

YIL/YEAR

CİLT/VOLUME

SAYI/ISSUE

2017

19

2

p-ISSN 1302 - 3314

e-ISSN 2148 - 9645

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

The Journal of Kırıkkale University, Faculty of Medicine



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

İÇİNDEKİLER

KLİNİK VE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR

- Afsin Emre KAYIPMAZ, Cafer AKPINAR, Nur ALTIPARMAK, Cemil KAVALCI, Helin Gülen GEDİK, Cem AYDOĞDU, Elifsu ÜNAL, Beyza CINKIR, Yiğit TEMİZHAN* 55-59
CARDIOPULMONARY RESUSCITATION TRAINING IMPROVES THE QUALITY OF BASIC LIFE SUPPORT PROVIDED BY UNTRAINED RESCUERS WITH DISPATCHER GUIDANCE
Kardiyopulmoner Resüsitasyon Eğitimi Eğitimsiz Kurtarıcıların Acil Yanıt Sistemi Görevlisi Kılavuzluğunda Uyguladığı Temel Yaşam Desteğinin Kalitesini Artırmaktadır
- Emine EMEKTAR, Hayri RAMADAN, Yücel YÜZBAŞIOĞLU, Sevilay VURAL, Figen COŞKUN* 60-65
USE OF LACTATE CLEARANCE IN DETERMINING SERUM LACTATE LEVELS AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN CARBON MONOXIDE POISONINGS
Karbon Monoksit Zehirlenmelerinde, Serum Laktat Düzeyleri ve Tedavinin Etkinliğinin Belirlenmesinde Laktat Klirenslerinin Kullanılması
- H. Fulya GÜLERMAN, Burcu GÜVEN, Mehmet KATIRCIOĞLU, Ebubekir AKYÜZ* 66-72
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİNDE TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN HEPATİT B'YE İLİŞKİN FARKINDALIK DÜZEYLERİ
The Hepatitis B Knowledge Level of Medicine Students at Kırıkkale University
- Alper SONKAYA* 73-77
POSTOPERATIVE HIGH NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO PREDICTS SURVIVAL IN RENAL CELL CARCINOMA
Yüksek Nötrofil- Lenfosit Oranının Renal Hücreli Karsinomda Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Sağkalıma Etkisi
- Burcu KARACA, Sevgi Özyeğen ASLAN* 78-83
THE EFFECTIVENESS OF COMBINED PHYSICAL THERAPY AND BALNEOTHERAPY TREATMENT ON CHRONIC LOW BACK PAIN
Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Kaplıca Tedavisi ile Kombine Fizik Tedavinin Dizabilite Üzerine Etkisi
- Murat GÜLTEKİN, Ayten EKİNCİ* 84-90
DEMANSI VE DEPRESYONU OLMAYAN PARKİNSONLU HASTALARDA APATİ SEMPTOMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
The Assessment of Apathy Symptoms in Parkinson's Disease Patients without Dementia and Depression
- Muhammed Emin DEMİRKOL, Muhammed Nur ÖGÜN, Hamit YOLDAŞ, İbrahim KARAGÖZ, Duygu ÇALIŞKAN* 91-96
TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA DİYABET SÜRESİ VE HBA1C DÜZEYLERİ İLE OLFAKTÖR DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ, PİLOT ÇALIŞMA
Relationship Between Duration of Diabetes, HbA1c Levels and Olfactory Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes: A Pilot Study
- Kemal Özgür DEMİRALP, Seval BAYRAK, Emine Şebnem KURŞUN ÇAKMAK* 97-102
PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF PALATINE TONSILLOLITHS IN CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY IMAGES: A RETROSPECTIVE STUDY
Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinde Palatin Tonsillolitin Prevelans ve Özellikleri: Retrospektif Bir Çalışma
- DERLEMELER**
- Şükran ACIPINAR, Meltem KARŞIYAKA HENDEK, Ebru OLGUN ERDEMİR* 103-113
PERİODONTİTİS VE DİABETES MELLİTUS: ÇİFT YÖNLÜ İLİŞKİ
Periodontitis and Diabetes Mellitus: Directional Relationship
- OLGU SUNUMLARI**
- Zülküf AKDEMİR, İshak İKİZ* 114-118
GENÇ YAŞTA SAPTANMIŞ SPORADİK KOLON KANSERİ: OLGU SUNUMU
Sporadic Colon Cancer in a Young Adult: A Case Report
- Ulaş YÜKSEL, Mehmet Hüseyin AKGÜL, Yasemin Dere GÜNAL, İsmail ÖZMEN, Bülent BAKAR* 119-124
HİDROSEFALİLİ BİR HASTADA VENTRİKÜLOPERİTONEAL ŞANT KATETERİNİN DİSTAL UCUNUN İNGUİNAL HERNİ KESESİNE MİGRASYONU
Migration of Ventriculoperitoneal Shunt Catheter into the Inguinal Hernia Sac in a Patient with Hydrocephalus
- İbrahim Deniz CANBEYLİ, Meriç ÇIRPAR, Birhan OKTAŞ, Cüneyt Emre ÖKKESİM* 125-130
PYCNODYSTOSİS: SURGİCAL CHALLENGES OF INTRAMEDULLARY NAILING FOR LONG BONE FRACTURES: A CASE REPORT
Piknodisostozis: Uzun Kemik Kırıklarında Kanal İçi Çivilemenin Cerrahi Zorlukları: Vaka Sunumu

CARDIOPULMONARY RESUSCITATION TRAINING IMPROVES THE QUALITY OF BASIC LIFE SUPPORT PROVIDED BY UNTRAINED RESCUERS WITH DISPATCHER GUIDANCE

Kardiyopulmoner Resüsitasyon Eğitimi Eğitimsiz Kurtarıcıların Acil Yanıt Sistemi Görevlisi Kılavuzluğunda Uyguladığı Temel Yaşam Desteğinin Kalitesini Artırmaktadır

Afşin Emre KAYIPMAZ¹, Cafer AKPINAR¹, Nur ALTIPARMAK², Cemil KAVALCI¹, Helin Gülen GEDİK³, Cem AYDOĞDU³, Elifsu ÜNAL³, Beyza CINKIR³, Yiğit TEMİZHAN³

¹ Baskent University Faculty of Medicine, Department of Emergency, ANKARA, TÜRKİYE

² Baskent University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, ANKARA, TÜRKİYE

³ Baskent University Faculty of Medicine, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: The people who aid patients in cardiac arrest in daily life are those who witness the event in the immediate environment. In cases of cardiac arrest, which anyone can encounter at any time and place, the application of correct and efficient basic life support by bystanders contributes significantly to the patient's survival. In this study, our aim was to compare the efficiency of cardiopulmonary resuscitation (CPR) by untrained lay rescuers assisted by a dispatcher with CPR by the same persons without assistance from a dispatcher after they are provided with CPR training.

Material and Methods: We planned the study prospectively on 5th year students of the Baskent University Faculty of Dentistry. We placed each study participant one by one in a room where there was a model of basic life support (BLS) and a CPR feedback device. We provided participants with a scenario of BLS taking place in a public space. At that time, we contacted a dispatcher who was standing in another room. We asked participants to apply one 2-min cycle of CPR consisting only of chest compression with the dispatcher's assistance. After we recorded data on all participants, we provided them BLS training. We re-evaluated all participants' CPR abilities immediately after this.

Results: Thirty-seven 5th year Faculty of Dentistry students participated in our study. The median age of participants was 23.22±1.31. The gender distribution was 16.2% male and 83.7% female. There was a statistically significant difference between the number of chest compressions applied before (89.27±24.53) and after training (110.59±21.92) ($p < 0.001$). There was a statistically significant difference between the measurements of compression times, the ratio of proper compressions to all compressions, and the compression percentages before and after training ($p < 0.005$; < 0.005 and < 0.001 respectively).

Conclusion: The results of our study clearly reveal that the CPR applied by trained laypersons is distinctly superior to CPR with the assistance of a dispatcher.

Keywords: Basic life support, cardiopulmonary resuscitation, training

ÖZ

Amaç: Hastane dışında kardiyak arrest gelişen bir hastaya ilk yardım edebilecek kişiler, o anda yakın çevrede olaya tanık olan insanlardır. Her an her yerde hepimizin karşılaşılabileceği kardiyak arrest durumlarında olaya tanık olan kişilerin doğru ve etkili temel yaşam desteği uygulamalarının, hastanın sağ kalmasına önemli katkı sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmada daha önceden kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) eğitimi almadığı bilinen kurtarıcıların acil yanıt sistemi görevlisi yönlendirmesi yapmış oldukları KPR'nin etkinliğini; aynı kişilere KPR eğitimi verdikten sonra acil yanıt sistemi görevlisi olmaksızın yapılanla karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmayı Başkent Üniversitesinde, Diş Hekimliği Fakültesi 5. sınıf öğrencileri üzerinde prospektif olarak gerçekleştirdik. Katılımcıları tek tek temel yaşam desteği maketinin ve KPR geri bildirim cihazının bulunduğu salona aldık. Katılımcılara, halka açık alanda gerçekleşen bir temel yaşam desteği senaryosu verdik. Bu esnada mobil telefonla başka bir odada hazır bekleyen acil yanıt sistemi görevlisi ile telefon bağlantısı kurduk. Katılımcıların acil yanıt sistemi görevlisinin yönlendirmesi ve tarifile 1 kez, 2 dakikalık, yalnızca göğüs kompresyonlarından oluşan KPR yapmasını istedik. Tüm katılımcıların eğitim öncesindeki verilerini KPR geri bildirim cihazıyla kaydettikten sonra hepsine temel yaşam desteği eğitimi verdik. Eğitimden hemen sonra da tüm katılımcıların KPR becerilerini yeniden değerlendirdik.

Bulgular: Çalışmamıza ortalama yaşı 23.22±1.31 olan 37 öğrenci katıldı. Katılımcıların %16.2'si erkek, %83.7'si kadındı. Göğüs kompresyon sayıları bakımından, eğitim öncesi (89.27±24.53) ve sonrası (110.59±21.92) ölçümlerde eşleştirilmiş t-testi ile yapılan değerlendirmeye göre istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.001$). Bunun yanı sıra eğitim öncesi ve sonrası ölçümlerde kompresyon zamanları, doğru kompresyonların tüm kompresyonlara oranı ve kompresyon yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla $p < 0.005$; < 0.005 ve < 0.001).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları eğitim almış halktan kurtarıcıların uyguladığı KPR'nin, acil yanıt sistemi görevlisi aracılığıyla yapılandırılan belirgin olarak daha üstün olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Temel yaşam desteği, kardiyopulmoner resüsitasyon, eğitim



Correspondence / Yazışma Adresi:

Baskent University Hospital, Fevzi Cakmak Street,

Phone: +90 532 1304647

Received / Geliş Tarihi: 13.01.2017

Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ

Bahcelievler, Cankaya, ANKARA, TÜRKİYE

E-mail: aekayipmaz@baskent.edu.tr

Accepted / Kabul Tarihi: 15.08.2017

INTRODUCTION

The people who aid patients in cardiac arrest in daily life are those who witness the event in the immediate environment. Bystanders may be close relatives of the patient; they may also be neighbors or strangers. In cases of cardiac arrest, which anyone can encounter at any time and place, the application of correct and efficient basic life support by bystanders contributes significantly to the patient's survival (1). The 2015 Basic Life Support and Emergency Cardiovascular Care Guidelines describe the training of lay rescuers, those who are not healthcare personnel, as an important goal to be reached (2). The 2015 guidelines also recommend only maintaining chest compression by untrained lay rescuers (with or without the assistance of a dispatcher) until the support of educated rescuers arrives (Class I recommendation, Level of Evidence C-LD) (3). The above-mentioned dispatcher, the officer working at the immediate medical response systems such as 122 or 911, is well trained and can guide rescuers in basic life support by phone. Cariou et al. reported that cardiopulmonary resuscitation (CPR) training programs attended by dispatchers are one of the important strategies for the survival of cardiac arrest patients (4). Despite all education efforts, it is stated that bystanders in the United States initiate CPR in only 30% of cardiac arrest cases in the out-of-hospital setting (5). This rate was found to be 13.2% by Cho et al. in Korea, corresponding to one third of the cardiac arrests witnessed (6). In our country, however, CPR with the assistance of a dispatcher has not been implemented, and the need for this has recently been brought to light.

In view of these data, studies are required that reflect the situation in our country, as well as those evaluating the efficiency of CPR with the guidance of a dispatcher and with the presence of a CPR feedback device. In this study, our aim was to compare the efficiency of CPR by untrained lay rescuers assisted by a dispatcher with CPR by the same persons without assistance from

a dispatcher after they are provided with CPR training. Moreover, if we consider that the first condition of successful basic life support is training, although every single person in the country cannot be trained individually, we aimed to determine the level of contribution of dispatchers—those who can guide every related individual efficiently—to basic life support. In order to evaluate these data objectively, we planned to use one of the CPR devices with auditory and visual feedback, which is recommended as a Class 2B proposal by the current guidelines for the optimization of the real-time CPR (3).

MATERIALS AND METHODS

We obtained approval for the study (KA 16/355) from the Medical and Health Sciences Research Committee of Başkent University, Ankara, Turkey. We also obtained written informed consent from the participants. We planned the study prospectively on 5th year students of the Başkent University Faculty of Dentistry.

Inclusion criteria:

1. Being a 5th year student of Baskent University Faculty of Dentistry
2. Accepting to take part in the study
3. Signing the informed consent form

Exclusion criteria:

1. Having previously taken basic life support training
2. Not accepting to take part in the study
3. Not signing the informed consent form
4. Not completing the study

We placed each study participant one by one in a room where there was a model of basic life support and a CPR feedback device. We provided participants with a scenario of basic life support taking place in a public space. At that time, we contacted a dispatcher (assistant professor of emergency medicine) who was standing in another room. The dispatcher guided participants in line with the recommendations and sample phone

conversations of the American Health Association (7). We asked participants to apply one 2-min cycle of CPR consisting only of chest compression with the dispatcher's assistance. In order to record the participants' CPR performances, we allowed them to use the CPR feedback device. After we recorded pre-training data on all participants, we provided them with 2 h of theoretical and practical basic life support training. We re-evaluated all participants' CPR abilities immediately after this training. This time, participants were considered as trained, and we asked them to apply one 2-min cycle of CPR consisting only of chest compression without the assistance of the dispatcher. We analyzed the data collected by the CPR feedback device by means of SPSS for Windows 17.00.

Devices

We used Adam CPR™ (Simulaids Inc, Woodstock, New York, USA) as an adult CPR training model in our study. We used TrueCPR™ (Physio-Control, Redmond, Washington, USA) as a CPR feedback device. This CPR feedback device could record the number of chest compressions, the compression-ventilation times and percentages, how many of the chest compressions applied by rescuers were between 5 and 6 cm deep, and how many of the releases were complete.

Statistical analysis

We tested the distribution of the data recorded by the CPR feedback device for normality by means of a Kolmogorov-Smirnov test. We tested normally distributed data by using a paired-samples *t*-test, as there were two dependent groups. We implemented a Wilcoxon signed-rank test for non-normally distributed data. We evaluated the correlation between the participants' body mass indexes and the compression parameters before and after training by employing a Pearson correlation test. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Thirty-seven 5th year Faculty of Dentistry students participated in our study. The median age of participants was 23.22 ± 1.31 . The gender distribution was 16.2% ($n=6$) male and 83.7% ($n=31$) female. The participants' average body mass index was 20.9 ± 2.2 .

We determined that 32 (86.4%) participants applied compressions properly and 5 (13.5%) participants applied misplaced compressions before receiving training. After training was completed, however, all participants applied correctly placed chest compressions. Only the numbers of chest compression per minute applied by participants before and after training were normally distributed. The remaining evaluated parameters—the ratio of proper compressions to all compressions, the ratio of proper releases to all releases, and compression percentages—did not present a normal distribution. According to the evaluation of matched pairs of measurements carried out by using a paired-samples *t*-test, there was a statistically significant difference between the number of chest compressions applied before (89.27 ± 24.53) and after training (110.59 ± 21.92) ($p < 0.001$). In Table 1, we summarize the results of the Wilcoxon signed-rank test of non-normally distributed data. There was a statistically significant difference between the measurements of compression times, the ratio of proper compressions to all compressions, and the compression percentages before and after training.

There was a weak positive correlation between the body mass indexes of the participants and their compression ratios before and after training as well as their compression numbers ($r = 0.367$, 0.448 , and 0.332 , respectively). There was a weak negative correlation between participants' body mass index and their release ratios after training ($r = -0.389$).

Table 1. Comparison of compression time, compression ratio, release ratio, and compression percentage before and after training.

Parameter	Before Training	After Training	<i>p</i>
Compression Time seconds	122 (4)	120 (1)	<0.005
Compression Ratio	0 (0)	2 (14)	<0.005
Release Ratio	100 (4)	98 (24)	0.157
Compression Percentage	99 (3)	100 (0)	<0.001

* Data are expressed as median (interquartile range; IQR).

DISCUSSION

The results of our study clearly reveal that the CPR applied by trained laypersons is distinctly superior to CPR with the assistance of a dispatcher. During our study, we observed that training, even that of short duration, is useful not only for applying efficient CPR parameters but also for applying compressions to the correct location with proper positioning of the hands, elbows, arms, and whole body. The positive results of CPR education beginning at primary school age over the past 15 years in Denmark, a European Union member country, were highlighted in a study by Viereck et al. The authors reported that bystander rescuers started CPR with the assistance of a dispatcher in 65% of out-of-hospital cardiac arrest cases in daily life (8). However, this situation was not associated with 30-day survival.

In agreement with our study, the quality of CPR applied by trained rescuers was found to be significantly higher than that of CPR administered with the assistance of a dispatcher in a recently published study by Paton et al. Moreover, the rate of compressions applied to an improper place was found to be 13.5% in our study and 7.89% by Paton et al. (9). Consequently, the authors emphasized the importance of CPR education for lay rescuers. Sun Ro et al. have shown that in cases of cardiac arrest at home, in

orphanages, and in dormitories, CPR with assistance from a dispatcher was associated with better neurologic outcomes for patients (10). We also think that CPR applied after CPR education is of higher quality than CPR administered with the assistance of a dispatcher. However, given that neurological benefits were presented, we believe that applying CPR with the assistance of a dispatcher would be more beneficial than no action at all in the face of a cardiac arrest.

Other authors have stated that initiation of CPR can be delayed for a given time for the guidance and instruction of the dispatcher in the case of CPR with the assistance of a dispatcher (11). When we designed our study, we did not plan to measure this. However, we sought answers to questions normally posed on the phone such as the address of the event, evaluation of unresponsiveness of the patient and verification that the patient and rescuer were in a safe place and the patient was laying on a flat surface. We observed that the average time required accomplishing these and to give CPR instructions was approximately 1 min. This translated to a 1-min delay in initiating CPR. Under the circumstances, it is clear that when a trained rescuer encounters an unresponsive patient, beginning CPR while at the same time activating the immediate response system will bring better results.

In conclusion, there are actions to be taken to restore an arrest patient to life by means of high-quality CPR (4). We consider that basic life support education must be provided starting at primary school age, and this education must be repeated in order to increase the participation rate of witnesses in CPR. Of course, these education processes should not be limited to the training of lay rescuers; dispatchers must also have the required information to always be ready to guide a layperson in treating a cardiac arrest patient by phone or video. For this purpose, health policy makers should design the number and frequency of CPR education sessions for both dispatchers and the public.

Limitations

We conducted our study by using a mannequin instead of real patients. This brings some differences resulting from differences in the physical specifications between a plastic object and a real human being. The participants we included in our study were dentistry faculty students. Although they did not have prior CPR education, because they are healthcare personnel, they were not completely unfamiliar with the issue. This is one of the limitations of our study. The model we used did not have the ability to exhibit CPR parameters. Therefore, we could only record data by means of a feedback device. We monitored the participants immediately after they received education. Their knowledge was recently acquired; therefore, we could not determine how the quality of CPR would be after some time had passed. These issues should be considered in future studies on this topic.

Acknowledgment

We thank the “Yiğit Sağlık” Company for complementary use of the TrueCPR™ device.

REFERENCES

- González-Salvado V, Fernández-Méndez F, Barcala-Furelos R, Peña-Gil C, González-Juanatey JR, Rodríguez-Núñez A. Very brief training for laypeople in hands-only cardiopulmonary resuscitation. Effect of real-time feedback. *Am J Emerg Med.* 2016; 34(6): 993-8.
- Bhanji F, Donoghue AJ, Wolff MS, Flores GE, Halamek LP, Berman JM, et al. Part 14: Education: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015; 132(18): 561-73.
- Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, Swor RA, Terry M, Bobrow BJ, et al. Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015; 132(18): 414-35.
- Cariou A, Nolan JP, Sunde K. Ten strategies to increase survival of cardiac arrest patients. *Intensive Care Med.* 2015; 41(10): 1820-3.
- Niemann JT, Lewis RJ. The Resuscitative Power of a Telephone Call. *JAMA Cardiol.* 2016; 1(3): 302-4.
- Cho H, Moon S, Park SJ, Han G, Park JH, Lee H, et al. Out-of-hospital cardiac arrest: incidence, process of care, and outcomes in an urban city, Korea. *Clin Exp Emerg Med.* 2014; 1(2): 94-100.
- American Heart Association. Accessed February 12th, 2017: https://www.heart.org/HEARTORG/General/Actual-Dispatcher-all_UCM_434722_SubHomePage.jsp
- Viereck S, Palsgaard Møller T, Kjær Ersbøll A, Folke F, Lippert F. Effect of bystander CPR initiation prior to the emergency call on ROSC and 30day survival-An evaluation of 548 emergency calls. *Resuscitation.* 2017; 111: 55-61.
- Navarro-Patón R, Freire-Tellado M, Pavón-Prieto MD, Vázquez-López D, Neira-Pájaro M, Lorenzana-Bargueiras S. Dispatcher assisted CPR: Is it still important to continue teaching lay bystander CPR? *Am J Emerg Med.* 2017; 35(4): 569-73.
- Ro YS, Shin SD, Song KJ, Hong KJ, Ahn KO, Kim DK, et al. Effects of Dispatcher-assisted Cardiopulmonary Resuscitation on Survival Outcomes in Infants, Children, and Adolescents with Out-of-hospital Cardiac Arrests. *Resuscitation.* 2016; 108: 20-6.
- Spelten O, Warnecke T, Wetsch WA, Schier R, Böttiger BW, Hinkelbein J. Dispatcher-assisted compression-only cardiopulmonary resuscitation provides best quality cardiopulmonary resuscitation by laypersons: A randomised controlled single-blinded manikin trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2016; 33(8): 575-80.

USE OF LACTATE CLEARANCE IN DETERMINING SERUM LACTATE LEVELS AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN CARBON MONOXIDE POISONINGS

Karbon Monoksit Zehirlenmelerinde, Serum Laktat Düzeyleri ve Tedavinin Etkinliğinin Belirlenmesinde Laktat Klirenslerinin Kullanılması

**Emine EMEKTAR¹, Hayri RAMADAN², Yücel YÜZBAŞIOĞLU³,
Sevilay VURAL⁴, Figen COŞKUN⁵**

¹Keçiören Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, ANKARA, TÜRKİYE

²Ankara Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, ANKARA, TÜRKİYE

³Atatürk Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, ANKARA, TÜRKİYE

⁴Bartın State Hospital, Emergency Medicine Clinic, BARTIN, TÜRKİYE

⁵Kırıkkale University, Medical Faculty, Department of Emergency Medicine, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the feasibility of using the rate of lactate clearance to evaluate the metabolic response to treatment in patients with carbon monoxide (CO) poisoning after their lactate levels were measured on initial presentation to the emergency department (ED).

Material and Methods: Patients older than 18, who presented with CO poisoning to the ED of Keçiören Training and Research Hospital between November 2010 and February 2011 were enrolled in the study. Lactate levels upon admission (Lactate-1) and after 6 hours of treatment (Lactate-2) were compared to calculate the lactate clearance rate. Lactate levels of 1.7 mmol/l or greater were considered as positive.

Results: A total of 100 patients were enrolled in the study (62 females and 38 males). We found that 94% of patients had elevated lactate levels on admission to the ED. When lactate levels and CO values were compared, the CO values were found to be significantly higher in the elevated lactate level group compared to non-elevated patients. The rate of lactate clearance was 52% in the standard oxygen therapy group compared to 64% in the hyperbaric oxygen therapy (HOT) group, which suggests a faster removal of lactate with this treatment modality.

Conclusion: We conclude that lactate levels increase in patients with CO poisoning, and that those levels are correlated with carboxyhemoglobin (COHb) levels. The rate of lactate clearance can be used to evaluate the effectiveness of therapy. Patients with metabolic acidosis and significantly increased lactate should be referred for HOT in early phases of management.

Keywords: Lactate, lactate clearance, carbon monoxide poisoning

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın konusu karbon monoksit (CO) zehirlenmelerinde, başvuru anındaki laktat düzeylerinin ölçülmesi ve 6 saat sonra alınan laktat düzeylerine göre laktat klirens hızına bakarak tedavide metabolik cevabı değerlendirilmesindeki kullanılabilirliğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servise, Kasım 2010- Şubat 2011 tarihleri arası CO zehirlenmesi nedeniyle başvuran 18 yaş üstü hastalar dâhil edildi. Geliş laktatı (laktat 1) ve 6. saatteki laktat (laktat 2) sonuçlarından laktat klirensi hesaplandı. Laktat > 1.7 mmol/l'te üzeri pozitif kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 100 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların %62'si kadın, %38'i erkektir. Hastaların %94'ünde hastaneye başvuru anlarındaki laktat oranları yüksekti. Hastaların laktat düzeyleri ile CO seviyelerine bakıldığında, laktat düzeyi yüksek olan grupta, normal olan gruba göre CO düzeyi anlamlı olarak daha büyüktü. Standart oksijen tedavisi alan grupta laktat klirensi %52 iken hiperbarik alan grupta %64 idi ve bu durum hiperbarik oksijen tedavisi alan grupta laktatın ortadan kaldırılması daha hızlı olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Bizim çalışmamıza göre CO zehirlenmelerinde laktat yükselmektedir ve düzeyleri karboksi hemoglobin (COHb) düzeyleri ile koreledir. Tedavi etkinliğini değerlendirmede laktatklirens hızı kullanılabilir. Özellikle belirgin laktat yüksekliği ve metabolikasidozu olan hastalar erken dönemde hiperbarik oksijen tedavisine gönderilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Laktat, laktat klirensi, karbon monoksit zehirlenmesi



Correspondence / Yazışma Adresi:

Şenlik Mah. Baldıran Sok. No: 40/18, 06310 Keçiören, ANKARA / TURKEY

Phone: +90 505 5562675

Received / Geliş Tarihi: 20.02.2017

Dr. Emine EMEKTAR

E-mail: emineakinci@yahoo.com

Accepted / Kabul Tarihi: 15.08.2017

INTRODUCTION

Carbon monoxide (CO) poisonings are among the clinical problems seen in emergency departments (ED) with significant mortality and morbidity rates. CO poisoning causes hypoxia because the CO molecule binds to hemoglobin with high affinity of oxygen, reduces the oxygen-carrying capacity of the blood, and finally damages delivery of the oxygen to tissue (1,2). The partial oxygen pressure (PaO₂) and partial carbon dioxide pressure (PaCO₂) levels in the blood gas analysis and oxygen saturation levels are usually measured as normal; however, this condition does not accurately reflect the tissue hypoxia (1,5-7). Metabolic acidosis can develop secondary to lactic acidosis, which is seen following ischemia in CO poisonings (5). This study aims to determine the feasibility of using the rate of lactate clearance to evaluate the metabolic response to treatment in patients with CO poisoning after their lactate levels were measured on initial presentation to the ED.

MATERIALS AND METHODS

Patients, older than 18, who consecutively presented with CO poisoning to the emergency department of Keçiören Training and Research Hospital between November 2010 and February 2011, and who consented to participate, were accepted into the study. Patients with venous blood carboxyhemoglobin levels greater than 8 upon presentation were considered as suffering from CO poisoning. All blood analysis used a Roche Cobas 221. All study patients were initially evaluated in the ED and those with indications of hyperbaric oxygen therapy (HOT) were referred to specialty centers. Others with no indication for HOT were treated with supplemental O₂ via non-rebreather masks at 10 lpm. Blood lactate levels were measured following 6 hours of treatment. 2.5 atmospheres absolute pressure (ATA) was used during HOT for

three sessions which were one day apart, and a second round of blood lactate levels were measured in these patients after the HOT. Lactate levels upon admission (Lactate-1) and after 6 hours of treatment (Lactate-2) were compared to calculate the lactate clearance rate. Six-hour lactate clearance was calculated as (Lactate start – lactate 6 hour) / lactate start (%). Lactate levels of 1.7 mmol/l or greater were considered as positive.

Statistical Analysis

Data analyses were performed with SPSS for Windows (v.11.5). Distribution of continuous variables was analyzed with the Shapiro-Wilk test. Descriptive statistics are presented as mean ± standard deviation, mean ± standard deviation (minimum-maximum) or median (minimum-maximum), whereas categorical variables are shown as number of cases and percentages. The significance of inter-group means was analyzed using Student's t-test, and the significance of variations in inter-group median values was analyzed using the Mann-Whitney U test. Nominal variables were tested with Fisher's exact test. Spearman's correlation test was used to test for statistically significant correlation in continuous variables. A value of p<0.05 was considered significant in all tests.

RESULTS

A total of 100 patients were enrolled in the study (62 females and 38 males). The most common main complaint on admission was headache. Fifteen percent of the patients were referred for HOT. Patient demographics are given in Table 1.

When lactate levels and CO values were compared, the CO values were found to be significantly higher in high-lactate group (p=0.013) (Table 2).

There was a significant positive correlation between the Lactate-1 levels and CO values (r=0.588 and p<0.001). There was also a positive correlation

between lactate clearance level and CO values ($r=0.310$ and $p=0.002$) (Table 3).

The median Lactate-1 and lactate clearance levels in the group receiving HOT were significantly higher compared to the group not receiving HOT ($p<0.05$). However, there was no significant difference noted between groups in terms of the Lactate-2 levels as well as levels of Lactate-1 and-2 being above 1.7 ($p>0.05$) (Table 4).

A significant reduction was observed in Lactate-2 levels compared to Lactate-1 in the group that received standard oxygen therapy ($p<0.001$). Similarly, a significant reduction in Lactate-2 levels compared to Lactate-1 was also detected in the group that received HOT ($p<0.001$). The amount of reduction in the HOT group was significantly higher than that of the non-HOT group ($p=0.018$) (Table 5).

Table 1: Patient distribution based on age, sex GCS, clinical findings, hyperbaric oxygen therapy, CO and lactate levels

Variables	n=100
Age [mean±SD (minimum-maximum)]	41.8±16.0 (19-82)
Sex M/F	n=62/n=38
GCS [median (minimum-maximum)]	15 (3-15)
Clinical Findings	
Headache [n (%)]	58 (58)
Dizziness [n (%)]	40 (40)
Syncope [n (%)]	18 (18)
Nausea/Vomiting [n (%)]	32 (32)
Hyperbaric oxygen therapy [n (%)]	15 (15)
CO levels [mean±sd (minimum-maximum)]	27.2±8.9 (4.1-56.2)
1st Lactate > 1.7 [n (%)]	94 (94)
2nd Lactate > 1.7 [n (%)]	39 (39)

SD: standard deviation GCS: Glasgow coma scale

Table 2: CO values based on lactate levels

Variables	CO value	p-value
Lactate level on admission		
≤1.7	18.5±6.38	0.013
>1.7	27.7±8.76	

Table 3: Correlation coefficients and levels of significance between lactate, lactate clearance and CO levels

Variables	Correlation coefficient	p-value
Lactate 1	0.588	<0.001
Lactate clearance	0.310	0.002

Table 4: Levels of Lactate-1, Lactate-2 and lactate clearance in HOT and non-HOT groups

Variables	Did Not Receive HOT (n=85)	Received HOT (n=15)	p-value
Lactate 1	3.2 (0.9-11.2)	5.4 (2.1-19.1)	<0.001
Lactate 1 >1.7	79 (92.9%)	15 (100.0%)	0.587
Lactate 2	1.6 (0.6-4.7)	1.5 (0.7-5.9)	0.411
Lactate 2 >1.7	32 (37.6%)	7 (46.7%)	0.509
Lactate clearance (%)	52 (-21 – 84)	64 (32 – 87)	0.030

HOT: Hyperbaric oxygen therapy

Table 5: Percentage change in initial and follow-up lactate levels

Variables	Lactate 1	Lactate 2	p-value *	Lactate change	p-value **
Not received HOT	3.2 (0.9-11.2)	1.6 (0.6-4.7)	<0.001	-50.0 (-84.8 – 21.7)	0.018
Received HOT	5.4 (2.1-19.1)	1.5 (0.7-5.9)	<0.001	-64.9 (-86.8 – 25.7)	

* Comparisons of Lactate-1 and Lactate-2 in groups

** Comparisons in groups based on percentage changes between Lactate-2 and Lactate-1.

DISCUSSION

In patients with carbon monoxide (CO) poisoning, there was a correlation between initial clinical severity on admission and blood lactate levels. Recently, it is suggested that lactate level may be a useful prognostic factor in a case report (5). Other studies have also discussed the relationship between lactate increase and clinical findings in tissue hypoxia resulting from CO poisoning. Benaissa et al. detected significantly elevated lactate levels in CO poisoning cases accompanied by neurological symptoms; however, they determined that the clinical significance of this finding is questionable, as the level of increase was low (8). Sokal et al. reported that lactate levels were significantly higher in severe CO poisoning compared to mild cases (9). We found that 94% of patients had elevated lactate levels on admission to the ED. When lactate levels and CO values were compared, the CO values were found to be significantly higher in the elevated lactate level group compared to non-elevated patients. This indicates that metabolic dysfunction is more severe in patients exposed to greater levels of CO

for longer duration. Inoue et al. reported that initial lactate levels can be related to the clinical course and outcome, and can therefore be used as a useful marker for the clinical course of the patients (10).

Following the concept of “Early-Goal-Directed-Therapy” (EGDT), therapeutic approaches should aim to achieve a lactate clearance greater than 20% within 6 hours of treatment (11-13). This metabolic goal is acceptable when the lactate overproduction reflects a hypermetabolic state, as in septic patients or acute cardiorespiratory failure. However, LACT-6h-clearance is less useful in assessing the response to treatment when an increase in lactate occurs rapidly. When we evaluated the response to therapy in our study group, we observed that the ‘Lactate-2’ levels, measured 6 hours after initial presentation, were significantly reduced in both the standard oxygen therapy group (treated with 100% oxygen at 10 lpm) and HOT group compared to their initial ‘Lactate-1’ levels (p<0.001). The rate of lactate clearance was 52% in the standard oxygen therapy group compared to 64% in the HOT group, which suggests a faster removal of

lactate with this treatment modality. Indeed, the amount of lactate reduction in HOT group was found to be significantly higher than the standard oxygen therapy group ($p=0.018$). HOT is indicated in severe CO poisonings, determined by the patient's clinical presentation and COHb levels. The purpose of HOT is not only to treat the acute symptoms, but also to prevent late-term neuropsychiatric conditions. The mechanisms for faster clearance of lactate in HOT are as follows: its ability to promptly normalize mitochondrial oxidative reactions, to improve tissue oxygenation by removing carbon monoxide molecules from hemoglobin, and to reduce the formation of free radicals (14). This shows that patients with elevated lactate levels and metabolic acidosis on initial evaluation can be referred to specialty centers for early HOT, even when there are no clinical indications for such therapy.

We conclude that lactate levels increase in patients with CO poisoning, and that those levels are correlated with COHb levels. The rate of lactate clearance can be used to evaluate the effectiveness of therapy. Patients with significantly increased lactate and metabolic acidosis should be referred for HOT in early phases of management.

Limitations

We have not differentiated the source of CO in our study. Cyanide poisoning can simultaneously present with CO poisoning in patients suffering from smoke inhalation. The literature indicates that lactate levels are even more elevated in smoke inhalation patients suffering from both CO and cyanide poisoning. We did not measure blood cyanide levels in our patients and did not differentiate the source of poisoning in the present study.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no actual or potential conflict of interest.

REFERENCES

1. Das M, Cevik Y, Erel O, Corbacioglu SK. Ischemia-modified albumin levels in the prediction of acute critical neurological findings in carbon monoxide poisoning Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2016; 32: 201-6.
2. Dogan NO, Aksel G, Guler S, Bildik F, Derinoz O, Demircan A. Carbon Monoxide Poisoning: from the perspective of ten years and 2417 cases. Journal of Academic Emergency Medicine. 2012; 11: 157-60.
3. Deniz T, Kandiş H, Saygun M, Büyükkoçak Ü, Ülger H, Karakuş A. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Analizi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2009; 11(2): 15-20.
4. Çorbacıoğlu ŞK, Çıkrıkçı G, Çevik Y. Segment Elevation Myocardial Infarction Due to Carbon Monoxide Poisoning. Journal of Academic Emergency Medicine Case Reports. 2015; 6(3): 46-8.
5. Moon JM, Shin MH, Chun BJ. The value of initial lactate in patients with carbon monoxide intoxication: in the emergency department. Hum Exp Toxicol. 2011; 30(8): 836-43.
6. Piantadosi CA. Carbon Monoxide Poisoning. Undersea Hyperb Med. 2004; 31: 167-77.
7. Weaver LK. Carbon Monoxide Poisoning. N Engl J Med. 2004; 360: 1217-25.
8. Benaissa ML, Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Is elevated plasma lactate a useful marker in the evaluation of pure carbon monoxide poisoning? Intensive Care Med. 2003; 29(8): 1372-5.
9. Sokal JA, Kralkowska E. The relationship between exposure duration, carboxyhemoglobin, blood glucose, pyruvate and lactate and the severity of intoxication in 39 cases of acute carbon monoxide poisoning in man. Arch Toxicol. 1985; 57(3): 196-9.

10. Inoue S, Saito T, Tsuji T, Tamura K, Ohama S, Morita S, et al. Lactate as a prognostic factor in carbon monoxide poisoning: a case report. *Am J Emerg Med.* 2008; 26(8): 966.e1-3.
11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345(19): 1368-77.
12. Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med.* 2003; 31(3): 705-10.
13. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32(8): 1637-42.
14. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994; 32(6): 613-29.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİNDE TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN HEPATİT B'YE İLİŞKİN FARKINDALIK DÜZEYLERİ

The Hepatitis B Knowledge Level of Medicine Students at Kırıkkale University

H. Fulya GÜLERMAN¹, Burcu GÜVEN¹, Mehmet KATIRCIOĞLU², Ebubekir AKYÜZ²

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme B.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Giriş: Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, toplumsal bir halk sağlığı sorunu olup, önemli oranda mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Tıp fakültesi öğrencileri gerek eğitim süreci içerisinde gerekse meslek yaşantılarında “Hepatit B hastalığı” açısından risk altındadırlar. Ayrıca hepatit konusunda “Toplumun bilgilendirilmesi” açısından da önemli bir role sahiptirler. Bu araştırma, tıp fakültesi öğrencilerinin “Hepatit B” hastalığı hakkındaki bilgi düzeyleri, farkındalıkları ve bağışıklık durumlarını belirlemek için yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinden, Hepatit B hastalığı, tanı, bulaş yolları, aşı durumu, bu konuda eğitim alıp almadığı ve eğitim sonrası hastalık hakkında algısının değişip değişmediği ile ilgili bir anket doldurmaları istendi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.0 paket program ile Pearson’un ki-kare testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmaya %58.6’sı ($n=219$) kadın, toplam 374 öğrenci katıldı. Yaş ortalaması 21.72 (18-31 yaş) idi. Öğrencilerin %75.7’si doğumla, %73’ü cinsel ilişkiyle, %94.1’i kan yoluyla, %78.3’ü damar içi enjeksiyonla, %28.6’sı kişisel eşyalarla Hepatit B’nin bulaştığını belirtti. Preklinik ve klinik öğrencileri karşılaştırıldığında, klinik dönem öğrencilerinin bu konuda daha fazla bilgiye sahip olduğu görüldü ($p < 0.05$). Öğrencilerin %67.1’inin Hepatit B aşısı varken, %13.4’ünün aşısı bulunmamaktaydı ve %19.5’i ise aşısının olup olmadığını bilmiyordu. Klinik dönem öğrencilerinin aşı olma yüzdesi belirgin olarak yüksekti ($p < 0.05$).

Sonuç: Preklinik ile klinik sınıf öğrencileri karşılaştırıldığında “Hepatit B” hastalığı hakkında klinik sınıf öğrencilerinin daha fazla bilgiye sahip olduğu görüldü. Klinik sınıf öğrencilerinin gerek pratik gerekse teorik olarak aldıkları eğitim sonrasında hastalığın ciddiyetini daha iyi anladıkları ve aşılınmaya daha fazla önem verdikleri görüldü.

Introduction: Hepatitis B is one of the most common diseases that causes high morbidity and mortality. Health professionals are most amenable risk groups for hepatitis B. In addition, they have more responsibilities for public education. The aim of this study was to reveal the Hepatitis B knowledge and investigate Hepatitis B immunization status of medicine students.

Material and Methods: A questionnaire including questions about Hepatitis B disease and education, transmission routes and protection from hepatitis B was administered to medicine students at Kırıkkale University. Data were analyzed with SPSS statistical software package version 16.0. Pearson’s chi square test was used. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results: Overall 374 students were included in study population. The mean age of study population was 21.72 years (18-31 years), 58.6% ($n=219$) were girls. When the transmission routes were asked, 75.7% of students answered, “with delivery”, 73% “with sexual intercourse”, 94.1% “with blood”, 78.3% “with intravascular injection”, 28.6% “with personal belongings”. Clinical students had more knowledge than preclinical students about transmission routes significantly ($p < 0.05$). 67.1% of them were vaccinated against Hepatitis B, 13.4% of them didn’t have any protection by vaccination, 19.5% of them didn’t know whether they were vaccinated or not. More clinical students were vaccinated than the preclinical students and the difference was significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Clinical students have got more knowledge about Hepatitis B infection when compared preclinical students.. Because clinic students took both practical and theoretical lessons about Hepatitis B, they comprehended the importance of Hepatitis B disease and vaccination more clearly.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, tıp fakültesi öğrencileri, farkındalık

Keywords: Hepatitis B, medicine students, knowledge level



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme B.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Telefon: 4444071/5226

Geliş Tarihi / Received: 01.03.2017

Dr. H. Fulya GÜLERMAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme B.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta: fulyagulerman@yahoo.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.08.2017

GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, toplumsal bir halk sağlığı sorunu olup asemptomatik taşıyıcılıktan akut karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu ve karaciğer kanseri gibi ölümcül hastalıklara yol açan geniş bir spektrumda seyrederek. Halen dünya üzerinde 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olduğu ve yaklaşık 400 milyonun da kronik enfeksiyon olduğu bilinmektedir (1,2).

Türkiye, HBV enfeksiyonu açısından orta endemik bölgedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Hepatit B prevalansı %3-5.2 olarak saptanmıştır (3). 1998 yılından itibaren başlayan aşı programıyla birlikte sıklığı giderek azalmaktadır. Ancak sağlık personeli hala yüksek risk altındadır. Son 10 yıl içinde yapılan çalışmalarda, sağlık çalışanlarında HBsAg pozitifliği %0.7-4.4 olarak bulunmuştur. Aşılı sağlık personeli oranı ise %20.6-86.9 olarak saptanmıştır (4,5).

Tıp fakültesi öğrencileri gerek eğitim süreci içerisinde gerekse meslek yaşantılarında “Hepatit B hastalığı” açısından risk altındadırlar. Ayrıca Hepatit konusunda “toplumun bilgilendirilmesi” açısından da önemli bir role sahiptirler. Bu yüzden öncelikle kendilerinin hastalık açısından yeterli ve doğru bilgiye sahip olmaları gerekmektedir.

Bu araştırma, tıp fakültesi öğrencilerinin “Hepatit B” hastalığı hakkındaki bilgi düzeyleri, farkındalıkları ve bağımsızlık durumlarını belirlemek için yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Mart 2016 tarihinde öğrenim gören öğrenciler üzerinde yapılmış kesitsel bir çalışmadır. Tıp fakültesi öğrencilerinden, Hepatit B hastalığı, tanı, bulaş yolları, aşı durumu, bu konuda eğitim alıp almadığı ve eğitim sonrası hastalık hakkında algısının değişip değişmediği ile ilgili bir anket doldurmaları istendi (Ek-1).

İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.0 paket program ile Pearson’un ki-kare testi kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ için sonuçlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

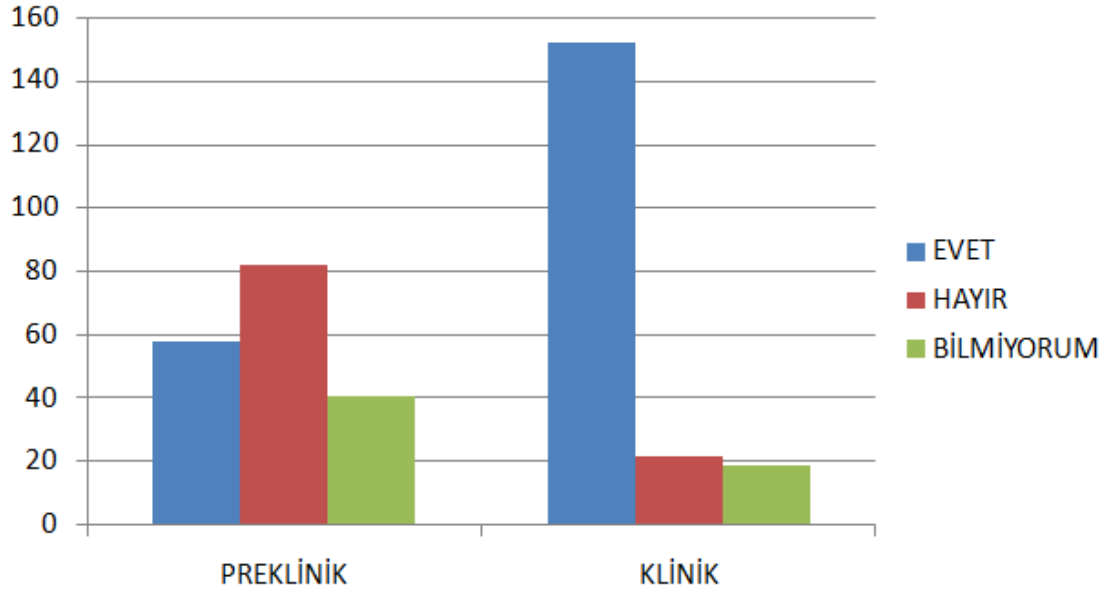
Araştırmaya 219 (%58.6) kadın ve 155 (%41.4) erkek öğrenci katıldı. Yaş ortalaması 21.72 (18-31 yaş) idi. Öğrencilerin 181’i prelinik (Dönem 1,2,3) ve 193’ü klinik (Dönem 4,5,6) sınıflarda eğitim görmekteydi.

Tüm öğrencilerin %56.1’i “Hepatit B hakkında yeterli bilgiye sahip misiniz?” sorusuna “Evet” cevabı verirken, %27.8’i “Hayır”, %16.1’si “Bilmiyorum” cevabı verdi. Prelinik ve klinik dönem karşılaştırıldığında, klinik dönem öğrencilerinde “Evet” cevabı verme oranı yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 1).

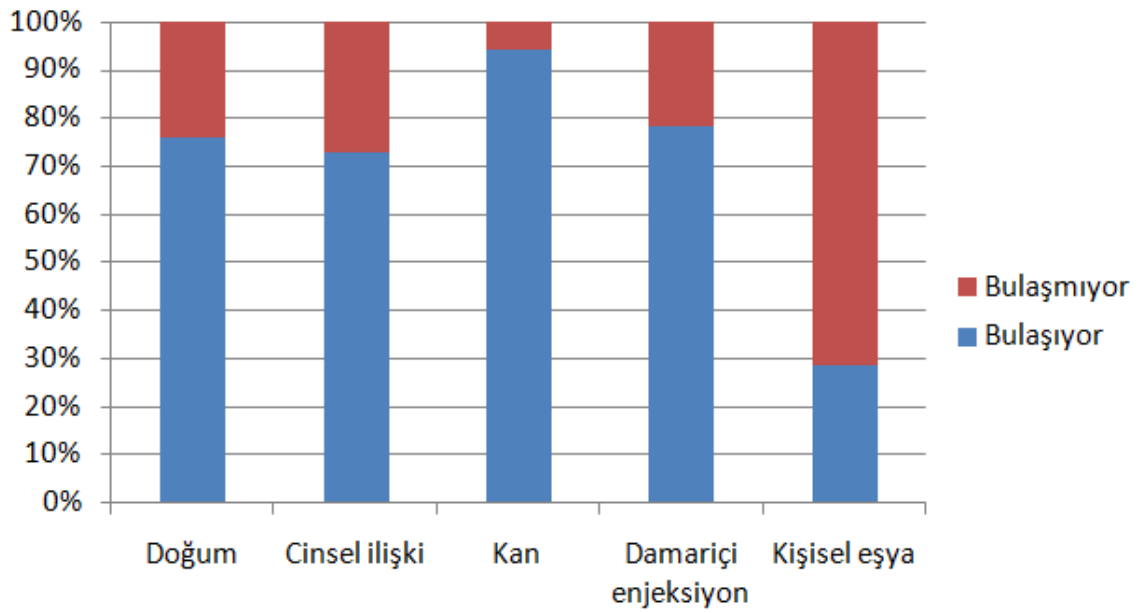
Öğrencilerin %75.7’si doğumla, %73’ü cinsel ilişkiyle, %94.1’i kan yoluyla, %78.3’ü damar içi enjeksiyonla, %28.6’sı kişisel eşyalarla Hepatit B’nin bulaştığını belirtti (Grafik 2). Prelinik ve klinik bölümlerde eğitim gören öğrenciler karşılaştırıldığında, klinik dönem öğrencilerinin bu konuda daha fazla bilgiye sahip olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Grafik 3).

Öğrencilerin %67.1’inin Hepatit B aşısını yaptırdığı, %13.4’ünün aşısının bulunmadığı, %19.5’i ise aşısının olup olmadığını bilmediği tespit edildi. Klinik dönem öğrencilerinin aşı olma yüzdesi belirgin olarak yüksekti ($p < 0.05$). Aşı dozuna baktığımızda ≥ 3 doz aşı yaptıran oranı, %54.2 olarak tespit edildi. Öğrencilerin %22’sinin aşısını üniversite döneminde yaptırdığı görüldü.

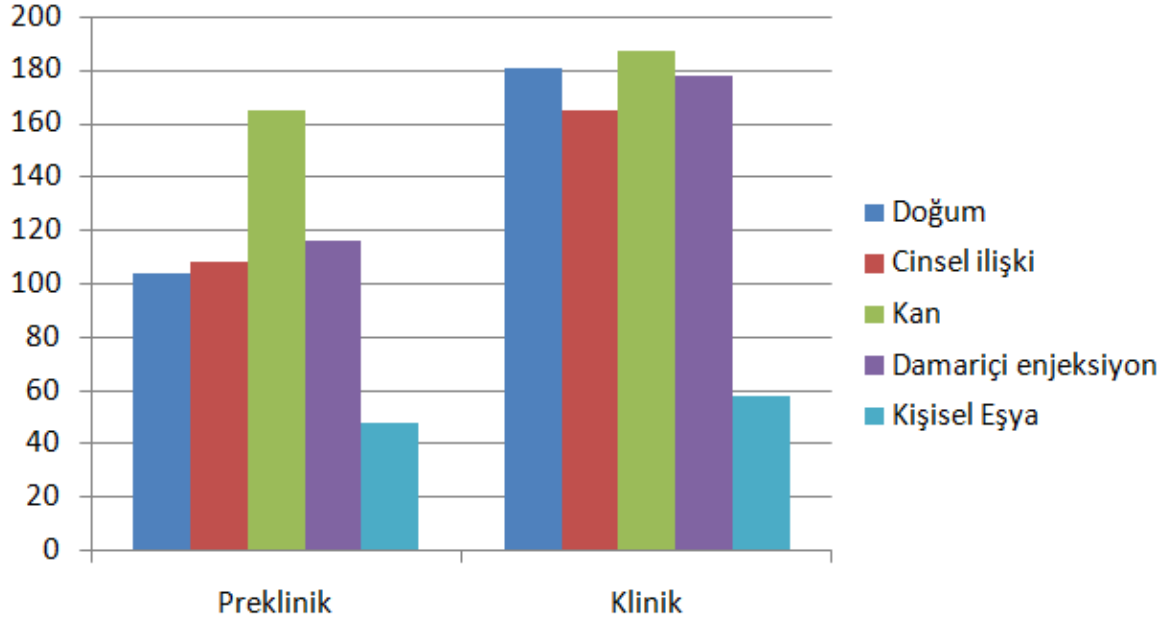
Öğrencilerin %70.3’ü “Hepatit B hastalığı” konusunda eğitim almıştı. Eğitim aldıktan sonra öğrencilerin %78.3’ünün “Hepatit B hastalığı” konusundaki algısı değişmişti. Öğrencilerin %55.2’si tanı, %60.9’u bulaş yolları, %65.2’si korunma, %57.8’i tedavi konusunda eğitim sonrası algısının değiştiğini belirtti (Grafik 4).



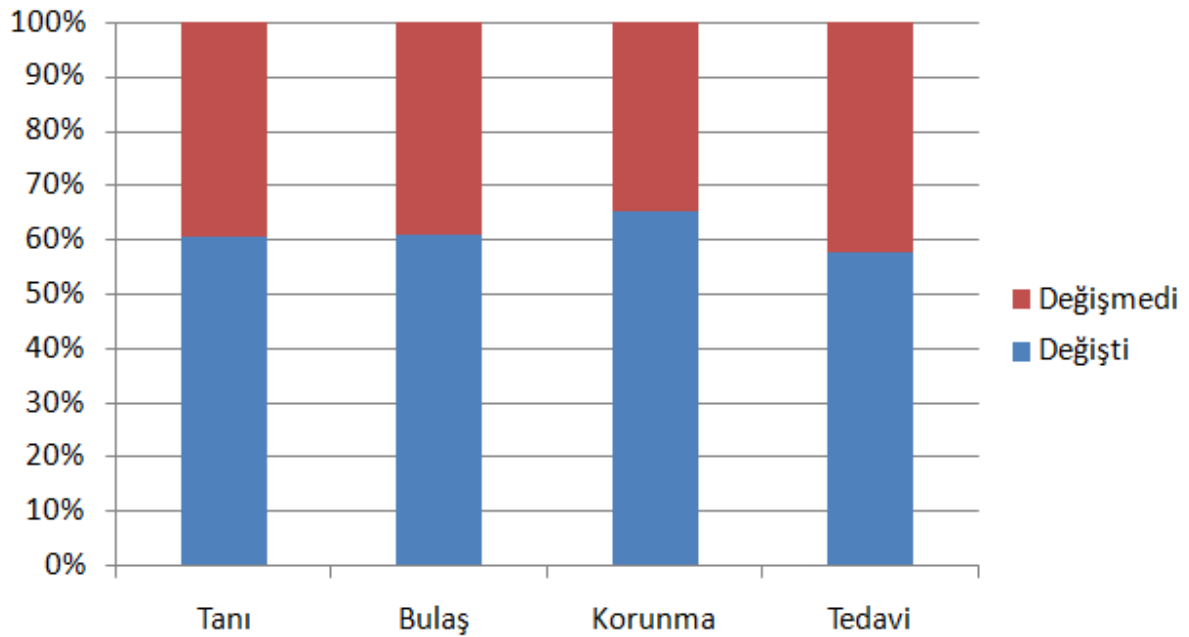
Grafik 1: Öğrencilerin 'Hepatit B hastalığı hakkında yeterli bilgiye sahip misiniz?' sorusuna cevapları



Grafik 2: Öğrencilerin Hepatit B hastalığının bulaş yolları hakkında verdikleri cevaplar



Grafik 3: Klinik ve preklinik sınıf öğrencilerinin, Hepatit B hastalığının bulaş yolları hakkında verdikleri cevapların karşılaştırılması



Grafik 4: Hepatit B konusunda eğitim aldıktan sonra algıda değişim oranları

TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu, halen toplumumuzda önemli bir sağlık sorunudur. Sağlık çalışanları, hastalarla ait kan, serum gibi enfekte materyeller ve tıbbi aletlerle sürekli temas ettikleri için HBV enfeksiyonlarına yakalanma riskleri yüksektir. HBV, hastadan hastaya, hastadan sağlık personeline veya sağlık personelinin hastaya bulaşabilmektedir (6).

Sağlık personelinin, diğer kontrol gruplarına oranla yaklaşık 10 kat daha fazla risk altında olduğu bilinmektedir (7). Dünya sağlık örgütü (WHO) ve Uluslararası çalışma örgütü (ILO) de 1992 yılında Hepatit B enfeksiyonunu sağlık çalışanları için meslek hastalığı olarak kabul etmiştir (8). Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün yayınladığı Hepatit B hakkındaki genelgede sağlık çalışanlarının yetiştirildiği tıp fakülteleri, diş hekimliği fakülteleri, sağlık meslek yüksekokulları öğrencilerinin aşılınması önerilmektedir (9).

Çalışmamızda, tüm öğrencilerin %56.1'i "Hepatit B hakkında yeterli bilgiye sahip misiniz?" sorusuna "Evet" cevabı vermiştir. Göktaay ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada Sağlık Yüksekokulu ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu 1. sınıf öğrencilerinin %34.7'si bu soruya "Evet" cevabı vermiştir (10). Bülbül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, üniversite 1. sınıf öğrencilerinin %70.6'sı bu soruya "Evet" cevabını vermiştir ve sağlık fakültelerinde okuyan öğrencilerin bu konuda daha fazla bilgi sahibi olduğu bildirilmiştir (11). Bizim araştırmamızda, genel popülasyona göre tıp fakültesi öğrencilerinde Hepatit B farkındalığı daha yüksek çıkmıştır. Özellikle klinik dönem öğrencilerinde bu oran daha belirgindir. Ancak yine de öğrencilerin %27.8'i "Hepatit B hakkında yeterli bilgiye sahip misiniz?" sorusuna "Hayır" ve %16.1'i "Bilmiyorum" cevabı vermiştir. "HBV enfeksiyonu" dersi almasına rağmen özellikle klinik grupta öğrencilerin %21.2'sinin hala kendini yetersiz hissetmesi dikkat çekicidir. Bu durum, "HBV'nin önemi ve korunma yollarını kavrayabilme" konusunun

öğrencilere aktarılması ve eğitime uygun davranış geliştirilmesinde sorunlar olduğunu göstermektedir.

HBV, temel olarak parenteral yolla, enfekte kan ve sıvılarıyla perkütan ve mukozal temas, enfekte kişiyle cinsel ilişki ve perinatal yolla bulaşmaktadır. Ayrıca aynı ev içinde yakın yaşama koşullarında da HBV bulaşı olmaktadır. Özellikle virusun tükürük ve idrarda bulunması nedeniyle bu bulaşın olduğu düşünülmektedir. Göktaay ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada öğrencilerin %77'sinin HBV'nin en az bir bulaş yolunu bildiği, sadece %4'ünün ise tüm bulaş yolları hakkında bilgi sahibi olduğu saptanmıştır (10). Bülbül ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada ise en az iki bulaş yolu bilen öğrenci oranı ise sadece %0.8 olarak bulunmuştur (11). Bizim araştırmamızda ise öğrencilerin %75.7'si doğumla, %73'ü cinsel ilişkiyle, %94.1'i kan yoluyla, %78.3'ü damar içi enjeksiyonla, %28.6'sı kişisel eşyalarla Hepatit B'nin bulaştığını belirtmiştir. Öğrencilerin hemen tamamı üçten fazla bulaş yolu tanımlamakla birlikte özellikle kişisel eşyalarla bulaş konusunda bilgilerinin yetersiz olduğu görülmüştür. Önal ve arkadaşlarının tıp fakültesi 4. sınıf öğrencilerinde yaptığı çalışmada da benzer şekilde tükürükle bulaşın en az bilinen yol olduğu görülmüştür (12). Bu konuda eğitime ağırlık verilmesi hedeflenmelidir.

Çalışmamızda aşılınma oranı %67.1 olarak saptanmıştır. Diğer araştırmalara göre bu daha yüksek bir oran olmakla beraber, bu araştırmada öğrencilerin %37.7'si rutin aşılama programı ile aşılınmıştır. Bu yüzden de oran diğer araştırmalardakine göre daha yüksek bulunmuştur (10). Ayrıca klinik gruptaki öğrencilerin aşılama daha dikkat ettiği görülmektedir. Bu da eğitim ve klinikte görülen vakaların öğrencileri olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

Çalışmamızda öğrencilerin %70.3'ü "Hepatit B hastalığı" konusunda eğitim almıştı. Eğitim aldıktan sonra öğrencilerin %78.3'ünün "Hepatit B hastalığı" konusunda algısı değişmişti. Tıp fakültesinde HBV konusunda eğitim, Dönem 3 ve Dönem 4'te verilmektedir. Ders aldıktan sonra öğrencilerin gerek

kişisel gerekse hastaların korunması açısından daha dikkatli oldukları saptanmıştır. Buna yönelik özellikle HBV bulaş yolları açısından alınacak eğitim daha erkene çekilebilir.

Sonuç olarak, sağlık sorunlarının çözümünde en etkili yaklaşım koruyucu önlemlerin alınmasıdır. Bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde bulaş yollarının bilinmesi ve buna yönelik tedbirlerin alınması gerekmektedir. Bu nedenle sağlık hizmeti verecek olan kişilerin HBV enfeksiyonu hakkında yeterli bilgi düzeyine sahip

olmaları beklenir. Yapılan çalışmalar sağlık personeli yetiştiren okullardaki öğrencilerin HBV ile ilgili bilgi düzeylerinin sınıflar yükseldikçe arttığı ve genellikle orta düzeyde olduğunu göstermiştir (12,13). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu araştırmalar ile paralellik göstermektedir. Ayrıca sağlık personelinin yüksek risk altında olduğu unutulmayarak bu alanda erken ve yeterli eğitim konusuna ağırlık verilmelidir. Öncelikle sağlık personeli eğitilmeli, izleminde tüm toplum bu konuda bilgilendirilmelidir.

Ek-1

HEPATİT B RİSK ALGISI TESTİ

Ad-Soyad:

Yaş:

Cinsiyet:

Kaçıncı Sınıf:

1- Hepatit B hastalığı hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?

- a) Evet b) Hayır c) Bilmiyorum

2- Hepatit B bulaş yolları nelerdir? (Birden fazla sık işaretleyebilirsiniz)

- a) Doğumda anneden çocuğa b) Cinsel ilişki c) Kan
d) Damar içi enjeksiyon e) Kişisel eşyaları ortak kullanma

3- Hepatit B aşınız var mı?

- a) Evet b) Hayır c) Bilmiyorum

4- Cevabınız evet ise

1- Ne zaman oldunuz?

- a) Okul öncesi dönem a) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Üniversite

2- Kaç doz oldunuz?

- a) 1 b) 2 c) 3 d) 4

5- Hepatit B aşınızın koruyucu olup olmadığına baktırdınız mı?

- a) Evet b) Hayır

6- Ailede Hepatit B hastalığı olan var mı?

- a) Evet b) Hayır

7- Hepatit B ile ilgili ders aldınız mı / katıldınız mı?

- a) Evet b) Hayır

8- Dinlediyseniz ders sonrası Hepatit B hastalığı hakkında algınızın değiştiğini düşünüyor musunuz?

- a) Evet b) Hayır

9- Hangi alanda algınızın değiştiğini düşünüyorsunuz? (Birden fazla sık işaretleyebilirsiniz)

- a) Tanı b) Bulaş yolu c) Korunma d) Tedavi

KAYNAKLAR

1. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012; 30(12): 2212-9.
2. WHO Executive Board. Viral Hepatitis. Report by the Secretariat EB126/15. 12 November 2009.
3. Tosun S. Türkiye’de Viral Hepatit B: Yayınların meta-analizi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2013; 27-80.
4. Tosun SY, Ertekin E, Arısoy A, Özbakkaloğlu B. Sağlık çalışanı adaylarının HBV’den erken dönemde korunmasının önemi. V. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. 2000: 20.
5. Tosun T, Yılmaz T, Şen A. Ulusal Hepatit B aşılamaının 14. yılında sağlık çalışanlarının HBV aşılama durumları. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi 12-15 Nisan 2012, Antalya: 34 (01-39).
6. Turunç T. Kan donörlerinde hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Viral Hep*. 2003; 8: 1726.
7. Akın L. Hepatit B, Kan ve kan ürünleri yolu ile bulaşan hastalıkların kontrolü. In Güler Ç, Akın L, eds. *Halk Sağlığı Temel Bilgiler*, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara. 2006: 940-3.
8. Aşkar E. Sağlık çalışanlarında Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansı. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul. 2006.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B Hakkında Genelge. 04.06.1998/ 6856.
10. Göktaay T. Özyurt BC. Celal Bayar Üniversitesinde Sağlık Personeli Yetiştiren Fakülte ve Yüksekokul Öğrencilerinde Hepatit B Seroprevalansı ve Hepatit B Bilgi Düzeyleri. *Viral Hepatit Dergisi*. 2010; 15(1): 13-21.
11. Bülbül SF, Muluk NB. Çiftçi GE. İlk Yıl Üniversite Öğrencilerinin Hepatit B için Risk Algıları ve Davranışsal Yaklaşımlar. *KÜ Tıp Fak Derg*. 2015; 17(3): 21-8.
12. Önal EA, Erbil S, Özel S, Topuzoğlu AS, Irmak Özden Y. İstanbul Tıp Fakültesi 4. sınıf öğrencilerinin hepatit B konusunda eğitimi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2005; 68: 102-4.
13. Arısoy SA, Dinç G, Şanlıdağ T, Tünger Ö, Özbakkaloğlu B. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu ve Manisa Sağlık Meslek Lisesi son sınıf öğrencilerinin hepatit B ve AIDS konusundaki bilgi, tutum ve davranışları. In Kiliturgay K eds, *Viral Hepatit Dergisi*. Viral Hepatit Savaşım Derneği. İstanbul 1999: 18-21.

POSTOPERATIVE HIGH NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO PREDICTS SURVIVAL IN RENAL CELL CARCINOMA

*Yüksek Nötrofil- Lenfosit Oranının Renal Hücreli Karsinomda
Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Sağkalıma Etkisi*

Alper SONKAYA¹

¹Umraniye Training and Research Hospital. Umraniye, İSTANBUL, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) has been used as a marker of systemic inflammatory response and various studies confirmed it affects overall survival in renal cell carcinoma (RCC). Most studies used NLR as a poor prognostic factor when assessed preoperatively. The aim of our study is to demonstrate the postoperative NLR as a poor prognostic factor.

Material and Methods: We reviewed 135 patients with RCC who were treated and followed in Kocaeli University Medical Oncology Department between 2003 and 2014. Overall survival and progression free survival were assessed by using Kaplan-Maier method and prognostic significance of NLR and other independent factors were assessed by using cox regression models.

Results: Univariate and multivariate analyses showed that T stage (HR:1.86; 95% CI:1.2-2.5 p:0.003), hemoglobin count (HR:0.51; 95% CI:0.34-0.76 p:0.001) and NLR (HR: 2.6; 95% CI:1.1-5.5 p:0.017) as independent prognostic factors for overall survival.

Conclusion: An increased NLR even after partial or radical nephrectomy can be a prognostic marker for RCC. In addition to recent studies which found preoperative NLR is a poor prognostic factor in RCC, we found postoperative NLR has a significance in overall survival.

Keywords: Neutrophil lymphocyte ratio, renal cell carcinoma, survival

Amaç: Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren belirteçlerden biridir ve birçok çalışma renal hücreli karsinomda (RHK) genel sağkalımı etkilediğini ispatlamıştır. Yapılmış çalışmalarda NLO genellikle nefrektomi öncesi bakılmış ve kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada postoperatif NLO'nun prognostik önemini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2003 ile 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Medikal Onkoloji kliniğinde takip ve tedavi olan 135 hasta geriye dönük olarak incelendi. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım Kaplan-Maier metoduyla NLO ve diğer bağımsız değişkenlerin prognostik önemi cox regresyon modeliyle hesaplandı.

Bulgular: Univariate ve multivariate analizlerde T evresi (HR:1.86; %95 CI:1.2-2.5 p:0.003), hemoglobin seviyesi (HR:0.51; %95 CI:0.34-0.76 p:0.001) ve preoperatif NLO (HR:2.6; %95 CI:1.1-5.5 p:0.017) RHK hastalarında genel sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler olarak görüldü.

Sonuç: Parsiyel ya da radikal nefrektomi yapılmış RHK hastalarında artmış NLO oranı prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Geçmiş çalışmalarda preoperatif NLO yüksekliğinin öneminin vurgulanmasına ek olarak çalışmamızla postoperatif NLO seviyesinin önemi gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil lenfosit oranı, renal hücreli karsinom, sağkalım



Correspondence / Yazışma Adresi:

Umraniye Training and Research Hospital. Umraniye, Department of Medical Oncology, İstanbul, TÜRKİYE

Phone: +90 506 7050470

Received / Geliş Tarihi: 08.03.2017

Dr. Alper SONKAYA

E-mail: alpersonkaya@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 15.08.2017

INTRODUCTION

Renal cell carcinomas (RCC) are responsible for 80 to 85 percent of primary renal neoplasms. The incidence varies from region to region (1). It is more common in men compared with women (2). Only 17 percent present with metastatic disease, 62 percent present with localized disease and the rest present with regional disease (3). RCC recurs in 10% to 20% of patients after curative surgery (4). Many factors and models have been used to predict the patients prognosis (5). Tumor size, pathologic Tumour-Node-Metastasis (pTNM) stage, histologic subtype, disease related symptoms, performance status and Fuhrman grade were used in these models. C-reactive protein, neutrophil or platelet count which correlates with systemic inflammation has been shown as a prognostic factor in different cancer types. Various studies have shown that high NLR is a poor prognostic factor such as in pancreatic, colorectal, lung, breast cancers (6-9). An increased neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) has been proposed as a marker to predict the prognosis of RCC patients and many studies found preoperative NLR as a poor prognostic marker in RCC (10-14). We hypothesize that a high NLR is associated with poor prognosis even its assessed postoperative.

MATERIALS AND METHODS

In this retrospective analysis, we reviewed 135 patients with RCC who were treated and followed in Kocaeli University Medical Oncology Department between 2003 and 2014. All patients were diagnosed via pathology. All clinicopathological data were retrieved from medical reports of department of medical oncology. Pathologic T stages were reviewed according to seventh edition of the TNM classification system (15). The blood samples were taken at the time of admission to medical oncology department whether the patients were operated or not. The cut off value for

neutrophil-lymphocyte ratio as a poor prognostic factor was determined as above 3. $NLR > 3$ was determined as high NLR and $NLR < 3$ was determined as low NLR. The neutrophil count more than 10×10^3 was defined as high neutrophil count and platelet (PLT) count more than 400×10^3 was defined as high PLT. The cut off value for LDH was the upper limit of our laboratory and determined as high and low according to this limit.

RESULTS

Of the 135 patients followed at our institution between 2003 and 2014 whose NLR was available, the mean age was 58.9 ± 11.7 years. The mean overall survival is 29.9 months and the maximum follow up period was 130 months. A total of 107 patients underwent radical nephrectomy and 7 patients underwent partial nephrectomy, 21 patients didn't go operation. 97 (71%) patients were male and 38 (28%) were female. In this follow up 62 patients are alive and 73 patients are exitus, 27 (20%) patients were stage 1, 37 (27%) patients were stage 2, 25 (18%) patients were stage 3 and 42 (31%) were stage 4 at the time of admission to medical oncology department. In analyses 112 (63%) patients had clear cell histologic subtype, 85 (63%) patients had high NLR and 42 (31%) patients had low NLR, 46 patients had distant metastasis at the time of diagnosis and 45 patients became metastatic in the follow up period. High NLR was statistically correlated with size and stage and the presence of distance metastasis status.

In this study we performed univariable and multivariable analyses to investigate which parameters are associated with overall survival. After univariate analyses we found high neutrophil ($p=0.018$), high platelet ($p=0.005$), high NLR ($p=0.001$), high LDH ($p=0.017$), low hemoglobin ($p=0.001$), large tumor size ($p=0.001$) and pathological T stage ($p=0.001$)

affect overall survival. Factors remained independently associated with overall survival on multivariate analyses included age, tumor size, LDH score, NLR and pathologic T stage, we found T stage (HR:1.86; 95% CI:1.2-2.5 p=0.003), hemoglobin count (HR:0.51; 95% CI:0.34-0.76) and postoperative NLR (HR:2.6; 95% CI:1.1-5.5 p:0.017) (Figure 1). There was no significant correlation between disease free survival and NLR. Neutrophil count and platelet count have correlation with overall survival, p=0.014 and p=0.013 respectively (Table 1). We could not demonstrate correlation between calcium level and overall survival.

Table 1. Univariate and multivariate analysis of different parameters on overall survival

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Age at admission	0.93	0.776	1.00	0.467
Tumor size	1.1	0.006	1.00	0.969
LDH score	0.53	0.019	0.56	0.156
NLR	3.3	0.001	2.67	0.017
Hemoglobulin	0.58	0.001	0.51	0.001
T stage	1.82	0.001	1.86	0.003
Platelet	0.37	0.005	1.16	0.762

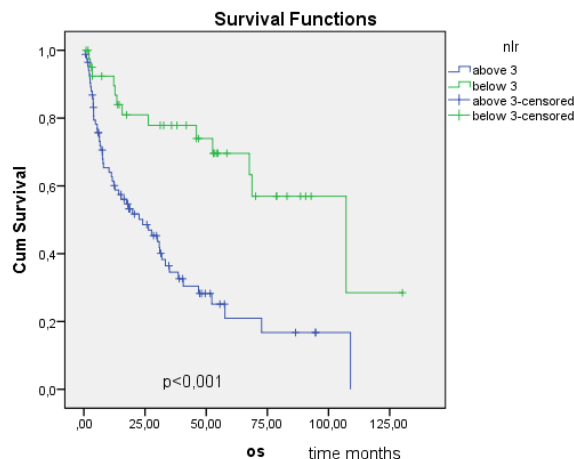


Figure 1. Kaplan-Meier curves for RCC patients overall survival groups categorised by the NLR. OS: overall survival

DISCUSSION

In this study we reviewed 135 patients with RCC and found that many parameters affect the survival of RCC patients. The most common used prognostic model for RCC patients is Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) model (16). The parameters in MSKCC are Karnofsky performance status, hemoglobin level, corrected calcium level, serum LDH level and operation status. In our study we confirmed that low hemoglobin, high LDH and low performance status are associated with poor prognosis when we define overall survival as primary end point. We could not demonstrate corrected calcium level as a prognostic marker. We think this discordance between two studies depends on the evaluation times of the patients; we assessed most of the patients after nephrectomy and probably most patients with high calcium levels had anti hypercalcemic treatment before admission to the medical oncology department. Viers et al, demonstrated preoperative high NLR predicts poor prognosis among patients with M₀ clear cell RCC who underwent radical nephrectomy (17).

In our study 107 patients underwent radical nephrectomy and 7 patients underwent partial nephrectomy, in this nephrectomized patients we found a statistically significant association between overall survival and NLR ($p=0.001$). Heng et al demonstrated that thrombocytosis is an independent prognostic factor in patients with RCC treated with VEGF targeted therapy (18). We demonstrated high platelet count is an independent poor prognostic factor in RCC patients. This could be explained with the association between thrombocytosis and tumor cells invasion and metastasis capacity (19). In our study 42 (31%) patients had neutrophilia and 29 of these had distance metastasis in the follow up period, we found a negative correlation between neutrophilia and overall survival. Pichler et al demonstrated preoperative NLR as a prognostic factor in non- metastatic RCC (20). In the light of that study we hypothesized that NLR is a prognostic factor in RCC when assessed preoperatively or post operatively and established a statistically meaningful relation between NLR and overall survival. In our analyse we found correlation between tumor size and NLR independently from T stage. Despite the relation between overall survival and NLR, we could not demonstrate a statistically meaningful relation between disease free survival and NLR. We think this is the major weakness of our study cause we were not available to state the comorbidities. We know from recent studies that high NLR is associated with many chronic deadly diseases. Another limitation of our study is its retrospective data collecting design and low patient volume.

In conclusion, we think high NLR even after partial or radical nephrectomy can be a prognostic marker for RCC, but this hypothesis needs confirmation of other independent studies in the future.

REFERENCES

1. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010; 7(5): 245-57.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(4): 212-36.
3. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
4. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4559-66.
5. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166(1): 63-7.
6. Aliustaoglu M, Bilici A, Seker M, Dane F, Gocun M, Konya V, et al. The association of pre-treatment peripheral blood markers with survival in patients with pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology.* 2010; 57: 640-5.
7. Ozdemir Y, Akin ML, Sucullu I, Balta AZ, Yucel E. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 2647-50.
8. Kaya V, Yildirim M, Demirpençe O, Yildiz M, Yalcin AY. Prognostic significance of basic laboratory methods in non- small-cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14: 5473-6.
9. Gunduz S. Prognostic Value of Hematologic Parameters in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Using Tyrosine Kinase Inhibitors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 3801-4.

10. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol.* 2010; 6: 149-63.
11. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, Eisenberger MA, Pili R, Hammers H, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2012; 48: 202-8.
12. de Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, Waldert M, Shariat SF, Belldegrun AS, et al. Prognostic Impact of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Localized Nonclear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2013; 190: 1999-4.
13. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, GebSKI V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. *Br J Cancer.* 2013;109: 147-3.
14. Keskin S, Keskin Z, Taskapu HH, Kalkan H, Kaynar M, Poyraz N, et al. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios, and multiphasic renal tomography findings in histological subtypes of renal cell carcinom. *BMC Urol.* 2014; 26: 95.
15. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Corrigendum to "Validation of the 2009 TNM Version in a Large Multi-Institutional Cohort of Patients Treated for Renal Cell Carcinoma: Are Further Improvements Needed?" *Eur Urol.* 2010; 58: 588-95.
16. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2530-40.
17. Viers BR, Houston Thompson R, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Tollefson MK. Preoperative neutrophil- lymphocyte ratio predicts death among patients with localized clear cell renal carcinoma undergoing nephrectomy. *Urol Oncol.* 2014; 32: 1277-84.
18. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5794-9.
19. Suzuki K, Aiura K, Ueda M, Kitajima M. The influence of platelets on the promotion of invasion by tumor cells and inhibition by antiplatelet agents. *Pancreas.* 2004; 29: 132-40.
20. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer.* 2013; 108: 901-7.

THE EFFECTIVENESS OF COMBINED PHYSICAL THERAPY AND BALNEOTHERAPY TREATMENT ON CHRONIC LOW BACK PAIN

Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Kaplıca Tedavisi ile Kombine Fizik Tedavinin Dizabilite Üzerine Etkisi

Burcu KARACA¹, Sevgi Özyeğen ASLAN²

¹ Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Dept. of Physical Medicine and Rehabilitation, KIRIKKALE, TÜRKİYE

² İzzet Baysal University, Training and Research Hospital, Dept. of Physical Medicine and Rehab., BOLU, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Introduction: Low back pain is the most commonly reported individual complaint of musculoskeletal origin. It is generally repetitive, and leads to important socioeconomic outcomes. The aim of this study is to investigate the effects of physical therapy involving hot pack (HP), transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and therapeutic ultrasound (US) combined with balneotherapy on patients hospitalized due to chronic low back pain.

Material and Methods: The Oswestry Disability Index (ODI) scores of 31 patients with chronic low back pain were evaluated before (Day 0) and after (Day 10) treatment.

Results: Statistically significant improvements were determined in post-treatment ODI scores when compared with pre-treatment values ($p=0.002$).

Conclusion: Physical therapy with HP, TENS, and US combined with balneotherapy has a positive effect on disability of patients hospitalized due to chronic low back pain.

Giriş: Bel ağrısı bireysel olarak en sık bildirilen muskuloskeletal kaynaklı ağrıdır. Genellikle tekrarlayıcıdır ve önemli sosyoekonomik sonuçları vardır. Bu çalışmanın amacı kronik bel ağrılı hastalarda hastanede yatarak hot pack (HP), transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve terapötik ultrason (US)'dan oluşan fizik tedavi ile kombine kaplıca tedavisinin etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kronik bel ağrısı olan 31 hastanın tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (10. gün) Oswestry Dizabilite İndeksi (ODI) skorları değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi sonrası ODI skorlarında tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı gelişme saptandı ($p=0.002$).

Sonuç: Kronik bel ağrılı hastalarda hastanede yatarak HP, TENS ve US'dan oluşan fizik tedavi ile kombine kaplıca tedavinin dizabilite üzerine olumlu etkisi vardır.

Keywords: Balneotherapy, hot pack, transcutaneous electrical nerve stimulation, therapeutic ultrasound, chronic low back pain

Anahtar Kelimeler: Kaplıca tedavisi, hot pack, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu, terapötik ultrason, kronik bel ağrısı



Correspondence / Yazışma Adresi:
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, KIRIKKALE / TÜRKİYE
Telefon: 0318 318 444 40 71
Received / Geliş Tarihi: 29.03.2017

Dr. Burcu KARACA
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, KIRIKKALE / TÜRKİYE
E-posta: rburcub@yahoo.com
Accepted / Kabul Tarihi: 15.08.2017

INTRODUCTION

Low back pain is the pain and feeling of discomfort in the lumbosacral region, the area below the last rib and above the gluteal fold line. According to traditional classification system (1,2), low back pain can be described as three different types that correspond to their diagnostic characteristics: 1) Non-specific low back pain; 2) Low back pain with nerve root symptoms and 3) Low back pain originating from severe pathologies (i.e. cancer, fracture, ankylosing spondylitis). Moreover, low back pain is categorized as acute (duration <6 weeks), subacute (duration of 6-12 weeks), and chronic (duration > 12 weeks). Low back pain is the most commonly reported individual complaint of musculoskeletal origin. It is generally repetitive, and leads to important socioeconomic outcomes. Prevalence studies for low back pain are variable, and it is determined as 33% in point prevalence, 65% in one-year prevalence, and reaches up to 84% in life-long prevalence (3). The main aim of lower back pain treatment is to enable the patient to reach desired activity and participation levels as well as to protect the patient from disease recurrence and chronic complaints (4). The treatment of low back pain includes life-style changes, rehabilitation applications, and surgery. Although there are many different treatment subcategories for low back pain, there is no single application with proven superiority (4). While there is evidence to support the efficacy of some treatments for low back pain (i.e. exercise), some are considered to be ineffective (i.e. traction) (5-7). Krismer et al. (8) recommended aerobic fitness and endurance exercises, behavioral therapy, and the use of multidisciplinary treatment programs in rehabilitation procedures for chronic, non-specific lower back pain. However, the content of the multidisciplinary treatment programs is not yet clear.

Thermal spring therapy is also called *spa therapy* or *balneotherapy*. The word *spa* is derived from the Latin word *salus per aqua*, and it means health with water (10). Thermal spring therapy is, bathing in, drinking, or the inhalation of natural underground hot mineralized

water, gases, and peloids (11). The effects of balneotherapy are partially related to the water and simple physical characteristics (density, specific gravity, hydrostatic pressure, buoyancy, viscosity and temperature) as well as the minerals dissolved in the water (11). There are various studies about the efficacy of balneotherapy in low back pain treatment (9-13).

Turkey is rich in thermal springs and physical therapy applications can be conducted in some hospitals and thermal springs, as either an out- or inpatient procedure, with financial support from the social security system. In the present study, we investigated the effects of physical therapy, including hot pack (HP), TENS, and US, combined with balneotherapy, on the low back pain of hospitalized patients.

MATERIALS AND METHODS

The present study was performed retrospectively at Kırıkkale University Physical Medicine and Rehabilitation Hospital between January and June 2014.

Inclusion criteria: Age between 25-75 years old, low back pain for at least the previous three months

Exclusion criteria: History of physical therapy, balneotherapy in the previous six months, previous surgery, metabolic, inflammatory, and infectious diseases, severe diseases related to internal medicine such as cardiac, pulmonary, hepatic, thyroid, and renal diseases, malignancy, having a metallic implant.

Initially, erythrocyte sedimentation rates, C-reactive protein, electrolyte, creatinine, hepatic function tests, whole blood count, and urine analysis, were carried out on the patients. Bi-directional lumbosacral radiography and lumbar magnetic resonance imaging (MRI) examinations of patients were performed. Additionally, permissions for therapy were obtained for patients who had diseases related to internal medicine and cardiology from related departments. Patients were informed about therapy and their written consents were

obtained. This study was approved by the ethical committee of Kırıkkale University.

Treatment efficacy was evaluated using the Oswestry disability index, of which Turkish validity and reliability had been previously performed (14,15). The Oswestry disability index is composed of ten questions that evaluate the patient's disability with a score of between 0 and 5 points. The patient's total score is divided by the maximum score the patient can reach, and multiplied by 100. The results are evaluated in percentages.

Physiotherapy applications: The patients received one daily session of physiotherapy for 10 days (a total of 10 sessions). During treatment, a HP, TENS, and US were applied in turn.

First, hot packs were applied on lumbar region for 20 minutes, and then TENS with pulse duration of 60 msec. with a frequency between 60-100 Hz was applied to lumbar region for 20 minutes. The frequency was increased to the level at which the patient was comfortable, and no contraction was induced. After that, ultrasound treatment at 1 MHz frequency and 1.5 W/cm² intensity was applied in circulating movements on paravertebral region for ten minutes.

Balneotherapy procedures: Patients had balneotherapy for one daily session lasting for 10 minutes for 10 days (a total of 10 sessions). They were immersed into the thermal spring water up to the level of their sub-sternum. The characteristics of the thermal spring water in the Physical Medicine and Rehabilitation Hospital are shown in Table 1.

Statistical analysis: Data were analyzed using SPSS for Windows 11.5 package program. The normal distribution of intermittent numerical variables was examined with the Shapiro Wilk test. Descriptive statistics for numerical variables are shown by mean ± standard deviation or median (minimum-maximum), whereas, the nominal variables are shown by the case number and percentage (%). The significance levels of the changes in the Oswestry disability indices before and after treatment were examined by using the Wilcoxon Sign test.

RESULTS

The study evaluated the data of 31 cases aged between 27 and 75 years. The mean age was 55.8±9.3 (years); nine (29.0%) were males and 22 (71.0%) were females. Distribution of the etiological causes, duration of complaint and comorbidities of the patients are given in Table 2. There was a statistically significant decrease in the Oswestry disability index following treatment when compared with the value before treatment (p= 0.002; Wilcoxon sign test) (Table 3).

Table 1. Characteristics and content of the thermal spring waters used in the study.

	Mean/Unit
Temperature	40-42°C
Odor	Colorless
Taste	Tasteless
Color	0 Pt/Co
Turbidity	0.01 JTU
Precipitation	None within 24 h (%)
Ph value	6.68 (25.0° C)
Electrical conductivity (EC)	982 µS/cm (25.0° C)
Density	1001 gr/cm ³
Bicarbonate (HCO ₃ ⁻)	305 mg/L
Boron	0.33 mg/L
Bromide (Br ⁻)	0.36 mg/L
Iron (Fe ²⁺)	0.01 mg/L
Fluoride (F ⁻)	3.01 mg/L
Iodine (I ⁻)	0.47 mg/L
Calcium (Ca ²⁺)	24.9 mg/L
Chloride (Cl ⁻)	7.91 mg/L
Magnesium (Mg ²⁺)	89.13 mg/L
Manganese (Mn ²⁺)	0.31 mg/L
Potassium (K ⁺)	23.01 mg/L
Silicate (SiO ₄ ⁴⁻)	48.9 mg/L
Sodium (Na ⁺)	72.04 mg/L
Sulfate (SO ₄ ²⁻)	484.4 mg/L
Sulfide (S ²⁻)	0.16 mg/L
Total mineral concentration	1059 mg/L
Chemical O ₂ requirement	36 mg/L
Biological oxygen requirement	34 mg/L

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients.

Variables	n=31
Age (year)	55.8±9.3
Age range (year)	27-75
Gender	
Male	9 (29.0%)
Female	22 (71.0%)
Etiology	
Disc herniation	20 (64,5.)
Spondylosis	23 (74.2%)
Spondylolysthesis	5 (16.1%)
Spinal stenosis	1 (3.2%)
Scoliosis	1 (3.2%)
Duration of complaint (year)	4 (0.25-20)
Comorbidity	12 (38.7%)

Table 3. Levels of Oswestry disability indices of cases before and after the treatment.

	Pre-treatment	Post-treatment	p-value †	Change
ODI	44.3±16.	33.6±16.	0.002	-
(%)	4	8		10.7±17.2

† Dependent t-test.

ODI: Oswestry disability index.

DISCUSSION

Treatment of low back pain includes life-style changes, rehabilitation treatments, and surgery. Rehabilitation procedures include rest, exercise, cognitive behavioral therapy, traction, biofeedback, massage, TENS, US, shortwave diathermia (SWD), laser applications, balneotherapy or a combination of them. We believe that as any single treatment modality has limited effects on low back pain, a combination of treatments provide more effective outcomes.

The efficacy of balneotherapy was compared with that of routine drug treatment, flexion exercises, underwater traction, underwater massage, and improvements in pain, life quality and spinal mobility up to nine months

were reported (9-13). In the study performed by Kulisch et al. (16), efficacy of balneotherapy was compared with that of 34°C tap water therapy. Both groups received electrotherapy. Efficacy was observed earlier and lasted longer in the group which had balneotherapy. In another study comparing balneotherapy with tap water, it was reported that balneotherapy was more effective on clinical parameters and quality of life (17).

In the literature, we came across with a study comparing the efficacy of balneotherapy with physical therapy. In that study, one group received infrared, TENS, US and exercise whereas the other group received only balneotherapy and exercise. Although improvements were determined in both groups, more significant improvements were determined in life quality, spinal mobility and ODI in the group receiving balneotherapy (18).

There are still conflicting results on the efficacy of ultrasound in the treatment of lower back pain (19-21). Yet, the efficacies of TENS and SWD have not been proved by studies (8, 22,23). Contingent on our clinical experience, we believe that a combination of physical therapy with balneotherapy is effective. This present study indicated that combination of physical therapy and balneotherapy had positive effects on disability. The limitations of our study are the lack of control group and long-term efficacy results. Further studies are required to determine the efficacy of combination treatments, as well as to determine which combinations should be given, at which doses, and for how long.

In chronic low back pain, a combination of balneotherapy with physical therapy composed of HP, TENS, and US in a hospital setting is effective for disability in the short term. Further studies are required for the use of combined physical therapies.

Conflict of Interests: The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethical Approval: The study was approved by the Ethics Review Committee of Kırıkkale University.

REFERENCES

- Krismer M, van Tulder M. Strategies for prevention and management of musculoskeletal conditions. Low back pain (non-specific). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21:77-91.
- Waddell G. *The Back Pain Revolution.* 2nd edition. Elsevier Health Sciences; 2004.
- Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord.* 2000; 13: 205-17.
- Haldeman S, Dagenais S. What have we learned about the evidence-informed management of chronic low back pain? *Spine J.* 2008; 8: 266-77.
- Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 3: CD000335.
- Gay RE, Brault JS. Evidence-informed management of chronic low back pain with traction therapy. *Spine J.* Elsevier. 2008; 8: 234-42.
- Wegner I, Widyahening IS, van Tulder MW, Blomberg SEI, de Vet HC, Bronfort G, et al. Traction for low-back pain with or without sciatica. *Cochrane database Syst Rev.* 2013; 8: CD003010.
- Krismer M, van Tulder M. Low back pain (non-specific). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21: 77-91.
- Guillemin F, Constant F, Collin JF, Boulange M. Short and long-term effect of spa therapy in chronic low back pain. *Br J Rheumatol.* 1994; 33: 148-51.
- Constant F, Collin JF, Guillemin F, Boulangé M. Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain: a randomized clinical trial. *J Rheumatol.* 1995; 22: 1315-20.
- Constant F, Guillemin F, Collin JF, Boulangé M. Use of spa therapy to improve the quality of life of chronic low back pain patients. *Med Care.* 1998; 36: 1309-14.
- Konrad K, Tatrai T, Hunka A, Vereckei E, Korondi I. Controlled trial of balneotherapy in treatment of low back pain. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51: 820-2.
- Yurtkuran M, Kahraman Z, Sivrioğlu K, Afşin Y, Doğan M. Balneotherapy in low back pain. *Eur J Phys Med Rehabil.* 1997; 7: 120-3.
- Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine.* 2000; 25: 2940-52.
- Yakut E, Düger T, Oksüz C, Yörükkan S, Ureten K, Turan D, et al. Validation of the Turkish version of the Oswestry Disability Index for patients with low back pain. *Spine.* 2004; 29(5): 581-5.
- Kulisch A, Bender T, Németh A, Szekeres L. Effect of thermal water and adjunctive electrotherapy on chronic low back pain: a double-blind, randomized, follow-up study. *J Rehabil Med.* 2009; 41: 73-9.
- Tefner IK, Németh A, Lászlófi A, Kis T, Gyetvai G, Bender T. The effect of spa therapy in chronic low back pain: A randomized controlled, single-blind, follow-up study. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 3163-9.
- Kesiktas N, Karakas S, Gun K, Gun N, Murat S, Uludag M. Balneotherapy for chronic low back pain: A randomized, controlled study. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 3193-9.
- Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F, et al. Chapter 4: European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006; 15: 192-300.
- Ebadi S, Ansari NN, Henschke N, Naghdi S, van Tulder MW. The effect of continuous ultrasound on chronic low back pain: protocol of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12: 59.
- Savigny P, Kuntze S, Watson P, Underwood M, Ritchie G, Cotterell M, et al. *Low back pain: Early management of persistent non-specific low back pain.* London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. 2009: 14.

22. Bekkering GE, Hendriks HJM, Koes BW, Oostendorp RB, Ostelo RWJG, Thomassen JMC, et al. Dutch physiotherapy guidelines for low back pain. *Physiotherapy*. 2003; 89: 82-96.
23. Seco J, Kovacs FM, Urrutia G. The efficacy, safety, effectiveness, and cost-effectiveness of ultrasound and shock wave therapies for low back pain: a systematic review. *Spine J*. 2011; 11: 966-77.

DEMANSI VE DEPRESYONU OLMAYAN PARKİNSONLU HASTALARDA APATİ SEMPTOMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

*The Assessment of Apathy Symptoms in Parkinson's Disease Patients
without Dementia and Depression*

Murat GÜLTEKİN¹, Ayten EKİNCİ¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., KAYSERİ, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Giriş: Parkinson hastalığı (PH) olan hastalar ile yapılan çalışmalarda, apati görülme sıklığı %7'den %75'lere kadar farklı oranlarda bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni, çalışmalarda kullanılan kriterlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmanın amacı; demans ve depresyonu olmayan idiopatik PH'li hastalarda apati semptomlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Demans ve depresyonu olmayan 87 hasta çalışmaya alındı. Hastalar için Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) skoru ve diğer testler kullanıldı. Hastalar Hoehn & Yahr (H & Y) evreye göre sınıflandırıldı. H & Y evresi 1-2,5 olan hastalar grup 1 olarak, H & Y evre 3-5 arasında olan hastalar ise grup 2 olarak sınıflandırıldı. Ardından gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 61,8 idi. Gruplara bakılmaksızın, PH'li hastaların %75,9'unda apati bulundu. İlave olarak, ADÖ testi ortalama puanı; Grup 2'de anlamlı derecede daha yüksek bulundu (%93,1). PH'li hastalarda, demans ve depresyon olmaksızın yüksek bir apati skoru olduğunu gösterildi.

Sonuç: PH'li hastalarda apati sık görülen bir durumdur ve günlük yaşam aktivitelerinde olumsuz bir etkiye neden olmaktadır. Bundan dolayı Parkinson hastası tedavi öncesi apati semptomları hakkında sorgulanmalıdır.

Introduction: The prevalence of apathy in Parkinson's Disease (PD) patients has been reported to range between 7 % to 70 % in previous studies. This variability originates from the use of different criterias for determining apathy. The aim of this study was to evaluate apathy symptoms in idiopathic PD patients without dementia and depression.

Material and Methods: Eighty-seven patients without dementia and depression were included in this study. Apathy Evaluation Scale (AES) score and other tests were used. Patients were classified according to Hoehn & Yahr (H&Y) stages. Patients who were in H&Y stage 1-2.5 were classified as group 1 and patients who were in H&Y stage 3-5 were classified as group 2. The groups were compared accordingly.

Results: The mean age of the patients was 61.8. Apathy was found in 75.9 % of the patients. Also, the AES test mean score was significantly higher in PD patients in group 2 (93.1%). We showed that PD patients without dementia and depression have a high apathy score.

Conclusion: Apathy is a common condition in patients with PD and is associated with a reduction in the performance of daily activities. Thus, every patient with PD should be questioned about apathy symptoms before treatment is prescribed.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, apati, günlük yaşam aktivitesi

Keywords: Parkinson's disease, apathy, daily life activity



Yazışma Adresi / Correspondence:
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., KAYSERİ, TÜRKİYE
Telefon: 0352 207666-21758
Geliş Tarihi / Received: 23.05.2017

Dr. Murat GÜLTEKİN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., KAYSERİ, TÜRKİYE
E-posta: drmgultekin@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 15.08.2017

GİRİŞ

Parkinson hastalığında (PH) bradikinezi, tremor ve rijidite gibi kardinal motor semptomlar ile birlikte günlük yaşam aktivitesini (GYA) olumsuz etkileyen non-motor semptomlarda (NMS) bulunur. NMS'ler sık görülmesine rağmen motor semptomlar tarafından gölgelenir ve tedavi eden hekimin gözünden kaçabilir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar, NMS'lerin oldukça sık görüldüğünü ve özellikle hastalığın ileri dönemlerinde hastanın yaşam kalitesi üzerindeki ciddi olumsuz etki yaptığını göstermiştir (1). NMS'ler içinde apati sıklıkla bildirilen bir nöropsikiyatrik semptomdur. Apati; azalmış duygusal ifadeyle beraber hedef odaklı davranış ve kognisyonda motivasyon eksikliği ile karakterize durum olarak tanımlanır (3). Sıklıkla depresyon ve anksiyete bozukluğu ile beraber bulunmakla beraber depresyondan bağımsız olarak da apati semptomları tanımlanmıştır. PH'de hastalık evresi arttıkça apati sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (4).

PH'de apatinin yaygınlığı ve klinik sonuçları tartışmalıdır. PH'de apati prevalans tahminleri kullanılan klinik ölçüte göre değişebilir (4). Çalışmalarda bu oranların %16.5 ila %60 arasında olduğu bildirilmektedir (5). Tedavi almamış erken dönem PH'li hastalarda bile apati görülme sıklığının %11'den fazla olduğu bildirilmiştir (6). Bununla beraber apati ile motor defisitler arasında basit bir korelasyon olmadığı da rapor edilmiştir (7). Ayrıca apatinin depresyon, anhedoni ve demans ile örtüşmesi gerçek prevalans oranını etkilemektedir. Apati, PH'li hastaların GYA üzerinde, tedavinin etkinliği ve hastalığın uzun dönem seyri üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Bu yüzden apatinin tanınması ve tedavisinin düzenlenmesi önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı; demansı ve depresif semptomları olmayan PH'li hastalarda apati sıklığını ortaya koymak ve Hoehn-Yahr (H&Y) evrelemesine göre apati semptomunun hangi sıklıkta görüldüğünü tespit etmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Örneklem

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde takip edilmekte olan Birleşik Krallık Beyin Bankası Parkinson Hastalığı tanı kriterlerine göre idiopatik PH tanısı almış 36-86 yaş aralığında 87 gönüllü hasta katılmıştır. Çalışmanın dışlama kriterleri; bilişsel bozukluk ve depresyon, anti-depresan ilaç kullanımı, tiroid hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, derin beyin stimülasyonu, apomorfın veya duodopa intestinal jel infüzyonu alımı ve vitamin eksikliği olarak belirlenmiştir.

Bu çalışma 01.04.2016 tarih ve 2016/246 numaralı Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Veriler, çalışmanın amacı hakkında bilgi verilerek ve katılımcıların yazılı onamları alınarak gönüllülük esasına göre elde edilmiştir.

Katılımcılara ilk olarak bilişsel durumlarını saptamak için Standardize Mini Mental Test (SMMT) uygulanmıştır. SMMT puanının 22'den aşağı ve depresyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma kriterlerini karşılayan hastalar demografik bilgi formunu doldurmuşlardır. Demografik bilgi formunda yer alan hasta ile ilgili bilgiler hasta ve/veya yakınlarından yüz yüze görüşme yöntemiyle alınmıştır. Hastanın kliniğiyle ilgili çalışma için gerekli bilgiler ise nörolog tarafından eklenmiştir. İzleyen aşamada Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) ölçeği uygulanmıştır. Bu çalışmada hasta yakınlarından bilgi alınarak psikolog tarafından ölçeğin "klinisyen formu" kullanılmıştır. Analizlerde ADÖ testinde 24 ve üzeri puanlar "apati var"; 24'den az puanlar ise "apati yok" kabul edilmiştir. Uygulama yaklaşık 20 dakika (10 dakika SMMT; 5 dakika onam formu ve demografik bilgi formu; 5 dakika ADÖ) sürmüştür.

Veri Toplama Araçları

Demografik Bilgi Formu: Çalışmanın amacına uygun olarak dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve diğer demografik

bilgilerine ulaşabilmek amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir form uygulanmıştır. Mevcut form ile demografik bilgilerin yanında, hastaların PH süresi, Hoehn-Yahr (H&Y) klinik evrelemesi ile ilgili klinik bilgilerde sorgulanarak kaydedilmiştir.

Standardize Mini Mental Test (SMMT): Test Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir. Bilişsel performansı değerlendirebilmek amacıyla oldukça yaygın kullanılan standardize bir testtir. Zaman ve mekan oryantasyonu, kayıt hafıza, dikkat, hatırlama ve dil alanları olmak üzere 5 alt bölümden oluşmaktadır. SMMT' nin Türkçe uyarlama ve geçerlilik çalışması Güngen ve arkadaşları (8) tarafından yapılmıştır. Testten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur. 24-30 puan arası "normal sınırlarda", 20-23 arası "hafif kognitif bozukluk", 10-19 arası "orta kognitif bozukluk", 0-9 arası ise "ileri kognitif bozukluk" olarak değerlendirilmektedir.

Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ): Marin ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek, bireylerin günlük yaşamdaki hobileri ve uğraşlarına, bunlardan zevk almasına odaklanmakta ve bu alanlardaki yitimini ölçmektedir. ADÖ'nün Türkçe uyarlama ve geçerlilik çalışması Gülseren ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (9). Ölçeğin hem "kendini değerlendirme" hem de "klinisyen" formu vardır. 18 madde bulunan ölçekte değerlendirme son 4 hafta dikkate alınarak yapılmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 18, en yüksek puan 72'dir. Ölçeğin Türkçe versiyonunda herhangi bir kesme puanı belirlenmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği değerlendirilirken Shapiro-Wilks test istatistiği uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırmasında iki bağımsız grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U test istatistiği kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olanları karşılaştırmasında bağımsız gruplar için t-testi, kategorik verilerin karşılaştırmasında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Daha sonra Monte Carlo düzeltmesi

uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama \pm SD ve medyan 25 ve 75 persentil değerleri verilmiştir. Analizler Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı 22.0 (SPSS 22.0) kullanılarak yürütülmüştür.

BUGULAR

Bu çalışmaya 56'sı erkek ve 31'i kadın olmak üzere toplam 87 PH'li birey katılmıştır. Hastalar H&Y evrelerine göre iki gruba ayrılmıştır. H&Y evre 1-2,5 arasında 58 hasta (Grup 1), evre 3-5 arasında ise 29 hasta (Grup 2) yer almıştır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.105$). Grup 1'de hastaların yaş ortalaması 61,13 iken, Grup 2'de 65,43 bulunmuştur. Hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Katılımcıların Demografik Özellikleri

n: 87	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	61.84	10.53
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	31	35.6
Erkek	56	64.6
Grup		
1	58	66.7
2	29	33.3
Apati		
Var	66	75.9
Yok	21	24.1

Hastaların testlerden aldıkları puanların ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Grup 1'de ortalama ADÖ skoru 29.93 iken Grup 2'de ise 44.87 bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 2: Testlerin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Testler	Ortalama	Standart Sapma
MMSE	25,10	4,01
ADÖ	34,18	11,98

Sonuçlara göre ADÖ puanları ile gruplar arasında bir ilişki vardır. Apati semptomları yönünden incelendiğinde, 66 hastada apati tespit edilirken, 21 olguda apati tespit edilmemiştir. Hastalar H&Y evrelemesine göre iki gruba ayrıldığında Grup 1'deki hastaların %67.2 (39/58)'de; Grup 2'de ise % 93.1 (27/29) apati semptomları bulunmuştur. Grup farkı gözetilmeksizin bütün hastalar değerlendirmeye alındığında apatisi olan hasta oranı %75.9 (66/87) bulunmuştur (Tablo 3). Bu durum hastalık süresi ve evresi arttıkça hastalardaki apati semptomlarının arttığını göstermektedir. Ayrıca hastaların yaşı arttıkça apati görülme sıklığında da artış olmaktadır.

Tablo -3: Ki-kare Sonuçları

Grup	Apati		Toplam	X ²	sd	P
	Var	Yok				
1	39	19	58	5.72	1	0.017*
2	27	2	29			
Toplam	66	21				

*p<0.001

TARTIŞMA

Bizim çalışmamız, depresyonu ve demansı olmayan PH'li hastaların çoğunda (%75,9) apati varlığını gösterdi. Özellikle H&Y evre 3-5 arasında bu oran daha da artmaktaydı (%93,1). Hastalığın şiddeti arttıkça apati sıklığında ve ADÖ skorlarında artış meydana gelmekteydi. Elde ettiğimiz bu veri; PH'deki doğal progresyonu gösteren Braak evrelemesindeki yayılım paterni ile uyum göstermektedir. Hastalık beyin sapından kortekse doğru ilerledikçe, kortiko-striatal yollar etkilenmekte ve apati semptomlarında artış meydana gelmektedir.

PH'li hastalarda yapılan çalışmalarda apati sıklığının %7 den %70'e kadar farklı oranlarda olduğu gösterilmiştir (10-13). Çalışmalarda bu kadar büyük farkların olması; kullanılan ölçeklerin farklı olması, hastaların farklı evrede olması ve apatiye eşlik eden depresyondan kaynaklanmaktadır. PH'li hastalarda

yapılan çalışmalarda, apatisi olan hastaların %36'sında depresyon saptanmakla birlikte ayrıca demans görülmesinde artış olduğu gösterilmiştir (10,14). Bu özelliklerden dolayı; demansı ve depresif semptomları olan hastaları çalışmaya dahil etmedik. Sonrasında hastaları, hastalık şiddetine göre gruplara ayırarak apati varlığını araştırdık. Bundan dolayı elde ettiğimiz sonucun daha objektif olduğunu düşünüyoruz.

PH'li hastalardaki apatiyi değerlendiren güncel bir meta analizdeki verilere göre hastaların yaşı arttıkça apati sıklığında da artış olduğu gösterilmiştir. Kadın veya erkek cinsiyet lehine bir artış olmadığı da saptanmıştır. Bu meta analizde (PH'li hasta sayısı:5388) hastaların %39.8 de apati saptanmıştır. Bu hastalarda komorbid depresyon varlığı, motor skorlarda yükseklik ve hastalık dizabilitesinde artış saptanırken SMMT skorlarında düşüklük olduğu gösterilmiştir. Yine bu yazıdaki verilere göre yüksek doz dopamin agonisti kullanan hastalarda apati görülme sıklığının daha az olduğu belirlenmiştir. Bunun tersine yüksek doz levodopa kullanan hastalarda ise apati skorlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Depresyonu ve kognitif bozukluğu olmayan hastalar (sayı:1033) göz önüne alındığında apati sıklığı %22,6 bulunmuştur (2). Bizim çalışmada bu oranı daha yüksek bulduk. Bu kadar fark olması, hasta sayımızın az olması ve çalışmaya aldığımız grubun heterojen olmasından kaynaklanabilir.

Apatisi olan PH'li hastalarda yapılan PET çalışmasında bilateral orbitofrontal korteks, posterior singulat korteks, striatum, talamus ve dorsolateral prefrontal korteks de D2/D3 dopamin bağlanmasında artış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular; apatisi hastaların mezokortikolimbik dopaminerjik dejenerasyon sonucu muhtemelen daha düşük tonik dopamin seviyelerine sahip olduğunu desteklemektedir (15,16). Ayrıca; bu bulgu hastalığın progresyon gösterdikçe PH'deki apati görülme sıklığındaki artışı da izah etmektedir. Birçok çalışmada hastalığın farklı evrelerinde kognitif, limbik ve motor semptomlar için farklı kortiko-striatal döngülerin etkilendiği gösterilmiştir (17,18). Anatomik

olarak; ödül, motivasyon ve duygulanım regülasyonu için ventromedial prefrontal korteks, hipokampus ve amigdala bölgesinden primer olarak ventral striatum bölgesine projeksiyon olduğu bildirilmiştir. Bunun tersine sensoriomotor kortikal bölgelerden projeksiyonun daha çok dorsal striatuma olduğu gösterilmiştir (19). Bu verilere rağmen, bazı PH'li hastalar hem apati hem de impulsivite semptomlarını birlikte sergileyebilir. Bu durum kortiko striatal döngüler üzerindeki tartışmaları daha da alevlendirmekte ve gelecekte alta yatan mekanizmaları daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır (20).

PH'li hastaların çoğunda görülen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen apati, PH patolojisinin, dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki diğer sinir sistemi yapılarını tutması sonucu gelişmektedir. PH'deki apati sıklıkla gözden kaçıyor olabilir. Semptomatik tedavi hastaların önemli bir kısmında başarılıdır. Bu nedenle apati semptomlarının erken tanınması ve onların uygun olarak tedavi edilmesi önemlidir. Apati tanısı esas olarak klinik özelliklere dayanır. Anamnez alınırken bu belirtiler sorgulanmalı ve gerekli nöropsikolojik testlerle varlığı gösterilmelidir. Çünkü hastalar bu belirtilerin PH ile olan ilişkisini anlamayabilir ya da bu belirtileri anlatmanın gerekliliğini kavrayamayabilirler. Bu nedenle bu belirtilerin sorgulanması hastanın kontrol başvurularında da tekrarlanmalıdır.

Apati tedavisi ile dopaminerjik ilaçlar arasındaki ilişki günümüzde hala açık değildir. Birkaç vaka serisinde dopaminerjik ilaçların apati semptomlarını azalttığı bildirilmiştir. Bununla beraber geniş bir meta analizde pramipeksolun motivasyonel apatiyi düzelttiği rapor edilmiştir (21,22). Ancak kolinerjik, serotonerjik ve noradrenerjik ilaçların apati üzerinde olumlu etkileri bulunmamıştır (23,24). Hastalarda motor komplikasyonlardan dolayı anti-parkinson ilaçların azaltılması apati sıklığını artırdığı gösterilmiştir (25,26). Küçük bir çalışmada depresyonu ve kognitif bozukluğu olmayan hastalarda rivastigmin kullanımının apati düzelttiği gösterilmiştir (27). Diğer

tedavi seçenekleri arasında antikolinerjik ilaçlar, antidepresanlar ve non farmakolojik olarak egzersiz ve kognitif terapi bulunmaktadır (28).

Çalışmaya aldığımız hasta grubunun az sayıda olması ve H&Y evrelemesine göre hastaları sadece iki gruba ayırmamız bu çalışmanın kısıtlı yönleri olarak değerlendirilebilir.

Demansı ve depresyonu olan olguları çalışmaya dahil etmememiz bu çalışmanın güçlü yanı olarak öne çıkmaktadır. İlave olarak bu tür hastaların PH içinde ayrı bir klinik sendroma sahip olabileceğini vurgulamaktadır.

Depresyon ve kognitif bozukluğu olmayan PH'li hastalarda apatinin sık görüldüğü akılda tutulmalıdır. Apati varlığı, hastaların GYA ve tedavinin seyri üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Muayene esnasında hastalar apati yönünden sorgulanmalı ve tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 235-45.
2. den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RM, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2015; 30(6): 759-69.
3. Skorvanek M, Rosenberger J, Gdovinova Z, Nagyova I, Saeedian RG, Groothoff JW, et al. Apathy in elderly nondemented patients with Parkinson's disease: clinical determinants and relationship to quality of life. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2013; 26: 237-43.

4. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 5: 579-84.
5. Bogart KR. Is apathy a valid and meaningful symptom or syndrome in Parkinson's disease? A critical review. *Health Psychol*. 2011; 30: 386-400
6. Aarsland D, Brønnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2009; 80: 928-30.
7. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2007; 22: 778-4.
8. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002; 13 (4): 273-81.
9. Gülseren Ş, Atun Ç, Erol A, Aydemir Ö, Çelebisoy M, Kültür S. Apati değerlendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2001; 38(3): 142-50.
10. Drijgers RL, Dujardin K, Reijnders JS, Defebvre L, Leentjens AF. Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010; 16: 656-60.
11. Santangelo G, D'Iorio A, Piscopo F, Cuoco S, Longo K, Amboni M, et al. Assessment of apathy minimising the effect of motor dysfunctions in Parkinson's disease: a validation study of the dimensional apathy scale. *Qual Life Res*. 2017. doi: 10.1007/s11136-017-1569-6.
12. Kirsch-Darrow L, Marsiske M, Okun MS, Bauer R, Bowers D. Apathy and depression: Separate factors in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2011; 17: 1058-66.
13. Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and depression in Parkinson disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2010; 23: 35-41.
14. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: A community-based study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2009; 15: 295-9.
15. Sinha N, Manohar S, Husain M. Impulsivity and apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*. 2013; 7: 255-83.
16. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: Predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*. 2010; 4: 1111-27.
17. Alexander GE, Long MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*. 1986; 9: 357-81.
18. Chudasama Y, Robbins TW. Functions of frontostriatal systems in cognition: Comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biological Psychology*, 2006; 73: 19-38.
19. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*. 2005; 8: 1481-9.
20. Leroi I, Andrews M, McDonald K, Harbisetar V, Elliott R, Byrne EJ, et al. Apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease: A direct comparison. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012; 18: 198-203.
21. Benito LJ, Cubo E, Coronell C. Impact of apathy on health related quality of life in recently diagnosed

- Parkinson's disease: the ANIMO study. *Mov Disord.* 2012; 27: 211-8.
22. Rodríguez-Violante M, González-Latapi P, Cervantes-Arriaga A, Martínez-Ramírez D, Velázquez-Osuna S, Camacho-Ordoñez A. Apathy and associated factors in Mexican patients with Parkinson's Disease. *Neurol Sci.* 2014; 35: 729-34.
23. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: Influence of dopatherapy. *Neuropsychologia.* 2002; 40: 2257-67.
24. Leentjens AF, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clinical Therapeutics.* 2009; 31: 89-98.
25. Levin OS. Coaxil (tianeptine) in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2007; 37: 419-24.
26. Grace J, Amick MM, Friedman JH. A double-blind comparison of galantamine hydrobromide ER and placebo in Parkinson disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2009; 80: 18-23.
27. Castrioto A, Lhomm E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 287-305.
28. Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofrj M, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: posthoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19: 660-5.

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA DİYABET SÜRESİ VE HbA1C DÜZEYLERİ İLE OLFAKTÖR DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ, PİLOT ÇALIŞMA

Relationship between Duration of Diabetes, HbA1c Levels and Olfactory Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes: A Pilot Study

Muhammed Emin DEMİRKOL¹, Muhammed Nur ÖGÜN², Hamit YOLDAŞ³,
İbrahim KARAGÖZ³, Duygu ÇALIŞKAN³

¹ Türkiye Kamu Hastaneleri İzletme Baysal Devlet Hastanesi Dahiliye Kliniği, BOLU

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., BOLU

³ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., BOLU

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmada Tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanısı olan hastaların diyabet süreleri ve HbA1c seviyelerinin olfaktör disfonksiyon ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Önceden bilinen Tip 2 DM tanısı alan ve bu nedenle ilaç kullanan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların koku fonksiyonlarını test etmek için 12 farklı koku maddesi bulunan The Brief Smell Identification Test (B-SIT) Türkçe versiyonu kullandı. Çalışmaya katılan hastaların yaş, kilo, boy, kilo, HbA1C seviyeleri, diyabet süreleri ve test sonuçları kaydedilerek gerekli analiz yapıldı. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri ile B-SIT skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Daha uzun süreli DM'si olan hastalarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Introduction: We aimed to investigate whether duration of diabetes and HbA1c levels in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM) are associated with olfactory dysfunction.

Material and Methods: Fifty patients with prior Type 2 DM diagnoses under antidiabetic treatment were included to the study. We used the Turkish version of The Brief Smell Identification Test (B-SIT) including 12 different odorants to test the odor functions of patients. Age, weight, height, HbA1C levels, duration of diabetes and test results of the patients participating in the study were recorded and necessary analysis was performed. p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: There was no significant correlation between duration of diabetes and HbA1c levels and B-SIT scores.

Conclusion: In order to confirm our findings further studies with larger sample sizes, with patients with longer duration of DM are needed.

Anahtar Kelimeler: Brief Smell Test, Diyabet, HbA1c, Olfaktör Disfonksiyon

Keywords: The Brief Smell Test, Diabetes, HbA1c, Olfactory Dysfunction



GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) sıklığı gittikçe artan sistemik bir hastalıktır. Hastaların %50'sinden fazlasında sensoryal, motor ve otonomik disfonksiyona neden olan diyabetik periferik nöropati de dâhil olmak üzere birçok sistemik komplikasyona yol açmaktadır. Diyabet ayrıca santral sinir sisteminde yaygın bir nörodejenerasyona neden olmaktadır (1). Diyabette hastanın tanı konulduğu andaki yaşı ve mevcut yaşı, diyabet süresi makrovasküler olaylar ve ölüm açısından bağımsız risk faktörü iken, mikrovasküler olay gelişimi için, genç yaş grubunda daha yüksek olmak üzere, sadece diyabet süresi bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (2). Glikolize hemoglobin (HbA1c) DM'de uzun dönem glisemik kontrolü değerlendirmek amacıyla kullanılan bir parametredir. Yüksek HbA1c düzeyleri diyabetik hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile yakından ilişkilidir (3).

Diğer duyularla karşılaştırıldığında koku duyusunun öneminin klinikte göz ardı edildiği bir gerçektir. Ancak koku duyusunun bozulması hayat kalitesini oldukça etkilemektedir. Olfaktör sistem endokrin sistemle ilişki içindedir. İnsülin, ghrelin ve leptin hormonlarının olfaktör modülasyon üzerine etkili olduğu yönündeki veriler gittikçe artmaktadır (4-6). Literatürde diyabet ile olfaktör disfonksiyon arasında bir ilişki bulunmuş ve diyabetik komplikasyonları olanlarda olfaktör skorlar düşük bulunmuştur. Ancak bu konudaki kanıtlar sınırlıdır. Hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlar diyabetik hastalardaki olfaktör disfonksiyon açısından suçlanmıştır. Olfaktör disfonksiyonun diyabetin komplikasyonlarının erken bulgusu olabileceğini öne sürülmüş ve olfaktör testlerin diyabetik komplikasyonların erken tanısında kullanılabileceğini iddia edilmiştir. Diyabetik komplikasyonların yüksek mortalite ve morbiditesi ve yaşam kalitesini etkilemesi nedeniyle erken tanısının yapılabilmesi önem arz etmektedir (7).

Biz bu çalışmada olfaktör disfonksiyon ile diyabet süresi ve HbA1C değerleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Yerel Etik Kurul onamı alındıktan sonra çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon polikliniğine ve İzzet Baysal Devlet Hastanesi Dahiliye polikliniğine müracaat eden, en az 2 yıldır bilinen Tip 2 DM tanısı olan ve bu nedenle ilaç kullanan 50 hasta dahil edildi. Hastaların son 2 yıl içinde 6 ay aralıklarla yapılmış olan 4 ayrı HbA1c değeri retrospektif olarak kaydedildi. Alt ve üst solunum yolu hastalığı, burun ve sinüslerinde inflamatuvar hastalığı, allerjik riniti, nasal polipi, alkol ve madde bağımlılığı olan hastalarla, mental retarde, alzheimer ve psikiyatrik hastalığı olan hastalara ek olarak burun ameliyatı geçirmiş olan ve daha önceden kafa travmasına maruz kalan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo kaydedildi. Hastaların koku hafızalarını test etmek için 12 farklı koku maddesi bulunan The Brief Smell Identification Test (B-SIT) Türkçe versiyonu kullandı. Bu test etiket kazınca ortama salınan kokuyu tanımaya dayalıdır. Bunun için 4 tane kokulu madde şıkkı verilip içinden doğru olanın tanınması istendi. Hasta 12 soru üzerinden değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş, kilo, boy, kilo, son iki yıl içinde 6 ay aralıklarla yapılmış 4 ayrı HbA1C değeri, diyabet süreleri ve test sonuçları kaydedilerek gerekli analiz yapıldı.

İstatistik

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS 15.0) programı kullanılarak yapıldı. Yaş, boy, kilo, BKİ (Beden kitle indeksi), diyabet süresi gibi tanımlayıcı değişkenler ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterildi ve Paired-Samples T Test kullanılarak veriler karşılaştırıldı.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare Testi kullanıldı. B-SIT skorları ile diyabet süresi ve

HbA1C değerlerinin korelasyonunun olup olmadığı araştırmak için (Veriler normal dağılım göstermediğinden) Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. Cinsiyet ile BIST skorları arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla Mann-Whitney U Testi kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BUGULAR

Bu çalışmaya en az 2 yıldan beridir bilinen Tip 2 DM öyküsü olan ve kliniklerimizde takip edilen 50 (14 erkek, 36 kadın) hasta dahil edildi. Ortalama yaş (57,2 ($\pm 8,9$)) idi. Ortalama diyabet süresi 6,9($\pm 5,4$) yıl idi. (Tablo-1).

Tablo 1: Demografik veriler ve hastaların genel özellikleri

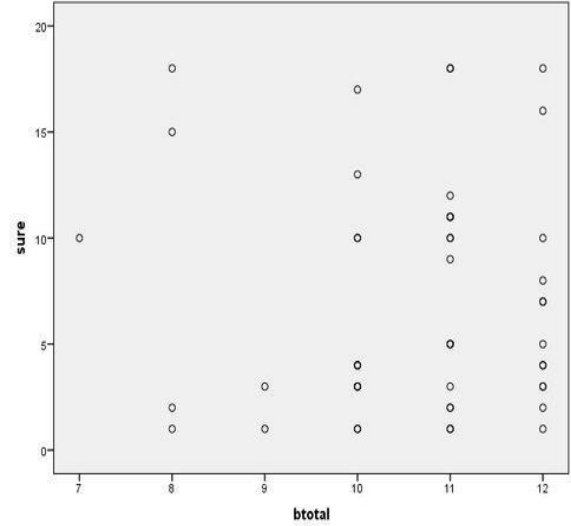
Hasta Sayısı (n)	50
Yaş (yıl)	57,2 ($\pm 8,9$)
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	14/36
Boy (cm)	161,6($\pm 9,1$)
Vücut Ağırlığı (kg)	81,7($\pm 14,7$)
BKİ(kg/m ²)	31,4($\pm 5,7$)
Diyabet Süresi (yıl)	6,9($\pm 5,4$)
HbA1C 1 *(gr/dl)	8,1($\pm 1,7$)
HbA1C 2 (gr/dl)	7,7($\pm 1,3$)
HbA1C 3 (gr/dl)	7,6($\pm 1,5$)
HbA1C 4 (gr/dl)	7,3($\pm 1,1$)

*2 yıl önce bakılan HbA1C değeri HbA1c 1, son bakılan HbA1c değeri HbA1c 4 olarak 6 aylık aralıklarla kategorize edildi.

Spearman korelasyon ile hastaların diyabet süreleri ve HbA1c değerlerinin B-SIT skorları arasında korelasyon saptanmadı ($p:0.564$, korelasyon katsayısı: 0.084) (Şekil 1).

Kadın hastalarda B-SIT skoru erkek hastalardan daha yüksek bulundu. ($p: 0.033$) BKİ ile olfaktör disfonksiyon arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. ($p: 0.617$, korelasyon katsayısı: 0.072). Sigara

kullanımı, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalık varlığı olfaktör disfonksiyon ile ilişkili bulunmadı ($p: 0.514$).



Şekil 1: Diyabet süresi ile BIST skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. ($\rho: 0.084$, $p:0.564$)

Btotal: B-SIT skorları, **Süre:** Diyabet süresi

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda olfaktör disfonksiyon ile diyabet süresi ve HbA1C değerleri arasında ilişki bulunmamıştır. DM toplumda çok sık görülen ve komplikasyonları geliştiğinde yaşam kalitesini oldukça bozan kronik bir rahatsızlıktır. Hiperglisemiye bağlı akut etkilerden çok, gerek kötü kan şekeri kontrolüne bağlı gerekse uzun yıllar içerisinde hastalığın kaçınılmaz sonucu olan kronik komplikasyonlar açısından oldukça önemli ve takibi zorunludur (8). Yakın takipteki amaç, hedeflenen glukoz düzeyini sağlamakla birlikte gelişebilecek diyabetik nefropati, nöropati, retinopati gibi mikrovasküler, serebrovasküler, periferik vasküler gibi makrovasküler komplikasyonları önceden tespit ederek gerekli tedbirleri almaktır. Çünkü kontrolsüz diyabete bağlı inflamatuvar süreçler tetiklenmekte, organ sistemlerine etkisi sonucunda uzun dönemde bu tip komplikasyonlar gelişebilmektedir (9). Çoğunluğu farkında olmadan gelişen bu komplikasyonların

zamanında tespiti mortalite ve morbiditeyi azaltmakla birlikte hastanın kaliteli bir yaşantı sürmesine de olanak sağlamaktadır (8, 10). HbA1c, DM olan hastalarda kan şekeri regülasyonunu gösteren önemli bir parametredir. Yapılan pek çok çalışmada diyabet süresi ve HbA1c seviyesinin yüksekliği ile kronik komplikasyon gelişmesi arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmektedir (11, 12).

Koku fonksiyonu insan için vazgeçilmez fizyolojik bir ihtiyaçtır. Literatürde koku fonksiyon kaybının %4 oranında sıklıkla ileri yaşlarda olduğu bildirilmektedir (13). Burunda regio olfactoria'da algılanan koku beyne bulbus olfactoriusda girmektedir. Buradan da tractus olfaktorius ve stria olfaktorius yoluyla olfaktor kortekse uzanmaktadır. Beyinde koku hafızası priform korteks, amigdala ve entorinal kortekste yer almaktadır (14). Koku, bilgilerin talamusa uğramadan bulbustan direkt kortikal alanlara iletiildiği tek duyudur (15).

Naka ve arkadaşları Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda koku ve tat duyusunun bozukluklarını araştırdıkları bir çalışmada, Tip2 diyabetli hastalarda olfaktor disfonksiyonun daha fazla olduğunu, Beden Kitle İndeksi (BKİ) ile olfaktor disfonksiyon arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (16). Ayrıca HbA1c ve diyabet süresinin olfaktor disfonksiyonla korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda BKİ ile olfaktor disfonksiyon arasında anlamlı korelasyon saptamadık, HbA1c ve diyabet süresi ile olfaktor difonksiyon arasında da Naka ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olarak korelasyon izlemedik. Gouveri ve arkadaşları ise Tip2 DM'li hastalarda olfaktor disfonksiyon ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmalarında 10 yılın üzerinde diabeti olan hastalarda olfaktor disfonksiyonun ortaya çıktığını göstermişlerdir. Le Floch ve arkadaşları da Tip2 DM'li hastalarda diyabet süresi ile olfaktor disfonksiyon arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (7,17). Diyabet hastalarında olfaktor disfonksiyonu etkileyen diğer faktörler arasında sigara kullanımı, hiperlipidemi

ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık varlığı sayılabilir. Her üç faktörün de olfaktor disfonksiyonu üzerine etkisi tartışmalıdır (7). Biz çalışmamızda sigara kullanımının, hiperlipideminin ve kardiyovasküler hastalık varlığının olfaktor disfonksiyon üzerinde etkisine rastlamadık. Olfaktor disfonksiyonun antidiyabetik kullanımı ile ilişkili olup olmadığını araştıran Weinstock ve arkadaşları sadece sulfanilüre kullanımının olfaktor disfonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (18). Literatürde antidiyabetik ilaçların olfaktor disfonksiyon üzerine etkisini araştıran başka bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda sulfanilüre kullanımının korelasyonunun istatistiksel değerlendirmesini yapacak sayıda ilaç kullanan hasta bulunmamaktaydı. Literatürdeki diyabet olfaktor disfonksiyon ilişkisini gösteren çalışmaların birbirinden farklı sonuçlar vermesi olfaktor fonksiyonu değerlendirmede kullanılan testlerin farklılığı da olabilir. Weinstock ve arkadaşları Odorant Confusion Matrix (OCM) adı verilen tamamen kimyasal içerikli dilüe edilmiş 10 kimyasal maddenin kullanıldığı bir yöntem kullanmışken, Le Floch ve arkadaşları 24 aromanın olduğu bir test kullanmışlardır (17,18). Gouveri ve arkadaşları ise 112 kokulu çubuğun kullanıldığı koku değerlendirme, koku eşik değerinin ve lokal patolojilerin dışlanabileceği nispeten daha kompleks bir test kullanmışlardır (7). Biz çalışmamızda The Brief Smell Test (B-SIT) adı verilen koku testi kullandık. B-SIT kültürel farklılıklar düşünülerek hazırlanmıştır. On iki farklı koku içeren bu test The Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT) olarakta bilinmektedir (19). Birçok çalışmada bu test kullanılarak koku hafızası değerlendirilmiştir (20-22). Yapılan çalışmalarda olfaktor disfonksiyon ile cinsiyet arasında farklılık izlenmezken, biz çalışmamızda kadın hasta grubunda olfaktor tanıma B-IST skorlarını erkeklerden daha yüksek bulduk. Bunun kadınların koku algılarının daha gelişmiş ve iyi olmasından kaynaklandığını düşündük. Guerner ve arkadaşlarının ve Weinstock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalardaki olfaktor disfonksiyon cinsiyetler

arasında farklılık göstermezken, bizim çalışmamızda kadın hasta grubunda olfaktör tanıma B-IST skorları erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (7,18).

Literatür araştırmamızda Tip 2 DM'ü olan hastalarda koku fonksiyonunun değerlendirildiği çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar olmakla beraber koku fonksiyonunun Tip2 DM'li hastalarda bozulduğu yönünde çalışmaların sayısı nisbeten fazladır. Çalışmamızda, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, HbA1c düzeyi ve DM süresi ile koku fonksiyon bozukluğu arasında bir korelasyon gözlenmedi. Bu durumu çalışma grubumuzun Tip 2 DM hastaları olmasına ve DM süresinin kronik komplikasyon gelişecek kadar uzun olmamasına bağladık.

Çalışmamızın sınırlılıkları; hasta sayımızın az olması, Tip 1 DM'ü olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, daha uzun süre Tip 2 DM'ü olan hastaların çalışmada az yer alması, mikrovasküler komplikasyon olan ya da olmayan hastaların koku fonksiyon değerlendirmelerinin ayrıca yapılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak literatürde ilk defa Tip 2 DM'nin kısa dönemli koku belleğini etkilemediğini gözlemledik. Bulgularımızı doğrulamak için daha büyük örneklem büyüklüğüyle, daha uzun DM'ü olan hastalarla yapılacak ileri çalışmalar gerekecektir.

Çıkar Çatışması: Yok

KAYNAKLAR

1. Brady, S., et al., Presence of neuropathic pain may explain poor performances on olfactory testing in diabetes mellitus patients. *Chemical senses*, 2013: p. bjt013.
2. Zoungas, S., et al., Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2014. 57(12): p. 2465-2474.
3. Ertem, A.G., et al., Relationship between HbA1c levels and coronary artery severity in nondiabetic acute coronary syndrome patients. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2013. 41(5): p. 389-95.
4. Hoffman, H.J., K.J. Cruickshanks, and B. Davis, Perspectives on Population-based Epidemiological Studies of Olfactory and Taste Impairment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009. 1170(1): p. 514-530.
5. Hummel, T. and S. Nordin, Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta otolaryngologica*, 2005. 125(2): p. 116-121.
6. Palouzier-Paulignan, B., et al., Olfaction under metabolic influences. *Chemical senses*, 2012. 37(9): p. 769-797.
7. Gouveri, E., et al., Olfactory dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an additional manifestation of microvascular disease? *Angiology*, 2014. 65(10): p. 869-876.
8. Özşenel, E.B., et al., Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonu Olan ve Olmayan Hastaların MPV ve Sensitif CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*, 2015. 53(1).
9. Sobel, B.E., Optimizing cardiovascular outcomes in diabetes mellitus. *The American journal of medicine*, 2007. 120(9): p. S3-S11.
10. Yenigün, M., Diyabetik makroanjyopati (diyabetik makrovasküler hastalık) Her yönüyle Diabetes Mellitus adlı kitabından Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi, 2001.
11. Al-Salman, R., et al., Prevalence and risk factors of albuminuria in Type 2 diabetes in Bahrain. *Journal of endocrinological investigation*, 2009. 32(9): p. 746-751.
12. Zhang, H., et al., Prevalence of and risk factors associated with diabetic retinopathy in pre-diabetic and diabetic population in Shanghai community. *Zhonghua yi xue za zhi*, 2009. 89(25): p. 1749-1752.
13. Henkin, R.I., Altered Taste and Smell after Anesthesia Cause and Effect? *The Journal of the*

- American Society of Anesthesiologists, 1995.
83(3): p. 648-649.
14. Rombaux, P., T. Duprez, and T. Hummel, Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, 2009. 47(1): p. 3-9.
 15. Cullen, M.M. and D.A. Leopold, Disorders of smell and taste. *Medical Clinics of North America*, 1999. 83(1): p. 57-74.
 16. Naka, A., et al., Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2010. 267(4): p. 547-550.
 17. Le Floch, J.-P., et al., Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1993. 16(6): p. 934-937.
 18. Weinstock, R.S., H.N. Wright, and D.U. Smith, Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiology & behavior*, 1993. 53(1): p. 17-21.
 19. Menon, C., et al., Normative Performance on the Brief Smell Identification Test (BSIT) in a Multi-Ethnic Bilingual Cohort: A Project FRONTIER Study 1. *The Clinical neuropsychologist*, 2013. 27(6): p. 946-961.
 20. Bilgi, M., et al., Effects Of Isoflurane On Postoperative Olfactory Memory. *Acta Medica Mediterranea*, 2014. 30: p. 453-456.
 21. Demirhan, A., et al., Evaluation of the olfactory memory after spinal anesthesia: a pilot study. *Age (yr)*, 2013. 32: p. 13.9.
 22. Yildiz, I., et al., The effect of desflurane on postoperative olfactory memory. *European review for medical and pharmacological sciences*, 2016. 20(10): p. 2163-2167.

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF PALATINE TONSILLOLITHS IN CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY IMAGES: A RETROSPECTIVE STUDY

*Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinde Palatin Tonsillolitinin Prevelans ve Özellikleri:
Retrospektif Bir Çalışma*

Kemal Özgür DEMİRALP¹, Seval BAYRAK², Emine Şebnem KURŞUN ÇAKMAK¹

¹ DDS, PhD. Ministry of Health, Türkiye Public Hospitals Agency, ANKARA, TÜRKİYE

² Abant İzzet Baysal University, Dentistry Faculty, Dentomaxillofacial Radiology Department, BOLU, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Introduction: Palatine tonsilloliths are calcified structures that develop in enlarged tonsillar crypts. These structures are also common incidental findings that can be clinically related to halitosis and tonsillar abscess. The aim of this study is to clarify the prevalence and imaging characteristics of palatine tonsilloliths by using Cone Beam Computed Tomography (CBCT).

Material and Methods: Three hundred and sixty-six CBCT scans were retrospectively evaluated with regard to presence and characteristics of tonsilloliths.

Results: Palatine tonsilloliths' detection rate was found 20.4% without statistically significant gender predilection (56% in female, 44% in male patients). The mean age of tonsilloliths patients was 33.3 years. The size of the tonsilloliths ranged from 0.3 mm to 5 mm. No statistically significant difference between the left and right sides was detected with regard to tonsilloliths presence.

Conclusion: Palatine tonsilloliths are common forms of soft tissue calcifications. CBCT is a very helpful imaging modality in identifying the true location of tonsilloliths.

Giriş: Palatin tonsillolitler genişlemiş olan tonsiller kriptalarında gelişen kalsifiye yapılardır. Bu yapılar aynı zamanda halitozis ve tonsiller abse ile klinik olarak ilişkili olabilen rastlantısal bulgulardır. Bu çalışmanın amacı Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) kullanarak palatin tonsillolitlerin prevelansını ve radyolojik özelliklerini göstermektir.

Gereç ve Yöntem: 366 adet KIBT görüntüsü tonsillolit varlığı ve özellikleri açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Palatin tonsillolit %20,4 oranında izlenirken istatistiksel olarak cinsiyet açısından herhangi bir fark izlenmemiştir (%56 kadın, %44 erkek). Tonsillolit izlenen hastaların ortalama yaşı 33,3'tür. Tonsillolitlerin boyutu 0,3 mm ile 5 mm arasındadır. Tonsillolit varlığı bakımından sol ve sağ taraf için istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Palatin tonsillolitler yumuşak doku kalsifikasyonlarının sık görülen türleridir. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi, tonsillolitlerin gerçek yerinin tespitinde oldukça yardımcı bir görüntüleme yöntemidir.

Keywords: Tonsillolith, tonsillar calculi, Cone-Beam Computed Tomography, palatine tonsil.

Anahtar Kelimeler: Tonsillolit, bademcik taşı, Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi, palatin tonsil



Correspondence / Yazışma Adresi:
Ministry of Health, Türkiye Public Hospitals Agency, ANKARA/ TÜRKİYE
Telefon: +90 312 7051680
Received / Geliş Tarihi: 01.06.2017

Dr. Emine Şebnem KURŞUN ÇAKMAK
ANKARA/ TÜRKİYE
E-posta: sebnemkursun@yahoo.com.tr
Accepted / Kabul Tarihi: 15.08.2017

INTRODUCTION

Palatine tonsils, pharyngeal tonsils (the adenoids) and lingual tonsils are three major groups of tonsils and generates a discontinuous ring to form Waldeyer's ring (1). Tonsilloliths are unusual calcified concretions that originates in tonsillar crypts within the substance of the tonsil or around it (2). Dystrophic calcifications may cause tonsilloliths despite normal serum calcium and phosphate levels. The mechanism of these calcifications is still contradictive, though they appear to result from the accumulation of material retained within the tonsillar crypts, accompanied by the growth of bacteria and fungi- sometimes related to persistent chronic purulent tonsillitis (3-5).

Palatine tonsilloliths are usually in asymptomatic nature. In fact, they may be discovered incidentally on routine panoramic radiographs, which are taken during dental treatment (6,7). Large palatine tonsilloliths can cause recurrent or persistent throat irritations or discomfort, pain, dysphagia, bad taste, odor, otalgia, and foreign body sensation noted on swallowing (6,7). Palatine tonsilloliths are also suspected to be a causative factor of orofacial pain or glossopharyngeal neuralgia (8).

For clinicians, discrimination of palatine tonsilloliths from pathological calcified structures like sialoliths of parotid and submandibular glands is essential. But, the prevalence and imaging characteristics of tonsilloliths in panoramic radiographs are still unclear, and there is no clue for differential diagnosis by panoramic radiography alone (7). CBCT is being widely used in recent years with high resolution and low-dose radiation in dentomaxillofacial radiology. This technology can also serve as a valuable diagnostic tool for the localization of soft tissue calcifications by oral and maxillofacial radiologists (9).

The aim of this study is to clarify the prevalence, age and gender predilection and imaging characteristics of palatine tonsilloliths on CBCT images.

MATERIALS AND METHODS

We designed a retrospective study consisting of images of 366 patients (150 male, 216 female) who visited Abant İzzet Baysal University, Dentistry Faculty between the years 2014 and 2016. Scans involving oro/nasopharynx were reviewed searching for calcifications within the region of the palatine tonsils. The CBCT scans had been prescribed for various reasons such as implant planning, third molar extraction, orthodontic treatment etc. None of the CBCT scans in the present study were prescribed for reasons involving the presence of tonsilloliths. The age of study population ranged from 7 to 88 years, with a mean age of 34.7 years. The CBCT examinations were divided into four groups according to the patients' ages: younger than 35 years; 35-50 years; 50-65 years; older than 65 years. The characteristics of tonsilloliths were compared among these groups. Images with poor image quality and unsuitable field of view for detection of tonsilloliths were excluded. Thirty four images were excluded from the study because of the insufficient diagnostic criteria.

CBCT scans were obtained using I-Cat (Imaging Sciences International, Hatfield, PA, USA). All of the images were evaluated by the same investigator with an experience of 10 years in Dentomaxillofacial Radiology. 0.2 mm slices in the axial planes, 1 mm slices in sagittal planes, 1 mm slices in coronal planes and if necessary panoramic images were reconstructed for each image. 120 kVp, 15 mA, 16x7 mm FOV were imaging parameters. The images with calcification (Figure 1,2) were evaluated according to age, gender, location (unilateral or bilateral), size and form (soliter or multiple). For calibration and evaluation of intraexaminer reliability randomly selected 20 CBCT images were measured twice with 10 days interval. All measurements were repeated after 2 weeks by the same investigator, and the mean of the 2 measurements was used in the statistical analysis. Chi-square test with a significance level of 5% was used to determine statistical significance. An independent- t test was used

for comparing the age groups to confirm the presence of tonsilloliths.

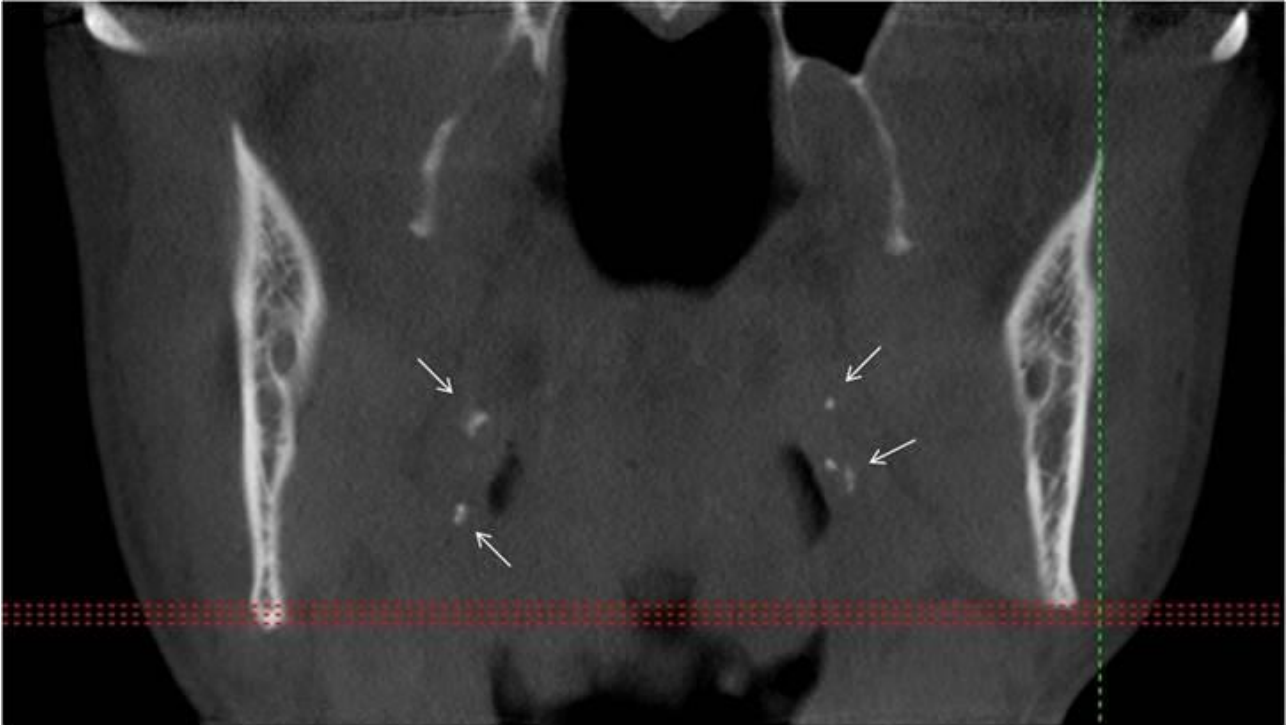


Figure 1. Multiple palatine tonsilloliths are shown with arrows in coronal CBCT image

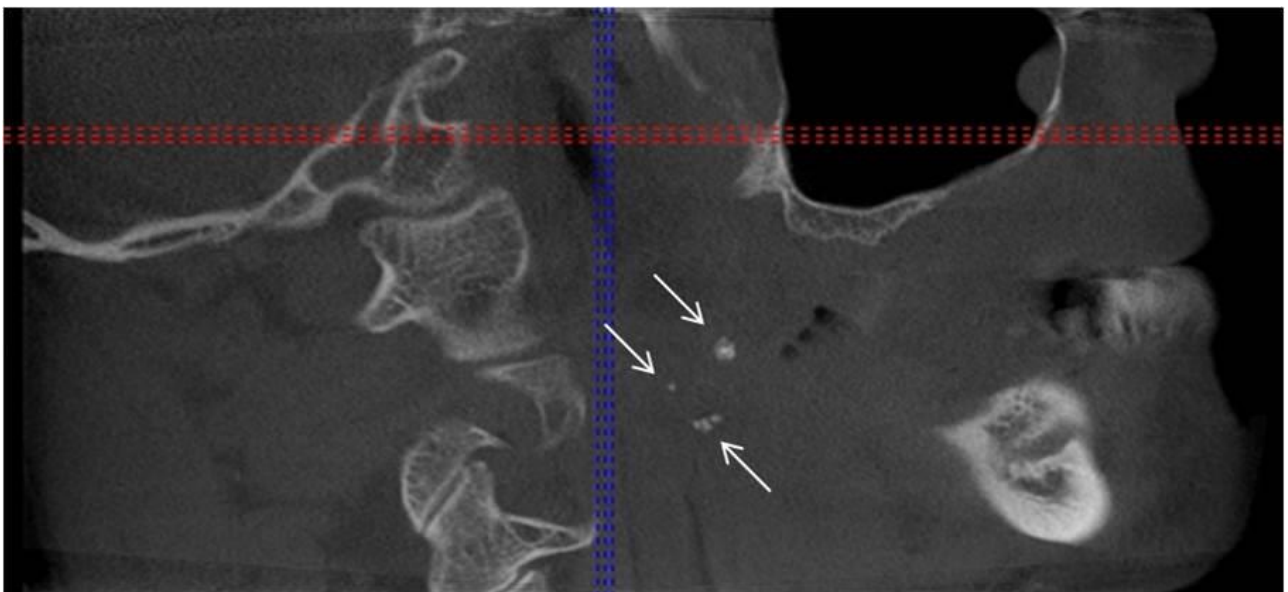


Figure 2. Multiple palatine tonsilloliths are shown with arrows in sagittal CBCT image

RESULTS

The systemic intra-examiner error was evaluated at $p < 0.05$ and found to be statistically insignificant. Palatine tonsilloliths were present in 75 cases (20.4%) with a ratio of 56% in female patients and 44% in male patients ($p \geq 0.05$).

Calcification characteristics of cases are given in Table 1. The mean age of calcification detected patients was 33.3 years. There was no statistically significant

relationship between the age groups and the presence of calcification. ($p \geq 0.05$). In Table 2, detailed age distribution of patients having tonsilloliths are given.

The linear size measurement of palatine calcifications in mm ranged between 0.3 mm to 5 mm, with a mean size of 2.42 mm. There was no statistically significant difference between the left and right sides regarding the presence and size of tonsilloliths ($p \geq 0.05$).

Table 1. Detailed characteristics of tonsilloliths

Gender (%)		Location (%)		Form (%)		Size (mm)	
Male	Female	Unilateral	Bilateral	Soliter	Multiple	Left	Right
33(44)	42(56)	50(66.7)	25(33.3)	38(50.7)	37(49.3)	2.9	2.01
-	-	Left	Right	-	Left	Right	-
		24(48)	26(52)	-	17(46)	20(54)	-

Table 2. Age distribution of palatine tonsilloliths

Age (years)	Frequency	Percent (%)
35-50	28	24
50-65	19	25.4
>65	17	22.6
Total	75	100

DISCUSSION

Palatine tonsilloliths are common incidental findings that can be clinically related to halitosis and tonsillar abscess. A study carried out by Stoodley et al. stated a connection between tonsilloliths and halitosis in patients with a certain type of recurrent tonsillitis (10). The clinical and imaging findings of tonsilloliths depend on the size of these structures; inframillimetric calcifications principally are not visible by imaging and usually asymptomatic. Small tonsilloliths (1 to 7 mm) are visible by imaging and the big ones that are superior of 7 mm are extraordinary structures and mostly symptomatic (11). Mesolella et al, found tonsilloliths in the tonsillar fossa, tonsillar tissue and

palatine with the ratio of 21.2%, 69.7%, 9%, respectively. Mesolella et al. also stated that these entities ranged between a few millimetres to several centimeters in size (12). Takahashi et al. estimated that the tonsillolith's prevalence increased with age, and most commonly in patients who are 50 to 69 years old (13). They stated that the prevalence in the 30s and younger patients was statistically lower than in the 40s and older patients. The researchers also numbered the tonsilloliths per palatine between 1 to 18 and found the size to be between 1 to 10 mm. In the current study, the size of palatine calcifications were found between 0.3 to 5 mm, in line with Takahashi et al (13). Caldas et al. observed that tonsilloliths occur more frequently in adults than in children, most commonly between 20 to 68 years with no gender predilection. The mean age of calcification was found 33.3 years in this study in parallel with Caldas et al (14). Pruet and Duplan reported that tonsilloliths can occur at any age, but the occurrence of palatine tonsilloliths in children is unusual (6). They are most frequently detected in the fourth decade of life. No predilection for gender has been reported by Pruet and Duplan similar to that

reported by our study (6). Our investigation showed no statistically significant differences between males and females concerning the formation of tonsilloliths.

Tonsilloliths were detected in 300 (13.4 %) and 914 (40.7 %) of the 2244 individuals on panoramic radiographs and CT, respectively in the Takahashi et al study (15). In the present study on CBCT images, the prevalence of palatine tonsil calcifications was 20.4 %, which was higher than that reported by Aspestrand and Kolbenstvedt (16%) and lower than Fauroux et al (24.6%) on CT scans (16,17).

Small tonsilloliths remain undetected due to the partial volume effect caused by the thicker reconstruction thickness (5-10 mm) of CT images (13). In comparison to CT, CBCT offers the advantages of significantly thinner slice thickness and a more compact design with sufficient accuracy (18). Tonsilloliths can be detected via clinical diagnosis, physical investigation and radiological observation. In physical investigation, if there is enlargement and hardening of tonsil, the clinician must suspect tonsilloliths. On extraoral radiographs, a tonsillolith produces a radiopaque shadow that may be mistaken for different calcified entities. Two dimensional radiographs such as panoramic radiography fails in the detection of exact localization of soft-tissue calcifications adjacent to bone. Differentiation of these calcifications can be made easily by 3 dimensional imaging modalities such as CBCT (18). There are limited number of studies on CBCT evaluation of soft tissue calcifications such as tonsillar calcifications.

Palatine tonsilloliths were common forms of calcification in the soft tissue. While CBCT is very helpful imaging modality in identifying the true location of tonsilloliths, the routine use of these devices is not recommended because of the higher radiation dose compared with conventional systems. CBCT should only be used when the clinical question cannot be answered by conventional radiography. Gender and age is an independent variable to on the formation of palatine tonsil calcifications.

REFERENCES

1. Kajan ZD, Sigaroudi AK, Mohebbi M. Prevalence and patterns of palatine and adenoid tonsilloliths in cone-beam computed tomography images of an Iranian population. *Dent Res J.* 2016; 13(4): 315-21.
2. Chan J, Rashid M, Karagama Y. An unusual case of a tonsillolith. *Case Rep Med.* 2012; 2012: 587503.
3. Silvestre Donat FJ, Mocholi AP, Estelles Ferriol E, Martinez Mihi V. Giant tonsillolith: report of a case. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10(3): 239-42.
4. Moura MD, Madureira DF, Noman-Ferreira LC, Abdo EN, Aquiar EG, Freire AR. Tonsillolith: a report of three clinical cases. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal.* 2007; 12(2): 130-3.
5. Cakur B, Yildirim E, Demirtas O. An investigation of relationship between tonsillolith and carotid artery calcification on panoramic radiography. *Ataturk Univ Dis Hek Fak Derg.* 2014; 24(1): 1-5.
6. Pruet CW, Duplan DA. Tonsil concretions and tonsilloliths. *Otolaryngol Clin North Am.* 1987; 20(2): 305-9.
7. Mandel L. Multiple bilateral tonsilloliths: case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(1): 148-50.
8. Siber S, Hat J, Brakus I, et al. Tonsillolithiasis and orofacial pain. *Gerodontology.* 2012; 29 (2): 1157-60.
9. Howerton WB Jr, Mora MA. Use of cone beam computed tomography in dentistry. *Gen Dent.* 2007; 55(1): 54-7.
10. Stoodley P, Debeer D, Longwell M, et al. Tonsillolith: not just a stone but a living biofilm. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 141(3): 316-21.
11. Yousef H, Hazem Y, Omar M, Ahmad M, Farghaly TM. Tonsillar calcification, computed tomography and clinical findings, a case study. *Med J Cairo Univ.* 2012; 80(1): 427-34.

12. Mesolella M, Cimmino M, Martino MD, Criscuoli G, Albanese L, Galli V. Tonsillolith: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2004; 24(5): 302-7.
13. Takahashi A, Sugawara C, Kudoh T, et al. Prevalence and imaging characteristics of palatine tonsilloliths detected by CT in 2,873 consecutive patients. *Scientific World Journal.* 2014; 2014: 940960.
14. Caldas MP, Neves EG, Manzi FR, De Almeida SM, Boscolo FN, Haiter-Neto F. Tonsillolith: report of an unusual case. *British Dental Journal.* 2007; 202(5): 265-7.
15. Takahashi A, Sugawara C, Kudoh T, et al. Prevalence and imaging characteristics of palatine tonsilloliths evaluated on 2244 pairs of panoramic radiographs and CT images. *Clin Oral Investig.* 2017; 21(1): 85-91.
16. Aspestrand F, Kolbenstvedt A. Calcifications of the palatine tonsillary region: CT demonstration. *Radiology.* 1987; 165: 479-80.
17. Fauroux MA, Mas C, Tramini P, Torres JH. Prevalence of palatine tonsilloliths: A retrospective study on 150 consecutive CT examinations. *Dentomaxillofac Radiol.* 2013; 42: 201-4.
18. Misirlioglu M, Nalcaci R, Adisen MZ, Yardımcı S. Bilateral and pseudobilateral tonsilloliths: Three dimensional imaging with cone-beam computed tomography. *Imaging Science in Dentistry.* 2013; 43: 163-9.

PERİODONTİTİS VE DİABETES MELLİTUS: ÇİFT YÖNLÜ İLİŞKİ

Periodontitis and Diabetes Mellitus: Directional Relationship

Şükran ACIPINAR¹, Meltem KARŞIYAKA HENDEK¹, Ebru OLGUN ERDEMİR¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., KIRIKKALE

ÖZ

ABSTRACT

Periodontitis ve diabetes mellitus (DM) toplumda yaygın görülen kronik hastalıklardır. Periodontitis bakteriyel plak ve konak immün yanıtı arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan dişlerin destek dokularının (periodontal ligament ve kemik) yıkımıyla karakterize diş kaybıyla sonuçlanabilen kronik inflamatuvar bir durumdur. Diabetes mellitus insülin hormon sekresyonunun yokluğu / yetersizliği veya insülin direnci ile karakterize çeşitli komplikasyonlarla kendini gösteren karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Periodontitis son dönemlerde diyabetin klasik komplikasyonlarından biri halini almıştır. Epidemiyolojik veriler diyabetin periodontitis için majör risk faktörü olduğunu ve diyabetiklerin diyabetik olmayanlara göre periodontitise daha yatkın olduğunu göstermektedir. Bu iki kronik hastalık arasında karşılıklı ilişki olduğu bilinmektedir. Çeşitli hücresel, immünolojik yolların ve sitokinlerin rolü olduğu belirlenmiş olsa da mekanizma halen tam olarak anlaşılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, inflamasyon, periodontitis

Periodontitis and diabetes mellitus (DM) are common chronic diseases in the society. Periodontitis is a chronic inflammatory condition that can result in tooth loss due to destruction of the supporting tissues (periodontal ligament and bone) of the teeth resulting from impaired balance between bacterial plaque and host immune response. Diabetes mellitus is an impairment of carbohydrate, fat and protein metabolism, manifested by the absence of insulin hormone secretion / insufficiency or by various complications of insulin resistance. Periodontitis has recently become one of the classic complications of diabetes. Epidemiological data suggest that diabetes is a major risk factor for periodontitis and that diabetics are more likely to be periodontitis than non-diabetics. It is known that there is a mutual relationship between these two chronic diseases. Although the role of various cellular, immunological pathways and cytokines has been determined, the mechanism is still not fully understood.

Keywords: Diabetes Mellitus, inflammation, periodontitis



Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Şükran ACIPINAR

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Phone: 0 318 224 49 27

E-mail: dtsukranacipinar@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 15.06.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 25.08.2017

GİRİŞ

Periodontitis dişi destekleyen, periodonsiyum adı verilen periodontal ligament, sement, dişeti ve kemikten oluşan dokuların bakteriyel tahribatıyla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitisin temel etkeninin mikrobiyal dental plak olduğu bilinse de konak yanıtını etkileyen çeşitli sistemik, metabolik ve çevresel faktörlerin de hastalık riskini artırdığı bilinmektedir. Periodontitis riskini artıran önemli bir sistemik hastalık diabetes mellitus (DM)'tur. Diabetes mellitus yaşam kalitesini olumsuz etkileyen insülin hormon eksikliği/yetersizliği veya vücudun kullanamamasından kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize toplumda yaygın görülen bir hastalıktır. Diyabet 1998 yılında Amerikan Diyabet Birliği tarafından 4 sınıfa ayrılmıştır. Bunlar: Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, diğer tipler, gestasyonel (gebelik) diyabettir. Periodontitis-diyabet ilişkisinde bahsedilen diyabet toplumda en sık görülen Tip 2 diyabettir. Tip 2 diyabet insülin bağımsız diyabet veya erişkin diyabet olarak adlandırılır. Genellikle 40 yaş üstü bireylerde obeziteye ve fiziksel aktivite yetersizliğine bağlı oluşmaktadır. Yaşam tarzıyla tetiklenen insülin direnci ve zamanla azalan kompensatuar insülin hormon sekresyonundan kaynaklanır. Hastalar genellikle kronik hiperglisemiyle ilişkilendirilen retinopati, nefropati, nöropati ve mikro/makro vasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık komplikasyonları ile hekime başvurmaktadır. Periodontitisin etkisi bu klasik komplikasyonların patofizyolojisine benzer olduğundan son dönemlerde periodontitis 6. komplikasyon olarak düşünülmektedir (1). Yani diyabet-periodontitis arası mekanizma diyabet komplikasyonları ile ilişkili karakteristiklere sahiptir. Periodontitiste oral bakteriler ülsere periodontal cep yoluyla kana giriş yapabilirler ve direkt organları enfekte edebilir veya diyabet gibi sistemik hastalık progresyonunu etkileyerek inflamatuvar reaksiyonları uyarabilirler (2). Her iki hastalığın birer kronik sublinik enfeksiyon olması düşüncesine

dayanarak, periodontitis ve diyabetin lokal ve sistemik seviyede artmış inflamatuvar yanıtı içeren ortak bir patogenezi paylaştığı düşünülmekte ve çift yönlü ilişki olduğu bilinmektedir (3). İnflamatuvar durumun başlangıcının diyabetten mi periodontitisten mi kaynaklandığını ayırt etmek zordur. Bu çift yönlü ilişkide diyabetin periodontitise olan etkisi üzerine yeterli bilgi bulunmaktadır ancak periodontitisin diyabet üzerine etkisi üzerine bilgiler sınırlıdır. Periodontitis ile diyabet arasındaki muhtemel bağlantılar şu şekilde özetlenebilir: İkinin de inflamatuvar birer hastalık olması, periodontal hastalığın neden olduğu geçici ve düşük dereceli bakteriyemi, periodontal hastalığın tetiklediği sistemik immün yanıt ve inflamasyon, periodontopatojenlerin virülans faktör ekspresyonları, ağız dışı dokularda periodontopatojen varlığı.

Periodontitis Etiyopatogenezi

İnsan oral mikrobiyomu dental plak olarak bilinen diş yüzeylerinde ve çeşitli yüzeylerde kolonize olan yüzlerce mikroorganizmadan oluşmaktadır. Periodontitis dişetinde plağa karşı oluşan inflamatuvar yanıtla diş ve kemik arasındaki kollajen ataşmanın ve kemiğin yıkımıyla sonuçlanan bir hastalıktır (4). Periodontitisten yaygın olarak gram negatif bakteriler sorumludur. Bu bakteriler lipopolisakarit gibi endotoksinler ile interlökin-1 beta (IL-1 β), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi periodontal doku yıkımında merkezi rol oynayan sitokin üreten makrofajları uyarırlar (5). Dolayısıyla periodontitiste plağa karşı oluşan konak cevabı konağın kendi yıkımını da tetiklemektedir. Bu proinflamatuvar immün mediyatörlerin ülsere periodontal cep yoluyla sistemik dolaşıma geçmeleri mümkündür. Sonuç olarak periodontitis lokal periodontal çevrede sınırlı kalmayıp sistemik etkilere sebep olabilen bir hastalıktır.

Diyabetin Periodontitise Etkisi

Periodontal hastalığı olanlar obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi hastalıklara daha duyarlıdır.

Diyabetin periodontitis riskini artırdığı bilinmektedir (6). Hiperglisemi durumunda kan damarları hasara uğrar, anjiyopati meydana gelir. Glisemik kontrolün seviyesi periodontitis için artmış riskin belirlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Glisemik kontrolün seviyesi kanda glikolize hemoglobin ile değerlendirilir. Bu değer diyabetik olmayanlarda %5.5 civarındadır. Son 3 aylık kan glikoz durumu hakkında bilgi verir. Ayrıca diyabet ilaçlarından metforminin oral dokularda likenoid reaksiyon oluşturabildiği ve zayıf kontrollü/kontrolsüz diyabetiklerde ağız kuruluğu, çürük, tekrarlayan periodontal apse, halitozis, kandida enfeksiyonları, kronik ağız ülserleri ve periodontitis gibi oral etkileri diş hekimleri tarafından bilinmektedir. Diyabetiklerde periodontal hastalığa yatkınlığın birkaç faktöre bağlı olduğu bilinmektedir. Bunlar; ilerlemiş glikasyon son ürünleri (AGE) birikimi ve AGE reseptörü (RAGE) ile etkileşimi, mikro ve makro anjiyopati, değişmiş immün hücre fonksiyonları, subgingival flora değişikliği, artmış oksidatif stres, hiperlipidemi ve sitokinlerin etkisidir.

AGE-RAGE Etkileşimi

Hipergliseminin önemli bir kronik etkisi AGE oluşumudur. Diyabette hiperglisemi hücrelerde prooksidan ve proinflamatuvar direkt etkiye sahip, kollajen gibi proteinler, lipitler ve nükleik asitler aldoz şekerleri ile non enzimatik glikasyona ve oksidasyona uğramaları sonrası ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin irreversibl oluşumuna neden olur. Protein, lipit ve nükleik asitlerin yapı, fonksiyonları değişir ve organlarda birikmelerini etkileyerek çeşitli spesifik komplikasyonlara neden olur (7). Diyabetik hastalarda hiperglisemi durumunda plazma ve dokularda AGE oluşumu ve birikiminin arttığı bilinmektedir. AGE'lerin oluşumu kollajen stabilitesini ve vasküler bütünlüğü etkiler, makrofaj ve monosit reseptörleri üzerinden IL-1 ve TNF- α stimülasyonu ile duyarlılığı artırır. AGE nötrofile bağlandığında normal fonksiyonunu bozar. Nötrofil fonksiyonunun bozulması ve makrofajların dekstrüktif fenotipe değişimiyle

kontrolsüz proinflamatuvar sitokin üretilir ve artan vasküler permeabiliteye, kollajen lif yıkımına, bağ doku ve kemik yıkımına, artmış lipit peroksidasyonuna, artmış IgA, IgG seviyelerine yol açar, böylece diyabetik hastalar periodontitise yatkın hale gelir (8). Diyabetiklerde gingival dokularda artmış AGE seviyeleri hızlandırılmış doku hasarı için potansiyel bir mekanizma olan artmış oksidatif stres durumu ile ilişkilendirilebilir. AGE'ler hücre yüzey moleküllerinin immünglobülin süper ailesinin bir multi ligand üyesi olan RAGE ile bağlanır. RAGE'ler diyabetiklerde AGE ile benzer şekilde yüksek oranda ekspresedir ve diyabet komplikasyonlarından sorumlu tutulmaktadır (9). Diyabetik gingivada endotel, fibroblast ve infiltrat monositleri de içeren çeşitli hücre tiplerinde AGE ve RAGE'ler tanımlanmıştır (10). Bu permeabilite ve adezyonu artırır, matris metalloproteinaz (MMP) artar, kollajen azalır, sitokin artar. AGE, RAGE'ye bağlandığında hücre fenotipi, fonksiyonu etkilenir, artan inflamasyon, oksidatif stres ve bozulmuş doku onarımı oluşur (11). Periodontal enfeksiyon duyarlı diyabetiklerde bu kısır döngüyü güçlendirir ve daha hızlı, şiddetli yıkıma yol açar. RAGE'ler makrofajları dekstrüktif fenotipe değiştirebilir (8). RAGE blokajının faydası gingival dokularda ligand ve reseptörlerinin süprese ekspresyonları ile paraleldir ve glisemik seviyeden bağımsızdır. Tüm bunlar AGE-RAGE etkileşiminin diyabetteki aşırı inflamatuvar yanıtı ve periodontal doku yıkımını desteklediğini düşündürmektedir. Hiperglisemi toll like reseptör (TLR) yoluyla proinflamatuvar sitokin üretim kaskadını başlatarak proinflamatuvar sitokinleri artırır, onlar da nükleer faktör kapp B (NF-kB) ile kemik yıkımını tetikler, osteoblast inhibisyonu ve osteoklast aktivasyonu yapar (8).

Mikro ve Makroanjiyopati

Diyabette artan anjiyopati sebebiyle oluşan vasküler değişikliği; besin taşınmasını, oksijen difüzyonunu, lökosit göçünü, metabolik atıkların ortadan

kaldırılmasını etkileyerek periodontitisi şiddetlendirdiği ve yara iyileşme kapasitesini azalttığı düşünülmektedir (12). Diyabette yara iyileşmesinin bozulması modifiye hücresel aktivite, azalan kollajen sentezi, artan kollajenaz ile ilişkilendirilmektedir. Diyabette kollajen sentezi, matürasyonu ve homeostasisinin etkilendiği düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda kollajenin azaldığı kollajenaz arttığı bildirilmiştir (13). Yara bölgesinde AGE sentezi çözümlülüğün azalmasına ve yara iyileşmesinin etkilenmesine neden olabilir. Diyabette artan kollajenaz varlığında da yara bölgesindeki daha az çapraz bağa sahip yeni oluşan kollajenler daha kolay yıkıma uğramaktadır ve yara iyileşmesi olumsuz etkilenmektedir (14).

Değişmiş İmmün Hücre Fonksiyonları

Hiperglisemi immün hücre fonksiyonuna direkt etki ederek immün yanıtın etkilenmesine neden olabilir. Diyabette nötrofillerin adezyon, kemotaksis ve fagositik aktiviteleri azalır (15). Hücrenin savunma mekanizmalarından intrasellüler ölüm bozulur. Böylece savunma mekanizmasının etkisi azalır ve bakteriyel proliferasyon artarak kişiyi periodontitise duyarlı hale getirir. Diyabette periodontal hastalığa karşı duyarlılığın artması öncelikle bakteriyel değişime karşı değişen konak yanıtıyla oluşmaktadır. Nötrofil adezyon, kemotaksisi ve fagositozundaki bozulmalar bakteriyel rezistansı kolaylaştırabilir ve periodontal yıkımı artırabilir. Tip 2 DM'lu kronik periodontitis (KP) hastalarında nötrofil kaynaklı enzim beta-glukuronidaz ve nötrofil kemotaktik faktör IL-8 sistemik olarak sağlıklı KP hastalarına göre baskılanmıştır. Bu da diyabette gingival nötrofil aracılı immün yanıtın bozulabileceğini düşündürmektedir (16). Son dönemdeki kayıtlar insüline duyarlı dokularda T hücre birikiminin, makrofaj fonksiyonunu düzenleme yetenekleriyle ilgili olarak obezite ve diyabetle ilişkili metabolik bozukluklarda önemli olduğunu göstermektedir (17). Periodontitis patogeneğinde ve progresyonunda Th1/Th2 hücrelerin

değişen dengelerinin rolü olduğu düşünülmektedir. Th17 ve Th1 kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde role sahiptir ve diyabetik periodontitislilerde artmış reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) ve IL-17'lerin kaynağını oluşturmaktadır. Ancak diyabetle ilgili spesifik T hücre bilgisi yoktur. Periodonsiyumdaki hiperaktif nötrofillerin proinflamatuvar yolların aktivasyonuna yol açan ve periodontitise sahip diyabetiklerde insülin direncini artıran önemli bir reaktif oksijen kaynağı olabileceği önerilmiştir (18).

Subgingival Flora Değişikliği

Diyabetin periodontal mikrobiyatayı değiştirmedeği düşünülmektedir ancak diyabetin dişeti oluşu sırasında (DOS) glikoz seviyelerini artırabileceği, subgingival ortamdaki bazı bakteri türlerinin gelişimini olumlu etkileyebileceği böylece periodontitis duyarlılığını artırabileceği ve hastalık progresyonunun hızlanabileceği düşünülmektedir. Daha sonraki çalışmalarda ise glisemik kontrolün subgingival biyofilm kompozisyonunu önemli şekilde etkilemediği bulunmuştur. Bir çalışmada *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* ve *A. actinomycetemcomitans* zayıf glisemik kontrollü hastalarda fazla bulunmuştur (19).

Artmış Oksidatif Stres

Hiperglisemi bir takım yolaklarla oksidatif strese neden olabilir ancak periodontal patogeneşte proinflamatuvar yolları aktifleştirdiği düşünülse de rolü net değildir. Oksidatif stres de kronik inflamasyon ile ayrılmaz ilişkidir (20). Diyabet ve periodontitis arasındaki ilişkinin temelinde oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gibi hücre temelli olayların olabileceği düşünülmektedir (21). Periodontitise sahip hastalarda antioksidan kapasitenin azalması insülin rezistansının gelişimini tetikler (22). Diyabette glikoz ve yağ asidi kullanımı artar, bu mitokondride fazla oksijen kullanımı yüksek redoks potansiyeli ve fazla reaktif oksijen ürünü demektir. AGE'ye bağlı oksidatif stres beta hücresine zararlıdır ve mitokondri

depolarizasyonuna, şişmesine ve hücre ölümüne yol açabilir (21). Diyabette artmış komplikasyonların patolojisinde reaktif oksijen ürünleri majör rol oynamaktadır (23). Reaktif oksijen ürünü birikimi, oksidatif stres ve AGE-RAGE etkileşimi periodonsiyumda inflamasyonun artışına katkı sağlamaktadır. Reaktif oksijen ürünü NF-κB ve mitojen aktive protein (MAP) kinaz gibi hücre içi sinyal yollarını aktive ederek proinflamatuvar sitokin üretimini artırmaktadır (20). Reaktif oksijen türlerinin kemik formasyonu, osteoblast aktivite regülasyonu üzerine geniş etkileri olduğu bilinmektedir.

Lipit Metabolizması (Hiperlipidemi)

Diyabet komplikasyonlarının oluşumunda hiperglisemi ile birlikte lipit metabolizmasındaki dengesizliğin de etkisi bulunmaktadır. Endotoksinlerin uyarımıyla serum lipitleri ile etkileşen makrofajların koruyucu özellikleri yerini inflamasyon uyarıcı hale bırakır. Trigliseritlerle etkileşimdeki nötrofiller fazla IL-1β üretir, kemotaksis, fagositoz özellikleri değişir. Bu değişim hiperlipidemili diyabetiklerde serumda ve DOS'ta izlenir. İnflamatuvar mediyatörlerin glikoz ve lipit metabolizmasını etkilediği de gösterilmiştir (24). Bu sitokinlerin artışı ve koruyucu faktörlerin azalmasıyla bir dengesizlik oluşur ve doku onarımı azalır. Bu nedenle hiperglisemiyle ilişkili hiperlipidemi hücre tiplerinde bozulma ve diyabet komplikasyonlarına yol açabilir. Beyaz kan hücrelerinin hiperaktivitesiyle oksijen radikali oluşumu artar bu periodontitis gelişiminde rol alır ve periodontitiste hiperlipidemi için risk faktördür. Artmış oksidatif stres proinflamatuvar etkiye sahip lipit peroksidasyonunu da uyarır (22).

Sitokinler

Periferik sitokin dengesinin kronik disregülasyonu prediyabetin bir özelliğidir (25). Bu nedenle periodontal hastalığın diyabeti etkilemesi muhtemeldir ve kronik periodontitis ile diyabetin kontrolünün sitokinler üzerindeki etkisi önemlidir. Çeşitli hayvan

çalışmaları diyabetteki periodontitise IL-1β, TNF-α, IL-6, osteoprotegerin (OPG) ve RANKL'ın aracılık edebileceğini ortaya koymuşlardır. Bu sitokin değerleri kronik düşük dereceli inflamasyonu tetikler ve diyabette insülin direncini ve adacık hücre apoptozunu destekleyerek insülin yokluğuna ve diyabetin ilerlemesine neden olur. Bu nedenle sitokinlerin modülasyonu potansiyel terapötik yaklaşım olabilir. Sitokinlerden özellikle TNF-α, IL-1β ve IL-6 bu ilişkide rol oynamaktadır (26). TNF-α, insülin etkisini insülin reseptör substratı-1 üzerinden baskılamaktadır. TNF-α matriks degrade edici enzim sentezi için fibroblastı uyarır ve aktif kemik rezorpsiyonu için osteoklastı uyarır (10). Artmış periodontal inflamasyon dolaşımında TNF-α'yı artırarak, adipositlerden serbest yağ asidini artırarak monositleri etkileyerek hedef organları direkt etkiler, insülin direncini tetikler. Periodontal tedavi ile TNF-α azalır ve bu azalma muhtemelen insülin direncinde bir iyileşme ile diyabetin metabolizma kontrolü ile ilişkilendirilmektedir. Kronik periodontitiste Tip 2 DM'un RANKL/OPG'nin reseptör aktivatörünün oral seviyelerini modüle etmede olası bir rolü olduğu düşünülmektedir (27). Hayvan çalışmalarında diyabetin IFN-γ, IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve makrofaj inflamatuvar protein-2 (MIP-2), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir ve bunun TNF-α'nın etkilerine sekonder olabileceği düşünülmektedir. Diyabetiklerde monosit ve makrofaj yanıtı artmıştır bunu periodonsiyumdaki immün hücrelerde fazla olan AGE-RAGE etkileşimlerine bağlamaktadır. Diyabette DOS'nda PGE₂, IL-1β gibi inflamatuvar mediyatörlerin seviyeleri artmıştır. Diyabette artan periodontal yıkım yüksek enflamasyona duyarlılık, konak savunması ve immün yanıtındaki değişim ile açıklanabilir. Diyabette monosit/makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerde AGE-RAGE etkileşiminin artmasına bağlı olarak periodontopatojenlere karşı proinflamatuvar cevabın yoğunlaştığı düşünülmektedir. Hiperinflamatuvar

immün hücreler diyabette artmış proinflamatuvar sitokin üretimine ve artmış insülin rezistansına neden olur ve diyabet kontrolünü zorlaştırır (8).

Periodontitisin Diyabete Etkisi

Bazı bireyler genetik veya mikrobiyal risk faktörlerinden dolayı periodontitise daha duyarlıdır. Periodontal hastalığın sistemik hastalık için potansiyel risk faktörü olabileceği düşünülmektedir ancak mekanizma net değildir (8). Diyabetiklerde zayıf immün fonksiyon sebebiyle enfeksiyonun sistemik yayılım riski ve oral inflamasyonun yayılması daha yüksektir. İnflame periodonsiyum yüksek vasküleriteden dolayı inflamatuvar mediyatörlerin kaynağı olarak görev görür ve ülsere cep epitelinde lamina propriaya mikroorganizmaların veya ürünlerinin geçisi ile bakteriyemi/sitokinemi, inflamatuvar/immünolojik yanıt tetiklenip konakta bir hiperinflamasyon durumu oluşur ve organ sistemleri veya uzak dokuları hasara uğratabilir (2). Bu periodontitisin lokal periodontal çevreyi aşan sistemik etkileri olduğunu göstermektedir (28). Bu hiperinflamasyonda immünoinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu etkilenir böylece insülin rezistansına lipid ve glikoz metabolizma değişimine katkıda bulunur (29). Miyosit, endotel, hepatosit, adiposit gibi çeşitli hücre ve dokuların fonksiyonları değişir ve diyabete, obeziteye ve çeşitli sistemik hastalıklara yakınlık artar (8). Son bulgular kronik düşük dereceli inflamasyonun yalnızca obezite, diyabet gibi hastalıkların ve komplikasyonlarının patogeneğinde olmadığını, biyofilme verilen yanıtta sitokinlerde, periodontal hastalık patogeneğinde de rol oynadığını göstermiştir (8). Diyabet ve periodontitis ortak olarak fazla inflamatuvar mediyatörler üretmektedir. Periodontal enfeksiyonlar insülin direncinin artmasına ve glisemik kontrolün kötüleşmesine neden olabilmektedir (30). Ayrıca periodontisteki proinflamatuvar sitokinler beta hücre hasarı yapıp direk diyabet gelişiminde rol oynayabilir (31). Periodontitiste TNF- α artışı insülin direncini desteklemektedir. Sistemik inflamasyon,

obezite, insülin direnci, hiperglisemi ve diyabet gibi durumlarda önemli derecede artar. Akut faz reaktanları olarak C reaktif protein (CRP) ve fibrinojenin yüksek serum seviyeleri, insülin direnci ve obezitesi olan bireylerde görülmüştür (32). Ana mediyatörler CRP gibi akut faz proteinlerinin indükleyicileri olan IL-6 ve TNF- α olabilir ve ikisi de hücre içi insülin sinyalini bozmaktadır (33).

Periodontitis ve Diyabet İlişkisi Üzerine Yapılan Çalışmalar

Değişmiş immün hücre fonksiyonu üzerine yapılan bir çalışmada diyabetik olmayan şiddetli veya orta periodontitise sahip hastalara kıyasla şiddetli periodontitisi olan diyabetiklerde polimorfonükleer lökosit kemotaksisi deprese bulunmuştur (14). Periodontitis şiddeti defektif kemotaksis ile koreledir. Diyabetli ve periodontitisli hastaların DOS'larındaki IL-4 (Th1'den kaynaklı), IL-17 ile glisemik kontrol arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Sistemik olarak sağlıklı bireylere kıyasla zayıf kontrollü diyabetik ve periodontitisli bireylerde Treg hücre ve Th17'nin artmış olduğu bir immünohistokimyasal çalışmada gösterilmiştir (34).

Diyabetle ilişkili olarak yara iyileşmesi sürecinde kollajen üretiminin azaldığı ve gingival dokuda kollajenaz aktivitesinin arttığı bilinmektedir (10). Diyabetik farelerdeki bir çalışmada *P. gingivalis* hasarını takiben artmış fibroblast apoptozu gösterilmiştir (35).

AGE-RAGE üzerine yapılan bir çalışmada AGE'lerin oluşumu ve oksidatif stres belirteçleri periodontitisli diyabetiklerin gingival dokularında gösterilmiştir (36). Sonra diyabetiklerin tükürüklerinde AGE bulunmuş ve dental plak seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Ayrıca serum AGE seviyelerinin diyabetiklerde periodontitis şiddeti ile anlamlı ilişkide olduğu da gösterilmiştir (38). Lalla 1998'deki hayvan çalışmasında diyabet olmayanlara göre diyabetiklerde *P.gingivalis* ile indüklenen kemik kaybındaki artışı ve

gingival dokularda AGE-RAGE ve MMP'lerin artmış ekspresyonunu göstermiştir (39).

Navarro-Sanchez ve ark. (2007) yaptıkları bir çalışmada sistemik olarak sağlıklı KP'li bireylere göre KP ve diyabetli bireylerde DOS'nda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin fazla bulunduğunu göstermişlerdir (40). Periodontitisin diyabet üzerine etkisiyle ilgili yapılan çalışmalarda periodontitis olmayan hastalara kıyasla Gr (-) kolonizasyonlu periodontitis hastalarında CRP, IL-6, fibrinojen gibi serum inflamatuvar belirteçlerinin anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (41). Kronik periodontitisli hastalarda yapılan bir çalışmada IL-6 ve IL-1 β 'nin artmış seviyeleri ve diyabet arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (42). Sakallıoğlu ve ark. (2008) yaptıkları çalışmalarında diyabetik ratlarda MCP-1 ekspresyonunun gingival dokularda artmış olduğunu bulmuşlardır (43).

Kronik periodontitisli diyabetiklerde DOS'nda OPG ve RANKL zayıf glisemik kontrolle ilişkili bulunmuştur. Ribeiro ve ark. yaptıkları çalışmada iyi kontrollü veya diyabet olmayan periodontal durumu benzer hastalara kıyasla periodontitis olan zayıf kontrollü diyabetiklerde RANKL, RANKL/OPG oranını DOS'nda yüksek bulmuşlardır (27). Bu, diyabette artan alveolar kemik yıkımını açıklayabilir.

Diyabette DOS'nda lipit peroksidasyon belirteçlerinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmada periodontitisin klinik parametreleri ile inflamatuvar mediyatör seviyelerinin korele olduğu bulunmuştur (44). Oksidatif stresin biyokimyasal belirteçleri diyabetik periodontitislilerde artmıştır (22) ve sağlıklılara kıyasla periodontitislilerde CRP ile pozitif koreledir (45). Periodontitisli hastalarda HbA1c düzeylerinin 5 yıllık dönemde artışı yüksek CRP seviyesine sahip olanlarda en fazla olup, bu periodontitis ve sistemik inflamasyon arasında etkileşim olduğunu düşündürmektedir (46).

Periodontal tedavi etkenin uzaklaştırılmasını takiben periodontal inflamasyonun rezolüsyonuna, mediyatörlerin lokal olarak uzaklaştırılmasına,

dolayısıyla dolaşımında seviyelerinin azalmasına neden olur, böylece metabolik kontrolü ve insülin duyarlılığını düzenler. Bir çalışmada başlangıç değerlerine göre cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası kontrolsüz ve kontrollü diyabeti olan yaşlılarda HbA1c ve kan glikoz seviyeleri azalmıştır (47). Periodontitisli diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak lokal minosiklin uygulamasının TNF- α serum seviyelerini azalttığı bulunmuştur (48). Serum TNF- α düzeyinde azalma ile HbA1c değerini %8'den %7.1'e düşüşü arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (48). Diyabetli ve periodontitisli 160 hastada yapılan bir çalışmada periodontal inflamasyonun rezolüsyonu için mekanik debridmana kombine antibiyotik kullanımı glisemik kontrolü iyileştirmiştir (49). Longitudinal bir çalışmada başlangıçta periodontitis olmayanlara kıyasla periodontitis olanlarda HbA1c değerleri 5 yılda 5 kat artış göstermiştir (46). Başka bir çalışmada yine kronik periodontitisli ve diyabetik bireylerde kök yüzey düzleştirme sonrası HbA1c ve açlık plazma glikozu seviyesinde azalma gözlenmiştir (50). Demmer ve ark. (2010) artan HbA1c ile klinik ataşman kaybı artışını ilişkilendirmiştir (46). 5 yıllık periodontal idame sürecinde diş kaybı ve periodontal hastalık progresyonunda glisemik kontrolün etkisinin araştırıldığı bir çalışmada zayıf glisemik kontrollü sigara içen bireylerde hastalık progresyonu ve diş kaybı fazla bulunmuştur (51). Bir meta analizde mekanik periodontal tedaviye ek antibiyotik kullanımının HbA1c düzeylerinde %0.71'lik azalma sağladığı gösterilmiştir (52). Bu değer antidiyabetiklerin %0.5-1'lik azalma sağladığı düşünüldüğünde anlamlıdır (53). HbA1c'deki %1'lik azalma diyabet komplikasyonu riskinin ölçülebilir derecede azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (54). Periodontal tedaviden 6 ay sonra HbA1c'nin ortalama seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığını gösteren sonuçlar literatürde bulunmaktadır ancak bu çalışmaların örneklem büyüklüğünün küçük olması gibi eleştirilen yönleri

vardır (55,56). Daha fazla çalışma periodontal tedavinin HbA1c değerlerini iyileştirdiğini desteklemektedir (47,52).

SONUÇ

Periodontitis ve diyabet arasındaki çift yönlü ilişki kısır döngü oluşturmakta ve birbirlerini tetiklemektedir. Periodontitis tedavisi diyabet tedavisinin bir parçası olmalıdır. Diyabetten kaynaklanan morbiditenin azaltılmasında periodontal hastalığın; periodontitisten kaynaklanan morbiditenin azaltılmasında ise diyabetin doğru yönetimi önemlidir. Periodontal tedavinin glisemik kontrole katkı sağladığı bilindiğinden diyabetik bireylerde konvansiyonel tedavi ek olarak periodontal tedavi ile desteklenebilir. Periodontitisi bulunan diyabet hastaları periodontitisin diyabete ve diyabetin periodontitise etkisi konusunda eğitilmelidir. Diyabetin ve oral sağlıkla ilgili sonuçlarının etkili bir şekilde yönetilmesi için oral sağlık geliştirilmeli, kanıta dayalı tedavi stratejileri uygulanmalı, diyabetik bireylerde rutin oral taramalar yapılmalı, dental cerrahi için yüksek risk grubundaki hastalara diyabetik tarama yapılmalı, farkındalık artırılmalıdır. Diyabetli ve periodontitisli hastalarda bu çift yönlü ilişkinin yönetiminde dişhekimleri ve tıp doktorlarının koordineli çalışması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Loe H. Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993; 16(1): 329-34.
2. Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol*. 2000; 2016; 72(1): 153-75.
3. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): A cohort study. *Lancet*. 1999; 353(9165): 1649-52.
4. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol*. 2008; 79(8 Suppl): 1560-8.
5. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008; 79(8 Suppl): 1585-91.
6. Chavarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009; 7(2): 107-27.
7. Mealey BL. Diabetes and periodontal disease: two sides of a coin. *Compend Contin Educ Dent*. 2000; 21(11) 943-6, 948, 950.
8. Nagpal R, Yamashiro Y, Izumi Y. The Two-Way Association of Periodontal Infection with Systemic Disorders: An Overview. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:793898.
9. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med. (Berl)*. 2009; 87: 235-47.
10. Kumar M, Mishra L, Mohanty R, Nayak R. Diabetes and gum disease: the diabolic duo. *Diabetes& Metab Syndr*. 2014; 8(4): 255-8.
11. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010; 107(9): 1058-70.
12. Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *J Am Dent Assoc*. 2003; 134: 34-40.
13. Ryan ME, Ramamurthy S, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol*. 1996; 3: 85-96.

14. Mealey BI, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006; 77(8): 1289-303.
15. Gurav A, Jadhav V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2011; 3(1): 21-8.
16. Engebretson SP, Vossughi F, Hey-Hadavi J, Emingil G, Grbic JT. The influence of diabetes on gingival crevicular fluid beta-glucuronidase and interleukin-8. *J Clin Periodontol.* 2006; 33(11): 784-90.
17. Ilan Y, Maron R, Tukupah AM, et al. Induction of regulatory T cells decreases adipose inflammation and alleviates insulin resistance in ob/ob mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(21): 9765-70.
18. Allen EM, Matthews JB, O'Halloran DJ, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011; 38(10): 894-901.
19. Aemaimanan P, Amimanan P, Taweechaisupamong S. Quantification of key periodontal pathogens in insulin-dependent type 2 diabetic and non-diabetic patients with generalized chronic periodontitis. *Anaerobe.* 2013; 22: 64-8.
20. Graves DT, Kayal RA. Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci.* 2008; 13: 1227-39.
21. Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontol.* 2014; 64(1): 139-53.
22. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. "Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link?" *J Dent Res.* 2009; 88(6): 503-18.
23. Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritsnochler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCOMCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 17(3): 189-212.
24. Taylor WG. The effects of periodontal treatment on diabetes. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134: 41-8.
25. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia.* 2010; 53(1): 10-20.
26. Atieh MA, Faggion CM Jr, Seymour GJ. Cytokines in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: A systemic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 104(2): 38-45.
27. Ribeiro FV, de Mendonca AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011; 82(8): 1187-96.
28. Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O, Persson GR. Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *J Periodontol.* 2006; 77(7) : 1110-9.
29. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med.* 2010; 21(6): 496-502.
30. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012; 55(1): 21-31.
31. Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction. *J Clin Invest.* 2003; 112(12): 1788-90.
32. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2005; 54(5): 1566-72.

33. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 2003; 278(46): 45777-84.
34. Duarte PM, Santos VR, Dos Santos FA, de Lima Pereira SA, Rodrigues DB, Napimoga MH. Role of smoking and type 2 diabetes in the immunobalance of advanced chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011; 82(3): 429-38.
35. Liu R, Desta T, He H, Graves DT. Diabetes alters the response to bacteria by enhancing fibroblast apoptosis. *Endocrinology.* 2004; 145(6): 2997-3003.
36. Schmidt AM, Weidman E, Lalla, E et al. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal Res.* 1996; 31(7): 508-15.
37. Yoon MS, Jankowski V, Montag S, et al. Characterisation of advanced glycation endproducts in saliva from patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 323(2): 377-81.
38. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, et al. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol.* 2006; 77(1): 15-20.
39. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Schmidt AM. A murine model of accelerated periodontal disease in diabetes. *J Periodontal Res.* 1998; 33(7): 387-99.
40. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(10): 835-43.
41. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim van Dillen PME, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 2000; 71(10): 1528-34.
42. Andriankaja OM, Barros S P, Moss K, et al. Levels of serum interleukin IL-6 and gingival crevicular fluid of IL-1beta and prostaglandin E-2 among non-smoking subjects with gingivitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2009; 80(2): 307-16.
43. Sakallıoğlu EE, Ayas B, Lütflüoğlu M, Keleş GC, Açıkgöz G, Fıratlı E. Gingival levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in diabetes mellitus and periodontitis: an experimental study in rats. *Clin Oral Investig.* 2008; 12(1): 83-9.
44. Bastos AS, Graves DT, Loureiro AP, et al. Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8): 1353-62.
45. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res.* 2010; 89(11): 1241-6.
46. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2010; 33(5): 1037-43.
47. Ou L, Li RF. Effect of periodontal treatment on glycosylated hemoglobin levels in elderly patients with periodontal disease and type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl).* 2011; 124(19): 3070-3.
48. Y. Iwamoto, F. Nishimura, M. Nakagawa, et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2001; 72(6): 774-8.

49. Munenaga Y, Hiroshima Study Group, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F. Improvement of glycated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics: results from the Hiroshima Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 100(1): 53-60.
50. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol.* 2013; 84(7): 958-73.
51. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, et al. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study. *J Periodontol.* 2013; 84(5): 595-605.
52. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A metaanalysis of intervention studies. *J Dent Res.* 2005; 84(12): 1154-9.
53. Santos Tunes R, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho Gda R. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc.* 2010; 76: 35.
54. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321(7258): 405-12.
55. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, et al. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(1): 46-52.
56. Llambes F, Silvestre FJ, Hernandez-Mijares A, Guiha R, Caffesse R. The effect of periodontal treatment on metabolic control of type 1 diabetes mellitus. *Clin Oral Investig.* 2008; 12(4): 337-43.

GENÇ YAŞTA SAPTANMIŞ SPORADİK KOLON KANSERİ: OLGU SUNUMU

Sporadic Colon Cancer in a Young Adult: A Case Report

Zülküf AKDEMİR¹, İshak İKİZ¹

¹ Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, VAN, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Kolon adenokarsinomu 30 yaş altında ender rastlanılan bir hastalıktır. Özellikle pediatrik yaş grubunda geç fark edilmesinden dolayı hastalık ilerleyerek prezente olmaktadır. Kolorektal kanserler çocuklarda ve adolesanlarda, erişkinlere göre daha kötü prognoza sahiptir. Tanı anında genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha ileri evrede karşımıza çıkarlar. Bu olgu sunumunda, altı aylık süreçte kilo kaybı, ateş, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, karın ağrısı şikayetleri bulunan ve tüberküloz, lenfoma ön tanısıyla tetkik edilen, kolonoskopik biyopsi sonucu müsinöz adenokarsinom tanısı alan, 19 yaşında ve bilinen risk faktörü olmayan bir erkek hastanın Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulgularını literatür bilgileri eşliğinde sunmayı amaçladık. Klinik bulguları olan genç hastaların radyolojik değerlendirilmesinde dikkatli olunmalı ve kolon kanseri akılda tutulmalıdır.

Colon adenocarcinoma is rarely seen in patients under age of 30 and it is presented as advanced disease and diagnosed in the late stages especially in pediatric age groups. Colorectal cancers have a worse prognosis in children and adolescents compared to adults. Younger patients are diagnosed at an advanced stage compared to adult patients. A 19-year old male patient who was being investigated for the prediagnosis of tuberculosis and lymphoma for complaints of weight loss, fever, alteration in bowel functions, abdominal pain during six months period is presented in this report. The male patient had no known risk factors for colon cancer and colonoscopic biopsy result revealed mucinous adenocarcinoma. We aimed to present the findings of magnetic resonance imaging and computed tomography with review of the literature. Caution should be exercised in the radiological evaluation of young patients with clinical findings and colon cancer should be kept in mind.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, genç hasta, radyolojik bulgular, erken tanı

Keywords: Colorectal cancer, young patients, radiologic findings, early diagnosis



Yazışma Adresi / Correspondence:

Vali Mithat Bey Mah. Sıhke Cad. Beyazkent 2

Telefon: +90 533 4835617

Geliş Tarihi / Received: 20.12.2016

Dr. İshak İKİZ

Konutları, F-9, İpekyolu, VAN / TÜRKİYE

E-posta: dr_ishak@live.com

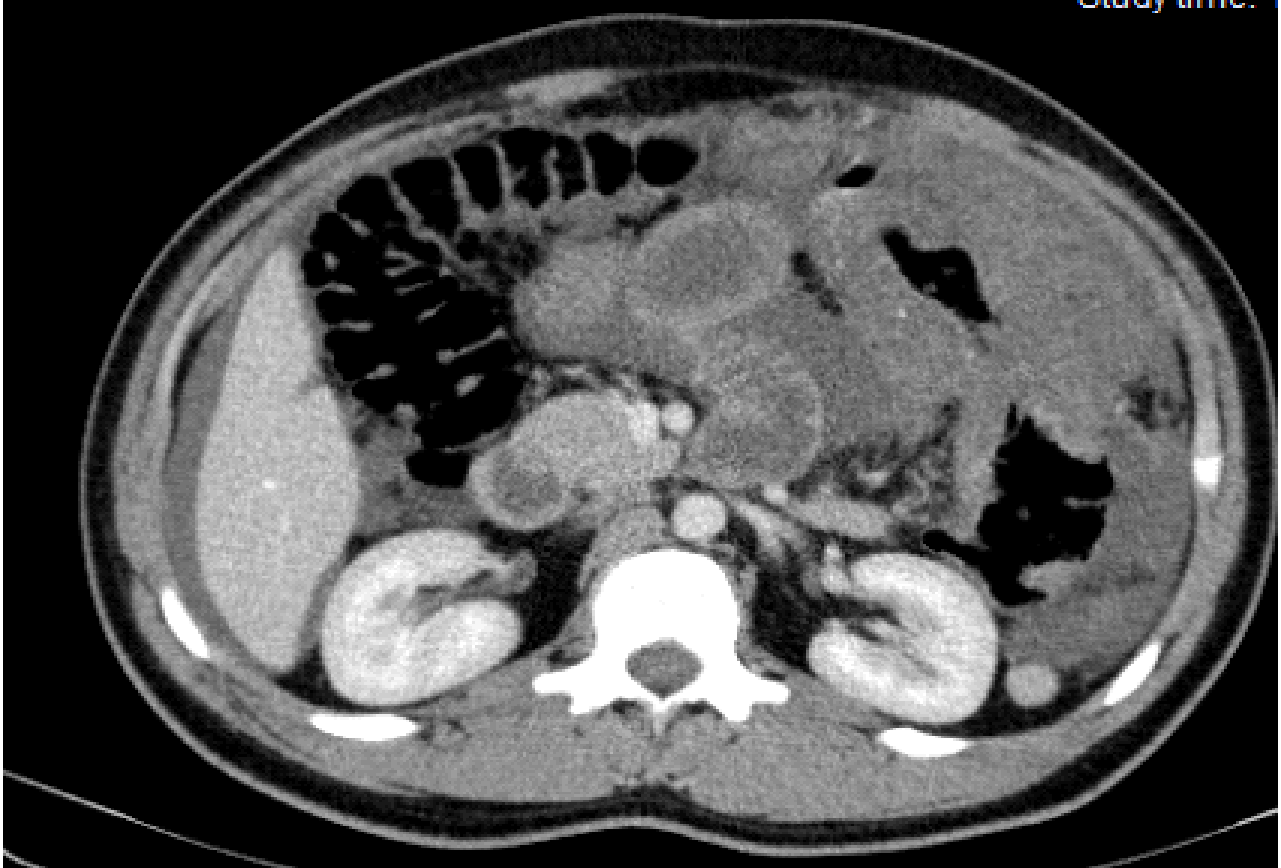
Kabul Tarihi / Accepted: 15.08.2017

GİRİŞ

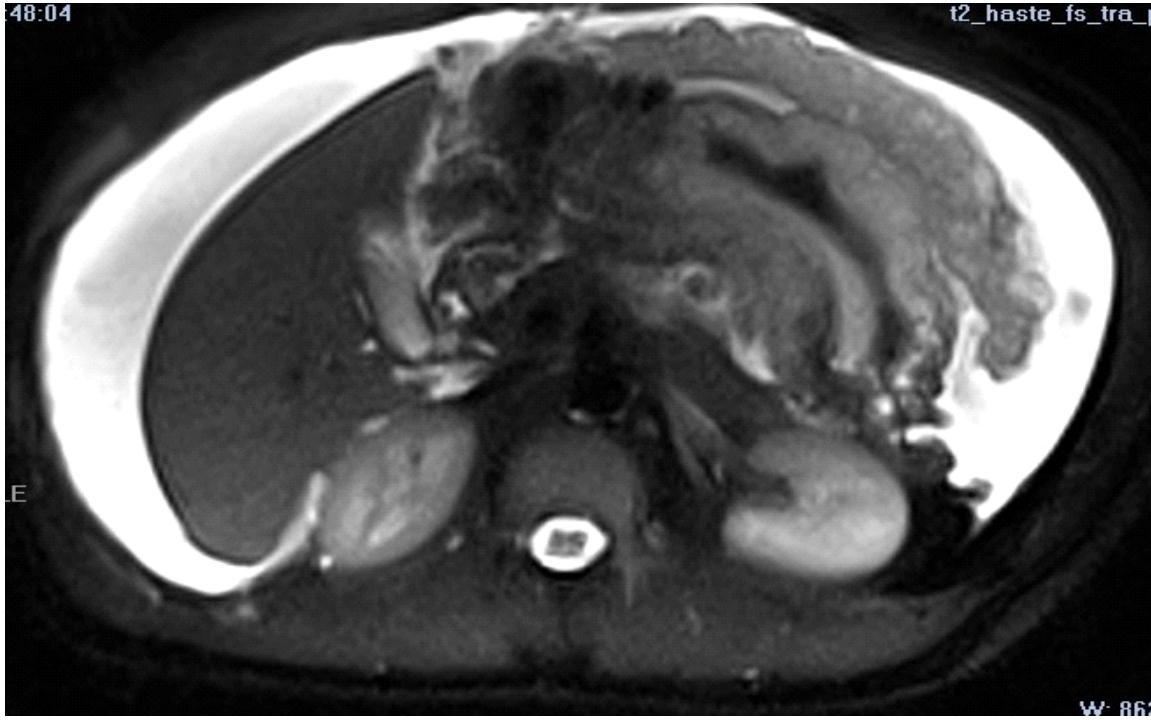
Pediyatrik kolorektal kanserler, ilk iki dekatta görülen tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturur (2,3). Histopatolojik olarak, agresif müsinöz adenokarsinom bu kanserlerin en sık karşılaşılanıdır (2,4,5). Kolorektal kanserler çocuklarda ve adolesanlarda, erişkinlere göre daha kötü prognoza sahiptir. Genellikle geç fark edildiğinden, erken evrede sıklıkla gözden kaçmaktadır (1). Erişkin hastalarda, daha çok familial polipozis koli, ülseratif kolit veya akrabalarında kolorektal kanser hikâyesi olan kişilerde erken yaşta görülürken pediatrik hastalarda “de novo karsinom” olarak da gelişebilmektedir (1). Bu olgu sunumunda, bilinen bir risk faktörü olmayan, tüberküloz ve/veya lenfoma ön tanısı ile tetkik edilirken rastlantısal olarak kolon müsinöz adenokarsinomu tanısı konulan 19 yaşındaki bir erkek hastanın görüntüleme bulgularının önemini ve erken tanıdaki yerini vurgulamayı amaçladık.

OLGU

Ondokuz yaşında erkek hasta 6 aydır progressif kilo kaybı, ateş, konstipasyon ve batın sol üst-orta kadranda belirgin karın ağrısı şikâyetleri ile hastanemize başvurdu. Fizik muayenesinde batın sol üst kadranda hassasiyet ve ele gelen kitle mevcuttu. Daha önce dış merkezde tüberküloz ve/veya lenfoma ön tanısı ile tetkik edilen hastada BT ve MR incelemede transvers kolon orta-distal kesimi ve splenik fleksurada yaklaşık 10 cm' lik segmentte en kalın yerinde 2 cm ölçülen, lümende darlığa neden olan düzensiz cidar kalınlaşması dikkati çekmekteydi. Ayrıca bu alanda mezenter ve omentum ödemli, kalın (kek formasyonu), dansitesi ve intensitesi artmış ve düzensiz sınırlı nodüler imajlar içermekteydi (Şekil 1,2).



Şekil 1: BT incelemede transvers kolon sol yarıda splenik fleksuraya uzanan lümende darlık oluşturan düzensiz duvar kalınlaşması izlenmektedir (kısa ok). Ayrıca kitle anterior ve lateral komşuluklarında yaygın omental kek mevcuttur (uzun ok). Batın içi yaygın asit (kıvrık oklar) eşlik etmektedir.



Şekil 2: Axial T2A MR incelemede transvers kolon sol yarıda splenik fleksuraya uzanan lümende darlık oluşturan kasa göre hiperintens düzensiz duvar kalınlaşması (uzun ok) izlenmektedir. Ayrıca kitle anterior ve lateral komşuluklarında yaygın omental kek (kısa ok) mevcuttur. Batın içinde T2A sekansta hiperintens izlenen yaygın asit eşlik etmektedir.

Hastanın aile öyküsünde özellik yoktu. C-reaktif protein 40 mg/dl (normal değeri 0-5 mg/dl), CEA (karsinoembriyjenik antijen) parasentez mayisinde 15 ng/ml, kanda 21 ng/ml (normal değerleri 0-5 ng/ml), CA 19-9 parasentez mayisinde >1200 u/ml, kanda 113 u/ml (normal değerleri 0-37 u/ml) ölçüldü. Diğer laboratuvar değerleri normaldi. Kolonoskopide splenik fleksura ve distal transvers kolonda yaklaşık 8-10 cm'lik barsak segmentinde lümende darlığa neden olan düzensiz sınırlı vejetan kitle lezyonu izlendi. Alınan biyopsi sonucu, müsinöz adenokarsinom olarak rapor edildi. Genel cerrahi birimi tarafından tanı ve evreleme amaçlı yapılan laparoskopide transvers kolon belirgin ödemli, kolon mezosunda, omentumda, peritonda, visseral organ yüzeylerinde yaygın düzensiz sınırlı tümör implantı ile uyumlu yumuşak doku görünümleri izlendi. TNM evrelemesine göre Evre IV, Duke's sınıflamasına göre Stage D olarak sınıflandırıldı. Cerrahi olarak inoperable kabul edilen olguya, on dört

günde bir olmak üzere FOLFIRI-Altuzan kemoterapi protokolü uygulandı. Tedavinin üçüncü ayında çekilen Abdomen BT incelemesinde asitte gerileme mevcut olup tümöral dokuda yaygın punktat kalsifikasyonlar saptandı. Bununla birlikte karaciğerde birkaç adet parankimal ve subkapsüler, peritoneal yüzeyde multipl, karaciğer konturlarında skallopinge neden olan düzgün sınırlı hipodens lezyonlar tespit edildi. Omental kalınlaşmada (kek formasyonu) belirginleşme dikkati çekerken mevcut bulgular progresyon olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Kolorektal kanserler gastrointestinal traktın en yaygın kanseri ve dünyada kansere bağlı ölümlerin dördüncü en sık sebebidir (6). Kolorektal karsinom çocuklarda ve adolesanlarda nadiren görülür. Kolorektal karsinomların %90'ı 55 yaş üzeri hastalarda görülmektedir (7). Birleşik devletlerde kolorektal

kanserler ilk iki dekattaki tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturmaktadır (8,9). 20 yaş altındaki çocuklarda milyonda 1.3 oranında görülmektedir (10). Cinsiyet dağılımı yetişkinlerde eşit olmasına rağmen pediatrik yaş grubunda erkeklerde iki kat daha siktir (1). Genç hasta grubunda kolorektal karsinom için inflamatuvar bağırsak hastalığı, Herediter non polipozis koli, gastrointestinal traktusun polipozis sendromu gibi risk faktörleri bulunmaktadır (11). Bizim vakamızda hastanın kolorektal karsinom ve diğer organ maligniteleri açısından aile öyküsünün ve predispozan faktörlerinin olmaması nedeniyle genç yaş sporadik kolorektal karsinom olarak değerlendirdi.

Genç yaşta izlenen sporadik kolorektal karsinom ile yetişkinlerdeki kolorektal kanser benzer özelliklere sahiptir. Karın ağrısı, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, kilo kaybı ve rektal kanama gibi ortak semptomlar gösterebilirler (4). Ancak, tanı anında genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha ileri evrede karşımıza çıkarlar. Burada özellikle genç hastaların tümörünün kötü histopatolojik bulgulara sahip olması önemli bir etkidir. Ayrıca aile hikâyesi olmayan genç hastalarda kolorektal kanser tanısı genelde ilk anda düşünülmemektedir (7). Bizim olgumuzda başka tanılarla tetkik edilirken tesadüfen kolorektal kanser tanısı konulmuş bir hastaydı. Vakamız, genç hastalarda bilinen risk faktörü olmadan kolorektal karsinomun görülebileceğine dair iyi bir örnektir. Bu nedenle genç olgularda da radyolojik değerlendirme yapılırken kolon ca mutlaka akılda tutulmalıdır. Bizim olgumuzda ilerlemiş evre nedeniyle inflamatuvar barsak hastalıkları, diverikülit vb. ayırıcı tanılar kolaylıkla dışlanmıştır. İnflamatuvar barsak hastalıklarında barsak duvar kalınlaşması daha uzun segmentte görülür. Divertikülitte ise kısa segment tutulum izlenir. Divertikülitte ayrıca mezenterik yağlı dokuda inflamasyona bağlı dansite artımları ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Gençlerde görülen sporadik kolorektal karsinomlar yüksek oranda multiple nodal metastaz ve uzak metastaz gösterebilen agresif tümörlerdir. Müsinöz adenokarsinom, tüm kolorektal

karsinomların %10-15'ini oluşturmaktadır (12,14). Ancak müsinöz kolorektal karsinom genç hastalarda yaklaşık %28, ileri yaşlarda yaklaşık %5 oranında görülmektedir (13). Genç yaş sporadik müsinöz adenokarsinomlar belirgin olarak sol kolon ve rektumda görülmektedir. Bizim olgumuzda lezyon transvers ve inen kolon yerleşimli idi.

Abdominal BT, kolon kanserinin hem tanısında hem de tümörün bölgesel uzanımını, uzak metastaz ve lenf nodu tulumunu gösterdiğinden cerrahi tedavinin planlamasında tercih edilen önemli bir yöntemdir. BT' de tipik olarak kolon lümenini daraltan yumuşak doku kitlesi saptanır. Fokal kolon duvarında kalınlaşma ve lümende darlık diğer önemli bulgulardır. Obstrüksiyon, perforasyon, fistül gibi tümör komplikasyonları BT'de kolayca görüntülenebilir. Tümörün lokal uzanımı, ekstrakolik kitle veya sadece perikolik yağ infiltrasyonu ve kalınlaşma olarak görülebilir. Kolon ve komşu organlar arasındaki yağlı planların kaybı ekstrakolik yayılımı ayrıca düşündürmelidir. Ayrıca kolon duvarında kalınlaşma oluşturabilecek inflamatuvar barsak hastalıkları, kolit, divertikülit gibi ayırıcı tanılarda da batın BT faydalı bilgiler sunar.

Kolorektal kanserler en sık karaciğere olmak üzere akciğerler, adrenal gland ve kemiğe metastaz yaparlar. Nükslerin tespit edilmesinde, anatomik ilişkilerin değerlendirilmesinde, normal post-operatif anatominin belgelenmesinde, tedavi sırasında ve sonrasında lezyonların gösterilmesinde BT kritik öneme sahiptir (15).

MRG'de kolorektal kanser bulgusu olarak duvar kalınlaşması tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde kas ile izo veya hafif hiperintens, gadolinyum sonrası belirgin hiperintens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise kasa göre hiperintens görünüm izlenir. Bununla birlikte MRG daha çok rektum tümörlerinin evrelendirilmesinde ve özellikle karaciğer gibi organlara metastazların görüntülenmesinde kullanılmaktadır.

Tüm kolorektal kanserlerde olduğu gibi özellikle genç hasta grubunda erken tanının, sağ kalım ve hayat

kalitesini artırmakla birlikte; tanı ve tedavide etkin maliyet açısından da oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz. Hastalıkların tanısında risk faktörleri önemli olmakla birlikte bizim olgumuzda da olduğu gibi bilinen risk faktörü olmadan kolorektal karsinomun görülebileceğine ve iyi bir radyolojik değerlendirme ile doğru tanıya ulaşılabileceğine dair iyi bir örnektir. Bu konuda klinik bulguları olan genç hastaların radyolojik değerlendirilmesinde dikkatli olunmalı ve kolon kanseri kesinlikle akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Shih HH, Lu CC, Tiao MM, Ko SF, Chouang JH. Adenocarcinoma of the colon in children presenting as abdominal pain: Report of two cases. *Chang Gung Med J.* 2002; 25: 349-54.
2. Kravarusic D, Feigin E, Dlugy E, Steinberg R, Baazov A, Erez I, et al. Colorectal carcinoma in childhood: a retrospective multicenter study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2007; 44: 209-11.
3. Chantada GL, Perelli VB, Lombardi MG, Amaral D, Cascallar D, Scopinaro M, et al. Colorectal carcinoma in children, adolescents, and young adults. *Journal of Pediatric Hematology&Oncology.* 2005; 27: 39-41.
4. Hill DA, Wayne LF, Catherine AB, Shannon ER, Alivda MC, Bhaskar NR, et al. Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic review. *Journal of Clinical Oncology.* 2007; 25: 5808-14.
5. Angelini C, Crippa S, Uggeri F. Colorectal cancer with neuroendocrine differentiation in a child. *Pediatric Surgery International.* 2005; 21: 839-40.
6. Chan KK, Dassanayake B, Deen R, Wickramarachchi RE, Kumurage SK, Samita S, et al. Young patients with colorectal cancer have poor survival in the first twenty months after operation and predictable survival in the medium and longterm: Analysis of survival and prognostic markers. *World Journal of Surgical Oncology.* 2010; 8: 82.
7. O'Connell JB, Maggard MA, Liyngston EH, Yo CK. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg.* 2004; 187: 343-8.
8. Andersson A, Bergdahl L. Carcinoma of the colon in children: a report of six cases and a review of the literature. *J Pediatr Surg.* 1976; 11: 967-71.
9. Gupta SK, Caballes RL. Adenocarcinoma of colon in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986; 5: 973-6.
10. Culter SJ. Proceedings: report on the third national cancer survey. *Proc Natl Cancer Conf.* 1973; 7: 639-52.
11. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine.* 2008; 87: 259-63.
12. Chiang JM, Yeh CY, Changchien CR, Chen JS, Tang R, Chen JR. Mucinous adenocarcinoma showing different clinicopathological and molecular characteristics in relation to different colorectal cancer subgroups. *Int J Colorectal Dis.* 2010; 25: 941-7.
13. Griffin PM, Liff JM, Greenberg RS, Clark WS. Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A population-based study. *Gastroenterology.* 1991; 100: 1033-40.

HİDROSEFALİLİ BİR HASTADA VENTRİKÜLOPERİTONEAL ŞANT KATETERİNİN DİSTAL UCUNUN İNGUİNAL HERNİ KESESİNE MİGRASYONU

Migration of Ventriculoperitoneal Shunt Catheter into the Inguinal Hernia Sac in a Patient with Hydrocephalus

Ulaş YÜKSEL¹, Mehmet Hüseyin AKGÜL², Yasemin Dere GÜNAL³,
İsmail ÖZMEN³, Bülent BAKAR¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

² Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, KIRIKKALE, TÜRKİYE

³ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Literatürde ventriküloperitoneal (VP) şant kateterinin intestinal perforasyon, inguinal herni, peritonit gibi abdominal komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir. Hidrosefali nedeniyle VP şant takılmış 2 aylık erkek hastanın klinik takibinde, şant ameliyatından otuz gün sonra sol kasığında şişlik saptandı. Yapılan abdominal ultrasonografi ve direkt grafi tetkiklerinde hastanın sol skrotumu içerisinde VP şant kateterinin distal ucunun izlenmesi üzerine hasta Çocuk Cerrahisi Bölümü tarafından değerlendirildi. Hastaya sol inguinokrotal herni tanısı koyularak ameliyat edildi. Kateter ucu karın içerisine redükte edilerek yüksek ligasyon ile inguinal herni onarımı yapıldı. Hastanın ameliyat sonrası üç aylık takibi sonunda nüks ve/veya komplikasyon izlenmedi. Sonuç olarak VP şant takılan hastalarda inguinokrotal komplikasyonlar akılda tutulmalıdır. VP şant ameliyatı sonrası kasık bölgesindeki şişlikler inguinal herni açısından değerlendirilmeli ve erken tanı ve tedavi için aile bilgilendirilmelidir.

ABSTRACT

Ventriculoperitoneal (VP) shunt devices can cause some abdominal complications such as intestinal perforation, inguinal hernia, peritonitis. A two-month-old male who had underwent VP shunt surgery thirty days ago was admitted for swelling in his left inguinal region. Abdominal ultrasonography and X-ray examination revealed that distal part of VP shunt catheter had migrated into the left scrotum and therefore the patient was consulted to the Pediatric Surgery Department. During operation, the shunt catheter was reimplemented into the abdomen and the inguinokrotal hernia was repaired by using the high ligation technique. No recurrence and/ or complication was occurred in the patient during his three-month follow-up. In conclusion, inguinokrotal complications should be kept in mind for patients who have VP shunts and present with a swelling in the inguinal region. This swelling should be evaluated in terms of inguinal hernia and the family should be informed for early diagnosis and treatment.

Anahtar Kelimeler: Inguinal herni, komplikasyon, ventriküloperitoneal şant

Keywords: Inguinal hernia, complication, ventriculoperitoneal shunt



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir

Telefon: +90 532 2304940

Geliş Tarihi / Received: 27.02.2017

Dr. Ulaş YÜKSEL

Cerrahisi A.D, 71450, KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta: drerdinckoca@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.08.2017

GİRİŞ

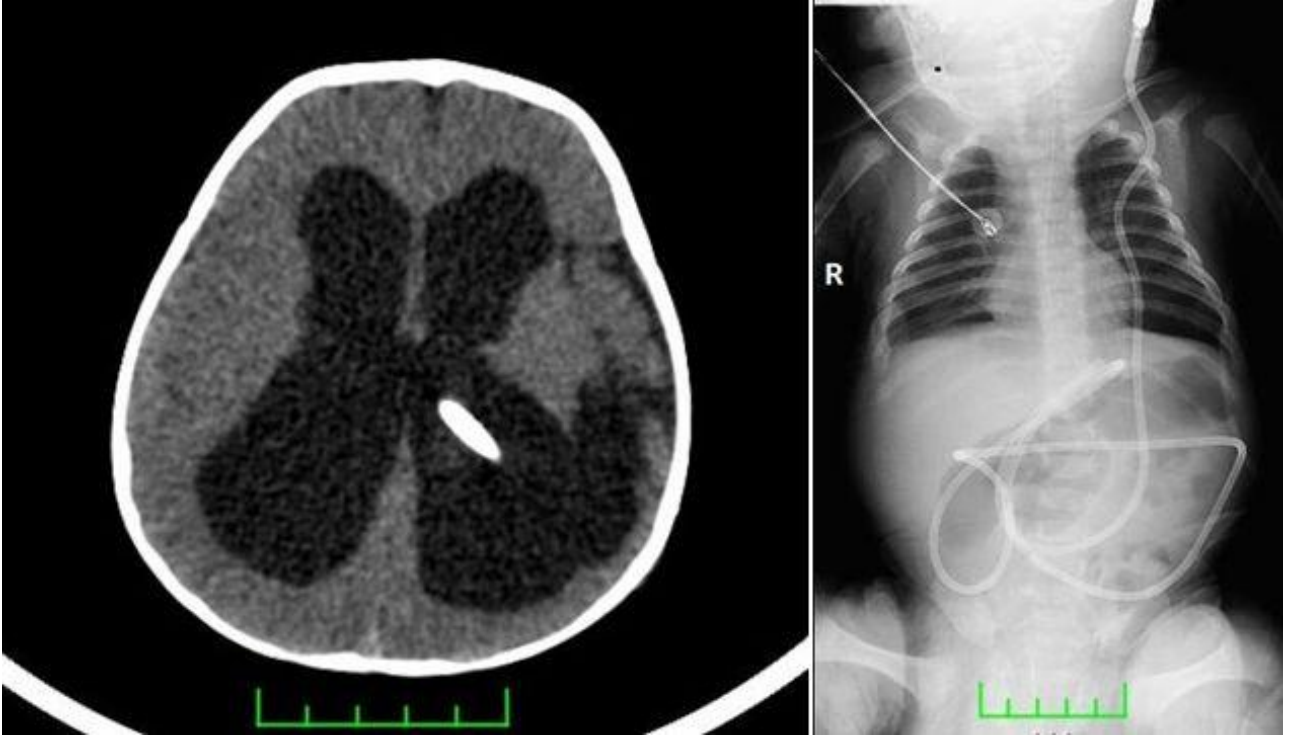
Ventriküloperitoneal (VP) şant, hidrosefalisi olan çocukların tedavisinde sıkça kullanılan basit ancak aynı zamanda komplikasyon oluşturma ihtimali yüksek olabilen bir tedavi yöntemidir (1). Literatürde VP şant operasyonlarına bağlı cerrahi komplikasyonların %24-47 oranında görülebildiği rapor edilmiştir (2). Bu komplikasyonlar arasında mekanik fonksiyon bozuklukları (özellikle şant tıkanıklıkları), intraserebral kanamalar ve enfeksiyonların yanı sıra; intraabdominal beyin-omurilik sıvısı (BOS) psödokistleri, intestinal perforasyonlar (ince barsak, kolon gibi) ve diğer iç organ perforasyonları (karaciğer, diafragma, mide veya mesane perforasyonu gibi), peritonit, şant yer değiştirmeleri (üretra, vajina, rektum, umlikus yolu ile cilt dışına migrasyon) ve inguinal veya genitoüriner komplikasyonlar (herni, hidrosel, akut skrotum, testis torsiyonu, skrotuma migrasyonu gibi) da bildirilmiştir (3-7). Yine literatürde inguinokrotal komplikasyon görülme sıklığının ortalama %10-20 oranında olduğu rapor edilmiştir (2). Ayrıca VP şant distal ucunun inguinal herni kesesi içine, hidrosel kesesi içine, skrotum içine veya konjenital Morgagni herni kesesi içine migrasyon gösterebildiği de bildirilmiştir (7-10). Bu olgu sunumunda 2 aylık erkek hastada saptanan sol inguinokrotal herni kesesine VP şant kateterin distal ucunun migrasyonu tartışılmıştır.



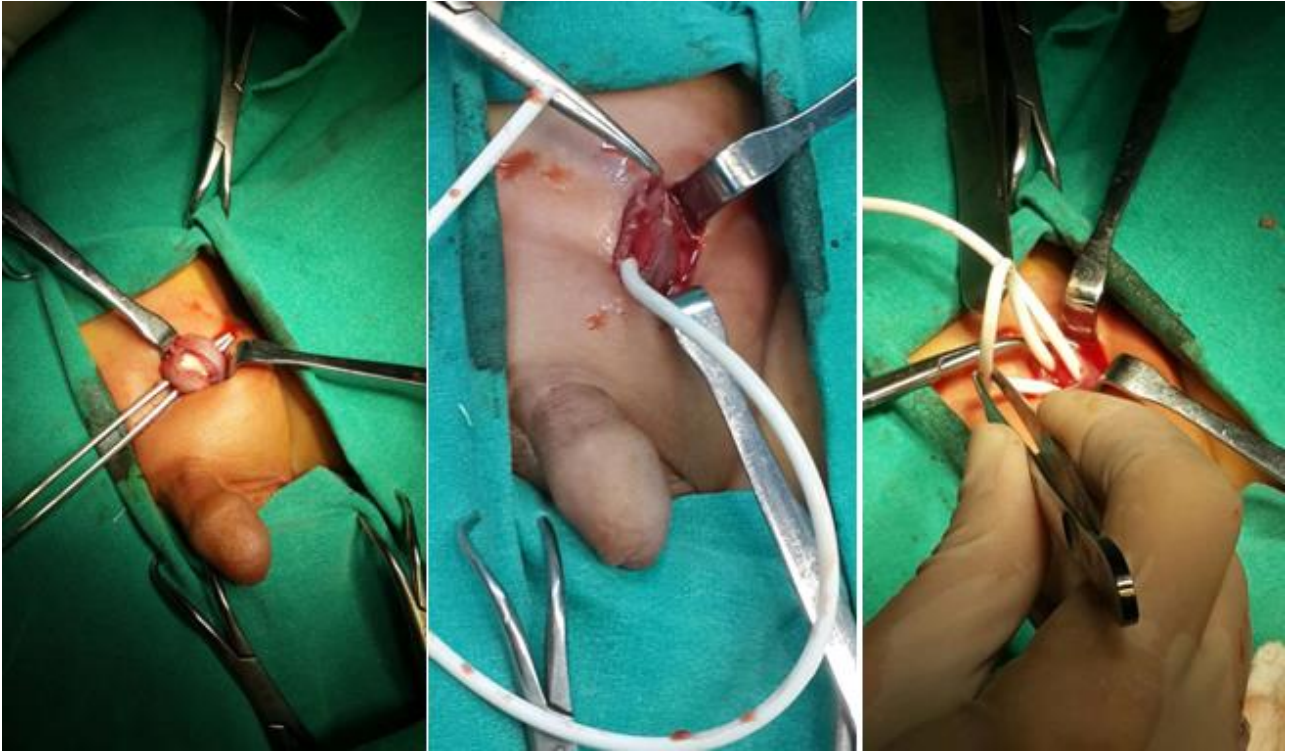
OLGU

İki aylık erkek hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sepsis tanısı nedeniyle takibi ve tedavisi esnasında baş çevresinde artış saptanması üzerine çekilen beyin Bilgisayarlı Tomografisinde (BT) hidrosefali ve sol parietal bölgede kistik genişleme izlendi (Resim 1). Bunun üzerine hastaya sol arka parietal bölgeden VP şant takıldı. Hastanın ameliyat sonrası yapılan radyolojik tetkiklerinde VP şantın kranial ve abdominal uçlarının istenen yerde olduğu ve ventriküler genişleme ve kistik yapının boyutunun azaldığı gözlemlendi (Resim 2). Hasta VP şant ameliyatından bir ay sonra sürekli ağlama ve genel huzursuzluk nedeniyle tekrar değerlendirildi. Muayenesinde sol inguinal bölgede şişlik göze çarptı. Öyküsünden daha önce kasık bölgesinde böyle bir şişliğin olmadığı öğrenildi. Yapılan yatak başı batın ultrasonografisinde VP şant distal ucunun sol inguinokrotal herni kesesine migrasyon gösterdiği, batın içerisinde sıvı koleksiyonunun olmadığı tespit edildi (Resim 3). Bunun üzerine hasta Çocuk Cerrahisi Bölümüne danışıldı ve yapılan muayenede içerisinde VP şant kateterinin palpe edilebildiği sol inguinokrotal herni kesesi saptandı. Takiben hasta Çocuk Cerrahisi Bölümü tarafından ameliyata alındı. Ameliyatta sol inguinal transvers kesi ile girilerek herni kesesi bulundu ve kesenin oldukça kızarıklık, ödemli ve frajil olduğu gözlemlendi ancak hidrosel görüntüsü yoktu. Kese açıldığında içerisinde VP şant kateterinin olduğu izlendi. (Resim 4). VP şant kateteri distal ucu yaklaşık 10 cm kısaltıldıktan sonra peritoneal kavite içerisine yeniden yerleştirildi ve yüksek ligasyon tekniği kullanılarak herni onarımı yapıldı. Üç ay sonra yapılan kontrolde VP şant distal ucunun istenen yerde olduğu tespit edildi (Resim 5)

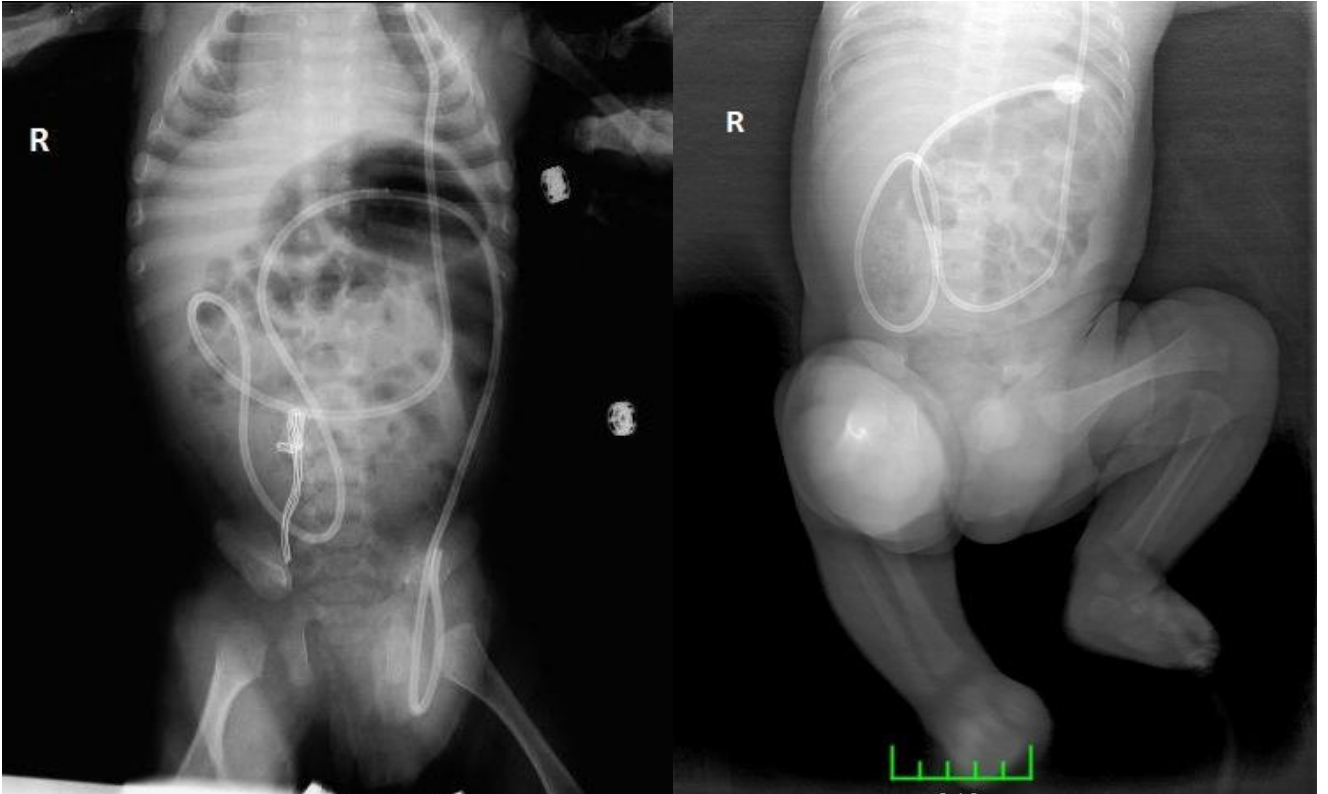
Resim 1: Hastanın beynindeki kistik genişleme ve hidrosefaliye ait bilgisayarlı tomografi görüntüsü



Resim 2: VP şant uygulaması sonrası yapılan radyolojik tetkiklerde şant proksimal ve distal uçlarının istenen lokalizasyonlarda olduğu görüldü.



Resim 4: Ameliyat sırasında VP şant distal ucunun inguinoskrotal kese içindeki görüntüsü.



Resim 3: Hastada VP şant distal ucunun inguinoskrotal herni kesesine migrasyonunu gösteren abdomen direkt grafisi

Resim 5: İnguinoskrotal herni onarımı sonrası takipte çekilen abdomen direkt grafisinde şant distal ucunun istenen yerde olduğu görüldü

TARTIŞMA

Literatürde inguinal herni oluşumunda etiyolojik faktörlerin değişken olduğu tartışılmıştır. Ancak çoğu raporda bu faktörlerin iki temel sebebe dayandığı düşünülmüştür: artmış karın içi basınç ve karın boşluğunu saran kasların zayıflığı. Özellikle de artmış karın içi basıncın prosessus vajinalisin kapanmasına engel olabileceği savunulmuştur (2). Prosessus vajinalisin doğal seyri hakkında yapılan bir çalışmada hayatın ilk 3 ayında %60-70 çocukta bu oluşumun açık olduğu, ilk 1 yılın sonunda bu oranın %50-60 ve 2 yılın sonunda ise %40 civarına indiği bildirilmiştir. Ancak inguinal halkanın açık olması ile inguinal herni oluşumu arasında bir bağlantı gösterilememiştir (11). Diğer yandan VP şant takılan çocuklarda ortaya çıkan inguinal herninin oluşumunda literatürde çeşitli fikirler ileri sürülmüştür. Nitekim çocuklarda periton yüzeyinin küçük olması nedeniyle VP şant takılması sonrası beyin-omurilik sıvısının abdominal absorpsiyonunun yetersiz kalabildiği ve karın içinde birikebildiği ileri sürülmüştür (6,7). Karın içi boşlukta biriken bu beyin-omurilik sıvısının hem karın içi basıncı artırarak ve hem de skrotum içine geçerek erken bebeklik döneminde kapanmakta olan prosessus vajinalisin açık kalmasına veya yeniden açılmasına neden olabildiği düşünülmüştür (7). Ayrıca artan bu intraabdominal basıncın aynı zamanda barsakları da bu kanaldan skrotum içine itebildiği ve inguinal herni oluşumuna neden olabildiği savunulmuştur (2). VP şant ameliyatı sırasında distal kataterin karın içine gereğinden fazla uzun gönderilmesinin de bu kataterin inguinal kanaldan geçiş ihtimalini artırabildiği düşünülmüştür (8). Nitekim yukarıda bahsedilen hipotezleri desteklemeye yönelik yapılan bir kontrollü klinik çalışmada 0-5 yaş aralığını kapsayan hastalarda VP şant sonrası inguinal herni gelişme sıklığının ilk iki yıl içinde kontrol grubuna göre on kat daha fazla olduğu, ancak iki yılın sonunda bu riskin kontrol grubu değerlerine düştüğü bildirilmiştir. Yine bu çalışmada inguinal herni nedeni ile operasyon yaşının VP şant hastalarında ortalama 1.73 yaş iken, kontrol grubu çocuklarda 3.46 yaş

olduğu bulunmuştur (5,7,12). Bir başka klinik çalışmada ise 5 yaş altında takılan VP şantlarda herni gelişiminin daha sık olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada VP şant takılan 88 hastanın %23'ünde klinik bulgu veren inguinal herni (hastaların %47'sinde sağ, %33'ünde sol ve %20'sinde bilateral) izlenmiştir (2).

Bizim olgumuzda VP şant takılma yaşı 2 ay idi. Olgumuzdaki inguinokrotal herninin yaşı gereği- açık olabilecek prosessus vajinalisten skrotuma ilerleyen VP şant distal ucu nedeniyle oluştuğu düşünüldü. Her ne kadar prosessus vajinalisin yaş nedeniyle mi yoksa BOS birikimi sonrası artan karın içi basınç nedeniyle mi açık kaldığı belirlenemedi. Ancak hastada yapılan ultrasonografi tetkikinde karın içi ya da skrotum içi sıvı koleksiyonunun gözlenmemesi bu açıklığın BOS geçişinden ve/veya artan karın içi basınçtan kaynaklanmadığını düşündürdü. Olgumuzda VP şant distal ucunun skrotum içine migrasyon göstermesinin nedeni şantın gereğinden uzun olmasıyla ilişkilendirildi. Nitekim inguinal herni onarımı sırasında eş zamanlı VP şant distal ucunun kısaltılıp tekrar karın içine yerleştirilmesi sonrası klinik takiplerinde kataterin karın içinde istenen yerde durması da yukarıda belirttiğimiz bu düşüncemizi destekler nitelikteydi. Yukarıda tartışılan bilgiler ışığında olgumuzda doğum esnasında olmayan ancak VP şant takılmasından bir ay sonra ortaya çıkan inguinokrotal herni oluşumunun, yukarıda bahsedilen hipotezleri destekler nitelikte olabileceği, bu herninin açık kalan prosessus vajinalisten VP şant kataterinin skrotum içine migrasyonuna ikincil gelişmiş olabileceği düşünüldü.

VP şant ameliyatı sonrası şanta bağlı diğer komplikasyonların yanı sıra inguinokrotal komplikasyonlar da akılda tutulmalı ve bu nedenle de kasık bölgesinde oluşan şişliklerde ailenin zaman kaybetmeden uygun bir sağlık kuruluşuna başvurması önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ceran C, Karadag O, Gurunluoglu K, Onal C. Kolon Perforasyonu ve Ventriküloperitoneal şantın Anüsten Protrüzyonu: İki Olgu. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2006; 13(4): 271-3.
2. Celik A, Ergun O, Arda MS, Yurtseven T, Ersahin Y, Balik E. The incidence of inguinal complications after ventriculoperitoneal shunt for hydrocephalus. Childs Nerv Syst. 2005; 21: 44-7.
3. Dere Gunal Y, Erdogan D, Izdes OM, Karaman I, Karaman A, Cavusoglu YH, et al. Recurrent Pseudocyst Formation Following Ventriculoperitoneal Shunt Application: Case Report. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2008; 17(4): 296-9.
4. Guillen A, Costa JM, Castello I, Claramunt E, Cardona E. Unusual Abdominal Complication of Ventriculoperitoneal Shunt. Neurocirugia. 2002; 13(5): 401-4.
5. Ho CCK, Jamaludin WJ, Goh EH, Singam P, Zauniddin ZM. Skrotal Mass: A Rare Complication of Ventriculoperitoneal Shunt. Acta Medica. 2011; 54(2): 81-2.
6. Ricci C, Velimirovic BM, Fitzgerald TN. Case report of migration of 2 ventriculoperitoneal shunt catheters to the scrotum: Use of an inguinal incision for retrieval, diagnostic laparoscopy and hernia repair. Int J Surg Case Rep. 2016; 29: 219-22.
7. Wu JC, Chen YC, Liu L, Huang WC, Cheng H, Chen TJ, et al. Younger Boys Have a Higher Risk of Inguinal Hernia After Ventriculoperitoneal Shunt: A 13 Year Nation wide Cohort Study. J Am Coll Surg. 2012; 214(5): 845-51.
8. Garg K, Gurjar HK, Satyarthee GD, Singla R, Sharma BS. Inguinal hernia--a rare complication of ventriculoperitoneal shunt. Indian J Pediatr. 2014; 81(5): 519-20.

9. Potineni LB, Hartin CW Jr, Gemme S, Caty MG, Bass KD. Laparoscopic assessment of a migrated ventriculoperitoneal shunt in to an inguinal hernia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012; 22(3): 301-3.
10. Seyithanoglu MH, Dogan K, Gundag M, Kitis S, Ozturk S, Dundar T, et al. Ventrikülo-Peritoneal Şantın Geç Komplikasyonu: Dört Olguda Peritoneal Kateterin Anal Protrüzyonu. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2011, 21(3): 269-73
11. Rowe MI, Copelson LW, Clatworthy HW. The patent processus vaginalis and the inguinal hernia. *J Pediatr Surg*. 1969; 4(1): 102-7.
12. Chen YC, Wu JC, Liu L, Chen TJ, Huang WC, Cheng H. Correlation between ventriculoperitoneal shunts and inguinal hernias in children: an 8-year follow-up. *Pediatrics*. 2011; 128(1): 121-6.

PYCNODYSOSTOSIS: SURGICAL CHALLENGES OF INTRAMEDULLARY NAILING FOR LONG BONE FRACTURES: A CASE REPORT

*Piknodisostozis: Uzun Kemik Kırıklarında Kanal İçi Çivilemenin Cerrahi Zorlukları:
Vaka Sunumu*

İbrahim Deniz CANBEYLİ¹, Meriç ÇIRPAR¹, Birhan OKTAŞ¹, Cüneyt Emre ÖKKEŞİM²

¹ Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Pycnodysostosis, known as osteopetrosis acro-osteolytica, is a rare sclerotic bone disease with an autosomal recessive heritage pattern. Characteristic features of the disease are short stature, delayed closure of cranial sutures, partial or total dysplasia of the phalanges, obtuse mandibular angle, skeletal abnormalities and increased bone density. Type I collagen catabolism and bone resorption are defective in these patient due to lysosomal cysteine protease and cathepsin K enzyme defects resulting in dense and more brittle bones. Herein, we report a 45-year-old pycnodysostosis patient with a subtrochanteric transverse fracture of the left femur. We aim to reveal the difficulties encountered during intramedullary nailing of long bone fractures of patients with pycnodysostosis.

Osteopetrosis akro-osteolitik olarak da bilinen piknodisostozis, otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren, nadir görülen sklerotik bir kemik hastalığıdır. Hastalığın karakteristik özellikleri boy kısalığı, kranial sütürlerin geç kapanması, falanksların tam ya da kısmi displazisi, mandibula köşelerinin geniş açılı olması, iskelet anomalileri ve artmış kemik yoğunluğudur. Bu hastalarda, lizozomal sistein proteaz ve katepsin K enzim defektleri nedeniyle kırılabilir kemik oluşumuna neden olan tip I kollajen katabolizması ve kemik rezorpsiyon defektleri mevcuttur. Bu makalede, sol subtrokanterik femur kırığı gelişmiş olan piknodisostozisli 45 yaşında bir hasta bildirilmektedir. Amacımız, piknodisostozis hastalarında uzun kemik kırıklarının kanal içi çivilenmesi sırasında karşılaşılan zorlukları gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Pycnodysostosis, long bone fractures, intramedullary nailing

Keywords: Piknodisostosis, uzun kemik kırıkları, kanal içi çivileme



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Kırıkkale, TÜRKİYE

Telefon: +90 532 2214147

Geliş Tarihi / Received: 30.05.2017

Dr. İbrahim Deniz CANBEYLİ

E-posta: denizcanbeyli@kku.edu.tr

Kabul Tarihi / Accepted: 15.08.2017

INTRODUCTION

Pycnodysostosis, known as osteopetrosis acro-osteolytica, is a rare sclerotic bone disease with an autosomal recessive heritage pattern (1). The term pycnodysostosis is formed by the Greek words pycnos (dense), dys (defective) and ostosis (bone) (2). It is caused by 12 different mutations in chromosome 1q21 resulting in defective expression of lysosomal cysteine protease and cathepsin K enzymes (3). The disease was first described by Maroteaux and Lamy in 1962 (4). Characteristic features of the disease are short stature, delayed closure of cranial sutures, partial or total dysplasia of the phalanges, obtuse mandibular angle, skeletal abnormalities and increased bone density (5-7). The disease is usually diagnosed at childhood during investigation for short stature and delayed closure of cranial sutures.

Type I collagen catabolism and bone resorption are defective in these patient due to above mentioned enzyme defects resulting in dense and more brittle bones (3). Patients usually encounter long bone fractures with minor trauma. Numerous femoral subtrochanteric cases have been reported in patients with pycnodysostosis in literature (5,8). Intramedullary nailing (IMN) is recommended for the treatment of long bone fractures in patients with pycnodysostosis (9). However, due to anomalies and increased bone density, many unexpected problems arise during surgical treatment in these patients. In this case report, we aimed to reveal the difficulties encountered during intramedullary nailing of long bone fractures of patients with pycnodysostosis and underline what needs to be done to overcome these difficulties.

CASE REPORT

A 45-year-old woman was admitted to the emergency department due to hip pain after a fall from standing height. In the lower extremity examination, there was shortening of the left leg with an external rotation

deformity. Neurovascular examination was normal. All laboratory examinations were normal. Radiographic examination revealed a subtrochanteric transverse fracture of the left femur (Figure I). The patient had abnormal findings such as short stature (142 cm), small jaw structure, delayed closure of cranial sutures, marked nose and hypoplasia in the fingers, indicating a concomitant syndromic disorder (Figure II). From her history, it was learned that, she was diagnosed with pycnodysostosis as a result of genetic screening for investigation of etiology of short stature at age of 18. She also had a history of plate osteosynthesis due to tibial fracture at 31 years of age and a history of prosthetic treatment due to periodontal complaints at age of 38. Family story was negative for pycnodysostosis.

On x-ray and computed tomography examination during preoperative planning, the femur was significantly sclerotic and the medullary canal was narrow. The diameter of the medullary canal was measured as 9.4 mm at the isthmus. We planned to fix the fracture according to these measurements with a 9mm thick and 300 mm long trochanteric nail.

During surgery following closed reduction of the fracture, two short guide wires which were used for guiding wide flexible reamers for proximal canal reamerisation, broke during the insertion of the wires. Therefore it was not possible to insert the wire to the desired level. When reaming the proximal portion of the canal with wider flexible reamers with a motor was attempted, these reamers also broke. Proximal reamerisation was completed manually with a rigid reamer. For reamerisation of the canal distal to the fracture line, the fracture line was surgically exposed with a lateral incision. The canal was perforated with a thick rigid K wire prior to reamerisation with a rigid reamer. Against all these attempts, it was not possible to ream the canal to the anticipated level. However, the only available shortest nail was 300 mm. Thus, the nail

protruded about 1 cm proximally from the tip of the trochanter major (Figure III). In addition, during insertion of the proximal and distal locking screws, the drills got overheated and carbonized. Two drills were broken. Proximal locking screw also seated proximally at the level of servicotrochanteric region rather than trochanter minor. The battery of the reamer had to be changed three times during the surgery.

Despite all these difficulties, the patient did not have any problems during healing (Figure IV). At last control at 2 years, she had full range of motion at her hip and knee. There was not any pain due to irritation of the hip abductor musculature by the protruded end of the nail. The Trendelenburg test was also negative. Informed consent form was signed by the patient for this case.



Figure 1. Anteroposterior x-ray of the patient demonstrating the transvers subtrochanteric fracture.

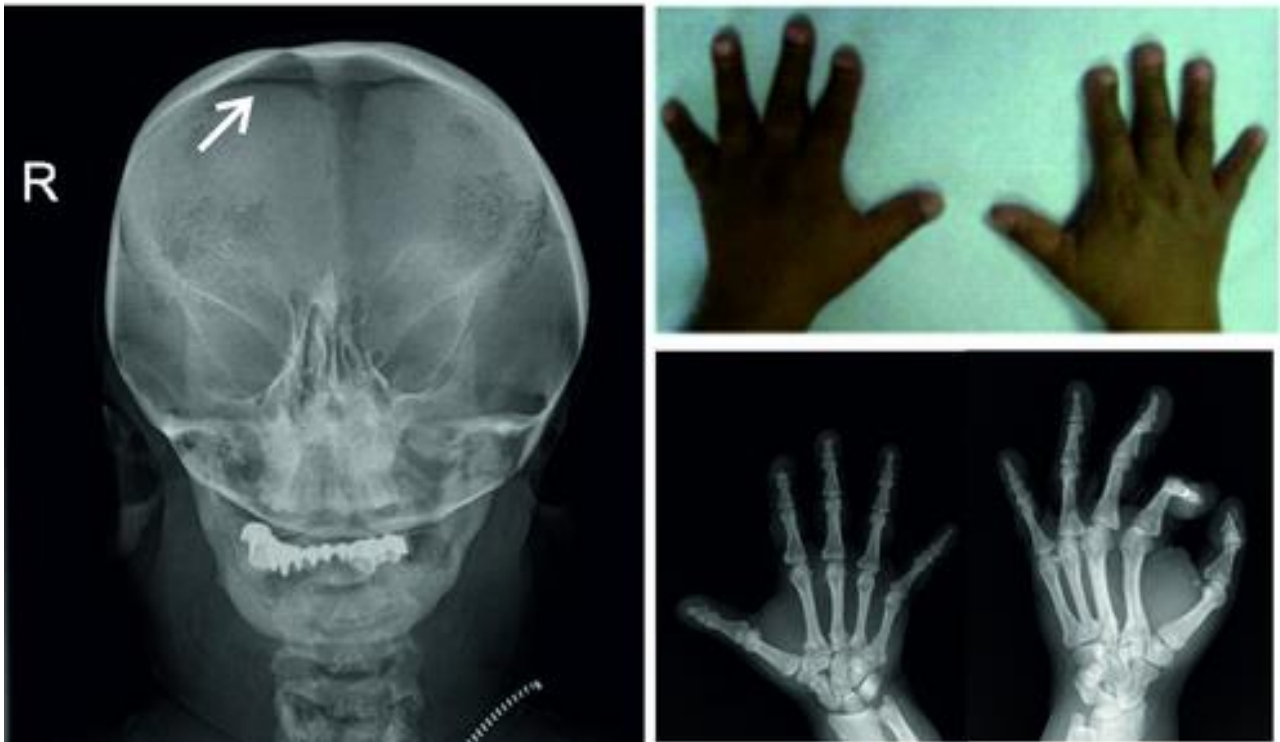


Figure 2. Characteristics of pycnodysostosis. Persisting open sagittal suture on cranial x-ray (white arrow) and phalangeal hypoplasia are demonstrated.



Figure 3. Postoperative anteroposterior x-ray of the left hip. The protruding proximal end of the nail is demonstrated.



Figure 4. Postoperative 2nd year anteroposterior of the left femur. The fracture healed without any complication.

DISCUSSION

In pycnodysostosis, the affected bone is abnormally sclerotic, brittle and have an increased density. The other skeletal anomalies associated with pycnodysostosis are short stature, failure of closure of cranial sutures, wormian bones, hypoplastic mandible ramus, acro-osteolysis of terminal phalangeas, and absence of clavicular acromial ends (2,4,5). On radiography, pansclerotic appearance of the long bones can be seen in osteosclerosis, hypophosphatasia and long term use of bisphosphonates as well as pycnodysostosis (5,10,11). In pycnodysostosis, blood count, blood chemistry, 25-hydroxyvitamin D and bone turn over markers such as bone ALP, N-terminal telopeptide are usually normal. In literature, subtrochanteric femur fractures have been reported in cases of pycnodysostosis (5). Treatment modalities reported for these fractures vary from conservative to operative interventions as open reduction and plate

fixation, closed reduction and external fixation or intramedullary nailing (5,12-14). Conservative treatment in these patients is not recommended because of the high complication rates associated with long-term immobilization (1). Nakase et al. in their study with 5 cases of pycnodysostosis, reported late disappearance of the fracture line beyond 2 even 3 years, a refracture and a nonunion (14). They underlined the difficulty of the surgery in these patients and advice IM nailing as a better choice for long bone fractures of the lower extremity at the initial surgery. Yates et al. also reported late evidence of fracture healing in this group of patients (15). Implant failure and osteonecrosis of the femoral head are other reported problems associated with fixation of atypical subtrochanteric femur fractures in pycnodysostosis with plate and screws (13). No problem or complication was encountered in fracture healing after IMN at two years follow-up against all technical

difficulties encountered during surgery. Thus, we also advice IMN for long bone fractures of these patients. Matar HE et al. reported that they had difficulty in drilling screw holes during osteosynthesis with plate, and had to use 1 drill for each hole (1). They also suggest IM nailing for the treatment of long bone fractures in these patients due to these problems experienced in intraoperative drilling and postoperative healing. However, difficulty in reaming is a major concern in these patients. Hashem et al. reported that IMN could not proceed to the intramedullary canal in a pycnodysostosis patient with motorized and manual reamerisation, and used high-speed burr to open the canal (9). Similarly, Kundu et al. reported difficulty during reamerisation of the canal due to intramedullary stenosis for a preplanned 8 mm diameter Kuntcher nail (5). We also experienced difficulties during reamerisation in our patient. Although the nail length was measured as 9 mm x 300 mm in the preoperative CT guided plans, we couldn't insert the nail because of the inability to perform the desired level of reamerisation. Two flexible reamers were broken and the reamerisation had to continue with rigid reamers. In these patients, it is necessary to consider the difficulty of the fixation with any kind of implantation because of the sclerosis of the bone. We recommend starting surgery with a large number of rigid and flexible reamers and multiple sharp-edged drills present. And also We strongly recommend that having the plate screw and external fixation set in the operating room with the nail set.

In conclusion, pycnodysostosis is a rare condition having many skeletal manifestations. Long bone fractures possess difficulties in fracture fixation and complications related with fracture healing. IMN may be the choice of treatment in these atypical fractures. On the other hand, different types of implants as well as rigid and flexible drills should be ready for surgery. A meticulous followed up is advised both for implant survival and fracture healing in this particular group of patients.

REFERENCES

1. Matar HE, James LA. A challenging paediatric pathological femur fracture in pyknodysostosis (osteopetrosis acro-osteolytica): lessons learnt. *BMJ Case Reports*. 2014; 2014: 207730.
2. Darcan S, Akisu M, Taneli B, Kendir G. A case of pycnodysostosis with growth hormone deficiency. *Clin Genet*. 1996; 50: 422-5.
3. Naeem M, Sheikh S, Ahmad W. A mutation in CTSK gene in an autosomal recessive pycnodysostosis family of Pakistani origin. *BMC Medical Genetics*. 2009; 10: 76.
4. Donnarumma M, Regis S, Tappino B, Rosano C, Assereto S, Corsolini F, et al. Molecular analysis and characterization of nine novel CTSK mutations in twelve patients affected by pycnodysostosis. *Human Mutation*. 2007; 28: 524.
5. Maroteaux P, Lamy M. Pyknodysostosis. *Presse Med*. 1962; 70: 999-1002.
6. Kundu ZS, Marya KM, Devgan A, Yadav V, Rohilla S. Subtrochanteric fracture managed by intramedullary nail in a patient with pycnodysostosis. *Joint Bone Spine*. 2004; 71: 154-6.
7. Fleming KW, Barest G, Sakai O. Dental and facial bone abnormalities in pyknodysostosis: CT findings. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 2007; 28: 132-4.
8. Mujawar Q, Naganoor R, Patil H, Thobbi AN, Ukkali S, Malagi N. Pycnodysostosis with unusual findings: a case report. *Cases J*. 2009; 2: 6544.
9. Alves Pereira D, Berini Aytes L, Gay Escoda C. Pycnodysostosis. A report of 3 clinical cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13: 633-5.
10. Roth VG. Pycnodysostosis presenting with bilateral subtrachantheric fractures: case report. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1976; 117: 247-53.

11. Bor N, Rubin G, Rozen N. Fracture management in pycnodysostosis: 27 years of follow-up. *J Pediatr Orthop B*. 2011; 20: 97-101.
12. Hashem J, Krochak R, Culbertson MD, Mileto C, Goodman H. Atypical femur fractures in a patient with pycnodysostosis: a case report. *Osteoporosis Int*. 2015; 26: 2209-12.
13. Whyte MP, McAlister WH, Novack DV, Clements KL, Schoenecker PL, Wenkert D. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modeling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 1698-707.
14. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010;25:2267-94.
15. Taylor MM, Moore TM, Harvey JP Jr. Pycnodysostosis. A case report. *The Journal of Bone and Joint Surgery American volume*. 1978; 60: 1128-30.
16. Yuasa T, Maeda K, Kaneko K, Yoshikata K. Total Hip Arthroplasty after Treatment of an Atypical Subtrochanteric Femoral Fracture in a Patient with Pycnodysostosis. *Case Rep Orthop*. 2015; 2015: 731910.
17. Nakase T, Yasui N, Hiroshima K, Ohzono K, Higuchi C, Shimizu N et al. Surgical outcomes after treatment of fractures in femur and tibia in pycnodysostosis. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2007; 127: 161-5.
18. Yates CJ, Bartlett MJ, Ebeling PR. An atypical subtrochanteric femoral fracture from pycnodysostosis: a lesson from nature. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011; 26: 1377-9.