



SAKARYA TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL



Saygıdeğer Meslektaşlarım ve Dergimizin Değerli Okurları;

2016 yılının bu son sayısında yine 16 değişik makale ile karşınızda olmaktan buruk bir mutluluk duymaktayım. Sekiz araştırma makalesi ve 5 ilginç vaka sunumuna ilaveten 3 güncel konuda derlememiz mevcuttur. Araştırma makalelerinden 'Canlı Vericiden Karaciğer Transplantasyonu Sonrasında Hepatik Ven Obstruksiyonu Sıklığı ve Yönetimi: Tek Merkez Deneyimi' başlıklı makaleyi özellikle okumanızı temenni ederim. Yine 'Çocuklarda Göğüs Ağrısına Yaklaşım' ve 'Çinko Eksikliğinin Alerjik Hastalılardaki Rolü' başlıklı güncel derlemeler de faydalı olacaktır.

Bu benim için son sayım olup, kişisel iş yoğunluğumdan dolayı, son 2 yıldır sürdürdüğüm bu önemli görevi (baş editörlük) benden daha iyi bir şekilde yapacağını ümit ettiğim bir arkadaşıma devrediyorum. Umarım az da olsa dergimizin kalite ve seviyesine belli bir yere ekibimizle çekebilmişizdir. DergiPark'ta görülebilirliğimiz ve ULAKBİM tarafından dergimizin tıp veri tabanına kabul için değerlendirilmesi süreci devam etmektedir. Bilimsel yayın kurulu veya yoğunluğu daha düşük alanlarda ihtiyaç halinde dergimize her zaman hizmet etmeye hazır olacağım.

Bu görevim esnasında her türlü yoğunluğuna rağmen bana destek ve yardımlarını hiç eksik etmeyen başta kıdemli sekreterimiz Sayın Selçuk Selanik, yayın kurulu / dergimizin sahibi Prof Dr Ramazan Akdemir ve tüm yayın kurulu ekibime teşekkürü bir borç bilir ve ileride daha nice projelerde buluşmayı ümit ederim.

Yakın gelecekte dergimizin daha iyi ekiplerle ve oluşturulmuş iyi bir sekreteryaya ve üniversiteden alınacak maddi desteklerle hak ettiği yere geleceğini umut ederek veda ediyorum.

Prof. Dr. Öner Özdemir / Editör



SAKARYA TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL

EDİTÖRLER VE YAYIN KURULU
SAHİBİ VE YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR

ÖNCEKİ EDİTÖRLERİMİZ
Prof. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ
Prof. Dr. Hüseyin GÜNDÜZ

BAŞ EDİTÖR
Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR

YAYIN KURULU
Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI
Prof. Dr. Mustafa KÖSECİK
Yrd. Doç. Dr. Bahri ELMAS
Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ
Uzm. Dr. Pınar DERVİŞOĞLU
Uzm. Dr. Bahtişen TOPÇU
Uzm. Dr. Çağla KARAVAIZOĞLU
Dr. Dilek Bingöl AYDIN
Dr. Gülin TABANLI

Dil Editörü
Dr. Dilek Bingöl AYDIN

Biyoistatistik Editörü
Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ

Sekreteryası
Selçuk SELANIK

Yazınma Adresi:
Sakarya Tıp Dergisi
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Esentepe Kampüsü 54187 Serdivan-SAKARYA
Tel : 0 (264) 295 66 30
Faks : 0 (264) 295 66 29
e-posta : sakaryamj@sakarya.edu.tr, onerozdemir@sakarya.edu.tr

Yayıncı
Sakarya Üniversitesi Basımevi
Sakarya Üniversitesi Esentepe Kampüsü 54187 / SAKARYA
Tel:0.264.295 54 54
Basım Tarihi: Aralık 2016
Yayın Türü: Yerel Süreli / Yılda Dört Kez

SAKARYA TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL



ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Ali Fuat Erdem	Sakarya	Murat Elevli	İstanbul
Ali Mert	İstanbul	Ali Savaş Çilli	Sakarya
Atilla Akbay	Ankara	Elvan Özbek	Sakarya
Aydın Tunçkale	İstanbul	Abdurrahim Çolak	Erzurum
Ayşen Yücel	İstanbul	Ahmet Güzel	Samsun
Bülent Özgönenel	USA	Arda Işık	Erzincan
Cem Akın	USA	Behçet Al	Gaziantep
Ersan Tatlı	Sakarya	Cengiz Işık	Bolu
Ertan Ural	Kocaeli	Erdal Uysal	Gaziantep
Esra Koçoğlu	Bolu	Evvah Karakılıç	Ankara
Fahrettin Yılmaz	İstanbul	Eyüp Murat Yılmaz	Aydın
Gökhan Özyiğit	Ankara	Fahrettin Talay	Bolu
Gürsoy Alagöz	Sakarya	Fatih Altıntoprak	Sakarya
Hasan Hüseyin Eker	İstanbul	Fatih Meteroğlu	Diyarbakır
Hasan Koçoğlu	Bolu	Habip Almış	Ağrı
Harika Çelebi	Ankara	Hakan Ak	Yozgat
Hayrullah Yazar	Sakarya	Hakan Oğuztürk	Malatya
Hüseyin Arıncı	Kayseri	Hakan Sarman	Bolu
İşıl Babunoğlu	İstanbul	Hüseyin Gündüz	Sakarya
İbrahim Keleş	İstanbul	İbrahim Hakan Bucak	Ağrı
İbrahim İkizceli	İstanbul	İbrahim Kara	Sakarya
İbrahim Tekelioğlu	Sakarya	Mesut Erbaş	Çanakkale
İbrahim Yegül	İzmir	Metin Ingeç	Erzurum
Leman Yel	USA	Mustafa Altındış	Sakarya
Kazım Karaaslan	İstanbul	Mustafa Tark Ağaç	Sakarya
Mehmet Bülent Vatan	Sakarya	Oğuz Karabay	Sakarya
Mehmet Emın Büyükkokuroğlu	Sakarya	Özlem Güneysel	İstanbul
Mehmet Emin Özdoğan	Ankara	Öznur Küçük	İstanbul
Mehmet Güven	Sakarya	Recep Demir	Erzurum
Mehmet Halit Yılmaz	İstanbul	Samad Shams Vahdati	İran
Mehmet Koçak	USA	Serap Güneş Bilgili	Van
Mehmet Zileli	İzmir	Seyfi Emir	Tekirdağ
Oğuz Karabay	Sakarya	Turan Yıldız	Sakarya
Pervin İşeri	Kocaeli	Yener Aydın	Erzurum
Selçuk Özden	Sakarya	Zehra Kurdoğlu	Van
Serhan Cevrioğlu	Sakarya		
Süreyya Savaşan	USA		
Yahya Çelik	Edirne		
Yasemin Gündüz	Sakarya		
Yusuf Yürümez	Sakarya		



SAKARYA TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL

Yazım Kuralları

GENEL BİLGİLER

Sakarya Tıp Dergisi, tıbbın her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, cerrahi teknik, ayırıcı tanı, tıbbi kitap değerlendirmeleri, soru-cevaplar ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayınlayan, ulusal ve uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir.

Dergi yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanmaktadır. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce yazım tercih sebebidir.

Dergi ile ilgili her türlü işlem ve başvuru www.sakaryamj.com yapılabilir. Geçmiş sayılarda yayınlanan çalışmalara bu adresten ulaşılabilir.

YAYIN POLİTİKASI

Bilimsel ve Etik Sorumluluk: Yazıların bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir. Gönderilen yazıların dergide yayınlanabilmesi için daha önce başka bir bilimsel yayın organında yayınlanmamış olması gerekir. Gönderilen yazı daha önce herhangi bir toplantıda sunulmuş ise; toplantı adı, tarihi ve düzenlendiği şehir belirtilmelidir.

Klinik araştırmaların protokolü ilgili kurumun etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.nap.edu/catalog/5140.html) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Değerlendirme Süreci: Dergiye gönderilen yazılar, ilk olarak dergi standartları açısından incelenir. Derginin istediği forma uymayan yazılar, daha ileri bir incelemeye gerek görülmezsin yazılarına iade edilir. Tüm yazılar önce editör tarafından ön değerlendirilmeye alınır; daha sonra incelenmesi için danışma kurulu üyelerine gönderilir. Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvurulur; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruların yanıtlanması ve eksikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minör revizyon, major revizyon, yeniden yazılması gerekli ya da ret kararı çıkabilir. Dergide yayınlanmasına karar verilen yazı basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yayın Hakkı: 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye yayımlayan kuruma aittir. Yazarlar, www.sakaryamj.com internet adresinden ulaşacakları "Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup, online olarak makale ile birlikte göndermelidirler.

YAZININ HAZIRLANMASI

Dergiye yayımlanması için gönderilen yazılarda aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır.

- Araştırma makaleleri ve derlemeler metin, şekil, tablo, kaynaklar dahil 15, kısa bildiriler ve olgu sunumları 5 sayfaya

geçmemelidir.

- Derleme yazıları için yazar sayısı üçü geçmemelidir.
- Olgu sunumları için yazar sayısı dördü geçmemelidir.
- Yazılar çift satır aralıklı ve 10 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Arial olmalıdır.
- Yazılar Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.
- Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Editöre Sunum Sayfası: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.

Kapak Sayfası: Başlık basit ve anlaşılır şekilde olmalıdır (Türkçe ve İngilizce). Tüm yazarların adı, soyadı ve unvanları, çalıştıkları kurumun adı ve şehri bu sayfada yer almalıdır. Bu sayfaya ayrıca "yazışmadan sorumlu" yazarın isim, açık adres, telefon, faks, mobil telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

YAZININ BÖLÜMLERİ

Yazının gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla, Türkçe başlık, anahtar sözcükler, İngilizce başlık, İngilizce anahtar sözcükler, makalenin metinleri, kaynaklar, her sayfaya bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (varsa) alt yazıları şeklinde olmalıdır. Metin dosyanızın içinde, yazar isimleri ve kurumları ait bilgi, makalede kullanılan şekil ve resimler olmamalıdır.

Özet: Türkçe ve İngilizce özetler yazı başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler Amaç (Objective), Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumlarının özetleri kısa ve tek paragraflık olmalıdır (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce).

Anahtar Kelimeler:

- En az 3 en fazla 6 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com).

Kaynaklar: Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler. Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Üst Simge" olarak belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayımlanmış ya da yayımlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunumlarında da 10 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir.

Kaynakların dizilme şekli ve noktalamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

Örnek: Dilek ON, Yılmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. Acta Chir Belg 2005;105:369-372.

Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir. Örnek:

- Yabancı dilde yayımlanan kitaplar için; Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide, 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-577.
- Türkçe kitaplar için; Gökçe Ö. Peptik ülser. Dilek ON, editör, Mide ve Duedonum, 1. Baskı. Ankara: Anıt Matbaası; 2001. s:265-276.

-line yayınlar için format; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler:

- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.
- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.
- Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazının gönderildiği dosya içinde olmalı ancak yazıya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.
- İçerisinde renkli şekil, resim, tablo ve grafik bulunan yayına kabul edilmiş makalelerden, basım aşamasında renkli baskı ücreti istenebilir.
- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi varsa bu açıklanmalıdır.

Teşekkür: Bu bölümde yazar olarak ismi geçmeyen ancak teşekkür edilmesi gereken kişiler veya kurumlar yer almalıdır.

Yayımlanmak üzere gönderilen makaleler için kontrol listesi:

Makaleler tam olmalı ve şunları kapsamalıdır:

- Editöre sunum sayfası
- Kapak sayfası
- Yazı bölümleri
- Türkçe ve İngilizce başlık
- Özet (250 sözcük) (Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar sözcükler (en az 3 ve en fazla 6) (Türkçe ve İngilizce)
- Uygun bölümlere ayrılmış makale
- Dergi yazı kurallarına uygun olarak hazırlanmış kaynaklar listesi
- Bütün şekil, tablo ve grafikler
- Tüm yazarlarca imzalanmış "Telif Hakkı Formu"

Yukarıda belirtilen koşulları sağlamayan makaleler için, değerlendirme süreci başlatılmayacaktır.

İletişim:

Sakarya Tıp Dergisi
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Esentepe Kampüsü 54187 Serdivan - SAKARYA
Tel : 0 (264) 295 66 30
Faks : 0 (264) 295 66 29
e-posta : sakaryamj@sakarya.edu.tr,
ozdemir_oner@hotmail.com

SAKARYA TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL



Information to Authors

GENERAL INFORMATION

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

The journal is published four times in a year and in March, June, September and December. The official languages of the journal are Turkish and English, but English manuscripts are preferred.

Any processes and submissions about the journal can be made from the website: www.sakaryamj.com. Past issues of the journal are also available at this website.

SCIENTIFIC POLICIES

Scientific and Ethics Responsibility

The author(s) undertake(s) all scientific responsibility for the manuscript. All the authors must actively participate in the study. The author(s) guarantee(s) that the manuscript itself or any substantially similar content of the manuscript has not been published or is being considered for publication elsewhere. If the manuscript had been presented in a meeting before; the name, date and the province of the meeting should be noted.

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

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

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

Copyright Statement: In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" that is available in www.sakaryamj.com.

MANUSCRIPT PREPARATION

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

- Research articles and article collections should not exceed 15 pages including the text, figures, tables and references,

while short announcements and case report presentations should not be longer than 5 pages.

- Author number for review articles should not exceed three.
- Author number for case report presentations should not exceed four.
- Articles should be written with double line (satır) space in 10 font size and right, left, upper and lower margins should all be 2.5 cm. Writing style should be Arial.
- Manuscripts should have double-line spacing, leaving sufficient margin on both sides. Manuscripts should be written with Microsoft Word.
- Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.

Cover Letter: Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.

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

ARTICLE SECTIONS

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

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

Keywords:

- They should be minimally 3 and maximally 6 and should be written in Turkish and English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- English key words should be appropriate to "Medical Subject Headings (MESH)" (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Turkish key words should be appropriate to "Turkey Science Terms" (www.bilimterimleri.com)

References: The authors are required to cite only those references that they can submit to the Journal in the event they are requested to do so. References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (www.icmje.org). Only list the literature that is published, in press (with the name of the publication known) or with a doi number in references. It is preferred that number of references do not exceed 50 for research articles, 100 for reviews and 10 for case reports.

Follow the styles shown in examples below (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.
Example: Dilek ON, Yılmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. *Acta Chir Belg* 2005;105(4):369-72.

Format for books; initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.
Example: Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-77.

Format for on-line-only publications; DOI is the only acceptable on-line reference.

Figures, Pictures, Table 's and Graphics:

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

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

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

Checklist for Submitted Articles:

Articles must be complete. They must include the following:

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

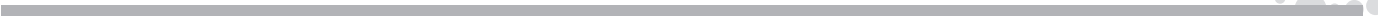
Communication:

Sakarya Medical Journal
Sakarya University Faculty of Medicine
Esentepe Campus 54187 Sakarya - TURKEY
Tel : 0 (264) 295 66 30
Faks : 0 (264) 295 66 29
e-posta : sakaryamj@sakarya.edu.tr,
ozdemir_oner@hotmail.com



SAKARYA TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL



SAKARYA TIP DERGİSİ



MEDICAL JOURNAL

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE (183-230)

- 183** Kronik Tıkaıcı Akciğer Hastalarında Karotis İntima Mediya Kalınlığı ve Sağ Ventrikül Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
Evaluation of The Relationship Between Carotid İntima Media Thickness and Right Ventricular Function in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease
Muhsin Beyatlı, Cemal Köseoğlu, Ahmet Göktaş Ertem, Serdal Baştuğ, Nihal Akar Bayram, Engin Bozkurt
- 190** Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis Patients
Multipl Skleroz Hastalarında Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu
Aslı Aksoy Gündoğdu, Dilcan Kotan, Yavuz Tarık Atik, Saadet Sayan, Hasan Salih Sağlam
- 196** Plasenta Previa Tanılı Gebelerin Takip ve Prognozları
Monitoring and Prognosis of Pregnant Women Diagnosed with Placenta Previa
Burak Giray, Ayşe Yasemin Karageyim Karşıdağ, Esra Esim Büyükbayrak, Ayşegül Türkeldi
- 202** Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Cerrahi Müdahale Sıklığının Değerlendirilmesi
Evaluation of Surgical Intervention Frequency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
Mustafa Ünübol, Eyüp Murat Yılmaz, Bilal Acar, Volkan Yazak, Tamer Gün, Gökhan Sargin, Engin Güneş
- 207** The Correlation Between The Degenerative Changes and Osteoporosis in The Lumbar Spine of Elderly Patients
Yaşlı Hastalarda Lomber Dejenaratif Değişikliklerin Osteoporoz İle İlişkisi
Mustafa Uysal, Utku Gürün, Alauddin Kochai, Metin Özalay
- 212** Canlı Vericiden Karaciğer Transplantasyonu Sonrasında Hepatik Ven Obstruksiyonu Sıklığı Ve Yönetimi: Tek Merkez Deneyimi
The Incidence of Hepatic Vein Obstruction After Living Donor Liver Transplantation and Management: A Single Center Experience
Mahir Kırnap, Aydıncan Akdur, Ali Harman, Gökhan Moray, Mehmet Haberal
- 217** Evaluation of Younger Than Age 40 Years Patients Operated Due To Gastric, Colorectal and Pancreatic Cancer
Kırk Yaş Altı Mide, Kolorektal Ve Pankreas Kanseri Nedeniyle Ameliyat Edilen Hastaların Değerlendirilmesi
Erdal Uysal
- 224** Prevalance of Non-Coronary Findings in Patients Undergoing Cardiac Multidetector Computed Tomography Scans
Kardiyak Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi İle Değerlendirilen Hastalarda Koroner Dışı Bulguların Prevalansı
Fatih Kılıç, Ahmet Göktaş Ertem, Tağmaç Deren, Lale Paşaoğlu, Gökçen Yükcü, Salih Süha Koparal

OLGU SUNUMU / CASE REPORT (231-253)

- 231** Metilfenidatın Nadir Görülen Kardiyak Etkisi: Mobitz Tip 1 AV Blok
Rare Cardiac Effects of Methylphenidate: Mobitz Type 1 AV Block
Pınar Dervişoğlu, Mustafa Kösecik
- 235** Malign Görünümlü Benign Pankreas Lezyonu: Fokal Kronik Pankreatit
Malignant Appearance of Pancreatic Benign Lesion: Focal Chronic Pancreatitis
Öznur Yağmurkaya, Bilal Toka, Ahmet Tarık Eminler, Mustafa İhsan Uslan, Aydın Şeref Köksal, Erkan Parlak
- 240** ERCP de Koledokta Kız Veziküllerin Görülmesi İle Tanı Konulan Bir Kist Hidatik Olgusu
A Case of Cyst Hydatid Which is Diagnosed by Apperarence of Girl Vesicles in Choledoc With ERCP
Bilal Toka, Kerem Karaman, Ahmet Tarık Eminler, Zeynep Ertürk, Mustafa İhsan Uslan, Aydın Şeref Köksal, Erkan Parlak
- 245** İntervenöz Askorbik Asid İle Birlikte Oral Metilen Mavisi Kullanılan, Prilokaine Bağılı Methemoglobinemi: Vaka Takdimi
Intravenous Ascorbic Acid and Oral Methylene Blue Treatment in Prilocaine-induced Methemoglobinemia: A Case Report
Bahri Elmas, Gizem Böke Koçer, Öner Özdemir
- 249** Süt Çocuğunda Pnömoniyle Seyreden Herpes Simplex Virüs
Herpes Simplex Virus Presenting with Pneumonia in an Infant
Öner Özdemir, Çağla Karavaizoğlu, Mustafa Büyükcü

DERLEME / REVIEW (254-274)

- 254** Febril Konvülsiyona Yaklaşım
Approach to Febrile Convulsion
Bahri Elmas, Gülin Tabanlı
- 262** Çocuklarda Göğüs Ağrısına Yaklaşım
Approach to Children with Chest Pain
Pınar Dervişoğlu, Mustafa Kösecik
- 267** Çinko Eksikliğinin Alerjik Hastalılardaki Rolü
Role of Zinc Deficiency in Allergic Diseases
Öner Özdemir, Gülin Tabanlı



SAKARYA TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL



Kronik Tıkaçıcı Akciğer Hastalarında Karotis İntima Mediya Kalınlığı ve Sağ Ventrikül Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of The Relationship Between Carotid Intima Media Thickness and Right Ventricular Function in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease

Muhsin Beyatlı¹, Cemal Köseoğlu², Ahmet Göktuğ Ertem¹, Serdal Bağtuğ¹,
Nihal Akar Bayram¹, Engin Bozkurt¹

¹ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Tokat Devlet Hastanesi

Öz

- Amaç** Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) nefes darlığıyla ortaya çıkan, hipoksi derecesinin artması sonucunda sağ ventrikül (SaV) fonksiyonlarının kötüleşmesiyle giden kronik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda KOAH'da hipoksi ve sistemik inflamasyona ikincil olarak Karotis intima media kalınlığının (KİMK) arttığı gösterilmiştir. Çalışmanın amacı KOAH olan olgularda KİMK ile SaV fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.
- Gereç ve Yöntem** Daha önce KOAH tanısı konulmuş olan ve kardiyak şikayetlerle kardiyoloji polikliniğine başvuran 108 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara rutin olarak ekokardiyografi yapıldı ve SaV fonksiyonları değerlendirildi. Karotis ultrasonografi ile KİMK hesaplandı. Çalışmaya alınan KOAH olan olgular GOLD sınıflamasına göre alt gruplara ayrıldı.
- Bulgular** Çalışmaya alınan KOAH tanılı hastaların ortalama KİMK değeri 1.34±0.26 saptandı. Ortalama FEV1 (1. saniye zorlu ekspirum volümü) (% predikte edilen) değeri 66±11 olarak saptandı. KİMK ile sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB), triküspit kapağın anüler planda ekürsasyonu (TAPSE), FEV1, sağ ventrikül sTDI (sistolik triküspit anulus doku doppler velositesi), SaV çapı, SaV ejeksiyon fraksiyonu korele bulundu (sırasıyla r=0.440, p<0.001; r=-0.555, p<0.001; r=-0.516, p<0.001; r=-0.448, p<0.001; r=0.205, p=0.034; 0.335, p=0.007). Yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonrasında TAPSE'nin KİMK ile ilişkili olduğu saptandı (RR=-0.230, p=0.001). GOLD sınıflamasına göre yapılan alt gruplamada evre 3-4 olan alt grupta evre 1-2 'ye göre KİMK, TAPSE, sPAB, sistolik triküspit anulus doku doppler velositesi (sTDI) anlamlı olarak farklıydı (p=0.047, p=0.015, p=0.019, p=0.048, sırasıyla)
- Sonuç** Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda KİMK ile SaV fonksiyonları arasında ilişki saptandı. Bu ilişkinin hipoksiye ikincil olduğu düşünüldü. KOAH hastalarındaki SaV fonksiyonları, KİMK, FEV1'le ilişkili bulundu. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):183-189)
- Anahtar Kelimeler** Kronik obstruktif akciğer hastalığı; sağ ventrikül fonksiyonları; karotis intima mediya kalınlığı,

Abstract

- Aim** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), generally manifests itself with dyspnea, with increasing hypoxia it disturb the right ventricle function also. This study shows the increasing of Carotid intima media thickness (CIMT) because of hypoxia and systemic inflammation due to COPD. The aim of this study was to assess the relationship between CIMT and RV functions in COPD patients. .
- Material and Method** 108 patients with history of COPD patients were included in this study, evaluation of RV by echocardiography was done to all participants in our cardiology clinic. Carotid intima media thickness measured by carotid ultrasonography were performed in all patients. The COPD patient who included in this study was classified according to GOLD classification..
- Results** COPD patients participated in the study. Average value of CIMT 1.34±0.26 is founded. Average value FEV1(Forced expiratory volume in one second) (% tagged predicted) 66±11 detected. We detect the correlation between CIMT and systolic pulmonary artery pressure (sPAP), Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion TAPSE, FEV1 Stdi (Tissue Doppler Imaging) of the right ventricle (RV), RV diameter, RV ejection fraction (respectively r=0.440, p<0.001; r=-0.555, p<0.001; r=-0.516, p<0.001; r=-0.448, p<0.001; r=0.205, p=0.034; 0.335, p=0.007) also. Correlation between CIMT and TAPSE founded according to multivariate adjusted analysis (RR=-0.230, p=0.001). (classification to sub-group) was made according to GOLD classification , the patients who classified as grade 3-4 was different from patient who classified as grade 1-2 in CIMT TAPSE, sPAP (Pulmonary artery systolic pressure) sTDI (respectively p=0.047, p=0.015, p=0.019, p=0.048).
- Conclusion** Antenatal complications, maternal bleeding, premature birth and problems related to premature birth are the main causes of morbidity and mortality in cases of placenta previa. Being aware of placenta previa results in elective surgery before the onset of delivery with an experienced team at tertiary hospitals. Thus; the incidence of complications decreases. (Sakarya Med J 2016, 6(4):183-189)
- Keywords** Chronic obstructive pulmonary disease; right ventricular function; carotid intima media thickness

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), akciğerlerin zararlı partikül veya gazlara anormal inflamatuvar yanıtı ile oluşan ve tam olarak geri dönüşlü olmayan ilerleyici hava akım kısıtlaması ile karakterize klinik durumdur. KOAH'ta görülen en önemli semptomlar öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığıdır. Semptomların kronik ilerleyici seyri ve ataklarla şiddetinde artış meydana gelmesi KOAH için tipiktir. Zamanla fiziksel aktivitede kısıtlanma, yaşam kalitesinde azalma ve mortalitede artış meydana gelir.¹

Hastalığın gelişimindeki en önemli risk faktörü sigara içimidir. Sigara içimi sadece hava yolları ve akciğerde lokal olarak inflamasyona sebep olmaz; aynı zamanda sistemik, hücrel ve humoral inflamasyon, sistemik oksidatif stres, vazomotor ve endotel fonksiyonlarında değişiklik, prokoagulan faktörlerde artışa sebep olur.² Sigara içimi ile uyarılan sistemik inflamasyon kronik kalp yetmezliği, metabolik sendrom ve başka kronik hastalıklara da neden olarak KOAH'ın doğal seyri ve klinik belirtilerine katkıda bulunmaktadır.

Komorbidite terimi söz konusu medikal durumdan bağımsız olarak gelişen ve o duruma eşlik eden medikal sorun olarak tanımlanır. KOAH'ta hastalığın doğası gereği pek çok komorbidite altta yatan hastağın sonucu olabilir. Bu nedenle sistemik belirtiler ve komorbiditeleri arasındaki farkı tanımlamak zordur. Komorbiditeler, KOAH'ta prognozu belirgin derecede etkiler. KOAH'lı hastalardaki mortaliteden kardiyovasküler hastalıklar (%25), kanserler (özellikle akciğer kanseri) (%20-33) ve diğer sebepler (%30) gibi solunumsal olmayan hastalıklar sorumludur.³

KOAH seyri sırasında ileri dönemlerde pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği tablosu ile seyreden kronik kor pulmonale (KKP) gelişebilir.^{4,5} Ekokardiyografik değerlendirme, KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül (SaV) fonksiyonlarının ve pulmoner arter basınçlarının değerlendirilmesinde tekrarlanabilir, non-invaziv ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle kullanılagelen bir yöntem olmuştur.^{6,7} Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda SaV kontraktıl fonksiyonunda ciddi bozulma olabildiği saptanmıştır. Bunun bir göstergesi olarak bu hastalarda SaV fraksiyone alan değişimi normal kontrollere göre belirgin düşük bulunmuştur.⁸ Triküs pit anulusunun

sistolde apikale yer değiştirmesi (TAPSE) pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda kateter ile karşılaştırıldığında, SaV sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu ve prognostik bilgi verdiği belirlenmiştir.⁹

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçüm metodu non invazif ateroskleroz prediktörü olup literatürde birçok çalışmada kardiyovasküler olay ve mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir.¹⁰⁻¹³ Artmış KİMK KOAH'lı hastalarda artan kardiyovasküler olay ve ölümlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{14,15} Yine ,ARIC ve MESA lung çalışmasında düşük FEV1(Forced expiratory volume in one second) KİMK artışı ile arasında ilişki olduğu saptanmıştır.^{16,17} Bununla birlikte, literatürde daha önce KOAH hastalarında KİMK ile SaV fonksiyonları arasındaki ilişki direkt olarak gösterilmemiştir. Bu çalışmanın amacı, basit, tekrarlanabilir ve non invazif olan KİMK ile ekokardiyografik olarak SaV fonksiyonları arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

MATERYAL ve METOD:

Bu Prospektif klinik çalışmaya daha önce KOAH tanısı konulmuş olan ve kardiyak şikayetlerle kardiyoloji polikliniğine başvuran 132 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan KOAH'lı olguların sigara içme durumu, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi gibi özgeçmişleri sorgulandı, laboratuvar ve ekokardiyografi ölçümleri kaydedildi. Tüm hastalara rutin olarak ekokardiyografi ile SaV fonksiyonları değerlendirildi. Karotis ultrasonografi ile KİMK hesaplandı. Çalışmaya alınan KOAH olan olgular GOLD sınıflamasına göre alt gruplara ayrıldı. Ekokardiyografi ile görüntüleme yapılamayan 18 hasta çalışmadan dışlandı. Orta-ileri derece kapak hastalığı bulunan (4 hasta orta-ileri derece mitral yetersizliği, 1 hasta ciddi derece aort darlığı, 1 hasta orta derece mitral darlığı) 6 hasta sağ ventrikül fonksiyonlarının mevcut kapak patolojilerine ikincil olarak artan pulmoner basınca bağlı bozulabileceği düşünülerek dışlandı. Pulmoner emboli öyküsü olan, dekompanse kalp yetersizliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma yerel etik kurul tarafından onaylanmış olup tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Çalışmaya alına tüm KOAH'lı olgular, daha önce göğüs hastalıkları anabilim dalı tarafından tanı almış ve bronkodilatör tedavi alanlardan oluştu. Tüm hastalara Amerikan toraks grubu

klavuzuna uygun şekilde spirometri testi yapıldı.¹⁸ Tüm hastalarda bronkodilatatör verilmesinden sonraki yapılan FEV1/FVC (zorlu vital kapasite) oranı ölçümü <70%'di. Hava yolundaki obstrüksiyon derecesinin ölçümünde FEV1 ana ölçüm değeri olarak kullanıldı.KOAH sınıflaması için GOLD sınıflaması kullanıldı; FEV1>80% derece 1, 80%> FEV1 >50% derece 2, 50%> FEV1 >30% derece 3 ve 30%> FEV1 derece 4.¹⁸

KİMK

Karotis arter B-Mode ultrasonografisi Vivid 7 Pro ultrasonografi cihazı (Vingmed System Seven GE ultrasound, Horten, Norway) ile lineer 5-12 MHz transducer prob ile yapıldı. Tüm ultrasonografiler, ekokardiyografi sonuçlarını bilmeyen, aynı operator tarafından yapıldı. Tüm görüntüler elektronik ortamda kayıt edildi daha sonra incelendi.

Karotis arter, hasta supin pozisyonda iken, supraklaviküler düzeyden mandibula köşesine kadar gri skalada transvers planda incelendi Takiben prob 90 derece çevrilerek longitudinal planda incelemeye devam edildi. Longitudinal planda bifurkasyondan 1 cm proksimaldeki segmentte, (otomatik ölçüm programı kullanılarak) uzak duvardan lümeneye bakan ekojen lineer çizgi (intima) ile altındaki hipoekoik alanla (media) birlikte, dıştaki ekojen lineer (adventisya) tabakaya kadar ölçüldü. Her iki ana karotis arter için bu ölçüler kaydedildi.

SaV fonksiyonları:

Sağ ventrikül fonksiyonları Vivid 7 Pro ultrasonografi cihazı (Vingmed System Seven GE ultrasound, Horten, Norway) ile 3-HHz transducer ile KİMK ölçüm sonuçlarını bilmeyen aynı operatör tarafından yapıldı. Sol lateral dekubit pozisyonda B-mode, M-mode, renkli Doppler, pulse ve sürekli dalga Doppler ve doku Doppler ölçümleri, parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk, apikal beş boşluk görüntüleri kullanılarak kaydedildi. Ölçümler Amerikan Kalp Cemiyeti kriterlerine uygun şekilde yapıldı¹⁹.

Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için: Doku Doppler ile apikal dört boşluktan kursor sağ ventrikül lateral duvarı ile triküspit kapak anteriyör leafletin birleştiği yere konularak sistolik dalga (Sm), erken diyastolik dalga (Em) ve geç diyastolik dalga (Am) ölçüldü.

Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (SğVDSÇ) ve sağ ventrikül sistol sonu çapı (SğVSSÇ) apikal 4-boşluk görüntüden ölçümlerle elde edildi. Sağ ventrikül diyastolik alanı (SğVDA) ve sağ ventrikül sistolik alanı (SğVSA) apikal 4-boşluk görüntüden planimetrik olarak ölçüldü. Sağ ventrikülün sistolik (SğVAS) ve diyastolik (SğVAD) uzun aksı subkostal 4-boşluk görüntüden ölçüldü. Sağ ventrikül volümleri biplan alan ve uzunluk yöntemine göre hesaplandı: Sağ ventrikül diyastolik volümü (SğVDV)= SğVDA x SğVAD ve sağ ventrikül sistolik volümü (SğVSV)= SğVSA x SğVAS. Sağ ventrikülün ejeksiyon fraksiyonunu (SğVEF) (diyastolik volüm-sistolik volüm/diyastolik volüm) x100 formülü ile hesaplandı. Anatomik M mod ile triküspit anulusu ve sağ ventrikülün çıkış yolu ve mid bölgesinden alınan veriler kullanılarak, fraksiyonel kısalması (SğVFK) (diyastolik çap-sistolik çap/ diyastolik çap)x100 formülü ile hesaplandı. Sağ ventrikül doku Doppler ölçümleri apikal dört boşluk görüntülemeye anterior triküspit kapağın sağ ventrikül ile birleştiği yerin 1 cm altından, pulse wave Doppler ile pik sistolik (S'), erken pik (E') ve geç pik (A') diyastolik velositelerin alınmasıyla elde edildi. S' velositenin 11,5 cm/sn'nin altında olması sağ ventrikül sistolik yetersizliği olarak kabul edildi.

TAPSE, kursor triküspid anulus lateraline konularak M-mod ile bakıldı ve sağ ventrikülün sistolü esnasında triküspid kapak anulus lateralinin apikal dört boşluktan apekse doğru hareketi mm olarak ölçüldü.²⁰

Triküspid yetersizliği akımı tespit edilebilmiş ise, modifiye Bernolli esitliği $4v2$ (v =akım hızı, cm/sn) kullanılarak triküspid kapağa ait sağ ventrikül ile atriyum arası sistolik gradiyent hesaplandı. Bu gradiyente 10 mmHg'lık sağ atriyal basınç Currie ve ark. tarafından tanımlandığı şekilde sabit olarak ilave edilerek pulmoner arter basıncı hesaplandı.²¹

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veriler Windows yazılımına uygun SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programıyla analiz edildi. Sürekli sayısal (kantitatif) değerler ortalama \pm standart sapma (SS) ve kategori (nominal) değerler yüzde (%) ile ifade edildi. Veri dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Anova testi parametrik, devamlı olmayan değişkenlerde daha ileri subanaliz yapabilmek için kullanıldı. Parametrik olmayan değişkenler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Sürekli de

ğişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Parametrelerin etkilenme dereceleri multivariate logistic regresyon analiz testiyle değerlendirildi. Karşılaştırmalarda 0,05 in altındaki P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 108 hastanın 81'si erkekti (%76,3) ve yaş ortalaması 66.4 ± 8.8 yıl idi. Ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 27.5 ± 3.9 idi. KOAH hastalarından 89'u (%82.4) sigara içiyordu. 108 hastadan 41'inde (38.1%) diabetes mellitus tanısı vardı. Ortalama sistolik kan basıncı 131.2 ± 11 , diastolik kan basıncı 85.2 ± 8 idi. FEV1 (% predikte edilen) ortalama değeri 66 ± 11 idi. Hastaların labratuvar değerleri ve ekokardiyografi parametreleri Tablo-1'da özetlenmiştir.

GOLD sınıflamasına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. GOLD sınıf 1 ve 2 olan hastalar grup 1 (n=45), sınıf 3-4 olan hastalar ise grup 2 (n=63) olarak belirlendi. Her iki grup arasında demografik verilerden sigara kullanma (paket/yıl) ve FEV1 dışında, diğer parametrelerde istatistiksel anlamlılık yoktu. Grup 1 de sigara kullanma 17 ± 2.3 paket/yıl, grup 2 de 22 ± 3.1 paket/yıl idi (p=0,048). Grup 1 in ortalama FEV1 değeri 74.8 ± 3 , grup 2 nin 64.7 ± 11.4 idi (p<0,001). İki grup uygulanan medikal tedavi açısından karşılaştırıldığında sistemik tedavi alan hasta yoktu. İnhaler Beta2 agonist ve antikolinergik kullanım oranı her iki grupta benzerdi (p=0,324, p=0,943, sırasıyla). İnhaler steroid kullanım oranı anlamlı olarak grup 2 de daha yüksekti (20%, 67%, p=0,029).

İki grubun demografik, hematolojik ve ekokardiyografik parametreleri Tablo-1 de özetlenmiştir.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda gruplar arasında anlamlı fark olmayıp fraksiyone alan değişimiyle ölçülen SaV ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak grup 2 de daha düşüktü (55.8 ± 10.9 , 52.7 ± 10.7 , p=0.170; 29.8 ± 10.9 , 22.7 ± 10.7 p=0.032, sırasıyla). Diğer SaV fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan parametreler; sPAB, TAPSE, SaV sTDI anlamlı olarak grup 2 de daha kötüydü (38.5 ± 5 , 48.3 ± 8 , p=0,019; 2.33 ± 0.35 , 1.70 ± 0.29 , p=0,015; 0.11 ± 0.036 , 0.085 ± 0.030 , p=0,048, sırasıyla). Gruplar arasında KİMK açısından anlamlı fark vardı (1.27 ± 0.23 , 1.61 ± 0.30 , p<0.001). Gruplara göre KİMK dağılımı Şekil 1'da gösterilmiştir.

Tablo 1.Hastaların demografik verileri

Değişkenler	COPD (n=108)
Yaş	66.4±8.8
Cinsiyet (E) (%)	81 (75.0)
Vücutkitleindeksi (kg/m ²)	27.5±3.9
Sigara(%)	89 (82.4)
Diabetes mellitus (%)	41 (38.1)
Sistolikkanbasıncı (mmHg)	131.2±11
Diastolikkanbasıncı (mmHg)	85.2±8
Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dL)	116.6±30.2
Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dL)	42.0±11.2
FEV1 (% predikte edilen)	66±11
Sol ventrikülEjeksiyonfraksiyonu (%)	55.8±11.9
SağventrikülEjeksiyonfraksiyonu (%)	42.8±9.1
sPAB (mmHg)	40±0.34
TAPSE	14.5±1.33
Hemogloblin (g/L)	14.2±1.4
Hematokrit (%)	43.2±4.1
Beyazkanhücreci (103/μL)	10.45±1.35
İnhaleBeta2agonist, (%)	79 (73%)
İnhaleAntikolinergik ajan, (%)	60 (56%)
İnhaleSteroid, (%)	61 (57%)
KİMK (cm)	1.34±0.26
Fev1: 1. Saniyedekizorlu ekspirasyon volümü, KİMK: Karotis intima-media kalınlığı, sPAB: Pulmonary artery sistolik basıncı, TAPSE: Tricuspid annuler plane systolic excursion	

Tablo 2a,b'de gösterildiği üzere KİMK sPAB, SaV (cm), SaV ejeksiyon fraksiyonu ile pozitif korele iken (r=0.440, p<0.001; r=0,205, p=0,034; r=0,335, p=0,007; sırasıyla); TAPSE, FEV1, SaV, sTDI ile negatif korelasyon mevcuttu (r=-0,555, p<0.001; r=-0.516, p<0.001; r=-0.448, p<0.001; sırasıyla). Yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonrasında TAPSE, SVEF, KİMK ile anlamlı ilişki saptandı ($\beta=-230$, p=0.001; $\beta=0.231$, p=0.019, sırasıyla).

TARTIŞMA

Çalışmamızda KOAH tanısı olan hastalarda KİMK'de artış saptanmıştır. Karotis intima mediya kalınlığı artışı FEV1 düşük olan hastalarda daha fazla bulunmuştur ve aynı hastalarda SaV fonksiyonlarında bozulmanın da daha fazla olduğu görülmüştür. Hem KİMK'in artması hem de SaV fonksiyonlarında

azalmanın nedeni olarak; FEV1 azaldıkça artan hipoksi düşüldü. Sağ Ventrikül fonksiyonları ile KİMK arasında korelasyon saptandı. TAPSE ve RVEF'nin KİMK artışında bağımsız risk faktörü olduğu saptandı.

Tablo 2a. Hastaların GOLD sınıflamasına göre yapılan alt grupların demografik verileri

	Grup 1 GOLD sınıfı 1-2 (n=45)	Grup 2 GOLD sınıfı 3-4 (n=63)	P
Yaş	64.2±8.1	66.6±9.4	0.165
Cinsiyet (E) (%)	38 (79.2%)	58 (74.4%)	0.807
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26.9±3.9	27.5±4.0	0.426
Sigara (paket/yıl)	17±2.3	22±3.1	0.048
Diabetes mellitus (%)	15 (31.2%)	34 (43.6%)	0.170
Sistolik kan basıncı (mmHg)	131.5±15.2	130.8±16.2	0.803
Diastolik kan basıncı (mmHg)	85.2±7.5	85.0±8.8	0.882
Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dL)	117.6±30.6	116.6±29.9	0.854
Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dL)	40.1±10.8	42.0±11.8	0.356
FEV1 (% predikte edilen)	74.8±3	64.7±11.4	<0.001
Sol ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu (%)	55.8±10.9	52.7±10.7	0.170
Sağ ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu (%)	29.8±10.9	22.7±10.7	0.032
sPAB (mmHg)	38.5±5	48.3±8	0.019
Sağ ventrikül (cm)	4.13±0.79	4.83±0.9	0.016
Sağ atrium (cm)	4.64±0.96	4.97±0.85	0.328
TAPSE	2.33±0.35	1.70±0.29	0.015
SaVsTDI	0.11±0.036	0.085±0.030	0.048
KİMK	1.27±0.23	1.61±0.30	<0.001
Hemoglobin (g/L)	14.13±1.35	14.51±1.3	0.133
Hematocrit (%)	41.72±3.4	43.25±4.01	0.032
Beyaz kan hücresi (10 ³ /μL)	5.7±2.03	7.1±2.16	0.001
İnhale β ₂ agonist, (%)	31 (69%)	56 (89%)	0.324
İnhale Antikolinergik ajan, (%)	24 (54%)	35 (56%)	0.943
İnhale Steroids, (%)	9 (20%)	42 (67%)	0.029

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı, sTDI: sistolik triküspitanulus doku doppler velositesi, TAPSE: triküspit kapağın anüler planda ekürsizyonu, KİMK: Karotis intima media kalınlığı

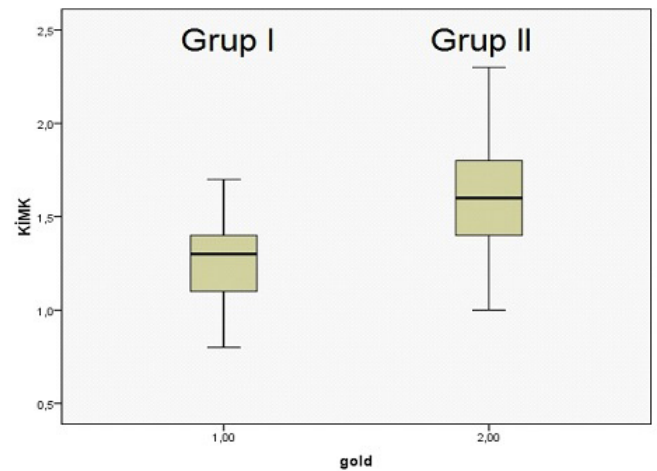
Son yıllarda KOAH'ın akciğerlere sınırlı bir hastalık olmadığı, sistemik inflamasyon nedeniyle sistemik etkilerin olduğu bildirilmiştir²². Sistemik etkiler ile KOAH arasındaki ilişki açık bir şekilde ortaya konmamıştır, ancak iki farklı görüş vardır. Birincisi, sistemik etkilerin KOAH'lı hastaların akciğerinde başlayan inflamasyonun sistemik yayılımının sonucu olduğu, ikincisi ise çoklu organ tutulumu ile seyreden sistemik inflamatuvar

durumun akciğer komponentinin ise KOAH olduğudur²³. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteryel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima media kalınlığında (IMK) artmadır.⁵ Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Mario Cazzola ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; KOAH'ın sistemik etkilerini incelemişler ve meydana gelen aterosklerozun patogeneğinde inflamasyon, oksidatif stres ve hipoksiyi bulmuşlardır.²⁴ 2008'de yayımlanan Kenji ve arkadaşlarının obstrüktif uyku apne sendrom (OUAS)'lı hastalarda KİMK artışının aterosklerozun erken bulgusu olup olmadığını ve inflamatuvar markerlarla ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında KİMK'ni etkileyen primer faktörün uykudaki hipoksi süresi olduğunu saptamışlardır.²⁵

Tablo 2b. Hastaların GOLD sınıflamasına göre yapılan alt grupların demografik verileri

KİMK	Korelasyon		Regresyon	
	r	p	B	p
sPAB	0.440	<0.001	0.006	0.093
TAPSE	-0.555	<0.001	-0.230	0.001
FEV1	-0.516	<0.001	-0.004	0.213
SaVsTDI	-0.448	<0.001	-0.119	0.132
SaV (cm)	0.205	0.034	-0.006	0.828
Sağ ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu	0.335	0.007	0.231	0.019

Fev1: 1. Saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı, TAPSE: Triküspid annuler plane sistolik ekürsion, SaVsTDI: Sağ ventrikül doppler görüntüleme, SaV: Sağ ventrikül



Şekil 1. Gruplara göre KİMK

Eickhoff ve arkadaşları çalışmalarında stabil KOAH hastalarında sigara içen veya içmeyen sağlıklı kişilere göre daha yüksek KİMK'ler ölçmüşlerdir.²⁶ Kim ve arkadaşları da yeni tanı alan ve tedavisine başlanmamış KOAH'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre KİMK'yi anlamlı yüksek olarak bulmuşlardır.²⁷ Biz de çalışmamızda KOAH olan hastalarda KİMK'i artmış olarak bulduk. Bu da KOAH'ta hipoksi ve inflamasyona ikincil KİMK artışını destekler niteliktedir. Ayrıca GOLD sınıflamasına göre yapılan subgruplamada hipoksi şiddetinin daha fazla olduğu grup 2 hastalarında KİMK artışı anlamlı olarak daha fazla bulundu. Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda KİMK değerinin normal değerlerden anlamlı olarak daha yüksek bulunması KOAH patogenezinde rol oynayan ve KİMK artışından sorumlu diğer nedenlerden biri olan hipoksiye ikincil olabileceği düşünüldü. Eickhoff ve arkadaşları bizim de daha önce yaptığımız 'KOAH'lı hastalarda FEV1 ile KİMK arasındaki ilişki' isimli çalışmamıza paralel olarak KOAH'lı hastalarda KİMK artışıyla FEV1 arasında ters korelasyon saptamışlardır.^{26,15}

Pulmoner hipertansiyonun gelişme hızı ve derecesi oldukça geniş bireysel farklılıklar göstermektedir. Bu istenmeyen klinik durumun ve ağır pulmoner hipertansiyonun hangi hasta grubunda gelişebileceği önceden çok iyi bilinmemektedir. Pulmoner hipertansiyonun gelişme hızı ve derecesi oldukça geniş bireysel farklılıklar göstermektedir. Ayrıca KOAH'lı hastalarda ağır pulmoner hipertansiyon ve KKP gelişmeden önce sağ ventrikül diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur.²⁷ Ancak KOAH evrelendirmesi ve bu evrelere göre hastaların değerlendirildiği çalışmalar daha azdır. Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastalar GOLD sınıflamasına göre evre 1-2 olan hastalar grup 1, evre 3-4 olan hastalara ise grup 2 olarak ayrılmıştır. Daha sonra KOAH'ın evresi ile SaV ve SoV sistolik fonksiyon parametreleri, pulmoner arter basınçları ve KİMK ile korelasyonlarına bakıldı. Grup 2 de SaV ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ayrıca sPAB, SaV sTDI ve TAPSE gibi SaV fonksiyonlarını gösteren parametrelerde yine grup 2 de anlamlı olarak daha fazla bozulma saptanmıştır. Bu ilişkinin hipoksi şiddetine bağlı olabileceği düşünüldü çünkü GOLD sınıflamasına göre evre arttıkça hastaların FEV1 düzeylerinde dolayısı ile hipoksi şiddetlerinde artış olmaktadır.

Çalışmamızda KİMK'in FEV1 ile negatif korele olduğu fakat

yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonrasında KİMK'nin bağımsız bir risk faktörü olmadığı, KİMK'i sadece TAPSE ve RVEF'nin ciddi bir şekilde etkilediği saptandı. TAPSE ve SaVEF'nin KİMK ile bu ilişkisi hipoksi düzeyi (FEV1) ile açıklanabilir. Azalan FEV1 neticesinde hipoksiye ve hipoksiye ikincil olarak meydana gelen sistemik infiltrasyon sonucunda KİMK artmıştır, hipoksiye ikincil artan pulmoner vasküler dirence bağlı ve oluşan sistemik inflamasyon neticesinde SaV fonksiyonları etkilenmiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda KİMK'nin arttığı, SaV fonksiyonu azalmış olan hastalarda bu artışın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların ışığında hipoksinin ikincil etkilerine bağlı olarak KOAH hastalarında SaV fonksiyonlarında bozulma ve KİMK kalınlığının artmış olduğunu ve bu ilişkinin korele olduğunu göstermiş olduk.

Çalışmanın Kısıtlıkları:

Hasta sayısının azlığı çalışmamızın en büyük kısıtlılığıdır. Daha fazla hasta sayısı ile çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2006.
2. Mannino DM, Watt G, Hole D. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:627-43.
3. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-1214.
4. Caso P, Galderisi M, Cicala S, Cioppa C, D'Andrea A, Lagioia G, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:970-976.
5. Higham MA, Dawson D, Joshi J, Nihoyannopoulos P, Morrell NW. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001;17:350-355
6. Miyahara Y, Ikeda S, Yoshinaga T, amaguchi K, Nishimura-Shirono E, et al. Echocardiographic evaluation of right cardiac function in patients with chronic pulmonary diseases. *Jpn Heart J* 2001;42:483-493
7. Moustapha A, Kaushik V, Diaz S, Kang SH, Barasch E. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with chronic pulmonary hypertension. *Cardiology* 2001;95:96-100
8. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997;95:1479
9. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Housten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 1;174:1034-41.
10. Nambi V, Chambless L, He M, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Common carotid artery intima-media thickness is a good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J* 2012 Jan;33:183-90.
11. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010 Aug;31:2041-8.
12. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive Protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007 Jul 3;116:32-8.
13. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007 Jan 30;115:459-67.
14. Van Gestel YR, Flu WJ, van Kuijk JP, Hoeks SE, Bax JJ, Sin DD, et al. Association of COPD with carotid wall intima-media thickness in vascular surgery patients. *Respir Med*. 2010 May;104:712-6.
15. Köseoğlu C, Kurmus O, Ertem AG, Colak B, Kirbas O, Bilen E, et al. FEV1 can predict SYNTAX score in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiol Pol*. 2015 Dec 1. doi: 10.5603/KPa2015.0236.
16. Schroeder EB, Welch VL, Evans GW, Heiss G. Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis* 2005 Jun;180:367-373.
17. Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, Hoffman EA, Jiang R, Kawut SM, et al. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: the MESA Lung Study. *Eur Respir J* 2012 Apr;39:846-54.
18. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Amer J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
19. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;62:212-7
20. Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, de Lima-Filho EC, Nogueira EA. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic in-dices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002;88:244-8
21. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfa DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:750-6
22. Epping-Jordan JE, Galea G, Tukuitonga C, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: taking stepwise action. *Lancet* 2005; 366:1667-1671.
23. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-1257.
24. Cazzola M, Matera MG, Rogliani P, Page C. Treating systemic effects of COPD. *Trends Pharmacol Sci*. 2007; 28(10):544-50.
25. Kenji Minoguchi, Takuya Yokoe, Toshiyuki Tazaki. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;625-630.
26. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1211-8.
27. Kim SJ, Yoon DW, Lee EJ, Hur GY, Jung KH, Lee SY, et al. Carotid atherosclerosis in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 1265-70.

Kaynaklar



Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis Patients

Multipl Skleroz Hastalarında Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu

Aslı Aksoy Gündođdu¹, Dilcan Kotan², Yavuz Tarık Atik³, Saadet Sayan¹, Hasan Salih Sađlam⁴

¹ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Sakarya

² Sakarya Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Sakarya

³ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Sakarya

⁴ Sakarya Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Sakarya

Abstract

Objective Lower urinary tract dysfunction (LUTD) are quite commonly seen in Multiple Sclerosis (MS). In this study we aimed to show the relationship between the LUTD symptoms and disease related parameters including the severity, duration, subtypes and the lesion localization of MS.

Material and Method In a prospective study, we recorded demographic information, MS subtypes, disease duration, disease severity, neurological examinations, scores of Expanded Disability Status Scale (EDSS), lower urinary tract symptoms (LUTS), duration of the symptoms, urinary tract examination, urinary function tests (Overactive Bladder Symptom Score (OABSS), International Prostate Symptom Score (IPSS)), urodynamic evaluation results of 42 MS patients whom admitted to our neurology department during the last 3 months. Statistical analysis was performed by using ANOVA, Mann Whitney-U test and non-parametric Pearson test. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results 42 patients (13 male, 29 female) who were diagnosed with MS according to the 2010 revised McDonald criteria included in our study while patients with history of diabetes mellitus, urinary tract infections, and urological surgery were excluded. There was no significant relationship between the presence of LUTS, and age, gender, EDSS, MS subtypes, duration of illness ($p > 0.05$). A statistically significant difference was found between the genders, EDSS and irritative symptoms ($p < 0.05$) while no significance was found between obstructive symptoms ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between the localization of the lesion and presence of the irritative and obstructive symptoms ($p > 0.05$).

Conclusion Our study indicates that, disease severity is an important determinant factor of irritative urinary symptoms in MS patients. (Sakarya Med J 2016, 6(4):190-195)

Keywords Multiple Sclerosis, urinary system, questionnaire

Öz

Amaç Multipl Sklerozda (MS), alt üriner sistem fonksiyon bozuklukları oldukça sık görülmektedir. Çalışmamızda, MS hastalarında alt üriner sistem disfonksiyon semptomları ile hastalığın şiddeti, süresi, alt tipi ve lezyon lokalizasyonu arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Metod Son 3 ay içinde nöroloji polikliniğimize başvuran, MS tanılı 42 hastanın demografik özellikleri, MS alt tipi, hastalık süresi, hastalık şiddeti, nörolojik muayeneleri, genişletilmiş özürüllük durum ölçeği (EDSS) puanları, üriner sisteme ait yakınmaları, semptomların süreleri, üriner sistem muayeneleri, fonksiyon testleri (aşırı aktif mesane semptom skoru (OABSS), uluslararası prostat semptom skoru (IPSS)), ürodinamik değerlendirme sonuçları prospektif olarak kaydedildi. İstatistiksel analiz ANOVA, Mann-Whitney U ve non-parametrik Pearson testleri kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular Çalışmaya 2010 revize Mc Donald kriterlerine göre MS tanısı almış 42 hasta (13 erkek, 29 kadın) dahil edildi. Diyabet, üriner sistem enfeksiyonu ve ürolojik girişim öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlandı. Alt üriner sistem semptomlarının varlığı ile yaş, cins, EDSS, MS alt tipi, hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). İrritatif semptomlar ile cins ve EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunurken ($p < 0.05$), obstrüktif semptomlar konusunda benzer ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). İrritatif ve obstrüktif semptomların varlığı ile lezyon lokalizasyonu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç Çalışmamız MS' te hastalık şiddetinin irritatif üriner semptomlar üzerinde önemli bir belirleyici faktör olduğunu göstermektedir. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):190-195).

Anahtar Kelimeler Multipl Skleroz, üriner sistem, sorgulama formu

INTRODUCTION

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune neurodegenerative disease, characterized by inflammation, gliosis, and demyelination of the central nervous system (CNS). Attacks, remissions and progressive neurological symptoms could be observed¹. The exact pathogenesis and pathophysiology of MS are still unknown. MS is usually diagnosed between the ages of 25-40 and seen twice as often in women. In young adults of the developed societies, MS is the most common cause of non-traumatic neurological disability.^{2,3}

Clinical signs and symptoms of MS may vary according to the lesion localization in the CNS.⁴ Neurological control of bladder function is provided with a complex mechanism consisting of cortex, thalamus, midbrain, brainstem (pontine micturition center), posterior and lateral spinal cord, sympathetic and parasympathetic system.^{5,6,7,8} MS plaques frequently affect pyramidal and reticulospinal tracts that provide innervation to bladder detrusor muscle and external urethral sphincter. Therefore, lower urinary tract symptoms (LUTS) which are observed in 75% of the patients are considered as the most common symptoms of MS.^{9,10} The importance of early diagnosis and treatment is to prevent irreversible damage of the lower and upper urinary systems.^{11,12}

In this study, we aimed to investigate the relationship between the frequency and severity of the LUTS and the severity of the MS.

METHODS

Forty-two registered MS patients of our clinic who were diagnosed according to the 2010 revised McDonald criteria were participated in our study. Accompanying diabetes, prior history of urological surgery or urinary tract infection were excluded from the study. The demographic data, detailed medical history, neurological evaluation, expanded disability status scale scores (EDSS) of the patients were recorded. EDSS represents the level of neurological disability and the severity of MS, that ranges from 0 to 10 in 0.5 unit increments.¹³

Each patient's urinary tract symptoms, duration of symptoms, findings of urinary tract examinations and urodynamic evaluation results were recorded by a urologist. OABSS and IPSS

forms were used to evaluate the LUTS in patients with face to face interviews.

OABSS evaluates the presence and severity of the irritative symptoms¹⁴. Patients with OABSS 8 and above has 'overactive bladder' and 16 and above were considered as 'severe symptomatic patients'¹⁵. The severity of urinary tract symptoms, irritative and obstructive symptoms could be assessed individually by using IPSS¹⁶. IPSS form consists of 7 questions. 1, 3, 5 and 6. questions were calculated for evaluating voiding, 2, 4 and 7. questions were calculated for evaluating storage function.¹⁷ Symptoms of bladder storage phase (frequency, urgency, and nocturia) refer to IPSS storage (IPSSs) and symptoms of bladder emptying phase (incomplete emptying, intermittency, weak stream and straining) refers to IPSS voiding (IPSSv). The threshold values for IPSSs and IPSSv were determined 7 and 9 respectively. The severity of LUTS was further stratified according to the total IPSS on the questionnaire: mild: lower than 7; moderate: 8-19; severe: 20-35.¹⁷

Uroflowmetry test was performed for patients with severe obstructive symptoms. PVR measurements were made during uroflowmetry and PVR 50-100 ml were considered as normal¹⁹. Abdominal Ultrasonography was performed in patients with elevated PVR levels in order to investigate the upper urinary tract status. Patients with abnormal (low or elevated) PVR levels were directed to urodynamic evaluation to detect detrusor sphincter dyssynergia.

The study was conducted in accordance with the revised Declaration of Helsinki (1998) and approved by the Sakarya University Ethics Committee. Written informed consent was obtained from all participants.

Statistical Evaluation

Statistical analysis of our study was performed by using statistical package for social sciences program for Windows 18.0' (SPSS 18.0 Inc). ANOVA test was used for the comparison of two independent groups with normally distributed data and Mann-Whitney U was used to test for the abnormally distributed data. Non-parametric Pearson test was used for the correlation analysis. $p < 0.05$ was accepted as the level of significance.

RESULTS

Out of 42 MS patients, 13 (30.9%) were male, 29 (69.1%) were female. Demographic and clinical characteristics of the patients are outlined in Table 1.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the patients		
Number of patients:	42	P values
Male (%): Female (%):	13 (30.9%) 29 (69.1%)	p>0.05
Age (Mean±SD) total: Male: Female:	36±10.16 38.30±12.33 36.37±9.22	p>0.05
Disease Duration (Years):	8.76±7.03	p>0.05
EDSS (Mean±SD) total: Male: Female:	3.40±2.39 4.03±2.60 36.37±9.22	p>0.05
MS subtype no (%): PPMS: RRMS: SPMS: RPMS:	5 (11.9%) 27 (64.3%) 9 (21.4%) 1 (2.4%)	p>0.05
Lesion Localization (Mean±SD): Cortical: Brainstem: Spinal:	(n:41) 8.29±6.97 (n:9) 6.33±3.87 (n:26) 6.84±4.58	p>0.05

Table 2 shows LUTS, including obstructive and irritative symptoms of the patients. There was no statistically significant difference detected between the localization of lesions and the presence of irritative and obstructive symptoms (p>0.05).

Table 2: LUTS of the patients	
LUTS	n: (%)
Dysuria	13 (%31)
Urgency	20(%47.6)
Pollakuria	26(%61.9)
Incontinence	16(%38)
Nocturia	20(%47.6)
Incomplete emptying	13(%28.5)
Straining	20(%50)

According to the IPSS, 19 (45.2%) patients had mild, 18 (42.9%) patients had moderate, 5 (11.9%) patients had severe LUTS. When the LUTS were examined in subgroups of storage and discharge symptoms, 9 (21.4%) (male:3, fe-

male:6) out of 42 patients had obstructive symptoms. There was no statistically significant relationship between the obstructive symptoms and gender, age, EDSS, disease duration, MS subtype (p>0.05). No statistically significant difference was detected between IPSS severity subgroups (mild, moderate, severe), EDSS and MS subtypes (p>0.05). On the other hand, 13 patients (30.9%) (male:1, female:12) out of 42 MS patients had irritative symptoms. The presence of irritative symptoms revealed no correlation with age, disease duration, MS subtypes (p>0.05) while there was a positive correlation with gender and EDSS (ANOVA p=0.03). High points of IPSS was related to the symptom of dysuria (p=0.03). (Table 3)

Table 3: IPSS of the patients				
IPSS	Mild	Moderate	Severe	P values
Gender (m/f)	7/11	4/15	2/3	p>0.05 ²
Age (Mean±SD)	38.66±11.94	7.94±6.48	30.80±8.34	p>0.05 ¹
Disease duration (Years)	7.94±6.48	9.47±7.70	6.40±6.38	p>0.05 ¹
EDSS	2.55±1.74	2.55±1.74	8.45±6.97	p>0.05 ¹
MS subtype:				
PPMS:	0	3	2	p>0.05 ²
RRMS:	13	12	2	
SPMS:	5	3	1	
RPMS:	0	1	0	

1)ANOVA 2)Fisher (p=0.50/0.31/0.63/0.06/0.14 respectively)

According to the OABSS, 20 (male:5, female:15) patients (47%) had overactive bladder. Out of 20 patients, 13 (30.9%) of them were in 'severe symptomatic' group. No significant relationship was found between the presence of overactive bladder and the gender, age, EDSS, disease duration, MS subtype (p>0.05). (Table 4)

Table 4: OABSS of the patients			
OABSS	OABS positive	OABS negative	P values
Gender (m/f)	5/15	8/14	p>0.05 ⁴
Age (Mean±SD)	35.60±6.70	38.22±12.55	p>0.05 ²
Disease duration	7.40±4.41	9.40±8.67	p>0.05 ²
EDSS	3.65±2.20	3.18±2.58	p>0.05 ¹
MS subtype:			
PPMS:	1	4	p>0.05 ³
RRMS:	12	15	
SPMS:	6	3	
RPMS:	1	0	

1) ANOVA 2)Mann-Whitney U 3)Fisher 4)Chi-Square (p=0.51/0.79/0.36/0.53/0.26 respectively)

PVR values could not be measured for all of the patients because of the patient in compliance. Out of 26 patients in whom PVR could be measured, irritative symptoms were detected in 4 patients according to the IPSS and 11 patients according to the OABSS. There was no significant difference between the PVR measurements of the patients with and without irritative symptoms (ANOVA: $p=0.64$, $p=0.63$ respectively).

DISCUSSION

A broad clinical spectrum of LUTS have previously been defined in MS, ranging from incontinence to incomplete emptying.⁵ The most frequent complaints are urgency, pollakiuria and urge incontinence.^{10,20} LUTS have a negative effect on health-related quality of life and observed in more than 80% of MS patients. If the duration of MS is over a decade, the incidence of LUTS could be up to 96%.^{10,20} In our study, 66% of the patients had LUTS. The prevalence of LUTS in MS patients have been reported with the ratios of urgency 60-86%, pollakiuria 50-83%, incontinence 19-83%, intermittency 28-58% and 2-20% incomplete emptying.^{30,31} In our study we found the ratios of 47.6%, 61.9%, 38%, 30.9%, 47.6%, 28.5% and 50% for the symptoms of urgency, pollakiuria, incontinence, intermittency, nocturia, incomplete emptying and straining respectively.

In various studies including ours, no correlation was detected between the urinary symptoms and the duration of MS.^{14,20,21,24} A positive correlation was reported between the duration of MS and irritative symptoms whereas no correlation was found with obstructive symptoms.^{18,22} Our data showed no significant relationship between the duration of disease with both obstructive and irritative symptoms.

LUTS and MS-related disability are shown to be related. While there were studies indicating a correlation between the prevalence of overactive bladder symptoms with the physical disabling situation and decreased the quality of life²³, hypercontractility of bladder and EDSS¹⁴; there are studies indicating a negative relationship between LUTS and disability²⁴. In a study the patients with pyramidal lesions were excluded and a positive correlation was found between the level of disability and detrusor dysfunction.²¹ A statistically significant relationship was reported between the urodynamic abnormalities, disease

duration and disability status.^{20,24} In two studies of MS patients questioned by the IPSS, the results revealed a positive relationship between EDSS and irritative symptoms while no relationship was detected between EDSS and obstructive symptoms, which were consistent with our results.^{18,22}

Besides several studies indicating that the LUTS was 17 times frequent in RRMS than in SPMS²⁵; some studies reported urinary tract symptoms very often in CIS.²⁶ Voiding dysfunction is observed with higher frequency-possibly due to remain higher EDSS scores-in PPMS patients^{27,28}. In terms of the urinary tract dysfunction in MS subtypes, our study revealed no significant difference. The majority of our patients being in RRMS subtype, having a small number of PPMS patients and no patients in SPMS subtype group might be the cause of this result.

Localization of the CNS lesions affects the nature and the severity of LUTS.^{10,22} Cortical lesions could be observed in approximately 60-90% of MS patients and these may cause the detrusor overactivity by blocking the conduction of the sensory afferents or disrupting the function of pontine micturition center which provides a supraspinal suppression of bladder contractility. Spinal lesions between the pontine and sacral centers may cause detrusor sphincter dyssynergia and could be observed in 80% of MS patients.^{10,29} Sacral involvement may be relevant with insufficient detrusor contraction.¹⁰ LUTS in MS patients were often associated with spinal lesions⁹. In our study, 41 (97%) patients had cortical, 26 (0.61%) patients had spinal and 9 (0.21%) patients had brainstem lesions. There was no statistically significant difference between the presence of irritative-obstructive symptoms and the localization of lesions ($p>0.05$). The incompatibility with former studies may be due to a limited number of patients having isolated spinal lesions and almost all patients having cortical lesions in our study.

Type and the severity of LUTS were frequently evaluated by using the IPSS and OABSS. In our study, we used these two questionnaires and found similar results consistent with the literature.^{18,22,32,33} According to the IPSS; 19 (45.2%) patients had mild, 18 (42.9%) patients had moderate, 5 (11.9%) patients had severe LUTS. 9 (21.4%) (male:3, female:6) patients had obstructive, 13 patients (30.9%) (male:1, female:12) had

female:15) patients (47%) had overactive bladder and 13 (30.9%) of them were in 'severe symptomatic' group.

Urodynamic studies demonstrated that the MS patients may show detrusor overactivity, detrusor sphincter dyssynergia and detrusor hypocontractility.^{27,28} Detrusor overactivity and detrusor sphincter dyssynergia (DSD) are the most common urodynamic findings.^{10,20,33} The urodynamic studies are highly recommended to all MS patients with voiding symptoms.³⁴

Early diagnosis and proper treatment provides an improvement in the quality of life and reduces the disability of the patients. This evidence reveals the importance of investigating the LUTS in the early asymptomatic stages of MS. In our study, we found clinical benefits of the LUTS even in asymptomatic MS patients.

There were two main limitations of our study. First, the small sample size and the second is the urodynamic evaluation could not be applied to all patients. Our observation suggests that further studies are needed to be done with a larger sample size and more advanced technique.

In conclusion, our study revealed no significant correlation between urinary symptoms and gender, MS type, duration of the disease and lesion localization. However, a positive significant correlation found between EDSS and irritative symptoms.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2006.
2. Mannino DM, Watt G, Hole D. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:627-43.
3. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-1214.
4. Caso P, Galderisi M, Cicala S, Cioppa C, D'Andrea A, Lagiolo G, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:970-976.
5. Higham MA, Dawson D, Joshi J, Nihoyannopoulos P, Morrell NW. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001;17:350-355
6. Miyahara Y, Ikeda S, Yoshinaga T, amaguchi K, Nishimura-Shirono E, et al. Echocardiographic evaluation of right cardiac function in patients with chronic pulmonary diseases. *Jpn Heart J* 2001;42:483-493
7. Moustapha A, Kaushik V, Diaz S, Kang SH, Barasch E. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with chronic pulmonary hypertension. *Cardiology* 2001;95:96-100
8. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997;95:1479
9. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 1;174:1034-41.
10. Nambi V, Chambless L, He M, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Common carotid artery intima-media thickness is a good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J* 2012 Jan;33:183-90.
11. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010 Aug;31:2041-8.
12. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive Protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007 Jul 3;116:32-8.
13. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007 Jan 30;115:459-67.
14. Van Gestel YR, Flu WJ, van Kuijk JP, Hoeks SE, Bax JJ, Sin DD, et al. Association of COPD with carotid wall intima-media thickness in vascular surgery patients. *Respir Med*. 2010 May;104:712-6.
15. Köseoğlu C, Kurmus O, Ertem AG, Colak B, Kirbas O, Bilen E, et al. FEV1 can predict SYNTAX score in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiol Pol*. 2015 Dec 1. doi: 10.5603/KPa.2015.0236.
16. Schroeder EB, Welch VL, Evans GW, Heiss G. Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis* 2005 Jun;180:367-373.
17. Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, Hoffman EA, Jiang R, Kawut SM, et al. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: the MESA Lung Study. *Eur Respir J* 2012 Apr;39:846-54.
18. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Amer J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
19. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;62:212-7
20. Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, de Lima-Filho EC, Nogueira EA. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic in-dices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002;88:244-8
21. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfa DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:750-6
22. Epping-Jordan JE, Galea G, Tukuitonga C, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: taking stepwise action. *Lancet* 2005; 366:1667-1671.
23. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-1257.
24. Trends in Pharmacological sciences volume 28, october 2007; 10: 544-550.
25. Kenji Minoguchi, Takuya Yokoe, Toshiyuki Tazaki. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;625-630.
26. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1211-8.
27. Kim SJ, Yoon DW, Lee EJ, Hur GY, Jung KH, Lee SY, et al. Carotid atherosclerosis in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 1265-70.
28. Tarhan F, Kuyumcuoğlu U, Yücetaş U, İlhan S, Türk Börü Ü, Erdoğan H. Multipl Sklerozlu Hastalarda Uluslararası Prostat Semptom Skoru Ve Aşırı Aktif Mesane Sorgulaması İle Hastalıkla İlgili Ölçütler Ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki Türk Üroloji Dergisi: 33 (2): 218-222, 2007
29. Di Benedetto P, Delneri C, Biasutti E, Bragadin LM, Giorgini T. Vesicourethral dysfunction in multiple sclerosis. Initial assessment based on lower urinary tract symptoms and their pathophysiology. *Neurological Sciences* 2008;29(Suppl. 4):S348-51.
30. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995;377:150-1.
31. Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Anne Neurol* 1994;36:180-93.
32. Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, Mohn J, Bakke A, Skår AB, Nyland H, Glad SB, Myhr KM: Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler*. 2007, 13:106-12.
33. Kim YH, Goodman C, Omessi E, Rivera V, Kattan MW, Boone TB: The correlation of urodynamic findings with cranial magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. *J Urol*. 1998, 159:972-6.
34. Hinson JL, Boone TB: Urodynamics and multiple sclerosis. *Urol Clin North Amer*. 1996, 23: 475-481.

References



Plasenta Previa Tanılı Gebelerin Takip ve Prognozları

Monitoring and Prognosis of Pregnant Women Diagnosed with Placenta Previa

Burak Giray¹, AyDe Yasemin Karageyim Karıdağ², Esra Esim Büyükbayrak³, AyDeğül Türkgeldi⁴

¹ Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, İstanbul

² Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinataloji Kliniği, İstanbul

⁴ Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Öz

Amaç Plasenta previa tanısı alan gebelerin takipleri ve prognozlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem Ocak 2013 - ocak 2016 tarihleri arasında plasenta previa tanısı almış ve takiplere gelmiş 36 gebenin demografik verileri, ultrasonografi bulguları, gebelikte tanı haftası ve gebelik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular Plasenta previa olgularında ortalama yaş 33,41±3,89 (22-41) olarak bulundu. Tanı sırasındaki ortalama gebelik haftası 29,25±4,46 (22-39), ortalama doğum haftası 35,32±3,57 (25-39), ortalama doğum kilosu 2740,15±842,2 gr (1110-4950) idi. Plasenta previa için risk faktörü (yüksek gravida, ileri maternal yaş, geçirilmiş uterin cerrahi vb.) varlığı %88,8 olarak saptandı. Maternal kanama nedeniyle %27,7 (n=10) hastaya değişik miktarlarda kan transfüzyonu yapıldı.

Sonuç Antenatal komplikasyonlar, maternal kanama, erken doğum ve erken doğuma bağlı sorunlar plasenta previa olan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Tanının önceden bilinmesi operasyonun doğum eylemi başlamadan elektif şartlarda ve tecrübeli bir ekip tarafından donanımlı merkezlerde yapılmasını sağlar; bu durum da komplikasyon gelişme olasılığını azaltır. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):196-201)

Anahtar Kelimeler plasenta previa, plasental invazyon anomalileri, postpartum kanama

Abstract

Aim Evaluation of monitoring and prognosis of pregnant women diagnosed with placenta previa.

Material and Method The results of 36 pregnant women diagnosed with placenta previa during pregnancy were evaluated retrospectively in between January 2013 – January 2016..

Results The mean age of the patients with placenta previa was found as 33.41±3.89 (22-41). Mean gestational age at the time of the diagnosis was 29.25±4.46 (22-39), mean gestational age at delivery was 35.32±3.57 (25-39), mean birth weight was 2740.15±842.2 gr (1110-4950). The risk factors for placenta previa (multiparity, advanced age, previous uterine surgery etc.) was found in 88.8% of the patients. 27.7% of the patients recieved variable amount of blood transfusion due to maternal bleeding.

Conclusion Antenatal complications, maternal bleeding, premature birth and problems related to premature birth are the main causes of morbidity and mortality in cases of placenta previa. Being aware of placenta previa results in elective surgery before the onset of delivery with an experienced team at tertiary hospitals. Thus; the incidence of complications decreases. (Sakarya Med J 2016, 6(4):196-201).

Keywords placenta invasion anomalies, placenta previa, postpartum hemorrhage

GİRİŞ

Plasenta previa; plasentanın alt uterinsegmente yerleşip internal servikal osu kısmen veya tamamen kapatması durumudur. Plasenta previatotalis, plasenta previaparsiyalis, plasenta previamarjinalis ve aşağı yerleşimli plasenta olarak gruplandırılmaktadır.¹ Hastalığın insidansı bir sistematik derlemede, 1000 doğumda 3,5 ile 4,6 olarak bildirilmiştir.¹ Risk faktörleri arasında daha önceki gebeliklerinde plasenta previa öyküsü, gebelik sayısı, ileri maternal yaş, çoğul gebelikler, konjenital uterin anomaliler, sigara kullanımı, kokain kullanımı, infertilite tedavisi, sezaryenle doğum öyküsü, tekrarlayan düşükler, erkek fetus, etnik köken yer almaktadır.^{2,3}

Plasenta previanın patogenezi hakkındaki hipotezlerden biri; önceki uterincerrahiye bağlı olarak gelişen uterus üst segmentte kisuboptimal endometrial alanların, trofoblastları uterus alt segmentlere doğru implantasyonatesvik etmesidir.¹ Bir diğer hipoteze, büyük plasental yüzey alanı gerektiren çoğul gebelik ya da azalmış uteroplental perfüzyonayanıt olarak büyük plasentanın internal servikal osu kapatma olasılığıdır.⁴

En sık rastlanan klinik bulgu, genellikle gebeliğin ikinci yarısından sonra görülen ağrısız vajinal kanamadır. Kanama maternal kaynaklıdır. Tanıda genellikle ultrasonografi yeterlidir. Plasenta yerleşimi gebelik haftasıyla beraber yukarı doğru yer değiştireceğinden tanı koyulması için genellikle 28. gebelik haftasına kadar beklenmelidir. Trans-vajinal ultrasonografi ve trans-abdominal ultrasonografi karşılaştırıldığında, trans-vajinal ultrasonografinin plasenta previa tanısında daha üstün olduğu bulunmuştur.⁵ Obez hastalarda ve plasentanın posterior yerleşimli olduğu olgularda tanıda manyetik rezonans görüntüleme de kullanılabilir. Daha önce uterusu cerrahi müdahale öyküsü olmayan plasenta previalı olguların da % 1-5'ine plasenta akreata eşlik etmektedir.⁶ Bu nedenle, bütün plasenta previa olgularında plasental invazyon anomalisi açısından hasta değerlendirilmelidir. İnvazyon tanısı koymada ultrason bulguları bize yardımcı olabilir. Normal plasental implantasyonda, plasenta ile mesane duvarı arasında bir hipoeoik alan ve homojen bir plasenta görünümü mevcuttur. Plasenta akreata varlığında bu hipoeoik sınır kaybolmuştur ve plasenta mesane ile devamlı olarak görülür. Uterin duvarın hemen yanında intraplasental boşluklar (venöz göllenmeler ve plasental lakünler) görülmesi plasenta akreata güçlü bir şekilde düşündürür.

Plasenta previa, masif antepartum ve intrapartum kanama, peripartum histerektomi, kan transfüzyonu, doğum sonu kanama ve sepsis gibi olumsuz olaylar ile ilişkili olarak maternal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir.^{6,7} Bu çalışmada, kliniğimizde takipli 3 yıllık plasenta previa olgularımızın takiplerini ve gebelik prognozlarını retrospektif olarak inceleyip literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

YÖNTEM

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Polikliniği'nde ocak 2013 - ocak 2016 tarihleri arasında plasenta previa tanısı almış ve takiplere gelmiş 36 gebenin demografik verileri, ultrasonografi bulguları, gebelikte tanı haftası ve gebelik sonuçları değerlendirildi. Perinatoloji polikliniğine başvurmuş plasenta previa tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı, gravidası, paritesi, tanı sırasındaki gebelik haftası, doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, risk faktörleri, plasenta previa tipi, plasentanın yerleşim yeri, invazyon şüphesi, preoperatif ve postoperatif hemoglobin değerleri, uygulanan anestezi tipi ve hastanede kalış süreleri araştırıldı. Ayrıca operasyonda ek müdahale gerekmiş ise yapılan ek müdahale, myometrialin invazyon varlığı ve derecesi, kan transfüzyonu ihtiyacı ve bir komplikasyon gelişip gelişmediği incelendi. Gebelerde intrauterin gelişme geriliği ya da intrauterin fetaleksitus olup olmadığı ayrıca araştırıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS version 20.0 kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek değerleri kullanılmıştır. Sürekli ve normal dağılım verileri ortalama (\pm standart sapma), sürekli ve normal dağılmayan veriler median (minimum-maksimum) olarak belirtildi.

BULGULAR

Plasenta previa olgularında ortalama yaş $33,41 \pm 3,89$ (22-41), gravida 3 (1-5), parite 2 (0-3), abortus 0 (0-3) olarak bulundu. Tanı sırasındaki ortalama gebelik haftası $29,25 \pm 4,46$ (22-39), ortalama doğum haftası $35,32 \pm 3,57$ (25-39), ortalama doğum kilosu $2740,15 \pm 842,2$ gr (1110-4950), ortalama 1. dakika Apgar skoru 7 (4-8), 5. dakika Apgar skoru 8 (7-9) idi. Üç olgu primipar (%8,3), 33 olgu multipardı (%91,6) (tablo-1). Plasenta previa için risk faktörü (yüksek gravida, ileri maternal

yaş, geçirilmiş uterin cerrahi) varlığı %88,8 olarak saptandı. Ultrasonografik muayenede 36 olgunun 1 tanesi (%2,7) marjinal plasenta previa, 16 tanesi (%44,4) parsiyel plasenta previa, 19 tanesi (%52,8) ise total plasenta previa idi (Resim-1).



Tablo-1 : Olguların demografik ve obstetrik özellikleri

	n=	%
Yaş	33,41±3,89 (22-41)	
Gravida	3 (1-5)	
Parite	2 (0-3)	
Geçirilmiş sezaryen öyküsü		
0	7	19,4
1	6	16,6
2	21	58,3
≥3	2	5,5
Doğum haftası	35,32±3,57 (25-39)	
Doğum kilosu (gram)	2740,15±842,2	
1. dakika Apgar skoru	7 (4-8)	
5. dakika Apgar skoru	8 (7-9)	

Plasenta 20 hastada anterior, 16 hastada ise posterior yerleşimli idi. Ultrason takiplerinde 1 hastada intrauterin gelişme geriliği gelişti. Operasyon öncesi 28 fetus baş prezentasyon,

4 fetus makat prezentasyon, 4 fetus ise transversprezentasyonda idi. Ultrasonografik incelemede 5 hastada myometriyalinvazyondan şüphelenildi. İnvazyon düşünülen 1 hastada operasyonda myometriyalinvazyon saptanmaz iken, invazyon düşünülmeyen 1 hastada ise operasyonda minimal bir alanda myometriyumainvazyon saptandı. Olguların %80,5 (n=29) öyküsünde sezaryen doğum vardı, bir hasta ise invitrofertilizasyon yoluyla gebe kalmıştı. Olguların %58,3'ü vajinal kanama nedeni ile acil olarak, %41,6'sı ise elektif şartlarda doğuma alındı. Olguların %27,7'si rejyonel anestezi, %72,2'si genel anestezi altında operasyona alındı. Olguların %97,2'sine (n=35) sezaryen uygulandı, %2,7'si (n=1) normal vajinal yolla doğum yaptı. Normal vajinal doğum yapan hastanın tanısı plasenta previamarjinalisti. Operasyon sırasında 8 (%22,2) hastaya kanama kontrolünü sağlamak için ek müdahale yapıldı. Bu ek müdahaleler, bakri balon takılması (n=1), hipogastrik arter ligasyonu yapılması (n=1) ve sezaryen histerektomi (n=6) idi. Histerektomi uygulanan hastaların 5 tanesi invazyona bağlı kanama sebebi, 1 tanesi ise atoni sebebi histerektomi yapıldı (Tablo-2).

Tablo-2 : Olgularınoperatif ve postoperatif verileri

	n=	%
Operasyon koşulları		
Acil	21	58,3
Elektif	15	41,6
Doğum anındaki ortalama gebelik haftası		
Acil		
Elektif		
Hipogastrik arter ligasyonu	1	2,7
Bakri balon uygulaması	1	2,7
Sezaryen histerektomi	6	16,6
Kan transfüzyonu	10	27,7
Preoperatif hemoglobin değeri (g/dl)		
Acil	11,14±1,06	
Elektif	11,26±0,73	
Postoperatif hemoglobin değeri g/dl)		
Acil	9,1±1,30	
Elektif	9,7±1,59	
Postoperatif hastanede kalış süresi (gün)		
Acil	3,66±3,03	
Elektif	3,26±1,09	

Bu hastaların tamamı multipardı ve geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü vardı. Histerektomi olan hastaların dördünde ultraso-

nografi ile invazyon varlığı ve ciddiyeti öngörülmüştü. İnvazyon öngörülen dört hastada iki defa geçirilmiş sezaryen öyküsü mevcuttu. İnvazyon öngörülmeyen ancak operasyon sırasında invazyon saptanan bir hastanın da geçirilmiş iki sezaryen öyküsü mevcuttu. Hastaların doğum öncesi hemoglobin değeri $11,19 \pm 0,92$ g/dl, doğum sonrası hemoglobin değeri $9,38 \pm 1,43$ g/dl idi (tablo-2). Ölü doğum hiçbir hastada gelişmedi. Maternal kanama nedeniyle %27,7 (n=10) hastaya değişik miktarlarda kan transfüzyonu yapıldı. Hastaların postoperatif hastanede yatış süreleri 4 (1-16) gün idi (tablo-2). Yenidoğan bebeklerden 1'i çok düşük doğum ağırlığına sahipti ve spontan solunumu olmadığı için entübe edildi ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedaviye alındı. Beş bebek ise düşük doğum ağırlığına sahip olduğu için yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedaviye alındı. Bebeklerin hiçbirinde doğum sırasında sorun yaşanmadı.

TARTIŞMA

Peripartum kanamalar, gelişmekte olan ülkelerde maternal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Plasenta previa da bu durumun sıklığı artan sebeplerinden biridir. Yapılan bir çalışmada plasenta previa insidansı %0,15 bulunmuştur.⁸ Bizim çalışmamızda 3 yıllık toplam 7.826 doğumda insidans %0,46 olarak hesaplanmıştır, kliniğimizin referans merkez olması insidansı arttırmaktadır. Artan sezaryen doğum oranları ve ileri yaş gebelikleri sebebiyle artan vaka sayısı plasenta previanın önemini arttırmaktadır. İleri yaşla birlikte myometriyum tabakasındaki arterlerde oluşan sklerotik değişikliklerin artması ve sonuç olarak plasentaya yeterli kan akımının sağlanamaması bozuk plasentasyona neden olabilmektedir.⁹ Aynı mekanizma, sigara ve kokain kullananlarda da plasenta previa etyolojisinde ileri sürülmüştür.¹⁰ Yapılan bir çalışmada, maternal yaşın 30 ve üzeri olmasının plasenta previa riskini 2,5 kat arttırdığı gösterilmiştir.⁹ Çalışmamızda da ortalama anne yaşı $33,41 \pm 3,89$ bulunmuştur ve literatür ile uyumludur. Hastalarımızın %88,8'inde risk faktörü bulunmakta idi ve geçirilmiş uterus cerrahisi en sık rastlanan nedendi. Plasenta previanın tanısında trans-vajinal ultrasonografi oldukça önemlidir ve önerilmektedir.¹¹ Yapılan yüz vakalık bir çalışmada trans-vajinal ultrasonografinin sensitivitesi %87,5, spesivitesi %98,8, pozitif prediktif değeri %93,3, negatif prediktif değeri %97,6 olarak bulunmuştur.¹² Ultrason için önerilen zaman ikinci trimesterdir ancak 28-32 hafta arası tanının varlığının

konfirme edilmesi önerilmektedir.¹¹ Biz de tüm hastaların tanısında trans-vajinal ultrasonografiden faydalandık.

Hastalarda doğum zamanlaması komplikasyonlar açısından önemlidir. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) komplike olmamış plasenta previa için doğum zamanlamasını 36-0/7 ve 37-0/7 arası olarak önermektedir.¹³ Çalışmamızda ortalama doğum haftası $35,32 \pm 3,57$ (25-39) olarak bulunmuştur. Buna bağlı olarak da ortalama doğum kilosu Kollmann ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak $2740,15 \pm 842,2$ gr (1110-4950) bulunmuştur.⁸ Birinci dakika ve 5. dakika ortalama Apgar skorları da literatür ile uyumlu bulunmuştur.⁹

Plasenta previa olgularında antenatal dönemde plasenta invazyon anomalilerini öngörmek, hastaya bilgi vermek ve elektif şartlarda tecrübeli ekip ile operasyonu planlamak oluşacak olan komplikasyonların önüne geçebilir ve morbidite - mortaliteyi azaltılabilir. Bir çalışmada önceden sezaryen ile doğum yapmış hastanın plasental myometriyal invazyonu öngörmek için yapılan renkli Doppler ultrasonografisinde, myometriyumun kalınlığının 1 mm'den kısa olması veya büyük intraplasental göllerin varlığının myometriyal invazyonu öngörme açısından %100 sensitivite, %72 spesifite, %72 pozitif prediktif değer ve %100 negatif prediktif değere sahip olduğu tespit edilmiştir.¹⁴ Ultrason bulguları kesin olmadığında MR (manyetik rezonans) görüntüleme faydalı olabilir. Özellikle de mesanenin görüntüsünden yararlanılamayan posterior yerleşimli plasenta akretayı tespit etmede plasental- myometriyal birleşim yerinin değerlendirilmesinde ve myometriyal, parametriyal ve mesane invazyonunun boyutunu tespit etmede faydalıdır.^{15,16} MR bulgularından en faydalı olanları; mesaneye doğru uterusun balonlaşmasının, plasenta içinde heterojen sinyal yoğunluğunun ve T2 imajlarında intraplasental bandların tespit edilmesidir.^{17,18} Çalışmamızda 5 hastada invazyon düşünüldü ve bu hastaların 4'ünde invazyon saptandı. İnvazyonu gebelik takibinde ön görebilmemiz literatürde belirtildiği gibi komplikasyon ve mortalite oranlarımızı azaltmıştır. Vakaların %58,3'ü acil şartlarda, %41,6'sı elektif şartlarda operasyona alınmıştır. Plasenta previa olgularında geçmişte genel anestezi rejyonel anestezie tercih edilmiş olsa da günümüzde rejyonel anestezi güvenli ve aynı zamanda daha az kan kaybına neden olduğu için tercih edilmesi gereken bir yöntem olarak bildirilmiştir.¹⁹

Ancak, acil durumlarda anne hemodinamik olarak stabil değil ise veya fetal durum sıkıntılı ise genel anestezi kullanılmalıdır. Çalışmamızda çoğunluğu acil doğuma alınan olmak üzere (n=21) 26 hastaya genel anestezi, 10 hastaya rejyonel anestezi uygulanmıştır.

Plasenta previa hayatı tehdit eden kanamayla kendini gösterebilir, ayrıca olgularda intrapartum ve/veya postpartum kan transfüzyonu olasılığı yüksektir.²⁰ Çalışmamızda da olguların preop hemoglobin değerlerine göre postop hemoglobin değerlerinde belirgin düşme gözlemlendi. Maternal kanama nedeniyle %27,7 (n=10) hastaya değişik miktarlarda kan transfüzyonu yapıldı. Operasyon sırasında kanama kontrolünü sağlamak amacıyla histerektomi uygulama kararı alınmadan önce yapılabilecek bir takım cerrahi manevralar vardır.²¹ İnvazyonun derecesine göre plasental yatağın sütürasyonu, bakri balon uygulaması, uterin arter ligasyonu ve hipogastrik arter ligasyonu da kanama kontrolünü sağlayabilir. Bunların dışında plasentanın yerinde bırakılması, intraoperatif olarak hipogastrik artere veya commoniliak artere balon uygulaması veya plasenta ile birlikte invazemyometriyumun çıkarılması ile de kanama kontrolü sağlanıp kan kaybı azaltılabilir. Bizim çalışmamızda kanama kontrolünü sağlamak için ek müdahale olarak 1 (%2,7) hastaya bakri balon, 1 (%2,7) hastaya hipogastrik arter ligasyonu, 6 (%16,6) hastaya sezaryen histerektomi uygulandı. Bu sonuçlarımız da literatürle uyumlu bulundu.^{22,23} Histerektomi uygulanan hastaların hepsinde geçirilmiş uterus cerrahisi öyküsü vardı ve hastalar multipardı. Histerektomi olan hastaların 4 tanesinde ultrasonografi ile invazyon varlığı ve ciddiyeti öngörülmüştü. Bir çalışmada plasenta previa olgularında postpartum kanama için 12 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir,²⁴ bu nedenle olgular postpartum kanama yönünden dikkatli takip edilmelidir.

SONUÇ

Plasenta previa'lı olgularda maternal kanama, erken doğum ve erken doğuma bağlı sorunlar morbidite ve mortalitenin en önemli sebepleridir. Prognozu etkileyen en önemli faktör ise antepartum dönemde tanının koyulması ve invazyonun derecesinin öngörülmesidir. Tanının önceden bilinmesi operasyonun doğum eylemi başlamadan elektif şartlarda ve tecrübeli bir ekip tarafından, donanımlı merkezlerde yapılmasını sağlar. Bu yaklaşım da komplikasyon gelişme olasılığını azaltır. Çalış-

mamızın retrospektif yapıda olması ve olgu gruplarına uygulanan müdahalelerin etkinliklerinin karşılaştırılması yönünden hasta sayımızın sınırlı olması verilerimizin istatistiksel yönden yeterliliğe ulaşmasını engellemiştir. Bu bağlamda previa'lı olgularda uygulanan yaklaşımların etkinliğinin karşılaştırılması için daha fazla hasta sayısını kapsayan prospektif çalışma verilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Faiz A, Ananth C. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2003;13(3):175-90.
2. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hallak M, Hershkowitz R, Katz M, Mazor M. Placenta previa: obstetric risk factors and pregnancy outcome. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 2001;10(6):414-9.
3. Demissie K, Breckenridge MB, Joseph L, Rhoads GG. Placenta previa: preponderance of male sex at birth. *American journal of epidemiology*. 1999;149(9):824-30.
4. ROSE GL, CHAPMAN MG. Aetiological factors in placenta praevia a case controlled study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1986;93(4):586-8.
5. Taipale P, Hiilesmaa V, Ylöstalo P. Transvaginal ultrasonography at 18–23 weeks in predicting placenta previa at delivery. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 1998;12(6):422-5.
6. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(4):927-41.
7. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(1):47-51.
8. Kollmann M, Gaulhofer J, Lang U, Klaritsch P. Placenta previa: incidence, risk factors and outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015:1-4.
9. Tuzoviæ L, Djelmis J, Ilijæ M. Obstetric risk factors associated with placenta previa development: case-control study. *CMJ*. 2003;44(6):728-33.
10. Chelmow D, Andrew DE, Baker ER. Maternal cigarette smoking and placenta previa. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;87(5, Part 1):703-6.
11. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC. Using ultrasound in the clinical management of placental implantation abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4):S70-S7.
12. LEERENTVELD RA, GILBERTS EC, ARNOLD MJ, WLADIMIROFF JW. Accuracy and safety of transvaginal sonographic placental localization. *Obstetrics & Gynecology*. 1990;76(5):759-62.
13. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121(4):908.
14. Twickler DM, Lucas MJ, Balis AB, Santos-Ramos R, Martin L, Malone S, et al. Color flow mapping for myometrial invasion in women with a prior cesarean delivery. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 2000;9(6):330-5.
15. Maldjian C, Adam R, Pelosi M, Rudelli RD, Maldjian J. MRI appearance of placenta percreta and placenta accreta. *Magnetic resonance imaging*. 1999;17(7):965-71.
16. Kirkinen P, Helin-Martikainen HL, Vanninen R, Partanen K. Placenta accreta: Imaging by gray-scale and contrast-enhanced color Doppler sonography and magnetic resonance imaging. *Journal of clinical ultrasound*. 1998;26(2):90-4.
17. A. Grosvenor RS, T. F. Porter, K. Zempolich. Optimal management of placenta accreta. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2007;195:82.
18. Lax A, Prince MR, Mennitt KW, Schwebach JR, Budorick NE. The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. *Magnetic resonance imaging*. 2007;25(1):87-93.
19. Frederiksen MC, Glassenberg R, Stika CS. Placenta previa: a 22-year analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(6):1432-7.
20. Crane J, Van den Hof MC, Dodds L, Armson BA, Liston R. Maternal complications with placenta previa. *American journal of perinatology*. 1999;17(2):101-5.
21. Küçükbaş M, Cevrioğlu A.S. Intrauterin balon tamponad uygulamaları ile postpartum kanamaların konservatif tedavisi. *TJOD Dergisi*. 2010; 7:305-8.
22. Daskalakis G, Simou M, Zacharakis D, Detorakis S, Akrivos N, Papantoniou N, et al. Impact of placenta previa on obstetric outcome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011;114(3):238-41.
23. Grobman WA, Gersnoviez R, Landon MB, Spong CY, Leveno KJ, Rouse DJ, et al. Pregnancy outcomes for women with placenta previa in relation to the number of prior cesarean deliveries. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;110(6):1249-55.
24. Horgan R. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;108(3, Part 1):693-4.



Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Cerrahi Müdahale Sıklığının Değerlendirilmesi

Evaluation of Surgical Intervention Frequency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Mustafa Ünübol¹, Eyüp Murat Yılmaz², Bilal Acar³, Volkan Yazak⁴,
Tamer Gün³, Gökhan Sargin⁵, Engin Güney¹

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

³ Çankırı Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Çankırı, Türkiye

⁴ Nazilli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Aydın, Türkiye

⁵ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Ana Bilim Dalı, Aydın

Öz

Giriş Tip 2 diabetes mellitus (DM) tanılı hastalar yaşamları boyunca hastalığa ikincil gelişen komplikasyon ya da hastalık dışı nedenlerden dolayı cerrahi girişimle karşı karşıya kalabilmektedirler. Biz bu çalışmada, Tip 2 DM tanılı hastaların yaşamları boyunca geçirdikleri cerrahi müdahaleleri ve sıklıklarını belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot Temmuz 2013- Aralık 2013 tarihleri arasında Tip 2 DM tanılı 922 hasta gözlemsel olarak çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ortalama hastalık süreleri, Tip 2 DM tanı öncesi ve sonrasında geçirilmiş operasyon öyküleri ile sayıları değerlendirilmeye alındı ve bilgiler olgu takip formuna kaydedildi.

Bulgular Olguların %58.4'ü kadın olup yaş ortalaması 57.36 ±11.1 yıldır. Ortalama hastalık süresi 9.06±7.34 yıl idi. Hastaların %53.3'ü hayatları boyunca en az bir kez cerrahi operasyon geçirmiş olarak saptandı. Tip 2 DM tanısı konulmadan önce en az bir kez cerrahi müdahale geçirme sıklığı %33.7, tanı sonrasında ise %28.1 idi. Diyabet tanısı konulmadan önce en sık geçirilen operasyonların başında apendektomi (%7.1), kolesistektomi (%5.3) ve total abdominal histerektomi-bilateral salpingo ooforektomi (%3.9) gelmekteydi. Diyabet tanısı konulduktan sonra ise en sık geçirilen operasyonlar sırasıyla kolesistektomi (%5), katarakt (%5), ortopedik cerrahi işlemler (%5) ve koroner arter by-pass cerrahisi (%4.1) idi.

Sonuç Çalışmamızda Tip 2 DM tanılı hastaların %53.3'ünün yaşamlarının bir döneminde operasyon geçirdiğini saptadık. Diyabetli hastalarda cerrahi müdahale sıklığının yüksek olması preoperatif değerlendirmenin önemi artırmaktadır.
(Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(43):202-206)

Anahtar Kelimeler Diabetes mellitus, cerrahi müdahale, diyabetik komplikasyon

Abstract

Introduction Type 2 diabetes mellitus (DM) patients can with a diagnosis of secondary complications due to reasons other than illness or illness in their lifetime face surgically. In this study, we aimed to determine the frequency of surgical intervention in patients diagnosed with type 2 diabetes.

Material and Methods 922 patients with Type 2 DM were studied between July 2013- December 2013. Patients' age, sex, duration of disease, type 2 DM diagnosis were evaluated before and after the operation history with the number of cases was recorded in the follow-up form and information. Clinical data of 512 patients who underwent LDLT from October 1988 to December 2015 at Baskent University hospital were identified.

Results 58.4% of the patients were women and the mean age was 57.36 ± 11.1 years. The mean disease duration was 9.06±7.34 year. At least once in their life, 53.3% of patients were found to have undergone surgery. Type 2 diabetes is often diagnosed review at least once before the surgery be 33.7% and 28.1% after diagnosis. Before diabetes is diagnosed most frequently passed in the early appendectomy (7.1%), cholecystectomy (5.3%) and total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo oophorectomy (TAH-BSO) (3.9%) had come. After the diagnosis of diabetes is most often passed operations respectively cholecystectomy (5%), cataract (5%), orthopedic surgery (5%) and coronary bypass (4.1%) respectively

Conclusion In this study, we detected that at least once in their life, 53.3% of patients were found to have undergone surgery. The high frequency of surgical intervention in patients with Type 2 DM increases the importance of preoperative evaluation
(Sakarya Med J 2016, 6(4):202-206).

Keywords Diabetes mellitus, operation, diabetic complications

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) kronik, ciddi bir sağlık sorunu olup dünya çapında 150 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir. Bu sayının, üçüncü bin yıl içinde ikiye katlanması beklenmektedir¹. Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de Tip 2 diyabetin sıklığı artmaktadır. TURDEP-I çalışmasında %7.2 olan diyabet oranının TURDEP-II çalışmasında %13.7'ye yükseldiği görülmüştür.²⁻³

Diyabetli hasta sayısının giderek artması ve diyabetin cerrahi müdahale gerektiren işlemlere yatkınlık oluşturması nedeniyle diyabetli hastalarda cerrahi müdahale sıklığının nispeten daha yaygın olduğu belirtilmiştir.⁴ Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların daha sık görülmesi, sık mikrovasküler komplikasyonların varlığı nedeniyle cerrahi müdahalelerin daha sık görülebileceği, aynı zamanda cerrahi uygulanan diyabetik hastaların daha fazla hastanede kaldığı, morbidite ve mortalite oranlarının da daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır belirtilmektedir.⁵⁻⁷

Tip 2 DM tanılı hasta sıklığının arttığı ve aynı zamanda diyabetli hastalarda cerrahi işlemlerin mortalite ve morbiditeyi artırdığı vurgulanmaktadır. Ancak Tip 2 DM tanılı hastaların hayatları boyunca maruz kalacakları cerrahi müdahalelerin sıklığını bildiren az sayıda veri bulunmaktadır.^{4,5,8} Biz bu çalışmada; Tip 2 DM tanısına sahip hastaların, en sık geçirdikleri cerrahi müdahaleleri ve yaşam boyu karşılaştıkları cerrahi müdahale sıklıklarını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Temmuz 2013- Aralık 2013 tarihleri arasında Tokat Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği, Nazilli Devlet Hastanesi, Çankırı Devlet Hastanesi ve Dinar Devlet Hastanesi Dahiliye polikliniklerine başvuran Tip 2 DM tanılı 922 hasta gözlemsel olarak çalışmaya alındı. Çalışmanın yürütüldüğü polikliniklere başvuran ve Tip 2 DM tanısı olan her hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınacak olan bütün hastaların yaş, cinsiyet, ortalama hastalık süreleri, Tip 2 DM tanısı öncesi ve sonrasında geçirilmiş operasyon öyküleri ile sayıları değerlendirilmeye alındı.

Her vaka için olguların verileri, tarafımızca hazırlanan olgu kayıt formuna kaydedildi. Verilerin analizi SPSS 18.0 istatistik

paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Elde edilen datalardaki kategorik ölçümler rakam ve persentil olarak, sayısal değerler de ortalama ve standart deviasyon (\pm SD) şeklinde özetlenmiştir. Bu çalışma gözlemsel, kesitsel, tanımlayıcı bir çalışma olarak dizayn edilmiştir.

BULGULAR

Tip 2 DM tanısı konulan 922 olgu çalışmaya alındı. Olguların %58.4'ü kadın olup yaş ortalaması 57.36 ± 11.1 yıldır. Ortalama hastalık süresi 9.06 ± 7.34 yıl idi. Tip 2 DM tanısı konulmadan önce hastalarda en az bir kez cerrahi müdahale geçirme sıklığı %33.7, tanı sonrasında ise %28.1 idi. Hastalarının çalışmaya alındığı ana kadarki tüm yaşam boyu cerrahi operasyon geçirme sıklığı %53.3 idi. Hastaların %46.7'sinde geçirilmiş bir operasyon öyküsü yokken, %34.2' sinde bir, %16.4' ünde iki, geri kalan olgularda ise üç ve üzerinde operasyon geçirmiş olduğu belirlendi. Diyabet tanısı konulmadan önce en sık geçirilen operasyonların başında apendektomi (%7.1), kolesistektomi (%5.3) ve total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo oofektomi (TAH-BSO) (%3.9) gelmekteydi. Diyabet tanısı konulduktan sonra ise en sık geçirilen operasyonlar sırasıyla katarakt (%5), ortopedik cerrahi işlemler (%5), kolesistektomi (%5), ve koroner arter by-pass cerrahisi (%4.1) idi (Tablo 1).

Tablo 1: Diyabet tanısı öncesi ve sonrasındaki en sık geçirilen operasyonlar

Diyabet tanısı öncesi	Diyabet tanısı sonrası	Yaşam Boyu
Apendektomi (%7.1)	Kolesistektomi(%5)	Kolesistektomi(%10.3)
Kolesistektomi (%5.3)	Katarakt (%5)	Apendektomi (%8.6)
TAH-BSO (%3.9)	Ortopedik cerrahi işlemler (%5)	Ortopedik cerrahi işlemler (%8.2)
Ürolojik cerrahi (%3.4)	Koroner arter by-pass cerrahisi (%4.1)	Ürolojik cerrahi (%6.6)
Ortopedik cerrahi işlemler (%3.3)	Ürolojik cerrahi (%3.3)	Göz operasyonları (katarakt cerrahisi dahil) %6.3
Tiroid cerrahisi (%3.2)	İnguinal ve umbilikal herni (%3.2)	TAH-BSO (%6)
KBB cerrahisi (%2.9)	TAH-BSO (%2.1)	İnguinal ve umbilikal herni (%6)

Toplamda tüm hastalara en sık uygulanan operasyonların başında %10.3 ile kolesistektomi idi. Diğer operasyonlar ise

apendektomi (%8.6), ortopedik cerrahi müdahaleler (%8.2), üriner sistem operasyonları (%6.6), göz operasyonları (katarakt cerrahisi dahil %6.3), TAH-BSO (%6), inguinal ve umbilikal herni (%6), koroner arter by-pass cerrahisi (%5.5), tiroidektomi (%5.2) olarak sıralanmaktadır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda Tip 2 DM tanılı hastaların diyabet tanısı konulduktan sonra en az bir kez cerrahi müdahale geçirme sıklığı %28.1, çalışmaya alındığı ana kadarki tüm yaşam boyu cerrahi operasyon geçirme sıklığı ise %53.3 olarak saptandı.

Çalışmamızdaki Tip 2 DM tanılı hastaların tamamını erişkin yaş grubu oluşturmaktaydı ve ortalama yaş 57.36 ±11.1 idi.

Diyabetli hastaların sağlıklı bireylere göre hayatları boyunca daha fazla cerrahi girişime ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir. Diyabetli hastaların en az % 50'sinin yaşamları boyunca cerrahiye maruz kalacakları vurgulanmıştır.⁸ Bizim çalışmamızda da diyabetli hastalarımızın %53.3'ünün yaşamının bir döneminde cerrahi müdahale geçirdiğini saptadık.

Diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, nefropati, enfeksiyon ve alt ekstremitte amputasyon gibi nedenlere yatkınlık doğurduğu için hastaneye yatış riskini artırmaktadır.⁹ Hastanede yatmakta olan hastaların tarandığı bir çalışmada, hastaların %23.8'inde önceden tanı konulmuş DM mevcutken, %12.3'ünde bilinen DM tanısının olmadığı saptanmıştır.¹⁰ Diyabetin, cerrahi popülasyonun %10-15'ini etkilediği belirtilmektedir.¹¹ Yapılan bir çalışmada cerrahi servislerinde yatan ve hiperglisemik saptanan hastaların %33'ünde önceden diyabet tanısının bulunmadığı bildirilmiştir.¹² Ülkemizden yapılan, hastanede yatan hastalarda diyabet sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada, kalp damar cerrahisi yoğun bakımda %84.5, Göz hastalıkları servisinde %51.3, Kulak Burun Boğaz servisinde %39, Ortopedi servisinde %38.7, Üroloji servisinde %37.5, Göğüs cerrahisi servisinde %34.5, Plastik cerrahi servisinde %32, Genel cerrahi servisinde %28.2, beyin cerrahisi servisinde %15.6 diyabet sıklığı bildirilmiştir. Bu çalışmada cerrahi branşlarda yatan hastalarda diyabet sıklığının çok fazla olduğu görülmektedir.¹³ Biz çalışmamızda diyabet tanısı konulduktan sonra hastaların %28.1'inin en az 1 kez cerrahi müdahale geçirdiğini saptadık.

Diyabetli hastalarda mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler (ateroskleroz, periferik arter hastalığı, serabrovasküler hastalık) komplikasyonlar ile ilgili cerrahi müdahaleler sık yapılmaktadır.^{5,14} Vitrektomi, katarakt cerrahisi, böbrek transplantasyonu, penil protez implantasyonu, ülser debritleme ve vasküler cerrahilerin diyabetli hastalarda yaygın uygulandığı bildirilmiştir.¹⁴ Bizim çalışmamızda diyabet tanısı konulduktan sonra yapılan en sık cerrahiler katarakt (%5), ortopedik cerrahi işlemler (%5), kolesistektomi (%5), ve koroner arter by-pass cerrahisi (%4.1) idi.

Diyabetik retinopati, diyabetin sık görülen, tedavi edilebilen, kronik bir komplikasyonudur. Göz tutulumunun ileri aşamalarında vitreoretinal cerrahi gibi prosedürler planlanmaktadır. Görme kaybının önemli bir nedeni olan kataraktın, diyabetli hastalarda 2-4 kat daha sık olduğu bildirilmiştir. Katarakt operasyonu yapılan tüm vakaların ise %20'sini diyabetli hastalar oluşturmaktadır.¹⁵ Bizim çalışmamızda hastalarımızın diyabet tanısı sonrası %5'inin katarakt cerrahisi geçirme öyküsü mevcuttu.

Komplikasyon olarak nöropati ve anjiyopati gelişen hastalar diyabetik ayak ve buna bağlı amputasyon gibi cerrahi müdahaleler yönünden risk altındadır.¹⁶ Kötü glisemik kontrol, nöropati ve iskemi, epidermal rejenerasyon ve yara iyileşmesinde gecikmeye yol açarak diyabetik ülser gelişimine yol açar. Diyabetli hastaların %85'inde amputasyon öncesinde diyabetik ülser olduğu bildirilmiştir.¹⁷ İngiltere'de 9710 DM hastasının prospektif olarak izlendiği bir çalışmada diyabetik ayak gelişiminin yıllık insidansı %2.2 olarak saptanmıştır.¹⁸ Diyabetli bir hastada hayat boyu diyabet ayak riski yaklaşık %25 olarak bildirilmiştir.¹⁹ Diyabetik ayak enfeksiyonlarının %15-20'sinin amputasyonla sonuçlandığı vurgulanmıştır.²⁰ Bizim çalışmamızda diyabet tanısı konulduktan sonra yapılan en sık cerrahiler arasında ortopedik cerrahi işlemler (%5) mevcut olup, bu müdahalelerin %69.6'sı diyabetik ayak ilişkiliydi.

Bir metaanalizde, diyabetli hastalarda obezite ve insülin direnci ile ilişkili olarak safra kesesi hastalıklarında artış olduğu gösterilmiştir.²¹ Yapılan çalışmalarda, diyabetli hastalarda genel popülasyona göre safra kesesinde taş görülme sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir.^{22,23} Diyabetli bireylerde artmış bi

liyer safra kolesterol sekresyonu ve bir litojenik safra tuzu üretimi safra taşı oluşumunda potansiyel mekanizma olarak öne sürülmüştür.²³ Amfizematoz kolesistitli hastaların derlendiği bir çalışmada hastaların %55'inde diyabet bulunmaktadır²⁴). Bizim çalışmamızda diyabet tanısı sonrası olguların %5'inin kolesistektomi geçirdiğini saptadık. Ancak gözlemsel bir çalışma olması nedeniyle operasyon öncesi endikasyonları net değerlendiremedik. Ancak hastaların %90'ının elektif kolesistektomi geçirdiklerini saptadık. Çalışmamızda, kolesistektomi diyabetli hastaların geçirdikleri en sık operasyonlar arasında yer almaktaydı.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, akut koroner sendromlar, miyokard infarktüsü öyküsü, kararlı veya kararsız angina, olması düşünülen koroner veya diğer arteriyel revaskülazasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arter hastalığı gibi tanımlanmış aterosklerotik durumlar diyabetli bireyler için morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir.²⁵ Genel toplumda koroner arter by-pass cerrahisi geçiren hastaların %20-30'unun diyabet hastası olduğu bildirilmiştir.²⁶ Bizim çalışmamızda diyabet tanısı sonrası olguların %4.1'inin koroner arter by-pass cerrahisi geçirdiğini saptadık.

Akut apandisit, toplumda en sık görülen cerrahi akut karın sebebidir. Akut apandisite bağlı yapılan apendektomi de en çok yapılan cerrahi girişim olarak kabul edilmektedir.²⁷ Diyabetin apandisit hastalığında preoperatif ve postoperatif morbidite artırıcı etkileri olduğu bilinse de, hastalık risk faktörleri arasında gösterilmemektedir. Bizim çalışmamızda da diyabetli hastalarda tüm toplumda olduğu gibi en çok cerrahi girişimlerin başında apendektomi dikkati çekmektedir. Çalışmamızda, en sık cerrahi işlemlerden birisi apendektomi (%7.1) olmasına karşın, diyabet tanısı konulmadan önce olması, diyabetle ilişkisi olmadığını düşündürmekteydi.

Sonuç olarak, bu çalışma ile diyabetli hastaların yaklaşık yarısının hayatı boyunca en az bir kez cerrahi operasyon geçirebileceğini gösterdik. Aynı zamanda, diyabet tanısı sonrası geçirilen en sık cerrahi müdahalelerin diyabete bağlı komplikasyonlar ve komorbiditeler nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Son dönemlerde diyabetli hastalar, diyabet ve obezite nedeniyle metabolik ve bariyatrik cerra-

hi operasyonları geçirmektedirler. Ancak çalışmamızın 2013 yılında yapılmış olması nedeniyle, o dönemde bu cerrahi işlemler daha az yapıldığı için, bizim çalışmamızda sık geçirilen cerrahi müdahaleler arasında yer almadığını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- Narayan KM, Gregg EW, Fagot-Campagna A, Engelgau MM, Vinicor F. Diabetes—a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 77-84.
- Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al, The TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25:1551-6
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceg N, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:169-80.
- Jacober SJ, Sowers JR. An update on perioperative management of diabetes. *Arch Intern Med*. 1999;159:2405-11. Review
- Khan NA, Ghali WA, Cagliero E. Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus. *UpToDate* 2015
- Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res* 2002; 103:89.
- Thompson BM, Stearns JD, Apsey HA, Schlinkert RT, Cook CB. Perioperative Management of Patients with Diabetes and Hyperglycemia Undergoing Elective Surgery. *Curr Diab Rep*. 2016;16:2
- Miller JD, Richman DC. Preoperative Evaluation of Patients with Diabetes Mellitus. *Anesthesiol Clin*. 2016;34:155-69. Review
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG et al. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-591.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 978-82.
- Membership of the Working Party, Barker P, Creasey PE, Dhatariya K, Levy N, Lipp A, et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2015;70:1427-40
- Levetan C S, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998;21: 246-9.
- Yavuz DG, Yazıcı D, Özcan S, Tarçın Ö, Deyneli O, Akalin S. Hastanede yatan hastalarda hiperglisemi sıklığı. *Marmara Medical Journal* 2013; 26:68-71
- Hirsch IB, McGill JB, Cryer PE, White PF. Perioperative management of surgical patients with diabetes mellitus. *Anesthesiology* 1991;74:346-359.
- Hamilton AMP, Ulbig MW, Polkinghorne P. Management of diabetic retinopathy. *BMJ Publishing Group*. London 1996; 1-15
- Ndip A, Ebah L, Mbako A. Neuropathic diabetic foot ulcers – evidence-to-practice. *Int J Gen Med*. 2012;5: 129-34.
- Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine*. 2012;41:384-97
- Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al; North-West Diabetes Foot Care Study. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002;15:377-84.
- Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al; American Diabetes Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31:1679-85.
- Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39:885-910
- Aune D, Vatten LJ. Diabetes mellitus and the risk of gallbladder disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Diabetes Complications*. 2016;30:368-73
- Sodhi JS, Zargar SA, Khateeb S, Showkat A, Javid G, Laway BA, et al. Prevalence of gallstone disease in patients with type 2 diabetes and the risk factors in North Indian population: a case control study. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33:507-11.
- Weikert C, Weikert S, Schulze MB, Pischon T, Fritsche A, Bergmann MM, et al. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol*. 2010;171:447-54
- Garcia-Sancho Tellez L, Rodriguez-Montes JA, Fernandez de Lis S, Garcia-Sancho Martin L. Acute emphysematous cholecystitis. Report of twenty cases. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:2144-8
- American Diabetes Association. 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39 Suppl 1:S60-71.
- Carson J, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 418-23.
- Sivrikoz E, Karamanos E, Beale E, Teixeira P, Inaba K, Demetriades D. The effect of diabetes on outcomes following emergency appendectomy in patients without comorbidities: a propensity score-matched analysis of National Surgical Quality Improvement Program database. *Am J Surg*. 2015;209:206-11



The Correlation Between The Degenerative Changes and Osteoporosis in The Lumbar Spine of Elderly Patients

Yaşlı Hastalarda Lomber Degeneratif Değişikliklerin Osteoporoz İle İlişkisi

Mustafa Uysal¹, Utku Gürün³, Alauddin Kochai¹, Metin Özalay²

¹ Sakarya University, Medical Faculty, Department of Orthopaedics and Traumatology, 54100 Sakarya, Turkey

² Baskent University, Medical Faculty, Department of Orthopaedics and Traumatology, 01250, Adana, Turkey

³ Baskent University, Medical Faculty, Department of Orthopaedics and Traumatology, 06640, Ankara, Turkey

Abstract

- Background** Both of Osteoporosis and spinal degeneration are in the etiology of the low back pain in elderly person but their correlation is not entirely clear. The aim of the study is to explore the relationship between osteoporosis and spinal degeneration and effects of osteoporosis on components of spinal degeneration. .
- Material and Method** We studied on eighty two patients older than 55 years old who had low back pain. The patients were divided in two groups which were osteoporotic and osteopenic according to the bone mineral index. Criteria of lumbar degenerative changes were evaluated for all patients, which were disc pathologies, facet arthrosis and morphological changes of vertebral body such as vertebral fracture, osteophytes and concavity index. Grading systems were used for classification of degenerative changes.
- Results** Mean BMI of subjects in two groups were not different but a significant difference between groups according to the disc degeneration ($p < 0.001$), facet arthrosis ($p=0,009$), discopathy degree ($p<0,001$) was found. We found that disc degeneration, discopathy and facet arthrosis were negatively correlated with osteoporosis but there was no difference in morphological changes of vertebral body.
- Conclusion** The result of the present study showed that osteoporosis could have a protective role against some kind of degenerative changes in vertebral column. It decreased the risk of disc degeneration and facet arthrosis in elderly patient. The formation of vertebral fractures and osteophytes were not always associated with disc degeneration and facet arthrosis in osteoporosis (Sakarya Med J 2016, 6(4):207-211)
- Keywords** Osteoporosis, Bone mineral density, Facet joint, intervertebral disc, Spinal fractures.

Öz

- Amaç** Bel ağrısı etiyolojisinde osteoporoz ve omurga dejenerasyonunu rol oynamakta, ancak bu ikisinin arasındaki ilişki tamamen belirgin değildir. Bu çalışmanın amacı osteoporoz ve omurga dejenerasyon arasındaki ilişkiye açıklık getirmek ve osteoporozun omurga dejenerasyonun üzerindeki etkisini araştırmak.
- Materyal ve Metod** Bu çalışmaya bel ağrısı olan 55 yaş üstü 82 hasta alındı. Hastalar kemik mineral indeksine göre osteoporotik ve osteopenik olarak iki gruba ayrıldı. Lomber dejeneratif değişiklik kriteri olan disk patolojisi, faset artrozu ve vertebra cisim kırığı gibi morfolojik değişiklikler, osteofitler, konkavite indeksi tüm hastalar için değerlendirildi. Dejeneratif değişikliklerin sınıflaması için gradleme sistemi kullanıldı. .
- Sonuç** İki grup arasında vücut kitle indeksinde farklılık saptanmadı. Ancak iki grup arasında disk dejenerasyonu ($p < 0.001$), faset artrozu ($p=0,009$), diskopati derecesinde ($p<0,001$) anlamlı farklılık saptandı. Faset artrozu, disk dejenerasyon ve diskopati osteoporoz ile negatif korelasyon gösterdiği görüldü. Ancak vertebra cisim morfolojik değişiklikleri ile ilgili farklılık saptanmadı.
- Çıkarım** Mevcut çalışma osteoporozun bazı dejeneratif değişiklikler üzerinde koruyucu etki olabileceğini gösterir. Yaşlı hastalarda disk dejenerasyonunu ve faset artrozunu azaltmaktadır. Osteoporotik hastalarda osteofitler ve omurga kırıklarının disk dejenerasyonu ve faset artrozu ile ilişkili olmadığı gösterildi. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):207-211).

Anahtar Kelimeler Osteoporoz, Kemik mineral yoğunluğu, Faset eklem, intervertebral disk, vertebra kırığı

INTRODUCTION

Spinal degeneration is the most common cause of low back pain in the elderly. Morphological changes of bony structures in spinal column, intervertebral disc degeneration and facet arthrosis play an important role in spinal degeneration.^{1,2,3} Dysfunction, instability and stabilization are the biomechanical stages of the spinal degeneration.⁴ Osteoporosis and degenerative changes affect mostly elderly population. Osteoporosis induced structural changes alters the load-bearing response of vertebral column and may cause instability which accelerates the degeneration process.³

The correlation between the degenerative changes of spine and osteoporosis is not clear.⁵ The purpose of this study was to examine the correlation between osteoporosis and the components of spinal degeneration such as intervertebral disc degeneration, facet arthrosis, and morphological changes of lumbar vertebra.

MATERIAL and METHOD

Subjects were selected retrospectively among women older than 55 years of age who had a complaint of low back pain. Patients with disorders known to affect bone metabolism, tumoral changes, those receiving hormone replacement therapy or taking medications for osteoporosis and had spinal operation were excluded from the study. Subjects were selected in the group of patient who had not daily sportive activity and smoking. Eighty two women who had sedentary lives in similar conditions were included in the study.

Bone mineral density (BMD) of lumbar spine by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)(QDR 4500 Hologic Inc. USA), lumbar magnetic resonance imaging (MRI)(Siemens Magnetom Vision 1,5-T, Siemens Medical System, Erlangen, Germany), antero-posterior and lateral rontgenography were performed for all subjects. Subjects were divided into two groups according to the DXA. "T scores" in DXA were lower than "-2,5" in group 1(osteoporotic) and higher than "-2" in group 2(osteopenic).

Degenerative changes of lumbar vertebra were divided into three groups such as disc pathologies, facet arthrosis and morphological changes of vertebral body. Six parameters in

three groups were evaluated for detecting the degenerative changes of lumbar vertebra. Assessments were performed by two authors for each level between L1 and L5 vertebra. The grading system was based on the literature. Grading of parameters was made according to the following protocols (Table 1).

	G 0	G I	G II	G III	G IV	G V
DISC DEGENERATION						
FACET ARTHROSIS						
OSTEOPHYTE						
DISCOPATHY						

Table 1: Radiographic images showing the criteria of grading systems which is explained in text for disc degeneration, facet arthrosis and osteophyte formation.

Disc Pathologies

Disc pathologies were related with the disc degeneration and the degree of discopathy. The degeneration of each five lumbar disc (L1-L2, L-L3, L3-L4, L4-L5, L5-S1) were graded from 1 to 5 according to Thompson's classification using T2 weighted mid-sagittal MRI.^{3,6}

Degree of discopathy was evaluated in five grades. G0: normal disc. G1: bulging (symmetrical disc extension). G2: Protrusion (focal or asymmetrical disc extension). G3: Extrusion (extreme extension of disc beyond the vertebral border). G4: Sequestration (free disc fragment).⁷

Facet Arthrosis

Four grades (G0-G3) of arthrosis of the facet joints were defined according to the modified classification of Pathria et al. by using axial MRI. G0: normal facet joint space (2-4mm). G1: narrowing of the facet joint space (< 2 mm) and/or small osteophytes and/or mild hypertrophy of the articular process. G2: narrowing of the facet joint space and/or moderate osteophytes and/or moderate hypertrophy of the articular process and/or mild subarticular bone erosions. G3: narrowing of the facet joint space and/or large osteophytes and/or severe hypertrophy of the articular process and/or severe subarticular

bone erosions and/or subchondral cysts.^{8,9}

Morphological Changes of Vertebral Body

Three aspects of degenerative morphological changes (1-Vertebral fracture, 2-Vertebral osteophytes, 3-Concavity index) were studied for each lumbar level (L1-L5) in roentgenography. Vertebral fracture was considered to be present if at least one of three height measurements (anterior, middle, posterior) of one vertebra has decreased more than %20 by using lateral lumbar roentgenography(G0: yes, G1:no).^{10,11}

Grading of osteophytes was made by using Nathan's classification.^{2,12} G0: no osteophyte. G1: definite osteophyte. G2: osteophyte bridging or nearly bridging across neighboring vertebra on antero-posterior and lateral roentgenography.

Concavity index was calculated by dividing the central vertebral height to anterior vertebral height. A calliper was used for each vertebral measurement (L1-L5) on lateral roentgenogram.¹³

Statistical calculations were done by SPSS software (version 11.0). Data were analyzed and compared by the Mann-Whitney U test and x2 tests. p values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Mean body-mass index (BMI) of subjects between two groups were not different significantly. The difference between groups according to the disc degeneration, facet arthrosis and discopathy degree was significant in various levels. The comparison of "p values" of the parameters for two groups was demonstrated in table 2.

	L1	L2	L3	L4	L5
Disc degeneration (1-5)	(-)	(-)	0.02	0.05	0.09
Discopathy (0-4)	0.03	0.04	0.01	(-)	0.03
Facet arthrosis (0-3)	(-)	(-)	0.02	(-)	(-)
Vertebral fracture (0-1)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Vertebral osteophyte (0-1)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Concavity index	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 2: Comparison of the osteoporotic and osteopenic groups according to "p values" for each vertebral level.

Table 2 presents the comparison of two groups for each vertebral level. Disc degeneration for three lumbar disc such as L3-L4-L5 levels (p<0.05) and discopathy for all level (p<0.05) except the level of L4-L5 disc was significantly different between group 1 and group 2. Nevertheless, there was a difference only in L3 vertebra according to facet arthrosis (p<0.05). Statistically difference was not observed for the morphological changes of vertebral body such as vertebral fracture, osteophyte formation and concavity.

DISCUSSION

The criterion of the WHO defines "severe osteoporosis" as low bone mass (t score below -2.5) in the presence of one or more fragility fractures.¹⁴ DXA is currently widely used and reliable method for measuring of BMD with high degree of precision.¹⁵ Osteoporosis could be underestimated in the presence of degenerative changes such as osteophytes and reactive vertebral sclerosis.¹⁶ Since there was no difference between groups according to the osteophytic changes and vertebral fracture in all levels and facet arthrosis in most levels, osteoporosis and osteopenia could have been objectively differentiated by using t scores in our study.

The degenerative changes in our series were evaluated by using MRI and roentgenography. The sensitivity and specificity of MRI of intervertebral disc abnormalities are well known.¹⁷ There is less information about the value of MRI in assessment of facet joint. Weishaupt et al has stated that although computerized tomography (CT) was more reproducible in grading of facet joint but CT is not required in the presence of an MRI examination.⁹

Spinal degeneration included disc degeneration, facet joint arthrosis, muscular and ligamentous dysfunction. The literature also demonstrated the inverse relation between osteoporosis and spondylosis.^{11,18,19,20} Our results confirmed that disc degeneration, discopathy and facet arthrosis was negatively correlated with osteoporosis. Osteoporosis decreases the bone density and less dense bone could result in decreased mechanical stress on the intervertebral disc.¹⁸ When vertebral BMD increase, the role of shock-absorbing of disc increases, resulting in an increase stress on intervertebral disc in the elderly.³ Consequently this affects all the mobile segments

which were important for maintaining the segmental stability of the vertebral column.⁸ Several investigators have reported a correlation between bone density and intervertebral disc degeneration. Harada et al showed that elevated disc degeneration was correlated with BMD of lumbar vertebra.¹⁸ Keller et al also reported that stiffness of vertebral body increased the disc degeneration.²¹ In our results, disc degeneration and discopathy rate were higher in the group which has higher lumbar BMD. This difference was significant in almost all lumbar levels. Since the other factors such as age, BMI and living conditions life were similar between the groups, the changing in spinal degeneration was more significant related to changing in BMD. Disc degeneration causes an increase of the pressure on the facet joint as a result of narrowing of disc space.²² It was proved that disc degeneration preceded the development of the facet joint arthrosis by the several experimental models.^{23,24} Gotfried et al showed that experimentally chemonucleolysis-induced disc degeneration led to secondary facet arthrosis.²⁵ Our results were not so evident. We found that facet arthrosis was uncommon in both groups and the difference significant was only in L3 level. Predictive factors of mostly affected segments are not evident in facet joint arthrosis.

Facet arthrosis may be affected by morphological changes in vertebral body as well as in disc. The proposed mechanism is that decreased vertebral height as a result of vertebral fracture may result in facet malalignment and facet arthrosis.² We found no difference between osteoporotic and osteopenic groups according to the morphological changes such as vertebral fracture, osteophyte and concavity index.

In conclusion, the result of the present study showed that osteoporosis was the risk factor of some sort of degenerative changes in vertebral column. Although the increasing BMD is one of the aims of osteoporosis therapy, it could have side effects such as increasing in some degenerative changes. Results this study demonstrated that the relationship between BMD and disc pathologies and facet arthrosis. Further studies are needed to clarify what are the important mechanisms that play role on degenerative changes of lumbar vertebra.

1. Fujiwara A, Tamai K, Yamato M, Howard S et al. The relation between facet joint osteoarthritis and disc degeneration of the lumbar spine: an MRI study. *Eur Spine J*. 1999; 8:396, 401
2. Margulies JY, Payzer A, Nyska M, Neuwirth MG, Floman Y, Robin GC. The relationship between degenerative changes and osteoporosis in the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 Mar; (324):145-52.
3. Nanjo Y, Morio Y, Nagashima H, Hagino H, Teshima R. Correlation between bone mineral density and intervertebral disk degeneration in pre- and postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2003; 21(1):22-7.
4. Kirkaldy-Willis WH, Farfan HF. Instability of the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res*. 1982 May; (165):110-23
5. Healy J, Vigorita VJ, Lane JM. The coexistence and characteristics of osteoarthritis and osteoporosis. *J Bone Joint Surg* 67A:586, 1985
6. Pfirrmann CWA, Metzendorf A, Zanetti M, Hodler J, Boss N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine*. 2001, 26:1873-1878
7. Weishaupt D, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers. *Radiology*. 1998 Dec; 209(3):661-6.
8. Fujiwara A, Lim TH, An HS, Tanaka N, Jeon CH, Andersson GB, Haughton VM. The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine. *Spine*. 2000 Dec 1; 25(23):3036-44
9. Weishaupt D, Zanetti M, Boos N, Hodler J. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol*. 1999 Apr; 28(4):215-9.
10. Kinoshita H, Tamaki T, Hashimoto T, Kasagi F. Factors influencing lumbar spine bone mineral density assessment by dual-energy X-ray absorptiometry: comparison with lumbar spinal radiogram. *J Orthop Sci*. 1998; 3(1):3-9.
11. Miyakoshi N, Itoi E, Murai H, Wakabayashi I, Ito H, Minato T. Inverse relation between osteoporosis and spondylosis in postmenopausal women as evaluated by bone mineral density and semi-quantitative scoring of spinal degeneration. *Spine*. 2003 Mar 1; 28(5):492-5.
12. Nathan H. Osteophytes of the vertebral column: an anatomical study of their development according to age, race, sex with considerations as to their etiology and significance. *J Bone Joint Surg Am* 1962; 44A:243-268
13. Shao Z, Rompe G, Schiltenswolf M. Radiographic changes in the lumbar intervertebral discs and lumbar vertebrae with age. *Spine*. 2002 Feb 1; 27(3):263-8.
14. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. WHO technical report series, 1994. Geneva, pp 843:1-129
15. Genant HK. Measurement of bone mineral density: current status. *Am J med* 1991; 91(supl 5B):49-53
16. Masud T, Langley S, Wiltshire P, Doyle DV, Spector TD. Effect of spinal osteophytosis on bone mineral density measurements in vertebral osteoporosis. *BMJ*. 1993 Jul 17; 307(6897):172-3.
17. Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR. Imaging of degenerative disk disease. *Radiology*. 1988 Jul; 168(1):177-86.
18. Harada A, Okuizumi H, Miyagi N, Genda E. Correlation between bone mineral density and intervertebral disc degeneration. *Spine*. 1998 Apr 15; 23(8):857-61
19. Verstraeten A, Van Ermen H, Haghebaert G, Nijs J, Geusens P, Dequeker J. Osteoarthritis retards the development of osteoporosis. Observation of the coexistence of osteoarthritis and osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1991 Mar; (264):169-77.
20. Yu W, Gluer CC, Grampp S, Jergas M, Fuerst T, Wu CY, Lu Y, Fan B, Genant HK. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 1995; 5(6):433-9.
21. Keller TS, Ziv I, Moeljanto E, Spengler DM. Interdependence of lumbar disc and subdiscal bone properties: a report of the normal and degenerated spine. *J Spinal Disord*. 1993 Apr; 6(2):106-13
22. Dunlop RB, Adams MA, Hutton WC. Disc space narrowing and the lumbar facet joints. *J Bone Joint Surg Br*. 1984 Nov; 66(5):706-710
23. Lipson SJ, Muir H. Experimental intervertebral disc degeneration: morphologic and proteoglycan changes over time. *Arthritis Rheum*. 1981 Jan; 24(1):12-21.
24. Oegema TR Jr, Bradford DS. The inter-relationship of facet joint osteoarthritis and degenerative disc disease. *Br J Rheumatol*. 1991; 30 Suppl 1:16-20
25. Gotfried Y, Bradford DS, Oegema TR Jr. Facet joint changes after chemonucleolysis-induced disc space narrowing. *Spine*. 1986 Nov; 11(9):944-50.

References



Canlı Vericiden Karaciğer Transplantasyonu Sonrasında Hepatik Ven Obstruksiyonu Sıklığı ve Yönetimi: Tek Merkez Deneyimi

The Incidence of Hepatic Vein Obstruction After Living Donor Liver Transplantation and Management: A Single Center Experience

Mahir Kırnap¹, Aydıncan Akdur¹, Ali Harman², Gökhan Moray¹, Mehmet Haberal¹

¹ Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Giriş Canlı vericiden karaciğer nakli sonrası vasküler komplikasyonlar ameliyat sonrası önemli problemlere neden olabilir. Neyse ki bu vasküler komplikasyonlar yeni bir ameliyat gerektirmeden girişimsel teknikler ile tedavi edilebilmektedir. Bu çalışmada hepatic ven obstruksiyonun sıklığı ve tedavi yöntemlerini analiz etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod Kasım 1988 –Aralık 2015 yılları arasında başkent üniversitesi tıp fakültesi Ankara hastanesinde toplam 496 hastaya 512 karaciğer nakli yapıldı. Hastalar retrospektif olarak incelendi. Toplam 382 hasta çalışmaya dahil edildi. .

Bulgular Doppler usg ile hepatic ven obstruksiyonu desteklenmesine rağmen venografi hem tanıyı doğrulaması hemde bir tedavi yöntemi olması nedeniyle daha üstündü. Venografi sonrası 19(%100) hastanın hepsine dilatasyon yapıldı. Bu hastalardan 12'sine 2 seans, 5 tanesine 3 seans 2 tanesine 4 seans balon dilatasyon yapıldı. Balon dilatasyon sonrası tedaviye cevap vermeyen 5 hastaya girişimsel radyoloji tarafından metalik stent yerleştirildi. 14 (%73) hasta dilatasyon yeterli olurken, 5(%27) hasta stent ile tedavi edildi

Tartışma HVO tedavisinde radyolojik teknikler tekrarlanır olabilmesi, komplikasyon oranının düşük olması ve gerekirse eş zamanlı stent yerleştirilebilmesi açısından avantajlıdır.
(Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(43):212-216)

Anahtar Kelimeler stent balon, dilatasyon, hepatic ven

Abstract

Introduction Vascular complications after living donor liver transplantation (LDLT) might result in significant postoperative complications. The aim of this study is to determine the factors associated with the incidence of hepatic venous outflow obstruction (HVOO) and to analyze management modalities.

Material and Methods Clinical data of 512 patients who underwent LDLT from October 1988 to December 2015 at Baskent University hospital were identified.

Results Eleven of 382 transplants were identified to have HVOO of whom 10 were males and 9 were females. The hepatic vein(HV) was anastomosed to the inferior vena cava in 5 patients, and HV to HV confluence in 14 patients. Ascites was the most common post operative manifestation of HVOO. Evidence of HVOO were revealed in 15 patients in the early period (within the first 30 postoperative days), and in 4 patients at late period (after postoperative day 30). We performed balloon dilatation in all 19 patients, and 5 patients had balloon dilatation more than two. A stent was inserted after balloon dilatation in 5 patients. Embolism of pulmonary artery was seen in 1 patient as a complication resulting from insertion of the stent

Conclusion Although Doppler USG was useful in identifying the venous outflow obstruction, the exact site of obstruction was determined with venography which was also used in therapeutic dilatation. Technical steps to avoid HVOO include keeping the HV to caval anastomosis short and wide with triangulation, and to avoid graft rotation at the hepato caval junction.
(Sakarya Med J 2016, 6(4):212-216).

Keywords stent, balloon dilatation, hepatic vein

GİRİŞ

Son yıllarda karaciğer transplantasyonunun başarılı gelişimi büyük ölçüde son evre karaciğer yetmezliğinden ölen birçok hasta için prognozu olumlu yönde değiştirdi.¹ 1968'den beri dünyada ve 1979'den beri ülkemizde kadavradan ve canlıdan karaciğer nakli yapılmaktadır. Ülkemizde organ bağışının azlığı canlıdan organ nakli ihtiyacını doğurmuştur. Canlıdan yapılan karaciğer nakilleri beraberinde yeni sorunlar meydana getirmiştir. Karaciğer nakli, hastaların yaşam kalitesini sağ kalım sürelerini artırmasına rağmen ameliyat sonrası görülen damar komplikasyonları bu hastaların morbidite ve mortalitesini olumsuz etkilemektedir. Literatürde vasküler komplikasyon insidansı transplantasyon sonrası %11 ile 21 arasında bildirilmektedir.² Hepatik ven obstrüksiyonu (HVO) ise nadir görülen bir komplikasyondur. Ancak morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi bir komplikasyondur (%5-7). Erken tanı konup tedavi edilmesi halinde HVO'nun neden olduğu greft disfonksiyonu engellenebilir.³ Günümüzde HVO yeni bir ameliyat gerektirmeden girişimsel teknikler ile tedavi edilebilmektedir. Bu çalışmada, merkezimizde yapılan karaciğer nakilli hastalarda hepatic ven obstrüksiyonu sıklığını ve tedavi yöntemlerini analiz etmeyi amaçladık.⁴

MATERYAL ve METOD

Kasım 1988 –Aralık 2015 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde toplam 496 hastaya 512 karaciğer nakli yapıldı. Hastalar retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, ameliyatın ayrıntıları, yapılan invaziv ve invaziv olmayan girişimler (Doppler ultrasonografi (USG), venografi, dilatasyon / stent) değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Ameliyat sırasında yapay ven grefti kullanılan ve piggy back tekniği ile hepatic ven anastomozu yapılan kadavradan karaciğer nakilli hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 382 hasta çalışmaya dahil edildi. Hepatik ven anastomozu 4/0 veya 5/0 prolen kullanılarak iki kadrant tekniği ile uç yan hepatic ven- vena cava inferior arasında veya uç uca greft ile alıcı hepatic venleri arasında yapıldı. Ameliyat sonrasında tüm hastaların hepatic venleri doppler USG ile kontrol edilerek akımın bifazik olduğu teyit edildi.

Ameliyat sonrası takiplerinde hastaların asit, asidoz varlığı ve karaciğer enzim yüksekliliği halinde bu hastalara doppler USG yapıldı. Yapılan doppler USG'de hepatic ven obstrüksiyon

şüphesi oluşması üzerine bu hastalara girişimsel radyolojide venografi ile hepatic ven obstrüksiyon tanısı değerlendirildi.

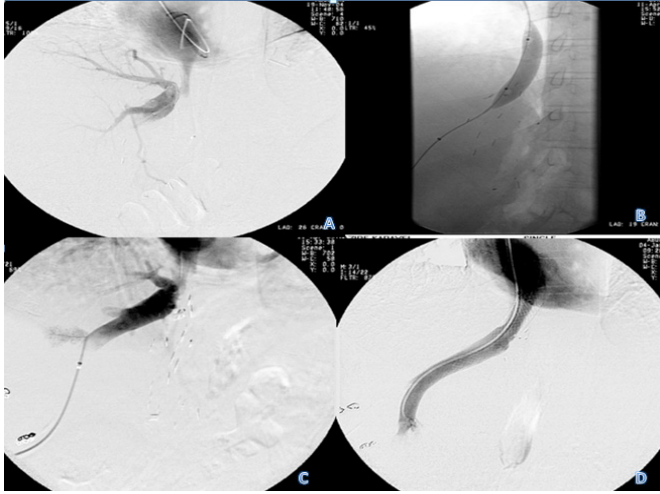
Tablo -1 Hastaların Demografik Özellikleri

	Tüm hastalar (n%)	HVO olan hastalar (n%)
Özellik	(382)	(19)
Cinsiyet (erkek/kadın)	208/174	9/10
Yaş (ortalama,yıl)	39(1-65)	40(12-62)
Ağırlık (ortalama,kg)	9.2 kg (2.8-78 kg)	52 kg (15-78 kg)
Etyoloji	n (%)	n (%)
Wilson sirozu	48(12,5)	2
Biliyer siroz	38(9,9)	1
Akut hepatic yetmezlik	44(11,5)	0
Hepatoselüler karsinom	48(12,5)	0
Hepatic B ve C	66 (17,2)	4
PFIC	28 (7,3)	1
Kriptojenik siroz	49 (12,8)	8
Otoimmün hepatic	14 (3,6)	2
Diğer siroz nedenleri	47 (12,3)	1
Graft tipi	n (%)	n (%)
Sağ lob	117(30,6)	13
Sol lob	140(36,6)	3
Sol lateral segment	125(32,7)	3
Anastomoz tipi	n(%)	n(%)
Sağ hepatic ven sağ hepatic vene uç uca	95(24,8)	13
Sol hepatic ven sol hepatic vene uç uca	117(30)	3
Sol ve orta hepatic ven sol ve orta hepatic vene uç uca	140(36,6)	3
Sağ hepatic ven VCI uç yan	22(5,7)	0
Sol hepatic ven VCI uç yan	7(1,8)	0
Birden fazla hepatic ven anastomoz varlığı	22 (5,7)	0

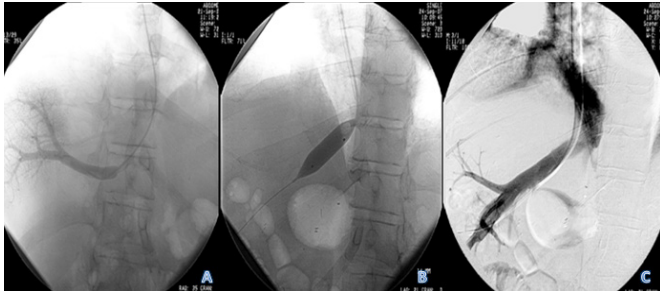
SONUÇ

Yapılan 382 canlıdan karaciğer transplantasyon hastasında 19 (%4,9) hastada HVO görüldü. Bu hastaların 10'u (174) kadın, 9'u (208) erkekti. Karaciğer nakli yapılan hastaların ortalama yaşı 39 (1-65). HVO gelişen 8 hasta kriptojenik siroz, 4 hastada HBV, 2 hastada otoimmün hepatic, 2 hastada wilson, diğer hastalar biliyer siroz, Progresif familial intrahepatik kolestaz,

ve primer siklozan kolanjit nedeniyle karaciğer nakli yapıldı. Ameliyatta bu hastaların 5'inde greft hepatik veni, vena kava-ya uç yan anastomoz tekniği ile, 14 hastada ise greft hepatik veni alıcı hepatik veni ile uç uca anastomoz tekniği kullanılarak anastomoz edildi.



Şekil 1: Sırasıyla HVO gösteren venografi(A), balon dilatasyon(B), balon dilatasyon sonrası venografi(C) görüntüsü ve stent sonrası venografi(D) görüntüleri



Şekil 2: Sırasıyla venografi(A), balon dilatasyon(B) ve balon dilatasyon sonrası venografi(C) görüntüleri

HVO'lu hastaların takiplerde en sık ve ilk bulgusu masif asit-ti. Masif asit saptanan hastalara doppler USG yapılarak venöz obstruksiyondan şüphelenildi. Hepatik ven obstruksiyonu olan hastaların 15'sinde(%78) postoperatif erken dönemde, 4'ünde (%22) ise geç dönemde (1 aydan sonra) saptandı. Sadece bir hasta pediatrik yaş grubundaydı. Tedavide tüm hastalara girişimsel radyolojik yöntemler kullanılarak venografi çekildi ve gereken hastalara eş zamanlı hepatik vene balon dilatasyon yapıldı.

Sağ lob greft kullanılan hastaların %11'inde (13/117) HVO

gözlenirken sol lob kullanılan hastaların %2,1 (3/140) ve sol lateral segment kullanılan hastaların %2,4'ünde (3/125) HVO gözlemlendi. Etyoloji, yaş, cinsiyet ve kilo HVO açısından obstruksiyon olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Doppler USG ile hepatik ven obstruksiyonu desteklenmesine rağmen venografi hem tanıyı doğrulaması hemde bir tedavi yöntemi olması nedeniyle daha üstündü. Venografi sonrası 19(%100) hastanın hepsine dilatasyon yapıldı. Bu hastalardan 12'sine 2 seans, 5 tanesine 3 seans 2 tanesine 4 seans balon dilatasyon yapıldı. Balon dilatasyon sonrası tedaviye cevap vermeyen 5 hastaya girişimsel radyoloji tarafından metalik stent yerleştirildi (Şekil 1-2). 14 (% 73) hasta dilatasyon yeterli olurken, 5(% 27) hasta stent ile tedavi edildi. Pediatrik hastaya stent gerekmedi. 2 seans balon dilatasyon yeterli oldu. Stent yerleştirilen 1 hastada komplikasyon olarak pulmoner tromboemboli gelişti. HVO'nu olan hastaların hiç birinde cerrahi müdahale gerekmedi ve hiçbir hastada greft kaybı olmadı. İşlem sonrası bu hastalara antitromboster ve antiagregan olarak 75 mg klopidogrel ve 100 mg asetilsalisilik asit 2 ay süreyle verildi. Bu hastalar doppler USG ile 15 gün arayla kontrol edildi.

TARTIŞMA

Son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer nakli standart tedavi haline gelmiştir. HVO cerrahi teknik gelişmelere rağmen karaciğer nakli sonrası nadir fakat greft sağ kalım süresi üzerinde önemli etkisi olan bir sorundur. Asit varlığı halinde tüm karaciğer nakilli hastalarda HVO akla gelmelidir. Literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde bizim hastalarımızda asit ilk ve en sık belirti olmuştur HVO tanısında post-operatif dönemde transplant hastalarının değerlendirilmesinde doppler ultrasonografi yararlı bulundu. USG bir başucu görüntüleme sağlayan ve akış yönü ve hızını temel bilgileri sağlayan, ucuz kolay kullanılabilir tanı yöntemidir. Dopler USG HVO tanısında faydalı olsa da venografi tanı ve eş zamanlı basınç ölçümü sağlaması bakımından halen altın standart olarak kabul edilmektedir. HVO bulguları nonspesifik olmasından dolayı HVO düşünülen tüm hastalarda venografi yapılmalıdır. Bazı dirençli olgularda stent uygulanabilirken balon venoplasti, güvenli ve venöz çıkış tıkanıklığı için etkili bir tedavi yöntemidir. HVO tedavisinde radyolojik teknikler tekrarlanır olabilir, komplikasyon oranının düşük olması ve gerekirse eş

zamanlı stent yerleştirilebilmesi açısından avantajlıdır. Perkütan dilatasyon canlıdan karaciğer transplantasyonunda HVO yönetimin ilk basamağı olarak kabul edilmelidir.^{5,6,7}

Bizim çalışmamızda literatürle benzer oranda HVO sıklığına rastlanılmıştır. (% 4,9) Hepatik ven obstrüksiyonu cerrahi teknik açısından karşılaştırıldığında uç-uça hepatic ven anastomozlarında daha sık gözlenmiştir. Birden fazla hepatic ven anastomozunun varlığı HVO açısından risk teşkil etmemektedir. Anastomoz tekniğinde özellikle hepatokaval yapılan anastomozlarda ve hepatic venin kısa tutulduğu hastalarda daha az HVO gözlenmiştir. Greft olarak sağ lob kullanılan hastalarda % 68 oranında sol lob veya sol lateral segment kullanılan hastalara göre HVO daha sık gözlenmiştir. Çocuk hastalarda muhtemel hepatic ven anastomozunun daha geniş tutulmasına bağlı HVO'nuna daha az rastlanılmıştır. Çocuk hastalarda stent yerleştirilmesi tartışmalıdır.⁸ Hastanın gelişimine paralel olarak ilerde darlık riski taşımaktadır. Bu hastalarda öncelikle balon dilatasyon tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Kelly DA, Mayer D. Liver transplantation. In: Kelly DA (ed) Diseases of liver and biliary system in children, 2nd edn. Wiley-Blackwell, Oxford. 2003. pp 378–401.
2. Sieders E, Peeters PM, TenVergert EM, de Jong KP, Porte RJ, Zwaveling JH, Bijleveld CM, Slooff MJ. Early vascular complications after pediatric liver transplantation. Liver Transpl. 2000 May;6(3):326-32.
3. Settmacher U, Nüssler NC, Glanemann M, Haase R, Heise M, Bechstein WO, Neuhaus P. Venous complications after orthotopic liver transplantation. Clin Transplant. 2000 Jun;14(3):235-41.
4. Viteri-Ramírez G, Alonso-Burgos A, Simon-Yarza I, Rotellar F, Herrero JI, Bilbao JI. Hepatic venous outflow obstruction after transplantation: outcomes for treatment with self-expanding stents. Radiologia. 2015 Jan-Feb;57(1):56-65.
5. Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Sun PL, Chen YS, Wang CC, Wang SH, Lin TS, Chiang YC, Chiu KW, Eng HL, Jawan B, Cheng YF, Chen CL. Hepatic venous stenosis in partial liver graft transplantation detected by color Doppler ultrasound before and after radiological interventional management. Transplant Proc. 2004 Oct;36(8):2342-3.
6. Ko GY, Sung KB, Yoon HK, et al. Early posttransplant hepatic venous outflow obstruction: long-term efficacy of primary stent placement. Liver Transpl 14:1505, 2008
7. Umehara M, Narumi S, Sugai M, Toyoki Y, Ishido K, Kudo D, Kimura N, Kobayashi T, Hakamada K. Hepatic venous outflow obstruction in living donor liver transplantation: balloon angioplasty or stent placement? Transplant Proc. 2012 Apr;44(3):769-71.
8. Lorenz Jonathan M, Ha Thoung Van, Funaki Brian et al. (Percutaneous treatment of venous outflow obstruction in paediatric liver transplants. J Vasc Interv Radiol 17:1753–1761. 2006



Evaluation of Younger than Age 40 Years Patients Operated Due to Gastric, Colorectal and Pancreatic Cancer

Kırk Yaş Altı Mide, Kolorektal ve Pankreas Kanseri Nedeniyle Ameliyat Edilen Hastaların Değerlendirilmesi

Erdal Uysal

Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Gaziantep

Abstract

- Aim** We aimed to draw attention to the importance of early diagnosis, and to remind that the diagnosis of malign gastrointestinal system tumors should be considered for young adults. For this purpose, our clinical experiences are shared.
- Material and Method** Thirty patients under 40 year-old that have been operated in our center between the year 2012 and 2016 for gastric, colorectal and pancreatic cancers were involved in our study. The data of patients were retrospectively obtained from their files. The diagnoses, demographical characteristics, familial cancer histories, surgeries and nonsurgical treatments, and pathological stages of the patients were recorded. Furthermore, the follow-up and survival durations of the patients were also recorded.
- Results** The ratio of female/male was 0.57. Mean age were in gastric, colorectal and pancreas cancer respectively, 34 ± 4.5 , 33.7 ± 4 , 30.6 ± 3.7 . The most frequently seen symptoms are loss of weight, stomachache, constipation, and rectal hemorrhage, respectively. Gastric cancer was seen in 13 (43%) patients, colorectal cancer in 14 (46%) patients, and pancreatic cancer in 3 (11%) patients. Mean follow-up period were in gastric, colorectal and pancreas cancer respectively, 13.9 ± 7.8 , 21.9 ± 15.2 , 25.3 ± 19.7 month. Survival rate were in gastric, colorectal and pancreas cancer respectively, 38% 71%, 66%. The lymph node involvement and advanced stage (Stage III and IV) were detected in 16 of the patients. 4 of the patients were diagnosed in Stage 1, 9 in Stage 2, 10 in Stage 3, and 7 in Stage 4.
- Conclusion** The malign gastrointestinal system tumors are also seen among younger than age 40 years, young adults. While gastric and colorectal cancers are seen more frequently, the incidence of pancreatic cancer is less. As histological type, the most frequently seen gastric cancer is signet ring cell adenocarcinoma. The lowest rate of survival is seen in gastric cancer cases. (Sakarya Med J 2016, 6(4):217-223)
- Keywords** Young adult, gastric, pancreas, colorectal cancer.

Öz

- Amaç** Çalışmamızda malign gastrointestinal sistem tümörlerinin genç erişkinlerde daha ileri evrelerde tanıldığına ve daha agresif seyirli olduğuna vurgu yaparak erken tanının önemine dikkat çekmek, genç erişkinlerde de malign gastrointestinal sistem tümörü tanısının akılda tutulması gerektiğinin belirtilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç ışığında klinik deneyimlerimiz paylaşılmıştır.
- Materyal ve Metod** Merkezimizde 2012-2016 yılları arasında ameliyat edilen 40 yaş altı mide, kolorektal ve pankreas kanserli 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak dosya kayıtlarından elde edildi. Hastaların tanıları, demografik özellikleri, ailesel kanser öyküleri, yapılan cerrahi ve cerrahi dışı tedavileri, patolojik evrelendirmeleri kayıt edildi. Ayrıca hastaların takip ve survival süreleri kayıt edildi.
- Bulgular** Kadın erkek oranı 0.57 idi. Ortalama yaş, mide kanseri, kolorektal kanser ve pankreas kanserinde sırasıyla 34 ± 4.5 , 33.7 ± 4 , 30.6 ± 3.7 idi. Hastalarda en sık görülen bulgular sırasıyla kilo kaybı, karın ağrısı, kabızlık ve rektal kanamaydı. Mide kanseri 13 (%43), kolorektal kanser 14 (%46), pankreas kanseri 3 (%11) hastada görüldü. Ortalama takip süresi, mide kanseri, kolorektal kanser ve pankreas kanserinde sırasıyla 13.9 ± 7.8 , 21.9 ± 15.2 , 25.3 ± 19.7 aydı. Survival oranı, mide kanseri, kolorektal kanser ve pankreas kanserinde sırasıyla 38% 71%, 66% idi. Hastaların 16'sında lenf nodu tutulumu ve ileri evre (evre III- IV) hastalık tespit edildi. Hastaların 4'ü Evre 1, 9'u Evre 2, 10'u Evre 3, 7'si Evre 4 aşamasında tespit edildi.
- Sonuç** Malign gastrointestinal sistem tümörler kırk yaş altı genç erişkinlerde de görülmektedir. Mide kanserleri ve kolorektal kanserler sık görülürken, pankreas kanserinin görülme oranı daha düşüktür. Mide kanserlerinde histolojik tip olarak en sık signet ring cell adenocarcinoma görülmektedir. En düşük survival oranı ise mide kanserlerinde görülmüştür. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):217-223).

Anahtar Kelimeler Genç erişkin, mide, kolorektal, pankreas, kanser

Correspondence / Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Erdal Uysal

Ali Fuat Cebesoy Bulvarı No: 45, Dehitkamil 27090 Gaziantep - Türkiye

P: +90 506 484 58 03 E-mail: drerdaluyisal@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17.05.2016

Kabul Tarihi / Accepted : 23.08.2016

INTRODUCTION

Majority of the malign gastrointestinal system tumors are stomach, colorectal, and pancreas-originated. Others originate from small bowels, biliary tract, and liver. In our study, the most frequently seen gastric, colorectal and pancreatic cancers were investigated. Malign gastrointestinal system tumors generally develop in advanced ages, but the incidence among the young adults is seen to increase gradually.^{1,2} Malign gastrointestinal system tumors seen in advanced ages may be seen in young adult ages too. The incidence of gastric cancers among the young adults under 40 year-old is between 2-8%.³ This rate for pancreatic cancers varies between 0.1% and 0.3%.⁴ The incidence of colorectal cancers among young adults varies between 2% and 10%.⁵ In development of malign gastrointestinal system tumors developed in young adults, it is thought that family history, genetic mutations, and environmental factors play role.⁶ But, the developmental mechanisms and factors of young adult malign gastrointestinal tumors haven't been clarified yet.

Prognosis of young adult malign gastrointestinal tumors is very bad. Among the reasons for that, late diagnosis, advanced phase of tumors at the moment of diagnosis, and their more invasive, more aggressive and undifferentiated structure may be specified.^{5,7-10} Since the young adults seem healthier and cancer is generally recognized as the disease of advanced ages, the diagnosis is delayed and the disease is diagnosed in further phases⁹.

In our study, by emphasizing that malign gastrointestinal system tumors are diagnosed in further phases in young adults and they course less aggressively, we aimed to draw attention to the importance of early diagnosis, and to remind that the diagnosis of malign gastrointestinal system tumors should be considered for young adults. For this purpose, our clinical experiences are shared.

MATERIALS and METHODS

Thirty patients under 40 year-old that have been operated in our center between the year 2012 and 2016 for gastric, colorectal and pancreatic cancers were involved in our study. The data of patients were retrospectively obtained from their files. The actual statuses of the patients were obtained from the

patients or their relatives by calling them. The diagnoses, demographical characteristics, familial cancer histories, surgeries and nonsurgical treatments, and pathological stages of the patients were recorded. Furthermore, the follow-up and survival durations of the patients were also recorded. The patients, information of whom cannot be accessed, and those over 40 year-old were excluded from the study. The results are presented in mean \pm standard error. Because of the retrospective nature of study ethical approval is not required.

RESULTS

Thirty patients under 40 year-old that have been operated in department of General Surgery between the year 2012 and 2016 for gastric, colorectal and pancreatic cancers were involved in our study.¹¹ of the patients were female, and 19 were male. The ratio of female/male was 0.57. There were gastric, colorectal and pancreatic cancer history in 1st degree relatives of 4 of patients having gastric cancer and 3 of patients having colorectal cancer.¹² of the patients had the history of smoking. The most frequently seen symptoms are loss of weight, stomachache, constipation, and rectal hemorrhage, respectively. Gastric cancer was seen in 13 (43%) patients, colorectal cancer in 14 (46%) patients, and pancreatic cancer in 3 (11%) patients. Colon resection was applied to 8 patients, subtotal gastrectomy to 7 patients, total gastrectomy to 6 patients, anterior resection to 6 patients, and pancreaticoduodenectomy to 3 patients. 4 of the patients were diagnosed in Stage 1, 9 in Stage 2, 10 in Stage 3, and 7 in Stage 4. Adjuvant chemotherapy was given to 27 patients, while 8 patients were given radiotherapy (Table 1-4).

Table 1- Demographic characteristics of patients

	Gastric Cancer	Colorectal Cancer	Pancreas Cancer
N	13	14	3
Mean Age	34 \pm 4.5	33.7 \pm 4	30.6 \pm 3.7
Mean Follow-up period (Month)	13.9 \pm 7.8	21.9 \pm 15.2	25.3 \pm 19.7
Average life time (Month)	11.7 \pm 6.7	18.5 \pm 10.5	12
Survival Rate	38%	71%	66%
Family History (n)	4	3	0
F/M	3/13	7/14	1/3
N: Number of patients, F: Female, M: Male. Data was presented as mean \pm Standart Error (SE)			

Table 2- Characteristics of patients with gastric cancer

Gender	Years	Histopatology	TNM	Stage	CT	RT	Follow (Mounth)	Survival
M	29	signet ring cell	T3N3M0	3B	+	-	16	Exitus
M	36	signet ring cell	T1N0M0	1	-	-	26	live
M	38	signet ring cell	T3N3M0	3B	+	-	5	live
M	40	Adenocarcinoma	T3N0M0	2A	+	-	12	live
F	32	Adenocarcinoma	T3N0M0	2A	+	-	26	live
M	39	signet ring cell	T3N2M1	4	+	-	16	Exitus
M	28	signet ring cell	T3N1M1	4	+	-	3	Exitus
M	37	signet ring cell	T3N1M1	4	+	-	6	Exitus
F	36	Adenocarcinoma	T3N2M1	4	+	+	4	Exitus
M	31	Adenocarcinoma	T3N0M1	4	+	-	13	Exitus
M	39	Adenocarcinoma	T3N2M0	3B	+	-	14	Exitus
F	27	signet ring cell	T3N2M0	3B	+	-	22	Exitus
M	36	Adenocarcinoma	T3N1M0	3A	+	-	18	live

F: Female, M: Male, TNM: Classification of Malignant Tumours, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy

Table 3- Characteristics of patients with colorectal cancer

Gender	Years	Histopatology	TNM	Stage	CT	RT	Follow (Mounth)	Survival
F	29	Adenocarcinoma	T2N0M0	1	-	-	17	live
F	32	Adenocarcinoma	T3N1M0	3B	+	+	21	live
M	34	signet ring cell	T3N2M0	3B	+	-	15	Exitus
F	32	Adenocarcinoma	T3N0M0	2A	+	-	2	live
M	34	Adenocarcinoma	T3N0M0	2A	+	+	7	live
M	37	Adenocarcinoma	T3N0M0	2A	+	-	36	live
F	39	Adenocarcinoma	T3N2M1	4	+	-	10	Exitus
M	38	Adenocarcinoma	T3N1M0	3B	+	+	34	Exitus
M	37	Adenocarcinoma	T3N0M0	2A	+	+	25	live
M	28	Adenocarcinoma	T3N0M0	2A	+	+	15	Exitus
F	32	Adenocarcinoma	T2N0M0	1	-	-	7	live
F	40	Adenocarcinoma	T3N0M0	2A	+	+	60	live
F	38	Adenocarcinoma	T3N2M0	3B	+	-	27	live
M	28	Adenocarcinoma	T3N2bM0	3C	+	-	31	live

F: Female, M: Male, TNM: Classification of Malignant Tumours, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy

Table 4- Characteristics of patients with pancreatic cancer

Gender	Years	Histopatology	TNM	Stage	CT	RT	Follow (Mounth)	Survival
F	29	Adenocarcinoma	T3N0M0	2	+	-	16	live
M	35	Adenocarcinoma	T2N0M0	1	+	-	48	live
M	28	Adenocarcinoma	T3N2M1	4	+	+	12	Exitus

F: Female, M: Male, TNM: Classification of Malignant Tumours, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy

DISCUSSION

The incidence of cancer among both of young and elderly people gradually increases. Pancreatic cancer is seen more frequently among young adult males.¹¹ Gastric cancer, however, is more frequently seen in young adult males and females in equal frequencies. Some sources report that it is seen more frequently among females younger than 30 year-old.¹²⁻¹³ In a study on <40 year-old colorectal cancer patients, the ratio of females to males has been found to be 75%.¹⁴ In our study, however, the female/male patient ratio for gastric, colon, and pancreatic cancer patients was found to be 23%, 50% and 33%, respectively.

In our study, the most frequent symptoms for application among young adults were found to be epigastric pain, weight loss, and chronic dyspeptic complaints. Those of pancreatic cancer were stomachache and weight loss, while those of colon cancer were constipation, stomachache, and rectal hemorrhage. But, for 2 gastric cancer and 1 colon cancer patients, the diagnoses were made coincidentally since there was no complaint. In literature, it has been reported that the cancer diagnosis has been made coincidentally for the gastric cancer patients having no symptom.¹⁵ The symptoms detected in our study were found to be in parallel with the previous studies.^{9,16,17}

In 7 (23%) of our patients, the peritoneal carcinomatosis was detected. 5 of those patients had gastric cancer, while 1 had colon and 1 had pancreatic cancer. In a study, it has been reported that, among 18 young adult patients having gastric cancer, 15 were diagnosed with distant metastasis at the moment of diagnosis¹⁸. In another study, it has been reported that, among <40 year-old young adult patients having pancreatic cancer, 5 patients had distant metastasis at the moment of diagnosis⁹. In our study, distant metastasis was detected in 7 (23%) patients. Metastases focused on liver, peritonea, and lung.

The malignant gastrointestinal tumors seen in young adults are generally linked to genetic factors. The importance of genetic factors among young adults is more than that of environmental factors¹⁹. Especially for the individuals having gastric, colon, and pancreatic cancer history in their families, it has been

reported that the gastrointestinal cancer development risk is higher.^{6,20,21} In patients having first degree relatives diagnosed with gastric cancer in early ages, the incidence of gastric cancer has been reported to be 25%.²² Napoleon Bonaparte, his father, grandfather and many other relatives have died of gastric cancer.²³ In our study, there was malignant gastrointestinal tumor history in first degree relatives of 7 (23%) patients.

Inherited or familial gastric cancer and hereditary diffuse gastric cancer are frequently seen among <40 year-old patients. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome II) is accompanied with the increased risk of gastric cancer.²⁴ In familial pancreatic cancer (FPC), pancreatic cancers may be seen at early ages. In families with FPC, the mutations have been found in BRCA 2, PALB2, and ATM genes²⁵. More than 10% of colorectal cancers are seen among + year-old patients. Among young adults, it develops generally in conjunction with Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis hereditary colorectal cancer syndromes.²⁶ In colorectal cancers developed in patients younger than 50 year-old, a relation with germline TP53 mutation has been detected.²⁷ No gene and mutation analysis was performed for any of the patients in our study.

In young adult malignant gastrointestinal tumors, the rate of lymph node involvement is higher when compared to elderly population. Moreover, the rate of Stage IV disease at the moment of diagnosis is higher among young adults, when compared to elderly population. For this reason, the curative surgery rates also decrease^{14,28}. In our study, the lymph node involvement and advanced stage (Stage III and IV) were detected in 16 of the patients. The findings were in harmony with the literature.

In a study of Isik et al., they have reported that the incidence of advanced stage metastatic differentiated adenocarcinoma among <40 year-old gastric cancers increased.²⁹ In another study, the rate of poorly differentiated signet ring cell adenocarcinoma has been found to be 44%.¹⁹ In our study, the advanced stage differentiated gastric adenocarcinoma was found in 3 patients. In 7 (53%) of the patients, histological type was determined to be signet ring cell adenocarcinoma. At the moment of diagnosis, the distant metastasis was found in 4 patients.

The distant metastasis or further evolution of the disease among the young adults diagnosed with pancreatic cancer is more likely. In a study,³⁶ 3% of the pancreatic cancers in young adults have been reported to be in M1 stage.⁹ The advanced stage disease ratio in pancreatic cancers seen among young adults is also higher. In their study, Berry et al. have determined 50% of the pancreatic cancers seen in young adults to be in advanced level. As the reason for that, the misdiagnosis, the low level of awareness, and the delayed diagnosis have been reported³⁰. In our study, the advanced stage pancreatic cancer was found only in 1 patient.

Among the <40 year-old colorectal cancer patients, the survival rate is low and the incidence of advanced stage disease is high. In a study, the rate of survival for 5 years has been found to be 26% among the colorectal cancer patients³¹. In our study, the survival rate among the colorectal patients with approximately 21.9±15.2 months of follow-up has been found to be 71%. The higher survival rate found in our study, when compared to literature, can be thought to be caused from follow-up duration shorter than 5 years and the patient group consisting of patients at relatively earlier stage disease. The mean duration of survival among the young adult gastric cancer patients with curative resection has been found to be 70 months³². In another study, the same value has been found to be 103 months.¹⁷ In our study, however, the mean survival rate for gastric cancer patients for 13.9±7.8 months of follow-up was found to be 11.7±6.7 months. Our findings are in harmony with the literature.

The R0 resection chance is only 15% for pancreatic cancer patients. In general, the rate of survival for a year has been reported to be 20%, while that for 5 years has been reported to be less than 5%.³³ The duration of survival of our excised pancreatic cancer patient was 12 months. Our work did not take place malignant tumors like lymphoma, but rare pathologies such as rectal lymphoma must be kept in mind in diagnosis³⁴. Periportal lymphadenopathy should be investigated on suspicion of lymphoma.³⁵

In our study, there are certain limitations due to the retrospective design. The number of patients remained limited because of the difficulties in accessing the patients, despite there

were more patients. Also this study has some limitations due to small number of patients. For this reason statistical analysis was not done. The number of patients can be improved through multicentric study. The lack of genetic and mutation analysis of the patients and their relatives is another limiting factor.

Among the <40 year-old young adults, the majority of cancer cases are observed between 30th and 40th ages. In formation of young adult malign gastrointestinal system tumors, the most important factor is thought to be the genetic factor. The incidence of malign gastrointestinal system tumors among the young adults gradually increases. The malign gastrointestinal system tumors in young adults can be detected in further stages, and these tumors courses more aggressively. For this reason, the complaints of the patients in this group should be listened carefully and the malign gastrointestinal tumors should be kept in mind. The individuals having 1st degree relatives diagnosed with malign gastrointestinal tumor should be followed-up more closely. Under favor of early diagnosis, the chance of curative surgery increases.

CONCLUSION

The malign gastrointestinal system tumors are also seen among younger than age 40 years, young adults. While gastric and colorectal cancers are seen more frequently, the incidence of pancreatic cancer is less. As histological type, the most frequently seen gastric cancer is signet ring cell adenocarcinoma. The lowest rate of survival is seen in gastric cancer cases.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

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

References

- Llanos O, Butte JM, Crovari F, Duarte I, Guzmán S. Survival of young patients after gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg.* 2006;30 (1):17-20.
- Goldvaser H, Purim O, Kundel Y, Shepshelovich D, Shochat T, Shemesh-Bar L, et al. Colorectal cancer in young patients: is it a distinct clinical entity? *Int J ClinOncol.* 2016;21(4):684-95.
- Levine MS, Laufer I, Thompson JJ. Carcinoma of the gastric cardia in young people. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;140 (1):69-72.
- Lüttges J, Stigge C, Pacena M, et al. Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years. *Cancer* 2004;100 (1):173-82.
- O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World J Surg.* 2004;28 (6):558-62.
- Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Host-environment interactions: their impact on progression from gastric inflammation to carcinogenesis and on development of new approaches to prevent and treat gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(8): 1878–1882.
- Nagini S. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(7):156–169.
- Hall TJ, Moulder J, Hsu HS, Achord J, Scott-Conner CE. Gastric carcinoma among younger individuals in Mississippi. *South Med J.* 1993;86 (3):302-4.
- Sellam F, Harir N, Khaled MB, Mrabent NM, Salah R, Benchouk A, et al. Delayed diagnosis of pancreatic cancer reported as more common in a population of North African young adults. *JGastrointest Oncol* 2015;6 (5):505-510.
- Chan KK, Dassanayake B, Deen R, Wickramarachchi RE, Kumarage SK, Samita S, Deen K. Young patients with colorectal cancer have poor survival in the first twenty months after operation and predictable survival in the medium and long-term: analysis of survival and prognostic markers. *World J SurgOncol.* 2010;15:8:82.
- Schiffman SC, Chu CK, Park J, Russell M, Keilin S, Kooby DA, et al. Is prior cholecystectomy associated with decreased survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma following pancreaticoduodenectomy? *Am J Surg* 2011;201 (4):519-24.
- Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. *AnnSurgOncol.* 2000; 7 (5): 346-351.
- Santoro R, Carboni F, Lepiane P, Ettorre GM, Santoro E. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults. *Br J Surg* 2007; 94 (6): 737-742.
- Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Tohoku J ExpMed.* 2003;199 (2):85-93.
- Nakamura R, Saikawa Y, Takahashi T, Takeuchi H, Asanuma H, Yamada Y, et al. Retrospective analysis of prognostic outcome of gastric cancer in young patients. *Int J ClinOncol.* 2011;16(4):328-34.
- İlhan Karabıçak, Savaş Yürüker, Tuğrul Kesicioğlu, Hamza Çınar, Necati Özen, Mete Kesim. Genç Hastalarda Mide Kanseri. *Van Tıp Dergisi* 2011;18 (2) :96-100.
- Dhobi MA, Wani KA, Parray FQ, Wani RA, Wani ML, Peer GQ, et al. Gastric cancer in young patients. *Int J SurgOncol.* 2013;2013:981654.
- Holburt E, Freedman SI. Gastric carcinoma in patients younger than age 36 years. *Cancer.* 1987; 60 (6):1395-1399.
- López-Basave HN, Morales-Vásquez F, Ruiz-Molina JM, Namendys-Silva SA, Vela-Sarmiento I, Ruan JM, et al. Gastric cancer in young people under 30 years of age: worse prognosis, or delay in diagnosis? *Cancer ManagRes.* 2013;5:31-6.
- E.A. Myers, D.L. Feingold, K.A. Forde, T. Arnell, J.H. Jang, R.L. Whelan. Colorectal cancer in patients under 50 years of age: a retrospective analysis of two institutions' experience *World J. Gastroenterol.* 2013;19 (34):5651–5657.
- Mocci E, Guillen-Ponce C1, Earl J, Marquez M, Solera J, Salazar-López MT et al. PanGen-Fam: Spanish registry of hereditary pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(14):1911-7.
- Umeyama K, Sowa M, Kamino K, Kato Y, Satake K. Gastric carcinoma in young adults in Japan. *AnticancerRes* 1982; 2(5): 283-286.
- Fuchs CS, Mayer RJ, Medical progress: gastric carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1995;333 (1):32–41.
- D.W. Mercerand E. K. Robinson, *Stomach.* Sabiston's Text Book of Surgery, vol. 2, 17th edition.
- Fendrich V, Langer P, Bartsch DK. Familial pancreatic cancer-status quo. *Int J ColorectalDis.* 2014;29 (2):139-45.
- Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyre J, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo ClinProc.* 2014;89(2):216–224.
- Yurgelun MB, Masciari S, Joshi VA, Mercado RC, Lindor NM, Gallinger S, et al. Colon Cancer Family Registry. Germline TP53 Mutations in Patients With Early-Onset Colorectal Cancer in the Colon Cancer Family Registry. *JAMA Oncol.* 2015;1 (2):214-21.
- Mori M, Sugimach K, Ohiwa T, Okamura T, Tamura S, Inokuchi K. Early gastric carcinoma in Japanese patients under 30 years of age. *Br J.* 1985; 72 (4): 289-291.
- Isik M, Caner S, Metin Seker M, et al. Gastric adenocarcinoma under the age of 40; more metastatic, less differentiated. *J BUON.* 2011;16 (2):253–256.
- Berry L. Pancreatic cancer diagnosis delayed in people under 55. *Cancer Nursing Practice* 2014;13:7.
- Minardi AJ Jr, Sittig KM, Zibari GB, McDonald JC. Colorectal cancer in the young patient. *AmSurg.* 1998;64 (9):849-53.



32. Kim DY, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young patients. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388 (4): 245-249.
33. Kuvshinoff BW, Bryer MP. Treatment of resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Control* 2000;7 (5):428-36.
34. Işık A, Eken H, Demiryılmaz İ, Yılmaz İ, Fırat D, Çimen O, et al. Rektal Lenfoma. *Kolon Rektum Hast Derg* 2015;25 (3):106-108.
35. Işık A, Fırat D, Soytürk M, Demiryılmaz İ, Yılmaz İ. İdiopatik Periportal Lenfadenopati. *GMJ*. 2016; 27: 51-52

References



Prevalance of Non-Coronary Findings in Patients Undergoing Cardiac Multidetector Computed Tomography Scans

Kardiyak Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi İle Değerlendirilen Hastalarda Koroner Dışı Bulguların Prevalansı

**Fatih Kılınç¹, Ahmet Göktuğ Ertem², Tağmaç Deren³, Lale PaĐaoĐlu³,
Gökçen Yükünç⁴, Salih Süha Koparal³**

¹ Ankara Ceza İnfaz Kurumları Kampüs Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara

² Ankara Ceza İnfaz Kurumları Kampüs Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

³ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara

⁴ Of Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Trabzon

Abstract

Aim	To investigate non-coronary findings during coronary calcium scoring with computed tomography.
Material and Method	190 patients who were evaluated with multislice computed tomography for coronary calcium scoring, were included in the study. Non-coronary findings were described as Minor and Major A-B findings.
Results	One hundred seventy seven non-coronary findings were found at 80 (42.1%) patients. There were minor findings at 40 (21%) and major findings at 40 (21%) of the patients. There were 13 Major B findings including aortic aneurysm, pulmonary mass, pulmonary nodules, infiltrates, pneumonectomy, surrenal nodular thickening and liver mass lesions.
Conclusion	Non-coronary findings are frequent, and radiologist and/or cardiologist who has been reporting these findings should be aware of the frequency and importance of these findings. (Sakarya Med J 2016, 6(4):224-230)
Keywords	Coronary calcium score; Multislice computed tomography; Non-coronary findings

Öz

Amaç	Çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile yapılan koroner kalsiyum skorlaması sırasında kalp dışı bulguları incelemek.
Materyal ve Metod	Çalışmaya 190 çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile koroner kalsiyum skorlaması yapılan hasta alındı. Kalp dışı bulgular Minor, Major A-B olarak tanımlandı.
Bulgular	Çalışmaya alınan hastalardan 80'inde 177 kalp dışı bulgu tespit edildi (42.1%). Bu hastaların 40'ında minor bulgular (21%), 40'ında major bulgular (21%) mevcuttu. Majör B bulgular aort anevrizması, akciğerde kitle, akciğer nodülleri ve infiltrasyonları, pnömonektomi, böbrek üstü bezde nodüler kalınlaşma ve karaciğer kitle lezyonlarını içermektedir.
Sonuç	Kalp dışı bulgular sık görülür. Bu bulguları raporlayan radyolog ve/veya kardiyologlar, bu bulguların sıklığı ve önemi konusunda dikkatli olmalıdırlar. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):224-230).
Anahtar Kelimeler	Koroner kalsiyum skoru, koroner dışı bulgular, çok kesitli bilgisayarlı tomografi

INTRODUCTION

In developed countries, cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death, and will be the most important cause of mortality and morbidity in developed countries by 2020¹. Coronary artery disease (CAD) is the most common clinical result that develops in presence of atherosclerosis during CVD. Because of this condition, the screening tests (multislice computed tomography (MSCT), etc.) for this disease are crucial².

Electron Beam Computed Tomography (EBCT) and MSCT are used for non-invasive cardiac imaging, and coronary artery calcium scoring (CACS). Coronary calcium scoring with MSCT is a commonly used, noninvasive imaging method that has been regarded as gold standard for the determination of calcification on coronary arteries³. The heart, the great vessels, and coronary arteries, as well as lungs, bones, and the upper abdomen can be screened and evaluated with MSCT.

The aim of this study was to determine the incidence of non-coronary findings (NCF) during CACS with MSCT, and to search for whether there is a relationship between CAD risk factors and non-coronary findings with CACS.

MATERIALS and METHODS

One hundred ninety patients who were evaluated with 16-detector MSCT (Toshiba multislice Aquilion 16 system, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) for CACS, were included in the study. History of hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), smoking, hyperlipidemia (HL), myocardial infarction (MI), percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass operation, and heart failure were recorded for each individual. The images at CT work station (Vitrea, Toshiba) were observed by two radiologists and one cardiologist who were blinded to individuals. This retrospective study was approved by our local ethics committee.

According to Agatston scoring which is a method based on coronary calcium scoring, for 2-3 pixels adjacent to each other in an area wider than 1 mm², lesions whose CT densities has been higher than 130 Hounsfield unit (HU), are significant for calcification^{5,6}. All non-coronary findings were noted. Non-coronary findings were divided into major and minor. Major group was also divided into two subgroups, major A and ma-

ior B. Minor group described as insignificant clinical findings, major A group described as moderately severe findings that require follow-up, major B group described as findings that are remarkable, need to search etiology, and require further examination and/or treatment.

Calcified nodules in lung, fibrotic band, bullous emphysema, atelectasis, bronchiectasis, calcified mediastinal lymph nodes smaller than 1 cm, pleural calcifications, and calcifications of atherosclerotic plaque in the aorta intense, widespread degeneration of vertebrae, hemangioma, spondylosis, liver cyst, steatosis, calcification, hiatal hernia, bochdalek hernia and splenic calcification were included in minor findings. Larger than 5 mm noncalcificated nodules, areas of frosted glass density, cavitation, mediastinal lymph nodes larger than 1 cm, pleural thickening, valve calcifications, pericardial calcification, and effusion, the ascending aorta with diameter of 40-50 mm, increase in pulmonary artery diameter, pneumobilia, and ascites were included in major A group.

Amongst the nodules in lung whose diameters were larger than 10 mm, smooth-edged nodules were also included in this group. 13 mm nodule which has suspected irregularity of contour that was seen in lung, two unidentified hypodense lesion in the liver, nodular thickening at surrenal gland, infiltration at lung, pulmonary solid mass, pneumonectomy, and aortic aneurysm with diameter of >50 mm were included in major B group.

Statistical analysis

All statistical analysis were done by SPSS 15.0 (SPSS for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). For discrete and continuous data, percentage and median (min-max) values were used in descriptive statistics, respectively. For comparison between groups with discrete variables and continuous variables, the chi-square and Mann-Whitney U tests were used, respectively. To determine independent risk factors, logistic regression analysis was done. A p value < 0.05 were accepted as significant.

RESULTS

Clinical and demographical findings of NCF (+) and NCF (-) groups are shown in Table 1. Of 190 patients 107 was male

(56.3%) and 83 was female (43.7%) included in our study. The mean age was 53.95 ± 14.05 years. Agatston score 0 was at 101 cases (53%), and Agatston score >400 was found at 16 cases (8.4%) (Figure 1). In our study, a total of 177 non-coronary findings were observed at 80 cases (42%). 52 of the NCF were found in lungs [Minor findings were calcific nodule <1 cm, 5 (2.6%); fibrotic band, 14 (7.3%); emphysema, bulla, 8 (4.2%); atelectasia, 5 (2.6%), bronchiectasia, 2 (1%); major A findings were calcific nodule <1 cm, 5 (2.6%); fibrotic band, 14 (7.3%); noncalcific nodule < 8 mm, 9 (4.7%); infiltration, 2 (1%); cavitation, 1 (0.5%); major B findings were nodule > 8mm, 1 (0.5%); infiltration, 2 (1%); solid mass, 1 (0.5%); pneumonectomy, 1 (0.5%)],

Table 1. Clinical and demographical characteristics of non-coronary findings (+) and (-) patients

	NCF (-) n (%)	NCF (+) n (%)	Total n (%)
Number of patients (n)	110	80	190
Average age	51.74	57.00	53.95
<40 years	24 (21.8)	14 (17.5)	38 (20.0)
40-59 years	54 (49.1)	26 (32.5)	80 (42.1)
≥60 years	32 (29.1)	40 (50.0)	72 (37.9)
Male	64 (58.2)	43 (53.8)	107 (56.3)
History of coronary angiography	18 (16.4)	7 (8.8)	25 (13.2)
History of coronary bypass surgery	0 (0%)	1 (1.2)	1 (0.5)
Hypertension	49 (44.5)	37 (46.2)	86 (45.3)
Diabete mellitus	20 (18.2)	26 (32.5)	46 (24.2)
Smoking	48 (43.6)	51 (63.8)	99 (52.1)
Hyperlipidemia	52 (47.3)	54 (67.5)	106 (55.8)
Chest pain	61 (55.5)	34 (42.5)	95 (50.0)
Dispnea	28 (25.5)	23 (28.8)	51 (26.8)
Prior myocardial infarction	9 (8.2)	0 (0)	9 (4.7)
Heart failure	3 (2.7)	2 (2.5)	5 (2.6)
Agatston score			
0	63 (57.3)	38 (47.5)	101 (53.2)
1-10	10 (9.1)	8 (10.0)	18 (9.5)
11-100	14 (12.7)	13 (16.2)	27 (14.2)
101-400	15 (13.6)	13 (16.2)	28 (14.7)
>400	8 (7.3)	8 (10.0)	16 (8.4)
NCF: non-coronary findings			

AGATSTON

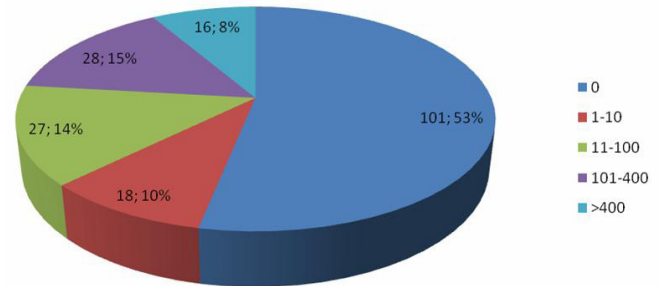


Figure 1. Distribution of the Agatston scores of the cases. Twenty three of them were found in mediastinum, 10 of them were found in pleura, 36 of them were found at the cardiovascular system, 25 of them were found in vertebral and 31 of them found in abdomen (Figure 2). In NCF (+) group, age, smoking, HL and DM were higher than NCF (-) group. A total of 127 minor findings, 37 major A findings, 13 major B non-coronary findings in NCF (+) patients.

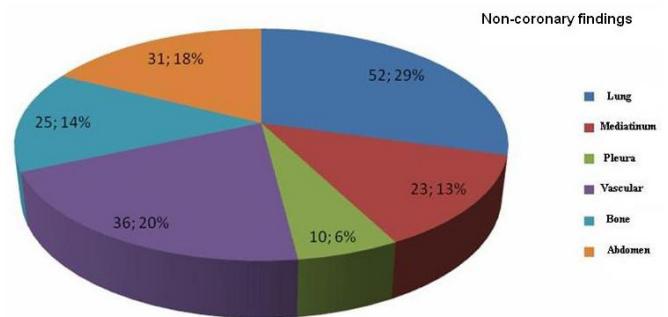


Figure 2. The distribution of the number of non-coronary findings by anatomic site. Patients who were > 60 years have significantly higher NCF than patients who were < 60 years (56%, 34%, respectively, $p < 0.05$). Major A NCF (22% - 10%) and major B NCF were significantly higher in patients who were > 60 years than patients who were in young and middle age groups ($p < 0.05$) (Table 2, Figure 3).

Comparison of two groups of which Agatston score was 0-400 and >400, is shown in Table 3. NCF was higher in Agatston score >400 patients than Agatston score <400 (n: 50, n: 42, respectively). In the group at which CACS was found higher than 400, the rate of Major B patients was found higher than the group at which Agatston score was 400 and below (13%,

Table 2. Relation between Agatston score, subgroup characteristic (gender and age) and non-coronary findings

	n (%)	NCF (+) n (%)	Major A group n (%)	Major B group n (%)	Number of NCF	Major A NCF n (%)	Major B NCF n (%)	NCF / NCF (+) patient ratio
Agatston score								
≤400	174 (92)	72 (42)	25 (14)	11 (6)	164	34 (21)	11 (7)	2.3
>400	16 (8)	8 (50)	2 (13)	2 (13)	13	3 (23)	2 (15)	1.6
<40 years	38 (20)	13 (34)	4 (11)	1 (3)	21	4 (19)	1 (5)	1.5
40-59 years	80 (42)	27 (34)	7 (9)	4 (5)	48	8 (17)	4 (8)	1.8
>60 years	72 (38)	40 (56)	16 (22)	8 (11)	108	25 (23)	8 (7)	2.7
Male	107 (56)	43 (40)	11 (10)	9 (8)	97	19 (21)	9 (9)	2.3
Female	83 (44)	37 (45)	16 (22)	4 (5)	80	18 (25)	4 (5)	2.2
Total	190	80 (42)	27 (15)	13 (7)	177	37 (21)	13 (7)	2.2

NCF: non-coronary findings

Table 3. Multivariate analysis of relationship between variables and non-coronary findings

Variable	Odds ratio (%95 CI)			
	NCF	Minor	Major A	Major B
Age ≥ 60	2.8 (1.4-5.8)	1.9 (0.8-4.6)	4.5 (1.5-12.6)	5.2 (1.3-21.2)
Female	1.2 (0.7-2.1)	0.9 (0.4-1.9)	2.3 (0.9-5.3)	0.6 (0.2-2.1)
Male	0.8 (0.5-1.5)	1.1 (0.5-2.3)	0.4 (0.2-1.0)	1.6 (0.5-5.6)
DM	2.5 (1.1-5.8)	3.2 (1.2-8.5)	3.4 (1.1-10.7)	0.5 (0.1-3.3)
Smoking	2.1 (1.1-4.1)	2.0 (0.8-4.8)	3.1 (1.1-8.9)	3.1 (0.7-14.9)
Agatston score ≥ 400	0.6 (0.2-2.0)	0.7 (0.2-2.9)	0.4 (0.1-2.3)	1.1 (0.2-6.9)
HL	2.0 (1.0-3.9)	1.9 (0.8-4.2)	1.8 (0.7-4.7)	3.3 (0.8-13.1)
Chest pain	0.4 (0.2-0.8)	0.4 (0.2-0.8)	0.3 (0.1-0.8)	1.4 (0.3-5.4)
HT	0.5 (0.3-1.1)	0.6 (0.2-1.4)	0.4 (0.1-1.3)	0.6 (0.2-2.6)

CI: Confidence Interval, NCF: non-coronary findings, DM: Diabetes mellitus, HL: Hyperlipidemia, HT: Hypertension

6%, respectively). Major B NCF were higher but not significant in Agatston score >400 than Agatston score <400 (15%, 7%, respectively, $p>0.05$) (Table 2).

Among the significant abnormalities, the three most common were pulmonary nodules (16.7%), emphysema (16.7%) and possible hepatic carcinomas (12.6%).

The multivariate analysis on the potential relationship between CAD risk factors and non-coronary findings is shown on Table 3. The significant positive relationship between age, smoking, DM, HL and all NCF was found.

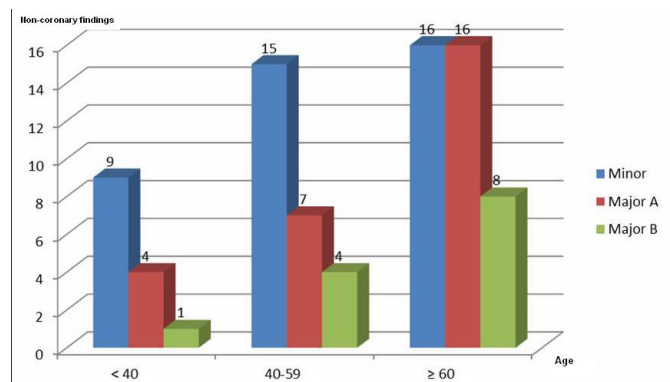


Figure 3.. Number of cases with non-coronary findings found in minor, major groups A and B according to age groups.

Table 4. Incidental non-coronary findings in cardiac imaging: Literature summary

Authors	Year	Study	Type of CT	Number of patient	Minor ECF	Major ECF
Hunold et al. ⁶	2001	CACS	EBCT	1812	53%	11%
Onuma et al. ⁷	2006	Coronary MSCT	16+64 MSCT	503	58.1%	22.7%
Greenberg-Wolff et al. ⁸	2008	Coronary MSCT	40 MSCT	134	76.8%	39%
Chia et al. ⁹	2009	Coronary MSCT	64 MSCT	1061	8.0%	3.1%
Koonce et al. ¹⁰	2009	Coronary MSCT	64 MSCT	737	26.6%	20.2%
Dewey et al. ¹¹	2007	Coronary MSCT	16 MSCT	108	10%	5%
Kawano et al. ¹²	2007	Coronary MSCT	64 MSCT	625	24.1%	5.8%
Horton et al. ¹⁴	2002	CACS	EBCT	1326	7.8%	5%
Haller et al. ¹⁵	2006	Coronary MSCT	16 MSCT	166	19.9%	4.8%
Türkvatan et al. ¹⁶	2009	Coronary MSCT	16 MSCT	375	22.1%	19.2%
Bendix et al. ¹⁹	2011	Coronary MSCT	128 MSCT	1383	22%	6.8%

ECF: non-coronary findings, MDCT: multidetector computerized tomography, EBCT: electron beam computerized tomography, CACS: coronary calcium score

DISCUSSION

The presence of calcification in coronary arteries is sign of the coronary atherosclerosis. Studies have shown that there is a linear relationship between the amount of calcium and the total atherosclerotic plaque burden. In advanced ages, the amount and distribution of coronary artery calcium provides valuable information to predict the risk of CVD⁴). EBCT and MSCT are non-invasive diagnostic methods that determine the presence and amount of coronary artery calcium in both asymptomatic and symptomatic patients. To search non-coronary findings during calcium scoring by MSCT is crucial because of the factors such as explaining clinical symptoms of the patient, detecting the presence of an underlying malignancy or providing early diagnosis and treatment.

At previous studies done with EBCT and MSCT, incidental NCF ratio was 8–77 %. (Table 4). Most of these findings (atelectasis, hepatic cyst, etc.) were unremarkable⁵⁻¹⁴. In previous studies clinically significant NCF (pneumonia, malignancy, aneurysms, etc.) rates were between 3- 39%^{9,10}. Moreover, the presence of heterogeneity in NCF ratios may depend on the differences between the definitions of NCF and MSCT up-protocol.

Greenberg-Wolff et al. found that one or more NCF in 76.8% of the patients, and remarkable NCF ratio is 39%, but in our study this ratio was found less⁸. Türkvatan et al. found that

22.1% of the 375 patients have unimportant non-coronary findings, and at 19.2% of them has important non-coronary findings¹⁵. These ratios are similar with our study. At MSCT for calcium scoring or coronary angiography, incidental pulmonary nodule incidence changed between 5% to 20%^{6,7,12,13,15-17}. In our study, there were found non-calcificated nodule in totally 11 patients. 10 of them were included in Major A, and one of them was included in major B group because of its suspicious image.

In our study, there was positive correlation between age and incidental findings, like previous studies^{6,9,18}. There are few studies which investigate the correlation between CACS and presence of NCF, risk factors, symptoms in literature¹⁹. Similarly in our study, the strongest correlation with presence of NCF was age.

Different from previous study, in our study there were significant correlations between HL, DM and presence of NCF¹⁹. Bendix et al. could not demonstrate significant correlation between Agatston scoring, gender and presence of NCF, we also could not found these relations in our study¹⁹. Budoff and his colleagues argued that an extra study for searching non-cardiac findings, analyzing the data of MSCT again may cause unnecessary anxiety in patients, extra costs and radiation dose and moreover, it may cause potential risks related to invasive diagnostic tests, in turn, these studies did not have any pro-

ven benefit²⁰. Similarly, Machaalany and colleagues postulated that to analyze the NCF has no clear benefit on mortality but it would lead to additional costs and morbidity seriously¹⁸. When the detected findings in our study such as aortic aneurysm, pulmonary mass, liver mass, pulmonary nodule were taken into account, we thought that CACS examination with MSCT should be evaluated by cardiac imaging specialist , and using different image field settings and not just concentrate on the heart but all extracardiac fields when detected.

CONCLUSION

In patients on whom CACS is applied by MSCT, incidental non-coronary findings were seen frequently, and sometimes clinically important findings such as malignancy, aneurysm can be found. Age, smoking, diabetes and HL have a relationship with the presence of non-coronary findings. The follow-up of major non-coronary findings or the research for diagnosis and treatment in case of clinical necessity are important for early diagnosis and treatment.

Conflict of interest: None declared.

References

- Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The Burden of Disease and Mortality by Condition: Data, Methods, and Results for 2001. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, editors. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington (DC): World Bank; 2006. Chapter 3..
- Umman, S. Coronary artery calcium scoring method. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008; 8: 12 -14.
- Erdogan N, Altin L, Altunkan S. Elektron beam tomografi ile koroner arterlerdeki kalsiyum miktarinin saptanmasi. *Diagn Interv Radiol*. 2002; 8(4): 533-537.
- Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R. The latest on the calcium story. *Am J Cardiol*. 2002; 90(10C): 12L-14L.
- Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M Jr. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol*. 1993; 72(3): 247-254.
- Hunold P, Schmermund A, Seibel RM, Grönemeyer DH, Erbel R. Prevalence and clinical significance of accidental findings in electronbeam tomographic scans for coronary artery calcification. *Eur Heart J*. 2001; 22(18): 1748-1758.
- Onuma Y, Tanabe K, Nakazawa G, Aoki J, Nakajima H, Ibukuro K, et al. Noncardiac findings in cardiac imaging with multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(2): 402-406.
- Greenberg-Wolff I, Uliel L, Goitein O, Shemesh J, Rozenman J, Di Segni E, et al. Extra-cardiac findings on coronary computed tomography scanning. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10: 806-808.
- Chia PL, Kaw G, Wansaicheong G, Ho KT. Prevalence of non-cardiac findings in a large series of patients undergoing cardiac multi-detector computed tomography scans. *Int J Cardiovasc Imag*. 2009; 25: 537-543.
- Koonce J, Schoepf JU, Nguyen SA, Northan MC, Ravenel JG. Extra-cardiac findings at cardiac CT: experience with 1764 patients. *Eur Radiol*. 2009; 19: 570-576.
- Dewey M, Schnapauff D, Teige F, Hamm B. Non-cardiac findings on coronary computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2007; 17: 2038-2043.
- Kawano Y, Tamura A, Goto Y, Shinozaki K, Zaizen H, Kadota J. Incidental detection of cancers and other non-cardiac abnormalities on coronary multislice computed tomography. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 1608-1609.
- Haller S, Kaiser C, Buser P, Bongartz G, Bremerich J. Coronary artery imaging with contrast-enhanced MDCT: non-coronary findings. *Am J Roentgenol*. 2006; 187: 105-110.
- Horton KM, Post WS, Blumenthal RS, Fishman EK. Prevalence of significant noncardiac findings on electron-beam computed tomography coronary artery calcium screening examinations. *Circulation*. 2002; 106(5): 532-4.
- Gil BN, Ran K, Tamar G, Shmuell F, Eki A. Prevalence of significant noncardiac findings on coronary multidetector computed tomography angiography in asymptomatic patients. *J Comput Assist Tomo*. 2007; 31(1): 1-4.
- Turkvatan A, Ozdemir Akdur P, et al. Prevalence of incidental non-coronary findings on multidetector computed tomographic coronary angiography. *Turk Klin Tip Bilim*. 2009; 29(1): 169-175
- Schragin JG, Weissfeld JL, Edmundowicz D, Strollo DC, Fuhrman CR. Non-cardiac findings on coronary electron beam computed tomography scanning. *J Thorac Imag*. 2004; 19(2): 82-86.
- Machaalany J, Yam Y, Ruddy TD, Abraham A, Chen L, Beanlands RS, et al. Potential clinical and economic consequences of noncardiac incidental findings on cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1533-1541.
- Bendix K, Jensen JM, Poulsen S, Mygind N, Norgaard BL. Coronary dual source multi detector computed tomography in patients suspected of coronary artery disease: Prevalence of incidental non-coronary findings. *Eur J Radiol*. 2011; 80: 109-114
- Budoff MJ, Fischer H, Gopal A. Incidental findings with cardiac CT evaluation: should we read beyond the heart? *Catheter Cardio Int*. 2006; 68: 965-973.



Metilfenidatın Nadir Görülen Kardiyak Etkisi: Mobitz Tip 1 AV Blok

Rare Cardiac Effects of Methylphenidate: Mobitz Type 1 AV Block

Pınar Derviğoğlu, Mustafa Kösecik

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

Öz

Metilfenidat çocuklarda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)' nun tedavisinde sıklıkla kullanılan bir farmakolojik ajandır. Tedavi dozlarında oldukça güvenli bir ilaç olarak kabul edilir. Özellikle tedavinin ilk günlerinde klinik olarak anlamlı olmayan ve risk taşımayan, hafif düzeyde kan basıncı değişiklikleri görülebilirken daha yüksek dozlarda ciddi kardiyak aritmilerinde içinde bulunduğu önemli kardiyak yan etkilerin geliştiği bildirilmiştir. Yaşamsal önem teşkil eden yan etkiler oldukça nadir görölse bile, ilaç kullanımı sırasında hekimlerde ciddi endişelere sebep olabilmektedir. Bizde bu yazıda DEHB nedeni ile metilfenidat kullanan, Mobitz tip 1 AV blok ile acile başvuran 8 yaşındaki erkek hastamızı literatüre katkı sağlamak amacıyla sunmak istedik.
(Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):231-234)

Keywords Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Metilfenidat, Mobitz Tip 1 AV Blok

Abstract

Methylphenidate is a commonly used pharmacological agents in the treatment of pediatric patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). It is considered to be a relatively safe drug in therapeutic doses. Especially in the early days of the treatment of clinically non-significant risk free, mild blood pressure changes occur. Higher doses caused significant cardiac side effects have been reported in which the serious cardiac arrhythmias. These side effects are rare life-threatening consequences. Therefore it raises serious concerns in the physician during treatment. In this paper, we want to offer 8-year-old male patient who admitted to the emergency Mobitz type 1 AV block associated with the use of methylphenidate in order to contribute to the literature.
(Sakarya Med J 2016, 6(4):231-234).

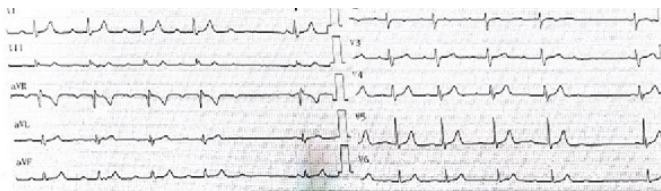
Anahtar Kelimeler Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Methylphenidate, Mobitz type 1 AV block

GİRİŞ

Dikkat, konsantrasyon, hareketlilik ve dürtü kontrolü alanlarındaki sorunlarla karakterize olan Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından biridir¹. Altı yaş ve üzeri çocuklarda DEHB'nun tedavisinde Metilfenidat sıklıkla kullanılan bir ilaçtır ve çocukların %75'inde belirgin şekilde etkili olduğu görülmüştür. 5-10 mg/gün dozunda başlanıp haftalık 5-10 mg/gün artışlarla 60 mg/gün dozuna kadar çıkılabilmektedir². Önerilen dozlarda oldukça güvenli bir farmakolojik ajandır. En sık görülen yan etkileri; uykuya dalmakta zorluk, iştah azalması, karın ağrısı ve baş ağrısıdır. Daha yüksek dozlarda nöro-psikiyatrik ve kardiyak yan etkilerin görülebileceği bildirilmiştir³. Bu yazıda tedavi dozunda metilfenidat kullanımına bağlı Mobitz tip 1 AV blok saptanan hastayı, nadir bir olgu olması nedeniyle literatüre katkı sağlamak amacıyla sunmak istedik.

OLGU

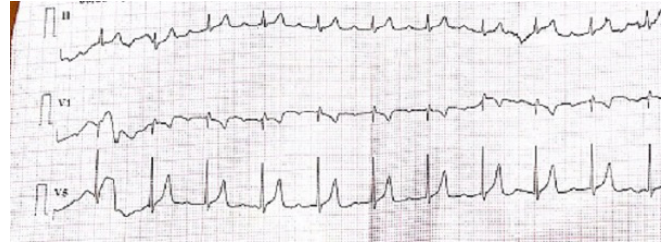
Evde istirahat halindeyken ani bilinç bulanıklığı ve morarması olduğu ifade edilen hasta acil polikliniğimize getirildi. Özgeçmişinde 3 yıldır DEHB nedeni ile günlük 10 mg metilfenidat kullandığı, son dozunu acile başvurudan iki saat önce aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde bilinç bulanıktı, peroral solukluk ve siyanoz vardı. Ekstremiteler soğuk ve soluktu. Arteriyal tansiyon 60/40 mmHg, nabız 70/dk, SS 20/dk, pulse oksijen sat. %94 idi. EKG'sinde 2. derece mobitz tip I AV blok saptandı (Resim 1).



Resim 1. Mobitz Tip I AV blok

Hasta monitöze edildi. Hipotansif olması nedeniyle atropin 0,02 mg/kg/doz ve ardından 400 cc %0,09 luk NaCl yüklemesi yapıldı. Nabız 94/dk ve TA 80/50 mmHg oldu. Acile başvurusunun 4. saatinde EKG'sinde izlenen 2. derece AV blok, 1. derece AV bloğa döndü (Resim 2). Takibi sırasında arteriyal tansiyon değerleri normal sınırlarda seyretti. Gelişiminin 10. saatinde AV bloğun ortadan kalktığı ve EKG'nin normale döndüğü görüldü. Akabinde yapılan 24 saatlik ritim holter monitörizasyonu normal sınırlarda değerlendirildi. Vital bulguları stabil

seyreden hasta poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.



Resim 2. I. Derece AV blok (4. saatte)

TARTIŞMA

Metilfenidat DEHB tedavisinde oldukça etkili, tolerabilitesi yüksek ve güvenilir bir farmakolojik ajandır². Ancak uzun süreli kullanımında nadir, fakat bradi-taşiaritmi gibi ciddi kardiyak yan etkilere sebep olabileceğinden hekimlerde kullanım kaygılarına neden olabilmektedir. Bu nedenle, kullanım öncesinde hastanın kardiyolojik değerlendirilmesi genellikle istenmektedir.

İlacın tedavi edici uygun dozlarda kullanımında, özellikle tedavinin ilk günlerinde klinik olarak anlamlı olmayan ve risk taşımayan, hafif düzeyde kan basıncı değişiklikleri sıklıkla görülürken, nadiren de olsa bradi-taşiaritmi şeklinde kardiyak ritim bozuklukları ve ciddi hipertansiyon gelişebilmektedir⁴. Erişkin popülasyonda 359 hastanın katılımıyla 24 haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin metilfenidat kullanımında ciddi oranda yüksek saptandığı bildirilmiştir⁵. Erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada ise Torsade de pointese bağlı ani kardiyak ölüm, QT uzunluğunun eşlik ettiği polimorfik ventriküler taşikardi gibi yaşamı tehdit eden aritmilere neden olduğu belirtilmektedir⁶. 720 vakalık çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada sadece 3 vakada kardiyak yan etki bildirilmiştir. Bunlardan birinde supraventriküler taşikardi saptanırken diğer ikisinde hipertansiyonun eşlik ettiği sinus taşikardisi gözlenmiş. Bu çalışmada ilaca bağlı QTc uzamasına ait güçlü ilişki saptanmamış⁷. 114 vakalık adolesan grup üzerinde yapılan farklı bir çalışmada ise, göreceli olarak yüksek doz kabul edilen 1,5 mg/kg metilfenidatın kısa ve uzun dönem kullanımının herhangi bir EKG değişikliğine veya kalp üzerine önemli bir etkiye sebep olmadığı saptanmıştır⁸. Bunun yanında literatürde DEHB nedeni ile iki yıldır 54 mg/g metilfenidat kullanan onbir yaşındaki erkek hasta da miyokard enfarktüsü sonrası kardiyak arrest gelişimi bildi-

rilmiştir⁹. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada borderline kişilik bozukluğu olan 8 hastanın 2 sinde intravenöz metilfenidat verilmesinden sonra unifokal premature ventriküler atımlar görülmüŐtür¹⁰. Yine günlük iki dozda Şeklinde oral metilfenidat kullanan altmıŐ yaşında bir erişkin hastada ilaç alımından hemen sonra ventriküler taşikardi geliŐtiĐi bildirilmiŐ¹¹.

Literatürü taradığımızda metilfenidatın herhangi bir dozda AV blok yaptığına dair bir bilgiye rastlamadık. Öncesinde rutin sağlık kontrolleri yapılan, özgeçmişinde aritmi öyküsü olmayan ve üç yıldır tedavi amaçlı düşük dozda Metilfenidate kullanan olgumuzda baŐvurusu öncesinde herhangi başka bir ilaç ya da madde alımı yoktu. Bu nedenle hastamızda gelişen AV blok Metilfenidat ile iliŐkilendirildi. 10 saatlik izlem sonrasında tam düzelme gözlendi. Olgumuz vesilesiyle ilacın güvenli doz kullanımında bile yaşamsal önemi olan ciddi kardiyak yan etkileri olabileceğini gördük.

Metilfenidat kullanılan hastalarda nadirende olsa yaşamı tehdit eden ciddi kardiyak yan etkiler görülebilmektedir. Bu sebeble ilacın kullanımı süresince kardiyolojik kontrollerinin düzenli olarak yapılmasının önemini vurgulamak isteriz.

Kaynaklar

1. Findling RL. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clin Ther.*2008; 30:942-57.
2. Rappley MD. Safety issues in the use of methylphenidate: an American perspective. *Drug Saf.* 1997; 17:143-8.
3. Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39:15-25.
4. Cooper W. O., Habel L. A., Sox C. M., et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *The New England Journal of Medicine.* 2011;365:1896-1904.
5. Rosler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, et al. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259:120-9.
6. Schelleman H., Bilker W. B., Kimmel S. E., et al. Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *The American Journal of Psychiatry.* 2012;169(2):178-185.
7. Fernandez-Fernandez MA, Rufo-Campos M, Mateos-Checa R, et al. Cardiovascular side effects secondary to treatment with methylphenidate [in Spanish]. *Rev Neurol.* 2010;50:573-4.
8. Hammerness P, Wilens T, Mick E, et al. Cardiovascular effects of longer-term, high-dose OROS methylphenidate in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr.* 2009;155:84-9.
9. Munk K, Gormsen L, Won Yong K, Niels Holmark A. Cardiac Arrest following a Myocardial Infarction in a Child Treated with Methylphenidate. *Case Reports in Pediatrics.* 2015;4:1-4.
10. Lucas PB, Gardner DL, Wolkowitz OM, et al. Methylphenidate-induced cardiac arrhythmias [letter]. *N Engl J Med.* 1986;315:1485.
11. Deshmankar BS, Lewis JA. Ventricular tachycardia associated with the administration of methylphenidate during guanethidine therapy. *Can Med Assoc J.* 1967;97:1166-7.



Malign Görünümlü Benign Pankreas Lezyonu: Fokal Kronik Pankreatit

Malignant Appearance of Pancreatic Benign Lesion: Focal Chronic Pancreatitis

Öznur Yađmurkaya¹, Bilal Toka², Ahmet Tarık Eminler², Mustafa Đhsan Uslan²,
Aydın Đeref Köksal², Erkan Parlak²

¹ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Öz

Kronik pankreatit ve pankreas kanseri benzer klinik ve laboratuvar bulguları ile zaman zaman birbirinden ayrımı oldukça zor olabilen iki ayrı pankreas patolojisidir. Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) gibi klasik radyolojik yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda Fluorodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET), Endoskopik Ultrasonografi (EUS) ve EUS eşliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ayırıcı tanıda yararlı olabilmektedir. Bu yazıda pankreas başında inflamasyona sekonder genişleme ile karakterize, pankreas kanseri ile karışan bir fokal pankreatit olgusunu sunmaktayız.
(Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):235-239)

Anahtar Kelimeler Fokal Pankreatit, Pankreas Kanseri, Endoskopik Ultrasonografi

Abstract

Chronic pancreatitis and pancreatic cancer are two separate pancreatic pathology, which can be quite difficult at time to distinguish from each other, with similar clinical and laboratory findings. When conventional radiological methods such as Ultrasonography (USG), Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI) are insufficient, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET), Endoscopic Ultrasonography (EUS) and EUS guided fine needle aspiration biopsy may be useful in the differential diagnosis. In this paper, we report a case, characterized by enlargement of the head of the pancreas secondary to inflammation, a focal pancreatitis involved with pancreatic cancer.
(Sakarya Med J 2016, 6(4):235-239).

Keywords Fokal pancreatitis, Pancreas cancer, Endoscopic Ultrasonography

GİRİŞ

Pankreas kanseri ile kronik pankreatit, sebepleri, prezentasyonları, tedavileri ve prognozları ile birbirinden ayrı iki pankreas patolojisidir. Bunula beraber klinik, laboratuvar ve bazen görüntülemelerde ortak bulgularının olması bu iki durumun tanısında karışıklıklara yol açabilmektedir¹. Günümüzde görüntüleme yöntemlerinde ortaya çıkan gelişmelere rağmen pankreasın benign ve malign lezyonlarının ayırımı yine de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda tanı için preoperatif kapsamlı incelemeler yapılmasına rağmen malignite için rezeksiyon yapılan olguların % 5-10 'unda patolojik incelemelerde kronik pankreatit tespit edildiği gösterilmiştir². Kronik pankreatit genellikle tüm pankreası diffüz olarak tutmakla birlikte bazı olgularda fokal pankreatit şeklinde de seyredabilmektedir. Pankreas başını tutan fokal kronik pankreatit olgularında da pankreas başında genişlemeye neden olan izo-hipoekoik pankreatik lezyonlar meydana gelebilir. Bu lezyonlar pankreas başında kitle görünümü oluşturdularından sıklıkla tümörlerle karışabilirler.

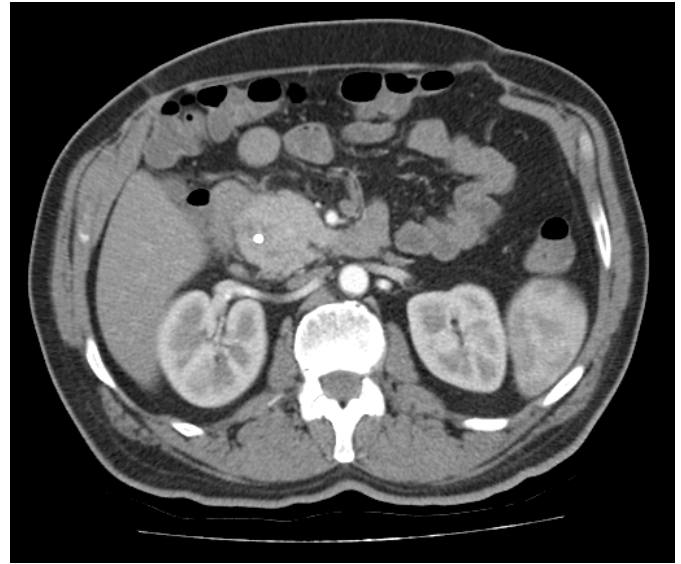
Biz de burada kliniğimize başvurusundan 5 yıl önce inoperabl pankreas başı kanseri tanısı alan fokal kronik pankreatitli bir olguyu sunmayı amaçladık.

VAKA

52 yaşında erkek hasta sarılık, ateş ve karın ağrısı şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın hikayesi sorgulandığında 5 yıl önce sarılık ve karın ağrısı şikayeti ile başvurduğu merkezde yapılan görüntüleme yöntemleri sonucunda pankreas başı kanseri tanısı aldığı ve ERCP ile sarılık palyasyonu yapıldıktan sonra Genel Cerrahi bölümünce operasyon planlandığı; ancak operasyon esnasında hastanın vasküler invazyon nedeniyle inoperabl kabul edildiği ve Onkoloji bölümüne yönlendirildiği öğrenildi. O dönemde yoğun etanol kullanım öyküsü de olan hasta bize başvurusuna kadar herhangi bir takip ya da kontrole gelmemiş. Özgeçmişinde bilinen kronik hastalığı yoktu. Sürekli kullandığı bir ilaç bulunmamaktaydı. Fizik muayenesinde cilt ve skleralar belirgin ikterik görünümdeydi. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Hastanın bize başvurusunda yaklaşık 10 gündür sarılık, halsizlik ve iki gündür başlayan karın ağrısı mevcuttu. Yapılan tetkiklerinde aspartat Aminotransferaz (AST) 152 (5-34) IU/ml, alanin

aminotransferaz (ALT): 224 (0-55) IU/ml, gama glutamil transferaz (GGT): 325 (12-64) IU/ml, alkalen fosfataz (ALP):158 (40-150) IU/ml, Total Bilirübin: 7,6 (0,2-1,2) mg/dl, Direkt Bilirübin: 5,5 (0-0,5) mg/dl, beyaz küre sayısı:12000(4600-10200)/mm³, C reaktif protein(CRP):38 (0-5) mg/l tespit edildi. Amilaz düzeyi 26(25-125)IU/ml, lipaz 32 (8-78) IU/ml ölçüldü. Uygulanan Batın Ultrasonografi işleminde intrahepatik safra yolları ve koledok belirgin dilate, koledok distalinde taş görünümü izlendi. Ayrıca pankreas başı heterojen izlenmekte olup pankreatik kanalda genişleme ve pankreas lojunda kalsifikasyonlar mevcuttu. Yapılan abdominopelvik bilgisayarlı tomografi işleminde pankreas başında belirgin genişleme ile beraber aynı lokalizasyonda yaklaşık 5 cm'lik kitle ile uyumlu olabilecek görünüm izlendi. Ayrıca koledok proksimali 2 cm ölçülmüş olup içerisinde stentle uyumlu görünüm tespit edildi (Resim-1).



Resim-1. Kontrastlı Abdominal Bilgisayarlı Tomografi incelemesinde pankreas başında belirgin genişleme ile beraber aynı lokalizasyonda yaklaşık 5 cm'lik kitle görünümü (yıldız) ile birlikte koledok proksimali 2 cm ölçülmüş olup içerisinde stentle uyumlu görünüm tespit edildi (ok).

Bu bulgular ile yapılan ERCP işleminde koledok distalinde yaklaşık 2 cm'lik segmentte darlık görüldü (Resim-2).

Darlık distalinde koledok yaklaşık 18 mm olup içerisinde izlenen çok sayıda taş papil dilatasyonu sonrası basket ve balon katater ile düşürüldü. Distal dar segmenti geçecek şekilde 10 Fr plastik stent konularak işlem sonlandırıldı. ERCP sonrası 3.

günde total bilirubin 1,97mg/dl ve direkt bilirubin 1,43mg/dl ye geriledi. Genel durumu düzelen hasta daha öncesine ait yoğun etanol öyküsü olması, klinik öykü ve radyolojik bulgular neticesinde pankreas başında kitle görünümü veren fokal kronik pankreatit kabul edilerek poliklinik takiplerine gelmek üzere taburcu edildi.



Resim-2. Koledok distalinde kısa segment darlık (ok) ve proksimalinde dilatasyon (skopik görüntü)

SONUÇ

Pankreas kitle lezyonlarının yönetiminde verilecek karar öncelikle hastanın ameliyat olup olmayacağını, yapılacaksa ameliyatın şeklini ve büyüklüğünü, tanı ve tedavi amaçlı intraabdominal başka girişimlerin gerekliliğini içerecek olup, uygulanacak nihai tedaviyi de yönlendireceğinden büyük önem taşımaktadır³. Yapılan çalışmalarda pankreas başında saptanan lezyonların malign olduğunu düşündüren klinik bulgular ileri yaş, dirençli sarılık, zamanla kötüleşen karın ağrısı, gastrik çıkış obstruksiyonu bulguları, kilo kaybı ve artmış Ca19-9 (>300 IU/ml) düzeyleri olarak tespit edilmiştir⁴.

Abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MR gibi görüntüleme yöntemleri pankreasın benign ve malign lezyonlarının ayırıcı tanısında oldukça değerli olup sıklıkla kul-

lanılmaktadır. Erkek cinsiyet, büyük çaplı pankreas başı kitle-si (ortalama 5.5 cm) ve pankreas gövde ve kuyruk kesiminde atrofinin olmaması kronik inflamasyon lehine bulunmuş olup ultrasonografi ve laboratuvar tetkiklerini içeren ilk incelemeler sonucunda ayırıcı tanıda başarısız olunursa mümkün olan ek yöntemlerle ileri incelemeler yapılmalıdır^{5,6}.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) pankreas parankimini incelenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Konvansiyonel BT ile inflamatuvar ve neoplastik lezyonları ayırt etmek her zaman mümkün olmamakta ve ayrıca 2 cm den küçük çaplı lezyonların saptanması da zor olabilmektedir. Ancak 64 kesitli multidedektör BT gibi gelişen teknikler pankreatik mass lezyonların ayırımında çok daha başarılı bulunmuştur⁷. Trifazik BT incelemelerinde normal pankreas ilk fazda erken "washout" gösterirken, kronik pankreatitte gecikmiş "washout" gözlenmektedir. Bu protokol ile çekilen BT'lerde "washout" göstermeyen kitlelerin malign olma olasılığı yüksek olup; yapılan bir çalışmada bu şekilde % 90.4 oranında kronik pankreatit ve pankreas kanseri ayırımının yapılabildiği gösterilmiştir⁸.

Manyetik Rezonans (MR) görüntülemeleri klasik olarak pankreas kitle lezyonlarının saptanmasında BT'den daha az sensitiftir. MR incelemelerinde T1 ağırlıklı serilerde inflamatuvar ve malign lezyonlar birbirlerine benzerken, T2 ağırlıklı serilerde farklı sinyal intensiteleri oluştururlar⁹. Bununla birlikte MR teknolojisinde son zamanlarda yaşanan gelişmeler ile pankreasın malign ve benign lezyonlarının ayırımında etkin teknikler ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda difüzyon ağırlıklı MR, kontrastlı MR, MR spektroskopisi gibi tekniklerle inflamatuvar lezyonların kanserden ayırımında sensitivite ve spesifite % 90'ların üzerine çıkabilmiştir^{10,11}.

FDG-pozitron emisyon tomografisi (PET)'nin pankreatik kanser ile kronik pankreatit ayırımında sensitivitesi BT veya MR'dan daha yüksek saptanmıştır. Pankreatik kanserlerde FDG-PET de fokal tutulum saptanırken kronik pankreatit olgularında tutulum diffüz olarak izlenmektedir. 41 hastada yapılan bir çalışmada bu bulgunun sensitivitesi %86,4 olup spesifitesi %78,9 saptanmıştır¹².

Endoskopik ultrasonografi (EUS) hem görüntüleme hem de gereğinde biyopsi alınmasına olanak sağladığından pankreas-

ta tespit edilen kitlelerin ayırıcı tanısında oldukça değerlidir¹³. Ancak yapılan çalışmaların birçoğunda tek başına EUS bulguları, kronik pankreatit varlığında psödotümoral kitle ve kanser ayırımının yapılmasında yetersiz kalmıştır¹⁴. Pankreas parankimi normal olan olgularda EUS ile ince iğne aspirasyon biyopsisi (EUS-İİAB) ile malign olan ve olmayan pankreas lezyonlarının ayırımında sensitivite %75 ile 90 ve spesifite %90 ile 95 arasında değişmekte iken bu oran kronik pankreatitli olgularda %33 ile 75 arasında bulunmuştur¹⁵.

Endoskopik ultrasonografi (EUS) elastografi, kontrastlı EUS ve görüntüleri yorumlayan bilgisayar programları gibi EUS merkezli son teknolojik gelişmeler pankreas kitle lezyonlarının daha iyi karakterize edilebilmesinde oldukça umut vaat edicidir^{16,17,18}. EUS elastografi doku sertliğinin maviden yeşile kadar belirlenen bir renk skalası ile ölçülerek tayin edilmesi esasına dayanan bir yöntem olup özellikle kontrastlı EUS ile kombine kullanıldığında kronik pankreatite bağlı psödotümörler ile pankreatik kanserlerin ayırımında pozitif prediktif değeri %96,7 saptanmıştır¹⁹. EUS-İİAB ve ileri CT ve MR görüntülemeleri günümüzde birçok klinikte kullanılmakla birlikte kontrastlı EUS, EUS elastografi ve dijital görüntü analizleri gibi teknikler yaygın klinik kullanıma henüz girmemiştir.

Son zamanlarda moleküler teknolojilerdeki hızlı ilerleme birlikte birçok farklı molekülün de keşfedilmesini sağlamıştır. Neoplastik hücrelerde hücresel düzeyde genlerde meydana gelen değişiklikler proteinler ve metabolitlerinin düzeylerinde değişikliklere yol açar, ve bu durum "omics" teknolojisi kullanılarak saptanabilir. Bu konuda yapılan bir çalışmada TIMP1 ve ICAM1 proteinlerinin düzeylerinin pankreatik kanser ayırımında Ca19-9' dan daha iyi olduğunu göstermiştir. Ayrıca aynı çalışmada AZGP1 proteini düzeyinin kronik pankreatit için bir biyomarker olabileceği saptanmıştır²⁰. Yapılan başka çalışmalarda da birçok farklı protein düzeylerinin kronik pankreatit ve pankreas kanseri ayırıcı tanısında anlamlı olabileceği gösterilmiş olmakla birlikte, moleküler çalışmalar henüz geliştirme aşamasındadırlar.

Pankreas lezyonlarının ayırıcı tanısında çoğu zaman intraoperatif değerlendirme yapılması ihtiyacı duyulmaktadır. Cerrah için kanser ya da kronik inflamasyon ayırımında en yararlı bilgi, pankreas bezinin tümünün dikkatli bir şekilde palpe edilme-

si ile sağlanır. Bununla beraber intraoperatif ultrasonografi (IOUS) de hem kitlenin varlığı hem de vasküler yapılarla ilişkisi konusunda ek faydalar sağlamaktadır²¹.

Bizim olgumuzda hasta bize başvurmadan 5 yıl önce karın ağrısı ve kilo kaybı nedeniyle yapılan görüntüleme yöntemleri sonucunda malign olarak değerlendirilmiş eksploratif laparotomi yapılmış. Intraoperatif değerlendirmede vasküler invazyon düşünülen hasta inoperabl olarak kabul edilmiş. Daha sonra uzun süre ara ara olan karın ağrısı haricinde şikayeti olmadan hayatını sürdüren hastada, sarılık ve ateş nedeniyle acil servise başvurduktan sonra yapılan incelemeler neticesinde pankreas başında kitle benzeri fokal kronik pankreatit tanısı konuldu ve tedavisi planlandı.

Sonuç olarak özellikle pankreas başında inflamasyona sekunder genişleme ile karakterize fokal kronik pankreatit, klinik destekleyici kanıt olmasa dahi, pankreas başında tespit edilen kitle görünümünün ayırıcı tanısında mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

1. Evans JD, Morton DG, Neoptolemos JP. Chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Postgrad. Med. J.* 1997;73:543-48.
2. Wharton SM, Rahman Z, Johnson CD. Missed curable carcinoma of the pancreas presenting as chronic pancreatitis. *Postgrad. Med. J.* 1997; 73:577-79.
3. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with significant consequences. *World J Surg.* 2003 Nov;27(11):1249-57.
4. Bedi MM, Gandhi MD, Jacob G, Lekha V, Venugopal A, Ramesh H. CA 19-9 to differentiate benign and malignant masses in chronic pancreatitis: is there any benefit? *Indian J Gastroenterol* 2009; 28: 24-7.
5. Patlas M, Deitel W, Taylor B, Gallinger S, Wilson SR. Focal chronic pancreatitis mimicking pancreatic head carcinoma: are there suggestive features on ultrasound? *Can Assoc Radiol J.* 2007 Feb;58(1):15-21.
6. Dutta AK, Chacko A. Headmass in chronic pancreatitis: Inflammatory to malignant. *World J Gastrointest Endosc.* 2015 Mar 16;7(3):258-64.
7. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the pancreas: Recent advances. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15 (Supp 1): 25-S32.
8. Yamada Y, Mori H, Matsumoto S, Kiyosue H, Hori Y, Hongo N. Pancreatic adenocarcinoma versus chronic pancreatitis: differentiation with triple-phase helical CT. *Abdom Imaging* 2010; 35: 163-171.
9. Ragozzino A, Scaglione M. Pancreatic head mass: what can be done? Diagnosis: magnetic resonance imaging. *JOP* 2000; 1: 100-7.
10. Huang WC, Sheng J, Chen SY, Lu JP. Differentiation between pancreatic carcinoma and mass-forming chronic pancreatitis: usefulness of high b value diffusion-weighted imaging. *J Dig. Dis* 2011; 12: 401-8.
11. Kim JK, Altun E, Elias J, Pamuklar E, Rivero H, Semelka RC. Focal pancreatic mass: distinction of pancreatic cancer from chronic pancreatitis using gadolinium-enhanced 3D-gradient-echo MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 313-22.
12. Singer E, Gschwantler M, Plattner D, Kriwanek S, Armbruster C, Schueller J et al. Differential diagnosis of benign and malignant pancreatic masses with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography recorded with a dual-head coincidence gamma camera. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 471-78.
13. Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, Topalidis T, Dietrich CF. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 14;12(2):246-50.
14. Ardengh JC, Lopes CV, Campos AD, Pereira de Lima LF, Venco F, Modena JL. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration in chronic pancreatitis: differential diagnosis between pseudotumoral masses and pancreatic cancer. *JOP* 2007; 8: 413-21.
15. Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 728-36.
16. Pei Q, Zou X, Zhang X, Chen M, Guo Y, Luo H. Diagnostic value of EUS elastography in differentiation of benign and malignant solid pancreatic masses: a meta-analysis. *Pancreatology* 2012; 12: 402-8.
17. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology* 2010; 139: 1172-80.
18. Seicean A, Badea R, Stan-luga R, Gulei I, Pop T, Pascu O. The added value of real-time harmonics contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for the characterisation of pancreatic diseases in routine practice. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 99-104.
19. Saftoiu A, Iordache SA, Gheonea DI, Popescu C, Maloş A, Gorunescu F, Ciurea T, Iordache A, Popescu GL, Manea CT. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 739-47.
20. Pan S, Chen R, Crispin DA, May D, Stevens T, McIntosh MW, Bronner MP, Ziogas A, Anton-Culver H, Brentnall TA. Protein alterations associated with pancreatic cancer and chronic pancreatitis found in human plasma using global quantitative proteomics profiling. *J Proteome Res* 2011; 10: 2359-76.
21. Alberta A, Dattola P, Littori F, et al. Intraoperative ultrasonography in the staging of pancreatic head neoplasms. *Chir. Ital.* 2002;54:59-64.

Kaynaklar



ERCP'de Koledokta Kız Veziküllerin Görülmesi İle Tanı Konulan Bir Kist Hidatik Olgusu

A Case of Cyst Hydatid which is Diagnosed By Apperarence of Girl Vesicles in Choledoc with ERCP

Bilal Toka¹, Kerem Karaman², Ahmet Tarık Eminler¹, Zeynep Ertürk³, Mustafa Dhsan Uslan¹, Aydın Deref Köksal¹, Erkan Parlak¹

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenterolojik Cerrahi Bilim Dalı

³ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Öz

Kist hidatik insanlarda en sık *Echinococcus granulosus* enfeksiyonu ile ortaya çıkan endemik bir hastalıktır. Çoğunlukla karaciğer (%60-70) ve akciğeri (%20-30) tutmakla birlikte vücutta her organda görülebilir. Hepatik kist hidatidin sık ve ciddi komplikasyonlarından birisi de safra yollarına rüptürü olup %5-25 oranında görülür. Klinik olarak safra yollarına rüptür asemptomatik olabilirken, safra yollarına bası veya safra kanalı tıkanıklığına sekonder kolesistit, kolanjit, karaciğer abseleri ve pankreatit gibi durumlarla da presente olabilir. Tanıda USG en önemli tetkik olup safra yollarına rüptürü saptamada ise MRCP değerlidir. Safra yollarına rüptüre olan kist hidatik olgularında preoperatif terapötik ERCP %80-100 oranında başarıyla uygulanarak kistobilier geçişler, hidatikmembranlar ve/veya bilier obstruksiyona neden olan kız veziküller gösterilebilir. Bu yazımızda koledokolitiazis ön tanısıyla kliniğimize başvuran bir hastada yapılan ERCP de kız veziküllerin görülmesiyle tanı konulan bir kist hidatik olgusunu sunmayı amaçladık. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):240-244)

Keywords Hidatik kist, bilier rüptür, ERCP.

Abstract

Hydatid cyst, an endemic disease in humans is most often caused by *Echinococcus granulosus* infection. In addition to being mostly held in the liver (60-70%) and lungs (20-30%), it can occur in any organ of the body. One of the most common and severe complications of hepatic hidatid cyst is also rupture into the biliary tract and it is seen in 5-25%. The rupture into the biliary tract can be clinically asymptomatic; however, it can also occur with conditions such as bile duct pressure or cholecystitis secondary to bile duct obstruction, cholangitis, liver abscesses and pancreatitis. While the most important examination for diagnosis is USG, MRCP is valuable for the detection of rupture into the biliary tract. Biliary obstruction caused by cysto-biliary transitions of Daughter vesicles and/or hydatid membranes can be proven through implementation of preoperatively therapeutic ERCP success rate of 80-100% in patients with hydatid cyst rupture into the biliary tract. Herein, we aimed to report a case of hydatid cyst diagnosed by the appearance of daughter vesicles during ERCP performed on a patient admitting to our clinic with a presumptive diagnosis of choledocholithiasis. (Sakarya Med J 2016, 6(4):240-244).

Anahtar Kelimeler Hydatid cyst, bilier rupture, ERCP.

GİRİŞ

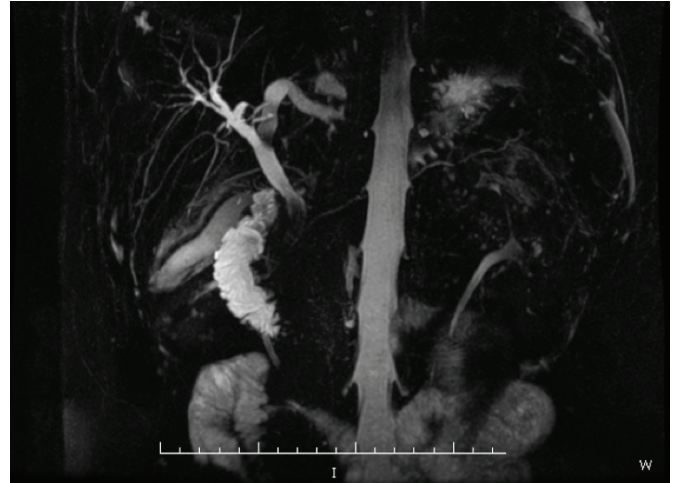
Kist hidatik insanlarda en sık *Echinococcus granulosus* ve ikinci sıklıkta *Echinococcus alveolaris* enfeksiyonu ile ortaya çıkan endemik bir hastalıktır. Fekal-oral yolla bulaşır. Köpek ve tilki gibi hayvanlar parazitin ana konaklarıken insanlar ara konaktır¹. En sık Akdeniz ülkeleri, Orta Asya, Uzakdoğu ve Latin Amerika'da endemik olarak görülür. Çoğunlukla karaciğer (%60-70) ve akciğeri (%20-30) tutmakla birlikte vücutta her organda görülebilir². Çoğu zaman asemptomatik seyrederek, klinik bulguların ortaya çıkması ve tanı konulması genellikle aniden gelişen baskı ve diğer komplikasyonları sonrasında olur¹.

OLGU

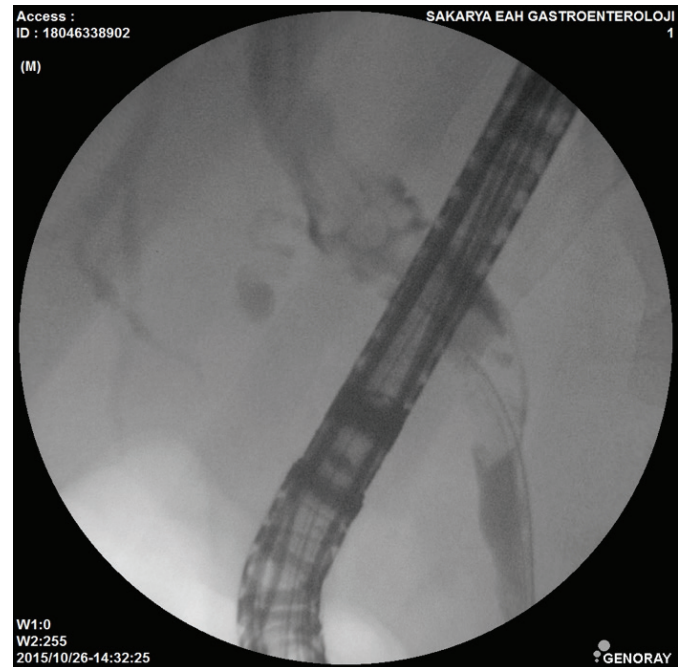
33 yaşında erkek hasta 1 haftadır devam eden karın ağrısı ve sarılık şikayetleri ile başvurduğu acil servisten tarafımıza konsulte edildi. Ağrı, sağ üst kadranda ve kostovertebral bölgede lokalize olup yemeklerle ilişkisizdi ve ağrı kesicilere yanıt vermemekteydi. Hasta evinde hayvan yetiştiriciliği ile uğraşmaktaydı. Daha önce sarılık geçirmemiş ve herhangi bir operasyon öyküsü de yoktu. Bulantı, kusma, dizüri ve hematürisi olmamıştı. Ailesinde sarılık öyküsü yada benzer hastalık yoktu. Fizik muayenesinde bilinci açık ve oryanteydi. Vücut sıcaklığı 36,8 derece, nabız 74/dk, solunum sayısı 20/dk, arteriyel kan basıncı 120/85 mm/Hg saptandı. Defans ve rebound olmamakla birlikte sağ üst kadranda hassasiyeti mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde patolojik özellik izlenmedi.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin düzeyi 13,8 g/dl, beyaz küre sayısı 9300/mm³, trombosit sayısı 287.000/mm³ bulundu. AST 361(5-34) U/L, ALT 398 (0-55)U/L, ALP 451 (40-150) U/L, GGT 365 (12-64)U/L, total bilirubin 4,85 (0,2-1,2) mg/dl, direkt bilirubin 3,5 (0-0,5) mg/dl saptandı. Amilaz ve lipaz değerleri, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit değerleri normal izlendi. Yapılan abdominal ultrasonografide (USG) intrahepatik safra yolları (İHSY) dilate izlenen hastanın koledoku belirgin dilate olup en geniş yerinde 18 mm ölçüldü ve orta-distal kesiminde safra taşı ile uyumlu olabileceği düşünülen görünüm saptandı. Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ile değerlendirilen hastanın safra kesesi kontrakteydi. Kese duvar kalınlığı artmış ve perikolesistik alanda koleksiyon lehine şüpheli görünüm mevcuttu. İHSY ve koledok belirgin dilate olup koledok en geniş yerinde yaklaşık 20 mm idi, distalde taş veya çamurla uyumlu olabilecek

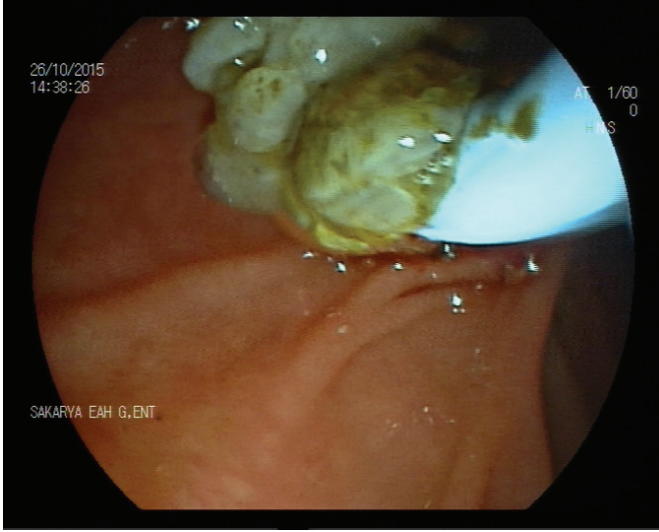
görünüm mevcuttu (Resim-1). Hastaya endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) uygulandı. Kolanjiografide koledok belirgin dilate olup koledok distalinde yoğun içerikle uyumlu görünüm vardı (Resim-2). Sfinkterotomi (EST) sonrası koledok balonla sıvazlandığında üzüm salkımı şeklinde, açık sarı renkli kız vezikülleri içeren bol miktarda kist materyali geldiği izlendi (Resim-3).



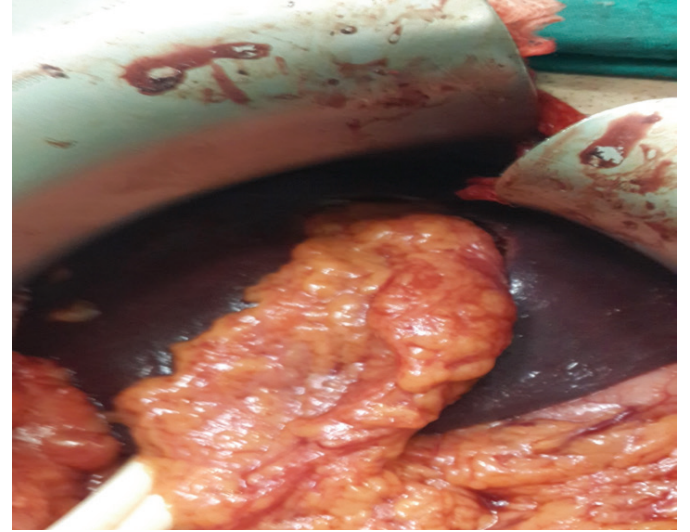
Resim 1: MRCP de koledok dilate görülüyor (ok), hidatik kistin açıldığı sol ana safra yolları belirgin dilate (yıldız) izlenmekte.



Resim 2: ERCP esnasında kontrast verilerek yapılan skopik görüntülemelerde koledok dilate ve içerisinde kistten drene olan kız veziküllerin oluşturduğu görünümler(ok) izlenmektedir

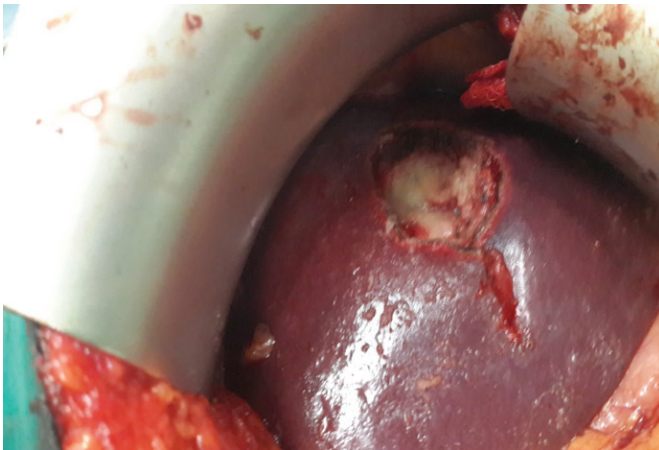


Resim 3: ERCP de endoskopik görüntülemeye sfinkterotomi sonrası koledok taş balonu ile sıvazlandığında çıkarılan kız veziküller üzüm salkımı şeklinde görülmektedir



Resim 5: Kist hidatik germinatif membranı çıkarıldıktan sonra rezidü kavite içerisine dolaşımı bozulmamış omentum parçası getirilerek yapılan omentoplasti görülüyor.

Hastaya safra yollarına drene olmuş kist hidatik tanısı konuldu, nazobilier drenaj tüpü konularak işleme son verildi. ERCP sonrasında albendazole tedavisi başlandı. Takiplerinde ağrısı geçen ve bilirubin düzeyleri normale gerileyen hasta Gastroenteroloji cerrahisi bölümü tarafından opere edildi. Ameliyatta karaciğer segment 3 ile 4 arasında lokalize, safra yollarına açılan 3.5 cm çaplı kist hidatik saptandı. Perikistektomi uygulanarak kistin açıldığı safra kanalı primer onarıldı (Resim 4 ve 5). Hastada postoperatif komplikasyon gelişmedi ve şifa ile taburcu edildi.



Resim 4: Cerrahi eksplorasyonda karaciğer açıldığında hidatik kist kavitesi görülmektedir

TARTIŞMA

Hepatik kist hidatiğin sık ve ciddi komplikasyonlarından birisi de safra yollarına rüptürü olup %5-25 oranında görülür. Klinik olarak safra yollarına rüptür asemptomatik olabilirken safra yollarına bası ve ya safra kanalı tıkanıklığına sekonder kolesistit, kolanjit, karaciğer abseleri ve pankreatit gibi durumlarla presente olabilir^{3,4}. Ayrıca kistin peritoneal veya torakal boşluğa açılıp içeriğini boşaltmasıyla anafilaktik şok yada bir çok yeni kistin oluşumu meydana gelebilir¹.

Seroloji tanıda kullanışlı olmakla birlikte negatif serolojik sonuçlar tanıyı ekarte ettirmez⁵. Tanıda en önemli tetkik USG olup 1cm ve daha büyük kistler görüntülenebilir. Kist hidatik evrelemesinde de ultrasonografik sınıflamalar bulunmakla birlikte en sık 2001 yılında tanımlanıp 2003 yılında revize edilen dünya sağlık örgütü tarafından standardize edilen sınıflama kullanılmaktadır⁶.

Bilgisayarlı tomografi (CT), karaciğer kistlerini saptamada oldukça yüksek duyarlılığa sahiptir ve kistlerin tam anatomik lokalizasyonu belirlemeye yardımcı olur⁷. MRCP de kist duvarı ile safra yolu arasında belirgin bağlantı, kist duvarında fokal defekt ve kistin deformasyonu veya kist duvarından safra yoluna uzanan kuş gagası benzeri projeksiyon izlenebilir. MRCP intrabilier rüptürleri saptamada oldukça efektif olup sensistivi-

tesisi %91,7 spesifitesi %82,8'dir⁸.

Bizim vakamızda belirgin sarılık ve sağ üst kadranda karın ağrısı bulunmamakla birlikte USG'de özellikle sol intrahepatik safra yollarında ve belirgin dilatasyon izlenmekteydi, ancak karaciğerde klasik kist hidatik görünümünden biri yoktu. Bu durumun rüptüre olan erken evre kistin içerdiği kist sıvısı ile birlikte kız veziküllerinde hemen hepsinin safra yollarına açılan geniş defektten drene olmasıyla geriye çok küçük bir kist dokusu kalmasına bağlı olduğunu düşündürdü. USG'de koledok içerisinde biriken kist dokuları safra çamuru ve taşı olarak değerlendirilmişti. CT görüntülerinde belirgin dilate intrahepatik safra yolları ve koledok izlenmekteydi ancak ön planda yine kist hidatiği düşündürecek belirgin bir görünüm yoktu. MRCP de de benzer bulgular saptanan hastada koledokolitiazis düşünüldü. Ağrı ve sarılık gibi klinik semptomları ön planda olması ve koledokta belirgin dilatasyon izlenmesi üzerine hastaya ERCP planlandı. Yapılan ERCP de koledok ve solda daha belirgin olmak üzere İHSY belirgin dilateydi. Koledok balonla sıvazlandığında kız vezikülleri içeren kist içeriğinin duodenuma drenajı izlenerek hastaya safra yollarına açılan kist hidatik tanısı konuldu.

Preoperatif ERCP, kist hidatiğe bağlı intrabilier rüptürlerin tanısı ve tedavisinde primer yöntemdir ve önerildiği başlıca 4 durum vardır:¹ kolanjit ve akut bilier obstrüksiyon gibi acil durumların tedavisi ile elektif cerrahi olanağı sağlanması² postoperatif kalıcı fistül gelişimi riskini azaltan ve hastanede yatış süresini kısaltan preoperatif endoskopik sfinkterotomi işlemi uygulaması,³ safra yolları içerisindeki kist kaynaklı materyallerin çıkarılması ve yapılacak cerrahi tedavinin planlanması,⁴ büyük rüptürü olan olgularda kist ve safra yolları içerisindeki kist içeriğini boşaltan bir tedavi yaklaşımı sağlamak⁹.

Safra yollarına rüptüre olan kist hidatik olgularında preoperatif terapötik ERCP %80-100 oranında başarıyla uygulanarak kistobilier geçişler, hidatik membranlar ve/veya bilier obstrüksiyona neden olan kız veziküller gösterilebilir¹⁰. Safra yollarına rüptüre olmuş kistlerde ERCP ile uygulanabilecek başlıca tedavi yöntemleri endoskopik sfinkterotomi, balon veya basket ile çıkarma, nazobilier drenaj ve bilier stent kullanımıdır. Endoskopik sfinkterotomi kistobilier rüptüre bağlı postoperatif fistül ve kaviter enfeksiyon gelişimi riskini azaltmaktadır⁹. Bazı

çalışmalarda ERCP ile kist içeriği ve bilier kanallar tamamen boşaltılarak takiplerinde %25 hastada cerrahi tedaviye ihtiyaç kalmadan kür sağlandığı izlenmiştir^{11,12}. Postoperatif dönemde bilier striktür, stenoz gibi komplikasyonların tedavisinde de ERCP etkin olarak kullanılmaktadır.

Bizim hastamızda ayırıcı tanı açısından uygulanan ERCP sırasında çekilen kolanjiografide koledokta belirgin dolmuş defekt izlenmesi üzerine endoskopik sfinkterotomi uygulandı. Koledok balonla sıvazlandığında çok sayıda üzüm salkımı görünümünde kız veziküllerin koledoktan drene olduğunun izlenmesi ile kesin tanı konuldu. Koledok birkaç kez balonla sıvazlandı ve artık kist materyali gelmediğinde işlem son verildi. Safra yollarına açılan ana kist dokusu teknik olarak ERCP veya perkütan girişimsel yaklaşımlarla ulaşılması zor bir lokalizasyondaydı, bu nedenle işlem sonrası cerrahi tedavi planlandı.

Safra yollarına açılan kist hidatik olgularında antihelmintik ilaçlar endoskopik veya cerrahi işlemler öncesinde kist içeriğindeki materyali inaktive edip allejik reaksiyonları ve postoperatif rekürrensi en aza indirmek için mutlaka başlanmalıdır. Cerrahi tedavi öncesinde albendazol tedavisi 1 ay süreyle önerilmektedir¹³.

SONUÇ

Endemik bölgelerde obstrüktif sarılıkla başvuran hastalarda safra yollarına rüptüre kist hidatik tanısı akılda tutulmalıdır. Bu hastaların yönetiminde ERCP tanısal değeri yanısıra tedavi amacıyla da etkin olarak kullanılmaktadır. Bilier obstrüksiyon varlığında, ameliyat öncesi ERCP ile sfinkterotomi ve nasobilier drenaj uygulaması postoperatif safra kaçağı riskini azaltmaktadır.

Kaynaklar

1. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet*. 2003 Oct 18; 362(9392):1295-304.
2. da Silva AM. Hydatid cyst of the liver/criteria for the selection of appropriate treatment. *Acta Tropica* 2003; 85: 237- 42.
3. Dumas, R., et al. "The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of hepatic hydatid disease." *Endoscopy* 31.3 (1999): 242-247.
4. Molina Infante, J., Fernández Bermejo, M., Martín Noguero, E., & Pérez Gallardo, B. (2009). Hidatidosis biliar. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 101(2), 136-138.
5. Parija, S. C. "A review of some simple immunoassays in the serodiagnosis of cystic hydatid disease." *Acta tropica* 70.1 (1998): 17-24.
6. WHO Informal Working Group. "International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings." *Acta Tropica* 85.2 (2003): 253-261.
7. D.B. Lewall Hydatid disease. Biology, imaging and classification *Clin Radiol*, 53 (1988), pp. 863-874
8. Erden, Ayşe, et al. "Intrabiliary rupture of hepatic hydatid cysts: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography." *American Journal of Roentgenology* 189.2 (2007): W84-W89.
9. Dolay, Kemal, and Sami Akbulut. "Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of hepatic hydatid disease." *World journal of gastroenterology: WJG* 20.41 (2014): 15253.
10. Becker K, Frieling T, Saleh A, Häussinger D. Resolution of hydatid liver cyst by spontaneous rupture into the biliary tract. *J Hepatol* 1997; 26: 1408-1412
11. Hilmioğlu F, Karıncaoğlu M, Yılmaz S, Yildirim B, Kirimlioğlu V, Aladag M, Onmus H. Complete treatment of ruptured hepatic cyst into biliary tree by ERCP. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 463-467
12. Somani SK, Srivastava AP. Resolution of hepatic hydatid cyst with biliary communication with ERCP. *J Gastroint Dig Syst* 2012; 2: 114
13. Galati, G., Sterpetti, A. V., Caputo, M., Adduci, M., Lucandri, G., Brozzetti, S., & Cavallaro, A. (2006). Endoscopic retrograde cholangiography for intrabiliary rupture of hydatid cyst. *The American journal of surgery*, 191(2), 206-210.



İntravenöz Askorbik Asid İle Birlikte Oral Metilen Mavisi Kullanılan, Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi: Vaka Takdimi

Intravenous Ascorbic Acid and Oral Methylene Blue Treatment in Prilocaine-induced Methemoglobinemia: A Case Report

Bahri Elmas¹, Gizem Böke Koçer¹, Öner Özdemir²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji İmmünoloji Bilim Dalı, Sakarya

Öz

- Methemoglobinemi; kanda methemoglobin (iki değerli ferröz hemoglobin yerine üç değerli ferrik demir içeren türü) düzeyinin normalden daha yüksek olmasına bağlı gelişen klinik tablodur. Methemoglobinemi konjenital/genetik ve edinsel nedenlere bağlı gelişebilir. Konjenital methemoglobinemiler, yapısal hemoglobin bozuklukları ve methemoglobin redüksiyon enzimlerindeki eksikliklere bağlı olarak gelişir. Edinsel methemoglobinemiler ise oksidan özelliğe sahip ilaç, kimyasal madde ve gıdalara maruziyet yanında süt çocukluğu döneminde görülen bazı hastalıklara bağlı gelişebilir. Prilokain içeren lokal anestetik kullanılarak sünnet yapıldıktan sonra solunum sıkıntısı ve siyanozu başlayan 3.5 aylık erkek bebek hastanemize yatırıldı. Kan methemoglobin düzeyi %31.5 bulundu ve methemoglobinemi tanısı konuldu. İntravenöz askorbik asid ile birlikte oral metilen mavisi uygulanan hastanın 3. saatinde klinik bulgularında düzelme izlendi ve 12. saatinde methemoglobin düzeyi normal olarak bulundu. Methemoglobinemi vakalarında intravenöz askorbik asid ile birlikte oral metilen mavisi de tedavi seçenekleri arasında değerlendirilebilir. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):245-248)

Keywords Askorbik asid, methemoglobinemi, metilen mavisi, prilokain

Abstract

Methemoglobinemia is a disorder characterized by the presence of a higher than normal level of methemoglobin (is a form of hemoglobin that contains ferric [Fe3+] rather than ferrous [Fe2+] iron) in the blood. Methemoglobinemia can develop due to acquired and congenital / genetic causes. Congenital methemoglobinemia develops due to structural deficiencies in hemoglobin and methemoglobin reduction enzyme disorders. Acquired methemoglobinemia develops due to the exposure drugs, chemicals and foods having oxidant property as well as some disorders observed during infancy. Three and half month-old boy was admitted with respiratory distress and cyanosis after circumcision due to a local anesthetic drug, prilocaine. Blood methemoglobin level was found as 31.5% and was diagnosed with methemoglobinemia. Three hours after intravenous ascorbic acid and oral methylene blue were administered, clinical symptoms were improved and methemoglobin level was found to be normal at 12th hours. In methemoglobinemia cases, treatment options might include oral methylene blue combined with intravenous ascorbic acid. (Sakarya Med J 2016, 6(4):245-248).

Anahtar Kelimeler Askorbik asid, methemoglobinemia, methylene blue, prilocaine

GİRİŞ

Hemoglobin, eritrositlerde bulunan ve dokulara oksijen (O₂) taşınmasını sağlayan bir moleküldür. Hemoglobinin fonksiyonlarının devamı, bileşiminde bulunan demirin ferröz (Fe+2) halde bulunması ile gerçekleşir. Methemoglobin, hemoglobin yapısında bulunan ferröz demirin oksidasyonla ferrik (Fe+3) hale geçmesi sonucu oluşan fonksiyonel olmayan hemoglobin şeklidir¹. Sağlıklı bireylerde oksidan maddelerle (ilaç, besin, kimyasal madde vb.) temas sonucu methemoglobin oluşur ancak eritrosit içi methemoglobin indirgeyici sistem (sitokrom-b 5 redüktaz enzim sistemi) tarafından konsantrasyonu %2'nin altında tutulur². Konjenital ve akkiz birçok nedene bağlı olarak methemoglobinemi gelişmektedir. Birçok girişimsel işlemlerde sıklıkla kullanılmakta olan lokal anestetik prilokain de methemoglobinemiye neden olan ilaçlardandır. Tedavi dozunda methemoglobinemi gelişmesi nadirdir; ancak hayatın ilk 3 ayında sitokrom b5 redüktaz aktivitesi erişkin değerinin %50'si kadar olduğu için tedavi dozunda bile prilokaine bağlı methemoglobinemi gelişebileceği bildirilmektedir³.

Methemoglobinemi tanısı kan methemoglobin düzeyinin ölçülmesi ile konulur. Klinikte değişen derecelerde siyanoz ve bilinç değişiklikleri izlenebilir. Klinik bulgular kan methemoglobin düzeyi ile koreledir¹. Methemoglobinemi tedavisinde öncelikle metilen mavisi kullanılmaktadır. Ayrıca askorbik asit, riboflavin, kan transfüzyonu ve hiperbarik oksijen uygulanabilecek diğer tedaviler arasındadır⁴. Prilokain kullanımına bağlı methemoglobinemi infant ve süt çocuklarında bilinen bir durumdur. Ancak tedavide kullanılan metilen mavisi ve askorbik asit ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu vaka nedeni ile oral metilen mavisi ve intravenöz askorbik asitin birlikte kullanılmasının tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU

3.5 aylık erkek bebek yüzde ve dudaklarında morarma, hızlı nefes alıp verme, huzursuzluk, emmede azalma şikayetleri ile Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk acil ünitesine getirildi. Anamnezde üç buçuk saat önce sünnet edildiği, sünnet sırasında herhangi bir sorunun olmadığı, sünnet yapıldıktan yaklaşık bir saat sonra şikayetlerinin başladığı öğrenildi. Operasyon sırasında lokal anestetik olarak 20 mg prilokain (Citanes % 2 flakon) uygulandığı öğrenildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Ailede methemoglobine-

mi öyküsü bulunmadığı öğrenildi.

Acil polikliniğinde yapılan fizik muayenede, genel durumu orta ve huzursuz, cilt ve mukozalar siyanotik görünümde, solunum takipneik idi. Kardiyovasküler sistem muayenesi normaldi. Kan basıncı 90/34 mmHg, solunum 27/dk, kalp hızı 127 atım/dk, oksijen satürasyonu %82 olarak ölçüldü. Diğer sistem muayenelerinde özellik olmayan hastaya oksijen maskesiyle %100 oksijen verildi. Hemogram, kan glukozu, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal bulundu. Parmak ucu kapiller kan gazında pH:7.37, pCO₂:36mmHg, pO₂:28.6mmHg, HCO₃:20.5 mmol/L, Base(ecf)c:-4.1mmol/L, metHb:% 31.5 olarak bulundu. Hasta methemoglobinemi tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Metilen mavisi bulunamadığı için 300mg/kg askorbik asit intravenöz infüzyon uygulandı ve 100 ml/kg sıvı desteği verildi. Tedavi başlangıcından 15 dakika sonra temin edilen metilen mavisinden 1 mg/kg oral yolla bir kez verildi. Uygulama sonrasında siyanozu açılmaya başlayan hastaya metilen mavisi tekrar dozları verilmedi. Üçüncü saatin sonunda siyanozu düzeldi ve beşinci saat sonunda MetHb düzeyi %8.9 bulundu. Oksijen satürasyonu %92'ye yükseldi. 12. saatte MetHb düzeyi %2.2'ye geriledi. Hastanın glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi normal bulundu.

TARTIŞMA

Siyanoz nedeni ile başvuran, solunum-dolaşım sistemi bulguları normal ve lokal anestezi uygulanma öyküsü bulunan çocuk hastalarda tanıda methemoglobinemi düşünülmelidir⁵. Methemoglobinemi doğuştan veya kazanılmış olabilir. Otozomal resesif geçişli olan doğuştan methemoglobinemi dört tip olup, tanısı eritrosit içi sitokrom-b 5 redüktaz enzim düzeyindeki değişikliklerin ölçümü ile konulur. En sık tip 1 görülür ve eritrositlerde sitokrom-b 5 redüktaz düzeyi düşüktür. Olguların %10'unu oluşturan Tip 2 daha ciddi ve ilerleyici seyredir. Etkilenen olgularda ciddi ensefalopati gelişir. Tip 3'de eritrosit, trombosit, lenfosit ve granülositlerde enzim eksikliği gösterilebilir. Tip 4'de ise kronik siyanoz mevcuttur^{5,6}. Vakamızın aile taramasında methemoglobinemi tanısı almış birey bulunmamakta idi.

Akkiz methemoglobinemi ise methemoglobin üretiminde artışa neden olan ilaç veya maddelerin kullanımından kaynaklanır. Sülfonamidler, klorat, fenitoin, lokal anestetik ilaçlar (benzo-

kain, lidokain, prilokain) ve nitrat içeren sebzeler gibi oksidatif etkili ajanlar methemoglobinemiye yol açabilir⁷. Vakamızda sünnet için lokal anestezi olarak prilokain kullanılmış ve methemoglobinemi gelişmiştir. Lokal anestezi ilaçlardan klinikte yaygın kullanım alanına sahip olan prilokain kolaylıkla methemoglobinemiye neden olabilmektedir⁸. Prilokain otoluidin metaboliti ile methemoglobinemiye neden olmaktadır⁹. Tedavi edici dozlarda (1-2mg/kg) kullanılan prilokain genelde siyanoza yol açmayacak kadar düşük düzeylerde methemoglobinemiye neden olur, doz arttıkça methemoglobinemi riski de artar¹⁰. Prilokain'in 2-2,5 mg/kg üzeri dozlarının methemoglobinemi için predispozan risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Ancak literatürde prilokainin terapötik dozlarında kullanımına bağlı methemoglobinemi gelişimi de bildirilmiştir⁵. Guay ve ark.¹¹ prilokain, benzokain, lidokain ve tetrakain kullanımına bağlı methemoglobinemi görülen 242 olguluk serilerinde en sık methemoglobinemi yapan ilacın % 54 ile prilokain olduğunu bildirmişlerdir. Hayatın ilk üç ayında sitokrom b5 redüktaz aktivitesi düşük olduğu için risk daha fazladır. Bu nedenle ilk üç ayda daha güvenilir bir lokal anestezi olan bupivakain kullanılması önerilmektedir^{1,12,13}. Hastamızda methemoglobinemi oluşumunun, 5.4 mg/kg dozda prilokain uygulaması yanında 3.5 aylık olması ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Normal koşullarda, kanda az miktarda oluşan methemoglobin, NADH methemoglobin redüktaz ile hızla yıkılır. NADH oluşumu için Glukoz 6 fosfat-dehidrogenaz enzim düzeyinin normal olması gerekir¹⁴. Methemoglobin redüktaz aktivitesinin daha düşük olması ve fetal hemoglobinin oksitlenmeye hemoglobin A'dan daha duyarlı olması nedeni ile yenidoğan ve süt çocukları methemoglobinemiye daha duyarlıdır¹³. Semptom ve bulgular kan methemoglobin konsantrasyonuna göre değişmektedir. Methemoglobin düzeyi %8-12'ye ulaştığında periferik siyanoz görülmeye başlar. %30-50 arasında yorgunluk, konfüzyon, takipne ve taşikardi, %50'nin üzerinde ise koma, konvülsiyon, aritmi, asidoz bulguları gözlenir. %70'in üzerindeki methemoglobin düzeyi fatal seyirlidir¹⁵. Tanı kanda methemoglobin düzeyinin ölçülmesi ile konulur. Methemoglobinemi sırasında kan çikolata renginde olması nedeni ile pulse oksimetre ile güvenilir sonuçlar elde edilemez. PO2 normal iken oksijen saturasyonu düşüktür ve siyanoz mevcuttur¹⁶⁻¹⁸. Methemoglobin düzeyi %31.5 olarak ölçülen vakamızda; yaygın siyanoz, takipne, huzursuzluk ve emmede

azalma semptomları mevcut idi.

Tedavide öncelikle uygulamaya son verilmesi, % 100 oksijen verilmesi ve mümkünse maddenin vücuttan uzaklaştırılması gereklidir. Methemoglobin düzeyinin %20'nin altında olduğu durumlarda genellikle destek tedavisi ve gözlem yeterlidir, ancak yenidoğan ve süt çocuklarında tedavi gerekebilir. Tedavide % 1'lik metilen mavisi 1-2 mg/kg intravenöz verilebilir. Gerekirse doz tekrarlanabilir. Toplam maksimum doz 7 mg/kg'dır. Metilen mavisinin oral formu da mevcuttur^{14,19}. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde metilen mavisi methemoglobinemi artırıp klinik durumu kötüleştirebilir¹⁴. Bu durumda methemoglobilini invitro olarak enzimatik olmayan yoldan indirgeyen ve daha çok kalıtsal methemoglobinemide uzun süreli ve oral olarak da kullanılabilen askorbik asit 100-300 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Methemoglobin düzeyi %70'den fazlaysa ek olarak hiperbarik oksijen ve kan değişimi gerekebilir¹. Vakamızda başlangıçta intravenöz metilen mavisi uygulanması planlanmış ancak bulunamadığı için intravenöz 300 mg/kg askorbik asid uygulanmaya başlanmıştır. Kısa süre sonra oral metilen mavisi temin edilerek askorbik aside ilave olarak 1 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Uygulamadan kısa süre sonra hastanın klinik bulgularında iyileşme başladığı gözlenmiştir. Ancak oral metilen mavisi uygulanmasının hastanın klinik ve laboratuvar bulgularındaki düzelmeye olumlu etkisi tam olarak tespit edilememiştir. Klinik ve laboratuvar bulgularındaki düzelmeye süreleri, literatürde oral metilen mavisi veya askorbik asidin tek başlarına kullanıldığında bildirilen sürelerle benzer seyretmiştir. Literatürde intravenöz askorbik asit ve oral metilen mavisinin birlikte uygulandığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Konu ile ilgili daha fazla çalışmaya gerek olduğu kanaatindeyiz. Vakamızda glukoz 6-fosfat dehidrogenaz düzeyi normal olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak lokal anestezi olarak kullanılan prilokain, özellikle infant ve 3 aylıktan küçük çocuklarda tedavi edici dozlarda bile methemoglobinemiye neden olabileceğinden, siyanoz ile başvuran infantlarda lokal anestezi uygulama öyküsü de mevcut ise methemoglobinemi düşünülmelidir. Tedavide ilk tercih intravenöz metilen mavisi olmakla birlikte, temin edilemediği durumlarda askorbik asit ile tedavi edilebileceği gibi, askorbik asit ile birlikte oral metilen mavisi uygulamasının da seçenekler arasında olabileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Caner İ, Ziraatçı Ö Taştekin A. Methemoglobinemia due to prilocaine which treated with oral methylene blue. Çocuk Hast Derg 2011;5:172-176.
2. Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, Shteyer E. Methemoglobinemia induced by lidocaine-prilocaine cream. Isr Med Assoc J 2014;16:250-4.
3. Coleman MD, Coleman NA. Drug Induced Methemoglobinemia. Drug Safety 1996;14:394-405.
4. Benini D, Vivo L, Fanos V. Acquired methemoglobinemia: a case report. Pediatr Med Chir. 1998;20:411-3.
5. Bozaykut A, Güven G, Erkum T, Pulat Seren L, Yıldırım E, Ünver A. Topikal anestezi krem uygulamasına sekonder methemoglobinemi: Olgu sunumu. Türk Pediatri Arşivi 2004;39:88- 90.
6. Svecova D, Bohmer D. Congenital and acquired methemoglobinemia and its therapy. Cas Lek Cesk 1988;137:168-70.
7. Liao YP, Hung DZ, Yang DY. Hemolytic anemia after methylene blue therapy for aniline-induced methemoglobinemia. Vet Hum Toxicol 2002;44:19- 21.
8. Kara A, Yiğit S, Aygun C. Toxic methemoglobinemia after injection of prilocaine in a newborn case report. Turk J Pediatr 1998;40:589- 92.
9. Kreutz RW, Kinni ME. Life-threatening toxic methemoglobinemia induced by prilocaine. Oral Surg Oral Pathol 1983;56:480-482.
10. Taddio A, Stevens B, Craig K, Rastogi P, Ben-David S, Shennan A, et al. Efficacy and safety of lidocaine-prilocaine cream for pain during circumcision. N Engl J Med 1997;336:1197-201.
11. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: A Summary of 242 Episodes. Anesth Analg 2009;108: 837-845.
12. Sinisterra S, Miravet E, Alfonso I, Soliz A, Papazian O. Methemoglobinemia in an infant receiving nitric oxide after the use of eutectic mixture of local anesthetic. J Pediatr 2002;141:285-6.
13. Gunter JB. Benefit and risks of local anesthetics in infants and children. Pediatr Drugs 2002;4:649-72.
14. Mansouri A. Methemoglobinemia. Am J Med Sci 1985; 289:200-209.
15. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. Ann Emerg Med. 1999;34:646-56.
16. Lunenfeld E, Kane GC. Methemoglobinemia: sudden dyspnea and oxyhemoglobin desaturation after esophagoduodenoscopy. Respir Care. 2004;49:940-2.
17. Gulgun M, Kul M, Sarici S, Alpay F. Prilocaine-induced methemoglobinemia: report of two cases and review of literature. Erciyes Tıp Dergisi 2007;29:322-325.
18. Balicer RD, Kitai E. Methemoglobinemia caused by topical teething preparation: a case report. Scientific World Journal. 2004;4:517-20.
19. Karavelioğlu A, Altuğ Şen T. Lokal Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi: Olgu Sunumu Gümüşhane University Journal Of Health Sciences: 2012;1:304-308



Süt Çocuğunda Pnömoniyle Seyreden Herpes Simplex Virüs

Herpes Simplex Virus Presenting with Pneumonia in an Infant

Öner Özdemir¹, Çağla Karavaizoğlu², Mustafa Büyükavcı²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sakarya

Öz

Herpes simplex virüs (HSV)'ün küçük çocuklarda en sık klinikte yol açtığı tablo herpetik gingivostomatit 'tir. HSV tip 1 genel olarak ağır immün yetmezlikli çocuklarda olmak üzere, pulmoner hastalıklara yol açabilir. Ateş, dispne, prodüktif öksürük, göğüs ağrısı, bronkospazm HSV'nin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı en sık görülen ama spesifik olmayan semptomlardır. Herpes labialis veya orofaringeal lezyonlar herpes simpleks pnömonisine eşlik edebilir. Sağlıklı çocuklarda herpes simpleks enfeksiyonu ve yol açtığı pnömoni gibi komplikasyonlar çok nadir görülür. Ateş, ağız çevresi ve vücutta döküntüyle beraber hırıltı şikâyeti olan 4 aylık kız hasta pnömoni ile birlikte seyreden herpes simplex virüse dikkat çekmek amacıyla sunuldu. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):249-253)

Anahtar Kelimeler Herpes Simplex Virüs, pnömoni, çocuk.

Abstract

Herpetic gingivostomatitis is the most common clinical manifestation of primary herpes simplex virus (HSV) infection in young children. HSV type 1 also has been associated with pneumonia in immunocompromised hosts. Fever, productive cough, dyspnea, bronchospasm and/or chest pain are mentioned as the most frequent clinical manifestations of HSV lower respiratory tract infection, although none of these symptoms is specific. Herpes labialis and oropharyngeal lesions can accompany to the pneumonia. HSV-associated infections and pneumonia is rarely seen in healthy children. In this case report, a healthy 4-month-old girl patient who has wheezing, fever, labial and intra-oral lesions are presented for drawing attention to HSV-associated pneumonia. (Sakarya Med J 2016, 6(4):249-253).

Keywords Herpes Simplex Virüs, pneumonia, child.

GİRİŞ

Cilt lezyonlarının yayılımındaki görüntüyü tanımlayan, sürünmek anlamına gelen 'Herpes' kelimesine orijinal Yunan tanımlamalarında rastlanmıştır¹. Herpes için klinik tanımlamalar Hipokrat zamanına uzanır². Yirminci yüzyılın başlarında virüsün insanlardan birçok hayvana da bulaştığı gösterilmiştir³. Primer herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonları genel olarak asemptomatik olabileceği gibi; ateş, boğaz ağrısı, lokalize lenfadenopati, kırıklık, gingivostomatit veya farenjitte kendini gösterir. Primer enfeksiyondan sonra virüsün latent enfeksiyonları tükürükle asemptomatik atılım, ağız içi mukozal ülserler veya oro-labial lezyonlar gibi basit reaktivasyonlarla karşımıza çıkabildiği gibi, immünyetmezliği olan hastalarda herpetik özofajit, trakeo-bronşit ve pnömoni gibi ciddi hastalıklara yol açabilir. Primer enfeksiyon genellikle asemptomatik olduğu için reaktivasyon HSV enfeksiyonunun ilk görülme şekli olabilir^{4,5}.

HSV'nin küçük çocuklarda en sık klinik görülüş şekli herpetik gingivostomatit'tir⁶. Üst solunum yolunun HSV enfeksiyonları basit, kendini sınırlayan hastalıklardır ve daha çok HSV-tip 1 (HSV-1) tipi ile meydana gelebilir. HSV-1 insan vücudunda neredeyse tüm mukokütanöz dokuları ve viseral organları tutabilir. HSV-1'in alt solunum yoluna üç mekanizma ile ulaştığı düşünülmektedir. Birinci yol, mukokütanöz veya orofaringeal lezyonlardan virüsün dökülerek sürekli aspire edilmesidir. Özellikle fokal nekrotizan pnömoniden bu yayılım yolu sorumludur. İkinci yol hematogen yolla yayılımdır. Bu yolla yayılım diffüz interstisyel pnömoniye yol açar. Üçüncü yol ise vagal gangliondaki latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile nervus vagus aracılığı ile akciğer epiteline yayılımdır (4). Orta ve alt solunum yolunun HSV enfeksiyonları nadir görülür ve genellikle immünyetmezliği olan hastalardır. Ateş, dispne, prodüktif öksürük, göğüs ağrısı, bronkospazm HSV'nin neden olduğu pnömonide en sık görülen semptomlardır. Herpes labialis veya orofaringeal lezyonlar pnömoniye eşlik edebilir^{4,7}. Herpes virüsleri ile meydana gelen klinik sendromlar tablo 1' de özetlenmiştir (Tablo 1)^{8,9}.

Burada, hırıltı şikâyeti ile başvurduğunda immünolojik sorunu olmadığı halde HSV pnömonisi tanısı konulan 4 aylık kız hasta, nadir görülen bu HSV komplikasyonunun farkındalığını artırmak için sunulmaktadır. Hastanın ailesinden aydınlatılmış onam alınmıştır.

Tablo 1. Primer, rekürren ve diğer HSV enfeksiyonlarının klinik şekilleri gösterilmektedir.

Primer herpes enfeksiyonları	
Primer gingivostomatit	Primer HSV enfeksiyonlarının en sık görülen şeklidir. En çok 1- 5 yaş arası çocuklarda görülür. Halsizlik ve ateşli bir prodromal dönemi, ağız içinde ve dudaklarda lezyonların ortaya çıkışı izler. Sistemik antiviral tedavi yapılmalıdır.
Primer herpes genitalis	Çoğunlukla HSV-2'ye (%70-90) bağlı gelişen bir enfeksiyondur. Primer genital herpes sıklıkla cinsel yolla bulaşır. Temastan 3-14 gün sonra ortaya çıkan veziküller kısa sürede püstüle döner ve ülser olur.
Herpetik keratokonjonktivit	Gözün primer enfeksiyonu sıklıkla pürülan konjonktivit ve korneanın ülserasyonlarına sebep olur. Nüksler sonucunda derin ülser ve stromal keratit sonucu körlüğe kadar gidebilir.
Herpetik dolama (parmakların herpetik enfeksiyonu, herpetik whitlow)	HSV-1 ve HSV-2 virüslerine bağlı gelişir. Parmak emen çocuklarda, tırnak yeme alışkanlığı olan yetişkinlerde, eldiven kullanım alışkanlığı olmayan, ağız içi ve çevresiyle uğraşan diş hekimleri, medikal personelde sık görülür.
Neonatal HSV enfeksiyonu	Doğum kanalından geçerken veya perinatal dönemde enfekte olabilir. Muköz membranlar veya deride inokülasyon yerlerinde lezyonlar oluşur.
Rekürren HSV enfeksiyonları	
Oral-labial herpes simpleks	En sık görülen formdur. Primer enfeksiyondan sonra HSV-1 trigeminal ganglion, daha nadiren de inferior ve süperior gangliyona girerek burada latent halde kalır. Tetikleyici faktörlerle zaman zaman aktive olarak yeni lezyonlara yol açar.
Herpes genitalis	Spontan olarak veya tetikleyici faktörlerin etkisi sakral ganglionlarda latent halde olan virüsün replike olması sonucu ortaya çıkar. Olguların çoğunda etken HSV-2 olabilirken cinsel ilişki öyküsü olmayan ve çocuklarda oluşan lezyonlarda etken HSV-1 olabilir.
Lumbo-sakral herpes simpleks	Genital lezyon olmaksızın, tetikleyici faktörlerle lumbosakral bölgede (bel, kalçalar) unilateral yerleşimli, gruplaşmış veziküllerle karakterizedir.
Diğerleri	
Ekzema herpetikum (Kaposi'nin variselliform erupsiyonu)	Özellikle ekzematöz alanlarda (atopik dermatitli hastalarda) grup halinde umblike veziküller belirir. Lezyonlar en çok yüz, boyun ve gövdeyi tutar. 5-10 gün içinde jeneralize olabilen tabloda ateş, halsizlik, lenfadenopati vardır.
Herpes simpleks ensefaliti	
Herpes simpleks hepatiti	

OLGU

4 aylık kız hasta döküntü, ateş, hırıltı şikâyeti ile gittiği merkez-

de pnömoni öntanısı ile tedavi başlanarak yatırılmış. Bir hafta öncesine kadar pnömoni tanısı ile 3 gün hastanede yatış öyküsü haricinde özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde de özellik saptanmayan hastanın, dudağında uçuk olan bir aile ferdiyle temas öyküsü mevcuttu. Genel durumu kötü, şuur u açık, vücut ısısı: 39°C idi. Fizik muayenede tüm vücutta özellikle üst dudakta ve sırtta eritemli, veziküler başlayan sonradan kurutlanmış lezyonları; gingiva, bukkal mukoza ve dilde yaygın veziküler, ülser lezyonları mevcuttu (Resim 1-2).



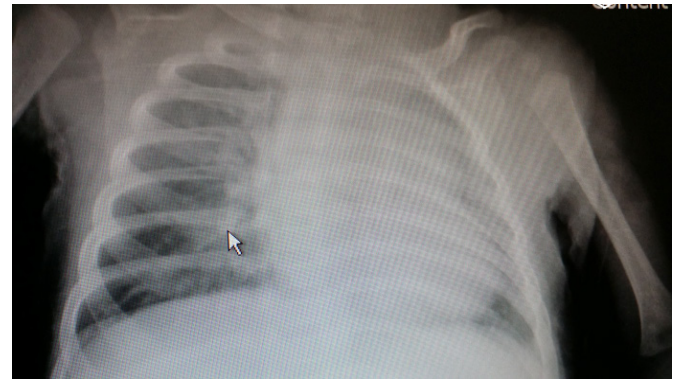
Resim 1. Sırtta eritemli, veziküler ve kurutlanmış lezyonlar.



Resim 2. Gingiva, bukkal mukoza ve dilde veziküler ve ülser lezyonlar.

Akciğer oskültasyonunda bilateral sağ ve sol üst bölgelerinde yer yer kreptan ral ve diğer alanlarda ronküs varlığı dışında diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı. Laboratuvar bulgularında; lökosit: 15.400/mm³; Hb:10.8 g/dl; Hct:%32.5; trombosit sayısı: 451.000/mm³; CRP: 26mg/L (0-5); eritrosit çökme hızı: 78 mm/saat, rutin biokimya testleri ile AST: 43 U/L, ALT: 12 U/L normal sınırlarda bulundu. İmmunoglobulin (Ig) G: 5,39 g/L; IgA: 0,22 g/L; IgM: 0,92 g/L olarak bulundu. Hastanın Ig altgrupları ve yapılan flow sitometrik lenfosit altgrupları da yaşına uygun sınırlar arasındaydı. Varisella-zoster

virüs (VZV) IgM: negatif, IgG: negatif; HSV-tip 1 IgM ve IgG: pozitif; HSV-tip 2 IgM ve IgG negatifti. Akciğer grafisinde sağ üst, orta ve solundaki alanlarda yaygın pnömonik infiltrasyon belgindi (Resim 3). Hasta serolojisi ve döküntüleri ile ağır seyreden pnömoniyle komplike olmuş HSV-tip 1 enfeksiyonu olarak değerlendirilerek asiklovir (60 mg/kg/gün) başlandı. Bunun öncesinde, dış merkezde bakteriyel pnömoni düşünülerek seftriakson (100 mg/kg/gün) başlanmıştı. Bu tedaviye iyi cevap vermeyen hastanın, 14 gün asiklovir tedavisi başlanması sonrasında lezyonları ve pnömonisi düzeldi.



Resim 3. Akciğer grafisinde bilateral diffüz pnömonik infiltrasyon.

TARTIŞMA

HSV enfeksiyonu yakın kişisel temas sonucu bulaşır. Virus partikülleri müköz membranlardan veya travmatize epitelden yeni konağa geçer. Etken viremi sırasında hematogen yolla da akciğere ulaşıp enfeksiyona neden olabilir. Primer enfeksiyon genellikle çocuklarda olur. Bu bulaşmadan sonra ya klinik bir enfeksiyon tablosu ortaya çıkar (%1) ya da subklinik bir enfeksiyon söz konusudur (%99). Subklinik enfeksiyon belirtisi serumda bulunan antikordardır. Primer herpes simpleks enfeksiyonundan sonra o kişi taşıyıcı konumuna geçer⁷. Hastamızın öyküsünde de olduğu gibi, toplumumuzdaki bir takım yanlış adetlerin (çocuk öpme) sonucunda bu tür enfeksiyonların daha kolay yayıldığı ve hassas bünyelerde (bebek ya da immünyetmezlikli kişiler vb.) beklenmedik klinik tablo ve komplikasyonlara yol açtığını göstermesi açısından bu vaka sunumu önemlidir. Özellikle uçuk (herpes labialis) olan kişilerin direk temas ya da ortak eşyaları kullanmaktan sakınılması zorunludur.

HSV pnömonisinde klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntem-

lerinin hiç birinde spesifik bir bulgu olmaması nedeni ile tanı koymak zordur⁴. Yukarıda bahsedildiği üzere, hastamızda da antibiyotiğe cevap vermeyen ateş, prodüktif öksürük, dispne gibi klinik bulguların cilt ve ağızdaki döküntülerle birlikteliği HSV enfeksiyonuna bağlı pnömoniyi düşündürdü. Herpes labialis veya orofaringeal lezyonların varlığı da yine tanıya götüren ama spesifik olmayan bulgulardandır.

HSV pnömonisi tanısı için gerekenler: HSV enfeksiyonu varlığı gösteren bir veya daha fazla laboratuvar bulgu (intranükleer inklüzyon cisimciği, PCR/ immünperoksidaz / viral kültürde HSV varlığının gösterilmesi) ve başka viral, bakteriyel, fungal etkenin olmaması ile konulmaktadır¹⁰. Kültürden virüs izolasyonu geleneksel olarak altın standart bir yöntem olarak kabul edilmekle birlikte, bu yöntem özellikle mukokütanöz, genital ve oküler lezyonlarda virusun saptanmasında kullanılan oldukça duyarlı ve güvenilir bir metottur, ancak yavaş sonuç vermektedir¹¹. Buna karşın BOS'tan virüs izolasyonu çok düşük duyarlılığa sahiptir bu nedenle yapılan çalışmalarda BOS ve sürüntü örneklerinden virüsün gösterilmesinde PCR'nin hücre kültürüne kıyasla daha hızlı, özgül ve duyarlı olduğu belirtilmektedir¹². Hastamızda klinik bulgulara ilaveten laboratuvar serolojik olarak HSV-1 IgM ve sonrasında saptanan IgG pozitifliği ve başka etkenin olmaması, bu tablonun HSV-1 pnömonisi olduğunu doğrulamıştır. Ayrıca hastanın 4 aylık olması, var olan lezyonları ve aile öyküsünü de göz önünde bulundurarak atipik pnömoni ön planda düşünülmedi. Bundan ötürü mycoplasma veya diğer atipik pnömoni etkenlerine yönelik tetkikler istenmedi. Serolojinin son zamanlarda özellikle lezyon vücudun görünmeyen bölgesinde (üretral, servikal tutulum vb.) ise veya ülserle neden olan ve persiste eden kültür negatif olgularda kullanımı artmaktadır. Ancak diğer konjenital enfeksiyonların tersine neonatal herpes enfeksiyonunda ve SSS'ni tutan HSV enfeksiyonunda tanısız değerinin yeterli olmadığı konusunda veriler bulunmaktadır. Burada serolojide IgM'nin viremiden 10-12 gün sonra pozitifleşmeye başladığı ve birkaç hafta içinde de saptanamayacak düzeye geldiğini, IgG'nin ise diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi daha yavaş pozitifleştiği ve aylarca pozitif kaldığı gösterilmiştir. Klinik olarak HSV'den şüphelenilirse anti-HSV IgM pozitifliği durumu destekleyici nitelikte olup; klinik bulgu olmaması durumunda IgM pozitifliğini 2-3 hafta sonra yapılacak IgG ile desteklemek, IgG negatifse yanlış pozitiflik düşünmek gerektiği belirtilmiştir.

Başka bir çalışmada da yine yapılan ELİSA çalışmalarının sensitivite ve spesifitesinin %100 olduğu belirtilmiştir¹³.

HSV-1 pnömonisine özgün bir radyolojik görüntü bildirilmemektedir⁴. Akciğer grafisinde bilateral lobar veya diffüz opasite varlığı ana radyolojik bulgudur. Tek taraflı konsolidasyon, atelettazi veya plevral effüzyon varlığı daha nadir görülen bulgulardandır. Olgumuzda akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyon varlığı da yine HSV-1 pnömonisini düşündürmüştür.

HSV-1 enfeksiyonlarının tedavisinde asiklovir kullanılabilir. Asiklovir, toksisitesi az ve etkin bir ilaçtır. Asiklovirin tedavide başarılı olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, solunum yolu sekresyonunda HSV-1 pozitifliği ile birlikte alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) bulgu ve semptomları olan kritik hastalarda asiklovir etkinliğini gösteren randomize-plasebo kontrollü çalışmalar yetersizdir. Buna rağmen; ASYE bulguları ile mukozal herpes enfeksiyonu olan, akciğer grafisinde focal veya diffüz infiltrasyonu bulunan, HSV-1 için yapılan aktif enfeksiyonu gösteren laboratuvar testlerinden biri pozitif olan ve başka bir etken mikroorganizma saptanmayan hastalarda asiklovir verilmemesi bir risk olarak değerlendirileceğinden tedavide kullanılır⁴. Hastamızda başlanan antibiyoterapi sonuç vermediğinden; klinik, görüntüleme ve serolojik olarak HSV-1 enfeksiyonu düşünüldüğünden tereddütsüz asiklovir başlanmıştır. On dört gün süren antiviral tedavi sonrasında hastanın lezyonları kayboldu ve pnömonisi düzelerek taburcu edildi.

Sonuç olarak; toplumumuzda çocuk öpme gibi yanlış alışkanlıkların özellikle süt çocuğunda ciddi sorunlara yol açabileceğini vakamız düşündürmekte ve bu yolla bulaşan HSV enfeksiyonunun ölümcül ağır komplikasyonlara yol açabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Beswick TSL. The origin and the use of the word herpes. *Med Hist* 1962;6:214-32.
2. Nahmias AJ, Dowdle WR. Antigenic and biologic differences in herpesvirus hominis. *Prog Med Virol* 1968;10:110-59.
3. Wildy P. Herpes: history and classification. In: Kaplan AS,ed., *The herpesviruses*. New York: Academic Press, 1973;1-25.
4. Simoons-Smit AM, Kraan EM, Beishuizen A, Strack van Schijndel RJ, Vandenbroucke-Grauls CM. Herpes simplex virus type 1 and respiratory disease in critically-ill patients: real pathogen or innocent bystander? *Clinical Microbiology Infection* 2006;12(11):1050-9.
5. Herout V, Vortel V, Vondrackova A. Herpes simplex involvement of the lower respiratory tract. *Am J Clin Pathol* 1966;46:411-9.
6. Amir J, Nussinovitch M, Kleper R, Cohen H, Varsano I. Primary herpes simplex virus type 1 gingivostomatitis in pediatric personnel. *Infection* 1997;25(5):310-2.
7. Jen-Hsiang Shen, Kuan-Ying Arthur Huang, Chen Chao-Yu, Chih-Jung Chen, Tzou-Yien Lin. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 in Taiwan and Risk Factor Analysis, 2007. *Plos One*. 2015;10(8):e0134178
8. Odom RB, James WD, Berger TG. *Viral Disease. Andrews' Disease of The Skin, Clinical Dermatology*, ninth edi. W.B.Saunders Com philadelphia. 2000: 473-525
9. Kalaycıyan A, Tüzün Y. Herpesvirus enfeksiyonlarının deri ve mukoza tutulumlarında tedavi yaklaşımları. Tüzün Y, Kotogyan A. *Istanbul, Arset Matbaacılık* 2002: 133-141.
10. Hasan RA, Gupta VK, Abuhammour W. Isolated herpes simplex virus pneumonia in children. *Journal Pediatric Infectious Diseases*, 2009;4(4):397-404.
11. Cunningham AL, Taylor R, Taylor J, Marks C, Shaw J, Mindel A. Prevalence of infection with herpes simplex virus types 1 and 2 in Australia: a nationwide population based survey. *Sex Transm Infect* 2006;82:164-8.
12. Burrows J, Nitsche A, Bayly B, Walker E, Higgins G, Kok T. Detection and subtyping of herpes simplex virus in clinical samples by Lightcycler PCR, enzyme immunoassay and cell culture. *BMC Microbiol* 2002;2:12.
13. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37(2):107-21.



Febril Konvülsiyona Yaklaşım

Approach to Febrile Convulsion

Bahri Elmas, Gülin Tabanlı

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Sakarya

Öz

Febril konvülsiyonlar, çocukluk çağı konvülsiyonlarının en sık nedenidir. Öncesinde afebril nöbet hikayesi olmayan 3 ay-6 yaş arasındaki çocuklarda herhangi bir metabolik bozukluk veya merkezi sinir sistemi patolojisine bağlı olmaksızın 38°C ve daha yüksek ateşin yol açtığı nöbetlerdir. İnsidansı % 2-4 civarındadır. Etiyolojisinden çoğunlukla sistemik viral veya bakteriyel enfeksiyonlar sorumludur. Çocuğun yaşı, aile öyküsü, ateşin seviyesi ve yükselme hızı tekrarlama riskini arttırmaktadır. Febril nöbetlerin çoğunluğu kendiliğinden durur. Çoğu olguda benzodiazepin kullanımı gereksizdir. Aile açısından korkutucu bir tablo gibi gözükse de çoğunlukla selim bir olaydır ve gelecekte epilepsi gelişme riski düşüktür. Bu yazıda çocuk acil pratiğinde sık karşılaşılan febril konvülsiyon ile ilgili literatür bilgileri gözden geçirilerek etyoloji, patogeneze ve tedavi yaklaşımları ile ilgili yeni bilgiler derlenmiştir. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):254-261)

Keywords febril nöbet, epidemiyoloji, patogeneze

Abstract

Febrile seizures are the most common seizure disorder in childhood. A febrile seizure refers to an event, usually occurring between three months and six years of age, associated with an elevated temperature greater than 38°C but without evidence of intracranial infection or metabolic diseases. The incidence is 2 to 4 percent of children. Systemic viral or bacterial infections are the most common causes in etiology. Risk factors for the recurrence of the seizures are age, family history of febrile seizure, level and duration of body temperature. The majority of febrile seizures have ended spontaneously. In such cases, active treatment with benzodiazepines is not necessary. While often frightening to parents, febrile seizures are mostly benign occurrence and are associated with a low risk for future epilepsy. In this article, new information about etiology, pathogenesis and treatment approaches have been compiled by reviewing literature information about febrile convulsions frequently encountered in childhood emergency practice.. (Sakarya Med J 2016, 6(4):254-261).

Anahtar Kelimeler febrile convulsion, epidemiology, pathogenesis

GENEL BİLGİ ve TANIM

Febril konvülsiyonlar, çocukluk çağı konvülsiyonlarının en sık nedenidir.¹ Öncesinde afebril nöbet hikayesi olmayan 3 ay-6 yaş arasındaki çocuklarda herhangi bir metabolik bozukluk veya merkezi sinir sistemi patolojisine bağlı olmaksızın 38°C ve daha yüksek ateşin yol açtığı nöbetlerdir. Daha önceden ateşsiz nöbet geçiren çocuklar bu tanımın dışında bırakılmıştır. Febril konvülsiyonlar epilepsi formu olarak düşünülmemelidir.

Epidemiyoloji:

Beş yaş altındaki çocukların %2-4'ünde febril konvülsiyon görülmektedir. 12-18 ay arasında pik yapmakta ve erkek çocuklarda biraz daha sık görülmektedir (E/K: 1.1/1 - 2/1).² İnsidansı %2-4 civarında olmakla birlikte bazı popülasyonlarda daha yüksek oranlarda görüldüğü belirtilmektedir. Japonya'da %7, Pasifik Adalarında %14 gibi yüksek oranlar bildirilmektedir.³ İtalya'da 188 febril konvülsiyonlu çocukta yapılan bir çalışmada nöbetlerin gün içerisinde saat 18.00-23.59 arasında ve özellikle Ocak ayında pik yaptığı bildirilmiştir.⁴

Aile açısından korkutucu bir tablo gibi gözükse de çoğunlukla selim bir olaydır ve gelecekte epilepsi gelişme riski düşüktür. Yaklaşık 1/3'ü erken çocukluk çağı döneminde tekrarlar. Tekrarlama erken yaş, düşük ateş, aile öyküsü, anormal gelişim ile ilişkilidir.^{5,6} Nöbetler genellikle ateşli hastalığın ilk gününde ortaya çıkmaktadır.⁷ Febril konvülsiyon geçirmiş olan çocukların en yüksek saptanan vücut ısıları, konvülsiyon geçirmemiş fakat ateşli hastalığı olan kontrol grubunun en yüksek saptanan vücut ısıları ile karşılaştırıldığında febril konvülsiyon grubunda daha yüksek bulunmuştur.⁸

Etyoloji:

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte en sık yüksek ateş, enfeksiyonlar, aşılardan ve genetik yatkınlık üzerinde durulmuştur.⁹ Febril konvülsiyonlu hastalarda viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlara göre daha sık görülmektedir. Özellikle 2 yaş üstü ilk febril konvülsiyon geçirenlerde en sık HHV-6 saptanmıştır.¹⁰ Avrupa'da yapılan bir çalışmada %35 HHV-6, %14 Adenovirus, %11 RSV, %9 HSV saptanmıştır.¹¹ HHV-6 enfeksiyonu geçiren infantlarda ateş sıklıkla 39.5°C ve üzeridir.¹² HHV-6 ile ilişkili febril konvülsiyon insidansının 12-15 ay arası çocuklarda %36 olduğu tahmin edilmektedir.^{12,13} HHV-6 ile ilişkili konvülsiyonların kompleks febril konvülsiyon ve febril

status epileptikus olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir.^{13,14}

Asya'da febril konvülsiyonlu hastalarda influenza A en sık izole edilen virustur. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada influenza A %20, parainfluenza %12, adenovirus %9 oranında bulunmuştur.¹⁵ Yapılan ayrı bir çalışmada influenza %17.6, adenovirus %6.8, parainfluenza %6, RSV %2.7, rotavirus %1,3 saptanmıştır.¹⁶

Difteri-aselüler boğmaca-tetanoz (DaBT) ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak (MMR) aşılardan az da olsa risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.¹⁷ DaBT aşısının uygulandığı gün konvülsiyon geçirme riski en yüksektir. DaBT tek uygulandığında risk 6-9/100.000 iken DaBT-IPV-Hib birlikte uygulandığında risk 3-6 kat artmaktadır.¹⁸ MMR aşısında risk 25-34/100.000 olup, aşı uygulamasından sonraki 8-14 gün içerisinde de konvülsiyon geçirme riski devam etmektedir.¹⁷ Aşılardan daha çok Dravet sendromu gibi Na kanallarında mutasyonu olan hastalarda febril konvülsiyonu tetikleyebilir.¹⁹

Tam olarak aydınlatılamasa da birden çok aile bireyinde görülebiliyor olması nedeniyle febril konvülsiyonlarda genetik yatkınlığın rol oynadığı bildirilmektedir. Febril konvülsiyon geçirmiş çocukların %25-40'ında aile bireylerinde de febril konvülsiyon öyküsü olduğu saptanmıştır.²⁰ İkiz kayıtları incelendiğinde tek yumurta ikizlerinin dizigotik ikizlere göre febril konvülsiyon geçirme açısından benzerliği önemli ölçüde daha yüksek oldukları saptanmıştır.²¹

Febril konvülsiyonlu hastalarda 8q13-21(FEB1); 19q(FEB2); 2q23-24(FEB3) gibi genetik yatkınlığa yol açan loküsler gösterilmiştir.²²⁻²⁵ Voltaj kapılı sodyum kanalları intrinsik nöron ve kas uyarılabilirliğinin anahtar mediyatörleridir.²⁶ Yapılan bir çalışmada febril konvülsiyonların Na kanal genleri ile birlikte (SCN1A, SCN1B gibi) daha sık görüldüğü gösterilmiştir.^{27,28} Bazı çocuklarda hipokampusta asimetri saptanmıştır.²⁹

Prenatal dönemde nikotin maruziyetinin etken olabileceği bildirilmiştir.³⁰ 12-24 ay arası 3372 çocukta erken fetal yaşam araştırmasında ikinci trimesterde enine serebellar çapı düşük olan ve üçüncü trimesterde biparietal çapı en düşük yüzdelikte olan çocuklarda febril konvülsiyon riski olduğu saptanmıştır. Ve ayrıca üçüncü trimesterde, tüm genel büyüme özellikleri (femur uzunluğu, karın çevresi ve tahmini fetal ağırlık) en

düşük yüzdelerdeki çocukların febril konvülsiyon geçirme riski daha yüksek bulunmuş olup çalışmada fetal büyüme geriliği ve gebelik sırasında olumsuz genetik ve çevresel faktörlerin febril konvülsiyon gelişiminde önemli olabileceği sonucuna varılmıştır.³¹ Ayrıca, Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada da düşük doğum ağırlığı ve kısa gebelik yaşının önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.³²

Demir eksikliğinin de patogeneizde rol oynadığı bildirilmektedir.^{33,34} Febril konvülsiyonlu 150 çocukta yapılan çalışmada ortalama ferritin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.³⁵

Hintli çocuklarda yapılan bir çalışmada febril konvülsiyon geçirmiş çocuklarda aynı yaş grubundaki ateşli çocuklara göre serum çinko düzeyleri daha düşük bulunmuştur.³⁶

Klinik:

En sık rastlanan nöbet tipi generalize tonik klonik nöbetlerdir. Tonik faz genellikle 30 saniye sürmekte, takiben klonik faz olarak adlandırılan ekstremitelerde veya yüzde tekrarlayıcı ritmik kasılmalar oluşmaktadır. Postiktal uyku ve letarji dönemi çoğunlukla kısa sürelidir. Klasik nöbet haricinde tonik nöbet, klonik nöbet, atonik nöbet, göz kürelerinin arkaya kayması ve fokal kasılmalar şeklinde nöbetler görülebilmektedir.

Sınıflandırma:

1. Basit febril konvülsiyonlar:

Ateş ile birlikte temel olarak jeneralize, sıklıkla tonik klonik tarzda maksimum 15 dakika süren, 24 saat içinde tekrarlayan konvülsiyonlardır. Bazı olgularda ateşsiz konvülsiyonlarda görüldüğü gibi postiktal dönem olabilir (ajitasyon, uyku hali, konfüzyon).

2. Kompleks febril konvülsiyonlar:

Ateş ile birlikte, fokal başlangıç gösterebilen, 15 dakikadan daha uzun süren ve/veya 24 saat içinde tekrarlayan konvülsiyonlardır. Yapılan bir çalışmada gelişimsel geriliğin eşlik etmesi ve küçük yaşta görülmesi ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.³⁷

3. Febril status epileptikus:

30 dakikadan uzun süren febril konvülsiyonlardır. Olguların

1/3'ünde konvülsiyon acil servislerde durdurulmaktadır. Çoğu olguda bakteriyel veya viral enfeksiyon gösterilmekle birlikte yüksek oranda ailesel yatkınlık tanımlanmıştır.³⁸

Nörolojik olarak sağlıklı çocukların %2-5'inde en az bir basit febril konvülsiyon görülebilir. Basit febril konvülsiyonlarda mortalite riskinde artış bildirilmemiştir.

Kompleks febril konvülsiyonlarda ise; muhtemelen birlikte görüldüğü patolojiye bağlı olarak nöbeti takiben 2 yıl içinde genel popülasyona göre mortalite riskinde 2 kat artış olduğu bildirilmektedir.³⁹

Tanı:

İlk olarak intrakranial enfeksiyonlar gibi febril konvülsiyona neden olabilecek hastalıkların dışlanması önemlidir.

1. 38°C ve üzeri ateş
2. 3 ay-6 yaş arası
3. Santral sinir sistemi enfeksiyonları ve metabolik bozukluklar dışlanmış

Öncesinde afebril konvülsiyon öyküsü olmayan hastalarda febril konvülsiyon tanısı konulur.^{40,41}

Febril konvülsiyonlu hastalarda stabilizasyon sağlandıktan sonra ayrıntılı olarak konvülsiyonun karakteri, süresi, fokal bulgu olup olmadığı incelenmelidir. Ayrıca aşı, aile öyküsü, nörolojik bulguların daha önceden olup olmadığı, gelişim geriliği sorgulanmalıdır. Tüm sistem muayenesi ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Ateş nedenini aydınlatmak için klinik duruma göre hemogram, C-reaktif protein, elektrolitler, kan şekeri, idrar tetkiki, boğaz kültürü ve akciğer grafisi istenmelidir.⁴²

Lomber ponksiyon(LP); menenjit ve ensefaliti ekarte etmek için önerilmektedir. Menenjitli hastaların yaklaşık %25'inde ilk klinik bulgu konvülsiyon olabilmektedir.⁴³

Lomber ponksiyon, nöbet sonrasında normale dönen ve iyi görünen çocuklarda genellikle gerekli değildir. Lomber ponksiyon yapılması ile ilgili Amerikan Pediatri Akademisinin önerileri aşağıdaki gibidir:⁴⁴

1. Meningeal irritasyon semptom veya bulguları olan, intrakraniyal enfeksiyon veya menenjit ile ilgili diğer klinik

- özelliklere sahip hastalarda mutlaka lomber ponksiyon yapılmalıdır.
- 6-12 ay arasındaki infantlarda Haemophilus influenza type b veya Streptococcus pneumoniae aşılama eksik veya bilinmiyorsa lomber ponksiyon düşünülmelidir.
 - Menenjit semptom ve bulgularını maskeleyebileceği için başvuru sırasında antibiyotik kullanan hastalarda lomber ponksiyon düşünülmelidir.

Lomber ponksiyon ile ilgili olarak ayrıca; febril konvülsiyon ateşli hastalığın ikinci gününden sonra geçirilirse veya klinisyen hikaye ve muayene bulguları ile santral sinir sistemi enfeksiyonu konusunda şüpheli kalmışsa yapılması düşünülebilir. Amerikan Pediatri Akademisi önerilerinde bulunmamakla birlikte vaka serilerinde febril status epileptikus da diğer bir lomber ponksiyon endikasyonu olarak bildirilmektedir.⁴⁵⁻⁴⁷

Nörogörüntüleme acil şartlarda gerekli görülmemektedir. Ancak afebril nöbet gelişimi açısından yüksek riske sahip; anormal nöromotor gelişim, fokal veya uzamış konvülsiyon öyküsü bulunan hastalarda taburculuğunda manyetik rezonans görüntüleme istenebilir.⁴⁸ Yapılan bir çalışmada 199 febril konvülsiyon geçiren çocukların 22'sinde çekilen kraniyal MR görüntülemesinde hipokampusta anormal ve şüpheli T2 sinyal artışı olduğu gösterilmiştir.⁴⁸

Elektroensefalogram; nörolojik muayenenin normal olduğu ilk febril konvülsiyonlarda gerekmez. Febril konvülsiyon sonrası ilk 2 hafta EEG'de sıklıkla hemisfer arka bölgesinde spesifik olmayan yavaşlama görülür. Bu nedenle 2 hafta sonra EEG tekrarlanmalıdır veya 2 hafta sonrasına ertelenmelidir. Febril statusta ise ilk 72 saat içinde önerilmektedir. Fokal yavaşlama sıklıkla febril status epileptikustan sonra 72 saat içinde elde edilen EEG'de görülür.⁴⁹

Ayrırcı tanı:

Febril konvülsiyon ayrırcı tanısında aşağıdaki nedenler ekarte edilmelidir.

1) Akut semptomatik konvülsiyonlar :

- Santral sinir sistemi enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, reye sendromu, malarya gibi)
- Hiponatremi

- Hipoglisemi,hipokalsemi
- Şigella ve salmonella enfeksiyonları
- İntoksikasyon
- Konvülsiyon yapan ajanlar (Organik fosfor, oral hipoglisemik ajanlar v.s.)

2) Non-konvulzif nörolojik nedenler:

- Santral sinir sistemi enfeksiyonu sırasında koreatetoz febril konvülsiyon ile karıştırılabilir.
- Hareket bozuklukları(Kore, tik, tremor)
- Shuddering ataklar: 4-6 aylık bebeklerde korku, kızgınlıkla ortaya çıkan birkaç saniye süren titreme ya da kaslarda sertleşme şeklindeki ataklar

3) Non- konvulzif nonnörolojik nedenler :

- Rigor: Ateş sırasında paroksizmal olarak titremeler ya da kas spazmı olarak tanımlanabilir.
- Refleks anoksik ataklar: Ateşin tetiklediği bu vagal senkop febril konvülsiyon ile karıştırılabilir.

Acil Yaklaşım ve Tedavi:

Febril konvülsiyon ile gelen hastada öncelik, nöbetin durdurulması, ateşin kontrolü ve ateşe yol açan nedenin tedavisidir. Konvülsiyonların çoğu hastanın ilk değerlendirilmesi sırasında kendiliğinden sonlanır.⁵⁰

Akut nöbet ile gelen bir çocuğa ilk yapılacak işlem hava yolunun açık olmasının sağlanmasıdır. Solunum ve dolaşım yönünden yakın takip gereklidir. Sekresyonun aspirasyonu, başa uygun pozisyonun verilmesi ve "airway" takılması ilk basamak yardımdır. Rezervuarlı bir maske ile %100 oksijen verilmeye başlanması gerekir.⁵¹

Solunum stabilizasyonundan sonraki aşama dolaşım sisteminin kan basıncı ve kalp hızı ölçülerek değerlendirilmesidir. Hipovolemi ve hipotansiyon varsa, erken tedavileri önemlidir. Solunum ve dolaşım sisteminin değerlendirilmesinden sonra intravenöz girişim yolu açılır.⁵¹

Çoğu olguda benzodiazepinler gereksizdir. Ateş semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Konvülsiyon 5 dakikadan daha uzun sürerse benzodiazepin grubu ile tedavi edilmelidir. İlk tercih intravenöz yoldan benzodiazepinlerden midazolam(0.15-0.2

mg/kg) veya diazepam(0.1-0.3 mg/kg)dır.⁵²

Akut tedavide rektal diazepam (0.5 mg/kg) veya bukkal midazolam (0.2-0.5 mg/kg) veya intranasal (0.2 mg/kg) midazolam tedavileri damar yolu açılmaması durumunda uygulanabilir. Eğer konvülsiyon ısrarla devam ederse ek doz verilebilir. Yapılan randomize çalışmalarda bukkal/intranasal midazolamın etkinliğinin rektal diazepam göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.^{53,54}

Eğer intravenöz yol açılmazsa bukkal midazolam 0,2-0,5 mg/kg (max:10 mg) ilk tercihtir. Yapılan bir çalışmada 774 çocukta bukkal ve intranasal midazolam tedavisinin intravenöz diazepam kadar etkili olduğu gösterilmiştir.⁵¹ İntranasal lorazepam da bir seçenek olabilir.⁵⁵

Diazepam: Yüksek oranda yağda eriyen ve hızla beyine geçiş gösteren bir ilaçtır. GABA'erjik sinaptik inhibisyonun etkisini artırarak beynin pek çok bölgesinde kritik nöronların ateşlenmesini azaltır.⁵⁶

Lorazepam: Etkisi kısa sürede başlayan ve yarılanma ömrü göreceli olarak daha uzun olan sedatif, hipnotik ilaçtır. GABA aktivitesini artırarak etki gösterir. Ülkemizde bulunmamaktadır.

Midazolam: Mukoza emilimi hızlı olduğu için intravenöz yol açılmıyorsa enjeksiyon formu nazal/bukkal yol ile kullanılabilir.

Fenitoin: Voltaj bağımlı sodyum kanallarına etki ederek tekrarlayıcı nöronal aktiviteyi engeller. Benzodiazepin verilmesine rağmen nöbet devam ediyorsa başlanabilir.

Fenobarbital: GABA reseptörlerine bağlanarak ve klor kanallarının açık kalma süresini uzatarak etki eder. Daha önce benzodiazepin kullanılmışsa sedasyon ve apne riskini artırır.

Valproik asit: GABA reseptörleri, sodyum ve kalsiyum kanalları üzerinden etki eden anti epileptiktir.

İlk benzodiazepin tedavisine rağmen uzamış, tekrarlayan nöbetler febril status epileptikus olarak değerlendirilerek hemen

ek doz uygulanmalı ve devam etmesi halinde başka tedaviler eklenmelidir (Tablo 1). Status epileptikus tedavisinde başlangıç tedavisi benzodiazepinlerdir.⁵⁷ Konvülsiyonlar nadiren kendiliğinden durur. Olguların 2/3'ünde erken yaş ve fokal nöbet olduğu bildirilmiştir.⁵⁸

Uzamış febril konvülsiyon öyküsü olan hastalarda eve rektal diazepam reçete edilebilir. Rektal diazepam 0,5mg/kg dozunda (max:10 mg) kullanılabilir. İntravenöz diazepam ile karşılaştırıldığında rektal diazepamın eşit derecede etkili olduğu ve solunum depresyonu yan etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ Fakat yine de aileler bu konu hakkında bilgilendirilmelidirler. Evde rektal diazepam bulundurulması bile birçok ailenin kaygısını azaltabilir. Midazolam nazal spreyler alternatif tedavi olabilir ancak henüz preparat ülkemizde bulunmamaktadır.⁶⁰

Profilaksi tedavisi, tekrarlama riskini azaltsa da yan etkilerinin yüksek olması nedeniyle basit febril konvülsiyonlarda tercih edilmemelidir.⁶¹ Nöbetin sık tekrarladığı, febril status epileptikus öyküsü olan, komplike febril konvülsiyon geçiren ve ailesi kaygılı hastaneden uzak yaşayan bazı olgularda intermitten profilaksi verilebilir.⁶² Ateşli dönemlerde uygulanan intermitten diazepam profilaksisinin uzun süreli tedaviye göre birçok avantajı vardır. Hastanın rektal ateşi >38,5 °C olduğunda, 0,3-0,5 mg/kg/doz (maksimum 10 mg) olacak şekilde rektal uygulanır. Ateş devam ediyorsa 8-12 saat sonra tekrarlanabilir ve 48 saat süreyle devam edilebilir. İkinci 24 saatte 12 saatte bir tedavi verilmesi uygundur. Tedavi 2 yıl ya da 5 yaşına kaddır.⁶³

Ayrıca nöbet başladığında diazepam kullanma şeklinde uygulamalarda vardır, son yıllarda bu yöntem daha fazla önerilmektedir. Son yapılan çalışmalarda ateşin başladığı birkaç gün içerisinde rektal diazepam verilmenin devamlı profilaksi kadar etkili olduğu bulunmuştur.⁶⁴

Fenobarbital, valproat veya aralıklı diazepam tedavisi kısa dönem için (6 ay-2 yıl) tekrarlama riskini azaltsa da, %30-40'ında yan etki açısından artmış risk bulunmuştur.⁶⁵

Febril konvülsiyon öyküsü olan çocuklarda ateş düşürücü kullanmanın genel tedavi yönetimine yardımcı olduğu gösterilmiş olsa da tekrarlama riskini etkilemediği gösterilmiştir.¹

Tablo 1: Status Epileptikusta Kullanılan İlaçlar

İlaç ve Kullanımı	Doz	Max	Hız	Tekrar	Yan Etki
Kısa Etkililer					
Midazolam (IV)	0.15-0.2 mg/kg	10 mg	0.06-2 mg/kg/saat		Sedasyon Solunum depresyonu
Midazolam (IN)	0.2 mg/kg	10 mg			Sedasyon Solunum depresyonu
Midazolam (Bukkal)	0.2-0.5 mg/kg	10 mg			Sedasyon Solunum depresyonu
Diazepam (IV, IO)	0.3 mg/kg	10 mg	< 2 mg/dk	5 dk ara ile 2-3 kez	Hipotansiyon Solunum depresyonu
Diazepam (R)	0.5 mg/kg	10 mg			Hipotansiyon Solunum depresyonu
Uzun Etkililer					
Fenitoin (IV, IO)	15-20 mg/kg	1000 mg	1 mg/kg/dk	Nöbeti durmazsa 5 mg/kg	Hipotansiyon Aritmi
Valproik asit	20-40 mg/kg		5-10 dak		

IV: intravenöz; IN: intranasal; IO: intraosseöz; R: rektal

Prognoz:

Febril konvülsiyonların çoğu selim olmakla beraber, risk faktörleri varlığında nöbetin tekrarlama riski çok yükselmektedir. Ailede febril konvülsiyon öyküsü, 18 aydan küçük olma, ilk konvülsiyonda 40°C'den daha düşük sıcaklık ve ateşli hastalık başlangıcı ile ilk konvülsiyon arasında 1 saatten daha az zaman olması tekrarlama açısından risk faktörleri arasındadır.^{66,67}

Febril konvülsiyonlu 228 çocukta yapılan bir çalışmada hastaların %9'unun 6 saat, %13'ünün 12 saat, %16'sının 24 saat içinde tekrar nöbet geçirdiği gösterilmiştir.⁶⁸ Tüm nöbetlerde görülen tekrarlama oranı yaklaşık %30-35 bulunmuştur. Ancak tekrarlama riskinin yaş ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. İlk febril konvülsiyonu bir yaşından önce geçirenlerde risk %50-65 iken, daha geç yaşta geçirme durumunda risk %20'den daha az bulunmuştur.⁶⁹

Tekrarlayan basit febril konvülsiyonlar beyin hasarına yol açmaz. Febril konvülsiyonlu çocuklarda aynı yaştaki kontrolleri ile karşılaştırıldığında okul başarısı, davranış, nörobilişsel fonksiyonları veya dikkat konusunda fark saptanmamıştır.⁷⁰

Takip:

Acil serviste bilinç açıldıktan sonra yaklaşık 6 saat takip edilmelidir. İlk kez febril konvülsiyon geçiren bir çocukta postiktal dönem dışında letarjisi devam ediyorsa, klinik durumu stabil değilse, yaşı 18 ayın altında ise, kompleks tipte FK ise, çocuğun ev koşulları uygun değilse, takibinde belirsizlik varsa hastanede yatırılıp birkaç gün takip edilmelidir.⁷¹

Febril konvülsiyon da önemli bir konu da ailenin hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve kaygılarının giderilmesidir. Febril konvülsiyonlar oldukça rahatsız edici ve korkutucu bir görünüm sergileyen olaylardır. Ailelere ateşli havalenin görüldüğü kadar korkunç olmadığı, benign bir olay olduğu ve beyinde harabiyete yol açmadığı anlatılmalıdır.⁷² Bununla birlikte hastalığın devamı sırasında ya da daha sonra ateşle birlikte oluşan havale tekrarı beklenebileceği aileye anlatılmalıdır. Ateş yükseldiğinde derece ile nasıl ölçülebileceği, ateşe neden olabilecek faktörleri nasıl azaltılabilecekleri ve ateşli hastalıkların nasıl takip edileceği konusunda aile bilgilendirilmelidir.⁵⁶

Kaynaklar

1. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121:1281-6.
2. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr* 2014; 57: 384-395.
3. Kugler S, Johnson W. Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. *Brain and Development* 1998;20:265-274.
4. Manfredini R, Vergine G, Boari B, Faggioli R, Borgna-Pignatti C. Circadian and seasonal variation of first febrile seizures. *J Pediatr* 2004;145:838-839.
5. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994;124:574-584.
6. Huang CC, Wang ST, Chang YC, Huang MC, Chi YC, Tsai JJ. Risk factors for a first febrile convulsion in children: a population study in southern Taiwan. *Epilepsia* 1999;40:719-725.
7. Pancharoen C, Chansongsakul T, Bhattarakosol P. Causes of fever in children with first febrile seizures: how common are human herpesvirus-6 and dengue virus infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000;31:521-523.
8. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995; 36:334-341.
9. Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Friis ML, Christensen K. Genetic and environmental factors in febrile seizures: a Danish population-based twin study. *Epilepsy Res* 2002;51:167-177.
10. Millichap JJ, Gordon Millichap J. Methods of investigation and management of infections causing febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2008;39:381-386.
11. Bertolani MF, Portolani M, Marotti F, Sabbattini AM, Chiossi C, Bandieri MR, Cavazzuti GB. A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst* 1996;12:534-539.
12. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994; 331:432-438.
13. Suga S, Suzuki K, Ihira M, Yoshikawa T, Kajita Y, Ozaki T, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *ArchDis Child* 2000;82:62-66.
14. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, Hamidullah A, Benn EK et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012; 53:1481-1488.
15. Chiu SS; Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures *Pediatrics* 2001;108:63.
16. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses in febrile seizure in children. *ArchDis Child* 2007;92:589-593.
17. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP et al. The risk seizures after receipt of whole cell pertussis or measles, mumps, rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001;345:656-661.
18. Huang WT, Gargiullo PM, Broder KR, Weintraub ES, Iskander JK, Klein NP, et al. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood. *Pediatrics* 2010;126(2):263-269
19. Cendes F, Sankar R. Vaccinations and febrile seizures. *Epilepsia*. 2011;52:23-25.
20. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT. The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology*. 1985;35:1268-1273.
21. Kjeldsen MJ, Corey LA, Solaas MH, Friis ML, Harris JR. Genetic factors in seizures: a population-based study of 47,626 US, Norwegian and Danish twin pairs. *Twin Res Hum Genet*. 2005;8:138-147.
22. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* 1996; 33:308-312.
23. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, O'Donovan CA, Orr HT, Anderson VE et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet* 1998; 7:63-67.
24. Kugler SL, Stenroos ES, Mandelbaum DE, Lehner T, McKoy VV, Prossick T et al. Hereditary febrile seizures: phenotype and evidence for a chromosome 19p locus. *Am J Med Genet* 1998; 79:354-361.
25. Peiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, Varvil T, Pappas C et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol* 1999; 46:671-678.
26. Mantegazza M, Curia G, Biagini G, Ragsdale DS, Avoli M. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurology* 2010;9: 413-424.
27. Feenstra B, Pasternak B, Geller F, Carstensen L, Wang T, Huang F et al. Common variants associated with general and MMR vaccine related febrile seizures. *Nat Genet* 2014;46:1274-1282.
28. Herini ES, Gunadi, Harahap IS, Yusoff S, Morikawa S, Patria SY et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) spectrum: clinical manifestations and SCN1A mutations in Indonesian patients. *Epilepsy Res*. 2010;90:132-139.
29. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, Dibbens LM, Turner SJ, Zielinski MA et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain* 2007;130:100-109.
30. Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Lewis E. Effect of age on the risk of Fever and seizures following immunization with measles-containing vaccines in children. *JAMA Pediatr* 2013; 167:1111-1117.
31. Visser AM, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, Steegers EA, Tiemeier Het al. Fetal growth retardation and risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126:919-925.
32. Vestergaard M, Christensen J. Register-based studies on febrile seizures in Denmark. *Brain Dev*. 2009;31: 372-377.
33. Derakhshanfar H, Abaskhanian A, Alimohammadi H, Modanloo Kordi M. Association between iron deficiency anemia and febrile seizure in children. *Med Glas* 2012;9: 239-242.
34. Kumari PL, Nair MK, Nair SM, Kailas L, Geetha S. Iron deficiency as a risk factor for simple febrile seizures-a case control study. *Indian Pediatr*. 2012;49: 17-19.
35. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekstein F, Gharailbeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002;43:740-743.
36. Ganesh R, Janakiraman L. Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clin Pediatr* 2008;47:164-166.
37. Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton Vet al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* 2011; 70: 93-100.
38. Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR Jr, Pellock JM, O'Dell C, Lewis DV et al. Phenomenology of prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. *Neurology* 2008;71:170-176.



39. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of Epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-1033.
40. Østergaard JR. Febrile seizures. *Acta Paediatr* 2009;98:771-773.
41. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ: British Medical Journal*. 2007;334:307-311
42. Thoman JE, Duffner PK, Shucard JL. Do serum sodium levels predict febrile seizure recurrence within 24 hours?. *Pediatr Neurol* 2004;31:342-344.
43. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ, Zurcher RF, Mellick L. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children?. *Pediatrics* 1993;92:527-534.
44. Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011; 127:389-94.
45. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; 368:222-229.
46. Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005; 90:66-69.
47. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ* 2007; 334:307-311.
48. Shinnar S, Bello JA, Chan S, Hesdorffer DC, Lewis DV, Macfall J et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology* 2012; 79:871-877.
49. Nordli DR Jr, Moshé SL, Shinnar S, Hesdorffer DC, Sogawa Y, Pellock JM et al. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology* 2012; 79:2180-2186.
50. Warden CR, Zibulewsky J, Mace S, Gold C, Gausche-Hill M. Evaluation and management of febrile seizures in the out of hospital and emergency department settings. *Ann Emerg Med* 2003;41: 215-222.
51. Sema Saltık, Akut Nöbet ve Tedavisi ,Pediatrik Aciller Sempozyumu 2001, İstanbul, 115-124
52. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010; 17:575-582.
53. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:205-210.
54. Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol*. 2006;34:355-359.
55. Arya R, Gulati S, Kabra M. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children. *Epilepsia* 2011;52:788-793.
56. Knudsen FU. Febrile convulsions: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000;41: 2-9.
57. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17:3-23.
58. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, Hesdorffer DC, Deng X. Emergency management of febrile status epilepticus: results of FEBSTAT study. *Epilepsia* 2014;55:388-395.
59. Dieckmann RA: Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *Ann Emerg Med* February 1994;23: 216-224
60. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17:44-52.
61. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Evid Based Child Health* 2013;8:1376-485.
62. Baunmann JR, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures. The AAP practice parameter. *Ped Neurol* 2000;23: 11-7
63. Gençpınar P, Haspolat Ş. Febril Konvüziyona Güncel Yaklaşım. *Pediatri Uzmanlık Akademisi Dergisi* 2014; 2: 1-6
64. Yüksel A. Febril Konvüziyon. Ateşli Hastaya Yaklaşım Sempozyumu 2006;53: 57-66.)
65. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich Set al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345:631-637.
66. Hampers LC, Spina LA. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29:83-93.
67. Sfaihi L, Maaloul I, Kmiha S, Aloulou H, Chabchoub I, Kamoun T et al. Febrile seizures: an epidemiological and outcome study of 482 cases. *Childs Nerv Syst*. 2012;28:1779-1784.
68. Jeong JH, Lee JH, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Kwak YH et al. Rate of and risk factors for early recurrence in patients with febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 2014;30:540-545.
69. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:371-378.
70. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of "chronic" epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37:701-708.
71. Gülderen C, Febril konvüziyon geçiren çocukların ailelerinin bilgi tutum ve davranışları Uzmanlık Tezi, 2008
72. Hirtz D. Febrile seizures. *Pediatr Rev* 1997;18: 5-9.

Kaynaklar



Çocuklarda Göğüs Ağrısına Yaklaşım

Approach to Children with Chest Pain

Pınar DerviDoğlu, Mustafa Kösecik

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Öz

Göğüs ağrısı çocuk acile başvuruların en sık nedenlerinden biridir. Erişkinlerin aksine kardiyak nedenli göğüs ağrıları çocuklarda oldukça nadir olmasına rağmen, çocuk kardiyoloji konsültasyonlarının önemli bir kısmını oluşturur. Ciddi ölüm kaygıları nedeni ile bu hastalara gereksiz, uzun süren ve maliyeti yüksek tetkikler yapılmaktadır. Dikkatle detaylı alınmış bir öykü ile desteklenen fizik muayene ve elektrokardiyografide (EKG) anormal bulgusu olmayan hastalarda kardiyak nedenler büyük olasılıkla dışlanabilmektedir. Akut başlangıçlı ve egzersizle ilişkili olmayan, senkop ya da baş dönmesinin eşlik etmediği, aile öyküsü negatif bulunan, fizik muayene ve EKG' sinde patolojik bulgu saptanmayan hastaların ekokardiyografi ve egzersiz testi gibi daha ileri tetkik amacıyla çocuk kardiyolojiye gönderilmesi hasta ve ailesinde gereksiz endişeye ve aşırı maliyete neden olmaktan öteye geçmeyecektir. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):262-266)

Keywords Göğüs ağrısı, Çocuk, Kalp

Abstract

Chest pain is one of the most common complaint in children admitting the emergency department. Cardiac induced chest pain are seen rarely in children compared to adults, despite this it constitutes an important part of paediatric cardiology consultations. Many unnecessarily high cost tests, which take long time, might be performed due to serious concern of death of the parents. A detailed obtained history which is supported with physical examination and electrocardiography (ECG) without any abnormality can rule out any cardiac cause. It might cause unnecessary concern to refer to paediatric cardiologist for further testing for both of patients and their parents and high cost for patients who have acute onset pain unrelated to exercise and negative family history without any dizziness or syncope and without any abnormal findings on physical examination and ECG. (Sakarya Med J 2016, 6(4):262-266).

Anahtar Kelimeler Chest Pain, Children, Heart

GENEL BİLGİ ve TANIM

Göğüs ağrısı çocuk acillere başvuruların sık bir sebebidir. Erişkinlerin aksine kardiyak nedenli göğüs ağrıları çocuklarda oldukça nadir olmasına rağmen, çocuk kardiyojiye sevklerin önemli bir kısmını oluşturur^{1,2}. Doğru yaklaşım yapılmadığı takdirde bu hastalar ailelerinin ciddi ölüm kaygıları nedeni ile gereksiz, uzun ve pahalı tetkik ve klinik değerlendirmeye tabi olurlar.

Genellikle 11 ile 13 yaşları arasında, kız ve erkeklerde benzer oranda rastlanılmaktadır. Çocukluk yaş grubundaki göğüs ağrılarının selim seyrettiği bilinmesine rağmen, ağrı nedeniyle çocukların aktivitelerinin kısıtlandığı ve okullarından geri kaldıkları görülmüştür³. Organik nedenler küçük yaşlarda daha sık görülürken, psikojenik nedenlerin adölesan döneminde ön plana çıktığını görmekteyiz^{3,4}.

NEDENLERİ

Çocuklarda görülen göğüs ağrıları başlıca kardiyak ve non-kardiyak nedenler olmak üzere iki ana gruba ayrılır (Tablo 1). Kardiyak nedenler tüm göğüs ağrısı nedenlerinin %1-5'ini oluşturur. Non-kardiyak nedenler ise esas grubu oluşturur. Ana başlıkları ile non kardiyak sebeblere baktığımızda;

İdiopatik nedenler: Kalp dışı sebebler arasında en sık görülendir. %12-61 oranındadır⁵). Kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen bir neden bulunamaz. Bu grup hastalar sıklıkla adölesanlardır, keskin tarzda birkaç saniye ile dakika süren ağrı tarifler. Çocuklar ağrı sırasında aktivitelerini kısıtlarlar. Ataklar tekrar edebilir, fizik muayeneleri her zaman normaldir. Herhangi bir tedaviye gerek yoktur¹.

Kas iskelet sistemiyle ilgili nedenler: Tüm nedenler arasında %7-69 oranında görülür⁶. Kostakondrit bu grubun ilk sıralarında yer alır. Spor yapma, kasların aşırı kullanımı, travma da bu grupta yer alır. Texidor twinge ya da diğer adıyla prekordial catch sendromu genellikle istirahatte görülen, sol parasternal alanda lokalize edilen keskin, şiddetli bir ağrıya birliktedir. Hastalar ağrıyı azaltmak için dik otururlar. Bu nedenle pozisyonel olduğu düşünülür, fizik muayeneleri normaldir⁷. Tietze sendromu, kostakondral eklem enfeksiyonudur. Özellikle adölesan dönem kızlarda solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte görülür. Öksürükle birlikte kostakondral bölgede ağrı hissedilir⁸.

Kaburga kayması ise gövde fleksiyonda iken ağır kaldırma ile ortaya çıkabilen, sternuma yapışmayan 8-9-10. kostaların travmasıyla ortaya çıkan kas iskelet sistemine ait göğüs ağrısı nedenlerinden birisidir⁹.

Tablo 1: Göğüs Ağrısı Nedenleri

NON KARDİYAK NEDENLER	
KARDİYAK NEDENLER	Kas iskelet sistemi hastalıkları Göğüs duvarına travma Kosta fraktürü Kayan kosta sendromu Kostokondrit Perikardiyal catch sendromu
	Solunum sistemi hastalıkları Ciddi ÜSYE Astm Pnömoni Pnömotoraks/Pnömomediastinum Pulmoner emboli
Koroner arter hastalığı-iskemi/enfarkt Koroner arter anormalliği Kawasaki hastalığı (koroner arterit) Diabetes mellitus Hiperlipidemi Kokain kullanımı	Pisikolojik bozukluklar Strese bağlı ağrı Hiperventilasyon Konversiyon Depresyon
Aritmiler Supraventriküler taşikardi Ventriküler taşikardi	Gastrointestinal rahatsızlıklar GÖRH Ülser İlaça bağlı özafajit Özafagusta yabancı cisim Hiatal herni
Yapısal kalp anormallikleri Hipertrofik kardiyomyopati Ciddi pulmoner stenoz Aort kapak stenozu Mitral kapak prolapsusu	Diğer Orak hücreli anemi Abdominal aort anevrizması (Marfan) Plevral efüzyon (Kollojen Doku Hast.) Herpes Zoster
İnfeksiyonlar Perikardit Myokardit	

Solunum sistemiyle ilgili nedenler: Bu grubun en önde gelen nedeni astımdır. Egzersiz sonrası göğüs ağrısı, hışıltı ve solunum sıkıntısı olur^{10,11}. Ateşle birlikte olan göğüs ağrısında pnömoni ve plörezi akla gelirken, özellikle ani solunum sıkıntısıyla ortaya çıkan göğüs ağrısında sebep pnömotoraks olabilir. Yine pulmoner emboli ve özellikle küçük yaş grubu hastalarda yabancı cisim aspirasyonunda ani başlangıçlı göğüs ağrısı nedenleri arasındadır¹².

Gastrointestinal sisteme ait nedenler: Gastroözefageal reflü, çocuklarda göğüs ağrısı nedenlerindedir¹³. Yanıcı tarzda ağrı epigastrik ve substernal bölgede hissedilir. Yemekle ilişkilidir, yataarken daha belirgindir ve disfaji eşlik edebilir. Fizik muayenede epigastrik bölgede hassasiyet vardır. Daha az görülmele birlikte hiatal herni, kolesistit, pankreatit de çocuklarda

diğer GIS nedenli göğüs ağrısı sebepleri arasında sayılabilir.

Psikojenik nedenler: Özellikle adölesan kızlarda değişken karakterde, belirsiz, uzun süreli ağrılar görülür. Öncesinde, arkadaşları tarafından kabul görmeme, okul başarısızlığı, aile içi ayrılıklar, cinsel taciz öyküsü gibi sosyal nedenler olabilir. Baş ağrısı ve karın ağrısı, göğüs ağrısına eşlik edebilir. Panik bozukluk, hiperventilasyon sendromu ve depresyon bu hastalarda sık olarak saptanır. Fizik muayeneleri normaldir⁴.

Diğer non-kardiak göğüs ağrıları arasında, orak hücreli aneminin vazookluziv krizi, telarş ya da jinekomastrinin mastalji, herpes zosterin neden olduğu zona, coxackie virüs gibi enfeksiyöz ajanların neden olduğu plörodinya da sayılabilir.

Kardiak nedenler korkulduğunun aksine çocuklarda daha az sıklıktadır. Ağrıya eşlik eden solunum sıkıntısı, fenalık hissi, bayılma, terleme, solukluk, bulantı gibi yakınmalar görülebilir. Fizik muayenede üfürüm, taşikardi, galo ritmi saptanabilir. Kardiyak nedenleri iskemik, enflamatuar ve aritmik nedenler olarak gruplayabiliriz¹⁴.

İskemik nedenler: Aort stenozu, hipertrofik kardiyomyopati, pulmoner stenoz gibi ciddi çıkım yolu darlıkları sayılabilir. Edinsel ya da konjenital koroner anomaliler, aort anevrizması, aort diseksiyonu, kokain kullanımı da iskemik nedenler arasındadır¹⁴.

Enflamatuar nedenler: Perikardit bu grubun sık görülenlerindendir. Keskin bıçak saplanır tarzda, öne eğilmekle azalan göğüs ağrısına neden olur. Yine myokardit, kawasaki hastalığı, post perikardiyektomi sendromu da enflamatuar nedenli kalp kaynaklı göğüs ağrıları arasındadır^{15,16}.

Aritmik nedenler: Çarpıntının neden olduğu güçlü kalp atışları göğüs ağrısı zannedilebilir. Sürekli taşikardik durum sekonder myokard iskemisine, dolayısıyla göğüs ağrısına neden olabilir. Baş dönmesi bu durumlara eşlik edebilir¹⁷.

Diğer kardiak nedenler arasında sayılabilecek sık bir durum da mitral valv prolapsusudur. Çocukluk çağında %2-5 sıklıktadır, yaşla birlikte prevelansı artar, özellikle adölesan kızlarda görülür. Ailede benzer vakalar vardır. Papiller kasların gerilmesine

bağlı apekte lokalize belirsiz bir ağrıya neden olabilir. Selim seyirlidir ve sıklıkla tedavi gerektirmez.

AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda ayrıntılı öykü ve ağrıya neden olabilecek organ ve sistemlerin tam muayenesi çok önemlidir. Ailede erken yaşta ölüm varlığı hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, ailesel hiperkolesterolemi, uzun QT sendromu, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomyopatisi gibi ailesel kalp hastaklarını düşündürür. Ağrının karakteri, şiddeti ve yeri hakkında ayrıntılı bilgi alınmalıdır. Ağrının eforla, beslenme ya da travma ile ilgisi olup olmadığı dikkatlice araştırılmalıdır. Göğüs ağrısının ne kadar süredir olduğu bize ciddiyetini saptamada yardımcı olur. İki günden daha kısa süredir olan bir ağrı bizi organik nedene yönlendirirken, uzun süreli ağrılarda ciddi organik bir neden düşünülmez. Eşlik eden yakınmalar nedene yönelik bize yol gösterici olabilir. Ateş, öksürük, nefes almada zorluk gibi eşlik eden yakınmalar solunum sistemine ait nedenleri; kusma ve yemekle ilişki yakınmalar gastrointestinal sisteme ait nedenleri, yakın zamanda spor yapma, ağır kaldırma, aktivite, pozisyon ve nefes almakla artan ağrı kas iskelet sistemini ilgilendiren nedenleri, eforla gelen, istirahatle rahatlayan, çarpıntı, baş dönmesi veya bayılma gibi yakınmaların eşlik ettiği, yaygın sıkıştırma tarzında olan ağrı kardiyak nedenleri düşündürür. Özellikle adölesan grupta psikojenik nedeni saptamak için aile içinde ve sosyal çevresi ile olan ilişkileri hakkında dikkatli sorgulama yapmak gereklidir¹⁸.

Etyolojiyi saptamada tam bir fizik muayene çok önemlidir. Öncelikle vital bulgular değerlendirilmelidir. Kan basıncı ölçümü mutlaka yapılmalıdır. İnspeksiyonda travma izinin varlığı dikkatlice araştırılmalıdır. Palpasyonla ağrıya neden olan yerler lokalize edilebilir. Tüm çocuklarda simetrik meme muayenesi unutulmamalıdır. Oskültasyonda işitilen patolojik solunum sesleri ya da kardiyak ek ses ve üfürümler bize tanıda yardımcı olur.

Taniya yaklaşımda temel amacımız kardiyak nedenleri dışlamaktır. Ailede açıklanamayan ani genç yaşta (< 35 yaş) ölümlerin olduğu, geçirilmiş kawasaki hastalığı veya ilaç bağımlılığı olan, ateşin eşlik ettiği, egzersiz, çarpıntı, baş dönmesi veya senkopla birlikte olan, uykudan uyandıran, günlük aktiviteyi bozan, sırta, çeneye, sol omuza yayılan angina benzeri ağrı-

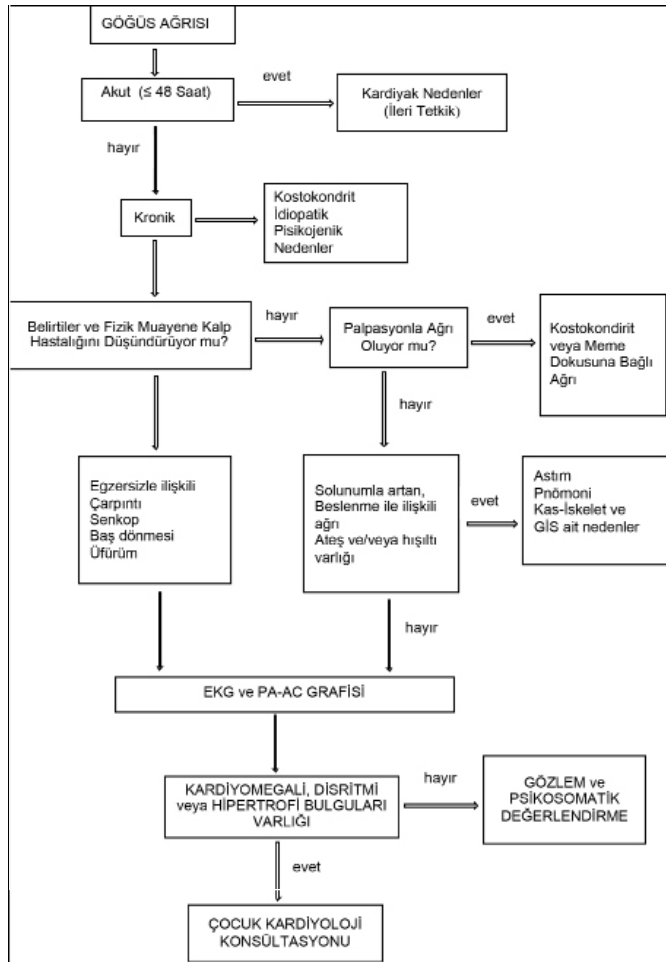
larda ön planda kardiyak nedenler düşünülmelidir (Tablo 2).

Tablo 2. Kardiyak nedenleri düşündürülen bulgular

Egzersiz, çarpıntı, baş dönmesi veya senkop ile birlikte olan ağrı
Solunum sıkıntısı varlığı
Günlük aktiviteyi bozan, uykudan uyandıran ağrı
Sirta, çeneye, sol omza veya kola yayılan ağrı
Ateşin eşlik ettiği ağrı
Protrombotik durum varlığı
Geçirilmiş Kawasaki hastalığı
İlaç bağımlılığı
Ailede genç yaşta, ani, açıklanamayan ölüm öyküsü
Anormal fizik muayene bulgusu varlığı

Göğüs ağrısıyla başvuran olgularda tanıya yaklaşımda yardımcı olması amacıyla oluşturulmuş basit algoritma örneğinden faydalanmak da mümkündür (Tablo 3).

Tablo 3. Göğüs ağrısı olan çocuklara yaklaşım algoritması (18)



Sonuç olarak; çocuklarda kardiyak nedenli göğüs ağrıları nadir görülmektedir. Dikkatle detaylı alınan bir öykü ile desteklenen fizik muayene ve EKG' sinde anormal bulgusu olmayan hastalarda kardiyak nedenler büyük olasılıkla dışlanabilmektedir. Akut başlangıçlı, egzersizle ilişkili, senkop ya da baş dönmesi eşlik eden, veya pozitif aile öyküsü olan olgularda kardiyak nedenler ön planda düşünülerek ileri tetkik amaçlı çocuk kardiyoloji bölümüne yönlendirilmesi uygundur. Ancak bunlardan herhangi birinin olmadığı, fizik muayenesi, EKG' si ya da göğüs grafisinde herhangi bir patoloji saptanmayan olguların ise ekokardiyografi ve egzersiz testi gibi daha ileri tetkiklerin yapılması amacıyla çocuk kardiyolojisine gönderilmesi hasta ve ailesinde gereksiz endişeye ve aşırı maliyete neden olmaktan öteye geçmeyecektir.

Kaynaklar

1. Bernstein D. Evaluation of the Cardiovascular System. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF (eds) , Nelson Textbook of Pediatrics. 20 st ed. Philadelphia USA, Elsevier, Inc; 2016. p. 2612-2170.
2. Park MK. Chest pain. In: Myung K. Park (eds.), Park's Pediatric Cardiology for Practitioners. 6 st ed. Philadelphia USA, Saunders, Inc; 2014. p. 38-40.
3. Lipsitz JD, Warner CM, Apfel H, et al. Anxiety and depressive symptoms and anxiety sensitivity in youngsters with noncardiac chest pain and benign heart murmurs. *J Pediatric Psychology* 2004;29:607-12.
4. Selbst SM, Ruddy R, Clark BJ. Chest pain in children: follow-up of patients previously reported. *Clin Pediatr* 1990;29:374-7.
5. Friedman KG, Kane DA, Rathod RH, et al. Management of pediatric chest pain using a standardized assessment and management plan. *Pediatrics* 2011;128: 239-245.
6. Thull-Freedman J. Evaluation of chest pain in the pediatric patient. *Med Clin North Am.* 2010;94:327-47.
7. Gumbiner CH. Precordial catch syndrome. *South Med J* 2003;96:38-41.
8. Ayloo A, Cvengros T, Marella S. Evaluation and treatment of musculoskeletal chest pain. *Primary Care:Clinics in Office Practice* 2013;40:863-87.
9. Porter GE. Slipping rib syndrome: an infrequently recognized entity in children: a report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 1985;76:810-3.
10. Wiens L, Sabath R, Ewing L, Gowdamarajan T, Portnoy J, Scagliotti D. Chest pain in otherwise healthy children and adolescents is frequently caused by exercise-induced asthma. *Pediatrics* 1992;90:350-3.
11. Himes BE, Kohane IS, Ramoni MF, Weiss ST. Characterization of pants who suffer asthma exacerbation using data extracted from electronic medical records. *AMIA Annual Symposium Proceedings*; 2008.
12. Gastesi LM, Fernandez LA, Mintegi RS, Vazquez RM, Benito FJ. Chest pain in pediatric emergency departments: a usually benign process. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:234-8.
13. Sabri MR, Ghavanini M, Haghghat M, Imanieh MH. Chest pain in children and adolescents: epigastric tenderness as a guide to reduce unnecessary work-up. *Pediatr Cardiol* 2003;24:3-5.
14. Kane DA, Fulton DR, Saleeb S, Zhou J, Lock JE, Geggel RL. Needles in hay: chest pain as the presenting symptom in children with serious underlying cardiac pathology. *Congenit Heart Dis.* 2010;5:366-373.
15. Spodick DH. Myopericarditis/perimyocarditis. In: *The Pericardium. A Comprehensive Textbook.* Marcel Dekker, Inc. NY, USA. 1997;3:114-125.
16. Brown JL, Hirsh DA, Mahle WT. Use of troponin as a screen for chest pain in the pediatric emergency department. *Pediatr Cardiol* 2012;33: 337-342.
17. Selbst SM. Approach to the child with chest pain. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:1221-1234.
18. Surendranath R. Veeram Reddy, Harinder R. Singh. Chest Pain in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review.* 2010;31:1-9.



Çinko Eksikliğinin Alerjik Hastalılardaki Rolü

Role of Zinc Deficiency in Allergic Diseases

Öner Özdemir¹, Gülin Tabanlı²

¹Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, Sakarya

²Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

Öz

Çinko organizma için esansiyel olup vücutta en bol bulunan ikinci eser elementtir. Hücrelerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü için kritik bir role sahiptir. Ciddi çinko eksikliğinde büyüme geriliği, hipogonadizm, cilt hastalıkları, tat ve koku bozuklukları, bağışıklık sisteminde bozukluk, nöronal ve sensoral bozukluklar gibi birçok patolojiler ortaya çıkabilir. Günümüzde çinko eksikliği tüm dünyada yaygın bir sorun olarak bilinmektedir. Bu derlemede çinko eksikliğinin insan sağlığı üzerindeki ciddi etkileri ve alerjik hastalıklar ile ilişkisi anlatılmaktadır. (Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):267-274)

Keywords Çinko eksikliği, alerjik hastalıklar, insan.

Abstract

Zinc is an essential for the organism, is the second most abundant trace element in the body. It is critical for the structural and functional integrity of cells. Many pathologies may occur in severe zinc deficiency including growth retardation, hypogonadism, skin diseases, impaired taste and smell, immune system disorders, neuronal and sensorial disorders. Nowadays zinc deficiency is widely recognized as a problem all over the world. In this review, zinc deficiency is explained to the serious effects on human health and the relation with allergic diseases. (Sakarya Med J 2016, 6(4):267-274).

Anahtar Kelimeler Zinc deficiency, allergic diseases, human.

GİRİŞ

Tarihçesi

Çinko'nun tarihçesine bakıldığında, antik çağlardan beri bilinen ancak üretimi ve kullanılması tam anlaşılamamış bir elementtir. Bağlı halinin ilk keşfi IV. yüzyılda gerçekleşmiş olup; metalik halinin keşfi ise XIII. yüzyılda gerçekleşmiştir. Çinko'nun organizmadaki yeri ve özellikle büyüme için gerekliliği 1869 yılında Aspergillus Niger isimli ekme mantarında Raulin tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Keilin ve Mann tarafından 1940 yılında karbonik anhidrazın çinko içeren bir metallo-enzim olduğu gösterilmiştir. Prasad 1958 yılında cücelik, hipogonadizm, hepatosplenomegali, kuru cilt ve demir eksikliği anemisi olan bir hastada çinko eksikliği olduğunu göstermiştir.¹ Miller ve ark. tarafından 1962 yılında çinkonun gereksinimi tanımlanmıştır. Barnes ve Moynahan tarafından 1973 yılında ise akrodermatitis enteropatikanın çinko replasmanı ile düzeldiği bildirilmiştir. Amerikan Ulusal Bilimler Akademisinde 1974 yılında çinkonun esansiyel bir besin maddesi olduğu gösterilmiş ve total parenteral nutrisyon sıvılarında eklenmesinin zorunlu olduğu belirtilmiştir.²

Vücuttaki işlevleri

Çinko iki değerlikli bir katyon olup; tüm canlılar için esansiyeldir. Vücutta en bol bulunan ikinci eser elementtir ve toplamda 1.5-2.5 gr bulunur. Tüm organ, doku ve vücut sıvılarında bulunmaktadır. Hücrelerin büyüme ve replikasyonu için gerekli esansiyel bir elementtir. İnsan organizmasında 2.000'den fazla transkripsiyon faktörünün ve 300'den fazla metallo-enziminin yapısında bulunduğu için eksikliği bu enzimlerin işlevini aksatmaktadır (Tablo 1).

Protein, nükleik asit metabolizmasının düzenlenmesinde ve gen transkripsiyonunda önemli bir rol oynamakla birlikte biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Makrofaj ve nötrofil işlevlerini, doğal öldürücü hücre fonksiyonlarını, kompleman aktivitesini koruyarak ve TNF-alfa ile IL-6 üretimini aktive ederek sağlıklı bir immüno-lojik sistemi destekler. Nitrik oksit gibi enflamatuvar mediyatörlerin üretimini azaltır. En önemli oksidatif hücre hasarlarından biri olan membran lipidlerinin oksidasyonu içinde çinko bulunan glutatyon peroksidaz, NADPH oksidaz ve Cu/Zn SOD (superoksit dismutaz) ile engellenir. Çinko'nun antioksidan olması ve peroksizom proliferatör reseptörünün bir komponenti

olması nedeniyle eksikliği endotelial hücre aktivasyonuna da zarar verir.

Tablo 1. Yapısında çinko bulunan bazı metallo-enzimler ve yer aldıkları reaksiyonlar

METALLO-ENZİMLER	YER ALDIĞI REAKSİYONLAR
DNA polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
RNA polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
Timidin kinaz	Nükleik asit ve protein sentezi
Karbonik anhidraz	CO ₂ ve HCO ₃ metabolizması
Glutamat dehidrogenaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Ornitin transkarbomilaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Delta amino levulinik asit dehidratraz	Porfirin sentezi
Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz	Glikoliz ve glukoneogenez
Laktat dehidrogenaz	Glikoliz
Karboksipeptidaz	Protein sindirimi, folat absorpsiyonu
Amino peptidaz	Protein sindirimi, folat absorpsiyonu
Superoksit dismutaz	Superoksitlerin O ₂ ve H ₂ O ₂ ' ye dönüşümü
Alkol ve retinol dehidrogenaz	Alkol-retinaldehit dönüşümü

Büyüme-gelişme, insülin salınımı, görme, doku tamir ve onarımı, yara iyileşmesi, immun sistemin çalıştırılması, T-hücre sitokin üretimi ve nörotransmisyon gibi birçok görevi bulunmaktadır. Aynı zamanda antioksidan özelliği olması nedeniyle UV kaynaklı hasarı önler ve malignite insidansını azaltır. 5-alfa-redüktaz aktivitesini modülasyonunda rol oynayarak anti-androjenik aktiviteye sahiptir. Solunum epitelinde toksin ve enflamatuvar mediyatörlere karşı sitoprotektif olarak görev yapmakta ve solunum epitelinin korunmasında önemli rol oynamaktadır. Vücutta çinko homeostazında bozukluk olması halinde büyüme geriliği, immünyetmezlik, hipogonadizm, nöronal ve sensöryal bozukluklar gibi çok sayıda patolojiler ortaya çıkabilir (Tablo 2).

Çinko Kaynakları ve Emilimi

Çinko birçok besinde bulunmakla birlikte ana kaynağı özellikle deniz ürünleri ve kırmızı ettir.³ Beyaz etin çinko içeriği kırmızı etten daha düşüktür. Sebzelerden yeşil yapraklı olanların-

da yüksek seviyede çinko bulunurken meyvelerden özellikle incirin çinko içeriği yüksektir (Tablo 3). Hayvansal kaynaklı çinkonun biyoyararlanımı daha yüksektir. Diyetin çinko içeriği büyük oranda protein içeriğine bağlı olarak değişmektedir. Diyetteki aşırı kalsiyum, fosfat, bakır, oksalat ve kalay çinko emilimini azaltır. EDTA ve askorbik asit de çinko emilimini azaltır. D vitamini ise çinko emilimini hem artırır hem de kemiklere geçişini artırır.² Emilim %60 duodenumdan, %30 ileumdan, %10 mide-jejunumdan gerçekleşir. Emildikten sonra enterositi geçerek plazmaya verilir.

Tablo 2. Çinko eksikliğine bağlı klinik bulgular

Alopesi	Hipogonadizm
Anoreksiya	İmmun yetersizlik
Ateş	Karın ağrısı
Baş dönmesi	Konsantrasyon bozukluğu
Blefarit	Kornea'da opasiteler
Büyüme geriliği	Nistagmus
Depresyon	Paronişi
Dermatit	Pika
Diyare	Sinirlilik
Gece körlüğü	Stomatit
Gecikmiş yara iyileşmesi	Tremor
Glossit	

Tablo 3. Çinkodan zengin besinler

Çinkodan Zengin Besinler(100 gr)	Çinko
Deniz Ürünleri(İstiridye)	78.6 mg
Kırmızı Et	12.3 mg
Kabak çekirdeği	10.3 mg
Kakao ve çikolata	6.8 mg
Fıstık	5.6 mg
Tavuk	5 mg
Nohut	1,5 mg
Mantar	0.9 mg
Ispanak	0.8 mg

Vücutta Çinko Düzeyi

Plazmada da ana taşıyıcısı albümindir. Ateş, proteinden fakir beslenme, hipoalbuminemi, enfeksiyon, enflamasyon, stres, gebelik ve steroid kullanımı plazma çinko düzeyini düşürür. Saç çinko düzeyi kepek şampuanı kullananlarda ve sigara içenlerde artar. Yaş, cinsiyet, etnisite, saç rengi, diyet ve ste-

roid kullanımından etkilenir. Ağız bakım ürünleri balgamdaki çinko düzeyini etkiler.

Vücutta en çok kemikte bulunur. Total çinkonun %1'inden azı kanda bulunmaktadır. Kandaki çinkonun da %80'i eritrositlerde bulunur. Çinko düzeyini gösteren duyarlı bir gösterge bulunmamaktadır. Günümüzde plazma, serum, kan hücreleri, saç ve idrar çinko miktarı ölçülerek vücut çinko düzeyine bakılmaktadır. Eritrosit çinko düzeyi de optimal olmayan bir indikatör olmasına rağmen diğer faktörlerden daha az etkilendiğinden yetmezliği tespitinde üstündür. Hücresel + 2 değerlikli çinko durumunun değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan labil çinko (Zinquin) havayolu epiteli, membranlı organel ve sekretuar organlarda bulunur.

Çinko Eksikliğinin Değişik Nedenleri

Çinko eksikliği en sık hamilelik, prematürite, büyümenin hızlı olduğu dönemler ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerin yanısıra malabsorbsiyon, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği, orak hücreli hastalığı, alkol kullanımı, malignite, debilizan hastalıklar ve uzun süreli parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de olabilir (Tablo 4).^{4,5}

Aynı zamanda işlenmiş gıda, soya bazlı katkı maddeleri, düşük çinkolu topraktan elde edilen gıdalardan beslenme durumunda da görülebilir. Orta Anadolu çocuklarında çinko eksikliği prevalansı %4 iken, Türkiye'de %16-20 oranında görülür.^{6,7}

Akrodermatitis enteropatika, çinko metabolizmasının konjenital defekt sonucu oluşan tek kalıtsal hastalığıdır ve 1/500.000 oranında görülmektedir.

Alerjik Hastalık – Serum Çinko Düzeyi İlişkisi

Literatürde alerjik hastalıklar ve çinko düzeyi arasında ilişki olup olmadığını göstermek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Ancak yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu farklılıklar hasta sayıları, çalışılan metotların farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Hangyang Üniversitesi Hastanesi'nde 58 atopik dermatitli (AD) ve 43 sağlam olguyu içeren bir çalışmada alerjik çocukların %35'inde saç çinko düzeyi düşük bulunmuştur.⁸ David ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise AD'lilerde serum, plazma

ve eritrosit çinko düzeyi düşük olduğu saptanmıştır.⁹ Hışıltılı çocuklarda ise serum ve saç çinko düzeylerinde düşüklük gösterilmiştir.¹⁰

Tablo 4.Çinko eksikliğinin nedenleri:

Primer Eksiklikler
Alımın azalması: Kötü beslenme Çinkodan fakir sıvılarla total parenteral beslenme Deneyisel çinko eksikliği
Sekonder Eksiklikler
Emilimin Azalması: Malabsorpsiyon sendromları (Çölyak hastalığı, kısa barsak sendromu) Diyetteki yüksek fitat ve lif Diyetteki fazla EDTA Geofaji(Toprak yeme) Akrodermatitis enteropatika
Atılımın Artması: Barsak parazitleri Protein kaybı ile olan enteropati Nefrotik Sendrom Viral hepatit, alkol sirozu, alkolizm Hemolitik Anemiler (orak hücreli anemi, talasemi) Yanık EDTA, Penisilamin tedavisi Tiyazid grubu diüretikler Eksfoliyatif dermatozlar Hemodiyaliz
Kullanımın Bozulması : Protein eksikliği Metallotionin defekti
Gereksinimin Artması: Gebelik Laktasyon Preterm Neoplastik hastalıklar Psöriyazis Akne Yanıklar ve ameliyat sonrası reepitelizasyon

Astımlı hastalarda yapılan çalışmalar ise birbirleriyle çelişkilidir. Bu çalışmaların bir kısmında hastaların serum, plazma ve

/veya saç çinko düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmışken diğerlerinde normal serum veya plazma çinko düzeyi olduğu gösterilmiştir.^{8,11-13,14-16} Türkiye'den bildirilen bir çalışmada da çinko düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁷

Çinko'nun dört haftalık hafif nutrisyonel eksikliğinin immün sistem üzerinde Th1 yetmezliğine, IFN-alfa ve IL-2 düşüklüğüne yol açtığı gösterilmiştir.¹⁸ Düşük çinkolu diyetle beslenenlerde atopide artış olduğu gözlenmiştir.¹⁹ Yapılan bir çalışmada gebelikte düşük çinko düzeyi, çocukta 5 yaş ve altında hışıltı ve astım riskini arttırdığı gösterilirken²⁰, 2006 yılında 1290 çocukta yapılan başka bir çalışmada ie gebelikte düşük vitamin E, vitamin D ve çinko ile beslenme sonucunda 2 yıllık ta-kipte çocuklarda egzama riskinin artmadığı gösterilmiştir.^{21,22}

Fare / sıçanda çinko eksikliği ve alerji gelişimine etkisi

Fare ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda; gebe sıçanda çinko eksikliğinin fetusta akciğer ve alveoler duktuslarda küçüklüğe neden olduğu gösterilmiştir.²³ Hayvan modelinde çinkodan eksik diyetle beslenen farelerde AD benzeri cilt lezyonu meydana gelmiştir.²⁴ Çinkodan eksik beslenen farelerde alerjik kontakt dermatit riskinde azalma görülürken irritan kontakt dermatit riskinde ise artış görülmektedir.²⁴

Çinko Düzeyi Ve Atopik Dermatit

AD ve çinko ilişkisi üzerinde uzun yıllardır durulmaktadır ve yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Aynı kişiler tarafından yapılan çalışmalarda bile 6 yıl ara ile farklı sonuçlar bildirilmiştir. David ve ark. tarafından 1984 yılında yapılan 144 kişilik bir çalışmada AD'li çocuklarda çinko düzeyi düşük olduğu gösterilmişken yine aynı kişilerin 1990 yılında yaptıkları çalışmada ise çinko düzeyi ile egzama arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir.^{9,25} Ülkemizde ise Toyran ve ark. 92 AD'li ve 70 sağlam olguyu içeren çalışmalarında eritrosit çinko düzeylerine bakmışlar ve eritrosit çinko düzeyini AD'lilerde kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır.²⁶

Bazı çalışmalarda ise hem serum hem de saç çinko düzeylerine bakılmıştır. Khoyl ve ark. tarafından 18 AD'li ve 22 astımlı olguda yapılan çalışmada hem saç hem de serum çinko düzeyinde kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır.¹¹ Di Toro ve ark'nın yaptığı 22 astımlı 21 egzamalı çocuk ile 19 sağlıklı çocuğu içeren çalışmada ise hem serum hem de saç

çinko düzeylerine bakılmıştır. Serum çinko düzeylerinde farklılık gözlenmezken saç çinko düzeyi atopik çocuklarda düşük seviyede bulunmuştur.⁸

David ve ark.nın tarafından yapılan çalışmada 134 AD'li ve 112 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış olup serum çinko düzeyleri arasında fark bulunmamıştır.²⁵ Kreft ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 97 AD'li çocuk ile 22 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış ve serum çinko düzeyleri arasında yine fark saptanmamıştır.²⁷

Çinko destek tedavisinin de AD'li olgularda farklı sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir. Ewing ve ark. tarafından yapılan 8 haftalık oral çinko sülfat tedavisini içeren çalışmada kaşıntı semptom skorunda değişiklik olmadığı bildirilmiştir.²⁸ Kim ve ark. ise AD'li çocuk hastaların saç çinko düzeylerine bakmışlar ve sonrasında 2 gruba ayırmışlardır. Bir gruba çinko içeren diyet verirken diğer gruba çinko içermeyen diyet vermişlerdir ve çinko destekli beslenen hastalara saç çinko düzeylerinin yükseldiğini ve egzama şiddeti değerlendirme indeksi (SCORAD) ile kaşıntı için görsel analog skalalarında belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir.²⁹

Çinko Takviyesi'nin Atopik Dermatit Tedavisinde Rolü

AD'li 1-16 yaş arasındaki 50 hastaya 8 hafta boyunca oral çinko sülfat (185 mg/gün) kullanılmış ve hastalık şiddetinde değişme gözlenmemiştir.²⁸ Ağır metal şelasyon tedavisinin egzamada rolü Hong Kong'da çok tartışılmış olup ağır metal düzeylerindeki düşüklüğün hastalık şiddeti, yaşam kalitesi ve atopi ile anlamlı korelasyonlara sahip olduğu gösterilmiştir.³⁰ Yapılan bir çalışmada çinko takviyesinin tedavide rolü olmadığı gösterilirken 19 AD'li hastada yapılan bir başka çalışmada ise çinko takviyesi, vitamin E, omega-3 ve omega-6 PUFA ile beraber kullanıldığında SCORAD indeksi 16 hafta içinde azaldığı gösterilmiştir.^{30,31}

Çinko Düzeyi Ve Solunum Yolu Hastalıkları

Çinko solunum yolu epitelinin korunmasında da önemli rol oynamaktadır. Pnömoninin oluşmasında hücrel antioksidanlar ve oksidan mekanizmalar arasındaki dengesizliğin rolü bilinmektedir. Bu dengesizlikte süperoksit anyonlarını detoksifiye etmekle görevli olan çinko-bakır süperoksit dismutaz sorumlu gösterilir.³² Yapılan bir çalışmada çinkonun solunum yolu epitelinde olduğu gibi toksin ve enflamatuar medyatörlere karşı

da sitoprotektif bir ajan olduğu gösterilmiştir.³²

Schwartz ve ark. yaptıkları çalışmada, hışıltı ile serum çinko/bakır oranı arasında negatif ilişki bulunmuştur.³³ Soutar ve ark. ise alerjik hastalıklar ve diyetteki antioksidanlarla ilgili yaptıkları çalışmalarda, çinko eksikliğinde atopi varlığının arttığı, bronşiyal reaktivite ve alerjik semptomların belirginleştiğini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir.¹⁹

Astımlı hastalarda solunum yolu epitelini apoptozis sonucunda bazal membranın enflamatuar hücrelerinden salgılanan toksik maddelere daha açık hale gelir ve bunun sonucunda enflamasyon başlar ve onarımı gecikir.³⁴ Yapılan çalışmalarda çinko eksikliğinin DNA fragmentasyonunu stimüle ederek epitel hücrelerinin apoptozisini artırdığı görülmüştür. Çinko aktif kaspaz-3 yıkımını engeller ve böylece apoptozisi bloke eder. Çinko suplemantasyonu ile hücre apoptoza karşı daha dirençli hale gelir. Astımlı kişilerin bronş biyopsilerinde epitel ve submukozada apoptotik protein olan kaspaz-3'ün arttığı gösterilmiştir. Astım hastalarında aşırı stres durumunda plazmadaki çinkonun karaciğere dönmesi nedeniyle de çinko eksikliği görülmektedir.³⁵ Çinkonun mast hücreleri, eozinofiller, natural killer, granülosit ve fagositlerin aktivasyonunda zorunlu element olması nedeniyle enflamatuar hastalıklarda ihtiyacı artar.³⁶

Fare-sıçanda görülen çinko eksikliği ve solunum yolu hastalıkları

Hafif çinko eksikliği ve çinko sınırlı diyetle beslenen OVA-duyarlı (ovalbumin ile duyarlaştırılmış astım modeli) farelerde havayolunda enflamasyon ve epitelyal hücrelerde apoptozda artış olduğu gösterilmiştir. Havayolunda eozinofil sayısı iki katına çıkmışken epitelyal apoptoz üç katına çıkmıştır.³⁷ Çinko eksikliği olan farelerin havayollarında oksidatif stres artmıştır.³⁸ Ayrıca bronko-alveolar lavaj 'da eotaksin ve monosit kemoattractan protein-1 de artış olduğu saptanmıştır.³⁹

Çinko eksikliği ve tekrarlayan hışıltı

Tekrarlayan hışıltılı hastalarda yapılan çalışmalarda çoğunlukla çinko düzeyleri düşük olarak izlenmiştir. Tahan ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 34 tekrarlayan hışıltılı hastanın, 14 sağlıklı çocuğun çinko düzeylerine göre, saç çinko düzeyleri düşük bulunmuştur.¹⁰

Yapılan bir çalışmada 1- 6 yaş arasındaki 100 tekrarlayan hışıltılı (≥ 3) çocukta serum çinko düşük bulunmuştur. Düşük serum çinko düzeyinin akut solunum yolu enfeksiyonu ve hışıltı atak sayısı ile korele olduğu gösterilmiştir.⁴⁰

Razi ve ark. tarafından yapılan çalışmada 65 tekrarlayan hışıltılı hasta ve sağlıklı çocukların saç çinko düzeyleri karşılaştırılmış olup hışıltılı çocukların saç çinko düzeyleri düşük bulunmuştur. Yine son 6 aydaki tekrarlayan hışıltı ve akut solunum yolu enfeksiyonu sıklığı ile saç çinko düzeyi arasında ters orantı olduğu bulunmuştur.⁴¹

Çinko eksikliği ve astım

Çalışmaların sonuçları farklılık göstermekle beraber 67 astımlı çocukta eritrosit çinko düzeyi ve serum çinko düzeyleri ile astım şiddeti ve kontrolü arasında ilişki olmadığı saptanmıştır.⁷ Hatta erişkin astımlı hastalarda yapılmış olan bir çalışmada serum çinko düzeyi sağlıklı kişilerde düşük bulunmuştur.¹⁷ Başka bir çalışmada ise 114 yaşlı astımlı da astım şiddeti ve FEV1 değeri labil balgam çinko düzeyi ile korele bulunmuştur.⁴²

El Khoyl ve ark. tarafından yapılan 22 astımlı hasta ve 20 kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada saç ve serum çinko düzeyleri düşük bulunmuştur.¹¹ Yapılan bazı çalışmalarda ise astımlı hastaların çinko düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir. 42 astımlı ve 30 sağlıklı çocuğun dâhil edildiği çalışmada plazma çinko düzeyleri kontrole göre farklı bulunmamıştır.¹⁶

19 allerjik, 17 non-allerjik astımlı hastanın plazma çinko düzeyleri sağlıklı çocuklarla aynı bulunmuşken⁴³ yapılan bir diğer çalışmada da 118 astımlı ve 121 sağlıklı çocuğun çinko düzeyleri arasında farklılık saptanmamış olup hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.¹⁴ Çinko takviyesinin hışıltı persistansını azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir^{10,11} fakat astım gelişimini önleyici etkisinin zayıf olduğu gösterilen çalışmalar da mevcuttur.⁴⁴

Solunum Yolu Hastalıklarının Tedavisinde Çinko

Hışıltılı çocuklarda yapılan çalışmalarda çinko takviyesinin hışıltı sıklığını azalttığı gösterilmiştir.^{10,45-47} Yapılan bir diğer çalışmada da 22 astımlı 2-12 yaş arası çocuklarda çinko tak-

viyesinin atak şiddetini azalttığı gösterilmiştir.¹¹ Nurmatov ve ark. astımlı çocuklarda yaptığı çalışmada ise çinko takviyesinin önleyici etkisi zayıf bulunmuştur.⁴⁴

Çinko Düzeyleri Ve Diğer Alerjik Hastalıklar

Alerjik rinitli 22 hasta ve 36 kontrolden oluşan bir çalışmada; hasta ve kontrol grupları arasında çinko düzeylerinde ve başka bir çalışmada kronik idiyopatik ürtikerli 25 hastada, 36 sağlıklı kontrole göre, eritrosit çinko düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır.^{43,48} Besin allerjisi olan 1-36 ay arasında 134 çocukta, 36 sağlıklı kontrole göre, serum çinko düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur.⁴⁹ Alerjik kolitli çocuklardaki düşük çinko düzeyi bu hastaların düşük albümin düzeylerine ve/veya enflamatuvar süreçten dolayı antioksidan olan Zn tüketimine bağlı olabilir.⁵⁰

Çinko düzeylerinin diğer alerjik hastalıkların teşhis ve tedavisinde rolü net değildir.

SONUÇ

Tüm dünyada yaygın olarak görülen çinko eksikliğinde insan sağlığını ciddi şekilde etkileyen birçok hastalık görülebilmektedir. Günümüzde vücut çinko düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin duyarlılığı düşük olduğundan duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek bir belirtece ihtiyaç duyulmaktadır. Alerjik hastalıklar açısından bakıldığında öncelikle çinko eksikliğinin primer mi, sekonder mi olduğunun tespit edilmesi gereklidir. Bununla birlikte çinko eksikliğinin alerjik hastalıkların gelişimi için risk faktörü olup olmadığı, eksiklik tespit edilen hastalarda destek tedavisinin yararlı olup olmadığı soruları açık bir şekilde yanıtlanamamıştır. Bu nedenle çinko düzeyinin alerjik hastalıklar ile ilişkisi ve tedavideki yeri konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Prasad AS. Zinc deficiency. *BMJ*. 2003;326:409-410
- Halsted JA, Smith JC Jr, Irwin MI. A conspectus of research on zinc requirements of man. *J Nutr*. 1974;104:345-378.
- Spencer H, Osis D, Kramer L, and Norris C. Intake, excretion, retention of zinc in man. In Prasad AS, ed. *Trace Elements in Human Health and Disease*. New York: Academic Pres.1996;345-359
- Saner G. Mikroelementler (Çinko). Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici* 2002;1.Cilt, 3. Baskı. İstanbul: 174-175
- Saner G. Minarellerle İlgili Bozukluklar. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici* 2002;1.Cilt, 3. Baskı. İstanbul:227
- Kiliç I, Ozalp I, Coşkun T, Tokatlı A, Emre S, Saldamlı I, et al. The effect of zinc-supplemented bread consumption on school children with asymptomatic zinc deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998; 26:167-171.
- Arik Yılmaz E, Ozmen S, Bostancı I, Misirlioglu ED, Ertan U. Erythrocyte zinc levels in children with bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:1189-1193.
- Di Toro R, Galdo Capotorti G, Gialanella G, Miraglia del Giudice M, Moro R, Perrone L. Zinc and copper status of allergic children. *Acta Pediatr Scand* 1987; 76: 612-617.
- David TJ, Wells FE, Sharpe TC, Gibbs AC. Low serum zinc in children with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1984;111:597-601.
- Tahan F, Karakukcu C. Zinc status in infantile wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:630-634.
- el-Kholy MS, Gas Allah MA, el-Shimi S, el-Baz F, el-Tayeb H, Abdel-Hamid MS. Zinc and copper status in children with bronchial asthma and atopic dermatitis. *J Egypt Public Health Assoc*. 1990;65:657-668.
- Kadabova J, Mad'aric A., Podivinsky F., Gazdik F., Ginter E. Plasma zinc, copper and copper/zinc ratio in intrinsic asthma. *J Trace Elem. Med. Biol*. 1996;10, 50-53.
- Wood R, Sharp C, Gourmelon P, Le Guen B, Stradling GN, Taylor DM, et al. Decorporation treatment – medical overview. *Radiat Prot Dosimetry*. 2000;87:51-57.
- Picado C, Deulofeu R, Leonart R, Agusti M, Mullol J, Quinto L, et al. Dietary micronutrient/antioxidants and their relationship with bronchial asthma severity. *Allergy* 2001;56:43-49
- Anetor JI, Ajose OA, Ige O, Oyeleye AO, Ojo PO. Antioxidant status of adult Nigerian asthmatics: implications for prognosis. *Nutr Health*. 2003;17: 221-229.
- A. Kocuyigit, F. Armutcu, A. Gurel, B. Ermis Alterations in plasma essential trace elements selenium, manganese, zinc, copper, and iron concentrations and the possible role of these elements on oxidative status in patients with childhood asthma. *Biological Trace Element Research* 2004; 97:31-41.
- H Vural, Uzun K, Uz E, Koçuyigit A, Cigli A, Akyol O. Concentrations of copper, zinc and various elements in serum of patients with bronchial asthma, *J Trace Elem Med Biol* 2000;14:88-91.
- Zalewski PD, Truong-Tran AQ, Grosser D, Jayaram L, Murgia C, Ruffin RE. Zinc metabolism in airway epithelium and airway inflammation: basic mechanisms and clinical targets. *Pharmacol Ther*. 2005;105:127-149.
- Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax*. 1997;52:166-170.
- Peroni DG, Bonomo B, Casarotto S, Boner AL and Piacentini GL. How changes in nutrition have influenced the development of allergic diseases in childhood. *Italian J Pediatrics* 2012,38:22
- Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ngoc Ly, Tantisira K, Rich-Edwards JW, Camargo CA, JR, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2006;84: 903-911.
- Camargo CA. JR, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss S, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am.J.Clin.Nutr*. 2007;85: 788-795
- Vojnik C, Hurley LS. Abnormal prenatal lung development resulting from maternal zinc deficiency in rats *J Nutr* 1977; 107:862-872
- Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Nakamizo S, Ohta Y, Nakano H, et al. Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest*. 2012; 122:722-732.
- David TJ, Wells FE, Sharpe TC, Gibbs AC, Devlin J. Serum levels of trace metals in children with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1990;122:485-489
- Toyran M, Kaymak M, Vezir E, Harmacı K, Kaya A, Giniş T, et al. Trace element levels in children with atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:341-344.
- Kreft B, Wohlrab J, Fischer M, Uhlig H, Skölziger R, Marsch WC. Analysis of serum zinc level in patients with atopic dermatitis, psoriasis vulgaris and in probands with healthy skin. *Hautarzt*. 2000;51:931-934.
- Ewing CI, Gibbs AC, Ashcroft C, David TJ. Failure of oral zinc supplementation in atopic eczema. *Eur J. Clin Nutr*.1991;45:507-510.
- Kim JE, Yoo SR, Jeong MG, Ko JY, Ro YS. Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:558-562.
- Hon KL, Wang SS, Hung EC, Lam HS, Lui HH, Chow CM, et al. Serum levels of heavy metals in childhood eczema and skin diseases: friends or foes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:831-836.
- Eriksen BB, Kåre DL. Open trial of supplements of omega 3 and 6 fatty acids, vitamins and minerals in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:82-85.
- De Raeve HR, Thunnissen FBJM, Guo FH, Lewis M, Kavuru MS, Secic M, et al. Decreased Cu, Zn -SOD activity in asthmatic airway epithelium correction by inhaled corticosteroid in vivo. *Am J Physiol* 1997;272:148-154
- Schwartz J, Weiss ST. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. *The Second National Health and*



Kaynaklar

- Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol* 1990;132: 67-76
34. Laitinen LA, Heino M, Kava AT, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131:599-606
35. Benayoun L, Letuve S, Druilhe A, Boczkowski J, Dombret MC, Mechighel P, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human asthmatic airways: relationship with proliferation, apoptosis, and airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1487-1494.
36. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *J Sports Sci.* 2004;22:115-125
37. Zalewski PD. Zinc metabolism in the airway: basic mechanisms and drug targets. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:237-243.
38. Taylor CG, McCutcheon TL, Boermans HJ, DiSilvestro RA, Bray TM. Comparison of Zn and vitamin E for protection against hyperoxia-induced lung damage. *Free Radic Biol Med.* 1997;22:543-550.
39. Lu H, Xin Y, Tang Y, Shao G. Zinc suppressed the airway inflammation in asthmatic rats: effects of zinc on generation of eotaxin, MCP-1, IL-8, IL-4, and IFN- γ . *Biol Trace Elem Res.* 2012;150:314-321.
40. Razi CH, Akin O, Harmanci K, Akin B, Renda R. Serum heavy metal and antioxidant element levels of children with recurrent wheezing. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011;39:85-89.
41. Razi CH, Akelma AZ, Akin O, Kocak M, Ozdemir O, Celik A, et al. Hair zinc and selenium levels in children with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:1185-1191
42. Jayaram L, Chunilal S, Pickering S, Ruffin RE, Zalewski PD. Sputum zinc concentration and clinical outcome in older asthmatics. *Respirology.* 2011;16:459-466.
43. Sagdic A, Sener O, Bulucu F, Karadurmus N, Ozel HE, Yamanel L, et al. Oxidative stress status and plasma trace elements in patients with asthma or allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol.* 2011;39:200-205
44. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:724-733.
45. Zalewski PD. Zinc and immunity: implications for growth, survival and function of lymphoid cells. *J Nutr Immunol* 1996;4:39-80.
46. Kadrabová J, Mad'aric A, Podivinsky F, Gazdik F, Ginter F. Plasma zinc, copper and copper/zinc ratio in intrinsic asthma. *J Trace Elem Med Biol.* 1996;10:50-53.
47. Richter M, Bonneau R, Girard MA, Beaulieu C, Larivée P. Zinc status modulates bronchopulmonary eosinophil infiltration in a murine model of allergic inflammation. *Chest.* 2003;123:446S.
48. Sagdic A, Sener O, Bulucu F, Aydın A. Oxidative stress status in patients with chronic idiopathic urticaria. *Allergologia et Immunopathologia* 2011; 39:150-153
49. Kamer B, Wasowicz W, Pyziak K, Kamer A, Gromadzińska J, Pasowska R. Role of selenium and zinc in the pathogenesis of food allergy in infants and young children *Arch Med Sci.* 2012; 8:1083-1088
50. Ojuawo A, Lindley KJ, Milla PJ. Serum zinc, selenium and copper concentration in children with allergic colitis. *East Afr Med J.* 1996;73:236-238.

