dr. Kemal Erol
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Karakoyun
Dr. Öğr. Üyesi Arzu Zeynep Karabay
Dr. Öğr. Üyesi Aynur Karadağ
Dr. Öğr. Üyesi Banu Ordahan
Dr. Öğr. Üyesi Ercan Kaydok
Dr. Öğr. Üyesi Fulya Demircioğlu Güneri
Dr. Öğr. Üyesi Tülin Özkan

Uluslararası Danışma Kurulu

Dejan Ignjatovic
Toplica Stojanovic
Roland Tilz
Evgeny Lyan
Romain Jacques Forestier

Giovanni Mario Pes
Fatma Begüm Forestier
Almagul Kushugulova
N.A. Uvais
Alireza Heidari

● Nisan 2021

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu" nu imzalamaları istenir: " Biz aşağıda imzaları bulunan yazarlar, sunduğumuz makalenin orijinal olduğunu; başka bir dergiye yayınlanmak üzere vermediğini; daha önce yayınlanmadığını; eğer, tümüyle ya da bir bölümü yayınlandı ise yukarıda adı geçen dergide yayınlanabilmesi için gerekli her türlü iznin alındığını ve orijinal telif hakkı devri formu ile birlikte Ege Tıp Bilimleri Dergisi Editörlüğü' ne gönderildiğini garanti ederiz."

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Bilimleri Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm prospektif çalışmalar için, çalışmanın yapıldığı kurumdan Etik Kurul onayı alınmalı ve yazının içinde belirtilmelidir. Olgu sunumlarında; etik ve yasal kurallar gereği, hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, "Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı" cümlesi, makale metninde yer almalıdır.

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Yazı Türleri

Yazılar, elektronik ortamda <http://dergipark.gov.tr/egetbd> adresine gönderilir.

Orijinal makaleler: 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Özet (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu: "Özet, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 15 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup: yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

Makalenin Hazırlanması

Dergide yayımlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır. b) Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen word dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Özet, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Özet) ve İngilizce (Abstract) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Özet ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, Index Medicus'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra et al veya ve ark. yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki Yazılar

Kim CH, Cheon JS, Choi WY, Son KM. The efficacy of mobile application use on recall of surgical risks in nasal bone fracture reduction surgery. Arch Craniofac Surg. 2018; 19: 41-47.

Henüz yayınlanmamış online makale

Kurita GP, Højsted J, Sjøgren P. Tapering off long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain patients: a randomized clinical trial. Eur J Pain. 2018 May 13. doi: 10.1002/ejp.1241.

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap Bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). The Eye. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet Makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web Sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler Ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, pove sc şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İçindekiler

Original Araştırma / Original Investigation		Sayfa
01	Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kawasaki Hastalığı Deneyimi Ankara Keçiören Training and Research Hospital Kawasaki Disease Experience <i>Mesut Koçak, Şeyma Kayalı, Aslı Çelebi Tayfur, Aysun Çaltık Yılmaz, Bahar Büyükkaragöz</i>	1
02	Kolorektal Adenokarsinomu Taklit Eden Nonadenokarsinom Tümörlerin Retrospektif Analizi Retrospective Analysis of Non-adenocarcinoma Tumors Mimicking Colorectal Adenocarcinoma <i>Tayfun Kaya, Ayberk Dursun</i>	8
03	The Importance of Serum Leptin Level in Chronic Viral Hepatitis B and C Kronik Viral Hepatit B ve C'de Serum Leptin Düzeyinin Önemi <i>Arzu Şenol, Zülal Aşçı Toraman</i>	14
04	Fonksiyonel Nörolojik Semptom Bozukluğunda Bilişsel Davranışçı Tedavinin Bilişsel Hatalar Üzerine Etkisi The Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Cognitive Errors in Functional Neurological Symptom Disorder <i>Mehmet Hamdi Örum</i>	20

Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kawasaki Hastalığı Deneyimi

Ankara Keçiören Training and Research Hospital Kawasaki Disease Experience

Mesut Koçak¹ , Şeyma Kayalı² , Aslı Çelebi Tayfur³ , Aysun Çaltık Yılmaz³ , Bahar Büyükkaragöz³ 

¹ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara/Türkiye

² Pediatrik Kardiyoloji Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Ankara/Türkiye

³ Pediatrik Nefroloji Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Kawasaki hastalığı çocukluk çağının en yaygın vaskülitlerinden biridir. Bu çalışmada son 10 yılda pediatri kliniğinde Kawasaki hastalığı tanısı alan hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, 2007-2017 yılları arasında tanı kriterlerine göre Kawasaki hastalığı tanısı almış olan 44 olgunun demografik ve klinik özellikleri, ekokardiyografi bulguları ve laboratuvar bulguları, tedavi ve izlem sonuçları dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya 24 (54%) erkek, 20 (%46) kız olmak üzere toplam 44 olgu dâhil edildi. Tanı esnasında hastaların ortalama yaşı 49,2±31,4 (7-160) aydı. Ortalama ateş süresi 8,1±2,1gün iken ortalama hastane yatış süresi 8,4gün ±2,9 gün olarak tespit edildi. Tanı alan olguların 36 (%81) komplet Kawasaki hastalığı, 8 (%19) hasta inkomplet Kawasaki hastalığı olarak değerlendirildi. Bazı olgularda serum sodyum, albümin ve/veya D vitamini düzeyi düşüklüğü ve/veya steril piyüri saptandı. Olguların hepsine yüksek doz intravenöz immünglobülin (2 g/kg) ve antiinflamatuvar dozda aspirin (80-100 mg/kg/gün) başlandı. İki olguya İVİG sonrası ateşin devam etmesi üzerine tekrarlayan intravenöz immünglobülin infüzyonu verildi. Olguların tamamında klinik ve laboratuvar bulguları tedavi ile düzelişirken yalnızca bir olguda rekürrens gelişti.

SONUÇ: Kawasaki hastalığının erken dönemde tanı alması, bu hastalığa bağlı gelişebilecek ciddi komplikasyonları önleme açısından oldukça önemlidir. Hiponatremi, hipoalbuminemi, artmış serum transaminaz düzeyleri ve/veya steril piyüri varlığının Kawasaki hastalığı tanısını destekleyen laboratuvar bulguları olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Kawasaki Hastalığı, çocukluk çağı, ateş

ABSTRACT

OBJECTIVE: Kawasaki disease is one of the most common vasculitis in childhood. In the study, it was aimed to evaluate Kawasaki disease patients followed at pediatric Clinic during last 10 years.

MATERIALS AND METHODS: Clinical and laboratory findings, cardiac abnormalities detected by echocardiography, treatment and follow-up results of 44 patients with Kawasaki disease diagnosed between 2007-2017 were evaluated retrospectively.

RESULTS: Twenty-four (54%) male and 20 (46%) female patients were included in the study. The mean age at diagnosis was 49.2 ± 31.4 (7-160) months. Mean duration of fever was 8.1 ± 2.1 days. Thirty-six (81%) patients and 8 (19%) patients were diagnosed as complete Kawasaki disease and incomplete Kawasaki disease, respectively. one of the patients had low serum sodium, albumine and/or vitamin D levels, high serum transaminase levels and/or sterile pyuria. All cases were treated with high dose intravenous immunoglobulin (2g/kg) and antiinflammatory dose (80-100mg/kg/day) acetylsalicylic acid. Five patients who remained febrile after the first dose of intravenous immunoglobulin were treated with a second dose of intravenous immunoglobulin (2g/kg). All of the patients recovered clinically and laboratory results were improved. Only one patient had a recurrence of the disease.

CONCLUSION=Early diagnosis of Kawasaki disease is very important in terms of prevention of serious complications. The presence of hyponatremia, hypoalbuminemia, elevated serum transaminase levels and/or sterile pyuria in a patient with fever of unknown origin is suggested to be an important clue for the diagnosis of Kawasaki disease.

Keywords: Kawasaki disease, childhood, fever

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mesut Koçak, MD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Ankara/Türkiye

E-Posta/E-Mail: mesutkocakmd@hotmail.com || Tel: +90 312 356 90 00-2003

Received/Geliş Tarihi: 08.06.2020 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 22.12.2020

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



GİRİŞ

Kawasaki hastalığı (KH), küçük ve orta boy arterleri tutabilen akut inflamasyon ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında edinilmiş kalp hastalıklarının en sık nedenidir (1). Kawasaki hastalığı ilk kez 1967 yılında Japonya'da tanımlanmış olup, 5 günden uzun süren ateş ile birlikte bilateral eksüdatif olmayan konjonktival inflamasyon, orofarengeal müköz membran değişiklikleri, ekstremitelerdeki değişiklikler, polimorf deri döküntüleri, servikal lenfadenopati bulguları ile klinik olarak tanı alan bir hastalıktır (1,2). Kawasaki hastalığı kendi kendini sınırlayan bir hastalık olmakla beraber, tedavi edilmeyen olguların %20-25'inde hastalığın ilk 10 gün içinde İVİG alan hastaların %5'inde koroner arter tutulumu gelişebilmektedir (3). Bazı hastalarda koroner arterlerde dilatasyon, anevrizma, stenoz, ventriküler disfonksiyon ve aritmi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (3,4). Bu komplikasyonların önlenmesi için erken tanı konulması, intravenöz immünglobülin (İVİG) ve yüksek doz asetil salisilik asit (ASA) tedavisinin erken dönemde başlanması önemlidir (5,6).

Kawasaki hastalığı tüm dünyada görülmekle birlikte Japonya ve Asya'da daha sıklıkla görülmektedir; 1967 yılından beri 100.000'den fazla sayıda vaka Japonya'da rapor edilmiştir (6). Ülkemizde ise insidansla ilgili net bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada 2007-2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde KH tanısı alan olguların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi ve izlem sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği'nde 2007-2017 yılları arasında KH tanısı alan 44 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Tipik (komplet) KH tanısı, beş günlük ateş ile birlikte en az dört kriterin (bilateral eksüdatif olmayan konjonktival inflamasyon, lenfadenopati, döküntü, dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, ekstremitte değişiklikleri) varlığına dayanılarak konuldu (1,6). Nedeni açıklanamayan en az 5 gün süren ateşi olmasına rağmen klinik ölçütleri tam olmayan (2 ya da 3 ölçüt varlığı) hastalar ise inkomplet KH olarak kabul edildi (1,6). Olguların, geriye dönük olarak demografik özellikleri, klinik, laboratuvar bulguları,

ekokardiyografi bulguları ve tedavi ve izlem sonuçları incelendi.

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak hazırlandı. Çalışma için Sağlık Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan 08.12.2020 tarih ve 2012-KAEK-15/2196 sayılı ile onay alındı. Çalışma geriye dönük dosya taraması olduğundan hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmadı.

İstatistiksel analiz: Veriler SPSS 15.0 versiyonu kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirmede sadece tanımlayıcı istatistik kullanıldı ve değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

Çalışmaya 24 (%54) erkek, 20 (%46) kız olmak üzere toplam 44 olgu dahil edildi. Hastaların tanı esnasında ortalama yaşı $49,2 \pm 31,4$ (7-160) ay idi. Bir yaşından küçük hasta sayısı 9 (20), 1-5 yaş aralığında olan hasta sayısı 19 (%43), 5 yaşından büyük olan hasta sayısı 14 (%32) idi. Tanı alan olguların, 36'sı (%81) komplet KH, 8'i (%19) inkomplet KH olarak değerlendirildi. Hastaların en çok ilkbahar ve sonbahar aylarında hastaneye başvurdukları saptandı.

Hastaların tümünde 5 günden uzun süren ateş bulgusu mevcuttu; ateşin devam ettiği süre ortalama $8,1 \pm 2,1$ gün olarak bulundu. Hastalarda diğer saptanan klinik bulgular sıklık sırasına göre oral mukoza lezyonları (n=40, %89), konjonktivit (n=38, %88), lenfadenopati (n=37, %86), döküntü (n=36, %81) ve ekstremitte bulguları (n=33, %75) idi (Tablo 1). Laboratuvar bulguları incelendiğinde 15 (%34) hastada anemi, 42 (%95) hastada lökositoz ve 30 (%68) hastada trombositoz saptandı (Tablo 2).

Tablo 1: Kawasaki Hastalığı tanısı alan hastaların klinik bulguları

Klinik bulgu	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Ateş	44	100
Konjonktivit	38	88
Lenfadenopati	37	86
Döküntü	36	81
Oral lezyonlar	40	89
Ekstremitte bulguları	33	75

Üç hastaya hemogloblin (Hb) düzeyinin <7 g/dl olması ve kalp yetmezliği bulgularının olması nedeni ile eritrosit süspansiyonu verildi. Üç hastanın trombosit sayısı $>1.000.000/mm^3$ idi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi hastaların tümünde yüksek

bulundu. On iki (%27) hastada hiponatremi, 20 (%45) hastada piyüri tespit edildi. Ferritin düzeyi 16(%36) hastada düşük, 9 hastada normal ve 19 (%40) hastada yüksek bulundu. Hastaların 1'i dışında tümünde ferritin düzeyi <1000 ng/mL idi. D vitamini düzeyi bakılmış 21 hastanın 15'inde (%71) D vitamini düzeyi düşük bulundu. Karaciğer enzimleri (alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz) düzeyleri hastaların 18'inde (%40) yüksek saptandı (Tablo 2). On dört (%32) hastada abdominal ultrasonografide (USG) hepatomegali bulundu. Hastaların 5'inde (%11) albümin düzeyi <2,1 g/dl idi ve 2 hastada yaygın ödem ve proteinüri saptandı. Hipoalbüminemisi olan hastaların tümünde KH tedavisi sonrası albümin düzeylerinin normal değerlere döndüğü gözlemlendi.

Tablo 2: Kawasaki Hastalığı tanısı alan ve anormal laboratuvar bulguları olan hastaların oranı

Laboratuvar bulguları	Hasta sayısı (n)	Oran (%)	Ort±SD (Maks-Min)
Hemoglobin ↓ (g/dL)	15	34	10,1±2,1 (6,8-13,1)
Beyaz küre ↑ (×10 ³ /μL)	42	95	16,2±5,4 (12,2-18,4)
Trombositoz (×10 ³ /μL)	30	68	601±250 (239-1150)
CRP ↑ (mg/dL)	44	100	7,8±4,7 (1-19)
Sedimentasyon hızı ↑ (mm/sa)	44	100	60,9±26,4 (32-120)
ALT ↑ (U/L)	18	40	76,6±60,5 (18-265)
AST ↑ (U/L)	18	40	68,3±53 (16-236)
Hiponatremi (mEq/dL)	11	27	135,9±8,98 (118-148)
Hipoalbüminemi	5	11	
D vitamini ↓	9	50	17,47±11,14
Ferritin ↓ (ng/mL)	16	36	215,2±27,7
Steril piyüri	20	45	8±5

Ort±SD : Ortalama artı eksi standart sapma, ↓: düşüklüğü, ↑: yüksekliği, CRP: C Reaktif Protein, ALT: alanin amino transferaz, AST: aspartat amino transferaz

Elektrokardiyografi (EKG) değerlendirmesinde 8 (%18) hastada 1. derece dal bloğu ve hafif ST yükselmesi mevcuttu. Ekokardiyografi ile değerlendirmede subakut dönemde 9 (%21) hastada koroner arterlerde genişleme tespit edildi. Koroner arter genişlemesi tespit edilen hastaların 6'sı (%66) <5 yaş idi ve 6'sında (%66) inkomplet KH bulguları mevcuttu. Ekokardiyografi ile incelemede 5 (%11) hastada miyokardit, 3 hastada plevral efüzyon, 2 hastada kalp yetmezliği bulguları tespit edildi.

İntravenöz immünglobülin tedavisi başlama zamanı ile ateşin başladığı zaman arasında geçen süre ortalama 7,1

±1,3 gün bulundu. Kawasaki hastalığı tanısı alan hastaların tümüne yüksek doz İVİG (2gr/kg/gün) ve antiinflamatuvar dozda (80-100mg/kg) ASA verildi. Ateş düştükten 48-72 saat sonra asetil salisilik asit dozu anti agregan doza (3-5 mg/kg/gün) inildi. Altı-sekiz hafta sonra yapılan EKO incelemesinde koroner arter dilatasyonu saptanmayan hastalarda tedavi kesildi. Akut faz reaktanları düzeylerinin ortalama 4,2±1,8 hafta sonra normal düzeylere döndüğü gözlemlendi. Bir hastaya trombosit sayısının yüksek olması (>1.000.000) ve koroner arterlerde sağ ve sol daldaki dilatasyon olması nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. İntravenöz immünglobülin tedavisi sonrası ateşin devam etmesi nedeni ile 5 hastaya 2. kez yüksek doz İVİG tedavisi (2 g/kg/gün) uygulandı. İntravenöz immünglobülin tedavisine dirençli olan bir hastaya yüksek doz metil prednizolon tedavisi (10 mg/kg/gün, 3 gün) verildi ve aynı hastada klinik iyileşme sonrası rekürrens izlendi. Kawasaki hastalığı rekürrensi tek doz İVİG (2 g/kg/doz) ve antiinflamatuvar dozda asetil salisilik asit tedavisi ile kontrol altına alındı.

TARTIŞMA

Kawasaki hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyon, çevre ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (1,6). Hastalığın Doğu Asya bölgesinde yüksek insidansı ve bazı olguların aile öyküsünde kümelenme göstermesi nedeni ile hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin etkisinin önemli olduğu düşünülmekte ve genetik çalışmalar halen devam etmektedir (7). Tanı koydurucu laboratuvar testlerinin olmaması nedeni ile KH'nin tanısı klinik kriterlere göre konulmaktadır. Klinik bulgular hastalığın genellikle ilk haftasında gelişmekle birlikte özellikle 6 aydan küçük bebeklerde ateş, huzursuzluk veya letarji başlangıç bulguları olabilir (1,6). Beş günden uzun süren ateş KH'nin en sık gözlenen bulgusu olmakla birlikte hastaların %90'ında dudaklarda ve oral mukozada değişiklikler, %70-90'ında polimorf döküntü, %50-85'inde ekstremitelerde değişiklikleri, >%75'inde oküler değişiklikler ve %25-70'inde servikal lenfadenopati gelişebilmektedir (1,6,8). Ateş yüksektir (>39°C- 40°C) ve remittandır. Tedavi edilmediğinde ateş 1-3 hafta sürer. İVİG tedavisinden sonra ateşin 36 saat içinde düşmesi beklenir, ateş devam ediyorsa İVİG direnci düşünülür (5,6). İlk yüksek doz İVİG tedavisi sonrası hastaların %10-38,3'ünde ateş persistan olmakta veya tekrarlamaktadır (5,6,9). Çalışmamızda hastalarda kaydedilen semptom ve

bulguların yoğunluğu literatür bilgileri ile uyumlu bulundu. İVİG direnci oranı %11 olarak saptandı.

Kawasaki hastalığı genellikle 5 yaşından küçük çocukları etkilemektedir ve erkeklerde kızlara göre 1,5 kat daha sık saptanmaktadır (1,6). Kawasaki hastalığının adölesanlarda daha çok inkomplet formda izlendiği ve lenfadenopati ve koroner arter dilatasyon bulgularının daha sık saptandığı bildirilmektedir (10). Çalışmamızda KH hastalarının yaş ortalaması $49,2 \pm 31,4$ (7-160) aydı ve erkek çocuk sayısı kız çocuklara göre daha fazla idi (erkek/kız=1,2). Sadece 1 hasta adölesan yaş döneminde idi ve inkomplet KH tanısı ile tedavi edildi. Başvurudaki EKO değerlendirmesinde sağ koroner arterde dilatasyon saptandı.

Kawasaki hastalığının mevsimsel görülme sıklığı birçok ülkede ve yaş gruplarında farklılıklar göstermektedir. Bu mevsimsel farklılığın enfeksiyon ajanları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Japonya'da KH'nin en sık gözlemlendiği ay Ocak olurken, yaz aylarında sıklık azalmaktadır (6,10). Bizim çalışmamızda hastalığın ilkbahar ve sonbahar mevsiminde (%59) daha sık olduğu gözlemlendi.

Japonya'da KH tanısı ile izlenen 242 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %10'unun inkomplet KH olduğu saptanmış ve bu 25 hastanın 17'sinin ikiden az klinik tanı kriterine sahip olduğu belirtilmiştir (11). Altı aydan küçük hastalarda inkomplet KH tanı insidansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1,6). Yine 44 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada inkomplet KH oranı bebeklerde %45 (5/11), daha büyük çocuklarda %12 (4/33) olarak bulunmuştur (12). Ülkemizden yapılan çalışmalarda bu oran farklı iki çalışmada %16.6 ve %41,4 olarak bildirilmiştir (13,14). Çalışmamızda inkomplet KH sıklığı %19 olarak bulundu. Bu oranın yüksekliğinin, pediatri eğitiminde nedeni bilinmeyen ateş olgularının ayırıcı tanısında KH'nin önemle vurgulanmasına ve bu hastalık konusunda farkındalığın artmasına bağlı olduğu düşünüldü. Laboratuvar incelemeler, KH tanısını desteklenmesine, ayırıcı tanı yapılmasına ve inflamasyonun şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur. İmmatür ve matür granülositlerin çoğunluğunu oluşturduğu lökositoz, normokromik normositer anemi, artmış akut faz proteinleri, akut faz KH'nin karakteristik laboratuvar bulgularıdır (6). İVİG tedavisi sedimantasyon hızını yükseltebilir ancak akut inflamasyonun baskılanması ile birlikte CRP düzeyi düşmesi beklenir, bu nedenle hastalarda CRP düzeyinin takibi daha önemlidir. Diğer bir akut faz reaktanı olan ferritin, KH'de

yükselmekle birlikte >5000 ng/ml değerler akla Makrofaj Aktivasyon Sendromu tanısını getirmelidir (6). Çalışmamızda hastaların tümünde sedimantasyon hızı ve CRP düzeyi yüksekliği, %40'ında ferritin yüksekliği saptandı. Akut inflamasyon durumunda sitokinlerin etkisi ile karaciğerde yapımı artan ferritinin serum düzeyi yükselir (15). Bir çalışmada İVİG direnci olan hastaların daha yüksek serum ferritin düzeyleri olduğu saptanmıştır (16). İVİG direnci olan 5 hastamızın da serum ferritin düzeyi yüksek bulunmuştur. Ferritin yüksekliğinin tüm hastalarda saptanmayışının ve hatta bazı hastalarda düşük bulunmasının nedeni, ferritin düzeyi takibi ile ilgili tetkiklerin bir kısmının inflamasyonun baskılandığı dönemde alınması olabilir.

Anemi KH'de sık gözlenen bir bulgudur; inflamasyon ilişkili olarak veya İVİG tedavisi almış hastalarda otoimmün hemolitik anemi nedeni ile gelişmektedir (1,6). İnflamasyon durumunda karaciğerde üretimi artan hepsidin proteini, demirin duodonal absorpsiyonunu, makrofajlardan salınımını ve hepatositlerden salınımını inhibe ederek demirin plazmaya geçişini azaltmaktadır. KH olan hastalarda akut fazda serum hepsidin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (17). Çalışmamızda hastaların %34'ünde anemi saptandı ve 3 hastaya eritrosit transfüzyonu uygulandı. Anemisi olan hastaların tümünde aneminin, akut faz reaktanlarının ve ferritin düzeyinin yüksek bulunması nedeni ile inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hiçbir hastada hepsidin düzeyi çalışılmadı. Ciddi anemisi olan hastalarda otoimmün hemolitik anemi tanısına yönelik tetkikler yapılmadığı gözlemlendi. Ancak eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sonrasında kontrol hemoglobin değerlerinde düşme olmaması, bu hastalarda aneminin otoimmün hemoliz nedeni ile oluşmadığını düşündürdü.

Trombositoz subakut fazda gelişir ve ciddi hastalığı olan çocuklarda $1.000.000/mm^3$ 'e ulaşabilir. Bazı çalışmalarda trombositoz derecesinin koroner arter değişiklikleri riski ile korelasyon gösterdiği, trombositlerin aktive olarak tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir (18). Kawasaki hastalığı tanısı konulduğu dönemde trombositopenisi olan hastalarda koroner arter dilatasyonu riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6,18). Çalışmamızda hastaların 30'unda (%72) trombositoz saptandı. Koroner arter dilatasyonu saptanan hastaların tümünde trombositoz mevcuttu ve trombosit sayısı $>1,000,000/mm^3$ olan 3 hastanın birinde koroner arter dilatasyonu mevcuttu.

Kawasaki hastalığında İVİG öncesi akut fazda hiponatremi görülme sıklığı %40-50 oranında bildirilmiştir (6,19). Hiponatremi özellikle ciddi inflamasyonu olan hastalarda oluşmaktadır. Kawasaki hastalığında hiponatremi etiyopatogenezinde hiponatremik dehidratasyon, aşırı sıvı kaybına derecesine göre rölatif hipoozmolar sıvı desteği verilmesi, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu, beyin natriüretik peptitlerin salınımına ikincil natriürez ve renal tuz kaybı suçlanmaktadır (19). Çalışmamızda hastaların %27'sinde hiponatremi saptanmıştır; hastaların hiçbirinde semptomatik hiponatremi gözlenmemiştir.

Kawasaki hastalığında hastaların %40-60'ında serum transaminaz düzeyleri ve gama glutamil transpeptidaz düzeyi hafif veya orta derecede artabilir, hastaların %10'unda hafif düzeyde hiperbilirübinemi gelişebilir. Kolestatik hepatit, safra kesesi hidropsu ve diyare KH'de gözlenebilen diğer gastrointestinal bulgulardır (6,20). İnflamatuvar mediatörlerin, enfeksiyöz ajanların, ilaç yan etkilerinin ve/veya karaciğerde oluşan konjesyonun karaciğer fonksiyon bozukluğunun ana nedenleri olarak düşünülmektedir (20). Anormal karaciğer fonksiyonlarının devam eden ciddi inflamasyonun bulgusu olduğu ve İVİG direnci ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (20,21). Çalışmamızda hastaların %40'ında hafif ve orta düzeyde ALT ve AST yüksekliği ve %32'sinde hepatomegali tespit edildi. İntravenöz immünglobülin direnci olan 2 hastamızın da ALT ve AST düzeyleri orta derecede yüksek bulundu.

Hipoalbuminemi ciddi ve uzamış akut hastalık bulgusudur (6) ve metaanalizlerde hypoalbumineminin koroner arter dilatasyonu gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir (6,20,21). Hypoalbumineminin sistemik inflamasyon nedeni ile karaciğerde albumin yapımında azalma ve sistemik vaskülit nedeni ile kapiller permeabilitedeki artış nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir (20). Çalışmamızda hastaların %11'inde (n=5) hypoalbuminemi saptandı ve bu hastaların 3'ünde koroner arter dilatasyon bulgusu mevcuttu.

D vitamini immün sistemi regülasyonunda önemli role sahiptir. D vitamini eksikliğinin birçok otoimmün ve kronik hastalığın gelişiminde risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (22). Çalışmamızda D vitamini ölçülen 21 KH'si olan hastanın %70'inde D vitamini düşük bulundu. Benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı çocukların kontrol grubunu oluşturduğu vaka kontrol çalışmalarında özellikle KH'si ve

koroner arter dilatasyonu/anevrizması olan çocuklarda D vitamini daha düşük bulunduğu ve D vitamini düzeylerinin akut faz reaktanları düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (23). Düşük D vitamini düzeylerinin kronik vasküler anormalliklerin şiddetine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (24).

İdrar analizinde %30-80 hastada steril piyüri saptanmaktadır (1,6,25). Piyürinin hastalığın akut döneminde üretra ve/veya böbrekte oluşan hafif ve subklinik düzeyde oluşan hasar sonucu geliştiği düşünülmektedir (25). Piyürinin özellikle ≤1 yaşında olan ve daha şiddetli inflamatuvar reaksiyon gösteren hastalarda gözlemlendiği düşünülmektedir (6,25). Bununla beraber steril piyürinin koroner arter anevrizması gelişimiyle net ilişkisi gösterilememiştir (26). Bizim çalışmamızda da hastaların 20'sinde (%45) piyüri saptandı; steril piyürisi olan hastaların tümünde akut faz reaktanı düzeyleri yüksek bulundu.

Kawasaki hastalığında perikard, miyokard, endokard, kalp kapakları ve koroner arterler etkilenebilir. Kalp kapak tutulumu (özellikle mitral kapak) hastaların %25'inde gelişmektedir. Miyokard tutulumu ve sol ventrikül disfonksiyonu tanı anında hastaların %20'sinde saptanmaktadır ve koroner arter dilatasyonu ile birlikte. Hastaların %5'inde hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps gelişebilir. Akut fazda ilk başta proksimal segmentte başlayan ve sonrasında distale ilerleyebilen dilatasyon veya çok sayıda ve çapta anevrizmalar saptanabilir. Hastaların çoğunda dilatasyon 4-8 haftada düzelir (3,4,6). Çalışmamızda koroner arter dilatasyonu hastaların %20,4'sinde koroner arter dilatasyonu, %11'inde miyokard tutulumu gözlemlendi ve inkomplet KH teşhisi konulan hastalarda koroner arter bulgusu daha fazla idi.

İntravenöz immünglobulinin etki mekanizması halen araştırma konusudur. Enfeksiyöz ajanların, süper antijenlerin ve patojenik otoantikörlerin nötralizasyonunu, tümör nekroz faktör alfanın supresyonunu, inflamatuvar sitokin salınımının inhibisyonunu ve/veya T ve B hücre fonksiyonlarının modülasyonunu sağlayarak etki gösterdiği düşünülmektedir (27). Kawasaki hastalığı olan hastaların %10-20'si İVİG rezistansı göstermektedir (9). Çalışmamızda İVİG direnci olan 2 hastaya 2. kez yüksek doz İVİG tedavisi verildi. İntravenöz immünglobülin ile klinik düzelleme sağlanamayan 1 hastaya yüksek doz metil prednizolon tedavisi uygulandı. İntravenöz immünglobülin direncinin immünojenik temeli bilinmemekle birlikte, Fc gamma

reseptör polimorfizmi gibi alıcının genetik faktörlerin IVİG tedavisine cevabı belirleyen ana faktörler olduğu düşünülmektedir (9).

Japonya sürveys verilerinde rekürrens oranı %3,5 iken, ABD’de bu oran Asya ve Pasifik kökenlilerde %3,5, beyaz ırkta %1,7 olarak belirtilmiştir. Hastaların %1’inde aile öyküsü mevcuttur (28). Çalışmamızda izlemde sadece 1 hastada rekürrens gözlemlendi. Hastaların hiçbirinin aile öyküsünde KH mevcut değildi.

Çalışmamızın en önemli limitasyonları retrospektif olması, sağlıklı kontrol grubunun olmaması ve hasta sayısının düşük olmasıdır. Yine çalışmanın retrospektif karakteri nedeni ile bazı tetkiklerin hastalığın yoğun inflamasyon döneminde çalışılıp çalışılmadığı net olarak anlaşılamamıştır. Daha fazla sayıda hastanın ve kontrol olgularının dahil edildiği ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile izlenen olgularda KH ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İnkomplet KH olan çocuklarda tanı ve tedavide gecikme koroner arter tutulum riskini artırmaktadır. Laboratuvar incelemelerinde akut faz reaktanları, serum sodyum düzeyi, albümin düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki sonuçlarındaki anormalliklerin inkomplet KH tanısını düşündürerek ipuçları olabileceği düşünülmüştür.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır (08.12.2020 tarih ve 2012-KAEK-15/2196).

Ethics committee approval had been taken (08.12.2020 2012-KAEK-15/2196).

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB dizaynı; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB Literatür taraması; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB verilerin toplanması ve işlenmesi; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB istatistik; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB yazım aşaması; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB

Author contribution status; The concept of the study; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB design; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB literature review; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB collecting and processing data; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB statistics; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB writing phase; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/eggetbd.744974>

KAYNAKLAR

1. Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki Disease: A Clinician's Update. *Int J Pediatr* 2013;2013:645391. doi: 10.1155/2013/645391
2. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Clinical observation of 50 patients. *Jpn J Allergy* 1967;16: 178-222
3. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1,100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7:3-9
4. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease: 10-21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94:1379-85
5. de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative, *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:672-82
6. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927-99
7. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21:26-30.
8. Ozdemir H, Ciftçi E, Tapisiz A, Ince E, Tutar E, Atalay S, Dogru U. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey.
9. *J Trop Pediatr* 2010;56:260-2
10. Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:117-21
11. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan=results of the 2007-2008 nationwide survey. *J Epidemiol* 2010; 20:302-307
12. Fukushige J, Takahashi N, Ueda Y, Ueda K. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1994; 83:1057-60
13. Yeom JS, Woo HO, Park JS, et al. Kawasaki disease in infants. *Korean J Pediatr* 2013; 56:377-82
14. Binnetoğlu K, Kuşdal Y, Altun G, Babaoğlu K. Kocaeli Bölgesinde Kawasaki hastalığı tanısı alan 24 hastanın klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Enf Derg* 2010;4: 71-5.
15. Ergüven M, Yasa O, Kral A, Bulut Ö. Kawasaki hastalığı tanısı almış hastalarımızda epidemiyolojik, klinik, laboratuvar, prognostik özelliklerinin ve ekokardiyografik bulgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2010;10:86-9.
16. Tsuji Y, Miller LL, Miller SC, Torti SV, Torti FM. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-alpha regulate transferrin receptor in human diploid fibroblasts. Relationship to the induction of ferritin heavy chain. *J Biol Chem*. 1991;266:7257-61
17. Yamamoto N, Sato K, Hoshina T, Kojiro M, Kusuhara K. Utility of ferritin as a predictor of the patients with Kawasaki

disease refractory to intravenous immunoglobulin therapy. *Mod Rheumatol* 2015;25:898-902

18. Kuo H.C., Yang Y.L., Chuang J.H., Tiao M.M., Yu H.R., Huang L.T., Yang K.D., Chang W.C., Lee C.P., Huang Y.H. Inflammation-induced hepcidin is associated with the development of anemia and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *J Clin Immunol* 2012;32:746-52

19. Arora K, Guleria S, Jindal AK, Rawat A, Singh S. Platelets in Kawasaki disease: Is this only a numbers game or something beyond? *Genes Dis.* 2019;7:62-6

20. Tsuji S. Significance of hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2020;62:307.

21. Mammadov G, Liu HH, Chen WX, et al. Hepatic dysfunction secondary to Kawasaki disease: characteristics, etiology and predictive role in coronary artery abnormalities. *Clin Exp Med* 2020;20:21-30.

22. Liu L, Yin W, Wang R, Sun D, He X, Ding Y. The prognostic role of abnormal liver function in IVIG unresponsiveness in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2016;65:161-8

23. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:1061-94

24. Stagi S, Rigante D, Lepri G, Matucci Cerinic M, Falcini F. Severe vitamin D deficiency in patients with Kawasaki disease: A potential role in the risk to develop heart vascular abnormalities? *Clin Rheumatol* 2016;35:1865-72

25. Syal SK, Kapoor A, Bhatia E et al (2012) Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and endothelial dysfunction=observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *J Invasive Cardiol* 2012;24:385-9

26. Watanabe T, Abe Y, Sato S, et al. Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney. *Pediatr Nephrol* 2007;22: 987-991

27. Sepahi MA, Miri R, Ahmadi HT. Association of sterile pyuria and coronary artery aneurysm in Kawasaki syndrome. *Acta Med Iran* 2011;49:606-11

28. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol.* 2017;29(11):491-498

29. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front Pediatr* 2018;6:374. doi: 10.3389/fped.2018.00374. eCollection 2018

Kolorektal Adenokarsinomu Taklit Eden Nonadenokarsinom Tümörlerin Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of Non-adenocarcinoma Tumors Mimicking Colorectal Adenocarcinoma

Tayfun Kaya¹ , Ayberk Dursun¹ 

¹ Genel Cerrahi Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Kolorektal tümör (KRT) nedeniyle ameliyat edilen hastalarda en sık görülen patoloji adenokanserdir. Nonadenokarsinom KRT'ler nadirdir ve bu nedenle adenokarsinom dışı KRT'le ilgili veriler kısıtlıdır. Kliniğimizdeki nonadenokarsinom KRT'le ilgili verileri sunarak literatüre katkı sunmayı amaçlıyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde 01.01.2010 - 01.01.2020 tarihleri arasında KRT nedeniyle elektif olarak ameliyat edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Histopatolojik olarak adenokarsinom dışı tümör tanısı konan hastalar kaydedildi.

BULGULAR: KRT nedeniyle elektif olarak ameliyat edilen toplam 798 hasta arasından adenokarsinom dışı patolojik tanısı olan 18 hasta (%2,25) çalışmaya alındı. Dokuz hasta (%50) kadını ve ortalama yaş 52,8±10,1 idi. En sık patolojik tanı, 7 hastada (%38,9) nöroendokrin tümör ve 4 hastada (%22,2) lenfomaydı. İki hasta (%11,1) malign melanom ve lipom mevcuttu. Schwannoma, granüler tümör ve endometriozis diğer tanılardı. Hastalarda mortalite gelişmedi. Ortalama yatış süresi 7,44±3,73 gündü. Tümörler en sık rektuma (%33,3) lokalizeydi. On iki hastada (%66,6) 12 ve üzerinde lenf nodu eksize edildi. Tüm hastalarda cerrahi sınırlar salimdi. Ameliyat öncesi histopatolojik tanı sadece 9 hastaya (%50) konabildi.

SONUÇ: Nonadenokarsinom KRT'ler adenokarsinoma göre daha genç yaşlarda görülen, erkek dominansı olmayan, ameliyat öncesi tanı oranı düşük nadir tümörlerdir. Kolorektal cerrahlar, ameliyat öncesi tanı konulamayan, atipik özellikleri olan tümöral kitlelerde adenokarsinom dışı tümörleri akılda tutmalıdır. Tanı ve tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşım önemlidir.

Anahtar Kelimeler: kolorektal kanser, kolorektal tümörler, adenokarsinom, nöroendokrin tümör, kolonik lenfoma

ABSTRACT

OBJECTIVE: Adenocarcinoma is the most common pathology in patients operated on for colorectal tumor (CRT). Non-adenocarcinoma CRTs are rare and therefore data on non-adenocarcinoma CRT are limited. We aim to contribute to the literature by presenting data on non-adenocarcinoma CRT in our clinic.

MATERIALS AND METHODS: Patients who underwent elective surgery due to CRC in our clinic between 01.01.2010 and 01.01.2020 were retrospectively screened. Patients who were diagnosed histopathologically as non-adenocarcinoma tumor were recorded.

RESULTS: Eighteen patients (2.25%) with a pathological diagnosis other than adenocarcinoma among 798 patients who were operated electively for CRC were included in the study. Nine patients were female (50%) and the mean age was 52.8±10.1. The most common pathological diagnosis was neuroendocrine tumor in 7 patients (38.9%) and lymphoma in 4 patients (22.2%). Two patients (11.1%) had malignant melanoma and lipoma. Schwannoma, granular tumor, and endometriosis were other diagnoses. No mortality developed in the patients. Mean hospital stay was 7.44±3.73 days. Tumors were most frequently localized to rectum (%33.3). In 12 patients (66.6%), 12 or more lymph nodes were excised. Surgical margins were safe in all patients. Preoperative histopathological diagnosis could only be made in 9 patients (50%).

CONCLUSION: Non-adenocarcinoma CRT are rare tumors that are seen at younger ages than adenocarcinomas, do not have male dominance and have a low preoperative diagnosis rate. Colorectal surgeons should keep in mind non-adenocarcinoma tumors in tumoral masses with atypical features that cannot be diagnosed before surgery. Multidisciplinary approach is important in the diagnosis and treatment process.

Keywords: colorectal cancer, colorectal tumors, adenocarcinoma, neuroendocrine tumor, colonic lymphoma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Tayfun Kaya, MD, S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Güney Mahallesi, 1140/1. Sk. No:1, 35180 Yenişehir/Konak/İzmir/Türkiye

E-Posta/E-Mail: kayatayfun@yahoo.com || Tel: +90 506 509 4578

Received/Geliş Tarihi: 28.10.2020 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 29.12.2020

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık teşhis edilen dördüncü kanserdir ve kansere bağlı ölümlerinin en sık ikinci nedenidir (1). Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2014 yılı verilerine göre, KRK'ler kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Erkeklerde yüz binde 22.8 ve kadınlarda ise yüz binde 13.8 sıklığında meydana gelir (2). Histopatolojik olarak en sık görülen alt tipi adenokarsinomdur. Nonadenokarsinom kolorektal tümörler (KRT) ise son derece nadir görülmektedir. Kore Ulusal Kanser Kayıt Merkezinin verileri kullanarak yapılan, 267.142 hastanın dahil edildiği bir çalışmada nonadenokarsinom KRT'lerin oranı %5,43'tür (3). Literatür incelendiğinde geniş hasta serilerini içeren veriler kısıtlıdır. Günümüzde erken tanı oranlarının artmasıyla beraber KRK'ye bağlı ameliyatlarda artışta, buna bağlı olarak da daha fazla nonadenokarsinom tümör tanısı almaktadır. Tek merkezde ameliyat edilen, nonadenokarsinom kolorektal tümörü olan 18 hastanın verileri literatür eşliğinde sunuluyor.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniğinde, 01.01.2010 ve 01.01.2020 tarihleri arasında KRT nedeniyle elektif olarak ameliyat edilen hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Histopatolojik olarak nonadenokarsinom tümör tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Acil nedenlerle ameliyat edilenler, 18 yaş altı hastalar ve elektronik ortamda verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik özellikleri, ameliyat öncesi karsinoembriyjenik antijen (CEA) değeri, ortalama hastane yatış süresi, gelişen mortalite ve morbidite, tümörün lokalizasyonu ve boyutu, uygulanan cerrahi prosedür, tümörün histopatolojik tipi, tümörün patolojik T evresi, eksize edilen toplam ve metastatik lenf nodu sayısı gibi veriler kaydedildi. Çalışmanın yerel etik kurul onayı; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.10.2020 tarih ve 2020/12-29 karar numarası ile alınmıştır.

BULGULAR

Elektif KRT ameliyatı uygulanan 798 hastanın, 18'inde (%2,25) adenokarsinom dışı tümör vardı. Cinsiyete göre dağılımda fark yoktu ve hastaların 9'u erkek (%50), 9'u kadındı (%50). İleri yaşta görülen adenokarsinomların

aksine, nonadenokarsinomların ortalama görülme yaşı 52,8'di (33-70) ve hastaların 8'i (%44,4) 50 yaşın altındaydı. Tümör lokalizasyonları incelendiğinde, en sık sırasıyla 6 hastada (%33,3) rektumda ve 4 hastada (%22,2) çıkan kolonda tümör mevcuttu (Tablo 1). Histopatolojik tiplere göre, en sık görülen nonadenokarsinom tümör tipi 7 hastada saptanan nöroendokrin tümördü (NET) (Tablo 2).

Tablo 1. Tümör Lokalizasyonları

Yerleşim Yeri	Toplam hasta sayısı	%
Rektum	6	33,3
Çıkan kolon	4	22,2
Çekum	2	11,1
Sigmoid kolon	2	11,1
Transvers kolon	1	5,55
İnen kolon	1	5,55
Apendiks	1	5,55
Multipl yerleşim	1	5,55
Toplam	18	100

Tablo 2. Histopatolojik alt tiplerin dağılımı, cinsiyet ve lokalizasyon verileri

Histopatolojik Alt Tipler	n	n %	Cinsiyet		En sık lokalizasyon	n
			K	E		
Nöroendokrin TM	7	38,9	5	2	Rektum	4
Lenfoma	4	22,2	0	4	Çıkan kolon	2
Lipom	2	11,1	2	2	Sigmoid kolon	1
					Transvers kolon	1
Malign Melanom	2	11,1	2	0	Rektum	2
Schwannoma	1	5,55	1	0	Çekum	1
Endometriozis	1	5,55	1	0	Sigmoid kolon	1
Granüler Hücreli TM	1	5,55	0	1	Multipl yerleşim	1
Toplam	18	100	9	9		

n: Toplam hasta sayısı, K: kadın E: erkek TM: tümör

NET, bu 7 hastanın 4'ünde (%57,1) rektumda, 2'sinde çıkan kolonda ve 1'inde appendikste yerleşmişti. NET görülen hastaların ortalama yaşı 53,2 idi ve bu hastaların 5'i kadındı. NET'lerin örneklerinin patolojik evrelemesi incelendiğinde 2 hastada grade 2, 5 hastada grade 3 tümör mevcuttu. İkinci en sık nonadenokarsinom tümör tipi lenfomaydı ve 4 hastada (%22,2) saptandı. Bu hastaların 3'ünde tümör çıkan kolon yerleşmişti. Şekil 1'de çekum yerleşimli kolonik lenfoma hastasına ait bilgisayarlı tomografi görüntüsü verilmiştir. Lenfoma saptanan tüm hastalar erkekti ve lenfoma hastalarının ortalama yaşı 44,7±11,2 idi. İki kadın hastaya malign melanom, 2 erkek hastaya da lipom tanısı kondu. Sigmoid kolonda lipom olgusuna ait bilgisayarlı tomografi görüntüsü Şekil 2'dedir. Çalışmamızdaki diğer nonadenokarsinom tümörler ise endometriozis,

schwannoma ve granüler hücreli tümördü ve 1'er hastada görüldüler. NET tanılı hastanın histopatolojik görüntüsü Şekil 3'te verilmiştir.

Şekil 1. Çekum yerleşimli kolonik lenfoma, bilgisayarlı tomografi, aksiyel kesit (kırmızı ok)

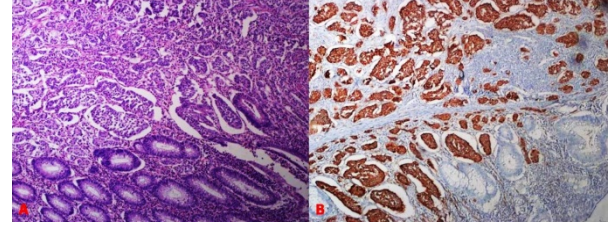


Ameliyat öncesinde hastaların yarısına tanı konulabildi. NET tanılı 7 hastanın 3'ü, lenfoma tanılı 4 hastanın 3'ü, kolorektal lipom tanılı 2 hasta tanı konulamayan grupta idi. Malign melanomlu iki hastaya kolonoskopik biyopsi ile ameliyat öncesi histopatolojik tanı konulmuştu (Şekil 4). Sayı olarak 12 ve üzerinde lenf nodu diseke edilen hasta sayısı; 12 idi (%66,6). Ameliyat öncesinde tanı konulan ve konulamayan hastalar kıyaslandığında, her iki grupta da 12 ve üzerinde lenf nodu diseke edilen hastaların sayısı eşittir. Nihai patoloji raporları incelendiğinde; lenf nodu diseksiyonu yapılan 6 NET tanılı hastanın 5'inde (%83,3), lenfoma tanılı 4 hastanın 2'sinde (%50), malign melanoma tanılı 2 hastanın 2'sinde (%100) lenf nodlarında metastaz saptandığı görüldü. Tüm hastaların ortalama tümör boyutu; 6,47±4,08 cm'dir. Patolojik incelemede sonucunda hastalarda cerrahi sınırlar salimdi ve hiçbir hastaya ek rezeksiyon gereksinimi olmadı.

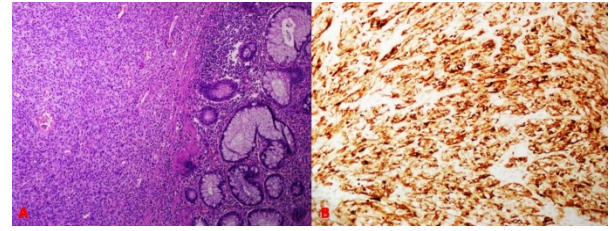
Şekil 2. Sigmoid kolon yerleşimli kolonik lipom, bilgisayarlı tomografi, koronal kesit (kırmızı ok)



Şekil 3. Nöroendokrin tümöre (NET) ait histopatolojik mikroskop görüntüsü. **A.** Kolon mukozasında solid yuvalanma gösteren monoton tümör hücreleri (HE, 10x) **B.** NET hücrelerinde yaygın sinaptofizin pozitifliği (DAB, 10x)



Şekil 4. Malign melanom (MM) ait histopatolojik mikroskop görüntüsü. **A.** Kolon mukozası altında pleomorfik tümör hücreleri (HE, 10x) **B.** MM hücrelerinde HMB45 pozitifliği (DAB, 20x)



Morbidite olarak hastalarda en sık sırasıyla; 3 hastada (%16,6) cerrahi alan enfeksiyonu ve 2 hastada (%11,1) pnömoni meydana geldi. Hiçbir hastada perioperatif 30 günlük mortalite gelişmedi. Tüm hastaların hastanede ortalama yatış süresi 7,44 gün olarak hesaplandı. Tümör alt tiplerine göre genel sağ kalımlar incelendiğinde NET tanılı hastalarda: grade 1 ve 2 tümörlerde 3 yıllık genel sağkalım %100, grade 3 tümörlerde %60'tır. Beş yıldır takipli olan, grade 3 tümörlü 4 hastanın genel sağkalım oranıysa %50'dir. Lenfoma tanılı hastalarda 3 yıllık genel sağkalım %100, 5 yıllık takip süresini dolduran 3 hastada da yine %100'dür. Malign melanom tanısı konan 2 kadın hastanın sağkalım süreleri 5 ay ve 25 ay idi. Ameliyat öncesi CEA değeri ≥ 5 ng/ml olan iki hasta vardı ve hastaların ikisi de NET tanısı aldı. Cerrahi prosedürler arasında, çekum, çıkan kolon ve apendiks kaynaklı tümörler sayıca fazla olduğu için, en sık sağ hemikolektomi tercih edildi.

TARTIŞMA

KRK, dünyada en sık tanı konulan üçüncü kanser türüdür (4). Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN 2018 verilerine göre, insidans bakımından üçüncü, mortalite açısından ikinci sırada yer alır (5). En sık görülen alt tipi adenokarsinom olup, erkeklerde kadınlara göre daha sıktır ve 50 yaş üzerinde her iki cinsiyette de sıklığı artmaktadır. Kolorektal adenokarsinomun gelişmesinin temelinde adenom-karsinom sekansı yer alır ve altta yatan moleküler ve

biyolojik süreçler büyük ölçüde tanımlanmıştır (6). Adenokarsinomların aksine nonadenokarsinom tümörler daha az sıklıkta görülür ve literatürde yer alan bilgiler kısıtlıdır.

Yeni Zelanda Kanser Kayıt Merkezi'nin verileri kullanılarak yapılan, 6,387 KRK hastasının incelendiği bir çalışmada nonadenokarsinom tümörlerin oranı sadece %3'tür (7). Kore'de yapılan, çok geniş hasta serilerini içeren ulusal çalışmada bu oran %5,43 olarak yayımlanmıştır (3). Türkiye'de Çalışkan ve ark. yaptığı tek merkezli çalışmada adenokarsinom dışı patolojilerin oranı %4,24'tür (8). Bu çalışmalarda elektif ve acil cerrahi ayrımı yapılmamış olup, sadece elektif KRT ameliyatlarının alındığı bizim çalışmamızda ise bu oran % 2,25 olarak bulunmuştur.

NET, en sık ince bağırsak ve apendikste görülür (9). Kolorektal yerleşimli NET nadirdir ve tüm kolorektal malignitelerin % 2'sinden azını oluşturur (10). Kolorektal NET, adenokarsinomlarla benzer olarak ileri yaşta daha sık görülür. Kadınlarda erkeklere göre %80 oranında daha sıktır. Appendiks dışı yerleşen NET sırasıyla en sık çıkan kolon, çekum ve rektuma yerleşim gösterir (3, 11). Bizim hasta grubumuzda da benzer olarak, 7 hastanın 5'i kadındı (%71,4) ve ortalama yaş 53,2±6,1 bulundu. Tümör hastaların 4'ünde rektum, 2'sinde çıkan kolon, 1'inde appendiks yerleşmişti. Verilerimizde, lokalizasyon olarak rektumun appendikse göre daha sık görülmesi literatürle çelişkili gibi görünmesine rağmen, bu çalışmaya acil ameliyatlar dahil edilmemiştir. Bu nedenle akut appendisit nedeniyle ameliyat edilip appendisial NET tanısı konulan hastalar çalışmamızda yer almamıştır. Preoperatif dönemde histopatolojik olarak NET tanısı konulma oranı düşüktür ve Maryanski ve ark. 15 hastanın 4'üne (%26,6) preoperatif olarak kesin tanı konduğunu açıklamıştır (11). Bizim çalışmamızda bu oran 7 hastada 4'tür (%57,1). Kolorektal NET tanı anında genellikle bölgesel lenf nodlarına metastaz yapar (12). Bu nedenle cerrahi tedavide, endoskopik rezeksiyon yapılabilen <1cm ve yüzeysel yayımlı tümörler dışındakilere segmental rezeksiyon ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu uygulanır (13). Bizim serimizde grade-2 NET'i olan ve tümör boyutu <1cm olması nedeniyle trans anal eksizyon yapılan hasta dışındaki, çevresel lenf nodu diseksiyonu yapılan diğer 6 hastanın 5'inde (%83,3) lenf nodu metastazı saptandı. Ameliyat sonrasında tüm NET tanılı hastalara multidisipliner onkoloji konseyinde kemoterapi verilmesi kararı alındı.

Ekstranodal lenfomalar en sık gastrointestinal sistemde (GİS) görülür. Bununla birlikte primer kolorektal lenfomalar (KRL), GİS lenfomalarının en az görülenidir ve tüm bağırsak malignitelerinin <%1'ini oluşturur (14). Gay ve ark.'nın yaptığı bir derleme çalışmasında, erkeklerde daha sık görülmektedir. KRL tedavisinde cerrahi rezeksiyon ön planda olmakla birlikte tedaviye rehberlik edecek kesin veriler yoktur ve bu nedenle tedavide birçok farklı branşın multidisipliner yaklaşımı önerilmektedir (14). Kolorektal lenfomalarla ilgili literatürde yer alan yayınlar tek merkezlidir ve hasta sayıları bakımından son derece kısıtlıdır. Iwamuro ve ark.'nın çalışmasında 12 hasta incelenmiş; hastaların 7'si kadın, 5'i erkektir ve ortalama görülme yaşı 58,7'dir (15). Üçüncü basamak bir hastanede, 10 yıllık verilerin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmaya 18 primer kolorektal lenfomalı hasta dahil edilebilmiş, tek değişkenli analizde sağkalım ile ilişkili tek faktör cerrahi rezeksiyon ve ardından kemoterapi tedavisi olarak bulunmuştur. Söz konusu çalışmada, hastaların 10'u erkek, ortalama görülme yaşı 57, en sık lokalizasyon çekumdur (16). Ünal ve ark. KRL oranını %0,5 olarak bulmuştur (17). Bizim serimizdeki KRL'li 4 hastanın tüm KRT'lere oranı da benzer olarak %0,5'tir ve ilginç olarak 4 hasta da erkektir. Ortalama görülme yaşları 44,7 olarak bulunmuştur ve 2 hastada çıkan kolonda, 1 hastada da çekumda lokalizedir (Şekil 1). Hastalarımızın hepsine cerrahi rezeksiyon uygulanmış, hematolog ve onkologların olduğu multidisipliner konseyde değerlendirilerek tüm hastalara kemoterapi tedavisi verilmiştir. Dört hastanın 2'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Hastaların 3 yıllık sağkalımı %100, 5 yıllık takip süresini tamamlayan 3 hastanın da sağkalım oranı %100'dür.

Kolorektal malign melanomlar (KMM) sıklıkla kadınlarda meydana gelmektedir ve prognozu kötüdür. Tedavisi cerrahidir. Atak yayınladığı çalışmasında, 6 hastanın 4'ünü kadın ve ortalama sağkalım süresini 12,5 ay olarak bildirmiştir (18). Sıklıkla rektumda meydana gelmektedir. (3). Ünal ve ark. Ege Üniversitesi'nde yaptığı 7.285 KRK hastasının sonuçlarının verildiği bir çalışmada KMM sıklığı %0,3 olarak bulunmuştur (17) Bizim serimizde KMM görülme oranı %0,25'tir. İki hastamız da kadındı, iki hastaya da abdominoperineal rezeksiyon uygulandı ve bir hastada lenf nodu metastazı saptandı. Ortalama sağkalım süresi 14,5 aydı.

Kolon lipomları, submukozal yerleşimli, çoğunlukla asemptomatik ve cerrahi tedavi gerektirmeyen tümörlerdir. Ancak 2 cm'den büyük lipomlar semptomatik olabilirler (19). Bizim serimizde toplam 2 hasta kolorektal lipom nedeniyle ameliyat edilmişti ve ikisi de erkekti. İki hastada da parsiyel obstrüksiyon yaratan, tanı konamayan kitle nedeniyle elektif ameliyat planlandı ve tümör boyutları sırasıyla 11,5 cm ve 3 cm'di.

Kolorektal schwannoma, ileri yaşlarda ortaya çıkan, kadın ve erkeklerde eşit olarak görülen, gastrointestinal schwannomanın çok nadir bir alt tipidir. Çoğu zaman tesadüfi olarak kolonoskopide submukozal kitle olarak tespit edilirler ve kesin tanı rezeksiyon materyalinin patolojik incelemesinde konulur (20). Bizim çalışmamızda yer alan tek schwannoma vakası, 53 yaşında kadın hastaydı ve karın ağrısı nedeniyle yapılan rutin kolonoskopide çekimde tespit edilen dev submukozal kitle nedeniyle ameliyat edilmişti. Kesin tanı nihai patolojik inceleme ile konuldu ve tümör boyutu 12 cm ölçüldü. Ameliyat sonrası ek tedavi verilmedi.

Kolorektal endometriozis, üreme çağındaki kadınlarda görülen ve ameliyat öncesi tanı konamaması nedeniyle kolorektal adenokanserle sıklıkla karıştırılan bir hastalıktır. En sık rektosigmoid kolonda görülür (21). Cerrahi tedavide, KRK ayırıcı tanısı yapabilme, doğurganlığı koruma ve cerrahi stresi önleme gibi nedenlerle laparoskopik yaklaşım önerilir (22). Endometriozisin medikal tedavisinde yüksek doz progesteron, GnRH agonistleri ve danazol önerilir. Serimizde yer alan 38 yaşında kadın hastaya uzun süredevam eden karın ağrısı nedeniyle kolonoskopi uygulandı ve rektosigmoid bileşkede lümeni daraltan submukozal kitle lezyonu nedeniyle laparoskopik low anterior rezeksiyon uygulanarak endometriozis tanısı konuldu. Ameliyat sonrası kadın doğuma konsülte edilen hastaya yüksek doz progesteron tedavisi verildi. Semptomları tamamen gerileyen hasta, 2 yıldır nüksüz olarak takip ediliyor.

Granüler hücreli tümörler, malign potansiyeli olan, asemptomatik seyreden bir mezenkimal tümördür ve kolonoskopide submukozal kitle olarak görünür, fakat endoskopik ve immünohistokimyasal tekniklerin geliştirilmesi nedeniyle tanı ve tedavi oranları giderek artmaktadır (23). Biz de serimizde yer alan tek hastaya kolonoskopik olarak preopatif tanı konulduktan sonra elektif olarak ameliyat planladık. Hastaya multipl kolonik yerleşim nedeniyle subtotal kolektomi ve ileorektal

anastomoz uygulandı ve hastanın 1 yıllık takibinde nüks görülmedi.

KRK tanısı ve takibinde tüm tartışmalara rağmen CEA popülarlığını korumaya devam etmektedir. Birçok rehberde CEA'nin tanıdan ziyade takipteki önemi vurgulanmaktadır. İhtilafli olmakla birlikte kliniklerdeki rutin pratikte kolorektal adenokanser tanısında CEA cut-off değeri olarak >5 ng/ml anlamlı kabul edilebilir ve bu bazı çalışmalarda da vurgulanmıştır (24). Nonadenokarsinom KRK'de ise kullanımı kısıtlıdır. Bizim çalışmamıza dahil edilen ve ameliyat öncesi kesin tanı konamayan 9 hastadan da ameliyat öncesi tanı sürecinde CEA düzeyi ölçülmüş ve 7 hastada <5ng/ml, postoperatif NET tanısı konan 2 hastada >5 ng/ml (18,29 ng/ml ve 6,25 ng/ml) olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, nonadenokarsinom kolorektal tümörler adenokarsinoma kıyasla son derece nadir görülen, kolonoskopik tekniklerin ve histopatolojik teknolojinin gelişmesi ile giderek daha çok tanı konulan bir klinik antitedir. Erkek popülasyonda ve ileri yaştaki hastalarda daha baskın görülen adenokarsinomların aksine cinsiyet açısından daha homojen dağılım göstermektedir ve daha genç yaş grubunda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle kolorektal cerrahların rutin pratiğinde giderek daha çok karşılaştığı ve her biri kendi içinde farklı tanı, tedavi ve takip prensipleri içeren hastalıklar grubudur. Biz kendi verilerimizi sunarak kısıtlı literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Bu hastaların tanı, tedavi ve takibinin temelinde, preoperatif ve postoperatif süreçte cerrahların, hematologların, onkologların ve gastroenterologların yer aldığı multidisipliner yaklaşımın yer almasını öneriyoruz. Atipik özellikleri olan ve kesin tanı konamayan kolorektal yerleşimli kitlelerde, bu özel ve nadir hastalıklar her zaman düşünülmalıdır.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır (12.10.2020 tarih ve 2020/12-29).

Ethics committee approval had been taken (12.10.2020 2020/12-29).

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; TK, dizaynı; TK, AD, Literatür taraması; TK, AD, verilerin toplanması ve işlenmesi; TK, AD İstatistik; AD, yazım aşaması; TK, AD

Author contribution status; The concept of the study; TK design; TK, AD literature review; TK, AD, collecting and processing data; TK, AD statistics; AD writing phase; TK, AD

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egjtd.817721>

KAYNAKLAR



1. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(8):939-949.
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kalın Bağırsak Kanseri (Kolorektal Kanser) <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/kal%C4%B1n-ba%C4%9F%C4%B1rsak-kanseri-kolorektal-kanser.html>. 10 Eylül 2020'de erişildi.
3. Nam S, Kim D, Jung K, Choi YJ, Kang JG. Analysis of the incidence and clinical features of colorectal non-adenocarcinoma in Korea: A National Cancer Registry-based study [published online ahead of print, 2020 May 15]. *Ann Coloproctol*. 2020;10.3393/ac.2020.05.03.
4. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(4):191-197.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
6. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005;365(9454):153-165.
7. Firth MJ, Sharples KJ, Hinder VA, et al. Methods of a national colorectal cancer cohort study: the PIPER Project. *N Z Med J*. 2016;129(1440):25-36.
8. Çalışkan C, Akgün E, Doğanavşargil B, Korkut MA. Rare tumors mimicking colorectal carcinomas. *Ege Journal of Medicine* 2009;48:101-107.
9. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2563-2569.
10. Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ, Maggard MA, McGory ML, Ko CY. Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(2):183-189.
11. Maryański J, Cyran-Chlebicka A, Szczepankiewicz B, Cebulski W, Słodkowski M, Wroński M. Surgical treatment of extra-appendiceal colorectal neuroendocrine tumors. *Pol Przegl Chir*. 2018;90(3):7-12.
12. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, Shia J, Nash GM. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2956-2962.
13. Al Natour RH, Saund MS, Sanchez VM, et al. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis in colon carcinoids and can be used to select patients for endoscopic resection. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(3):595-602.
14. Gay ND, Chen A, Okada CY. Colorectal Lymphoma: A Review.

Clin Colon Rectal Surg. 2018;31(5):309-316.

15. Iwamura M, Okada H, Takata K, et al. Colorectal Manifestation of Follicular Lymphoma. *Intern Med*. 2016;55(1):1-8.
16. Jaime-Andrade E, Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, Zepeda-Najar C. Colorectal lymphoma in Mexico: clinico-pathological and survival analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(1):90-95.
17. Ünal N, Coşgun G, Korkut M, et al. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi veri tabanındaki kolorektal kanserli olguların epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi*. 2019;68-77.
18. Atak I. Anorectal Malignant Melanoma: Retrospective Analysis of Six Patients and Review of the Literature. *Prague Med Rep*. 2018;119(2-3):97-106.
19. Jeong HK, Cho SB, Seo TJ, et al. Autoamputation of a giant colonic lipoma. *Gut Liver*. 2011;5(3):380-382.
20. Bohlok A, El Khoury M, Bormans A, et al. Schwannoma of the colon and rectum: a systematic literature review. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):125.
21. Sarofim M, Attwell-Heap A, Trautman J, Kwok A, Still A. Unusual case of acute large bowel obstruction: endometriosis mimicking sigmoid malignancy. *ANZ J Surg*. 2019;89(11):E542-E543.
22. Ishii M, Yamamoto M, Tanaka K, et al. Intestinal endometriosis combined with colorectal cancer: a case series. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):21.
23. Take I, Shi Q, Qi ZP, et al. Endoscopic resection of colorectal granular cell tumors. *World J Gastroenterol*. 2015;21(48):13542-13547.
24. Huh JW, Oh BR, Kim HR, Kim YJ. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *J Surg Oncol*. 2010;101(5):396-400.

The Importance of Serum Leptin Level in Chronic Viral Hepatitis B and C

Kronik Viral Hepatit B ve C'de Serum Leptin Düzeyinin Önemi

Arzu Şenol¹ , Zülal Aşçı Toraman² 

1 Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Fethi Sekin City Hospital, Elazığ/Turkey

2 Department of Clinical Microbiology, Firat University Faculty of Medicine, Elazığ/Turkey

ÖZET

AMAÇ: Leptin, viral karaciğer hastalıklarında inflamasyon ve karaciğer fibrojenizde önemli bir rol oynar. Bu çalışmada, kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC) olgularında, serum leptin düzeyini saptamak, leptin düzeylerinin karaciğer inflamasyonu ve fibroze etkisi değerlendirilmek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu prospektif klinik araştırma çalışmasına, toplam 75 KHB hastası, 36 KHC hastası ve 51 kontrol grubu dahil edildi. Karaciğer biyopsi örnekleri, Ishak histolojik skorlama sistemi kullanılarak skorlandı. Serum leptin düzeyleri, ELISA yöntemi ile belirlendi.

BULGULAR: Kronik hepatit B'li olguların 39'u kadın 36'sı erkek, KHC'li olguların 18'i kadın, 18'i erkek kontrol grubunun ise 26'sı kadın 25'i erkek idi. Serum leptin düzeyleri, KHB (2.81 ± 0.38) ve KHC (2.97 ± 0.35) olgularında kontrol grubundan (1.39 ± 0.08) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p: 0.001$). Ancak KHC ve KHB olguları arasında serum leptin düzeyi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu. Serum leptin düzeyleri ile yaş, cinsiyet, biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P > 0.05$). Kronik hepatit B ve KHC olgularında belirgin fibrozisi olanlarda, hafif fibrozisi olanlara göre serum leptin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($P < 0.05$).

SONUÇ: Leptin, KHB ve KHC'de karaciğer inflamasyonu ve fibrozisinde rol oynar. Kronik hepatit B ve KHC olgularında leptin düzeyleri, ileri fibrozis derecesini değerlendirmede ve klinik takipte kullanılabilir, ancak daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Leptin, kronik hepatit B, kronik hepatit C

ABSTRACT

OBJECTIVE: Leptin plays an important role in inflammation and liver fibrogenesis in viral liver diseases. In this study, determination of serum leptin level and the effect of leptin levels on liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC) cases were evaluated.

MATERIALS AND METHODS: In this prospective clinical research study, a total of 75 CHB patients, 36 CHC patients, and a 51 control group were included. Liver biopsy specimens were scored using Ishak histological scoring system. Serum leptin levels were determined by ELISA method.

RESULTS: Overall, 39 of CHB cases were female while 36 was male, there were 18 female and 18 male cases of CHC, while the control group consisted of 26 female and 25 male. Serum leptin levels were statistically significantly higher in CHB (2.81 ± 0.38) and CHC (2.97 ± 0.35) cases than in the control group (1.39 ± 0.08) ($p: 0.001$). However, there was no statistically significant difference in serum leptin level between CHC and CHB cases. There was no statistically significant difference between serum leptin levels and age, gender, and biochemical parameters ($P > 0.05$). Serum leptin levels were statistically significantly higher in patients with significant fibrosis in chronic hepatitis B and KHC patients compared to those with mild fibrosis ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Leptin plays a role in liver inflammation and fibrosis in CHB and CHC. In CHB and CHC patients, leptin levels can be used to evaluate the degree of advanced fibrosis and in clinical follow-up, but larger studies are needed.

Keywords: Leptin, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C

INTRODUCTION

Hepatitis B (HBV) and hepatitis C viruses (HCV) are two important hepatotropic agents that can cause chronic liver disease (CLD) and are widely found worldwide. The most important complication of these infections is the

development of liver fibrosis, cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC) (1). Hepatitis C virus, which infects approximately 170 million people worldwide, is thought to cause metabolic changes, including steatosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Arzu Şenol, MD, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Fethi Sekin City Hospital.

Ulukent Neighborhood Onbasi Street No: 99 Elazığ, Turkey. Postal zipcode: 23200 Elazığ/Turkey

E-Posta/E-Mail: asenol2017@gmail.com || Tel: +90 505 297 5916

Received/Geliş Tarihi: 14.02.2021 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 18.04.2021

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



and steatohepatitis, dyslipidemia, insulin resistance (IR), diabetes, obesity, and cardiovascular events (2).

It is of great importance to show liver fibrosis and its degree in making treatment decisions, determining the prognosis and possible complications in CLD caused by HBV virus and HCV. Although liver biopsy is accepted as the gold standard in the evaluation of liver fibrosis, serum markers that may give an idea about hepatic fibrosis are on the agenda (1). Cytokines and adipokines can affect the development and progression of chronic liver damage, fibrosis / cirrhosis (3). One of the molecules that can be used for this purpose and plays a fibrogenic role in the liver is leptin. Leptin is a polypeptide hormone consisting of 167 amino acids secreted from adipose tissue (1). It is classified as a cytokine because it structurally resembles members of the cytokine family (4).

Leptin is expressed in many organs including the liver. Leptin can induce IR, increase lipid peroxidation and proinflammatory responses. It induces the release of cytokines such as tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon (INF)- γ , interleukin (IL)-18, promotes liver steatosis and fibrosis, and can act as an immunomodulator (5). The prooxidant or antioxidant role of leptin in different tissues is unclear (1). The effect of HCV infection on changes in leptin levels is also unclear (6). In this study, serum leptin levels were determined in chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC) cases and the effect of leptin levels on liver inflammation and fibrosis was evaluated.

MATERIAL & METHODS

Study groups: In this prospective clinical research study, a total of 75 CHB patients, 36 CHC patients, and a 51 control group without a history of hepatitis B surface antigen (HBsAg), anti-HCV and anti-HIV negative, acute and chronic hepatitis and any chronic disease who came to the unit of infectious diseases between May 2017 and January 2019, were included. When the study started, CHB and CHC patients had not taken any medication.

The demographic data of the cases were recorded retrospectively from electronic patient records. Patients with acute hepatitis, Hepatitis A, Hepatitis C and HIV co-infection, patients whose liver biopsy cannot be performed, patients with positive autoimmune serology, liver diseases due to alcohol use (> 20 g/day), pregnancy and metabolic and genetic factors, the use of drugs that can cause hepatosteatosis and cases with HCC and LC were excluded.

The diagnosis of CHB and CHC was made according to the European Liver Studies Association (EASL) criteria (by laboratory and pathological evaluation) (7).

Data collecting: HBsAg, HBV viral load (HBV DNA), HCV viral load (HCV RNA) serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transferase (GGT) alpha fetoprotein (AFP), which are part of routine patient analysis levels and liver fine needle aspiration biopsy results were recorded retrospectively. Liver biopsy specimens were scored using the Ishak histological scoring system (fibrosis was assessed out of 6). Chronic Hepatitis B and CHC cases were divided into two groups as prominent fibrosis (Stage 3-4) and mild fibrosis (Stage 1-2) (there is no stage 5 and 6).

Determination of Serum Leptin Levels: Approximately 5 cc of blood was drawn from the peripheral venous blood from the patients and separated into their serum. Serums were stored at -80°C in a deep freezer. Serums were brought to room temperature and thawed on the working day. Serum leptin levels were determined by ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Test results are expressed in ng/mL. The study protocol was in accordance with the Helsinki Declaration of ethics and the study was approved by the University Clinical Research Ethics Committee with the decision number 34 dated 08.06.2017.

Statistical evaluation

Data analysis procedures were carried out using SPSS 22.0 (Chicago, USA) package statistics software. Kolmogorov-Smirnow and Shapiro-Wilk normality analysis was performed to determine the conformity of continuous variables to normal distribution. Student's t tests were used in the analysis of continuous variables conforming to normal distribution. "Chi-square test" was used in the analysis of categorical data. Numerical data were expressed as mean \pm standard deviation, and categorical data as%. One-Way ANOVA and Kruskal-Wallis test were used for multiple comparisons. P <0.05 value was accepted as significant in statistical comparisons.

RESULTS

Overall, 39 of CHB cases were female while 36 was male (age range 43.96 \pm 1.50), there were 18 female and 18 male (age range 51.0 \pm 4.46) cases of CHC, while the control group consisted of 26 female and 25 male (age range 29.30 \pm 1.29).

The mean age of CHB and CHC patients was statistically significantly higher than the control group. Serum AST, ALT, AFP, cholesterol and triglyceride levels in CHB and CHC were higher than the control group. However, it was not statistically significant ($p > 0.05$). Serum leptin levels were statistically significantly higher in CHB and CHC cases than in the control group ($p = 0.001$). However, there was no

statistically significant difference in serum leptin level between CHC and CHB cases ($p = 0.757$) (Human leptin range: 0.313-20 ng/mL, sensitivity: < 0.188 ng/mL). The demographic characteristics, laboratory tests and average values of leptin of the CHB and CHC cases and the control group are summarized in Table 1.

Table 1. Demographic characteristics of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C cases and control group, mean and p values of laboratory tests

	CHB (n: 75)	CHC (n: 36)	Control (n: 51)	p value	p' value
Age	43.96±1.50	51.0±4.46	29.30±1.29	0.001	
Gender (F/M)	39/36	18/18	26/25	0.923	
Glucose (mg/dL)	97.74±3.44	96±5.25	87.43±1.97	0.591	
AST (IU/L)	64.47±12.06	64.55±18.02	21.86±1.791	0.099	
ALT (IU/L)	104.04±21.11	93.36±26.57	22.57±1.69	0.053	
Total Bilirubin	0.62±0.06	0.89±0.26	0.34±0.03	0.131	
AFP (µ/L)	2.97±0.59	6.46±1.14	2.76±0.37	0.107	
PTZ (sn)	12.70±0.46	12.43±0.38	11.09±0.13	0.403	
HBV DNA (10 ³) IU/mL	73447±3.36				
HCV RNA (10 ³)IU/mL		3954.3±2.24			
COL (mg/dL)	180.27±11.99	174.83±19.41	147.14±5.33	0.548	
TRG (mg/dL)	138.95±18.89	98.60±20.43	77.14±2.86	0.128	
Leptin (ng/ml)	2.81±0.38	2.97±0.35	1.39±0.08	0.028	0.001

CHB: Chronic hepatitis B, CHC: Chronic hepatitis C, COL: Cholesterol, TRG: Triglyceride, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, AFP: Alpha feto protein, PTZ: Prothrombin time, p' value: CHB-control group, P value between CHC-control group (Kruskal-Wallis test) F: female, M: male, n: number of patients, HBV DNA: Hepatitis B Virus DNA replication count, HCV RNA: Hepatitis C Virus RNA replication count

No statistically significant difference was found between serum leptin levels and age, gender, AST, ALT, AFP, cholesterol, triglyceride, HBV DNA and HCV RNA values ($p > 0.05$). Serum leptin levels were significantly higher in patients with significant fibrosis in CHB and CHC patients

compared to those with mild fibrosis ($p < 0.05$). AFP levels in chronic hepatitis C cases were significantly higher in those with significant fibrosis ($p < 0.05$). ALT, AFP, HBV DNA, HCV RNA and leptin levels are shown in Table 2 according to the fibrosis score in CHB and CHC patients.

Table 2. Alanine aminotransferase, alpha fetoprotein, HBV DNA, HCV RNA and leptin levels in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C cases according to the fibrosis score

	Chronic hepatitis B			Chronic hepatitis C		
	Mild Fibrosis (Stage 1-2) (N: 37)	Significant Fibrosis (Stage 3-4) (N: 43)	p value	Mild Fibrosis (Stage 1-2) (N: 37)	Significant Fibrosis (Stage 3-4) (N: 43)	p value
Leptin (ng/ml)	2,00±0.09	4.55±1.01	0.001	1.35±0.22	3.46±0.43	0.006
ALT (IU/L)	80.21±14.44	170.79±63.57	0.625	60.75±18.94	146.40±47.52	0.110
AFP (µ/L)	2.26±0.20	4.66±1.91	0.057	2.59±0.22	7.27±1.25	0.032
HBV DNA (10 ³) IU/mL	60110±35195	33530±91353	0.400			
HCV RNA (10 ³) IU/mL				245720±225990	3022900±180695	0.101

ALT: Alanine aminotransferase, AFP: Alpha feto protein, HBV DNA: Hepatitis B Virus DNA replication count, HCV RNA: Hepatitis C Virus RNA replication count N: number of patients

DISCUSSION

Cytokines play an important role in the coordination of processes such as liver growth and regeneration, inflammatory events such as viral liver disease, fibrosis and cirrhosis (8). In this study, serum leptin levels and the

relationship of leptin with liver fibrosis in CHB and CHC cases were evaluated. One study showed that women have higher leptin levels than men. This study reported that leptin has a profibrogenic role and increases hepatic steatosis, inflammation, and fibrosis. It was also stated that

leptin could be a marker for disease severity. However, the mechanisms of fibrogenesis are not yet clear (9). It has been stated that in chronic viral hepatitis, serum leptin levels are affected by the age and gender of the patients. In this study, leptin levels were reported to be higher in women than in men (3).

It has been shown that the progression of fibrosis is rapid, and gender affects the incidence and progression of liver diseases in elderly HCV-infected patients. Women infected with the HCV develop decompensated disease less frequently (10). In this study, the mean age of CHB and CHC cases was higher than the control group. However, no statistically significant difference was found between serum leptin levels and age and gender in CHB, CHC and control groups, inconsistent with the study results. Adiponectin and leptin are the most studied adipokines to date, and several reports have been published on their effects on the liver. In addition, leptin is known to contribute to fibrogenesis in chronic liver diseases (10).

The role of leptin, an important adipokine, in liver fibrogenesis has been demonstrated (3). One study showed that serum levels of leptin may be associated with the severity of hepatic steatosis and fibrosis (11). No significant association was found between serum leptin and liver fibrosis in 7 of 12 studies among chronic viral hepatitis cases. Multivariate analysis results in chronic viral hepatitis showed that serum leptin could not predict the stage of liver fibrosis. Three studies found a positive association between serum leptin and liver fibrosis, while two studies did not find such an association. In addition, it has been shown that serum leptin levels may be affected by the gender, age, genetic diversity of the cases, and hereditary or non-hereditary diseases and should be considered in future studies (3).

In a study, it was shown that leptin level increased in CHB and CHC cases associated with fibrosis (1). In another study, it has been suggested that the leptin system plays a role in immunopathogenesis in patients with chronic viral hepatitis, and the increased leptin production in the inflammatory process stimulates CD4 T lymphocytes and macrophages, leading to cytokine release. In CHC cases, high serum leptin levels were found, but no relationship was determined between the degree of fibrosis and leptin. A positive relationship was shown between leptin and IL-6, but no relationship was found between HBV DNA and leptin

(8). It has been found that leptin levels are not associated with HCV RNA (6). In this study, there was no significant correlation between serum leptin level and viral load between CHB and CHC cases ($p > 0.05$).

In cases of CHC, blood leptin levels have been found to be associated with the degree of fibrosis (12). In addition, leptin levels in CHC were found to be high in severe hepatic fibrosis and it was found that leptin levels increased as the level of fibrosis increased. The number of studies investigating the relationship between HBV infection and leptin is less than HCV infection (8). In cases of CHC, higher serum leptin levels have been associated with the presence of steatosis (4). In a study conducted on 30 patients infected with the HCV, it was observed that the fatty acids of proinflammatory cytokines disrupted mitochondrial β -oxidation and could lead to steatohepatitis progressing to liver damage (13). Serum leptin levels were higher in 30 patients with CHC than in 30 controls, and leptin levels were independently associated with the severity of fibrosis.

In a univariate analysis, leptin levels were found to be associated with steatosis but not with necroinflammation or fibrosis in 74 CHC cases. Although serum leptin levels are increased in patients with CHC, data on their association with histological lesions are quite contradictory. This study may be due to heterogeneity in populations (14). It has been suggested that CHC cases have higher serum leptin levels than HCV negative controls (15). In the study of Aşçı et al., leptin level was found to be higher in CHC cases than the control group. However, no relationship was found between the degree of fibrosis and leptin. In cases with CHB, serum leptin levels were not different from the control group.

The number of studies investigating the relationship between HBV infection and leptin is more limited than HCV infection (16). The results of the studies are contradictory. In some studies, no significant relationship was found between serum leptin levels and liver fibrosis in cases with CHB, while some were found to be associated with liver fibrosis (8). The relationship between leptin and hepatic fibrosis in the course of liver disease associated with HCV infection is controversial. In vitro studies have demonstrated the role of leptin in profibrogenic responses in the liver. However, it showed that there is no relationship between serum leptin and fibrosis in HCV infection.

The reason for this discrepancy is not clear (12). Studies have reported that serum leptin levels are significantly high in CHC cases and leptin levels may be determinant in severe hepatic fibrosis. It was found that as the level of fibrosis increased, the leptin levels also increased. The results of the studies conducted in CHB cases are contradictory. In some studies, there was no significant relationship between serum leptin levels in liver fibrosis in patients with CHB, while in others, serum leptin levels were found to be increased in the presence of liver fibrosis compared to the healthy control group (16). In another study, leptin was found to be associated with the presence of hepatic fibrosis in CHB patients (17). It has been shown that leptin is only associated with the degree of steatosis, but not with fibrosis (9).

In some studies, it has been shown that leptin level increases in CHB and CHC patients associated with fibrosis (1). In one study, increased leptin levels were found in patients with CHC compared to healthy controls. Conflicting results have been given about the possible role of leptin in fibrogenesis (18). Clarifying the mechanisms of action of leptin and similar cytokines is important for investigating the genetic basis of multifunctional diseases caused by these molecules (4). In this study, serum leptin level in CHB and CHC cases was higher than the control group ($p < 0.001$). However, no statistically significant difference was found between CHB and CHC cases in terms of leptin levels ($p > 0.05$). However, in CHB and CHC cases, serum leptin levels were significantly higher in those with significant fibrosis than those with mild fibrosis ($p < 0.001$, $p < 0.006$, respectively).

This study had some limitations. Cases with hepatosteatois, HCC and LC were not included in the study. In addition, insulin resistance and body mass index were not evaluated.

Conclusion: Although the role of leptin in CHB and CHC does not appear to be clear yet, it may play a prominent role in liver inflammation and fibrogenesis. In this study, serum leptin level and whether this parameter can be used in place of histopathological examination of the liver were investigated. Leptin may indicate fibrosis as an indicator of fibrosis but may not be useful in determining the degree of fibrosis. With the available data, it does not seem possible to reach a definitive conclusion about the relationship between leptin and liver fibrosis. Therefore, more studies

are needed to determine whether leptin is an appropriate parameter for evaluating fibrosis in CHB and CHC cases.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır (08.06.2017/34).

Ethics committee approval had been taken (08.06.2017/34).

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; AŞ dizaynı; ZAT Literatür taraması; AŞ verilerin toplanması ve işlenmesi; ZAT istatistik; AŞ yazım aşaması; AŞ

Author contribution status; The concept of the study; AŞ design; ZAT literature review; AŞ collecting and processing data; ZAT statistics; AŞ writing phase; AŞ

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.880183>


REFERENCES

1. Zeybekoğlu G, Kılıç N, Yıldırım Z, Özer Ç, Babül A. Effects of leptin in rat liver antioxidant systems. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2012; 37 (4): 452-456.
2. Chang ML, Kuo CJ, Huang HC, Chu YY, Chiu CT. Association between Leptin and Complement in Hepatitis C Patients with Viral Clearance: Homeostasis of Metabolism and Immunity. *PLoS ONE*. 2016; 11(11): 1-12.
3. Haghgoo SM, Sharafi H, Alavian SM. Serum cytokines, adipokines and ferritin for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease: a systematic review. *Clin Chem Lab Med*. 2019; 57(5): 577-610.
4. Keleş V, Büyükgüzel K, Büyükgüzel E. Leptin and Role in Metabolic Regulation *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*. 2018; 1: 17-22.
5. Pavlidis C, Panoutsopoulos GI, Tiniakos D, Koutsounas S, Vlachogiannakos J, Vafiadis IZ. Serum leptin and ghrelin in chronic hepatitis C patients with steatosis. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(46): 5097-5104.
6. Chang ML, Kuo CJ, Huang HC, Chu YY, Chiu CT. Association between Leptin and Complement in Hepatitis C Patients with Viral Clearance: Homeostasis of Metabolism and Immunity. *PLoS ONE*. 2016; 11(11): 1-12.
7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug; 67(2): 370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875.
8. Balkan A, Gülşen MT, Balkan Y, Çalı SK. Relationship between the frequency of hepatitis B virüs infections and levels of serum adipokines in patients with hepatosteatois and insulin resistance. *Eur J Ther*. 2017; 23: 60-6.

- 9.** Rotundo L, Persaud A, Feurdean M, Ahlawat S, Kim HS. The association of leptin with severity of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study *Clinical and Molecular Hepatology*. 2018; 24: 392-401.
- 10.** Buechler C, Haberl EM, Fischboeck LR, Aslanidis C. Adipokines in Liver Cirrhosis. *International Journal of Molecular Sciences*. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18: 1392.
- 11.** Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016; 59: 30-43.
- 12.** Korah TE, Sayed SE, ElShafie MK, Hammada GE, Safan MA. Significance of serum leptin and adiponectin levels in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus associated hepatic steatosis and fibrosis. *World J Hepatol*. 2013; 5(2): 74-81.
- 13.** Reimers EG, Platt GQ, Gaspar MR, Valls RA, Hernández OP, Fernández FS. Liver steatosis in hepatitis C patients. *World J Hepatol*. 2015; 7(10): 1337-1346.
- 14.** Altıntaş E, Aslan G, Sezgin O, Üçbilek E, Emektar G, Gezer D. Increased serum leptin concentration is related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients. *Academic journal of gastroenterology*. 2011; 10 (3): 97-103.
- 15.** Khattab MA, Eslam M, Shatat M, et al. Changes in Adipocytokines and Insulin Sensitivity during and after Antiviral Therapy for Hepatitis C Genotype 4. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2012; 21(1): 59-65.
- 16.** Aşçı Z, Demirtürk N, Demirdal T, et al. Predictive Value of Serum Fibrosis Markers with Liver Histopathology in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Turkey Clinics J Med Sci*. 2012; 32(6): 1569-75.
- 17.** Kumar R, Prakash S, Chhabra S, et al. Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & oxidative stress with insulin resistance & non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Med Res*. 2012; 136: 229-236.
- 18.** Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, Korczala KZ. Potential Role of Leptin, Adiponectin and Three Novel Adipokines-Visfatin, Chemerin and Vaspin in Chronic Hepatitis. *Mol Med*. 2011; 17 (11-12): 1397- 1410.

Fonksiyonel Nörolojik Semptom Bozukluğunda Bilişsel Davranışçı Tedavinin Bilişsel Hatalar Üzerine Etkisi

The Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Cognitive Errors in Functional Neurological Symptom Disorder

Mehmet Hamdi Örum¹ 

1 Psikiyatri Kliniği, Kahta Devlet Hastanesi, Adıyaman, Türkiye/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Çalışmanın amacı fonksiyonel nörolojik semptom bozukluğu (FNSD) tanılı hastalarda farmakoterapi (FT) ve FT ile bilişsel davranışçı tedavi (BDT) kombinasyonunun bilişsel hatalar üzerine etkisini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu ileriye yönelik çalışmada FNSD tanısı Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nın beşinci versiyonuna (DSM-5) göre konuldu ve ardışık olgular başvuru sırasına göre rastgele seçildi. Alt tipler klinik ve somatoform disosiasyon ölçeği (SDÖ)'nin birlikte değerlendirilmesiyle belirlendi. Bilişsel hatalar düşünce özellikleri ölçeği (DÖÖ) ile, hastanın genel durumu global değerlendirme ölçeği (GAS) ile değerlendirildi.

BULGULAR: FT grubu 37 hastadan, FT+BDT grubu 20 hastadan oluşuyordu. Gruplar arasında ortalama yaş ($p=0,312$), ortalama eğitim süresi ($p=0,345$) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi öncesinde, DÖÖ'nün kişilerarası ilişkiler alt ölçeği (DÖÖ-IP) ($p=0,085$), DÖÖ'nün bireysel başarı alt ölçeği (DÖÖ-PA) ($p=0,145$), SDÖ ($p=0,132$) ve GAS ($p=0,421$) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hem FT ($p=0,011$), hem de FT+BDT ($p<0,001$) grubunda DÖÖ-IP açısından tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından anlamlı farklılık ortaya çıktı. DÖÖ-PA açısından FT grubundan tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,101$); FT+BDT grubunda anlamlı farklılık saptandı ($p=0,048$). Tedavi sonrası değerlere göre, gruplar arasında GAS ($p=0,001$) ve DÖÖ-IP ($p<0,001$) açısından anlamlı farklılık ortaya çıktı.

SONUÇ: Bu çalışma, BDT'nin kişilerarası ilişkilerle (IP) ilişkili bilişsel hataları azalttığını göstermesi açısından önemlidir. Bu anlamlı değişiklik kişisel başarı (PA) ile ilişkili bilişsel hatalarda saptanmadı. BDT'nin ilaç tedavisiyle kombinasyonu bilişsel hataları azaltmada daha etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: fonksiyonel nörolojik semptom bozukluğu, konversiyon bozukluğu, bilişsel davranışçı tedavi, ilaç tedavisi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Aim of this study is to compare the effects of pharmacotherapy (PT) and the combination of PT and cognitive behavioral therapy (CBT) on cognitive errors in patients diagnosed with functional neurological symptom disorder (FNSD).

MATERIALS AND METHODS: In this prospective study, the diagnosis of FNSD was made according to fifth edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) and consecutive cases were randomly selected according to the order of admission. Subtypes were determined by evaluating the clinical and somatoform dissociation questionnaire (SDQ) together. Cognitive errors were evaluated with the cognitive distortions scale (CDS), and the general condition of the patient was evaluated with the global assessment scale (GAS).

RESULTS: The PT group consisted of 37 patients, and the PT+CBT group consisted of 20 patients. There was no significant difference between the groups in terms of mean age ($p=0.312$) and mean duration of education ($p=0.345$). Before the treatment, there was no significant difference between the groups in terms of interpersonal relationship sub-scale of CDS (CDS-IP) ($p=0.085$), personal achievement sub-scale of CDS (CDS-PA) ($p=0.145$), SDQ ($p=0.132$) and GAS ($p=0.421$). Significant differences were found in both PT ($p=0.011$) and PT+CBT ($p<0.001$) groups in terms of CDS-IP values before and after treatment. While there was no significant difference between PT group before and after treatment in terms of CDS-PA ($p=0.101$), there was a significant difference in the PT+CBT group ($p=0.048$). According to the post-treatment values, there was a significant difference between the groups in terms of GAS ($p=0.001$) and CDS-IP ($p<0.001$).

CONCLUSION: This study is important as it shows that CBT reduces cognitive errors associated with interpersonal relationships (IP). This significant change was not detected in cognitive errors associated with personal achievement (PA). Combination of CBT with drug therapy may be more effective in reducing cognitive errors.

Keywords: functional neurological symptom disorder, conversion disorder, cognitive behavioral therapy, drug therapy

GİRİŞ

Fonksiyonel nörolojik semptom bozukluğu (FNŞD), eski adıyla konversiyon bozukluğu, nörolojik yada başka tıbbi bir hastalıkla açıklanamayan sinir sistemi belirtilerini ifade eder (1). Bununla birlikte belirtiler gerçektir ve ciddi işlevsellik kaybına neden olurlar. FNŞD, psikojenik epileptik olmayan nöbet (PNES), somatosensöriyel belirtiler, motor belirtiler ya da bunların kombinasyonları şeklinde ortaya çıkabilir (2). Anormal yürüyüş, güçsüzlük, paraliziler, ataksi ve afoni en sık rastlanan motor FNŞD (M-FNŞD) belirtileridir (3). PNES de epilepsi ile en sık karışan nöbetlerdendir (4). FNŞD'nin etiolojisi aydınlatılamamıştır. Durum, nörolojik bir bozukluk, fiziksel ya da psikolojik bir travmaya bağlı olarak tetiklenebilir. Tedavi edilmeyen FNŞD, ciddi duygusal stres, depresyon ve anksiyete belirtilerine yol açar; sosyal ve başarı alanlarında sorunlara neden olur (5).

Fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulguları sonucunda FNŞD düşünülen hastalarda tedavi planı yapılır. Kişide acil bir psikiyatrik durum olmadığı için genel olarak ayaktan tedavi önerilir. Acil servis koşullarında bu hastaların tedavilerinin gerçekleştirilmesi mümkün değildir. Hasta stabil hale getirildikten sonra taburcu edilmeleri ve psikiyatri hekimine psikiyatrik muayeneye uygun oldukları zaman yani konuşarak kendilerini anlatabildikleri dönemde getirilmeleri uygundur (6). Tedavi amacıyla ilaçlar ve psikoterapi yalnız başına ya da kombine olarak uygulanabilir (7). Kronik ve zor olgularda tedavide hastanın engellenme yaşadığı sorunların çözümü ve sorunlar karşısında konversiyon tepkisi yerine daha gelişmiş ve işlevsel tepkiler geliştirmesinin sağlanması amaçlanır. Tedavi başarısını etkileyen unsurlar gerektiğinde tanının gözden geçirilmesini, hastanın sürekli eğitimini ve bilgilendirilmesini, gerekli durumlarda yardımcı sağlık personelinin katılımını, komorbid tıbbi, nörolojik ve psikiyatrik durumların erken dönemde tedavi edilmesini içerir (6,7).

FNŞD'nin ilaçla tedavisi genellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve düşük doz antipsikotik (AP) yapılıdır. Psikoterapinin, çoğu hastada yararlı olduğu bildirilmiştir (5). Bilişsel baş etme becerilerinin geliştirilmesi, bilişsel davranışçı aile müdahaleleri, işlevsel davranışların pekiştirilmesi, ikincil kazancın engellenmesi ve gevşeme egzersizleri gibi bilişsel davranışçı terapi (BDT) yöntemlerinin tedavideki önemi büyüktür (8). Bununla birlikte, FNŞD'de herhangi bir tedavinin kesin etkinliğini destekleyen bir kanıt yoktur. FNŞD'nin tedavi yöntemlerinin

yararını ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalar yapılmış ve bu yöntemler kendi aralarında ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. FNŞD'nin BDT ile ya da BDT ve farmakoterapi kombinasyonu ile tedavisinin bilişsel süreçler üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (7). Bilindiği gibi, FNŞD hastaları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bilişsel hata düzeyine sahiptir (9). FNŞD hastalarındaki bu bilişsel hataların, tedavi ile azaldığına dair bilgiler bulunmakla birlikte, tedavi yöntemlerinin bu olumlu gidiş üzerine etkisi yeterince araştırılmamıştır. Ayrıca bilişsel hatalar kişilerarası ilişkiler (IP) ve kişisel başarı (PA) alanları diye ayrı ayrı daha önce değerlendirilmemiştir. Bu çalışmadaki amacımız bir sıcak biliş ölçüğü olan ve IP ve PA alanlarındaki bilişsel hataları ayrı ayrı değerlendiren Düşünce Özellikleri Ölçeği (DÖÖ)'nün FNŞD tedavileriyle ilişkisi araştırmaktır. Hipotezimiz, BDT uygulamasının FNŞD alt tiplerindeki bilişsel hata düzeyinin azaltılmasına etkisinin farklı olduğu yönündedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Deseni

Bu ileriye yönelik çalışma, bir ilçe devlet hastanesinin psikiyatri polikliniğinde gerçekleştirildi. Polikliniğe yapılan ardışık başvurular içinden randomize olarak kadın olguların dâhil edildiği bu çalışmada Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı'nın beşinci versiyonu (DSM-5) (10)'e göre FNŞD tanısı almış kişiler, belirtilerine ve uygulanacak tedavi yöntemlerine göre iki gruba ayrıldı: M-FNŞD ve PNES. Alt tipler belirlenirken, hastanın kliniğinin Somatoform Dissosiasyon Ölçeği (SDÖ) ile uyumlu olmasına bakıldı. Görüşmeler psikiyatrik muayeneye uygun bir ortamda gerçekleştirildi. Çalışma 01/02/2020-01/09/2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü ve protokol Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Proje Tanımlama Kodu: 2020/1-26).

İçleme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve DSM-5'e göre FNŞD'nin PNES ya da M-FNŞD alt tiplerinden olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Klinik ile SDÖ yanıtları uyumsuz olan 18 kişi çalışma dışı bırakıldı. Zekâ geriliği olan ve tiroit, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi ruhsal durumlarını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilecek organik rahatsızlıkları olan hasta ve kontroller çalışmaya dâhil edilmedi. Bu şekilde, ek psikiyatrik ya da organik hastalığı olan ve ilaç kullanan 35 kişi çalışmadan dışlandı. Görüşmeler sırasında eksik bilgi

veren hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışma gerekliliklerinden herhangi birini gerçekleştirilmeyen hastalar çalışmadan dışlandı. Bu şekilde çalışmanın farklı aşamalarında toplamda 13 kişi çalışma dışı bırakıldı.

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacı tarafından sosyodemografik ve klinik bilgileri içeren bir form dolduruldu. Ankette değişkenler olarak yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu ve aile psikiyatrik öyküsü kullanıldı.

Somatoform Disosiasyon Ölçeği

SDÖ, somatoform disosiasyon ciddiyetini değerlendiren 20 maddelik bir öz bildirim aracıdır. Nijenhuis ve ark. tarafından geliştirilmiştir (11). Ölçeğin Türkçe versiyonun 1 aylık test-tekrar test korelasyonu 0.95'tir. Bir Türk klinik örneğinde kesme noktası 35 için 0,84 duyarlılık ve 0,87 özgüllük sağlamıştır (12).

Düşünce Özellikleri Ölçeği (Cognitive Distortions Scale)

Özdel ve ark. tarafından 2014 yılında Türkçeye çevrilmiş her bir bölümünde 10 madde olan, iki ayrı bölümden oluşan 20 maddelik bir ölçektir (13). On farklı maddede on farklı düşünce tarzı (zihin okuma, felaketleştirme, hep ya da hiç tarzı düşünme, duygudan sonuç çıkarma, etiketleme, zihinsel filtreleme, aşırı genelleme, kişiselleştirme, -meli -malı ifadeleri, olumluyu küçültme ya da yok sayma) bulunmaktadır. Öncelikle her düşünce tarzının ne olduğu açıklanmaktadır. Daha sonra her bir düşünce tarzının daha iyi anlaşılması amacıyla iki örnek durum anlatılır. Anlatılan bu iki durumdan bir tanesi sosyal ilişkilerle (IP, arkadaş, eş ve aile gibi) diğeri ise kişisel başarılarla ilgilidir (PA, bir sınavı geçmek ya da işte başarısız olmak gibi). Bu kurgu örneklerinin amacı her bir düşünce tarzının gerçek hayatta nasıl olabileceğini ölçeği dolduran kişinin anlamasını kolaylaştırmaktır. Ölçeği dolduran kişinin başta bu tanımlanan düşünüş tarzını anlaması ve bu düşünüş tarzını ne sıklıkta kullandığını 1 (asla)'den 7 (her zaman)'ye kadar olan likert tarzı puanlamaya yansıtması istenmektedir. Klinik ve klinik olmayan örneklerden elde edilen sonuçlara göre ölçeğin Cronbach alfa değeri klinik olgular için 0.933, klinik olmayan olgular için 0.918 bulunmuştur.

Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)

GAS, kısa sürede uygulanan ve psikopatolojideki değişikliklerin tüm yönlerini (psikolojik, sosyal ve mesleki

işlevsellik) kapsayan bir derecelendirme ölçeğidir. Endicott tarafından 1976'da geliştirilmiştir ve 0-100 arasında puanlanır (14).

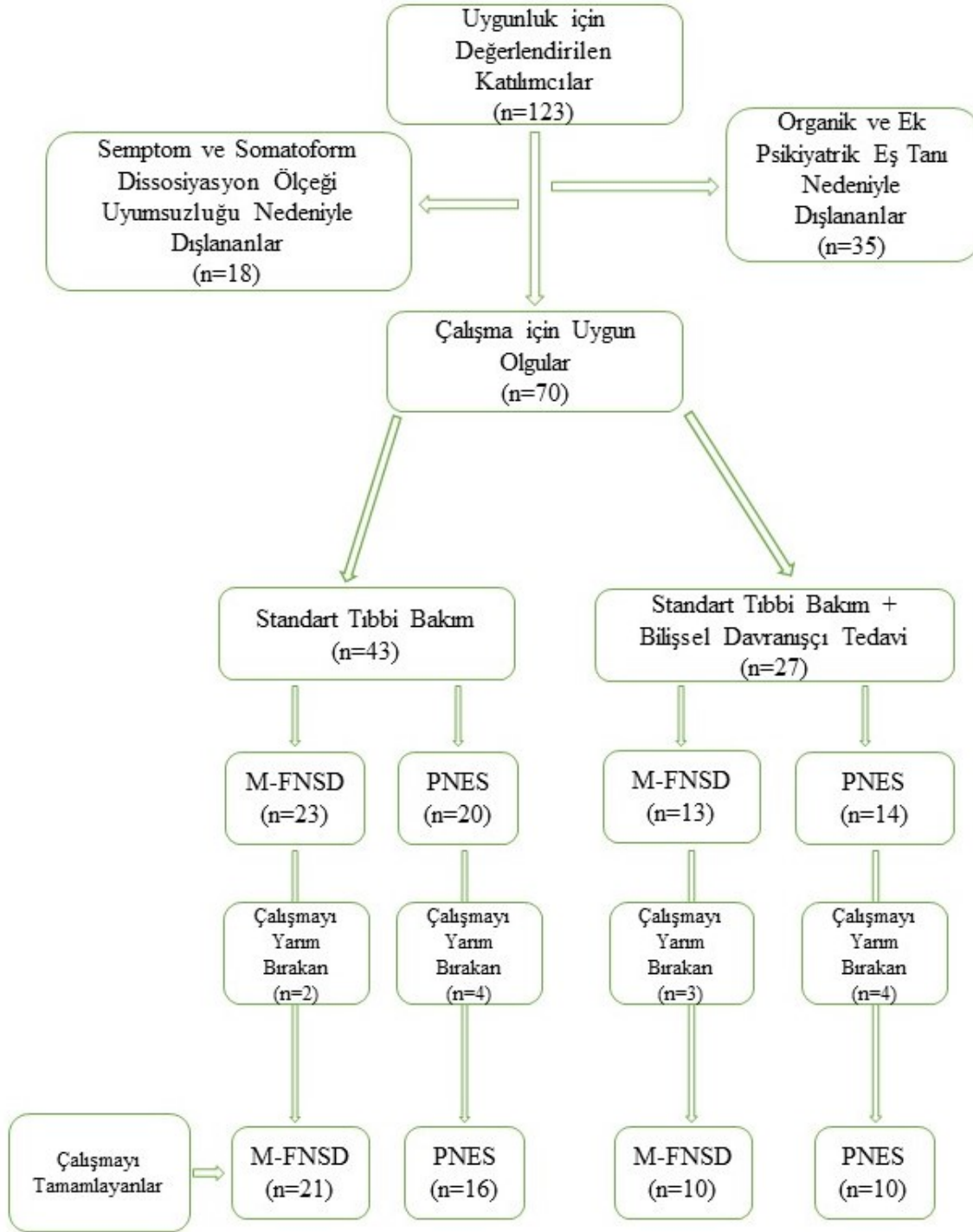
Çalışma Protokolü ve Değerlendirme

Yukarıda bahsedilen kriterlere uyan FNSD hastalarının onayları doğrultusunda farmakoterapi (FT) ve FT ile BDT kombinasyonu (FT+BDT) ile yönetilecek hastalar çalışmanın tek araştırmacısı tarafından iki gruba ayrıldı. FT grubu 43 hastadan oluşuyordu ve bu hastaların 23'sü M-FNSD, 20'si PNES alt tipine sahipti. FT+BDT grubu 27 hastadan oluşuyordu ve bu hastaların 14'ü PNES, 13'ü M-FNSD alt tipindedi. FT grubundan 6 kişi (4 PNES hastası ve 2 M-FNSD hastası) çalışmayı tamamlamadı. FT+BDT grubundan 7 kişi (4 PNES hastası ve 3 M-FNSD hastası) çalışmayı tamamlamadı. Çalışmanın sonunda, FT grubu 37 hastadan (16 PNES hastası ve 21 M-FNSD hastası), FT+BDT grubu 20 hastadan (10 PNES hastası ve 10 M-FNSD hastası) oluşuyordu (Figür 1).

Tüm hastalarda SSGİ tek başına ya da düşük doz AP (Haloperidol 1-2 mg/gün ya da olanzapin 2,5-5 mg/gün) ile kombine bir şekilde uygulandı. İlaç kullanımı bir aile üyesi tarafından teyit edildi. Tüm hastalar, 2 aylık bir süreç içerisinde 8 defa poliklinikte görüldü. Görüşme sıklığı 3-10 gün arasında değişiyordu ve onayları ile alınan iletişim numaralarından bu sürenin sınırlarına uyulması sağlanıyordu. FT grubunda görüşmeler destekleyici tarzdaydı ve şu şekilde gerçekleştiriliyordu: İyilik halinin sorgulanması, yeni belirti ve bulguların değerlendirilmesi, ilaç yan etkilerinin sorgulanması, mevcut ilaç tedavisinin konuşulup düzenlenmesi ve öneriler. Literatürle uyumlu olarak bu protokol standart tıbbi bakım (STB) olarak nitelendirildi.

FT+BDT grubu, ilaç tedavisine ek olarak BDT uygulanan gruptu. Standart BDT seans yapısına uyuldu. Seans yapısı şu şekildeydi: Duygudurum kontrolü ve kısa güncelleme; bir önceki seansla bağlantı kurma; ödev kontrolü; gündem belirleme; gündem maddelerini ele alma; seans arası alıştırma (ev ödevi) verilmesi; seansın özetlenmesi; hastadan geribildirim alınması. Bununla birlikte, hasta profilinin nispeten düşük eğitilmiş bir kesimi kapsamaması nedeniyle BDT uygulamasında çeşitli değişikliklere gidildi. BDT seans yapısı hasta ve terapistin ihtiyaçlarına uygun şekilde ve literatürle uyumlu olarak gerekli durumlarda esnetildi. Bu esneklik seans sayısı ve süresini içeriyordu (15, 16).

Figür 1. Çalışma Akış Şeması



BDT süreci bireysel bazı esneklikler göstermekle birlikte genel olarak şu şekildeydi: [1] Seans süresi en fazla 55, en az 25 dakika olacak şekildeydi. [2] Değerlendirme görüşmesi 2 ayrı seanstan oluşuyordu. Değerlendirme görüşmesinde tanı belirlendi, sorun kavramlaştırıldı, tedavi motivasyonu değerlendirildi, bilişsel formülasyon yapıldı ve tedavi amaçları belirlendi. [3] İki değerlendirme görüşmesinden sonra BDT seansları başlatıldı. Gündem oluşturma rasyoneli anlatıldı; değerlendirme esnasında

verilen ölçekler varsa bunlar konuşuldu ve geribildirim alındı; sorunlar tanımlandı; terapi amacı belirlendi ve beklentiler konuşuldu; danışana model anlatıldı; rahatsızlığının bilişsel modeliyle ilgili bilgi verildi; ev ödevi verildi; özetleme ve sonrasında geri bildirim ile seans sonlandırıldı. ABC modeli (duygu, düşünce ve davranış) tanıtıldı. Bilişsel ve davranışçı teknikler örneklerle anlatıldı.

Tedavinin başında hem FT hem de FT + BDT grubuna SDÖ, DÖÖ ve GAS doldurtuldu. Sekiz haftalık sürecin sonunda GAS ve DÖÖ yeniden uygulandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde Windows SPSS 22.0 programı (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin dağılımını incelemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi, sürekli bağımsız değişkenleri değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm değerler için $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

FT grubu 37 hastadan (16 PNES [%43,24] + 21 M-FNSD [%56,76]), FT+BDT grubu 20 hastadan (10 PNES [%50,0] ve 10 M-FNSD [%50,0]) oluşuyordu. Gruplar arasında ortalama yaş ($p=0,312$), ortalama eğitim süresi ($p=0,345$), ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ($p=0,443$) ve FNSD alt tipleri ($p=0,124$) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. FT grubunda ortalama hastalık başlangıç yaşı $22,32 \pm 5,12$ yıldır; FT+BDT grubunda bu süre $23,89 \pm 5,74$ yıldır ($p=0,256$). Hastaların hiçbirinde yatış öyküsü yoktu. DÖÖ-IP ($p=0,085$), DÖÖ-PA ($p=0,145$), SDÖ ($p=0,132$) ve GAS ($p=0,421$) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Grupların sosyodemografik verilerinin, DÖÖ, SDÖ ve GAS değerlerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Grupların Sosyodemografik Verilerinin ve Tedavi Başlangıcındaki Ölçek Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	FT (n=37) (Ort±SD)	FT+BDT (n=20) (Ort±SD)	P
Yaş (yıl)	22,32±5,12	23,89±5,74	0,256
Eğitim (yıl)	8,45±3,12	8,89±4,01	0,345
GAS	68,97±11,21	71,24±10,56	0,421
SDÖ	43,25±17,53	41,29±15,98	0,132
DÖÖ-IP	52,54±8,35	49,24±8,32	0,085
DÖÖ-PA	30,54±4,42	27,52±3,78	0,145
DÖÖ-T	83,09±8,45	76,76±8,01	0,096

* $p < 0,05$; Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testi kullanıldı. Ort±SD: Ortalama artı eksi standart sapma, GAS: Global Değerlendirme Ölçeği, SDÖ: Somatoform Disosiasyon Ölçeği, DÖÖ-IP: Düşünce Özellikleri Ölçeği Kişilerarası İlişkiler Alt Ölçeği, DÖÖ-PA: Düşünce Özellikleri Ölçeği Bireysel başarı Alt Ölçeği, DÖÖ-T: Düşünce Özellikleri Ölçeği Total Skoru, FT: Farmakoterapi, BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi, FT+BDT: Farmakoterapi ve Bilişsel Davranışçı Terapi.

BDT ve FT uygulaması sonrasında DÖÖ ve GAS hastalara yeniden uygulandı. Hem FT ($p=0,042$), hem de FT+BDT ($p=0,002$) grubunda GAS açısından tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından anlamlı farklılık ortaya çıktı. Hem FT ($p=0,011$), hem de FT+BDT ($p < 0,001$) grubunda DÖÖ-IP açısından tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından anlamlı farklılık ortaya çıktı. Hem FT ($p=0,024$), hem de FT+BDT ($p=0,003$) grubunda DÖÖ-T açısından tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından anlamlı farklılık ortaya çıktı. DÖÖ-PA açısından FT grubundan tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,101$); FT+BDT grubunda anlamlı farklılık saptandı ($p=0,048$) (Tablo 2).

FT ve FT+BDT gruplarının tedavi sonrasındaki GAS ve DÖÖ değerleri karşılaştırıldı. Tedavi sonrası değerlere göre, gruplar arasında GAS ($p=0,001$) ve DÖÖ-IP ($p < 0,001$) açısından anlamlı farklılık ortaya çıktı. Tedavi sonrası değerlere göre, gruplar arasında DÖÖ-PA ($p=0,125$), DÖÖ-T ($p=0,077$), açısından anlamlı farklılık ortaya çıkmadı.

Tablo 2. Sekiz Haftalık Tedavi Sonrasında FT (n=37) ve FT+BDT (n=20) Gruplarının Ölçek Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar	TÖ (Ort±SD)	TS (Ort±SD)	p	Cohen's d	
GAS	FT	68,97±11,21	74,02±9,23	0,042*	0,59
	FT+BDT	71,23±10,56	85,56±8,85	0,002*	1,26
DÖÖ-IP	FT	52,54±8,35	46,24±8,63	0,011*	0,83
	FT+BDT	49,25±8,32	39,26±7,59	<0,001*	2,01
DÖÖ-PA	FT	30,54±4,42	28,45±4,01	0,101	0,24
	FT+BDT	27,52±3,78	24,75±3,99	0,048*	0,52
DÖÖ-T	FT	83,09±8,45	74,69±7,87	0,024*	0,72
	FT+BDT	76,76±8,01	65,01±7,55	0,003*	1,18

* $p < 0,05$; Wilcoxon testi kullanıldı. TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, Ort±SD: Ortalama artı eksi standart sapma, GAS: Global Değerlendirme Ölçeği, DÖÖ-IP: Düşünce Özellikleri Ölçeği Kişilerarası İlişkiler Alt Ölçeği, DÖÖ-PA: Düşünce Özellikleri Ölçeği Bireysel başarı Alt Ölçeği, DÖÖ-T: Düşünce Özellikleri Ölçeği Total Skoru, FT: Farmakoterapi, BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi, FT+BDT: Farmakoterapi ve Bilişsel Davranışçı Terapi

TARTIŞMA

FNSD tanılı hastalara sıklıkla depresif durumlar, anksiyete durumları, post travmatik stres bozukluğu ve hipokondriyazis eşlik eder (17). Kontrol gruplarının dâhil edilmediği bazı çalışmalar, antidepressan ve AP'lerin FNSD'de kullanılabileceğini bildirmiştir. Hangi ilacın daha uygun olacağı tam olarak bilinmemekle birlikte, komorbid psikiyatrik durumlara göre psikotropik ilaç seçimi yaygın bir uygulamadır. Komorbid psikiyatrik durumları tedavi etmek için ilaç tedavisine başlanmasının ne zaman uygun olacağı konusunda klinik kanaate güvenmek doğru bir yaklaşım olabilir (18). Psikoterapinin hastanın semptomlarına nasıl fayda sağlayacağı açıklanmalıdır. Poliklinik şartlarında

hastaların büyük çoğunluğu FT, destekleyici görüşme ve hastalığın fizyolojik özelliklerinin açıklandığı ancak bilişsel süreçlerin yer almadığı bir STB süreci ile yönetilmektedir. Bizim çalışmamızda da FT kavramı STB kavramını ile aynı şeyi ifade etmesi amacıyla Goldstein ve ark.'ın çalışmasında anlatıldığı şekilde kullanılmıştır (16). FT'ye ek olarak BDT uygulanan grup ise STB ve BDT'nin birlikte uygulanışı şeklinde ifade edilebilir. Sonuç olarak STB uygulaması her iki grupta da bulunmaktadır.

Psikoterapi, beynin bilgiyi işleme şeklini değiştiren bir tedavi sürecine katkı sağlar. Bu sayede hastalar fiziksel semptomlar yoluyla sıkıntı ifade etme eğilimini en aza indirirler ve bu semptomlara yol açan işlevsiz inançların yerine daha uygun bir düşünce süreci getirilmiş olur (19). Bir psikoterapi ekolu olan BDT'nin de FNSD tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. BDT eğitimi, FNSD ve stres yanıt döngüsü ile ilişkili bilgiler içerir. Hastaları stres yönetimi teknikleri ve yeni davranışsal tepkiler konusunda eğitir. Bilişsel yapıda yer alan işlevsiz inançların değişmesine yardımcı olur (19). FNSD'nin ülkemizdeki sık karşılaşılan tiplerinden biri olan PNES'de, BDT'nin etkililiği gösterilmiştir (20). Ayrıca standart ilaç tedavileriyle karşılaştırınca da BDT'nin anlamlı olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir (7). LaFrance ve ark.'ın PNES tanılı olgularda BDT'nin psikiyatrik belirti ve psikososyal değişkenler üzerine etkisini inceledikleri çalışmada 12 haftalık seanslara 38 denekten sadece 17'sinin devam ettiği; depresyon, anksiyete, somatik belirtiler, yaşam kalitesi ve psikososyal işlevsellik ölçeklerindeki ortalama puanların, başlangıçtan son seansa kadar iyileşme gösterdiği bildirilmiştir (21). LaFrance ve ark. SSGİ kullanan PNES hastalarının BDT alan grupla karşılaştırılabileceğini bildirmiştir (21). Goldstein ve ark.'ın PNES olgularında BDT ile STB'nin etkisini karşılaştırdıkları çalışmada, nöbet sıklığını azaltmada BDT'nin anlamlı olarak daha üstün olduğu görülmüştür (16). Aynı çalışmada her iki grubu da 33 denekten oluşturmuş ve STB grubunda çalışmayı tamamlayan 31 olgu olduğunu, BDT'ye ek olarak STB alan grupta ise 24 olgunun çalışmayı tamamladığını bildirmiştir. Mevcut antidepresan kullanımı olan olgular da çalışmaya dahil edilmiştir (16).

FNSD'deki bilişsel süreçleri ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalar sayıca az ve kısıtlılıkları fazla olan çalışmalardır. Bununla birlikte, FNSD'de de diğer birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi işlevsiz inançlar, tutum ve varsayımlar bulunmaktadır. Bu işlevsiz inançlar gelişim

sürecinden kaynaklanmakta ve bilişsel hatalara yol açmaktadır. Bilişsel hatalar, bir olay hakkında anlık, planlanmamış olumsuz otomatik düşüncelere neden olur ve bu olumsuz yorumlar, psikolojik sorunların ortaya çıkmasında temel bir role sahiptir (9, 13). Bizim çalışmamızda, FT ve FT+BDT gruplarının FNSD alt tip hasta sayıları benzerdi. Bu şekilde tedavi başlangıcında hem kişilerarası ilişkiler hem de kişisel başarı alanlarındaki bilişsel hataları benzerdi. İki aylık tedavi sonunda her iki grupta da genel durum açısından anlamlı ve hasta lehine değişiklikler ortaya çıktı. Bu değişiklikler hastaların genel psikiyatrik durumunun ve işlevselliğinin değerlendirilmesini sağlayan GAS skorunda artışı ve bilişsel hata düzeyinde azalmayı içeriyordu. Kişilerarası ilişkileri yordayan DÖÖ-IP açısından her iki grupta da anlamlı değişiklikler saptandı. Ancak DÖÖ-PA açısından durum farklıydı. İlaç tedavisine ek olarak BDT uygulanması kişisel başarı alanlarındaki bilişsel hataları azaltırken, sadece ilaç uygulaması belirgin değişiklik ortaya çıkarmadı. Tedavi sonrasındaki DÖÖ skorlarından IP gruplar arasında belirgin farklılık ortaya çıkarırken, PA açısından gruplar benzerdi. FNSD'deki bilişsel hata düzeyine, BDT veya diğer tedavi protokollerinin etkisi daha önce araştırılmamıştır. Bu nedenle literatürle bir karşılaştırma yapmak zorlaşmaktadır.

BDT'de amaçlardan biri bilişsel davranış değiştirmedir. Bilişsel davranış değiştirme yaklaşımı bireylerin kendi davranışlarını izleme ve yönetmede kendi kapasite ve tercihlerinin etkili olduğunu kabul eder. Bu yaklaşım, düşünceyi değiştirmenin duygu ve davranışı değiştirmedeki önemini vurgulamaktadır. İşte BDT'nin bu özelliği, FNSD gibi davranış değişikliğine ihtiyaç duyulan hastalıklarda ciddi bir başarı ortaya koymamızı sağlar (22). Bizim çalışmamızda da BDT uygulaması bilişsel hata düzeyinde azalma, hasta genel durumunda düzelmeyi sağladı.

SONUÇ

Bu çalışma, konversiyon bozukluğunda ilaç tedavisine ek olarak BDT uygulamasının kişilerarası ilişkilerle ilişkili bilişsel hataların anlamlı olarak azalttığını göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamızın anlamlı bulgularına rağmen bazı kısıtlılıkları bulunmaktaydı. Hasta sayısının artırıldığı, hastaların daha uzun süre takip edildiği, ölçeklerin sayısının artırıldığı, alt tip sayısının artırılarak kendi aralarında karşılaştırmaların yapıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmanın gerçekleştirildiği hastanede FNSD tanılı erkek hasta sayısının kadın hasta sayısına göre

belirgin olarak daha az olduğu gözlemlendiği ve bu nedenle kısıtlı sayıda erkek hastanın çalışmanın bulgularının yorumlanmasını zorlaştıracakları düşünüldüğü için erkek hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Ayrıca sosyodemografik değişkenlerin daha ayrıntılı işlenmesi konunun daha anlaşılır olmasını sağlayacaktır. Hastaların ilaç çeşidi ve dozlarının bilinmemesi bir diğer kısıtlılıktır.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır (2020/1-26).

Ethics committee approval had been taken (2020/1-26).

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; MHÖ dizaynı; MHÖ, Literatür taraması; MHÖ, verilerin toplanması ve işlenmesi; MHÖ, istatistik; MHÖ, yazım aşaması; MHÖ,

Author contribution status; The concept of the study; MHÖ, design; MHÖ, literature review; MHÖ, collecting and processing data; MHÖ, statistics; MHÖ, writing phase; MHÖ,

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egtbtd.817732>

Acknowledgements: The author would like to thank all of our patients who participated in the research.

Teşekkür: Araştırmaya katılan tüm hastalarımıza teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Karadağ AS, Kalenderoğlu A, Orum MH. Optical coherence tomography findings in conversion disorder: are there any differences in the etiopathogenesis of subtypes? Arch Clin Psychiatry. 2018;45(6):154-160. doi:10.1590/0101-60830000000179.
2. Perez DL, Barsky AJ, Daffner K, Silbersweig DA. Motor and somatosensory conversion disorder: a functional unawareness syndrome? J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012;24(2):141-151. doi:10.1176/appi.neuropsych.11050110.
3. Boeckle M, Liegl G, Jank R, Pieh C. Neural correlates of conversion disorder: overview and meta-analysis of neuroimaging studies on motor conversion disorder. BMC Psychiatry. 2016;16:195. doi:10.1186/s12888-016-0890-x.
4. Hingray C, Biberon J, El-Hage W, De Toffol B. Psychogenic non-epileptic seizures (PNES). Rev Neurol (Paris). 2016;172(4-5):263-269. doi:10.1016/j.neurol.2015.12.011.
5. Tsui P, Deptula A, Yuan DY. Conversion disorder, functional neurological symptom disorder, and chronic pain: comorbidity, assessment, and treatment. Curr Pain Headache Rep. 2017;21(6):29. doi:10.1007/s11916-017-0627-7.
6. Leary PM. Conversion disorder. Handb Clin Neurol. 2013;112:883-887. doi:10.1016/B978-0-444-52910-7.00010-6.
7. O'Neal MA, Baslet G. Treatment for patients with a functional

neurological disorder (conversion disorder): an integrated approach. Am J Psychiatry. 2018;175(4):307-314. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17040450.

8. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. Clin Psychol Rev. 2006;26(1):17-31. doi:10.1016/j.cpr.2005.07.003.

9. Kozłowska K, Palmer DM, Brown KJ, Scher S, Chudleigh C, Davies F, Williams LM. Conversion disorder in children and adolescents: a disorder of cognitive control. J Neuropsychol. 2015;9(1):87-108. doi:10.1111/jnp.12037.

10. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: APP.

11. Nijenhuis ERS, Spinhoven P, Van Dyck R, Van Der Hart O, Vanderlinden J. the development and psychometric characteristics of the somatoform dissociation questionnaire (SDQ-20). J Nerv Ment Dis. 1996;184(11):688-694. doi:10.1097/00005053-199611000-00006.

12. Sar V, Kundakçı, T, Kızıltan E, Bakım B, Bozkurt O. Differentiating dissociative disorders from other diagnostic groups through somatoform dissociation in Turkey. J Trauma Dissociation. 2000;1(4):67-80. doi:10.1300/J229v01n04_04.

13. Özdel K, Taymur I, Guriz SO, Tulaci RG, Kuru E, Turkcapar MH. Measuring cognitive errors using the cognitive distortions scale (CDS): Psychometric properties in clinical and non-clinical samples. Plos ONE. 2014;9(8):E105956. doi:10.1371/journal.pone.0105956.

14. Endicott J, Spitzer RL, Psychiatric Rating Scales. In Comprehensive Textbook Of Psychiatry, 5th Ed.; Kaplan HI, Sadock BJ Eds.; Williams & Wilkins: Baltimore, Maryland: 1989; Pp. 2391-2409.

15. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, O'Carroll M, Barnes TR. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. Arch Gen Psychiatry. 2000 Feb;57(2):165-72. doi: 10.1001/archpsyc.57.2.165. PMID: 10665619.

16. Goldstein LH, Chalder T, Chigwedere C, Khondoker MR, Moriarty J, Toone BK, Mellers JD. Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures: a pilot RCT. Neurology. 2010 Jun 15;74(24):1986-94. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e39658.

17. Waller E, Scheidt CE. Somatoform disorders as disorders of affect regulation: A study comparing the tas-20 with non-self-report measures of alexithymia. J Psychosom Res. 2004;57:239-247. doi:10.1016/S0022-3999(03)00613-5.

18. Voon V, Lang AE. Antidepressant treatment outcomes of psychogenic movement disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66:1529-1534. doi:10.4088/jcp.v66n1206.

19. Sharpe M, Walker J, Williams C, Stone J, Cavanagh J, Murray G, et al. Guided self-help for functional (psychogenic) symptoms: a randomized controlled efficacy trial. Neurology. 2011;77:564-572. doi:10.1212/WNL.0b013e318228c0c7.

20. Lafrance WC Jr, Baird GL, Barry JJ, Blum AS, Webb AF, Keitner

GI, et al. Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:997-1005. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.817.

21. LaFrance WC Jr, Miller IW, Ryan CE, Blum AS, Solomon DA, Kelley JE, Keitner GI. Cognitive behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2009 Apr;14(4):591-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.016.

22. Rachman S. The evolution of behaviour therapy and cognitive behaviour therapy. *Behav Res Ther*. 2015;64:1-8.