

# ORTADOĞU®

# TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

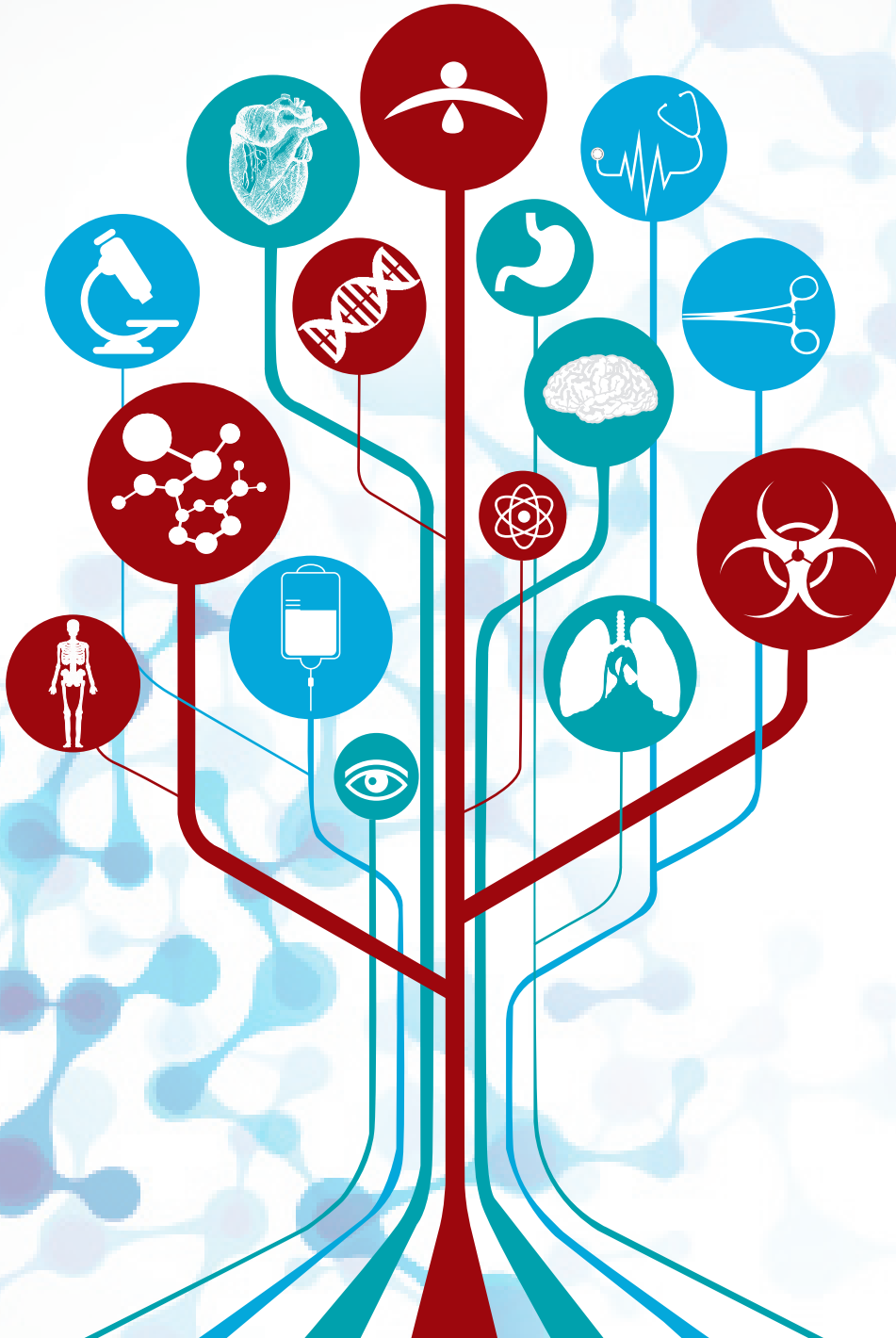


**Bilimsel Tıp Dergisi**

ARALIK 2017, Cilt:9 Sayı:4

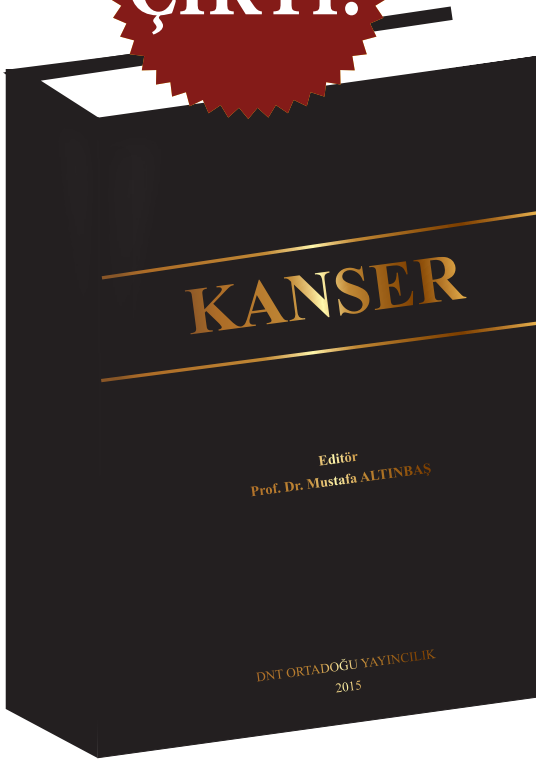
ISSN NO: 1309-3630

3 Ayda Bir Yayınlanır



**Ortadoğu**  
Yayincılık

**ÇIKTI!**



# TÜRKİYE'DE BİR İLK!

154 UZMAN DOKTORUN HAZIRLADIĞI

## KAYNAK KİTAP

**Satış Noktaları**

Dost Kitabevi  
Nobel Kitabevi  
Güneş Kitabevi

**SİPARİŞ HATTI: 0 554 571 56 52**

# ORTADOĞU TIP DERGİSİ

## ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

### ONURSAL EDİTÖR / HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

### BAŞ EDİTÖR / EDITOR-in-CHIEF

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

### EDİTÖRLER / EDITORS

Dr. Serkan TURSUN

Dr. Aydın ÇİFCİ

### EDİTÖR YARDIMCILARI / CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Mitat KOZ

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Salih CESUR

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Mustafa Sancar ATAÇ

### YAYIN YÜRÜTME KURULU / EDITORIAL BOARD

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Şevki Mustafa DEMİRÖZ

### İmtiyaz Sahibi / Franchise Owner

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş. adına

Dr. Eyüp ÖZEREN

### Genel Koordinatör / General Coordinator

Uğur C. SEVİM

### Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

### Grafik Tasarım / Graphic Design

Başak AY KARABAK

### Yayına Hazırlayan / Publisher

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA

GSM: 0554 571 56 52

www.dntortadoguyayincilik.com

E-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

Aralık 2017, Cilt:9 Sayı:4

ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 120 TL (4 SAYI)

Yazılarınız Dergipark Üzerinden Dikkate Alınacaktır.

Makale Gönderim Adresi

http://dergipark.ulakbim.gov.tr/ortadogutipdersisi

### **ORTADOĞU TIP DERGİSİ**

**TÜRK TIP DİZİNİ, ULAKBİM, EBSCO ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ**

**KAPSAMINDADIR.**

### **EDİTÖRDEN / EDITORIAL**

Dergimizin 9. Yıl 4. Sayısı ile 2017 yılını tamamlamış bulunuyoruz.

Orijinal çalışmalarınızla, derleme yazılarınız ve vaka takdimleri ile Dergimize verdiğiniz büyük destekle gelişmemizi sürdürüyoruz. Yurtiçinde ve yurtdışında Dergi İndekslerinde hak ettiğimiz yeri almak için yoğun bir gayretin içindeyiz. Dergimizde yayınladığımız çalışmalarda kaliteyi artırmak için özel ve yoğun bir mesai harcıyoruz. Bu nedenle yeri gelmişken bu konularda özverili çalışmalarını esirgemeyen ekibime bir kez de huzurlarınızda teşekkür etmek istiyorum.

Dergimizde yayınlanmasını istediğiniz özgün araştırma makalelerini ve ilginç vaka sunumlarını DergiPark üzerinden bekliyoruz.

Bu sayımızda aşağıdaki klinik çalışmaları, derleme ve vaka sunumlarını sizlere sunuyoruz, umarım beğeni kazanır.

### **MAKALELER**

- 1-Adıyaman ilinde kan kültürlerinden izole edilen brusella türlerinin identifikasyonu
- 2-İnce barsak obstrüksiyonuna yol açan nadir nedenler ve cerrahi tedavi sonuçları
- 3-Rechallenge chemotherapy as a third line treatment option for metastatic colorectal carcinoma
- 4-Solunum yollarından izole edilen genişlemiş spektrumlu ve indüklenebilir beta-laktamaz üreten bakterilerin direnç oranları
- 5-Prophylactic midazolam for prevention of post-operative nausea and vomiting following adenoidectomy or adenotonsillectomy
- 6-The effect of carbohydrate mouth rinse on intermittent sprint performance in soccer players

### **DERLEMELER**

1. Kronik venöz yetmezlik ve güncel tedavi seçenekleri
2. Retina görüntülerinden kan damarlarının segmentasyonu
3. Karbonmonoksit zehirlenmesi

### **VAKALAR**

1. Bilateral epidural hematoma: olgu sunumu
2. Eksudatif tonsillit ayırıcı tanısında tularemi ve seyrinde görülen cilt bulguları: iki olgu sunumu

Dergimizin bu sayısında bir de Editöre Mektup yer almaktadır. Dergimize gösterdiğiniz yüksek ilgi için teşekkür ediyorum.

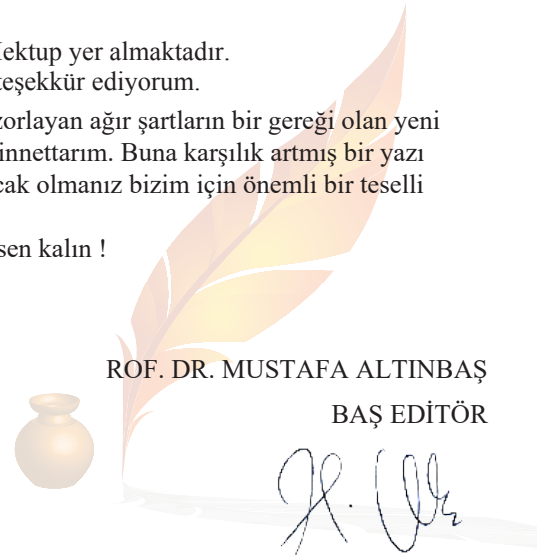
Tekraren altını çizmek istiyorum ki, biz zorlayan ağır şartların bir gereği olan yeni yayın politikamızı desteklediğiniz için minnettarım. Buna karşılık artmış bir yazı kalitesi ile bu desteğinizin karşılığını alacak olmanız bizim için önemli bir teselli kaynağıdır.

Müteakip sayılarda buluşmak ümidiyle esen kalın !

Saygılarımla.

ROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ

BAŞ EDİTÖR



# İÇİNDEKİLER

## INDEX

### **EDİTÖRDEN**

#### **Orijinal Makale (Original Article)**

**Adıyaman ilinde kan kültürlerinden izole edilen brusella türlerinin identifikasyonu.....150**

The identification of brucella species isolated from blood cultures in Adıyaman province

Sadık Akgün, Gülnur Tarhan, Hakan Sezgin Sayiner

**İnce barsak obstrüksiyonuna yol açan nadir nedenler ve cerrahi tedavi sonuçları.....155**

Surgical outcomes of small bowel obstruction caused by rare etiologies

Tugan Tezcaner, Birkan Birben, Yahya Ekici, Feza Y. Karakayalı, Aydınca Akdur, Merih Tepelioğlu, Gökhan Moray

**Rechallenge chemotherapy as a third line treatment option for metastatic colorectal carcinoma.....163**

Metastatik kolorektal kanser hastalarında 3. basamak tedavi seçeneği: rechallenge kemoterapi

Ersin Özaslan, Oktay Bozkurt, Ayşe Ocak Duran, Mahmut Uçar, Mevlüde İnanç, Metin Özkan

**Solumun yollarından izole edilen genişlemiş spektrumlu ve indüklebilir beta-laktamaz üreten bakterilerin direnç oranları.....170**

The resistance rates of extended and induced beta-lactamase-producing bacteria isolated from respiratory tract

Pınar Şen, Erkan Yula, Tuna Demirdal, Selçuk Kaya, Salih Atakan Nemli, Mustafa Demirci

**Prophylactic midazolam for prevention of post-operative nausea and vomiting following adenoidectomy or adenotonsillectomy.....177**

Adenotonsillektomi sonrasında gelişen postoperatif bulantı kusmayı önlemede profilaktik midazolam kullanımı

Ayça Tuba Dumanlı Özcan, Erdal Özcan, Ebru Çanakçı, Korhan Kılıç

**The effect of carbohydrate mouth rinse on intermittent sprint performance in soccer players.....183**

Ağızda karbonhidrat çalkalamanın futbolcularda aralıklı sprint performansı üzerine etkileri

Raci Karayigit, Hakan Karabıyık, Burak C. Yaslı, Mitat Koz, Gülfem Ersöz

#### **Derleme (Review)**

**Kronik venöz yetmezlik ve güncel tedavi seçenekleri.....191**

Chronic venous insufficiency and current treatment options

Mehmet Kabalıcı, Turgut Kültür

**Retina görüntülerinden kan damarlarının segmentasyonu.....198**

Segmentation of blood vessels from retinal images

Yunus Kökver, Halil Murat Ünver, Ebru Aydoğan Duman

**Karbonmonoksit zehirlenmesi.....203**

Carbonmonoxide poisoning

Serkan Tursun, Ayşegül Alpcan, Cihat Şanlı, Mehmet Kabalıcı

#### **Vaka Sunumu (Case Report)**

**Bilateral epidural hematoma: olgu sunumu.....207**

Bilateral epidural hematoma: case report

Mehmet Ziya Çetiner, Erdal Reşit Yılmaz, Hüseyin Hayri Kertmen

**Eksudatif tonsillit ayırıcı tanısında tularemi ve seyrinde görülen cilt bulguları: iki olgu sunumu.....210**

Tularemia in the differential diagnosis of exudative tonsillitis and skin manifestations in progress: two case reports

Hatice Köse, Fatih Temoçin

**Editöre Mektup .....213**

Letter to the Editor

Mehmet Kabalıcı, Serkan Tursun, Ali Bolat, Ayşegül Alpcan

#### **Dergi Yazım Kuralları (Instruction)**

## DANIŐMA KURULU / ADVISORY BOARD

Dr. Cengiz AKALAN	Dr. Osman Nuri DİLEK	Dr. Muhammad Amanullah KHAN	Dr. Murat SÖNMEZER
Dr. Hüseyin AKAN	Dr. Ömer DİZDAR	Dr. Muzaffer KIRIŐ	Dr. Ömer ŐAKRAK
Dr. Hakan AKBULUT	Dr. İbrahim DOĐAN	Dr. Hakan KORKMAZ	Dr. Mustafa ŞAHİN
Dr. İbrahim AKDAĐ	Dr. Ayőenur DOSTBİL	Dr. Faruk KÖSE	Dr. Őaziye ŞAHİN
Dr. Ramazan AKDEMİR	Dr. Emir DÖNDER	Dr. Tankut KÖSEOĐLU	Dr. İrfan ŐENCAN
Dr. İstemihan AKIN	Dr. Murat DURANAY	Dr. Bahadır KÜLAH	Dr. Dilek ŐENEN
Dr. Mehmet Ali AKKUŐ	Dr. Engin DURSUN	Dr. Sayoki G. MFINANGA	Dr. İrfan TAŐTEPE
Dr. Duygu AKSOY	Dr. Őamil ECİRLİ	Dr. Aysel MİLANLIOĐLU	Dr. OĐuz TEKİN
Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU	Dr. Yahya Cem ERBAŐ	Dr. Jamal MUSAYEV	Dr. Ali Teoman TELLİOĐLU
Dr. Murat ALBAYRAK	Dr. Behzat Rüchan ERGÜN	Dr. Nermin MUTLUER	Dr. Yasin TOKLU
Dr. Murat ALPER	Dr. Fikret ERGÜNGÖR	Dr. Öner ODABAŐ	Dr. Ahmet TOLU
Dr. Mehmet Akif ALTINBAŞ	Dr. Salim ERKAYA	Dr. Dilek KOŐAN OĐUZ	Dr. Murat TULMAÇ
Dr. Őadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ	Dr. Kuddusi ERKILIÇ	Dr. Abdurrahman OĐUZHAN	Dr. Sualp TURAN
Dr. Mustafa ALTINDİŐ	Dr. Mikhail EROPKIN	Dr. Harika OKUTAN	Dr. Sualp TURGUT
Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŐ	Dr. Hamit ERSOY	Dr. Metin ORHAN	Dr. Serkan TURSUN
Dr. Ömer ANLAR	Dr. Gülfem ERSÖZ	Dr. Mustafa ÖVDEN	Dr. Necla TÜLEK
Dr. Rajae El AOUAD	Dr. ErtuĐrul ERTAŐ	Dr. İbrahim ÖZCAN	Dr. Hakan TÜRKÇAPAR
Dr. Turgut ANUK	Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Dr. Kürőat Murat ÖZCAN	Dr. Ahmet UÇANER
Dr. Levent ARAL	Dr. Lanfranco FATTORINI	Dr. Fatih ÖZCAN	Dr. Engin UÇAR
Dr. Ferda ARTÜZ	Dr. Ethem GELİR	Dr. Arif ÖZDEMİR	Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ
Dr. DoĐan ATLIHAN	Dr. Faysal GÖK	Dr. Ahmet ÖZET	Dr. Vasfi ULUSOY
Dr. Metin AYDIN	Dr. Erol GÖKA	Dr. Füsün ÖZMEN	Dr. Selman ÜNVERDİ
Dr. Nursel AYDIN	Dr. Ülker GÜL	Dr. Onur ÖZLÜ	Dr. Yaprak ÜSTÜN
Dr. Mehmet Deniz AYLI	Dr. Mustafa GÜLŐEN	Dr. Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT	Dr. Hakan YAKUPOĐLU
Dr. Murat BAVBEK	Dr. Mehmet GÜMÜŐ	Dr. Berkant ÖZPOLAT	Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Fahri BAYRAM	Dr. Hamit HANCI	Dr. Cihan ÖZTOPÇU	Dr. Samet YALÇIN
Dr. Ünal BAYIZ	Dr. Őamil HIZLI	Dr. Adnan ÖZTÜRK	Dr. Ayşe Filiz YAVUZ
Dr. Aydın BİLGİN	Dr. Abdurrahim İMAMOĐLU	Dr. Faruk ÖZTÜRK	Dr. Metin YILDIRIMKAYA
Dr. Cemal BULUT	Dr. Levent İNAN	Dr. Figen ÖZTÜRK	Dr. Nesligül YILDIRIM
Dr. Mustafa CENGİZ	Dr. Mehmet İLERİ	Dr. Gülay ÖZTÜRK	Dr. Derviş YILMAZ
Dr. Mehmet CITIRIK	Dr. İsmail İŐLEK	Dr. Ayőenur PAÇ	Dr. Nezih YILMAZ
Dr. Abdurrahman COŞKUN	Dr. Seyed Mohammad JAZAYERİ	Dr. Janusz Tadeusz PAWESKA	Dr. Ömer YILMAZ
Dr. Mustafa ÇETİN	Dr. Defne KALAYCI	Dr. Ömer Faruk RECEP	Dr. Özcan YILMAZ
Dr. Aydın ÇİFCİ	Dr. Süleyman KALMAN	Dr. Remzi SAĞLAM	Dr. Sinan YOL
Dr. S. Selçuk ÇOMOĐLU	Dr. Sefa KAPICIOĐLU	Dr. Sinan SARICAOĐLU	Dr. Tahir YOLDAŐ
Dr. Aliye ESMAOĐLU ÇORUH	Dr. Alp KARADEMİR	Dr. Hikmet SARIKATİPOĐLU	Dr. Fulden YUMUK
Dr. Nevzat DABAK	Dr. Nurettin KARAOĐLANOĐLU	Dr. Pathom SAWANPANYALERT	Dr. Yüksel YUTTAŐ
Dr. Bülent DEMİRBEK	Dr. Mustafa KARAOĐLANOĐLU	Dr. Meral SAYGUN	Dr. Nazmi ZENGİN
Dr. Birol DEMİREL	Dr. Erkan KAPTANOĐLU	Dr. İbrahim Serdar SERİN	Dr. Nurullah ZENGİN
Dr. Özgür DEREN	Dr. M. Evvah KARAKILIÇ	Dr. Birgül Asuman SEVİN	
Dr. Nesrin DİLBAZ	Dr. Oskay KAYA	Dr. Tezcan SEZGİN	

## Adıyaman ilinde kan kültürlerinden izole edilen brucella türlerinin identifikasyonu

*The identification of brucella species isolated from blood cultures in Adıyaman province*

Sadık Akgün<sup>1</sup>, Gülnur Tarhan<sup>1</sup>, Hakan Sezgin Sayiner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD Adıyaman, Türkiye

<sup>2</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD Adıyaman, Türkiye

Geliş Tarihi: 16.10.2017

Kabul Tarihi: 07.11.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.344696

### Öz

**Amaç:** Brucellosis, brucella cinsi bakterilerin neden olduğu tüm dünyada hem hayvanlarda hem de insanlarda yaygın olarak görülen zoonotik bir enfeksiyondur. Bu çalışmada, Adıyaman ilinde izole edilen brucella cinsi bakterilerin türlerinin identifikasyonu yapılarak, biyotip dağılımı ve profillerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Kan kültürlerinde brucella cinsi bakteriler üreyen 40 hasta (22 erkek, 18 kadın) çalışmaya dahil edildi. Hasta örnekleri, kan kültürü için 10 gün boyunca inkübe edildi. Pozitif sinyal veren örnekler, %5 koyun kanlı agar besiyerine ekildi. 48 saat, 37 °C'lik sıcaklıktaki bir inkübatörde üremesi sağlandı. Gram boyama ile Gram negatif kokobasil olarak tesbit edilenler için, serolojik doğrulama yapıldı. Kültür antibiyogram cihazı kullanılarak identifiye edildi. Genotiplendirilmeleri için, Polymerase Chain Reaction yöntemi (PCR) kullanılarak çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 40 hastanın 22'si erkek, 18'i kadındı. İzole edilen bakterilerin tümü, tam otomatize kültür antibiyogram cihazı ile Brucella melitensis olarak saptandı. Biyovar tiplendirme çalışması, nedeni anlaşılamayan bir inhibisyondan dolayı, nükleik materyal amplifikasyonu başarısızlıkla sonuçlandı.

**Sonuçlar:** Ülkemizde olduğu gibi ilimizde de insanlarda bruselloz olgularının büyük çoğunluğunda etken olarak Brucella melitensis saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Brucella melitensis, identifikasyon, kan kültürü

## Abstract

**Aim:** Brucellosis is a zoonotic infection that is common in both animals and humans all over the world, caused by rucella bacteria. In this study, it was aimed to identify species of brucella bacterial isolates isolated in Adiyaman province and to determine biotype distribution and profiles.

**Material and Method:** Forty patients (22 males, 18 females) that brucella grew in their blood cultures, were included in the study. Patient samples were incubated for 10 days for blood culture. Positive signaling samples were plated on 5% sheep blood agar medium. Then, they were incubated for 48 hours at 37 °C. For those who were identified as Gram negative coccobacilli, using by Gram staining, serologic confirmation was performed. The bacterial strains were identified using an antibiogram device. For the genotyping, the Polymerase Chain Reaction (PCR) method was used.

**Results:** Of the 40 patients included in the study, 22 were male and 18 were female. All of the isolated bacteria were detected as *Brucella melitensis* with fully automated culture antibiogram device. The biovar studying failed due to an unknown inhibition in the amplification of the nucleic acid material.

**Conclusion:** As in our country, *Brucella melitensis* was detected as the causative factor in the majority of cases of brucellosis in humans, in our province too.

**Keywords:** *Brucella melitensis*, identification, blood culture

## Giriş

Bruselloz; brusella cinsi bakterilerin neden olduğu, bütün dünyada özellikle de Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde, hem hayvanlarda hem de insanlarda yaygın olarak görülen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır [1,2] Brucellaceae ailesinde enfeksiyonlara neden olan *Brucella abortus* (*B. abortus*), *B. melitensis*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis* ve *B. neotomae* olmak üzere 6 önemli tür yer almaktadır [3]. Sığırları etkileyen *B. abortus*, domuzları etkileyen *B. suis*, koyun ve keçileri etkileyen *B. melitensis* türleri enfeksiyona sebep olan başlıca türlerdir ve konakçıya özgü olmayıp uygun koşullar atında kolayca diğer türlere ve insanlara bulaşabilmektedir [1-2].

İnsanlarda görülen bruselloz olgularının çoğundan *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis* türleri sorumlu olup, *B. melitensis* insan brusellozunun nedeni olarak en sık rapor edilen tiptir ve vakalardan sıklıkla izole edilmektedir. Sığırlarda ve diğer büyük baş hayvanlarda enfeksiyon oluşturan *B. abortus* ise dünya genelinde özel bir coğrafi dağılım göstermemektedir. Ve en virulan tip olup şiddetli akut hastalıkla ilişkilidir. *B. suis*; *B. melitensis* ve *B. abortus*'dan daha az görülmektedir. *B. canis*, birçok ülkede köpeklerin yaygın enfeksiyon etkenidir. İnsan brusellozu etkeni olarak seyrek rastlanılmaktadır. Rapor edilen vakalar genellikle hafif seyirlidir [2-4].

Bu türler fenotipik ve antijenik özelliklerine göre biyovar (bv)/biyotiplere ayrılmaktadır. *B. melitensis*'in üç, *B. abortus*'un yedi, *B. suis*'in beş biyovarı bulunurken diğer türlerin ise birer biyovarı bulunmaktadır. *Brucella* türlerinde konak özgüllüğü kesin olmayıp, *B. melitensis* ve *B. suis* gibi türlerde çapraz enfeksiyonlar görülebilmektedir. Brusella türlerinin tanımlanması ve biyotiplendirilmesi, kontrol ve eradikasyon programlarının hazırlanması, bölge veya ülke düzeyinde hakim olan tür/biyotiplerin belirlenmesi, yeni biyotiplerin saptanması, aşı suşlarının takibi ve serolojik tanıda kullanılan optimal suşların seçimi bakımından önemlidir [5-8].

Hastalığın yaygınlığı, farklı bölgelerde nüfusun sosyal ve kültürel özelliklerine göre değişmektedir. DSÖ'nün verilerine göre bruselloz dünyada en sık rastlanan bakteriyel zoonozdur ve her yıl 500.000'den fazla yeni olgu bildirilmektedir [4-9].

Ülkemizde bruselloz, endemik bir enfeksiyon olup, her yaş ve cinsiyette görülmekte olup, hastalık görülme oranı 15-35 yaş arasında en yüksektir. Cinsiyetler arasında görülme sıklığı olarak belirgin bir fark görülmemektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı (0.1/100.000) giderek artış göstermiş ve 2004 yılında 18.563 (25.6/100.000) olgu saptanmıştır.

Türkiye’de özellikle Ankara ovasında, Konya yöresinde, Güneydoğu Anadolu’da, Diyarbakır ve Urfa yörelerinde yaygındır. Hastalık kırsal kesimde büyük şehirlere oranla daha sık görülmektedir [6-11].

Brucelloz çok çeşitli manifestasyonlarla ve kardiyovasküler, hematopoetik, iskelet sistemi, sinir sistemi, deri ve gastrointestinal sistem gibi birçok sistem tutulumuyla belirebilir. Tedavide ana amaç, hastanın semptomlarının ve komplikasyonlarının azaltılması, relapsların önlenmesidir. Bakteriler hücre içinde yerleşim gösterdiği için tedavide birden fazla antibiyotiğin uzun süre (6-8 hafta) uygulanması gereklidir [3,11,12].

Son zamanlarda moleküler yöntemlerin enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılmaya başlanmasıyla, özellikle laboratuvar tanısı zor veya uzun süreler alan enfeksiyon etkenlerinin de kısa sürede tanısı ve tiplendirilmesi mümkün hale gelmiştir. Brusellanın rutin tanısında da bugün çeşitli teknolojilere dayalı moleküler yöntemler rutin tanı laboratuvarlarında kullanılmaktadır. Bununla birlikte konvansiyonel yöntemler ile kültür halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Brusella izolatlarının tür ayrımında serolojik ve biyokimyasal testler pratikte kullanılmakla birlikte kesin sonuç uzun zaman almaktadır. Bu nedenle son yıllarda moleküler yöntemler Brusella tanısı, biyotiplendirmesi ve tür ayrımında tercih edilmektedir [13-21].

## Gereç ve Yöntem

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na 2015-2017 tarihleri arasında gönderilen ve kan kültürlerinde brucella cinsi bakteriler üreyen 40 hasta (22 erkek, 18 kadın) çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kullanılan kitler ve sarf malzemeleri Adıyaman Üniversitesi TIPFMAP/2015-0007 kodlu Bilimsel Araştırma Projesi desteği ile temin edilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinden kan kültürü aerob şişelerine (Aerob Vial, BD, USA) 5-10 ml kadarı inoküle edildi. Bu şişeler, 10 gün boyunca inkübasyon cihazında (Bactec Fx, BD, USA) inkübe edildi. Pozitif sinyal veren örneklerden, bir enjektör yardımıyla birkaç damla alınarak, içinde %5 koyun kanlı agar besiyeri olan plaklara ekim yapıldı. Plaklar, 48 saat, 37 °C’lik sıcaklıktaki bir

bakteriyolojik inkübatörde bekletilerek bakteri üremesi sağlandı. Üreyen mikroorganizmalardan, Gram boyama sonucu Gram negatif kokobasil olarak tesbit edilenler, brucella antiserumundan 1-2 damla ile birkaç koloni bakteri bir lam üzerinde karıştırılıp, 5-10 dakikada antijen-antikor aglütinasyonu görülerek, serolojik doğrulama yapıldı. Tekrar %5 koyun kanlı agar besiyeri olan plaklara pasaj yapıp, 48 saat bakteriyolojik inkübatörde bekletildikten sonra üremesi olgunlaşan kolonilerden, tam otomatize kültür antibiyogram cihazına (Vitek-2 Compact, Biomerieux, France) üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygun kitler (GN, Biomerieux, France) kullanılarak identifiye edildi. Biyovar tiplendirilmesi için mikroorganizmalar, real-time Polymerase Chain Reaction (PCR) yöntemi, üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygun kitler (Brucella QLP2.0, fluorion, iontek), izolasyon cihazı (MagPurix System, Taiwan) ve detection sistemi fluorion detection system, iontek, China) kullanılarak çalışıldı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 22 (%55)’si erkek, 18 (%45)’i kadın ve yaş ortalaması 43,5 olup, en küçük hasta 16, en büyük hasta ise 86 yaşındaydı. İzole edilen bakterilerin tümü (%100) tam otomatize kültür antibiyogram cihazı (Vitek-2 Compact, Biomerieux, France) ile *B. melitensis* olarak saptandı. Biyovar tiplendirme için çalışmaya alınan mikroorganizmalar, nedeni anlaşılamayan bir inhibitör etkenden dolayı, nükleik materyal amplifikasyon ve kopyalama sayısında yeterli düzeye ulaşamadığından test başarısızlıkla sonuçlandı.

## Tartışma

Uygun tedavi ve eradikasyon çalışmaları ile birçok gelişmiş ülkede prevalansı giderek azalan brucelloz ülkemiz ve özellikle bölgemiz için hala endemik bir hastalıktır. Brusellozun insanlarda oluşturduğu hastalığın önemi, tanı ve tedavisinin zor uzun olup, kronik morbiditeye yol açmasıdır (3,17-21).

Cekovska ve ark. [22] çalışmasında, 16 kan kültüründen, *Brucella* türünün izole edilmesinde Bact /Alert inkübasyon sistemi ile, otomatize VITEK 2 kompakt sistemi kullanılarak alınan sonuçlara göre; suşların tümü *B. melitensis* olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda da tüm suşlar *B. melitensis* olarak identifiye edildi.



Çerekeçi ve ark. [6] bruselloz tanısı almış hastaların klinik örneklerden izole edilen 187 Brusella suşunun, konvansiyonel yöntemler ile tür/biyovarlarının saptanması ve konvansiyonel yöntemlere alternatif olabilecek multipleks-gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (M-RT-PCR) yönteminin performansının değerlendirildiği çalışmada, konvansiyonel yöntemler ile Brusella suşlarının tamamı B. melitensis biyovar 3 olarak tanımlanmıştır. M-RT-PCR yöntemi ile de suşların tamamı B. melitensis olarak saptanmıştır. M-RT-PCR yönteminin sonuçları, referans yöntem olarak kabul edilen konvansiyonel biyotiplendirme ile %100 uyumlu olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekleyen bulgular elde edilmiş olup, çalışılan suşların tümü B. melitensis olarak tesbit edilmiştir.

Zahidi ve ark. [23], Malezya'da, bruselloz tanısı almış 41 hastanın kan kültüründen elde edilen izolatların, gram boyama, oksidaz testi vb. konvansiyonel yöntemlerle tesbit edilerek, high-resolution melt (HRM) analizine tabi tutulmuş. Analiz sonucuna göre; 41 suşun 40'ı B. melitensis olarak tesbit edilirken, 1'i B. canis olarak tanımlandı. Çalışmamızın sonuçlarına yakın bir değer elde edilmiştir.

Kuveyt'te yapılan ve 75 brusella isolatının, konvansiyonel yöntemler 4 farklı moleküler yöntem (16S rRNA gene sequencing, real-time PCR, enterobacterial repetitive intergenic consensus (ERIC)-PCR ve multilocus variable-number tandem-repeat analysis (MLVA)-8, MLVA-11 ve MLVA-16) ile tanımlandığı çalışmada türlerin tümü B. melitensis olarak tesbit edilmiştir [24]. Bizim çalışmamızda da türlerin tümü B. melitensis olarak tesbit edilmiştir.

Ülkemizde ve özellikle de bölgemizde bruselloz vakaları ve tedavi protokolü toplum sağlığı açısından önemini korumaktadır. Özellikle rekürren ya da tedaviye yanıtız olgularda biyotiplendirme gerekebilmektedir. Mevcut yöntemlerle biyotiplendirme zor olmakta hatta sonuç alınamamaktadır. Dolayısıyla tanıda, biyotiplendirmenin daha kolay bir şekilde yapılabilmesi ile ilgili çalışma yapılmasının faydalı olacağı kanısındayız.

## Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Bu çalışma Adiyaman Üniversitesi TIPFMAP/2015-0007 kodlu Bilimsel Araştırma Projesi desteği ile yapılmıştır.

Yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

## Kaynaklar

1. Bilgehan H: Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 199-204, 10. Baskı, Baris Yayınları, Fakülteler Kitabevi, İzmir, 2000.
2. Gotuzzo E, Cellillo C. Brucella. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (Eds). Infectious Diseases. 2nd Edition. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992;1513-21.
3. Yuce A, Alp Cavus S. Brucellosis in Turkey. A review. Klimik Journal 2006;19:87-97.
4. Lindquist D, Chu MC and Probert WS. (Ceviren Z. Cetinkaya): Francisella ve Brucella, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (Eds) (Çeviri Ed: A.Basustaoğlu): Klinik Mikrobiyoloji 9. Baskı:815-834, Atlas Kitapçılık, Ankara 2009.
5. Kose S, Kilic S and Ozbel Y: Identification of Brucella species isolated from proven brucellosis patients in Izmir, Turkey, J Basic Microbiol 2005;45:23-327.
6. Cerekeci A, Kilic S, Bayraktar M, Uyanik MH, Ekrem Yasar E, Esen B. Comparison of Conventional Methods and Real-Time Multiplex Polymerase Chain Reaction for Identification and Typing of Brucella Isolates of Human Origin. Mikrobiyol Bul 2011;45:392-400.
7. Hall WH: Modern chemotherapy for brucellosis in humans, Rev Infect Dis 1990; 12:1060-99.
8. Ozsut H: Bruselloz tedavisi. Klimik Derg 1990;3:26-9.
9. Rolain JM, Maurin M and Raoult D: Bactericidal effect of antibiotics on Bartonella and Brucella spp.: clinical implications, J Antimicrob Chemother 2000;46:811-4.
10. Anđ O ve Yumuk Z: Bruselloz. Cev: Madkour's Brucellosis. Ed: M.M.Madkour, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
11. Smith LD and Ficht TA: Pathogenesis of Brucella. Crit Rev Microbiol 1990;17:209-30.
12. Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, Miralles F, Lopez-Gonzalez JJ and Colmenero JD: Diagnostic yield of a PCR assay in focal complications of brucellosis, J Clin Microbiol 2001;39:3743-6.

13. Bricker BJ, Ewalt DR and Halling SM: Brucella 'HOOF-Prints': strain typing by multi-locus analysis of variable number tandem repeats (VNTRs), *BMC Microbiol* 2003;11:15.
14. Coppola N: New diagnostic frontiers in brucellosis, *Infez Med* 2001;9:130-6.
15. Eşel D, Sümerkan B, Ayangıl D, Telli M. Brucella melitensis suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde Agar Dilüsyon ve E-Test yöntemlerinin karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 2004;18:196-9.
16. Navarro E, Casao MA, Solera J. Diagnosis of human brucellosis using PCR. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4:115-23.
17. Cengiz AT ve Dolapçı Gİ: Brucella'ların özellikleri ve brusellozda tanı yöntemleri, *Ankara Ü Tıp Fak Mec* 1997;50:41-6.
18. Aktas O: Brusellozda Mikrobiyolojik Tanı, *ANKEM Derg* 2003;17:336-9.
19. Young EJ. Brucella species. In: Mandel GI, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone. Philadelphia 2000;2386-93.
20. Sozen TH. Bruselloz. In "İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi" Eds. Willke Topcu A, Soyletir G, Doğanay M. 486-91, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1996.
21. Kılıç D, Kurt H, Sozen TH, Kandilci S. Kan Kültürlerinden izole edilen brucella cinsi bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları ve klinik yönünden değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 1994;8:59-62.
22. Cekovska Z, Petrovska M, Jankoska G, Panovski N, Kaftandzieva A. Isolation, identification and antimicrobial susceptibility of brucella blood culture isolates. *Prilozi* 2010;31:117-32.
23. Zahidi JM, Yong TB, Hashim R, Noor AM, Hamzah SH, Ahmad N. Identification of Brucella spp. isolated from human brucellosis in Malaysia using high-resolution melt (HRM) analysis. *Diagn Microbiol and Infect Dis* 2015;81:227-33.
24. Mustafa AS, Habibi N, Osman A, Shaheed F, and Khan MW. Species identification and molecular typing of human Brucella isolates from Kuwait. *PLoS One* 2017;12: e0182111.

Sorumlu Yazar: Sadık Akgün, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 400 Yataklı Ünitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, 02200 Adıyaman, Türkiye  
E-mail: sakgungizem@hotmail.com

## İnce barsak obstrüksiyonuna yol açan nadir nedenler ve cerrahi tedavi sonuçları

### *Surgical outcomes of small bowel obstruction caused by rare etiologies*

Tugan Tezcaner<sup>1</sup>, Birkan Birben<sup>2</sup>, Yahya Ekici<sup>1</sup>, Feza Y. Karakayalı<sup>1</sup>, Aydıncan Akdur<sup>1</sup>, Merih Tepelioğlu<sup>3</sup>, Gökhan Moray<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ardahan Devlet Hastanesi, Ardahan, Türkiye

<sup>3</sup>Başkent Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 19.08.2016

Kabul Tarihi: 10.11.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.350364

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, ince barsak obstrüksiyonlarının etiyojisi ve cerrahi sonuçları açısından incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde Ocak 2001 ile Eylül 2015 tarihleri arasında ileus nedeniyle başvuran hastalar retrospektif kesitsel olarak incelendi. Nadir mekanik ince barsak obstrüksiyonu olan hastalar dahil edildi. Hastalar; demografik özellikleri, etiyojisi, etiyojisiye yatkınlık oluşturan durumlar, tanı çalışmaları, tanı çalışmalarının başarısı, tedavi yöntemleri ve sonuçları açısından incelendi.

**Bulgular:** Belirtilen tarihler arasında 481 hasta mekanik ince barsak obstrüksiyonu nedeniyle ameliyat edildi. Hastaların 13'ünde (%2,8) diğer nedenlere bağlı obstrüksiyon saptandı. Bu hastaların 5'inde bezoar (%1,0), 2'sinde B hücreli lenfoma (%0,4), 1'inde yabancı cisim (%0,2); 3'ünde safra taşı (%0,6), 1'inde gastrointestinal stromal tümör (%0,2) ve bir hastada endometriyozise (%0,2) bağlı ince barsak obstrüksiyonu mevcuttu. Cerrahi tedavide ezerek ve sağılarak bezoarın ilerletilmesi, enterotomi, enterolitotomi, segmenter ince barsak rezeksiyonu ve ileoçekal rezeksiyon uygulandı. Ameliyat sonrası tek komplikasyon, bir hastada (%7,69) görülen yüzeysel yara yeri enfeksiyonu idi. İzlem süresinde, 3 hastada (%23,0) insizyonel herni görüldü. Hastaların hiçbirinde ince barsak tıkanıklığı nedeniyle yeniden ameliyat gerekliliği olmadı.

**Sonuç:** İnce barsak obstrüksiyonuna yol açan nadir nedenlerin ameliyat öncesi tanı konulması zordur. Adezyon riski olmayan ince barsak obstrüksiyonlu hastalarda bu nadir etiyojiler de göz önünde tutularak erken dönemde cerrahi tedavi düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Bezoar, gastrointestinal stromal tümör, safra taşı, tıkanıklık, yabancı cisim

## Abstract

**Aim:** The aim of this study was evaluate rare causes of small bowel obstruction and outcomes of surgical treatment.

**Material and Method:** We have reviewed medical reports of patients admitted for ileus to our institution between January 2001 and September 2015 in this cross-sectional retrospective study. Demographic features, etiology of small bowel obstruction, predisposition to this etiology, diagnostic studies, surgical procedures and outcomes of surgery were evaluated.

**Results:** There were 481 patients who underwent surgery for mechanical small bowel obstruction during the study period. Of these patients, 13 (2.8%) patients have small bowel obstruction caused by rare etiologies. Small bowel obstruction secondary to bezoar (1.0%) was the most common rare etiology. The others were gallstone ileus (0.6%), Non Hodgkin B cell lymphoma (0.4%), foreign body (0.2%), gastrointestinal stromal tumor (0.2%) and endometriosis (0.2%). Milking of bezoar, enterolithotomy, enterotomy, segmentary small bowel resection and ileocecal resection were performed according to the etiology. The only postoperative complication was superficial wound infection in one patient (7.7%). Incisional hernia occurred in three patients (23.0%) during follow up period. There was no recurrence and reoperation because of small bowel obstruction.

**Conclusion:** Diagnosis of miscellaneous etiologies preoperatively is challenging. Patients with small bowel obstruction without risk of adhesions may require a low threshold for early operative intervention keeping in mind these miscellaneous etiologies.

**Keywords:** Bezoar, foreign body, gallstone, gastrointestinal stromal tumor, intestinal obstruction

## Giriş

İnce barsak obstrüksiyonları (İÖ), sık görülen acil başvuru sebeplerindedir; hastanede yatarak tedavi veya cerrahi tedavi gerektirir. Acil cerrahi gerektiren hastane başvurularının yaklaşık %15'ini oluşturduğu bildirilmiştir [1]. Yapılan en geniş araştırmada Foster ve ark. [2] tarafından yapılan ve 45770 hastanın incelendiği çalışmada %8'e varan hastane mortalitesi ile bu antitenin önemi ortaya konulmuştur. İÖ'nün en sık nedeni geçirilmiş cerrahiye bağlı adezyonlardır ve olguların yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır [3]. Alt abdominal cerrahiye içeren appendektomi, kolorektal cerrahi, jinekolojik girişimler ve herni onarımları adezyonlara bağlı ince barsak obstrüksiyonları için yüksek risk oluştururlar. İÖ'nün daha nadir nedenleri; intussepsiyon, volvulus, karın içi apseler, neoplaziler, safra taşları ve yabancı cisimlerdir [3].

İÖ tedavisi, obstrüksiyon etiyojisi ve akut karın varlığına göre geniş yelpaze değişkenlik göstermektedir. Adezyonlara bağlı İÖ olgularının büyük çoğunluğunu ameliyat dışı yaklaşımlarla tedavi edilebilmekte iken; stabil olmayan, radyografik görüntülemelerde perforasyon

saptanan veya 24-48 saatlik takip sonrasında ameliyat dışı tedavilerle düzelmeyen hastalarda uygulanmalıdır [4]. Gecikmiş cerrahi tedavi morbiditeyi arttırmaktadır [5].

Bu çalışmanın amacı, nadir İÖ nedenlerini ve bu nedenlere bağlı İÖ tedavisinin sonuçlarını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

İnce barsak obstrüksiyonu nedeniyle Başkent Üniversitesi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2001 ile Ekim 2015 tarihleri arasında hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalar retrospektif kesitsel olarak incelendi. Bu tarihler arasında bu tanı ile tedavi edilen tüm erişkin hastaların kayıtlarına ulaşıldı. Adezyonlar, inkarsere/strangüle herniler, metastatik tümörler, sekonder peritonitlere, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı obstrüksiyonu olan hastalar ile dinamik ileusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta kayıtlarına; merkezimiz arşiv kaynaklarından ulaşıldı ve yine patoloji verileri merkezimiz Patoloji bölümü arşiv kaynaklarından elde edildi. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri araştırma kurulu ve etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje No: KA16/139).

Kayıtlardaki İO tanısının yine kayıtlardaki klinik bulgular, ayakta direkt karın grafisi ve bilgisayarlı tomografi bulgularıyla eşlediği kontrol edildi. Kayıtlardan hastaların etiyojileri, tanı anındaki yaşları, cinsiyetleri, vücut kitle indeksleri (VKİ), ek hastalıkları, geçirmiş oldukları karın ameliyatları, ameliyat öncesi tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri (ayakta direkt karın grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi), ameliyat tarihleri, ameliyat süreleri(dakika), ameliyat sonrası takip süreleri (ay), ameliyat şekli (laparoskopik veya açık) ve ameliyat sırasındaki ek bulgular, patoloji sonuçları, ameliyat sonrası komplikasyonları (ileus, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, pulmoner tromboemboli, derin ven trombozu, apse gibi), ameliyat sonrası yara enfeksiyonları (yüzeysel, derin), ameliyat sonrası oral beslenmeye geçiş süresi (gün), hastanede kalış süresi (gün), insizyonel herni ve nüks açısından değerlendirildi. Hastaların, Ekim 2015 tarihinde hem hastane giriş bilgileri kontrol edilerek hem de telefon ile aranarak ameliyat sonrası dönemde ileus nedeniyle yeniden hastaneye başvuru, yatış ve bu nedenle yeniden ameliyat durumları sorgulandı.

İleus tanısı alan tüm hastaların, tedavi ve izlemleri hastaneye yatırılarak gerçekleştirildi. Oral beslenmenin kesilmesi ve barsak istirahati ile birlikte intravenöz sıvı ve elektrolit resüsitasyonu yapıldı. Yine hastaların tümüne nazogastrik sonda ile dekompresyon yapıldı. Sadece sistemik enfeksiyon bulguları olan hastalara intravenöz antibiyotik verildi. Akut karın bulguları olan, klinik strangülasyon bulguları olan, abdomen BT'de strangülasyon bulgusu olan, abdomen BT'de tam obstrüksiyon yaratan adezyon dışı neden (tümör, bezoar, yabancı cisim) saptanan olgular beklenmeden ameliyata alındı. Bunun dışındaki hastalar 24- 48 saat konservatif tedavi ile izlendi; bu dönemde strangülasyon /akut karın tablosu gelişen hastalar ile 48 saat sonra obstrüksiyonda

düzelme bulgusu olmayan hastalar ameliyata alındı. Bu süre sonunda, İO bulgularında gerileme olmaması konservatif tedavide başarısızlık olarak kabul edildi ve bu hastalar ameliyata alındı.

## Bulgular

Belirtilen tarihler arasında mekanik ince barsak obstrüksiyonu nedeniyle yatırılarak izlenen ardışık 912 hastadan 481'inin ameliyat edildiği görüldü. Bu hastaların 13'ünde nadir nedenlere [6] bağlı obstrüksiyon olduğu saptandı. Bu nadir etiyojiler Tablo 1' de verilmiştir.

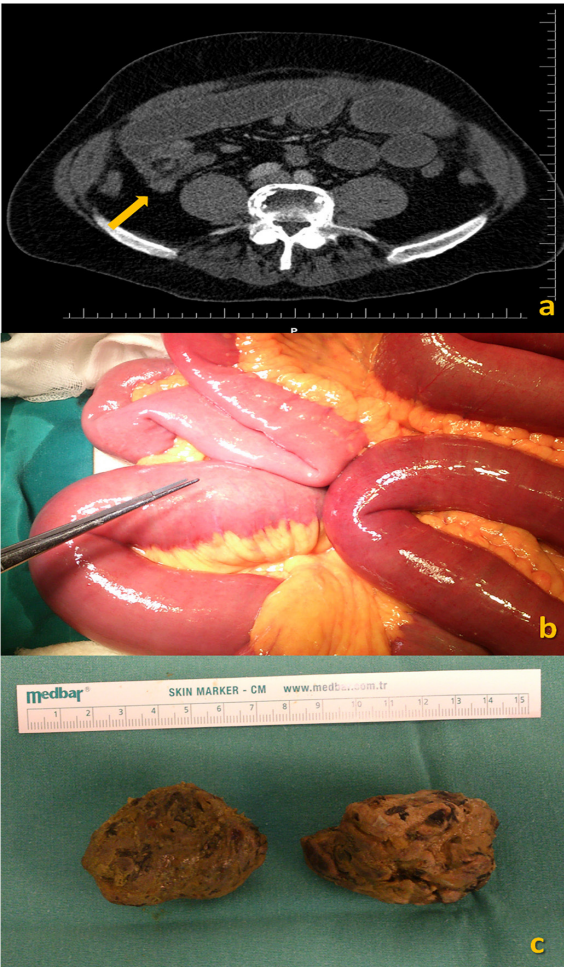
Tablo 1. İnce barsak obstrüksiyonunun nadir nedenleri	
Etiyoloji	Hasta Sayısı n= 13/481(%2,8)
Bezoar	5 (%1,0)
B hücreli lenfoma	2 (%0,4)
Yabancı cisim	1 (%0,2)
Safra taşı	3 (%0,6)
GİST	1 (%0,2)
Endometriozis	1 (%0,2)
GİST=Gastrointestinal stromal tümör	

Hastaların demografik özellikleri, ameliyat öncesi tanı ve ameliyat bulguları Tablo 2'de gösterilmektedir. Hastaların ortanca yaşı 54 (19-88) idi. Ameliyatların 2'si laparoskopik yöntemle geri kalanı açık yöntemle gerçekleştirildi. Ameliyat süresi ortalama 113,55±33,2 dakika idi. Bezoar olgularında daha çok bezoarı ezerek ileoçekal valften geçirme yöntemi tercih edildi (Şekil 1). Sadece bir olguda bu başarılı olmadığı için enterotomi ile bezoar çıkartıldı. Ameliyat sırasında ve ameliyat öncesi tetkiklerinde tümöral oluşum saptanan 4 hastaya (%0,8) rezeksiyon yapıldı. Bu hastaların kesin patolojik incelemelerinde gastrointestinal stromal tümör (n=1, %0,2) (Şekil 2), B hücreli Hodgkin dışı lenfoma (n=2, %0,4) (Şekil 3) ve endometriozis (n=1, %0,1) (Şekil 4) saptandı.

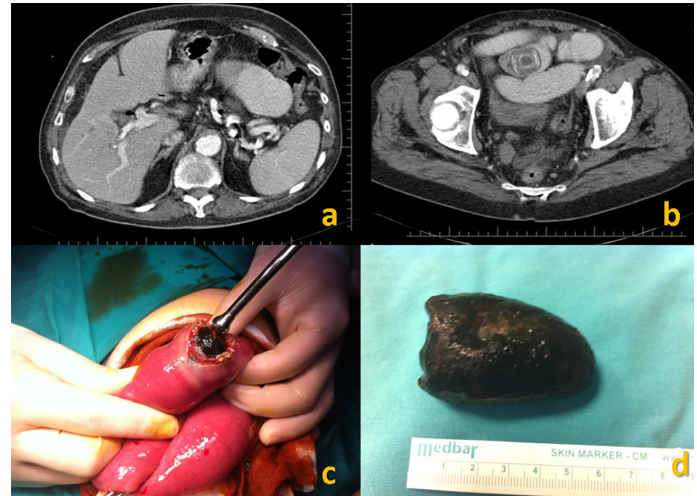
**Tablo 2.** Hastaların demografik özelliklerinin, ek hastalıklarının ve ameliyat tipleri

Tanı	Cinsiyet	Yaş	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Ek Hastalık	Geçirilmiş Cerrahi	Yapılan Ameliyat
1 Bezoar	K	82	22,7	HT, KAH	Subtotal Gastrektomi	Laparotomi ve sağma
2 Bezoar	K	54	26,9	Yok	Subtotal Gastrektomi	Laparotomi ve sağma
3 Bezoar	K	47	30,1	Yok	TAH BSO	Laparotomi ve sağma
4 Bezoar	K	53	18,4	KAH	Subtotal Gastrektomi	Laparotomi ve sağma
5 Bezoar (Şekil 1)	E	57	31,4	HT	Yok	Enterotomi
6 Yabancı cisim	E	19	26,7	Mental retardasyon, Epilepsi	Yok	Enterotomi
7 Safra taşı ileus	K	88	27,8	HT	Yok	Enterotomi
8 Safra taşı ileus (Şekil 2)	K	78	23,6	HT, KOAH	TAH BSO	Enterotomi
9 Safra taşı ileus	E	74	25,8	HT	Yok	Enterotomi
10 GİST (Şekil 3)	E	40	24,8	HT	Yok	Laparoskopik İB rezeksiyonu
11 Endometriozis	K	40	32,9	Yok	Sol Ooferektomi ve Appendektomi	İleoçekal rezeksiyon
12 B-hücreli lenfoma (Şekil 4)	E	61	29,3	HT, KAH	Yok	Laparoskopik İB rezeksiyonu
13 B-hücreli lenfoma	K	52	22,4	Hashimoto-Tiroiditi	Yok	İB rezeksiyonu

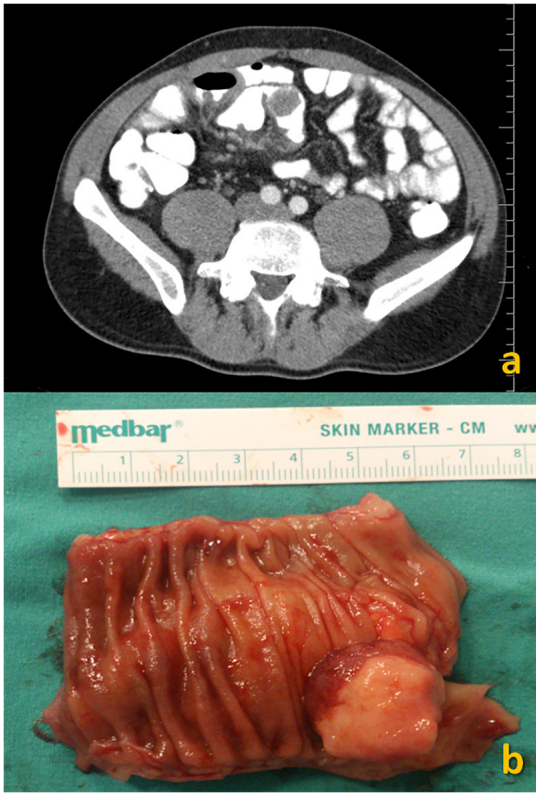
HT= hipertansiyon; KAH= koroner arter hastalığı; KOAH= kronik obstrüktif akciğer hastalığı; İB= ince barsak



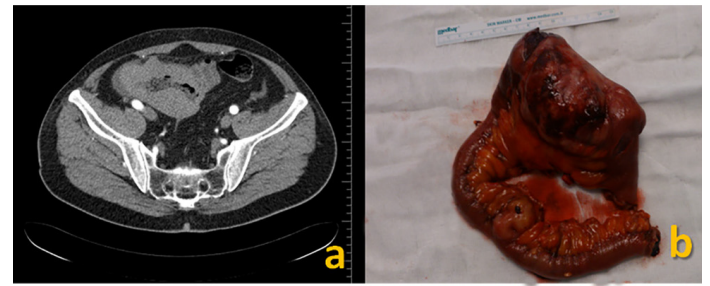
**Şekil 1.** Bezoar nedeniyle ince barsak obstrüksiyonu (a) Abdomen bilgisayarlı tomografi görüntüsü, ok ile bezoar gösterilmekte (b) Ameliyat görüntüsü, bezoarın oluşturduğu kabarıklık ve distal ince barsakların kollabe görünümü (c) Bezoar.



**Şekil 2.** Safra taşı ileusu. (a) Abdomen bilgisayarlı tomografi görüntüsü, ok ile ince barsak içinde safra taşı gösterilmekte (b) Abdomen bilgisayarlı tomografi görüntüsü, ok ile safra kesesinde hava görünümü (c) Ameliyat görüntüsü, enterolitomi ile taşın çıkarılması. (d) Safra taşı.



Şekil 3. İnce barsak yerleşimli gastrointestinal stromal tümör. (a) Abdomen bilgisayarlı tomografi görüntüsü, ok ile ince barsak içinde tümöral oluşum gösterilmekte (b) İnce barsak lümeninde tümöral oluşum.



Şekil 4. İnce barsak yerleşimli Hodgkin dışı lenfoma. (a) Abdomen bilgisayarlı tomografi görüntüsü, ok ile ince barsak duvarında tümöral oluşum gösterilmekte (b) İnce barsakta tümöral oluşum

Hastaların ameliyat bulguları ve sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Tüm hastalara ameliyat öncesi ayakta direkt karın grafisi, abdomen BT çekildi. Tüm hastaların BT bulguları ince barsak obstrüksiyonu ile uyumlu iken hastaların 7'sinde (%53,8) ameliyat öncesi etiyolojik doğru tanı belirlenebildi. Etiyolojileri BT ile saptanan hastalar beklemeden ameliyata alınırken etiyolojileri kesin belli olmayan hastalarda 48 saatlik ameliyatsız tedavi denemesi başarısız olması sonucunda ameliyata alındı. Hastaların oral gıdaya başlama süresi ortalama  $3,61 \pm 0,7$  gün, hastanede yatış süresi ise ortalama  $6,46 \pm 1,2$  gündür. Hiçbir hastada ameliyat sonrası mortalite izlenmedi. Hastaların ameliyat sonrası takiplerinde sadece yabancı cisme bağlı İÖ olan ve enterotomi yapılan 1 (%7,7) hastada erken dönemde

Tablo 3. Cerrahi tedavi ve izlem sonuçları

	Tanı	Ameliyat öncesi BT bulguları	Ameliyat sonrası komplikasyon	Mortalite	Oral almaya başlama (gün)	Hastanede kalış süresi (gün)	Nüks
1	Bezoar	İleum düzeyinde obstrüksiyon ile uyumlu bulgular, etiyoloji belirtilmemiş	Yok	Yok	5	8	Yok
2	Bezoar	İleum düzeyinde obstrüksiyon ile uyumlu bulgular, adezyona bağlı	Yok	Yok	3	5	Yok
3	Bezoar	İleum düzeyinde obstrüksiyon ile uyumlu bulgular, adezyona bağlı	Yok	Yok	3	6	Yok
4	Bezoar	İleum düzeyinde obstrüksiyon ile uyumlu bulgular, adezyona bağlı	Yok	Yok	4	8	Yok
5	Bezoar	İleum düzeyinde obstrüksiyon ile uyumlu bulgular, etiyoloji belirtilmemiş	Yok	Yok	3	6	Yok
6	Yabancı cisim	İleum düzeyinde obstrüksiyon ile uyumlu bulgular, obstrüksiyon düzeyinde lümeni tama yakın tıkayan oluşum(Bezoar?)	Yüzeysel Yara Yeri İnfeksiyonu	Yok	4	6	Yok
7	Safra taşı ileus	Safra kesesi içinde hava dansiteleri, distal ileumda taş ve obstrüksiyonuna	Yok	Yok	4	9	Yok
8	Safra taşı ileus	Safra kesesi içinde hava dansiteleri, distal ileumda taş ve obstrüksiyonuna	Yok	Yok	3	6	Yok
9	Safra taşı ileus	Safra kesesi içinde hava dansiteleri, distal ileumda taş ve obstrüksiyonuna	Yok	Yok	3	6	Yok
10	GİST	Distal ileum 10-15 cm proksimalinde ince barsak segmentinde invaginasyon ve 2-3 cm lik lümen içi kitle?	Yok	Yok	4	6	Yok
11	Endome-tirozis	İleoçekal bölgede yaklaşık 4cm'lik bir segment konglomerasyon ve obstrüksiyon	Yok	Yok	4	6	Yok
12	B-hücreli lenfoma	proksimal ileal düzeyindeki kitlenin oluşturduğu daralmaya bağlı obstrüksiyon	Yok	Yok	3	5	Yok
13	B-hücreli lenfoma	İleoçekal valv düzeyindeki invaginasyona bağlı kesitlere dahil ileal segmentlerde belirgin dilatasyon ve hava sıvı seviyelerinmeleri	Yok	Yok	4	7	Yok

yüzeysel yara yeri enfeksiyonu saptandı. Hastaların üçünde (%23,0) ameliyat sonrası 6. ay, 15. ay ve 24. aylarda insizyonel herni saptandı; iki hastaya herni onarımı yapıldı. Hastaların ameliyat sonrası dönemlerinde ortanca izlem süresi 30 (4-72) aydı. Lenfoma tanısı konulan hastalardan biri taburculuk sonrası 4. ayda diğeri 12. ayda lenfomanın sistemik tutulumuna bağlı exitus oldu. Hastaların hiçbirinde İO'ya bağlı yeniden hastaneye yatış gerekliliği veya ameliyat ihtiyacı görülmedi.

### Tartışma

İnce barsak obstrüksiyonlarında tedavi şekilleri; acil cerrahi, konservatif tedavi ve planlı cerrahi tedavi olarak sınıflandırılmıştır [1]. Klinik veya diğeri yöntemlerle akut karın veya barsak perforasyonu bulguları varlığında acil cerrahi; bu bulgular yok ise konservatif tedavi (örneğin; intravenöz sıvı, nazogastrik dekompresyon, barsak istirahati) ve cerrahi dışı yöntemlerle düzelmeyen obstrüksiyon durumunda planlı cerrahi İO'nun tedavi yönetiminin özeti kabul edilebilir. İnce barsak obstrüksiyonunun büyük bir kısmı cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edilebilmelerine rağmen küçük bir kısmında tıkanıklığın etiolojisine, geçirilmiş ameliyatların tipine ve sıklığına bağlı olarak cerrahi yapılabilmektedir. Meier ve ark. [7] retrospektif olarak yapmış olduğu 221 hasta ile İO'ya cerrahi veya konservatif tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı seride cerrahi grubunda obstrüksiyon semptomlarının ve hastaneye yatış gereksiniminin konservatif tedavi uygulananlara göre daha az olduğu gösterilmiştir. İnce barsak obstrüksiyonlarının %60'lık kısmını adezyonlar oluştururken herniler, inflamatuvar barsak hastalıkları, neoplaziler yaklaşık %35'lik kısmı oluşturmaktadırlar. Diğeri etiyojiler %5'lik kısmı oluşturmaktadır [2,4,6]. Bizim sunduğumuz olgu serisinde İO'un nadir nedenleri %2,8 oranındadır.

Tiwari ve ark. [8] yayımlanmış olduğu olgu serilerinde bezoarların ince barsak obstrüksiyonuna nadiren neden olduğu ifade edilmiştir. Bezoarı olan hastalar ile ilgili 1981 ile 2011 yılları arasında yapılan 355 hastalık olgu serisinde sadece 4 (%1,14) hastada predispozan faktör olmadığı, diğeriğinde geçirilmiş mide cerrahisi, ince barsak patolojisi, karın ameliyatı, ileri yaş, diş yokluğu ve yetersiz çiğneme gibi predispozan faktörlerin olduğu ifade

edilmiştir. Aynı çalışmada 41 yaşında predispozan faktörü olmayan bayan hastada ince barsak obstrüksiyonuna yol açan fitobezoar tespit edilmiş, enterotomi yapıp ameliyat sonrası 5. gün taburcu edilmiştir. Yine Sastry ve ark. [9] yayınlamış olduğu olgu sunumunda 68 yaşında sağlıklı hastada bezoara bağlı ince barsak obstrüksiyonu olduğu ve segmental rezeksiyon ameliyatı sonrası 5. gününde taburcu olduğu ifade edilmiştir. Bizim vaka serimizde bezoar saptanan 5 hastanın 3'ünde öncesinde geçirilmiş gastrektomi ameliyatı birinde geçirilmiş abdominal cerrahi mevcuttu. Hiç abdominal ameliyat olmamış hastanın öyküsünde çok miktarda ve çok kısa bir sürede Trabzon hurması (Diospyro skaki) denilen meyveden yeme öyküsü mevcuttu. Ameliyat sırasında çıkarılan bezoar içinde yoğun gıda lifleri ve bu meyvenin çekirdeği mevcuttu. Hastaların yaşları 47 ile 82 arasında idi. Hastalar ameliyat sonrası sorunsuz iyileşme dönemi sonrası taburcu edildi.

Safra taşı ileusu mekanik barsak obstrüksiyonlarının %1-4'ünü oluşturmaktadır [10]. Altmış beş yaş üzerinde bu oran %25'lere çıkmaktadır. Bu hasta grubunun özellikleri ve bu antitenin geç tanınması nedeniyle morbidite ve mortalite riski artmıştır [10]. İleri yaştaki ve komorbiditesi olan hastalarda, tek başına enterolitotomi en uygun tedavi olarak önerilmektedir [11]. Serimizde safra taşı ileusu nedeniyle ameliyat ettiğimiz iki hastaya da enterolitotomi yapıldı ve hastalar sorunsuz taburcu edildi; bir yıllık izlemlerde kolesistoduodenal fistülün spontan kapandığı ve buna bağlı herhangi bir komplikasyon olmadığı gözlemlendi.

Endometriozisin barsakları invaze etmesi nadir görülen bir durumdur; literatürde olgu sunumu şeklinde tek tek bildirilmiştir. Endometriozisi olan kadınların %3-12'sinde barsak tutulumu olduğu bildirilmiştir. Barsak tutulumlarının çoğunlukla rektum ve/veya sigmoid kolonda olduğu görülmüş ancak %7'sinin ince barsakları tuttuğu görülmüştür [12,13]. Tanı ameliyat öncesinde genellikle konulamaz. İO saptanan olgularda ya konservatif tedaviye yanıtızlık ya da radyolojik yöntemler belirlenen tümör şüphesi nedeniyle ameliyata alınan hastalarda rezeksiyon piyeslerinin histopatolojik incelenmesi sonucunda tanı konulabilir. Tedavi, özellikle obstrüksiyon oluşturan hastalıkta rezeksiyon ve primer anastomozdu [14].

Hodgin dışı B hücreli lenfomaların ikinci olarak en sık tuttuğu



bölge terminal ileumdur; bu olguların %40'a yakını ince barsak obstrüksiyonu ile ortaya çıkar. Bu tip lenfomaların nadirliğinden dolayı optimal tedavi belirlenebilmiş durumda değildir. Olguların çoğunluğu acile cerrahi gerektiren durumların ardından tanı almaktadır [15].

Yabancı cisim nedeniyle intestinal obstrüksiyon çocuklar, psikiyatrik/mental bozukluğu olan hastalar veya tutuklularda görülebilir. Yabancı cismin özelliklerine göre yakın izlem ve acil ameliyat gerekebilir [16]. Bu özellikler; cismin 2 cm'den geniş olması, 5 cm'den uzun olması, keskin olması veya disk pil olmasıdır [16]. Bu hasta grubunun özelliğinden dolayı cismin yutulduğu anamnezi çoğunlukla alınmaz [17]. Tanıda abdominal BT önemli rol oynar; hem cisme bağlı obstrüksiyonu hem de cismin özelliklerini ortaya koyar [16,17]. Bizim çalışmamızdaki olguda mental retardasyon mevcuttu; buna bağlı yabancı cisim yutulduğu ancak BT ile anlaşılabilirdi. Bu yabancı cismin 3 cm'e varan çapı ve heterojen yapısı nedeniyle erken ameliyat kararı alındı.

Ayrıcı tanıda; öncelikle obstrüktif olmayan motilite bozukluklarının ekarte edilmesi gereklidir [18]. Adinamik ileus, abdominal cerrahiler sonrası erken dönemde ortaya çıkabileceği gibi akut pankreatit, peritonit, mezenterik iskemi, travma veya elektrolit bozuklukları nedeniyle ortaya çıkabilir [18]. Yine ayrıcı tanıda akılda tutulması gereken iki önemli durum; toksik megakolon ve intestistinal psödo-obstrüksiyondur.

İnce barsak obstrüksiyonlarının yönetiminde abdominal BT hem yüksek duyarlılığı hem de riskleri belirlemedeki üstünlüğü nedeniyle giderek altın standart haline gelmektedir [19,20]. Yine oral ve intravenöz kontrast kullanımı sayesinde tam obstrüksiyon ayrımı, strangülasyonun belirlenmesi ve etiyolojik tanın saptanmasında da yüksek oranda başarılıdır. Strangülasyon ve iskemi şüphesini gösteren BT bulguları; karın içi serbest sıvı, İB fekalizasyonu, mezenterik ödem, İB mukozal kontrastlanmanın azalması gibi bulgulardır [21-23]. Adezyon dışı obstrüksiyon etiyolojisini belirlemede BT'nin üstünlükleri bildirilmiştir; serimizde de ince barsak tümörleri ve safra taşı olan olgular BT ile erken dönemde saptandı ve beklemeden ameliyat gerçekleştirildi. Bezoar olgularında tanı konulamaması radyolojik görüntünün fekalizasyon ile benzerlik göstermesi olabilir [19].

Strangüle obstrüksiyon, acil cerrahi girişim gerektirir. Sadece strangüle obstrüksiyon varlığı dahi strangüle olmayan İO olgularına göre komplikasyon ve mortalite oranlarını arttırmaktadır [7,24,25]; strangülasyon durumunda tedavide gecikme ise mortaliteyi etkileyen en önemli bağımsız prediktif faktördür [26]. Tedavi planının doğru belirlenmesi bekleneceği üzere hayat kurtarıcı olacaktır; bu planda etiyolojinin ve strangülasyonun erken saptanabilmesi hayati rol oynar [27].

Çalışmamızın retrospektif yapısı ve nispeten az hasta sayısı en önemli sınırlayıcı özellikleridir. Bu etiyolojilere bağlı İO'nun nadirliği nedeniyle tek merkezde çok sayıda hasta incelemek olasılığı düşüktür. Bu etiyolojilere bağlı İO'nun tanı ve tedavisi için yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu da benzer şekilde retrospektif ve az hasta sayısına sahip çalışmalardır. Bu olguların kanıta dayalı daha iyi yöntemi için çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu sık karşılaşılan, morbiditeye veya mortaliteye yol açabilen durum olan İO'nun tedavisinde etiyolojinin erken saptanması önemlidir. Adezyon riski düşük hastalarda nadir rastlanan etiyolojilerin göz önünde bulundurularak erken bir zaman belirlemek ve bu belirlenen noktadan sonra düzelme gözlenmeyen hastalarda cerrahi planlanmasının, komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemli rol oynayabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

### **Kaynaklar**

1. Sperry J, Cohen MJ. Acute obstruction. Surg Clin North Am 2014;94:77-96.
2. Foster NM, Mcgory ML, Zingmond DS, Ko CY. Small bowel obstruction: a population-based appraisal. J Am Coll Surg 2006;203:170-6.
3. Shelton BK. Intestinal obstruction. AACN Adv Crit Care 1999;10:478-91.
4. Jackson PG, Raiji M. Evaluation and management of intestinal obstruction. Am Family Physic 2011;83:2.
5. Fevang B, Jensen D, Svanes K, Viste A. Early operation or conservative management of patients with small bowel obstruction? Eur Jo Surg 2002;168;8-9:475-81.

6. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Etiology of small bowel obstruction. *Am Jo Surg* 2000;180:33-3.
  7. Meier RP, De Saussure WO, Orci LA, et al. Clinical outcome in acute small bowel obstruction after surgical or conservative management. *World J Surg* 2014;38:3082-8.
  8. Tiwari A, Gupta V, Hazrah P, Chaudhary AK, Lal R. Phytobezoar: a rare cause of acute small bowel obstruction in an innocent abdomen. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 2013;26:342-3.
  9. Amit Sastry M, Steele J, Cooperman . The Perils of Passover: small Bowel obstruction from a matzah Bezoar. *Israel Med Assoc JI :IMAJ* [01 Apr 2014;16:255-6.
  10. Reisner RM, Cohen JR. Gallstone ileus: a review of 1001 reported cases. *Am Surg* 1994; 60:441-6.
  11. Doko M, Zovak M, Kopljar M, et al. Comparison of surgical treatments of gallstone ileus: preliminary report. *World J Surg* 2003;27;:400-4.
  12. Scarmato VJ, Levine MS, Herlinger H, et al. Ileal endometriosis: radiographic findings in five cases. *Radiol* 2000;214:509-12.
  13. Singh KK, Lessells AM, Adam DJ, et al. Presentation of endometriosis to general surgeons: a 10-year experience. *BJS* 1995;82:1349-51.
  14. Orbuch IK, Reich H, Orbuch M, Orbuch L. Laparoscopic treatment of recurrent small bowel obstruction secondary to ileal endometriosis. *J Min Inv Gynecol* 2007;14:113-5.
  15. Abbott S, Nikolousis E, Badger I. Intestinal lymphoma--a review of the management of emergency presentations to the general surgeon. *Int J Colrect Dis* 2015;30:151-7.
  16. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002;55:802-6.
  17. Tupesis JP, Kaminski A, Patel H, Howes D. A penny for your thoughts: small bowel obstruction secondary to coin ingestion. *J Emerg Med* 2004;27:249-52.
  18. Hucl T. Acute GI obstruction. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol* 2013;27:691-707.
  19. Daneshmand S, Hedley CG, Stain SC. The utility and reliability of computed tomography scan in the diagnosis of small bowel obstruction. *Am Surg* 1999;5:922.
  20. Taourel P, Fabre J-M, Pradel J, et al. Value of CT in the diagnosis and management of patients with suspected acute small-bowel obstruction. *AJR* 1995;165:1187-92.
  21. Tanaka S, Yamamoto T, Kubota D, et al. Predictive factors for surgical indication in adhesive small bowel obstruction. *Am J Surg* 2008;196:23-7.
  22. Zielinski MD, Eiken PW, Heller SF, et al. Prospective, observational validation of a multivariate small-bowel obstruction model to predict the need for operative intervention. *J Am Coll Surg* 2011;212;:1068-76.
  23. Hayakawa K, Tanikake M, Yoshida S, et al. CT findings of small bowel strangulation: the importance of contrast enhancement. *Emerg Radiol* 2013;20:3-9.
  24. Jancelewicz T, Vu LT, Shawo AE, et al. Predicting strangulated small bowel obstruction: an old problem revisited. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2009;13:93-9.
  25. Markogiannakis H, Messaris E, Dardamanis D, et al. Acute mechanical bowel obstruction: clinical presentation, etiology, management and outcome. *World J Gastroenterol* 2007;13:432-7.
  26. Uludağ M, Akgün I, Yetkin G, et al. [Factors affecting morbidity and mortality in mechanical intestinal obstruction]. *Turk J Travm&Emerg: TJTES*, 2004;10:177-84.
  27. Cheadle W, Garr E, Richardson J. The importance of early diagnosis of small bowel obstruction. *Am Surg* 1988;54:565-9.
- Sorumlu Yazar: Tugan Tezcaner, Bahçelievler 5.Sok. No:48 Doktor Ofisleri 06480, Çankaya Ankara, Türkiye  
E-posta: tugantezcaner@gmail.com

## Rechallenge chemotherapy as a third line treatment option for metastatic colorectal carcinoma

### *Metastatik kolorektal kanser hastalarında 3. basamak tedavi seçeneği: rechallenge kemoterapi*

Ersin Özaslan, Oktay Bozkurt, Ayşe Ocak Duran, Mahmut Uçar, Mevlude İnanç, Metin Özkan

Department of Medical Oncology, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey

Geliş Tarihi: 02.03.2017

Kabul Tarihi: 20.04.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.296006

#### Abstract

**Aim:** Currently, there is required effective option in third line therapy after irinotecan and oxaliplatin based regimen because of survival of metastatic colorectal carcinoma (mCRC) increase. A repeated chemotherapy regimen (rechallenge therapy) may be an option in selective patients.

**Material and Method:** Patients were rechallenged with irinotecan or oxaliplatin regimen as a third line therapy which was the same therapy that they received as the first line. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) was used to retrospectively calculate tumor response and Kaplan Meier method to calculate survival.

**Results:** Forty-five patients were found to be eligible for this study. The median follow up duration was 29 months. Thirty-three patients (73%) had been lost during follow up. Of the rechallenge treatments, 23 (51%) patients were administered irinotecan and 22 (49%) oxaliplatin based regimens. Most patients had a good performans status as 0 or 1 and K-RAS wild-type was detected in 31 (69%) of the patients. The common toxicities were haematologic and gastrointestinal, mostly grade 1 and 2. Response rate was 8.9%, while 25 (55.5%) of the patients had stable disease. Clinical benefit rate was calculated as 64.4%. The median progression-free survival (PFS) as 6 months (95% CI: 4.68–9.55 months) and the median overall survival (OS) was found as 10 months (95% CI: 7.00–12.99 months).

**Conclusions:** The results of this study indicate that rechallenge treatment may be a right choice as a third line therapy for selected patients.

**Keywords:** metastatic colorectal carcinoma, rechallenge chemotherapy, third line, salvage, reintroduction

## Öz

**Amaç:** Metastatik kolorektal kanser (mKRK) hastalarında hedefe yönelik ajanlarla birlikte sağkalım gittikçe uzamaktadır. Bu nedenle irinotekan ve oxaliplatin bazlı tedavi sonrası 3. basamakta etkili bir tedaviye ihtiyaç vardır. Aynı kemoterapi rejiminin tekrarı (rechallenge kemoterapi) seçilmiş hastalarda tedavi seçeneği olabilir. Biz de mKRK hastalarında rechallenge kemoterapi etkinliğini ve yan etkilerini belirtecek bir çalışma yapmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** İlk basamakta verilen irinotekan ve oxaliplatin bazlı tedavi rejimini 3. basamakta yeniden hastalara uygulandı. Tümör cevabını değerlendirmede RECIST kriterleri, sağkalım analizi için ise Kaplan-Meier metodu kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışma kriterlerine uygun 45 hasta bu retrospektif çalışmaya alındı. Ortanca takip süresi 29 ay idi. 33 hasta takipte ex oldu. Hastaların 23'ü irinotekan bazlı, 22'si oxaliplatin bazlı tedavi aldı. Hastaların çoğunluğunun (%93) performans skoru 0 ve 1 idi. K-RAS mutasyonu negatif olan hasta sayısı 31 (%69) idi. Başlıca toksisiteler hematolojik ve gastrointestinal sisteme ait idi ve çoğunluğu grad 1 ve 2 idi. Objektif cevap oranı %8,9, stabil cevap oranı ise %55,5 idi. Ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 6 ay (95% CI: 4,68–9,55 ay), ortanca genel sağkalım süresi ise 10 ay (95% CI: 7,00–12,99 ay) olarak bulundu.

**Sonuç:** mKRK'li seçilmiş hastalarda rechallenge kemoterapi 3.basamakta uygun bir tedavi seçeneği olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Metastatik kolorektal karsinom, rechallenge kemoterapi, 3. sıra, salvaj tedavi, reintrodüksiyon

## Introduction

Irinotecan or oxaliplatin combined with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) is recognized as the standard chemotherapy regimen in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) [1]. It has been demonstrated that the combination of chemotherapy with targeted therapy including anti-epidermal growth factor receptor (anti EGFR) and anti-vascular endothelial growth factor (anti VEGF) increases the rate of survival [2-4].

There is a lack of data about the beneficial effects of systemic therapy after the progression of first two lines of palliative combination chemotherapy in mCRC patients. Treatment options as third and further lines are reserved for patients who show progression of disease after receiving cytotoxic chemotherapy combined with targeted treatments. Regorafenib can be regarded as an option for third and further line therapy in patients with disease resistant to chemotherapy, but it should only be considered for patients who are in good physical condition [5]. Cytotoxic chemotherapeutic agents such as capecitabine, uracil-tegafur (UFT), mitomycin C, raltitrexed and gemcitabine have limited or no effect. Rechallenge therapy is defined as repeating the same treatment to which the tumor has already proved to be resistant, for a second or subsequent

time following an intervening treatment. Oxaliplatin or irinotecan based retreatment regimens might be a significant option in eligible patients. However, it has been concluded in only a few studies that rechallenge treatment might be useful in eligible mCRC patients with mCRC [6]. In this study, we evaluated the effectiveness of rechallenge therapy in mCRC patients using a combination of 5-FU and oxaliplatin or irinotecan with or without EGFR or VEGF inhibitors as a third line therapy.

## Material and Method

Data were obtained from the oncology department in the xxx University, Faculty of Medicine, retrospectively. Patients who had received oxaliplatin or irinotecan regimens and had a positive response at first evaluation in first line therapy were considered eligible for the study. Forty-five patients who had a diagnosis of mCRC from October 2006 to August 2014 and received oxaliplatin or irinotecan combined with fluoropyrimidine ± bevacizumab as the first line therapy were enrolled. These patients were then administered rechallenge therapy with oxaliplatin or combined with fluoropyrimidine ± bevacizumab or cetuximab as the third line treatment. Tumor markers, imaging methods and clinical evaluations were employed in order to monitor progression of disease. Evaluation of

response was carried out in accordance with the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors criteria (RECIST) every 2-3 months. The reason for changing regimens was disease progression in all patients. And also, we have included patients whose disease was progression with rechallenge therapy. Toxicity was assessed according to the common toxicity criteria of the National Cancer Institute (NCI), while in cases of adverse effects the doses were reduced or delayed, if necessary. Dose of chemotherapy was reduced by 20% in case of grade 3/4 side effects.

SPSS 18.0 software (IBM, USA) was used for statistical analyses. Progression free survival (PFS) was calculated as the duration between initiation of repeat therapy and radiologic progression or death. Survival was determined using the Kaplan-Meier method.

## Results

### Patients Characteristics

A total of 45 patients were included in the study. Twenty-nine (64.4%) patients were male and 16 (35.6%) patients were female. The median age was 58 years (range, 33-78 years). The median follow up was found as 29 months (range, 14-68 months). Thirty-three (73.3%) patients died during follow up. Looking at the first line regimens, 23 (51.1%) of the patients were administered irinotecan and 22 (48.9%) received oxaliplatin combined regimens. In 38 patients, bevacizumab and in one patient cetuximab were added to chemotherapy during first line therapy. Six patient did not receive targeted therapy in first line. Oxaliplatin or irinotecan based regimens were substituted during second line therapy. Among patients receiving rechallenge treatments, 23 received FOLFIRI, 14 FOLFOX6 and 8 XELOX regimens. Bevacizumab was used in 22 patients and cetuximab was used in 17 patients patient with rechallenge chemotherapy. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans status (PS) was mostly (93%) determined as 0 or 1 in all patients included. Fourteen patients had PS of 0, 28 patients PS of 1 and 3 patients PS of 2. K-RAS wild type was detected in 31 (68.8%) of the all patients. The majority of the baseline characteristics (age, sex, K-RAS status, presence of surgery, primary tumor site, ECOG PS score and number of metastases) were similar among patients with receiving oxaliplatin and irinotecan based therapy

( $p>0.05$ ). Only the number of metastases was close to statistical significance ( $p=0.08$ ). Twenty patients had single metastases and 11 had multipl metastases in patients with receiving irinotecan based therapy whereas 6 patients had single metastases and 16 had multipl metastases in patients with receiving oxaliplatin based therapy.

### Safety

Some toxicities were observed in twenty-nine patients (64.4%), usually as grades 1 and 2 during third line therapy. The most common complications included gastrointestinal and hematologic toxicities. On the other hand, the most common grade 3/4 toxicities were found as neutropenia in twenty patients, fatigue in seven patients, diarrhea in four patients, nausea-vomiting in two patients, mucositis in two patients, thrombocytopenia in two patients, skin eruption in two patients and thromboembolism in one patients. Grade 3/4 neuropathy did not occur due to oxaliplatin. The grade 3/4 toxicity rate was 43% and 31% in irinotecan and oxaliplatin based therapies, respectively. These toxicities did not lead to the cessation of treatment in any of the patients. Dose adjustment was adequate for these patients. No patients died due to toxicities resulting from chemotherapy. The adverse effects due to treatment are given in Table 1. In general, both regimens were well tolerated.

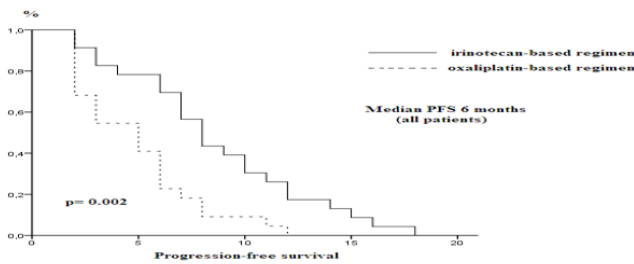
**Table 1.** Adverse effects of third line therapy

Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	2	5	5	7
Anaemia	2	3	-	-
Thrombocytopenia	2	3	1	1
Fatigue	6	4	4	3
Diarrhoea	4	2	3	2
Nausea-vomiting	2	-	2	-
Mucositis	2	4	1	1
Neuropathy	6	8	-	-
Hypertension	2	5	-	-
Proteinuria	-	4	-	-
Skin eruption	3	5	1	1

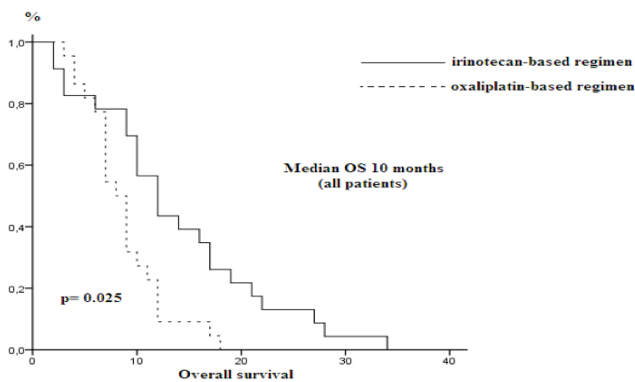
### Efficacy

Overall, the median PFS value was calculated as 6.0 months (95% CI: 4.68–7.31 months). The median PFS was found as 5.0 months (95% CI: 2.74 –7.26) for the oxaliplatin based

regimen and 8.0 months (95% CI: 6.44–9.55 months) for the irinotecan based regimen ( $p=0.002$ ) (Fig. 1A). Whereas the median overall survival (OS) was calculated as 10.0 months (95% CI: 7.00–12.99 months), this value was calculated as 9.0 months for oxaliplatin (95% CI: 7.57–10.42) and 16.0 months (95% CI: 8.35–23.64 months) for irinotecan based regimens ( $p=0.025$ ) (Fig 1B).



**Figure 1a.** Kaplan-Meier curves for progression free survival (PFS) according to rechallenge therapy with irinotecan and oxaliplatin based regimen.



**Figure 1b.** Kaplan-Meier curves for Overall Survival (OS) according to rechallenge therapy with irinotecan and oxaliplatin based regimen.

When targeted therapy was considered, the median PFS was found as 7.0 and 6.0 months ( $p=0.41$ ) and the median OS as 12.0 and 10.0 months ( $p=0.88$ ) for rechallenge chemotherapy in combination with cetuximab or bevacizumab, respectively. Namely, the choice of targeted therapy regimen in combination with rechallenge therapy or the choice of rechallenge therapy regimens (irinotecan or oxaliplatin based) was insignificant for survival according to our study. PFS and OS were shorter without targeted therapy (5.0 months and 7.0 months respectively,  $p=0.532$  and  $p=0.426$  respectively).

Overall, the clinical benefit rate was found as 64.4% and the response rate (RR) as 8.9%. Complete response (CR) was observed in 1 patient (2.2%), partial response (PR) in 3 patients (6.7%) and stable disease (SD) in 25 patients (55.5%). Considering therapy regimens, the tumor clinical benefit rate was found as 54.5% for oxaliplatin and 73.9% for irinotecan based regimens ( $p=0.175$ ) (Table 2).

	CR	PR	SD	PD	RR (%)	p
All patients (n: 29)	1 (3.4%)	3 (10.4%)	15 (51.7%)	10 (34.5%)	8.9	
Irinotecan-based Regimen (n: 19)	1 (5.2%)	3 (15.8%)	9 (47.3%)	6 (31.7%)	17.3	0.04
Oxaliplatin-based Regimen (n: 10)	0	0	6 (60%)	4 (40%)	0	

CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stabil Disease, PD: Progressive Disease

## Discussion

Phase III studies with best supportive care (BSC) as control in the third line setting showed that the expected median OS was 4-5 months [5,7] and thus the different therapies might be compared with this number. Recently, the addition of targeted therapies such as bevacizumab, panitumumab and cetuximab to oxaliplatin or irinotecan based regimens indicated that overall survival reached up to 41.3 months [8-10]. Due to prolongation of survival, new treatment options are needed after the first two lines. However, there is no accepted treatment except the regorafenib after the first two lines for mCRC in the literature [5]. When the treatment method is selected taking into account the conventional dogma of primary and secondary resistance, the role of any rechallenge therapy including chemotherapy and biologic therapy, chemotherapy alone or biologic therapy alone remains unclear. Thus, it may not seem reasonable to rechallenge patients disease with a drug/drugs to which the tumor is resistant. However there is little evidence about the benefit of rechallenge therapy for mCRC [11].

Currently, there are only a few studies with small number of patients in the literature which evaluate rechallenge chemotherapies. In one retrospective study analyzing rechallenge with FOLFOX, 6 of 29 patients (20.7%)



achieved an objective response. Fifteen patients (52%) had SD and only 27% of cases had progressive disease. PFS was found as 4.2 months and OS as 9.7 months [12]. Another phase II study evaluated the effectiveness of rechallenge with an oxaliplatin based regimen in 18 patients with mCRC refractory oxaliplatin, irinotecan and 5-FU. Control of the disease was detected in 39% (n:7) of cases after 12 weeks [13].

In third line therapy, the role of combining anti VEGFR or anti EGFR with rechallenge therapy (FOLFIRI or FOLFOX) is still not clear [11]. A retrospective analysis was conducted to evaluate the effectiveness of bevacizumab with either FOLFIRI (57%) or FOLFOX (43%) as third line therapy in 39 patients who previously received FOLFIRI and FOLFOX. The authors reported median PFS

as 5.3 and OS as 9.5 months [14]. Another retrospective analysis evaluated the effectiveness of cetuximab with FOLFIRI, as third- line therapy, and reported a PFS of 15.3 weeks, while OS was not reported in 256 patients of the evaluated 2006 patients [15]. In studies about rechallenge treatment, in combination with cetuximab, the rechallenge chemotherapy regimen was mostly monotherapy. One hundred and sixty three patients, who were administered biweekly cetuximab in combination with irinotecan were evaluated in a phase II trial. The median PFS was reported as 4.3 and OS as 10.8 months in these patients [16]. In some retrospective studies [17,18], third line rechallenge irinotecan therapy, in combination with cetuximab, was evaluated. In these studies survival was similar (PFS: 5.4/5.4 months and OS: 8.9/10.4 months) (Table 3).

**Table 3.** Third-line therapy regimens for mCRC in the literature

Treatment regimens	Number of patients	Median PFS (months)	Median OS (months)	Response Rate (%)	Clinical benefit rate (%)
Bevacizumab + Folfiri/Folfox (14) (rechallenge therapy)	39	5.3	9.5	9.5	61.9
Cetuximab+Folfiri/irinotecan/others (15) (rechallenge therapy)	2006	3.7	NR	NR	NR
Cetuximab + irinotecan (16,17,18) (rechallenge therapy)	65-163	4.3 – 5.4	8.9 - 10.8	18 - 25	68-82
Mitomycin C + UFT (28,30,31,32)	20-44	2.5 - 5.0	6.0 - 7.5	7.3 - 9.3	26 - 36
Mitomycin C + capecitabine (24,26,27)	21-61	2.0 - 3.0	6.0 - 6.8	4.0 - 8.0	24 - 48
Capecitabine (23,25,33)	20-60	2.8 - 4.0	5.2 - 9.7	0 - 7	15 - 53
Mitomycin C + raltitrexed (22,34)	18-21	2.3 - 3.0	5.0 - 6.0	0 - 5	30 - 43
5-FU + gemcitabine (29)	37	4.2	8.9	10.8	62.2
Regorafenib (5)	500	1.9	6.4	1	42
This study	29	7	11	13.8	65.5

In studies about rechallenge treatments, the survival rates for rechallenging in third or further line therapies were similar to only third line therapy [6]. Sogabe et al. [19] reported on 51 patients who had received third or further line rechallenge therapy with FOLFIRI (68%) / FOLFOX (24%) / FUFA (8%) plus bevacizumab. The median PFS in that study was reported as 5.6 months, median OS (20 events) as 11.8 months and the response rate as 11.8%. In another study, 46 patients who were given a bevacizumab combination with rechallenge therapy (FOLFIRI 78%, FOLFOX 20%, FUFA 2%) were evaluated. The median PFS was found as 8.9 and median OS as 13.8 months among these patients [20]. In a retrospective study in which 16 patients received FOLFOX in combination with

panitumumab in third and further lines, the median PFS was 3.1, OS was 8 months and RR was 12.5% [21].

Although there is no evidence supporting the use of anti EGFR and anti VEGF in third or further line therapy, these results suggest that rechallenge of cytotoxic chemotherapy with anti VEGF or anti EGFR as salvage treatment may be useful and effective in selected patients. Similarly, PFS and OS were longer with targeted therapy in this study.

In phase II and retrospective studies in the literature, the patients who received prior 5-FU, irinotecan and oxaliplatin had undergone various third line regimens. These regimens were as follows: mitomycin C + UFT, mitomycin C + capecitabine, mitomycin C + raltitrexed, capecitabine

+ gemcitabine, 5-FU + gemcitabine and capecitabine monotherapy [6] (Table 3). In these studies, the number of patients ranged between 18 and 61. The median PFS ranged between 2 and 5 months and the median OS between 5 and 9.7 months, while RR showed variability in the range of 0 to 10.8%. The longest median PFS was achieved in Michalaki's phase II trial evaluating 44 patients [22]. The longest median OS was achieved in a retrospective study by Lee et al. [23] in which 60 patients were assessed. In a phase III CORRECT study on regorafenib, limited improvement was demonstrated in survival. PFS was only 1.9 months that is very short term [5]. As shown, the effect on survival of these treatment modalities was more short-term than that of rechallenge treatment.

In our study, survival durations were longer when compared with the literature. The causes of this difference may be the following: 1. In our study rechallenge chemotherapy regimens were combined with anti VEGFR and anti EGFR agents (87%) 2. The rate of K-RAS wild type was relatively high among our patients (69%) 3. The ECOG PS score was 0 and 1 in almost all of our patients (93%) 4. Our patients consisted of those in whom disease had not progressed with first line therapy for at least 6 months. Therefore it can be suggested that rechallenge therapy could be more effective in selected patients.

In conclusion, the present study and former studies indicate that rechallenge treatment could be more effective than other chemotherapy regimens and regorafenib that accepted form of treatment today in third line, for selected patients in mCRC. At present, with the aid of improved treatment choices survival is gradually increasing in mCRC patients. This means that many patients will require third line therapy. So, rechallenge treatment may be a good option as a third line therapy for selected patients in mCRC.

### Declaration of conflicting interests

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

### References

1. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-86.

2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
3. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
4. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-13.
5. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12.
6. Nielsen DL, Palshof JA, Larsen FO, Jensen BV, Pfeiffer P. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 2014;40:701-15.
7. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8.
8. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wildtype KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2240-7.
9. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1346-55.
10. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-75.
11. Tonini G, Imperatori M, Vincenzi B, Frezza AM, Santini D. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;18:32:92.





12. Maindrault-Goebel F, Tournigand C, André T, et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1210-4.
13. Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S. A phase II study of oxaliplatin reintroduction in patients pretreated with oxaliplatin and Irinotecan for advanced colorectal cancer (RE-OPEN study): reports of interim analysis [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30:580.
14. Kang BW, Kim TW, Lee JL, et al. Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX as third-line or later treatment in patients with metastatic colorectal cancer after failure of 5-fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin: a retrospective analysis. *Med Oncol* 2009;26:32-7.
15. Ishiguro M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. A Japanese post-marketing surveillance of cetuximab (Erbix(R)) in patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:287-94.
16. Jensen BV, Schou JV, Johannesen HH. Cetuximab every second week with irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer refractory to 5-FU, oxaliplatin, and irinotecan: KRAS mutation status and efficacy. *ASCO Meet Abstr* 2010;28:3573.
17. Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M, Iversen A, Vejlbø C, Jensen BV. Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Acta Oncol* 2007;46:697-701.
18. Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J, Qvortrup C, Yilmaz M, Jensen B. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2008;19:1141-5.
19. Sogabe S, Komatsu Y, Yuki S, et al. Retrospective cohort study on the safety and efficacy of bevacizumab with chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients: the HGCSG0801 study. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:490-7.
20. Geva R, Vecchione L, Tejpar S, Piessevaux H, Van Cutsem E, Prenen H. Bevacizumab plus chemotherapy as salvage treatment in chemorefractory patients with metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2013;6:53-8.
21. Sonoda H, Mekata E, Shimizu T, Endo Y, Tani T. Safety and efficacy of panitumumab therapy after metastatic colorectal cancer progression with cetuximab: experience at a single Japanese institution. *Oncol Lett* 2013;5:1331-4.
22. Michalaki V, Gennatas S, Gennatas C. Mitomycin C and UFT/leucovorin as salvage treatment in patients with advanced colorectal cancer. *J BUON* 2010;15:270-3.
23. Lee S, Kwon H-C, Kim S-H. Capecitabine monotherapy and the clinical significance of neutrophil-lymphocyte ratio versus platelet-lymphocyte ratio in patients with metastatic colorectal cancer. *ASCO Meet Abstr* 2012;30:660.

Corresponding Author: Ersin Özaslan, Department of Medical Oncology, Erciyes University Faculty of Medicine, 38039, Talas, Kayseri, Turkey  
E-mail: dr-ozaslan@hotmail.com

## Solunum yollarından izole edilen genişlemiş spektrumlu ve indüklenebilir beta-laktamaz üreten bakterilerin direnç oranları\*

*The resistance rates of extended and induced beta-lactamase-producing bacteria isolated from respiratory tract\**

Pınar Şen<sup>1</sup>, Erkan Yula<sup>2</sup>, Tuna Demirdal<sup>1</sup>, Selçuk Kaya<sup>2</sup>, Salih Atakan Nemli<sup>1</sup>, Mustafa Demirci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 12.11.2016

Kabul Tarihi: 15.02.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.265436

\*6. EKMUD Kongresi, 11-15 Mayıs 2016 tarihinde poster olarak sunulmuştur.

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada hastanemizde ayaktan ve yatarak takip edilmiş hastaların üst ve alt solunum yolu örneklerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve indüklenebilir beta-laktamaz (IBL) üreten bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi ve ampirik antibiyotik tedavisine yol göstermesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Temmuz 2013 ile Ağustos 2015 tarihleri arasındaki iki yıllık dönemde gönderilen solunum yolu örnekleri retrospektif olarak incelenmiş, antibiyotik duyarlılıkları konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix 100 otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) kullanılarak belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılığını belirlemede zon çapları 2010-2014 tarihleri arasında CLSI, 2015 yılında EUCAST kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Solunum yolu örneklerinden izole edilen 226 adet GSBL ve 73 adet IBL pozitif olmak üzere toplam 299 suş retrospektif olarak incelendi. GSBL üreten suşlar arasında en sık izole edilenler *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* iken IBL üreten suşların tümü *Pseudomonas aeruginosa* olarak bulundu. Trimetoprim-sulfametoksazol, hem GSBL hem de IBL üreten suşlarda en yüksek direnç oranına sahip antibiyotik olarak bulunurken, sefaperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam karşı direnç oranlarının da her iki grupta oldukça yüksek seyrettiği saptandı.

**Sonuç:** Beta-laktamaz üreten dirençli bakterilerin izolasyon oranlarındaki artış, kullanılabilecek ampirik antibiyotik seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır. Bu suşların diğer antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirlemek, özellikle ampirik tedavide uygun antibiyotiğin seçilerek tedavi başarısızlığının önüne geçmeyi sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** GSBL, IBL, antibiyotik direnci, solunum yolu enfeksiyonu

## Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to provide guidance on the empirical antibiotic treatment and determine antibiotic resistance rates of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) and inducible beta-lactamase (IBL) producing bacteria isolated from upper and lower respiratory specimens in the outpatients and hospitalized patients.

**Material and Method:** Respiratory specimens sent in a two-year period between August 2015 and July 2013 were evaluated retrospectively in Izmir Kâtip Celebi University Atatürk Education and Research Hospital Microbiology Laboratory. Identification and antimicrobial susceptibilities of the isolates were determined by conventional methods and BD Phoenix 100 (Becton-Dickinson, ABD) automated systems. Antibiotic susceptibilities were established by disk diffusion and were evaluated according to the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria in 2011-2014 and EUCAST criteria in 2015.

**Results:** A total of 299 strains isolated from respiratory samples, including 226 ESBL and 73 IBL positive strains were analyzed retrospectively. The most common ESBL-producing strains were found to be *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. All of IBL-positive strains were found to be *Pseudomonas aeruginosa*. ESBL and IBL positive strains were found in the highest resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. Cefoperazone-sulbactam and piperacillin-tazobactam resistance rates were found to be quite high in both groups.

**Conclusion:** Empirical antibiotic choices are quite restricted due to the increase in the rate of beta-lactamase-producing bacterial isolation. The treatment failure will be reduced with the appropriate use of empirical antibiotic treatment by determining the resistance ratio of these strains against other antibiotics.

**Keywords:** ESBL, IBL, antibiotic resistance, respiratory tract infection

## Giriş

Solunum yolu enfeksiyonları, ayaktan ya da yatarak izlenen hastalarda oldukça sık görülen önemli morbidite ve mortalite nedeni olan enfeksiyonlardandır [1]. Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan önemli patojenlerden Enterobacteriaceae ailesinde son yıllarda direnç oranlarında önemli artış olduğu dikkati çekmektedir. Direnç oranlarındaki bu artışın nedeni olarak, dirençli suşların klonal yayılımı ve konjugatif plazmid transferi ile diğer mikroorganizmalara direnç aktarabilmeleri gösterilmiştir [2,3].

Özellikle son yıllarda beta-laktam halkası içeren antibiyotik ve geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Buna bağlı olarak bu antibiyotiklere karşı direnç oranlarında ciddi artış söz konusudur [4]. Antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde pek çok mekanizma rol oynamaktadır. Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençte en yaygın mekanizma beta-laktamaz enzimleridir. Bu enzimler kromozom, transpozon ya da plazmidlerce üretilirler ve beta-laktam antibiyotiklerdeki amid bağlarını parçalayarak bu grup antibiyotikleri etkisiz hale getirirler

[5]. Beta-laktamaz üretimi özellikle Enterobacteriaceae ailesine ait türler ve *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* spp. gibi fermentasyon yapmayan bakteriler başta olmak üzere birçok Gram negatif bakteride görülmekte olup genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve indüklenebilir beta-laktamaz (IBL) direnci bu mekanizmalar arasında önemli yer tutmaktadır [6]. Beta-laktamazlar, bakteri türüne göre değişkenlik göstererek indüklenebilir ya da yapısal olabilmektedir. *Klebsiella* suşlarının çoğu yapısal sınıf A enzime sahipken, *Pseudomonas* suşları indüklenebilir sınıf C enzimi üretmektedir [7,8]. GSBL ve IBL sentezleyen bakteriler monobaktam (aztreonam), geniş spektrumlu sefalosporinler ve beta-laktamaz inhibitörlerine dirençliyen karbapenemlere duyarlıdır [9]. GSBL ve IBL üreten suşların izolasyon oranlarının gittikçe artması ampirik antibiyotik seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır [10].

Bu çalışmada, hastanemizde ayaktan ya da yatarak takip edilmiş hastaların üst ve alt solunum yolu örneklerinden izole edilen GSBL ve IBL üreten bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi ve ampirik antibiyotik tedavisine yol göstermesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Temmuz 2013 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında polikliniklere ayakta başvuran ve servislerde yatarak izlenen hastalardan gönderilen balgam ve trakeal aspirasyon sıvısı örneklerinden izole edilen toplam 299 adet (226 adet GSBL ve 73 adet IBL pozitif) suş retrospektif olarak incelendi. Her hasta için tek bir örnek değerlendirmeye alınmış olup tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakıldı. Gönderilen solunum yolu örneklerinden mikroskopik değerlendirme için preparat hazırlanarak Gram boyama ile örneğin kalitesi ve hakim mikroorganizmalar araştırıldı. Klinik örnekler %5 koyun kanlı agara ve EMB (Eozin Metilen Mavis) agara ekildi. Etüvde 18-24 saat boyunca 35-37°C'de inkübe edilen plaklarda üreyen bakteriler koloni morfolojisi ve Gram boyama özelliklerine göre belirlenerek etken bakterilerin identifikasyonu yapıldı. Kantitatif kültür yapılan trakeal aspirat kültürlerinde  $10^5$  cfu/ml üreme saptandığında plaklar değerlendirmeye alındı. Aerobik kültür sonucu üreyen kolonilerden suş tanımlama ve antibiyogram profili agar disk difüzyon yöntemi ve BD Phoenix™ Automated Microbiology System (Becton-Dickinson, ABD) cihazı kullanılarak belirlendi. Disk difüzyon yöntemi Mueller-Hinton agar besiyeri kullanılarak yapıldı. Mueller-Hinton agar besiyerine 0,5 McFarland bulanıklıkta hazırlanan bakteri süspansiyonu eküvyonla inoküle edilerek antibiyotik duyarlılıkları 2011-2014 yılları arasında CLSI, 2015 yılında EUCAST önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. Antibiyotik duyarlılık sonuçları duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak belirlendi. Balgam ve trakeal aspirat kültürlerinde üreyen suşlarda GSBL varlığı için çift disk sinerji testi kullanıldı. Mueller Hinton Agar besiyeri üzerine merkezde amoksisilin-klavulanik asit (AMC, 20/10 µg) olmak üzere çevresine disk merkezleri arası uzaklık 25 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ, 10 µg), seftriakson (CRO, 30 µg), sefotaksim (CTX, 5 µg) ve aztreonam (ATM, 30 µg) diskleri yerleştirildi. Plakların 35-37 °C'de 18-24 saatlik inkübasyonundan sonra CAZ, CRO, CTX ve ATM diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskinin doğru  $\geq 5$  cm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin varlığı ile GSBL üre-timinin olduğuna karar verildi. IBL taraması üçüncü kuşak sefalosporinin duyarlılık zonunda, indükleyici olarak kullanılan sefoksitine bakan yüzünde küntleşme saptanmasına göre yapıldı.

## Bulgular

Çalışmamıza 226 adet GSBL ve 73 adet IBL pozitif olmak üzere toplam 299 adet suş dahil edilmiştir. GSBL ve IBL üreten suşların izole edildikleri örneklerin alındığı hastaların cinsiyet, anatomik bölge ve başvurdukları kliniklerin dağılımları Tablo 1'de belirtilmiştir. GSBL üreten suşlar izole edilme sıklıklarına göre sırayla *Klebsiella pneumoniae* (122/226), *Escherichia coli* (88/226), *Klebsiella oxytoca* (8/226), *Proteus mirabilis* (2/226), *Citrobacter* spp. (2/226), *Enterobacter cloacae* (1/226), *Cedecea lapagei* (1/226), *Escherichia harmani* (1/226), *Serratia fonticola* (1/226) iken IBL üreten suşların tümü *Pseudomonas aeruginosa* (73/73) olarak saptandı. Beta-laktam antibiyotikler, monobaktam ve sefalosporinler hariç en yüksek direnç oranları görülen antibiyotikler GSBL üreten suşlarda kinolonlar (siprofloksasine %76,8 ve levofloksasine %73,7), nitrofurantoin (%71,4) ve trimetoprim sulfametoksazol (%70) iken IBL üreten suşlarda trimetoprim sulfametoksazol (%100), nitrofurantoin (%100), sefaperazon sulbaktam (%92,8) ve piperasilin tazobaktam (%81,5) şeklindeydi. GSBL üreten suşlarda en etkili bulunan antibiyotiklerde direnç oranları fosfomisin (%0), kolistin (%12,3) ve amikasin (%14,6) iken IBL üreten suşlarda ise direnç oranları kinolonlar (moksifloksasin %0, levofloksasine %11,3, siprofloksasin %12,2), aminoglikozidler (amikasin %2,8, tobramisin %5,1) ve kolistin (%11,1) olarak belirlendi. GSBL ve IBL üreten suşların antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Suşların izole edildikleri örneklerin alındığı hastaların cinsiyet, anatomik bölge ve başvurdukları kliniklerin dağılımları

	ESBL (n)	IBL (n)
Cinsiyet		
Erkek	158	45
Kadın	68	28
TOPLAM	226	73
Örnek		
Trakeal aspirat kültürü	106	42
Balgam kültürü	120	31
TOPLAM	226	73
Klinik		
Poliklinik	12	2
Servis	121	33
Yoğun bakım	93	38
TOPLAM	226	73

**Tablo 2.** GSBL ve IBL üreten suşlarda duyarlılık sayıları ve direnç yüzdesi

ANTİBİYOTİK	GSBL				IBL			
	Duyarlı (n)	Dirençli (n)	Yüzde (%)	Toplam (n)	Duyarlı (n)	Dirençli (n)	Yüzde (%)	Toplam (n)
Meropenem	133	73	34,9	209	52	11	17,2	64
İmipenem	141	60	27,6	217	62	10	13,7	73
Ertapenem	88	83	47,4	175	1	2	66,6	3
Pip.taz.	72	117	58,8	199	12	53	81,5	65
Sefoperazon	-	-	-	-	4	52	92,8	56
Sefazolin	4	136	97,1	140	-	-	-	-
Sefuroksim	5	179	96,2	186	1	5	83,3	6
Sefksim	1	25	96,1	26	-	2	100,0	2
Seftriakson	2	204	99,0	206	-	4	100,0	4
Seftazidim	5	200	93,0	215	9	61	87,1	70
Sefepim	23	175	86,2	203	49	21	29,6	71
Ampisilin	5	87	91,5	95	-	8	100,0	8
Amoks.klav.	17	145	85,8	169	-	8	100,0	-
Siprofloksasin	39	136	76,8	177	42	6	12,2	49
Levofloksasin	35	118	73,7	160	54	7	11,3	62
Aztreonam	6	202	96,2	210	1	68	97,1	70
Amikasin	172	30	14,6	205	68	2	2,8	70
Netilmisin	59	30	32,6	92	35	3	7,9	38
Tobramisin	-	-	-	-	37	2	5,1	39
Gentamisin	83	104	55,3	188	39	24	38,1	63
Tigesiklin	87	41	29,1	141	1	1	50,0	2
Kolistin	50	7	12,3	57	9	1	10,0	10
TMP-SMX	53	124	70,0	177	-	3	100,0	3
Nitrofurantoin	2	5	71,4	7	-	2	100,0	2
Fosfomisin	7	-	0	7	1	1	50,0	2

\*Pip-tazo: Piperasilin-tazobaktam, \*\*AMC: Amoksisilin-klavulonat, \*\*\*TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

## Tartışma

Son yıllarda antibiyotik kullanımının artışıyla ortaya çıkan direnç oranlarındaki hızlı yükselme endişe verici boyutlara ulaşmaktadır. Özellikle beta-laktam antibiyotiklerin ve sefalosporinlerin ampirik tedavide sık tercih edilmesi, beta-laktamaz üreten suşların artmasına ve tedavi yanıtınlığına neden olmaktadır. Ülkemizde olduğu gibi Meksika, İspanya ve Güney Amerika'da da diğer ülkelere göre daha yüksek direnç prevalans oranları görülmeye başlandığı bildirilmektedir [11]. MYSTIC çalışmasının 2007 verilerine göre E. coli suşlarının %15.3'ü, K. pneumoniae suşlarının %40.5'i GSBL üretmektedir [12]. Ülkemizde HITIT-2 sürveyans çalışmasında 13 merkezin verileri incelenmiş,

hastanede yatarak izlenen hastalardan izole edilen GSBL üreten E. coli oranı %42 ve K. pneumoniae oranı %41,4 olarak bulunmuştur [13]. GSBL ve IBL üreten suşlarla gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranları artmaktadır [14]. Bu nedenle her bölgenin antimikrobiyal duyarlılık oranlarını düzenli olarak izlemesi, tedavi başarısı açısından oldukça önemli bir faktördür.

GSBL ve IBL üreten suşların en fazla izole edildikleri klinik örneklerin solunum yolu ve doku örnekleri olduğu belirtilmektedir [14]. Solunum yolu enfeksiyonlarının polikliniğe ayaktan başvuran hastalarda en sık başvuru nedenleri arasında yer alması, hastanede yatarak izlenen özellikle yoğun bakım hastalarının solunum yolu enfeksiyonu

açısından artmış risk grubu içinde bulunmaları nedeniyle bu grup hastalarda ampirik tedaviyi belirleme açısından beta-laktamaz dirençli suşların önemi daha da artmaktadır.

Beta-laktamaz üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlara bağlı olarak hastanede kalış süresinde, tedavi giderlerinde, mortalite oranının artışında ve klinik-mikrobiyolojik cevapta azalma daha sık görülmektedir. GSBL üreten suşlara bağlı enfeksiyonlarda kullanılabilecek antibiyotikler beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri, kinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemlerdir. Ancak beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlarla özellikle IBL üreten *P. aeruginosa* suşlarında tedavi başarısızlığının sık yaşandığı ve mortalite oranlarının oldukça yüksek seyrettiği bildirilmektedir [14]. Bu nedenle hem GSBL-IBL üretimi olan bakterilerle enfeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlarda tedavide beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları ön planda tercih edilmemektedir [10,13]. Hem GSBL hem IBL üreten etkenlerin tedavisinde karbapenemler ilk tercih antibiyotiklerdir ancak son yıllarda özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapeneme dirençli Enterobacteriaceae ailesi üyeleri ve *P. aeruginosa* suşlarının bildirilmesi önemli bir sorundur.

Hastane kökenli enfeksiyonlarda artmış GSBL ve IBL üretimi riski nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanımında artış söz konusudur [15]. Tedavide sık kullanımlarına bağlı olarak karbapenemlere karşı direnç gelişimi ortaya çıkmaktadır. Karaaslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GSBL üreten 77 suş direnç profili açısından incelenmiş, tüm suşların karbapenemlere duyarlı oldukları saptanmıştır [16]. Güler ve ark. [17] çalışmalarında karbapenemler en etkili antibiyotik olarak saptanmış olup IBL pozitif *Pseudomonas* türlerinde imipeneme duyarlılık %95, GSBL pozitif bakterilerde imipeneme duyarlılık %88-99 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda imipenem ve meropenem direnç sırayla GSBL üreten bakterilerde %27,6 ve %34,9, IBL üreten bakterilerde %13,7 ve %17,2 olarak saptanmıştır. Hastanemizde dirençli mikroorganizma sıklığının fazla oluşu nedeniyle ampirik tedavide karbapenemlerin görece sık kullanılmasının yüksek direnç oranlarına neden olduğu düşünülmüştür.

Ertapenem grup 1 karbapenem sınıfından son zamanlarda kullanımı artmış antibiyotiklerdendir. GSBL üreten mikroorganizmalara karşı düşük minimum inhibitör konsantrasyona (MİK) sahip olup tedavide ilk tercih edilecek antibiyotik olsa da nonfermentatif olan *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* gibi bakterilere karşı etkinliği yeterli değildir [18]. Behera ve ark. [19] yaptığı çalışmada GSBL üreten Enterobacteriaceae suşlarında ertapeneme duyarlılık %93 (191/205) olarak belirlenmiştir. GSBL üreten Enterobacteriaceae suşlarında yapılan diğer bir çalışmada 261 suş incelenmiş, bu suşlarda %9,5 oranında ertapenem direnci saptanmıştır [20]. Elde ettiğimiz GSBL pozitif suşlarda ertapenem direnci %47,4 olarak bulunmuş olup literatürde bildirilen oranlardan oldukça yüksektir. Hastanemizde GSBL üreten mikroorganizmaların izolasyon sıklığının fazla oluşunun ana nedenlerinden birinin ampirik tedavide ertapenemin ön planda tercih edilmesi olduğu düşünülmüştür.

Kinolonlar beta-laktamaz üreten bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda etkili ajanlardır. Ancak bu suşlarda beta-laktamaz üretmeyen bakterilere kıyasla artmış kinolon direnci söz konusudur. İspanya'da yapılan bir çalışmada GSBL üreten suşlarda florokinolon direnci %85,3 olarak saptanmıştır [21]. Polonya'da farklı klinik örneklerden izole edilmiş *P. aeruginosa* suşlarında yapılmış olan bir çalışmada ise izole edilmiş suşlarda %96,2 oranında IBL üretimi saptanmış, bu suşlarda siprofloksasin direnci %48,5 olarak bildirilmiştir [22]. Ülkemizden yapılan çalışmalar incelendiğinde Yılmaz ve arkadaşları GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında siprofloksasin direnç oranlarını sırayla %86 ve %64 olarak bulmuştur [23]. Diğer bir çalışmada [24] siprofloksasine karşı direnç oranı GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında %10 ve *E.coli* suşlarında %18 iken, GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarında %20 ve *E. coli* suşlarında %85 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda GSBL üreten suşlarda siprofloksasin direnci %76,8 iken IBL üreten suşlarda %12,2 olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz direnç oranları nedeniyle bölgemizde izlenen yüksek riskli hastalara ampirik tedavide florokinolonların uygulanmasının uygun olmayacağını söyleyebiliriz.

GSBL ve IBL üreten bakteriler plazmid aracılığı ile sıklıkla aminoglikozidlere de direnç kazanmaktadır. Bu nedenle tedavi başarısızlığını önlemek açısından aminoglikozidlerin tek başına kullanımlarından ziyade diğer antibiyotiklerle birlikte kullanımı önerilmektedir [25]. Ampirik beta-laktam antibiyotik kullanımı sırasında kültürde GSBL/IBL üreten bakteri izole edildiğinde mevcut antibiyotiğin bir aminoglikozid ile birlikte kullanılması ya da öncelikli olarak karbapenemlere geçiş yapılması önerilmektedir [26]. Çalışmamızda aminoglikozidlerden amikasinine karşı direnç oranının oldukça düşük bulunması nedeniyle kombinasyon tedavisi tercih edilecekse bu aminoglikozidin ön planda tercih edilebileceğini ifade edebiliriz. Tedavi başarısızlığı riski nedeniyle özellikle riskli hastalarda karbapenem kullanımının daha faydalı olacağını öngörmekteyiz.

Son yıllarda giderek artmakta olduğu bildirilen beta-laktamaz üreten dirençli bakterilerin izolasyon oranlarındaki artış, kullanılabilir ampirik antibiyotik seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır. Bu suşların diğer antibiyotiklere karşı direnç oranlarını düzenli olarak izlemek, özellikle ampirik tedavide uygun antibiyotiğin seçilemesini sağlayarak tedavide başarısızlık oranlarını azaltacaktır.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Gazi H, Ecemiş T, Kurutepe S, Gürsev N, Sürücüoğlu S. Hastanede yatan hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerde antimikrobiyal direnç. *Klinik Derg* 2011;24:112-5.
2. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA. The continuing challenge of ESBLs, *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:459-69.
3. Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T, et al. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella* spp. suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı. *Ankem Derg* 2010;24:34-41.

4. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis* 2015 Aug;37:129-34.
5. Kandemir O, Ersöz G, Şahin E, Kaya A. Hastanede yatarak tedavi gören hastalardan soyutlanan Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve indüklenebilir kromozomal beta-laktamaz sıklığı, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32:207-11.
6. Deveci O, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Derg* 2010;1:182-6.
7. Özyurt M, Haznedaroğlu T, Baylan O, Hoşbul T, Ardiç N, Bektöre B. Antibiotic resistance in pseudomonas strains isolated from hospitalized patients. *Ankem Derg* 2010;24:124-9.
8. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
9. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin anti-biyotik direnci. *Ankem Derg* 2004;18:1-4.
10. Öztürk CE, Türkmen Albayrak H, Altınöz A, Ankaralı H. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında anti-biyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları. *Ankem Derg* 2010; 24:117-23.
11. Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner H. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:83-90.
12. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, et al. Turkish MYSTIC Study Group Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program *J Chemother* 2007 Dec;19:650-7.
13. Gür D, Gülay Z. Hitit 2 Sürveyans Çalışma Grubu Gram negatif hastane izolatlarında antibiyotiklere direnç- Hitit-2 sürveyans çalışmasının sonuçları (2007) [p05-15] In: 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. Antalya 2009: 196.
14. Uyanık M H, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. ESBL Production and susceptibility to various antibiotics including ertapenem in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from blood cultures. *Ankem Derg* 2010;24:86-91.

15. Erdem I, Ozgultekin A, Sengoz Inan A, et al. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul, Turkey (2004–2006). *Jpn J Infect Dis* 2008;61:339–42.
16. Karaaslan A, Kadayıfci EK, Atici S, et al. The clinical efficacy and safety of ertapenem for the treatment of complicated urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Int J Nephrol* 2015;2015:595840.
17. Güler Ö, Aktaş O, Uslu H. Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması. *Ankem Derg* 2008;22:72-80.
18. Fong JJ, Rosé L, Radigan EA. Clinical outcomes with ertapenem as a first-line treatment option of infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 2012 Mar;46:347-52.
19. Behera B, Mathur P, Das A, Kapil A. Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary care centre in India. *Singapore Med J* 2009 Jun;50:628-32.
20. Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Apr;56:2173-7.
21. Medina-Polo J, Arrébola-Pajares A, Pérez-Cadavid S, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a urology ward: epidemiology, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns. *Urol Int* 2015 Nov;95:288-92.
22. Sacha PT, Jakoniuk P, Wiczorek P, Zalewska M, Leszczyńska K. [Antibiotic susceptibility and occurrence of ESBL in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from different clinical specimens]. *Med Dosw Mikrobiol* 2004;56:263-73.
23. Yılmaz N, Ağuş N, Köse Ş, Yurtsever SG, Öner Ö. Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009;39:80-4.
24. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı. *Ankem Derg* 2008;22:175-82.
25. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000 Sep;6:460-3.
26. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012 Dec;67:2793-803.

Sorumlu Yazar: Pınar Şen, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

E-mail: pinarozdemirsens@gmail.com



## Prophylactic midazolam for prevention of post-operative nausea and vomiting following adenoidectomy or adenotonsillectomy

### *Adenotonsillektomi sonrasında gelişen postoperatif bulantı kusmayı önlemede profilaktik midazolam kullanımı*

Ayça Tuba Dumanlı Özcan<sup>1</sup>, Erdal Özcan<sup>2</sup>, Ebru Çanakçı<sup>3</sup>, Korhan Kılıç<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Bölümü, Ankara, Türkiye.

<sup>3</sup>Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Bölümü, Ordu, Türkiye

<sup>4</sup>Palandöken Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, Erzurum, Türkiye

Geliş Tarihi:12.11.2016

Kabul Tarihi:15.02.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.279714

### Abstract

**Aim:** Postoperative nausea and vomiting (PONV) is a common complication after tonsillectomy. Midazolam is known to decrease postsurgical vomiting. In this study, we investigate the effect of intramuscular Midazolam on postoperative nausea vomiting in children undergoing adenoidectomy or adenotonsillectomy.

**Material and Method:** In a randomized double-blind study, we evaluated 66 healthy children, aged 5–12 years, who underwent adenoidectomy with or without tonsillectomy. Afterwards, anesthesia was induced by inhalation of sevoflurane, rocuronium bromide 0.6 mg kg<sup>-1</sup>, and fentanyl 1 µg kg<sup>-1</sup>, and anesthesia was maintained by sevoflurane for all patients. Patients were administered subcutaneous morphine 0.1 mg kg<sup>-1</sup> for postoperative analgesia. Patient's in-Group II were administered intramuscular midazolam 0.1 mg kg<sup>-1</sup>. The incidence of nausea/vomiting and antiemetic requirement 0-4 h and 4-24 h post surgery was recorded. Data for postoperative vomiting were grouped into the following time periods: 0-4 and 4-24 h. Data were analyzed using a Student's t-test and chi-squared analysis.

**Results:** No statistically significant difference was found between groups in 0-4, and 4-24 hours in terms of median VAS levels (p=0,883 and p=0,881). Although Group II had lower incidence of nausea both in 0-4 and 4-24 hours compared to Group I, there was no statistically significant difference between the groups (p=0,618 and p=0,28). There was no statistically significant difference between the groups in 0-4, and 4-24 hours in terms of median nausea VAS levels (p=0,597 and p=0,982). There was also no statistically significant difference between the groups in terms of rates of additional analgesic requirement in 24 hours, and median additional analgesic number (p=0,197 and p=0,865). Antiemetic requirement rates in 24 hours in Group II were lower at a statistically significant rate compared to Group I (p=0,027). Yet, there was no statistically significant difference between the groups in terms of median antiemetic number in 24 hours (p=0,070).

**Conclusion:** For children undergoing tonsillectomy, intraoperative midazolam treatment does not provide a prophylaxis against postoperative vomiting.

**Keywords:** Nausea, vomiting, adenotonsillectomy, midazolam

## Öz

**Amaç:** Postoperatif bulantı kusma tonsillektomi sonrası en yaygın komplikasyondur. Biz de çalışmamızda adenotonsillektomi veya adenoidektomi olan çocuklarda intramuskuler midazolamın postoperatif bulantı kusmaya proflaktik etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 5-12 yaş arasında sağlıklı adenotonsillektomi veya sadece adenoidektomi olacak 66 çocuk randomize ve çift kör olarak çalışmaya dahil edildi. Sevofluran inhalasyonunu, 0,6 mg/kg-1 rokuronyum bromid ve 1µg/kg-1 fentanil ile anestezi induksiyonunu takiben tüm olgularda idame sevofluran inhalasyon anestezisi ile sağlandı. Tüm hastalara subkutanöz morfin 0.1 mg/kg-1 postoperatif analjezi amaçlı uygulandı. Grup II'de yer alan hastalara aynı standart anestezi protokolü yanında im midazolam 0.1 mg/kg-1 entübasyon sonrası uygulandı. Postoperatif kusma verileri 0-4 ve 4-24. saat periotlarında gruplandırıldı. Veriler Student t-testi ve Chi-square testi ile analiz edildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında 0-2 ve 2-24. saatlerde medyan VAS düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,883$  ve  $p=0,881$ ). Gruplar arasında 24 saatte ek analjezik gereksinim oranları ve medyan ek analjezik sayısı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,197$  ve  $p=0,865$ ). Grup I'e göre Grup II'de 24 saat antiemetik gereksinim oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,027$ ).

**Sonuç:** Adenotonsillektomi olacak çocuklarda intraoperative sadece midazolam tedavisinin postoperatif kusmaya karşı korucu olamadığı düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Bulantı, kusma, adenotonsillektomi, midazolam

## Introduction

Tonsillectomy is one of the most common surgical procedures performed in children, and postoperative nausea and vomiting (PONV) is a common and unpleasant complication associated with tonsillectomy [1,2].

Common complications following tonsillectomy include pain, vomiting, airway obstruction, and hypoventilation [3] although postoperative vomiting is the most common side effect [4]. Patient age, surgical procedure, anesthetic protocol, dehydration, and postoperative bleeding are all associated with the incidence of postsurgical vomiting [5]. Nausea/vomiting following tonsillectomy is common; however, it is crucial because it can increase the risk of bleeding due to elevated venous pressure in the tonsil bed after tonsillectomy [6]. Furthermore, POV is one of the most common causes of delayed discharge or overnight admission in outpatient-scheduled tonsillectomy [7]. For this reason, anesthesiologists are hoping to identify novel drugs and/or techniques that minimize PONV.

Performing a minimum of two antiemetic interventions has been suggested to be the standard practice for children undergoing tonsillectomy [8], although in many institutions, including ours, costs restrict implementation of

this recommendation. Furthermore, it has been suggested to introduce 3–5 interventions in patients who have moderate to high PONV risk, including 2–3 antiemetics, administration of intraoperative fluids, and using total intravenous anesthesia [6].

In our practice, we routinely use single therapy with Metoclopramide (0.15 mg/kg-1) during induction of anesthesia for POV prophylaxis. We use this regimen, as it is less costly than 5-HT3 antagonists.

Because of the side effects and disadvantages of other antiemetic agents, midazolam is used at our clinic since it is readily available. Midazolam decreases nausea and vomiting compared to placebo, and is used for the prophylactic treatment of postoperative nausea/vomiting. Midazolam 2 mg, when administered 30 minutes before the end of surgery, was as effective against PONV as ondansetron 4 mg [9]. combined administration of haloperidol 2 mg plus midazolam 2 mg significantly reduced PONV better than using each drug alone in patients who underwent middle ear surgery under general anesthesia [10]. Midazolam and morphine are administered IV. PCA, and the treatment application are reported [11]. Huh et al. administered midazolam 0.4 mg and morphine

1 mg in combination, and reported that the incidence of nausea/vomiting was lower in such subjects than those who only received morphine [12].

To date, no study has explored the efficacy of intramuscular doses of midazolam intraoperatively for prevention of POV in either pediatric or tonsillectomy surgical populations. The purpose of this prospective randomized, and double blind study was to assess the ability of an intraoperative intramuscular Midazolam, in combination with morphine, to reduce POV in children undergoing tonsillectomy.

### Material and Method

The Ethics Committee, Erzurum Regional Training and Research Hospital approved all procedures. Sixty-six children, aged 5–12 years, were enrolled in this study. Verbal and written informed consent was received from the patients' parents. The parents of these children enrolled for the study were given verbal and written information about the study, and their written consent was obtained. The patients and parents were made aware of the two different study groups, but were not told in which group the child would be included. All subjects had an ASA physical status of II, or I and were to undergo tonsillectomy or adenotonsillectomy. The study was designed as a randomized, patient–parent, and investigator-blinded study. Only the anesthesiologist was aware of the treatment group. Children with systemic disease or who received antiemetic, antihistamine, or steroid treatment within 24 h prior to the surgery or had an allergy to any of the study drugs were excluded from the study. Solid foods were permitted 6 h and clear fluids were permitted 3 h before the scheduled surgery.

Patients in Group 1 were administered our hospital's standard anesthetic protocol: inhalation induction via sevoflurane intravenous cannulation, intubation under rocuronium bromide 0.6 mg kg<sup>-1</sup>, and Fentanyl 1 µg kg<sup>-1</sup>, and maintenance with sevoflurane and nitrous oxide. After the intubation all patients received subcutaneous morphine 0,1 mg kg<sup>-1</sup> for postoperative analgesia. Patients in Group II were administered the same standard anesthetic protocol plus im. Midazolam 0.1 mg kg<sup>-1</sup> after the intubation. Intravenous fluid (Ringer's lactate) management was standard, and included intraoperative fluid maintenance and the replacement of fluid deficits in cases with

insufficient oral fluid intake. The children subsequently received 1500 ml/m<sup>2</sup> 24 h until they could orally ingest sufficient fluids. Gastric aspiration was performed before cutting anesthetic gases. Extubation was performed via administration of Neostigmine 60 µg kg<sup>-1</sup> and Atropine 20 µg/kg<sup>-1</sup> in patients with spontaneous breathing.

Patients were randomly assigned to one of the two groups using a sealed envelope technique before anesthesia induction. Patients in Group II (n=33) received 0,1 mg/kg-1 Midazolam after intubation.

Nurses and the doctor of the Department of Otolaryngology, who were blinded to group assignment, recorded Nausea/vomiting in patients during the postoperative service; according to postoperative 0-4 h and 4-24 h. Retching was recorded as vomiting. Reports of vomiting were obtained by interviewing the parent and child. Data for POV were grouped into the following time periods: 0-4 and 4-24 h. When retching or vomiting occurred more than twice in 30 min, intravenous Metoclopramide 0.15 mg/kg-1 was administered for Acute antiemetic rescue. Patients that were able to receive medicines orally were administered Paracetamol 20 mg/kg-1 for pain. The first dose was administered iv.in the operating room. The patients with nausea/vomiting were administered IV before oral intake. Patient gender, age, weight, duration of surgery, duration of anesthesia, vomiting, and antiemetic and analgesic requirements were recorded.

### Sample Size Calculations

It was envisaged to include at least 33 subjects in each group in order to test the statistical significance of a minimum 30% of difference between the groups in terms of nausea incidence at a significance level of 5% and power level of 80%. The information about the difference of 30% was obtained from both the study and our clinical experience. Sample size calculations were conducted through G\*Power 3.0.10 package software.

### Statistical Analysis

The analysis of the data was conducted through SPSS for Windows 17.0 package software. Kolmogorov Smirnov's test was used to investigate whether discrete numerical variables are distributed close to a normal distribution. Descriptive statistics were indicated as median (minimum-maximum) for discrete numerical variables, and nominal

variables were indicated as the number of subjects and (%). The significance of the difference between the groups in terms of median values was examined through Mann Whitney U test. The nominal variables were assessed through Chi-square or Fisher's exact probability test. Results were considered statistically significant for  $p < 0.05$ .

## Results

The study included 66 patients. There was no statistically significant difference between the groups in terms of median age, gender distribution, median body weight, duration of operation, anesthetic duration, and the distribution of operation types ( $p > 0.05$ ) (Table 1).

There was no statistically significant difference between the groups in terms of median VAS levels in 0-4 and 4-24 hours ( $p = 0.883$  and  $p = 0.881$ ). Although Group II had lower incidence of nausea both in 0-4 and 4-24 hours compared to Group I, there was no statistically significant difference between the groups ( $p = 0.618$  and  $p = 0.284$ ). There was no statistically significant difference between the groups in 0-4, and 4-24 hours in terms of median nausea VAS levels ( $p = 0.597$  and  $p = 0.982$ ). There was also no statistically significant difference between the groups in terms of rates of additional analgesic requirement in 24 hours, and median additional analgesic number ( $p = 0.197$  and  $p = 0.865$ ). Antiemetic requirement rates in 24 hours in Group II were lower at a statistically significant rate compared to Group I ( $p = 0.027$ ). Yet, there was no statistically significant difference between the groups in terms of median antiemetic number in 24 hours ( $p = 0.070$ ) (Table 2).

**Table 1:** Demographic and clinical features of the subjects by groups

Variables	Group I (n=33)	Group II (n=33)	P value
Age (years)	6 (2-12)	6 (3-11)	0,679†
Gender			0,196‡
Male	24 (%72,7)	19 (%57,6)	
Female	9 (%27,3)	14 (%42,4)	
Body weight (kg)	20 (10-46)	20 (10-40)	0,937†
Duration of operation (mins)	25 (10-35)	25 (15-45)	0,218†
Duration of anesthesia (mins)	30 (15-45)	30 (20-50)	0,257†
Type of operation			0,447‡
A	11 (%33,3)	14 (%42,4)	
AT	22 (%66,7)	19 (%57,6)	

† Mann Whitney U test, ‡ Chi-square test.

**Table 2.** Clinical findings of the subjects by groups

Variables	Group I (n=33)	Group II (n=33)	P value
Nausea VAS			
0-4 Hours	1 (1-7)	1 (1-7)	0,597†
4-24 Hours	1 (1-7)	1 (1-7)	0,982†
Nausea presence			
0-4 Hours	16 (48,5%)	14 (42,4%)	0,621‡
4-24 Hours	12 (36,4%)	12 (36,4%)	>0,999¶
Nausea severity			
0-4 Hours			
None	17 (51,5%)	19 (57,6%)	0,621‡
Mild	12 (36,4%)	11 (33,3%)	0,796‡
Moderate	4 (12,1%)	3 (9,1%)	>0,999¶
4-24 Hours			
None	21 (63,6%)	21 (63,6%)	>0,999¶
Mild	9 (27,3%)	6 (18,2%)	0,378‡
Moderate	3 (9,1%)	6 (18,2%)	0,475¶
Vomiting presence			
0-4 Hours	4 (12,1%)	3 (9,1%)	>0,999¶
4-24 Hours	3 (9,1%)	5 (15,2%)	0,708¶
24 Hours antiemetic			
Requirement rates	28 (84,8%)	20 (60,6%)	0,027‡
Median antiemetic numbers	1 (0-2)	1 (0-2)	0,070†

## Discussion

In the present study, Midazolam 100 microgram  $kg^{-1}$  was administered intramuscularly, and postoperative nausea/vomiting was evaluated. More patients in Group I had nausea/vomiting than in Group II; however, the difference was not significant. In Group II, there was not a significant difference in the incidence of nausea/vomiting between 0-4 h and 4-24 h postoperatively. There was no statistically significant difference between the groups in terms of median VAS levels in 0-4 and 4-24 hours ( $p = 0.883$  and  $p = 0.881$ ). While Group II had lower incidence of nausea both in 0-4, and 4-24 hours in comparison to Group I, there was no statistically significant difference between the groups ( $p = 0.618$  and  $p = 0.284$ ). The incidence of nausea/vomiting in the present study was 48.5% in Group 1, and 42.4% Group II.

Because of the side effects and disadvantages of other antiemetic agents, midazolam is used at our clinic since it is readily available. Midazolam decreases nausea and vomiting compared to placebo, and is used for the prophylactic treatment of postoperative nausea/vomiting. Gan et al. [9] used 2 mg midazolam 30 minutes before the

end of surgery, and this protocol was as effective against PONV as ondansetron 4 mg [9]. The post-tonsillectomy PONV incidence may reach high values up to 50-80% [12]. Bolton C M et al. [13] report the incidence of postoperative nausea and vomiting as higher than 70% in the cases of absence of prophylaxis. Erk et al. [14] administered ketamine and midazolam to pediatric patients undergoing adenotonsillectomy operation, and reported that the incidence of nausea/vomiting was 67.9% in the patients that received ketamine only, versus 32.1% in the patients that received ketamine and midazolam.

Midazolam is a water-soluble benzodiazepine that is metabolized quickly because of its imidazole ring, amnesic property of which is at the forefront [15]. Midazolam dose of 50-75 microgram/kg has been recommended for prophylactic antiemetic use [16]. Another study reported that 75 microgram/kg of midazolam injected into patients who had undergone thyroidectomy was as effective as 4 mg of ondansetron in preventing PONV, without creating any delay in the recovery time [17]. Doses used in the present study were, however, lower than those recommended for sedation, and the antiemetic effect of midazolam has already been shown to last longer than the effects of sedation [18]. It was reported that midazolam administered 30 minutes before the end of surgery was more effective in decreasing the incidence of PONV than midazolam given 15 minutes before induction of anesthesia [19]. Therefore, 100 microgram of midazolam was administered immediately after the induction.

In contrast to other parenteral formulations of benzodiazepines, intramuscular midazolam is rapidly absorbed; with peak serum concentrations achieved at  $17.5 \pm 6.5$  to  $25 \pm 23$  min [20]. The postulated antiemetic mechanism of midazolam includes glycine mimetic inhibitory effects, adenosinergic effects, and inhibition of dopamine release [21]. Midazolam may also affect striatal dopamine release, and the anesthetic actions of midazolam are partially related to inhibition of dopamine neuron A1 activity [22].

It is reported that midazolam reduces nausea/vomiting by decreasing the release of dopamine in the chemoreceptor trigger zone and it reuptakes the adenosine. Midazolam moderates adenosine-mediated dopamine synthesis in the chemoreceptor trigger zone, in addition to its postsynaptic

effects. It prevents 5HT<sub>3</sub> release and dopaminergic neuronal activity by adhering to aminobutyric acid receptors [23]. However, intraoperative opioids are known to be a risk factor for postoperative nausea/vomiting. In another study [24], midazolam and remifentanyl were administered in combination, and though not significantly different, the incidence of nausea/vomiting in the group administered only midazolam was a little lower than the one in the group that received midazolam and remifentanyl. The similarity between the findings in both groups was attributed to the interaction of the 2 drug groups in the chemoreceptor trigger zone. In the present study, morphine was combined with midazolam. In spite of being not significantly different, the use of morphine combined with intramuscular midazolam was associated with a lower incidence of nausea/vomiting than the use of morphine alone.

The limitation of this present study is that we were unable to conduct continuous infusion due ethical concerns and the risk of respiratory depression since the patients were children, although the difference was indicated in studies [25] where continuous infusion was conducted.

## Conclusion

In conclusion, we did not find an effect of midazolam, which prevents postoperative nausea vomiting. We are of the opinion that there is a need for more detailed research and clinical studies on the collocation of opioids and midazolam for controlling nausea vomiting in postoperative period, as well as on drug doses, the way of their administration, action mechanism, and their interactions with each other.

## Declaration of conflicting interests

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

## References

1. Guida RA, Mattucci KF. Tonsillectomy and adenoidectomy: an inpatient or out patient procedure? *Laryngoscope* 1990;100:491-3.
2. Carithers JS, Gebhart DE, Williams JA. Postoperative risks of pediatric tonsilloadenoidectomy. *Laryngoscope* 1987;97:422-9.
3. Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, Kurth CD, Watcha MF. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg* 2001;92:56-61.

4. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
5. Baines D. Postoperative nausea and vomiting in children. *Pediatric Anaesth.* 1996;6:7-14.
6. Mowafi AH, Telmessani L, Ismail S A, Naguib MB. Preoperative lornoxicam for pain prevention after tonsillectomy in adults. *Journal of Clinical Anesthesia* 2011;23:97-101
7. Anderson BJ, Ralph CJ, Stewart AW et al. The dose-effect relationship for morphine and vomiting after day-stay tonsillectomy in children. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28:155-60.
8. Herreen PG, Wiese MC. Concealed post-tonsillectomy haemorrhage associated with the use of the antiemetic tropisetron. *Anaesth Intens Care* 2001;29:421-2.
9. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia & Analgesia* 2014;118:85-113.
10. Azim H, Mohammadreza S, Gholamreza K, Fatemeh M. Prophylactic administration of haloperidol plus midazolam reduces postoperative nausea and vomiting better than using each drug alone in patients undergoing middle ear surgery. *Saudi J Anaesth* 2012;6:145-51.
11. Huh BK, Jung S, White W, Jeon Y. Antiemetic effect of midazolam added to patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy. *Anaesth Intensive Care* 2010 May;38: 481-5.
12. Furst SR, Rodarte A. Prophylactic antiemetic treatment with ondansetron in children undergoing tonsillectomy. *Anesthesiology* 1994;81:799-803.
13. Bolton CM, Myles PS, Nolan T, et al. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006; 97:593-604.
14. Erk G, Örnek D, NF Dönmez, Taşpınar V. The use of ketamine or ketamine-midazolam for adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:937-41.
15. Fujii Y, Itakura M. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study to assess the antiemetic effects of midazolam on postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *Clin Ther* 2010;32:1633-7.
16. Splinter WM, MacNeill HB, Menard EA, et al. Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1995;42:201-3.
17. Ha JH, Kwak KH, Seo JW, et al. Effectiveness of ondansetron and midazolam in the prevention of PONV after thyroidectomy. *Korean J Anesthesiol* 2007;53:344-9.
18. Unlugenc H, Guler T, Gunes Y, et al. Comparative study of the anti-emetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21:60-5.
19. Safavi MR and Honarmand A. Low dose intravenous midazolam for prevention of PONV, in lower abdominal surgery – preoperative vs intraoperative administration. *Middle East J Anesthesiol* 2009;20:75-81.
20. Patel SI, Birnbaum AK, Cloyd JC, Leppik IE. Intravenous and Intramuscular Formulations of Antiseizure Drugs in the Treatment of Epilepsy. *CNS Drugs*. 2015 Dec;29:1009-22. doi:10.1007/s40263-015-0289-0.
21. Kim WJ, Kang H, Shin HY, et al. Ramosetron, midazolam, and combination of ramosetron and midazolam for prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective, randomized, double blind study. *J Int Med Res* 2013 Aug;41:1203-13.
22. Park EY, Lee SK, Kang MH, et al. Comparison of ramosetron with combined ramosetron and midazolam for preventing postoperative nausea and vomiting in patients at high risk following laparoscopic gynaecological surgery. *J Int Med Res* 2013 Jun;41:654-63.
23. Honarmand A, Safavi M, Khalili G, Mohammadnejad F. Prophylactic administration of haloperidol plus midazolam reduces postoperative nausea and vomiting better than using each drug alone in patients undergoing middle ear surgery. *Saudi J Anaesth* 2012;6:145-51
24. Jang JS, Lee JH, Lee JJ, et al. Postoperative nausea and vomiting after myringoplasty under continuous sedation using midazolam with or without remifentanyl. *Yonsei Med J* 2012;53:1010-13.
25. Sanjay OP, Tauro DI. Midazolam: an effective antiemetic after cardiac surgery – a clinical trial. *Anesth Analg* 2004;99:339-43.

Corresponding Author: Ayça Tuba Dumanlı Özcan, Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Bölümü, -1. Kat Ameliyathane, Bilkent, Ankara, Türkiye  
E-mail: draycaozcan@gmail.com

## The effect of carbohydrate mouth rinse on intermittent sprint performance in soccer players\*

### Ağızda karbonhidrat çalkalamanın futbolcularda aralıklı sprint performansı üzerine etkileri\*

Raci Karayığıt, Hakan Karabıyık, Burak C.Yaslı, Mitat Koz, Gulfem Ersoz

Department of Coaching Education, Faculty of Sport Sciences, Ankara University, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi: 30.11.2017

Kabul Tarihi: 05.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.359888

\*22. European College of Sport Science (ECSS, 2017, Almanya) Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

#### Abstract

**Aim:** Carbohydrate (CHO) mouth rinsing in the oral cavity has been shown to increase especially endurance exercise performance. Mechanisms responsible for this ergogenic effect may be related to receptors in oral cavity that detect CHO, in turn, increase neural drive to the motor unite. The aim of this study was to examine the effects of CHO mouth rinsing on intermittent sprint performance in soccer players.

**Material and Method:** With randomised, double-blind, crossover, counterbalanced research design, fifteen amateur male soccer players (Mean±SD age:20.00±2.44 years, height:177.66±4.80 cm, body mass:75.02±6.42 kg) completed 3 sessions consisting of 12x4 seconds intermittent sprint tests with administering 10-second mouth rinse protocols before each sprint; a-) %6.4 carbohydrate solution (CHO) b-) water as a placebo (PLA) and 3-) no rinse as a control (CON). At rest, immediately after test and in active and passive recovery periods, blood glucose (BG), blood lactate (BL), heart rate (HR) and rating of perceived exertion (RPE) were assessed.

**Results:** Compared with the CON condition, CHO and PLA increased significantly peak and mean power output ( $P<0.05$ ), but there was no difference between CHO and PLA condition. BL and BG values were not statistically different between condition ( $P>0.05$ ) but HR were significantly different in CON than CHO and PLA. Moreover, RPE was significantly different in CON than PLA but not than CHO.

**Conclusion:** CHO mouth rinsing does not improve peak and mean power when compared to PLA, but as a nocebo effect, CHO and PLA improve peak and mean power output with regard to CON.

**Keywords:** Football, cycling, oral receptors, mouth wash, ergogenic aid

## Öz

**Amaç:** Ağız boşluğunda karbonhidratın (CHO) çalkalanması özellikle dayanıklılık performansında artışlar yaratmaktadır. Bu ergojenik etkiden sorumlu mekanizmalar CHO'yu algılayan ağız boşluğundaki reseptörlerle ilişkili olabilir, dolayısıyla motor ünite sinir uyarımını artırabilir. Bu çalışmanın amacı CHO ağızda çalkalamanın futbolcularda aralıklı sprint performansı üzerine etkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Randomize, çift kör, çapraz döngülü, karşılıklı dengeli araştırma dizaynı ile, 15 amatör futbolcu (Ortalama±SD yaş: 20,00±2,44 yıl, boy uzunluğu: 177,66±4,80 cm, vücut ağırlığı: 75,02±6,42 kg) toplamda 3 kez, 12x4 saniyelik aralıklı sprintlerden oluşan protokolü her sprintten önce [a-) %6,4 karbonhidrat solüsyonu (CHO) b-) plasebo olarak su (PLA) ve c-) kontrol olarak çalkalama yapmadan (CON)] 10 saniye ağızda çalkalayarak tamamladı. Dinlenimde, testten hemen sonra, aktif ve pasif toparlanmada kan glikozu (GL), kan laktatı (BL), kalp atımı (HR) ve algılanan zorluk derecesi (RPE) kayıt edildi.

**Bulgular:** CON ile kıyaslandığında, CHO ve PLA zirve ve ortalama güç verilerinde anlamlı artışlar vardı ancak CHO ve PLA arasında herhangi bir fark bulunamadı. BL ve BG değerlerinde koşullar arasında fark bulunamazken (P>0.05) HR değerleri CHO ve PLA'ya göre CON koşulunda anlamlı derecede farklıydı. Ayrıca, RPE CON koşulunda PLA'dan anlamlı derecede fark bulundu ancak CHO koşulu ile bir fark bulunamadı.

**Sonuç:** CHO ağızda çalkalama, PLA ile kıyaslandığında zirve ve ortalama gücü geliştirmez ancak bir plasebo etkisi olarak, CHO ve PLA CON'a göre zirve ve ortalama gücü geliştirir.

**Anahtar Kelimeler:** Futbol, bisiklet, ağız reseptörleri, ağız çalkalama, ergojenik yardım

## Introduction

The soccer is one of the most popular sports around the world and in elite level, it necessitates highly demanding physical (sprinting, jumping, tackling) and mental capabilities especially in match play [1]. Of this physical demands, intermittent sprints are common and also the consist of sprints in short duration (<6 seconds) and punctuated by brief (<90 seconds) and inadequate recoveries [2]. The quality and the quantity of sprints especially in the later stage of the soccer game are the contributing factors to win or lose the match in such a way that 0.8% decrement in sprint speed of player's may have effect on the possibility of losing of the ball, while opponent sprint for the ball at the same time [3]. Therefore, athletes and coaches have been seeking for strategies to improve intermittent sprint performance with incorporating various sprint activities into training plan and implementing acute nutritional interventions before or during training and match [4].

In this respect, carbohydrate (CHO) ingestion before or during exercise particularly in long duration has been shown to increase in endurance (especially in >1 hour time trial test protocols) performance due to the effect on the

metabolism such as, in specific situations, sparing liver and muscle glycogen content for later use, maintenance of blood glucose level and raised exogenous CHO oxidation [5]. It is also important to note that supplementation of CHO sufficiently may help players, while counteracting with metabolic and/or central fatigue during soccer match in which physical and mental performance show a trend to decrease towards to end of each half [6,7]. However, feeding of CHO has been demonstrated to improve exercise performance not only in long duration but also in short duration (<1 hour) protocols that metabolic mechanisms do not seem to be responsible for this ergogenic effect [8]. Further, performance benefit seen in such activities are not related to the CHO oxidation due to the absorption and transportation time of the carbohydrate to the muscle to be used and small rate of exogenous CHO oxidation, when compared to total CHO oxidation [9]. To test this phenomenon, also in view of the fact that the buccal mucosa supplies direct pathway to the brain [10], Carter et al. investigated the effect of CHO mouth rinsing in oral cavity without swallow in endurance trained athletes and showed that rinsing of CHO solution improved time-trial



performance via central mechanisms [11]. In support, it has been suggested by mechanistic researches to the presence of CHO in the oral cavity detected by non sweet taste receptors, in turn, may stimulate brain regions (anterior cingulate cortex, striatum) related to motor activity, reward/motivation which may influence exercise performance especially in endurance-based activities without any changes in blood glucose level [12,13]. Similar results were demonstrated by De Pauw et al., in that, rinsing of maltodextrin increased brain activity within the orbitofrontal cortex with no effect on reaction time [14]. Although ingestion of CHO solution improves endurance performance in prolonged exercise, it is known that feeding with CHO can cause gastrointestinal distress and lead to decrements in performance especially in some athletes having no tolerance to CHO ingestion [15]. To eliminate this metabolic handicap, CHO mouth rinsing without swallowing can be a good strategy. In this manner, mouth rinsing of CHO solution has been reported by most [16-18], but not all studies [19,20] to increase endurance exercise performance. However, since endurance and sprint performances are effected differently from central and peripheral mechanisms, it still remains to be determined whether CHO mouth rinsing also increases intermittent sprint performance or not. Scarce studies regarding the effects on sprint performance have conflicting results that Beaven et al. reported significant improvements in power output during the first of five six-second sprints and others did not [21-25]. The differences in results can be attribute to the training status of participants, dose and the duration of CHO rinsing protocol, prandial state of participants and the test protocol used [25].

From an evolutionary perspective, under high physiological stress conditions as in the fasted or reduced glycogen state, ergogenic effect of CHO mouth rinsing may be more apparent. Kasper et al. have reported that CHO mouth rinsing improved high intensity running capacity following to 45 min. steady-state exercise at %65 VO<sub>2</sub>max in carbohydrate restricted state [27]. Additionally, it is known that 10 seconds were superior to 5 seconds mouth rinsing duration in time trial performance [15]. It is also important to note that athletes often prefer to perform morning training sessions in fasted state without eating [22]. In this respect, the aim of this study was to examine the effects of CHO mouth rinsing on intermittent sprint performance in soccer

players whose sprint performance can be deteriorated by neural factors especially when sprint decrement score is high [28]. It was hypothesized that CHO mouth rinsing would improve intermittent sprint performance especially in the later stage of the test protocol.

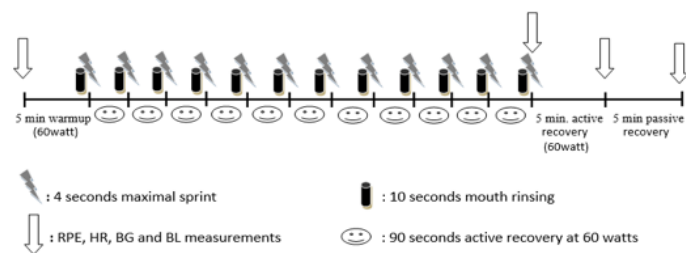
## Material and Method

Fifteen regional level amateur male soccer players [(mean±SD) age: 20.00±2.44 years, height: 177.66±4.80 m, body mass: 75,02±6.42 kg] voluntarily participated in the study at the end of season. Participants were a part of team at super or regional amateur league for the last 5 years, also engaged in 4-5 training sessions and an official match, regularly in a weekend during the season. The study approved by Ankara University Clinical Research Ethics Committee (no: 12-720-17) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants were fully informed of the possible risks of the study and the right to refuse to participate in the study before giving written consent.

Owing to the possible placebo effect, participants were informed that the aim of this study was to examine the effect of CHO mouth rinsing on BL and BG before and after intermittent sprint test protocol and so were deceived about the exact aim of the study [23]. The participants attended 4 sessions separated by 2-4 days within a 12-day period at a testing laboratory in a double-blind, randomized, counterbalanced and crossover research design. The first session was familiarization to

improve the reliability [29] of 12x4 seconds intermittent sprint testing on a cycle ergometer (Monark Ergomic 894E, Monark Exercise, AB, Varberg, Sweden) which simulates soccer specific movement pattern [31] and becomes accustomed to 6-20 Borg rating of perceived exertion scale (RPE), also participants' height and body mass were measured. The saddle and handle bars were adjusted to each participant's accordance and remained consistent for each condition. To mimic all procedures in the experimental conditions, water was used as a mouth rinse in the familiarization session. Other 3 sessions were treatments during which participants rinsed a-) 25 ml of 6.4% (w/v) tasteless and colourless maltodextrin solution (CHO; Natura, Germany) b-) 25 ml of water (PLA) c-) no rinse as a control (CON). Solutions was rinsed for 10 seconds in the mouth, immediately before each sprint

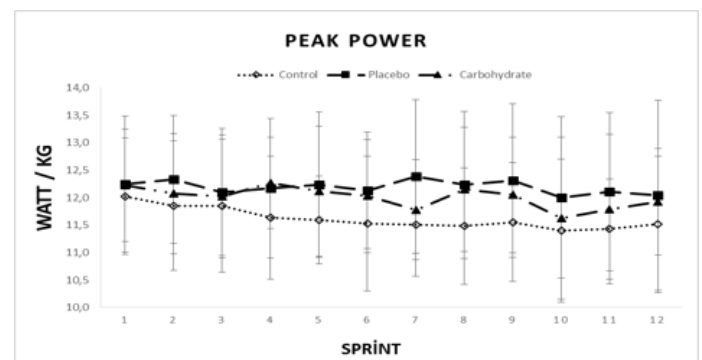
and 12 times in total. To make solutions taste matched, both solutions contained same amount of orange flavour. Participants were asked to abstain from caffeine ingestion and vigorous exercise for a minimum of 24 hours before the each condition. To maintain total caloric intake and muscle glycogen level equal between experimental conditions, participants were asked to record their eating patterns with their time and size 24 hours before the familiarization session and repeat this diet before each condition. Participants were reminded to replicate diet and not to do physical activity via mobile phone or e-mail every 4-5 hours within the day prior to 24 hours each experimental conditions. Additionally, verbal confirmation of compliance to these procedures were provided in the morning prior to beginning of the test protocol.



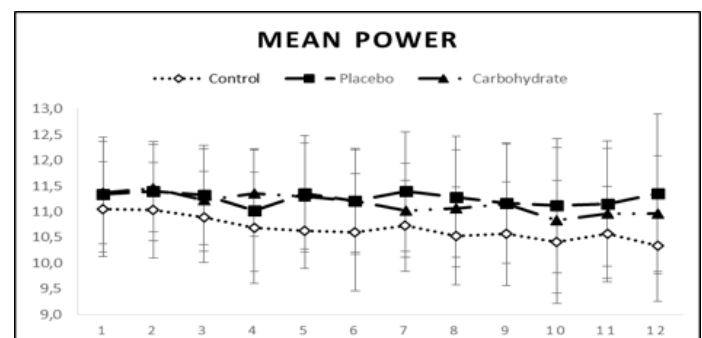
**Figure 1.** Schematic diagram of the 12 x 4-s intermittent sprint test protocol.

The schematic representation of the 12x4-s intermittent sprint test protocol is shown in Figure 1. Experimental conditions began between 8-10 am. in the fasted state after 10 hour night-fasting. Upon arrival the laboratory, prior to intermittent sprint test, in the resting state, (HR) (Polar Team2, Kempele, Finland) was measured followed by (BL) and (BG) concentration were assessed through a 20 µL sample obtained from the finger using the valid [31,32] Accutrend Plus analyser (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Following 500 ml water intake to prevent dehydration throughout testing, participants began 5-minutes warm up at 90 Watt 60 rpm on cycle ergometer. In the last 15 seconds of warming up, participants rinsed the solutions 10 seconds in the mouth and expectorating back into a plastic cup. Immediately after rinsing of the solution, participants asked to cycle maximally till the end of 4-seconds sprint and upon reaching 150 rpm, 0.075 g/kg resistance was automatically added to flywheel and 4 seconds sprint began followed by 90 seconds active recovery at 60 watt 60 rpm. This pattern was repeated 12

times with 10 seconds mouth rinsing immediately before each 4 seconds sprint. On completion of the intermittent sprint test, the participants cycled at 60 watt 60 rpm to active recovery followed by 5 minutes passive recovery in a seated position. Vigorous verbal encouragement was provided during sprints. Peak and mean power output were calculated with software (Monark Anaerobic Test Version 3.3.0.0). RPE, HR, BG and BL were measured immediately after intermittent sprint test, active and passive recovery periods. All data were analyzed using the IBM SPSS statistics for Windows, version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). To assess the distribution of all data Shapiro-Wilk test was used. Peak and mean power were analyzed using a 3x12 (condition x sprint) repeated measures analysis of variance (ANOVA). RPE, BG, BL and HR datas were analyzed using 3x4 (condition x time) repeated measures ANOVA. Sphericity was analyzed by Mauchly's test of sphericity followed by the Greenhouse-Geisser adjustment where required. If any differences were identified, Fisher's least significant difference post hoc test was used. The significance levels were set at  $p < 0.05$ . The effect sizes were calculated using partial eta squared ( $\eta^2$ ) for peak and mean power and were defined as trivial, small, moderate or large [33].



**Figure 2.** Peak powers for each trial



**Figure 3.** Mean powers for each trial

## Results

The peak and mean power outputs are shown in Figure 2 and Figure 3, respectively. There were significant main effects for condition in peak power ( $F=3.533$ ;  $P=0.043$ ;  $\eta^2=0.20$ ) and mean power outputs ( $F=4.491$ ;  $P=0.020$ ;  $\eta^2=0.24$ ). The overall peak and mean power outputs were significantly higher in CHO and PLA condition compared to CON ( $P<0.05$ ) and there was no significant difference between CHO and PLA ( $p>0.05$ ) conditions. However, there were no main effects of sprint ( $F=1.248$ ,  $P=0.304$ ,  $\eta^2=0.08$ ;  $F=1.822$ ,  $P=0.161$ ,  $\eta^2=0.11$ ) or condition x sprint interaction ( $F=0.771$ ,  $P=0.761$ ,  $\eta^2=0.05$ ;  $F=0.950$ ,  $P=0.529$ ,  $\eta^2=0.06$ ) in peak and mean power, respectively. There were no main effect of condition ( $F=0.205$ ,  $P=0.816$ ,  $\eta^2=0.01$ ;  $F=0.327$ ,  $P=0.724$ ,  $\eta^2=0.02$ ) in peak and mean power, respectively.

BL, BG, HR and RPE variables are shown in figure 4, 5, 6, 7 respectively. There were no main effects of condition ( $F=2.947$ ,  $P=0.069$ ;  $F=1.676$ ,  $P=0.205$ ) and condition x time interaction ( $F=1.621$ ,  $P=0.151$ ;  $F=2.323$ ,  $P=0.085$ ) in BL and BG variables, respectively. However, as expected, BL and BG significantly increased with time through the end of test protocol ( $F=108.276$ ,  $P=0.001$ ;  $F=22.809$ ,  $P=0.001$ ) respectively. As for HR, there were main effects of condition ( $F=5.172$ ,  $P=0.012$ ) and time ( $F=622.348$ ,  $P=0.001$ ). Overall HR was significantly higher in CON compared to CHO and PLA ( $P<0.05$ ), but there was no difference between CHO and PLA condition ( $P>0.05$ ). In addition, HR significantly increased with time ( $P<0.05$ ) and there were no main effects of condition x time interaction ( $F=0.533$ ,  $P=0.782$ ). Lastly, there were significant main effects for condition ( $F=3.769$ ,  $P=0.036$ ) and time ( $F=442.875$ ,  $P=0.001$ ) for RPE. CON condition had significantly higher RPE values than PLA, but there was no difference between CON and CHO, also between CHO and PLA condition ( $P>0.05$ ). RPE significantly increased with time as expected ( $P<0.05$ ). Additionally, there was no significant main effect of condition x time interaction ( $F=1.729$ ,  $P=0.156$ ).

## Discussion

The aim of the current research was to investigate the effects of CHO mouth rinsing on intermittent sprint performance in soccer players. Contrary to our hypothesis, main findings from this study suggest that CHO and PLA mouth rinse significantly improved intermittent sprint

performance in comparison to CON trial and there were no performance differences between CHO and PLA conditions. Since CHO increased sympathetic activation and plasma catecholamine levels [34], HR values during the test protocol was expected to be higher in CHO condition, however, inexplicably, HR was significantly higher in CON trial compared to CHO and PLA in spite of the higher peak and mean power outputs. Also, CHO mouth rinsing had no effect on RPE, BL and BG variables during the sprint test and recovery periods.

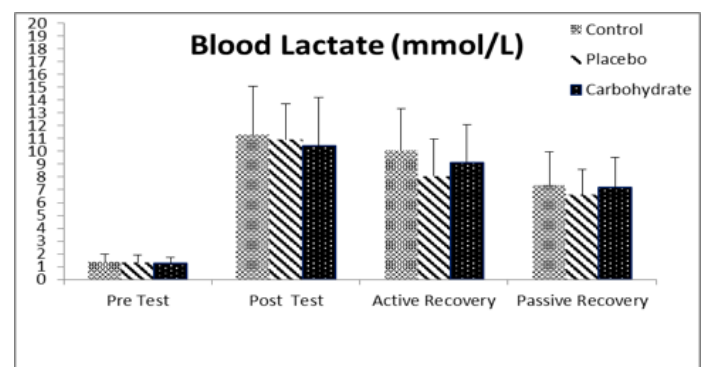


Figure 4. Blood lactate for each trial

Ergogenic mechanisms of CHO mouth rinsing are believed to relate to the stimulation of the cerebral cortex that increase sensorimotor cortex activation resulting in increased motor output and enhanced performance [35]. Furthermore, orally rinsing of CHO has been shown to attenuate decrease in the motor activity and increase corticomotor excitability especially in the fatigued muscle to a greater extent than fresh muscle [12]. In this study, aforementioned improvement in power output was not confirmed between PLA and CHO condition and this may be due to the longer recovery periods between sprints that allow participants to recover sufficiently. Further, having no difference in power output between the first and the last sprint in the test protocol supports the idea. Due to the fact that supposed ergogenic effect of CHO rinsing would occur via central mechanisms and greater in fatigued state, future research should investigate whether recovery duration between sprints that have large effect on neuromuscular performance would be the determinant factor in multiple sprint protocols. Dorling et al. suggested that rinsing of CHO does not improve intermittent sprint performance during field-based test protocol simulating soccer movement patterns [22]. In another field-based

test with a shorter recovery time between sprints, %6 maltodextrin solution did not increase repeated sprint performance in under-15 soccer players [25]. Contrary to our argument, the authors in this two study proposed that the maximum characteristic of the test protocols may induce other factors causing to reduction in phosphate and phosphocreatine stores, in turn, may negate the ergogenic effect of CHO mouth rinsing. But, metabolic reasons can not be the case for our test protocol consisting of long recovery periods between sprints and relatively short test duration in total (approximately 17.5 minutes) which do not to drive participants to be in a peripheral fatigue state [2]. Additionally, our result is consistent with the previous research that reported no benefit of CHO rinsing on sprint activities during early morning soccer scrimmaging in female soccer players [23]. However, it is important to note that 72-m shuttle run performance in the first bout approached statistical significance in CHO condition. Commonly, the observations that have suggested the beneficial effects of CHO mouth rinsing on sprint power output have mostly reported improvement in the first or early stages of the sprints. In contrast to our result, in the Beaven's study, 5 seconds glucose rinsing has been demonstrated to improve peak power output in the first of five 6 seconds sprints via possibly supraspinal mechanisms that increase neural drive to the motor units [21]. The discrepancies between our results and Beaven's can be related to the carbohydrate type (maltodextrin vs. glucose) rinsed before the sprints. Maltodextrin may exerts its effect in the brain tissue supposedly different from glucose [13]. This argument supported recently that glucose ingestion and mouth rinse has been shown to increase peak power output compared to artificial sweetener aspartame but not maltodextrin.

True aim of the current study was not told to participants and it may have some impact on the results [24]. Chong et al. found that 5 seconds mouth rinse with a maltodextrin or glucose compared to water and no rinse condition did not improve 30-s maximal sprint performance in trained male cyclists. Further, the author speculated that the artificial sweetener used in the study may mask potential effect of a CHO rinsing. However, it is known that the presence of sweeteners in the oral cavity can not activate brain regions that are responsive to glucose and maltodextrin such a way that dependent on caloric content not on sweetness [13]. The similar research design was used by Muhammed et al. and they reported that compared to no-rinse condition, CHO and PLA increase 10 km time trial performance in ramadan fasting during heat stress [36]. Furthermore, improvement in the performance with the mouth rinse compared to no-rinse condition was shown by another study [37]. At the present, this is just speculation but detection of "nocebo" effect in the mouth rinse literature may be related to the deception of participants about the aims of the study which might drive them involuntarily to concentrate just on rinse conditions.

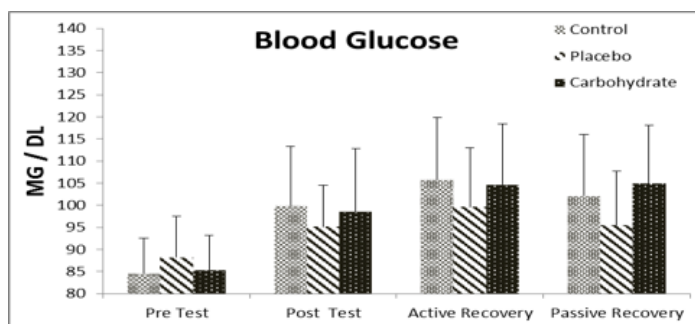
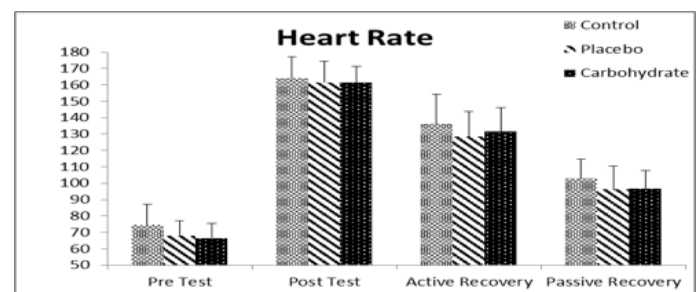


Figure 5. Blood glucose for each trial



## Conclusion

In summary; carbohydrate mouth rinsing dose not significantly improve intermittent sprint performance and recovery paramaters in soccer players. Further confirmatory study is required to investigate the effects of CHO mouth rinse in a protocol that has shorter recovery time between sprints.

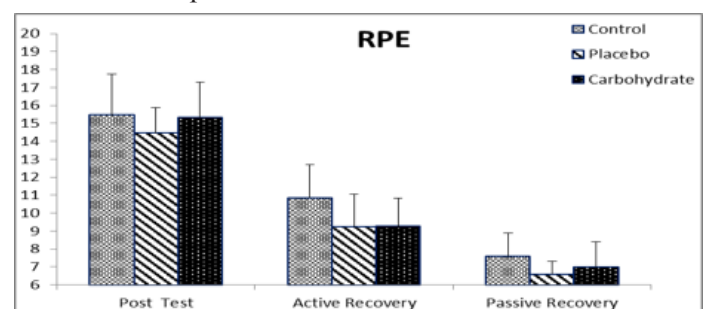


Figure 7. Rpe values for each trial

## Declaration of conflicting interests

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

## References

1. Stolen T, Chamari K, Castagna C, Wisloff U. Physiology of soccer: an update. *Sports Med* 2005;35:709-16.
2. Girard O, Mendez-Villanueva A, Bishop D. Repeated-sprint ability - part I factors contributing to fatigue. *Sports Med* 2011;41:673-94.
3. Paton CD, Hopkins WG, Vollebregt L. Little effect of caffeine ingestion on repeated sprints in team-sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:822-5.
4. Russell M, Kingsley M. The efficacy of acute nutritional interventions on soccer skill performance. *Sports Med* 2014;41:957-70.
5. Coyle EF, Coggan AR, Hemmert MK, Ivy JL. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *J Appl Physiol* 1986;61:165-72.
6. Oliveira CC, Ferreira D, Caetano C, et al. Nutrition and supplementation in soccer. *Sports* 2017;5:28.
7. Bangsbo J. Physiological demands of football. *Sports Sci Exch* 2014;27:1-6.
8. Carter JM, Jeukendrup AE, Mann CH, Jones DA. The effect of glucose infusion on glucose kinetics during a 1-h time trial. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1543-50.
9. Jeukendrup AE. Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition* 2004;20:669-77.
10. Nicolazzo JA, Reed BL, Finnin BC. The effect of various in vitro conditions on the permeability characteristics of the buccal mucosa. *J Pharmaceut Sci* 2003;93:2399-410.
11. Carter JM, Asker AE, Jones DA. The effect of carbohydrate mouth rinse on 1-h cycle time trial performance. *Med Sci Sports and Exerc* 2004;36:2107-11.
12. Gant N, Stinear C, Byblow W. Carbohydrate in the mouth immediately facilitates motor output. *Brain Research* 2010;2:151-8.
13. Chambers ES, Bridge MW, Jones DA. Carbohydrate sensing in the human mouth, effects on exercise performance and brain activity. *J Physiol* 2009;15:1779-94.
14. De Pauw K, Roelends B, Knapean K, Polfiet M, Stiens J, Meeusen R. Effects of caffeine and maltodextrin mouth rinsing on P300, brain imaging and cognitive performance. *J Appl Physiol* 2015;118:776-82.
15. Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Kovacs EMR. The effect of two sports drinks and water on GI complaints and performance during an 18-km run. *Int J Sports Med* 2005;26:281-5.
16. Sinclair J, Bottoms L, Flynn C, et al. The effect of different durations of carbohydrate mouth rinse on cycling performance. *Eur J Sport Sci* 2014;14:259-64.
17. James RM, Sarah R, Rollo I, James LJ. No dose response effect of carbohydrate mouth rinse on cycling time-trial performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metabol* 2017;26:25-31.
18. Rollo I, Cole M, Miller R, Williams C. Influence of mouth rinsing a carbohydrate solution on 1-h running performance. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:798-804.
19. Kulaksız TN, Koşar ŞN, Bulut S, et al. Mouth rinsing with maltodextrin solutions fails to improve time trial endurance cycling performance in recreational athletes. *Nutrients* 2010;8:269-83.
20. Beelen M, Beghuis J, Bonaparte B, Ballak SB, Jeukendrup AE, Van Loon LJC. Carbohydrate mouth rinsing in the fed state: lack of enhancement of time-trial performance. *Int Journal Sport Nutr Exerc Metabol* 2009;19:400-9.
21. Beaven CM, Maulder P, Pooley A, Kilduff L, Cook C. Effects of caffeine and carbohydrate mouth rinses on repeated sprint performance. *Appl Physiol Nutr Metabol* 2013;38:633-7.
22. Dorling JL, Earnest CP. Effect of carbohydrate mouth rinsing on multiple sprint performance. *J Int Soc Sports Nutr* 2013;10:41.
23. Pribyslavská V, Scudamore EM, Johnson SL, et al. Influence of carbohydrate mouth rinsing on running and jumping performance during early morning soccer scrimmaging. *Eur J Sport Sci* 2016;16:441-7.
24. Chong E, Guelfi KJ, Fournier PA. Effect of a carbohydrate mouth rinse on maximal sprint performance in competitive male cyclist. *J Sport Sci Med Sport* 2011;14:162-7.
25. Bortolotti H, Pereira LA, Oliveira RS, Cyrino ES, Altimari LR. Carbohydrate mouth rinse does not improve repeated sprint performance. *Brazil J Kinanthropomet Human Perform* 2013;15:639-45.

26. Peart DJ. Quantifying the effect of carbohydrate mouth rinsing on exercise performance. *J Strength Conditioning Research* 2017;31:1737-43.
27. Kasper AM, Cocking S, Cockayne M, et al. Carbohydrate mouthrinse and caffeine improves high-intensity interval running capacity when carbohydrate restricted. *Eur J Sport Sci* 2016;16:560-8
28. Racinais S, Bishop D, Denis R, Lattier G, Mendez-Villaneuva A, Perrey S. Muscle deoxygenation and neural drive to the muscle during repeated sprint cycling. *Medicine Sci Sport Exercise* 2007;39:268-74.
29. Hopkins WG, Schabert EJ, Hawley JA. Reliability of power in physical performance tests. *Sports Med* 2001;31:211-34.
30. Mayhew SR, Wenger HA. Time-motion analysis of Professional soccer. *J Hum Mov Stud* 1985;11:49-52.
31. Fell JW, Rayfield JM, Gulbin JP, Gaffney PT. Evaluation of the accusport lactate analyser. *Int J Sports Med* 1998;19:199-204.
32. Coqueiro Rda S, Santos MC, Neto Jde S, Queiroz BM, Brügger NA, Barbosa AR. Validity of a portable glucose, total cholesterol and triglycerides multi-analyzer in adults. *Bio Res Nurs* 2014;16:288-94.
33. Cohen J. A power primer. *Psychol. Bull* 1992;112:155-9.
34. Welle S, Lilavivathana U, Campbell RG. Increased plasma norepinephrine concentrations and metabolic rates following glucose ingestion in man. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1980;29:806-9.
35. Turner CE, Byblow WD, Stinear CM, Gant N. Carbohydrate in the mouth enhances activation of brain circuitry involved in motor performance and sensory perception. *Appetite* 2014;80:212-9.
36. Muhamed AMC, Mohamed NG, Ismail N, Aziz AR, Singh R. Mouth rinsing improves cycling endurance performance during Ramadan fasting in a hot humid environment. *Applied Physiol, Nutr Metabol* 2013;39:458-64.
37. Clarke ND, Hammond S, Kornilios E, Mundy PD. Carbohydrate mouth rinse improves morning high-intensity exercise performance. *Eur J Sport Sci* 2017;17:955-63.
38. Coyle EF, Coggan AR, Hemmert MK, Ivy JL. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *J Appl Physiol* 1986;61:165-72.

Corresponding Author: Raci Karayığit, Department of Coaching Education, Faculty of Sports Sciences, Ankara University, 06830 Ankara, Turkey

E-mail: racikarayigit@hotmail.com

## Kronik venöz yetmezlik ve güncel tedavi seçenekleri

### *Chronic venous insufficiency and current treatment options*

Mehmet Kabalcı<sup>1</sup>, Turgut Kültür<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Hastalıkları AD, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi:12.05.2016

Kabul Tarihi:15.05.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.312129

### Öz

Kronik venöz yetmezlik (KVY) hem kozmetik sebepler hem de komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini düşüren epidemiyolojik ve sosyoekonomik sonuçlarıyla önemli bir sağlık sorunudur. Konservatif tedavi ile semptomları azaltmak/kontrol altında tutmak ve komplikasyonları önlemek hedeflenirken, girişimsel tedavinin hedefi minimum komplikasyonla, venöz hipertansiyon kaynağının yok edilmesi, tüm varikozitlerin eksize edilmesi, tatminkar bir kozmetik sonuç sağlamaktır. KVY tedavisi için klasik tedavi yöntemlerinin yanı sıra perkütan uygulamalar da yaygınlaşmaya devam etmektedir. Endovenöz lazer ablasyon tedavisi, radyofrekans ablasyon tedavisi, buhar balsyon tedavisi, siyanoakrilat ile ablasyon tedavisi ve sklerozan madde ile ablasyon bu güncel yöntemlerin en bilinenlerindedir. Daha az invaziv olan bu yöntemler daha erken taburculuk ve daha konforlu bir tedavi süreci sunmaktadır. Ancak teknik açıdan yeni zorluklar ve yüksek maliyetler bu güncel seçeneklerin rutin bir uygulama olmasını engellemektedir. Öte yandan nüks ve başarılı sonuç anlamında kısa ve orta dönem sonuçları literatürde açık cerrahi benzer olarak bildirilmeye başlamış olsa da henüz uzun dönem sonuçları için net veriler yoktur. Sonuçta, KVY için altın standart hala klasik açık cerrahi teknik olsa da yakın gelecekte değişik perkütan yöntemlerin ağırlık kazanacağı muhtemeldir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik venöz yetmezlik, skleroterapi, endovenöz lazer tedavisi, radyofrekans ablasyon, siyanoakrilat

### Abstract

Chronic venous insufficiency (CVI) is an important health problem due to both epidemiological and socioeconomic outcomes that decrease the quality of life due to both cosmetic reasons and complications. When aiming to reduce / control symptoms and prevent complications with conservative treatment, the goal of interventional treatment is to achieve a satisfactory cosmetic result with minimal complications, elimination of venous hypertension, excision of all varicosities. In addition to classical treatment methods percutaneous applications comes to be widespread. Endovenous laser ablation therapy, radiofrequency ablation therapy, steam ablation therapy, cyanoacrylate ablation therapy and sclerosing agent ablation are the best known of these current methods. These less invasive methods offer earlier discharge and more comfortable treatment. However, new technical challenges and high costs are the major problem of these new generation methods. On the other hand, short and mid-term results in terms of recurrence and successful outcome have been reported in the literature as similar to open surgery, but there is no clear data for long-term results yet.

In conclusion, although the gold standard for CVI is still a classic open surgical technique it is likely that different percutaneous methods will be more popular in the near future.

**Keywords:** Chronic venous insufficiency, sclerotherapy, endovenous laser therapy, radiofrequency ablation, cyanoacrylate

## Giriş

Kronik venöz yetmezlik (KVY) sıklığının kadınlarda %1-40 erkeklerde ise %1-27'dir [1] Yıllık artış oranı ise kadınlarda %2,6 ve erkeklerde %1,9 olarak bildirilmiştir [2] Gelişmiş ve endüstriyel toplumlarda prevalansın daha fazla olduğu bildirilmiştir [3].

Hem kozmetik sebepler hem de komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini düşüren varislerin fizyopatolojisinde büyük oranda venöz yetmezlikler bulunur. Vena safena magna, vena safena parva ve dallarındaki yüzeysel venöz yetmezlikler ve derin venöz sistemle bağlantıyı sağlayan perforan venlerin yetmezlikleri sonucu gelişen venöz hipertansiyon komplikasyonların oluşumunda önem taşır [4]. Sigara en önemli predispozanlardan biridir [5]. KVY için en önemli predispozan faktörler; genetik yatkınlık, uzun süre ayakta kalma, tromboflebit hikayesi, travma, obezite ve gebeliktir [6]. CEAP sınıflamasına göre en ileri evre olan venöz ülserlerin sıklığı ise %0,3'tür [7]. Venöz ülser tespit edilen hastalarda yapılan birçok çalışmada %60 civarında perforan venöz yetmezlik gözlenmiştir [8].

Baldır kas pompası ve tek yönlü akıma izin veren kapaklar sayesinde her ayak bileği hareketi veya adım atma ile kan akımı distaldan kraniale doğru yer çekimine zıt yönde ve yüzeyle derine doğru seyredir [9]. KVY'yi oluşturan temel patoloji venöz basınçta artış, yani venöz hipertansiyondur [10]. Yüzeysel venler çaplarına göre spider ven (<1 mm), telenjektazi (1-4mm), pake (>4 mm) ve safenöz varisler olarak adlandırılabilir [11].

Venöz hipertansiyonun etiyojisinde venöz kapakların yetmezliği ve/veya venöz obstrüksiyon vardır. Uzun süre ayakta sabit durmak da bu hipertansiyonu daha da artırır [12]. Perforan venlerde de yetmezlik olması çok daha ciddi ambulator venöz hipertansiyon sebebidir [10].

Fizik muayene ile hastalarda sadece basit telenjektazi veya retiküler venler tespit edilebileceği gibi daha ciddi cilt değişiklikleri ve venöz ülserasyonlar da tespit edilebilir [13]. Dilate veya variköz venler nedeniyle özellikle ayakta durmakla artan ve istirahatla azalan ağrı en sık ve tanımlayıcı şikayetlerdendir. Perimalleolar bölgeden başlayan ve ayakta durmakla artan ödem de sık karşılaşılan fizik muayene bulgularındandır. İntravenöz basınç artışı

nedeniyle vasküler alandaki sıvının damar dışına kaçmasıyla oluşan ödem daha uzun süreler boyunca devam ederse şekilli elemanlar da ekstrasöz olarak hemosiderin depolanması oluşur ve ciltte hiperpigmentasyon gelişir. Daha da uzun süre devam ederse kaşıntılı ve akıntılı dermatit takip eder ve tedavi edilmezse venöz ülser oluşumuna kadar ilerleyebilir. Ayrıca venöz obstrüksiyon genellikle bacak kramplarına sebep olabilir [14].

En sık karşılaşılan şikayetlerden olan bacak ağrısı, bacakta ödem ve/veya ciltte görünen damarlar nedeniyle kliniğe başvuran hastaların fizik muayenesinde KVY'den şüphe edilmesi durumunda non-invaziv bir test olan doppler USG ile kesin tanı konulur [15]. KVY için geliştirilen ve CEAP olarak bilinen sınıflama bu hastalığın klinik (C), etiyolojik (E), anatomik (A) ve patofizyolojik (P) özelliklerini tanımlamak için kullanılır [16].

## Tedavi

### 1. Konservatif Tedavi

KVY tanısı alan hastalar için konservatif ve/veya girişimsel tedavi yöntemleri mevcuttur. Konservatif tedavi ile semptomları azaltmak/kontrol altında tutmak ve komplikasyonları önlemek hedeflenir. Basınç artışı ve ödemi kontrol altında tutmak için yürüyüşün ve adımlamanın artırılması, uzun süre ayakta kalmanın azaltılması, bacak elevasyonu, kilo verilmesi, sıcaklıktan kaçınılması gibi temel önlemler konservatif tedavinin ilk aşamasıdır. Proksimal bölgede basıncı artıracak dar kıyafetlerden kaçınılması ve sigara kullanımından uzak durulması da oldukça önemlidir [17].

Damar duvar direnci azalmış venleri dışarıdan desteklemeyi ve interstisyel alana sıvı kaçışını azaltmak için kullanılan kompresyon çorabı tedavisi belki de bu hastalık için önerilebilecek en önemli yöntemdir [11]. Çünkü konjenital olan ve temelde venöz duvar direncinin zayıf olmasından kaynaklanan venöz çap artışı ve/veya venöz valv bozuklukları hangi tedavi yöntemi kullanılırsa kullanılsın müdahale edilmeyen venlerde var olmaya ve nüksler halinde karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Dolayısıyla tanı konulduğu andan itibaren hastalığın ve patolojisinin ilerlemeden o aşamada kalmasını sağlamak önemli ölçüde kompresyon çorabıyla mümkün olabilmektedir. Venöz hipertansiyonun neden olduğu hidrostatik basınca karşı venleri dışarıdan



uygulanan basınç desteğiyle dengelemek temel prensiptir. Ağrı ve cilt değişikliği gelişen hastaların 30-40 mmHg'lik çorapları düzenli olarak kullanımıyla tama yakın iyileşme mümkündür [18]. Fakat ne yazık ki kompresyon çorapları için hasta uyumu yüksek değildir. Bunun nedenleri arasında ilk sırada sayılabileceklerden biri tedavinin çok uzun sürmesidir. Diğer önemli bir sebep de çorap tedavisinden vazgeçildiğinde hastalığın ve şikayetlerin kısa sürede yeniden eski haline dönmesidir. Üstelik dar kıyafetler bile pek çok insanı rahatsız ederken gün boyu bacağı önemli bir basınçla sarmalayan bir çorabın kabul görmesi kolay değildir. Dolayısıyla en az çorabın etkinliği kadar düşünülmesi gereken diğer bir husus hastanın uyum göstereceği bir çorap seçmektir. Tam gereken basınç olmasa bile biraz daha düşük bir basınç ve/veya tam bacak boyu olmasa bile en azından diz altı bir varis çorabı eğer hasta uyumu sağlayacaksa tedaviye olumlu katkı sağlayacağından tercih edilmelidir. Aksi takdirde hiç giyilmeyen en uygun özellikteki çorabın tedaviye hiç katısı olmayacaktır. Netice itibarıyla düzenli olarak varis çorabı kullanımı varis tedavisi için en temel yöntemlerin başında gelir [19].

Egzersiz tedavisi ile baldır kas pompasının aktifleştirilmesi ile alt bölgelerde venöz kan birikmesini önlemek hedeflenir. Her kasılma ile venöz kan proksimale doğru pompalanır ve kas gevşerken yerini distaldeki taze kana bırakmış olur. Ara ara adımlamak veya oturur pozisyonda ayak bileği hareketi yapmak en kolay ve uygulanabilir baldır kas egzersizleridir. Her yarım saatte birkaç kez yapılacak bu egzersizler venöz dolaşıma ciddi katkı sağlar. Padberg ve ark. [9] baldır kas pompası rehabilitasyonunun ilerlemiş KVV vakalarında bile cerrahi ve tıbbi tedaviye eklenmesiyle daha başarılı sonuçlar alınabileceğini bildirmiştir. Hastalarda CEAP sınıflamasına göre son evre sayılan genellikle iç malleol etrafında görülen aktif venöz ülser olması en sadece çok rahatsız edici bir durum değil aynı zamanda tedavi seçeneklerinin de en kısıtlı olduğu durumlardan biridir. Bu aşamada temel prensip genel yara temizliği yaparak olaya enfeksiyon gibi ek sorunların da eklenmesini engellemek şeklindedir. Antimikrobiyal profilaksi ve/veya maserasyonu önlenmek için tıbbi yara örtüsü kullanımı gerekebilir [19]. Ayrıca ülser çevresindeki ödemi azaltmak üzere kompresyon tedavisi ve bacak elevasyonu yara iyileşmesine katkı sağlamaktadır. İyileşmiş ülser (C5)

ve aktif ülser (C6) arasındaki geçiş oldukça sık ve tekrarlayan niteliktedir. Bu aşamada akut bir etkiden ziyade sıklıkla karşılaşılan venöz ülserlerin nükslerini önlemek üzere sigaranın bırakılması önemlidir. Elbette uzun süre ayakta kalmak veya sıcak ortamda kalmak gibi diğer predispozan faktörlerden uzaklaşmak da nüksleri azaltmak için önemlidir. Venöz ülserin düzenli kompresyon tedavisiyle 6 ayda %90 oranında tam iyileştiğini gösteren çalışmalar kompresyon tedavisinin ne denli önemli ve etkin olduğunu göstermektedir [20]. Ayrıca bu dönemde özellikle hastanede yatarak tedavi gören hastalar için kullanılan eksternal intermitant pnömotik kompresyon cihazı iyileşme sürecini hızlandırmak üzere kullanılan ve bacağı yukarıya doğru sıvazlayarak venöz kanın distalden proksimale doğru ilerlemesini kolaylaştıran eksternal basınç uygulamasıdır [21].

Farmakolojik tedavi venoaktif ve semptomatik ilaçlar olarak ele alınabilir. Venoaktif ilaçlar venotonik etki, antiinflamatuvar etki, lenfatik drenaj etkisi, hemoreolojik etki ve kapiller kaçağı önleyici etkilerle oluşturmak için kullanılır. Venoaktif ilaçlar ödem, ağrı, yorgunluk hissi ve kramp gibi semptomlar için kullanılsa da venöz yetmezlik/varisleri yok etme ve/veya kozmetik bir iyileşme gibi bir etkisi yoktur. Bitkisel kaynaklı olan Flavonoidler, hidroksirutosidler, saponosidler (atkestanesi ekstraktları)'ın yanı sıra ve sentetik olarak üretilen triterpen glikozide, okserutin ve kalsiyum dobesilat en yaygın seçeneklerdir. Ancak yazık ki hiç birinin mucizevi sonuçları yoktur. Dolayısıyla ana tedavi seçeneği gibi düşünmekten ziyade önleyici tedavilere ve kompresyon tedavisine ek olarak kullanımı daha uygundur [11]. Diğer semptomatik ilaçlar arasında en yaygın olarak kullanılanlar temelde stazı azaltmak ve flebiti önlemek üzere tercih edilebilen antiagreganlar ve ağrı şikayetini azaltmak üzere tercih edilebilen analjeziklerdir.

## 2. Girişimsel Tedavi: Perkütan ve Cerrahi Yöntemler

Girişimsel tedavinin hedefi minimum komplikasyonla, venöz hipertansiyon kaynağının yok edilmesi, tüm varikozitelerin eksize edilmesi, tatminkar bir kozmetik sonuç sağlamaktır [22]. Hastaların ağrı ve rahatsızlık hissi gibi subjektif şikayetlerinin yanı sıra, USG'de izlenen valsalva manevrası ile uzun süreli reflü ve kapak yetmezliği ve venöz hipertansiyon bulguları girişimsel bir müdahale için endikasyon olsa da yöntem seçiminin hastaya göre karar verilmesi gerekmektedir [23].

Çap artışı ve/veya valvüler yapısı bozulmuş venlerin onarımı ne yazık ki mümkün değildir. Ancak oldukça yoğun bir ağ özelliği taşıyan venöz sistemden birkaç damarın eksilmesi venöz sirkülasyon açısından herhangi bir olumsuzluk oluşturmaz. Dolayısıyla KVV için girişimsel nitelikteki müdahalelerin hemen tümünde temel prensip hasar görmüş veya fonksiyonu bozulmuş yüzeysel venlerin sistemden çıkarılması şeklindedir.

Cerrahi girişim önerilen hastaların %70'inde SFJ'de reflü mevcuttur [24]. Rekürren varikozitlerin birinci sebebi safenofemoral bileşkeye yeterli ve uygun olmayan yaklaşımdır [25]. Sadece derin ve yüzeysel venöz sistemi birbirine bağlayan ana yapı olan SFJ yok edilerek VSM üzerindeki volüm yükü azaltılmaya çalışıldığı yönteme "ligasyon" yada "yüksek ligasyon" adı verilir. Bu yöntemde yüzeyledeki venöz akım perforan venler üzerinden derin venöz sisteme akmaya devam etmektedir. Böylece daha sonraki muhtemel arteriyel bypass operasyonları için greft kaynağı olma özelliğini de korur. Oldukça basit ve pratik bir yöntem olsa da nüks oranının diğer tekniklere göre daha yüksek olması (5 yıl içinde %42) [26] hastaları ve cerrahları başka arayışlara itmiştir.

Daha sonra yüzeysel venöz sistemin ana yapıları olan VSM ve VSP aşırı rahatlıkla gözden çıkarılmıştır. Böylece ligasyona ilaveten bütün safen venlerin bir tel vasıtasıyla çıkarıldığı cerrahi yöntem olan "stripping" tarif edilmiştir. Bu yöntemin CEAP sınıf 2-4 evrelerinde endike olan bu yöntem venöz hemodinamiye, derin venöz reflünün azaltılmasına, ülserin iyileşmesine katkı sağlar [27-29].

Nüks oranları ligasyon yöntemine göre yaklaşık %20 daha az [30] olmasına rağmen hastalığın genel karakteri yüzünden sıfırlanmış değildir. Teknolojinin ilerleyip yeni enstrümanların devreye girmesiyle safen venlerden başka yollarla kurtulmanın da kapısı açılmıştır. İntimada ısı veya sklerozan madde ile hasar oluşturmak veya yapıştırıcı maddeler ile lümeni kapatmak veya doldurmak bu yeni nesil yöntemlerdendir.

Radyofrekans (RF ablasyon), lazer (EVL: endo venöz lazer tedavisi) veya buhar enerjileri geniş kullanım alanı bulmuş termal ablasyon yöntemleridir. Termal hasar ile direkt ve indirekt skar oluşumu, oklüzyon ve fibrozis sağlanır [31]. EVLT safenofemoral junction ve safen vende endotel hasarı oluşturarak venöz oklüzyon sağlar [32]. Lazer, radyofrekans veya diğer termal hasar oluşturan teknikler ile

oluşturulan hasarın intima ve az miktarda medya tabakası ile internal elastik membranı da etkileyip adventisya tabakasının korunması hedeflenir [33]. EVLT VSM için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, VSP ve perforan ven yetmezliklerinde kullanımı sık değildir. Girişim yeri olarak en sık yetmezlik bulunan safen venin hemen distali veya diz seviyesi tercih edilir. Diz bölgesinde hem ven çapı daha geniş ve düzgün seyirlidir hem de sinir hasarı riski daha azdır. USG eşliğinde iğne ponksiyonu ile kılavuz tel ven lümeninden SFJ'ye kadar ilerletilir. Daha sonra yine USG kontrolünde perivenöz kılıf içine izotonik mayi içinde adrenalin, bikarbonat ve lidokainden oluşan karışım, tümesan anestetik olarak uygulanır. Tümesan anestezi hem ağrıyı azaltmak hem de perivenöz dokuyu soğutmak ve daha iyi enerji transferi sağlamak için kullanılır [34]. Anestezi sonrası kılavuz tel üzerinden termal enerjiyi dokuya ileten prob ilerletilir. EVLT için fiber optik uç, RF için radyo dalgaları üreten başlık, buhar enerjisi yöntemi için buhar başlığı gibi uçlar hedef bölgeye ulaştırılır. Bu aktif ucun SFJ'nin 1-2 cm distaline yerleştirilmesi çok önemlidir. Hem USG, hem de ciltten görülebilen kılavuz ışık probun konumunu belirlemeye yardımcı olur. Son olarak enerji kaynağı jeneratörü çalıştırılır ve kontrollü olarak intimal termal hasarın oluşması sağlanır. Oluşturulan termal hasar, enerjinin uygulama modu (sürekli veya aralıklı mod), jeneratör gücü (watt), akım süresi ve yüzey alanı başına uygulanan enerji ( $J/cm^2$  ve  $J/cm$ ) gibi parametrelerle ayarlanabilmektedir [35]. EVLT yönteminde lazer jeneratörü tarafından üretilen ışık enerjisi fiberoptik kablolar üzerinden dokuya iletilir [32]. RF yönteminde ultrasonik ses dalgaları bir prob ucunda ısıya dönüşerek dokuya iletilir. 85-90 °C ısı ile öncelikle subendotelial kollajen doku hasarı hedeflenir [36]. Buhar enerjisi yönteminde buhar jeneratörü tarafından oluşturulan su buharı özel bir kateterden geçerek hedef dokuya iletir [37]. Operasyon sonrası rutin olarak elastik bandaj veya orta basınçlı kompresyon çorabı önerilmektedir. Bu prosedürler nedeniyle, safen sinir hasarına bağlı parestezi, ağrı, yüzeysel tromboflebit, DVT, yüzeysel dokuda yanık hasarı, ekimoz, hematoma gibi sorunlar ortaya çıkabilir [32]. Köpük tedavisi olarak da bilinen sklerozan maddenin havayla karıştırılarak ilgili vene uygulanması geçmişte daha eskiye dayanan ve perkütan uygulanan bir yöntemdir [38].

Yüksek ligasyon ve skleroterapi kombinasyonu kozmetik avantajları ve daha düşük postoperatif morbiditeye sebep olması gibi nedenlerle tercih edilebilir. Hipertonik sodyum klor solüsyonu, deterjanlar (sodyum tetradisil sülfat) gibi sklerozanlar var olsa da Türkiye de dahil en sık kullanılan skleroterapotik ajan ise polidokanolüdür [17]. Sklerozan maddelerin uygun olmayan yüksek konsantrasyonlarda kullanımı doku nekrozuna yol açabilir [39]. Nadir de olsa ortaya çıkabilen geçici ödem, ekimoz, ağrı, tromboflebit, hiperpigmentasyon, cilt nekrozu, DVT ve anafilaksi gibi komplikasyonlar bu tedavinin olumsuz yanlarındandır [22].

Başta siyanoakrilat olmak üzere çeşitli adheziv maddeler ile doku yapışıklıkları oluşturarak lümeni kapatmak veya kan kışını önleyecek şekilde lümeni doldurmak da diğer perkütan yöntemlerdendir [40].

Bütün bu yöntemlerin birbirine değişik üstünlükleri olduğunu [37, 41- 43] veya aralarında belirgin fark olmadığını [44] gösteren çok sayıda yayın mevcuttur. Hatta bu yöntemlerin rutin cerrahiye olan üstün yanlarını [31,45] veya benzer olduğunu [46] gösteren yayınlar da mevcuttur. Yeni nesil yöntemlerin en önemli avantajı elbette perkütan uygulanabilmeleridir. Ancak geleneksel yöntemlere nazaran daha yüksek maliyetleri ve daha çok teknolojik altyapıya ihtiyaç duymaları ise en önemli dezavantajlarıdır. Üstelik neredeyse bin yıllık geçmişi olan geleneksel yöntemlerin iyi bilinen uzun dönem sonuçlarına nazaran hemen hiçbirinin uzun dönem sonuçları ve muhtemel komplikasyonları net değildir. Hem geleneksel hem de yeni nesil yöntemlerin ortak sorunu kısmı ise kümülatif yaklaşımlarıdır. Mümkün olduğunca spesifik ve hedefe yönelik olarak tanımlanabilecek modern tıp anlayışına bu anlamda uygun değildir. Yani eğer tamiri mümkün değilse en azından sadece hasarlı kısımdan kurtulmak mümkünse neden tüm sistemden vazgeçmek gerektiği sorusuna tatminkar bir cevap verememektedirler.

Tanımlanışı oldukça eskiye dayanan ve daha çok kozmetik maksatlarla yapılan “mini flebektomi” denilen cerrahi yöntemle de lokal olarak sadece hasar görmüş bölgedeki venler tığ benzeri aletlerle birkaç mm’lik kesilerle çıkarılabilmektedir. Çok zaman kombine tedavi olarak VSM strippingine veya ablasyon yöntemlerine ilave olarak da uygulanır. Perkütan yöntemle yarışacak kadar küçük izler bırakması ve sağlam venleri yerinde bırakması ve lokal anesteziyle

uygulanabilmesi mini flebektominin önemli avantajlarıdır. Ancak diğer perkütan yöntemlerle de ilgili alana müdahale etmenin mümkün olabildiğini bildiren bazı çalışmalar vardır [47,48]. Yine de lokal tedavi olarak kullanılan en yaygın perkütan yöntem olan skleroterapinin hemen hiçbir anestezi ve ileri teknolojik ekipman gerektirmemesi en azından şimdilik skleroterapiyi rakipsiz kılmaktadır. Üstelik “Tessari yöntemi” olarak bilinen teknikle köpük oluşturulduğunda 4 kat daha etkili bir oklüzyon sağlanabilir [49,50].

Yukarıda sözü edilen tedaviler daha çok yüzeysel venöz yetmezlik durumunda endikedir. Eğer derin venöz yetmezlik varsa yüzeysel venöz yetmezlik olsun olmasın yüzeysel ven dolaşımını derin sisteme daha çok yönlendirecek tedaviler tabloyu daha da ağırlaştırır. Böyle bir durumda bilinen en başarılı tedavi kompresyon tedavisidir. Aynı ayrı her iki sistemin de daha efektif çalışmasını ve kollabe olmuş venlerde staza maruz kalmış venöz kanın sirkülasyonunu sağlar. Öte yandan bu konservatif yöneme ilaveten yüzeysel ve derin venöz sistemin distaldeki ilişkisini koparmak üzere, bazı perforan venlerin ligasyonunu anlamına gelen Linton ameliyatları geniş doku hasarına neden olduğu için yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Aynı operasyonel tekniğin endoskopik olarak uygulandığı görece daha yaygın olan subfasiyal endoskopik perforan cerrahisi (SEPS) de rutin bir cerrahi seçenek değildir. Özellikle C5-C6 seviyelerindeki hastalar için önerilen bu seçenek maalesef uzun dönem sonuçları açısından yeterli başarıyı sağlayamamış ve güncel literatürler ışığında rutin bir seçenek değildir. Ancak seçilmiş hastalarda olumlu sonuçlar elde edildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur [51]. Yine derin venöz sistem olaya dahil olduğunda özellikle proksimal venlerdeki darlıklar da olaya eşlik ettiğinde venöz geri dönüşü kolaylaştırmak adına darlık olan bölgede balonla dilate etme ve hatta stent yerleştirme gibi perkütan müdahaleler söz konusu olabildiği gibi bu yöntemlerden biriyle kalıcı başarı sağlanamadığında venöz baypas prosedürleri söz konusu olabilmektedir. Tek taraflı iliak ven tıkanıklıklarında hasta olmayan taraf safen ven kullanılarak yapılan femorofemoral venöz bypass (Palma prosedürü) bu yöntemle bir örnektir. Ancak hem venöz çapların geniş ve venöz akımın oldukça yavaş olmasından dolayı restenoz ve tromboz riskinin yüksek olması hem de venöz yapıdaki bir

daralmanın distaldeki venöz hipertansiyonun gerçek sebebi olduğunun objektif olarak ortaya konamaması her iki tedaviyi de çok tartışmalı bir hale getirmektedir.

Kısa bir segmentte kapak yetmezliği olması durumunda açık yöntemle kapak tamiri veya eksternal destek uygulanması yada başka bir venden alınan sağlam kapağın transpozisyonu yöntemleri tanımlanmıştır. Fakat rekürren tromboz, ve açıklık oranlarının düşük olması ve özel beceri gerektirmesi rutin kullanıma girmesini önlemiştir.

Sonuç olarak; EVLT, RF, Steam, Mikrodalga gibi termal ablasyon tedavilerinin, sklerozan madde ile sağlanan kimyasal ablasyon yöntemlerinin, adeziv madde ile oklüzyon sağlanan yöntemlerin henüz uzun takip sonuçları açık ve net olmasa da bir kısmının kısa ve orta vadede klasik cerrahi yöntemlere benzer nüks, ve başarılı sonuç oranları bu yeni nesil ve daha az invaziv metodları artık kabul edilebilir seçenekler arasına sokmuştur.

## Kaynaklar

1. Yung-Feng Lo, Chih-Hsun Yang. Stripping And Ligation Of The Saphenous Vein. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:200-8.
2. Nicolaidesan, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Car-pantier P And Et Al. Management Of Chronic Venous Disorders Of The Lower Limbs: Guidelines According To Scientific Evi-Dence. *Int Angiol* 2008;27:1-59.
3. Beaglehole R, Prior Ia, Salmond Ce, Davidson F. Varicose Veins In The Southpacific *Int J Epidemiol* 1975; 4:295-299.
4. Scott Te, Lamorte Ww, Gorin Dr, Menzoian Jo. Risk Factors For Chronic Venous Insufficiency: A Dual Case-Control Study. *J Vasc Surg* 1995;22:622-8.
5. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Oral Contraceptives, Smoking and Other Factors In Relation To Risk Of Venous Thromboembolic Disease. *Am J Epidemiol* 1978;480-5.
6. Allegra C, Antignani Pl, Carlizza A. Recurrent Varicose Veins Following Surgical Treatment: Our Experience With Five Years Follow-Up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:751-6.
7. Fowkes Fg, Evans Cj, Lee Aj. Prevalence And Risk Factors For Chronic Venous Insufficiency. *Angiology* 2001; 52:5-15.
8. Gloviczki P, Rhodes Jm. Management Of Perforating Vein In-competence. In: Rutherford Rb, Editor. *Rutherford's Textbook On Vascular Surgery*. 5th Ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. P.2021-36.
9. Padberg F. The Physiology And Hemodynamics Of The Normal Venous Circulation. In Gloviczki P, Yao Js, Eds. *Handbook Of Ve-nous Disorders*. 2nd Ed. New York, Ny: Arnold; 2001:25-35.
10. Kaira M, Gloviczki P. Endoscopic subfascial ligation of perfora-ting veins. In: Ascher E, Hollier LH, Strandness DE Jr, Towne JB, Calligaro K, Kent KC, et al, eds. *Haimovici's vascular surgery*. 5th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2003. p. 1115-29.
11. Turkish Association of Cardiovascular Surgery Peripheral Artery and Venous Disease Treatment Guide. (Türk Kalp Damar Cerra-hisi Derneği Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu). Ankara: Öncü Basımevi 2008:97-123.
12. Pappas PJ, Duran WN, Hobson RW. Pathology and cellular physio-logy of chronic venous insufficiency. In Gloviczki P, Yao JS, eds. *Hand-book of Venous Disorders* 2nd ed. New York, NY: Arnold; 2001:58-67.
13. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volontè M, Petrini O. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms and presence of functional disease. *J Vasc Surg* 2007;46:322.
14. Shami SK, Sarin S, Cheattle TR, et al. Venous ulcers and the süper-fizyal venous system. *J Vasc Surg* 1993;17:87-490.
15. Marston WA. PPG, APG, duplex: which noninvasive tests are most appropriate for the management of patients with chronic ve-nous insufficiency? *Semin Vasc Surg* 2002;15: 13-20.
16. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 1995;21:635-45.
17. Köksal C, Alsalehi S, Kocamaz Ö, Sunar H. Treatment of Chronic Venous Insufficiency (Kronik venöz yetmezlik tedavisi). *Kosuyo-lu Heart J* 2010;13:28-33.
18. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ, Overom E, Mokhtee D. Evaluation of therapeutic compression stockings in the treatment of chronic venous insufficiency. *Dermatol Surg* 1999;25:116-20.
19. Karlsmark T, Agerslev RH, Bendz SH, Larsen JR, Roed-Pe-tersen J, Andersen KE. Clinical performance of a new silver dressing, Contreet Foam, for chronic exuding venous leg ulcers. *J Wound Care*. 2003;12:351-4.
20. Mayberry JC, Moneta GL, Taylor LM, Porter JM. Fifteen year results of ambulatory compression therapy for chronic venous ul-cers. *Surgery* 1991;109:575-81.
21. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M. Venous leg ul-cer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:381-6.
22. Bergan JJ. Varicose veins, treatment by surgery and sclerotherapy. Rutherford. RB. *Vascular surgery* 2000;2007-20.
23. Bergan JJ. Varicose veins: treatment by intervention including scler-otherapy. In: Rutherford RB. *Vascular Surgery*. Sixth edition, volume two. Philadelphia: WB Saunders Co; 2005; Section 21;157:2251-67.
24. Garen G, Yellin AE, Primary varicose veins Topographic and he-modynamic correlations. *J Cardiovasc Surg* 1990;31:672-9.

25. Lapropoulos N, Touloupulos E, Giannoules AD et al. Recurrent varicose veins; investigations of the pattern and extent of reflux with color-flow duplex scanning. *Surgery* 1996;119:406-10.9.
26. Recek C. Saphenofemoral junction ligation supplemented by postoperative sclerotherapy: a review of long term clinical and hemodynamic results. *Vasc Endovasc Surg* 2004;38:533-40.
27. Sarin S, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Stripping of the long saphenous vein in the treatment of primary varicose veins. *Br J Surg* 1994;81:1455-8.
28. Padberg FT Jr, Pappas PJ, Araki CT, Back TL, Hobson RW. Hemodynamic and clinical improvement after superficial vein ablation in primary combined insufficiency with ulceration. *J Vasc Surg* 1996;24:711-8.
29. MacKenzie RK, Allan PL, Ruckley CV, Bradbury AW. The effect of long saphenous vein stripping on deep venous reflux. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:104-7.
30. MC Mullin GM, Coloridge Smith P, Scurr JH: Objective assessment of high ligation without stripping the long saphenous vein, *Br J Surg* 1991;78:1139-42.
31. Oğuzkurt L. Endovenous laser ablation for the treatment of varicose veins. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:417-22.
32. Morrison N. Laser treatment of the incompetent saphenous vein. In: Gloviczki P, Dalsing MC, Eklöf B, Moneta GL, Wakefield TW (eds). *Handbook of Venous Disorder*. Third edition. American Venous Forum. London: Edward Arnold; 2009;37:418-28.
33. Pannier F, Rabe E. Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of saphenous varicose veins. *J Cardiovasc Surg* 2006;47:3-8.
34. Van den Bos RR, Kockaert MA, Neumann HA, Nijsten T. Technical review of endovenous laser therapy for varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:88-95.
35. Kabnick LS. Outcome of different endovenous laser wavelengths for great saphenous vein ablation. *J Vasc Surg* 2006;43:88-93.
36. Merchant RF and Kistner RL. Radiofrequency treatment of the incompetent saphenous vein. In: Gloviczki P, Dalsing MC, Eklöf B, Moneta GL, Wakefield TW. *Handbook of Venous Disorder*. Third edition. American Venous Forum. London: Edward Arnold; 2009;36:409-17.
37. Durukan AB. What is popular may no longer be popular: Cyanoacrylate and other alternatives in surgical treatment of chronic venous insufficiency. *Turk J Thoracic Cardiovasc Surg* 2017;159-63.
38. Parsi K, Exner T, Connor DE, Ma DD, Joseph JE. In vitro effects of detergent sclerosants on coagulation, platelets and microparticles. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:731-40.
39. Carlin MC, Ratz JL. Treatment of telangiectasias, comparison of sclerosing agents. *J Dermatol. Surg Oncol* 1987;13:1181.
40. Yasim A, Eroglu E, Bozoglan O, Mese B, Acipayam M, Kara H. A new non-tumescent endovenous ablation method for varicose vein treatment: Early results of N-butyl cyanoacrylate (VariClose®). *Phlebology*, 2016; 0268355516638577.
41. Koramaz İ, Kılıç H, Gökalp F, Bitargil M, Bektaş N, Engin E, Bozkurt AK. Ablation of the great saphenous vein with nontumescent n-butyl cyanoacrylate versus endovenous laser therapy. *J Vasc Surg Venous and Lymphatic Disorders* 2017.
42. Gale SS, Lee JN, Walsh ME, Wojnarowski DL, Comerota AJ. A randomized, controlled trial of endovenous thermal ablation using the 810-nm wavelength laser and the ClosurePLUS radiofrequency ablation methods for superficial venous insufficiency of the great saphenous vein. *J Vasc Surg* 2010;52:645-50.
43. Van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta analysis. *J Vasc Surg* 2009;49:230-9.
44. Brown KR, Rossi PJ. Superficial venous disease. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 963-82. Gloviczki P, Gloviczki ML. Guidelines for the management of varicose veins. *Phlebology* 2012;27:2-9.
45. Min RJ, Khilnani N, Zimmet SE. Endovenous laser treatment of saphenous vein reflux: long term results. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:991-6.
46. Mundy L, Merlin TL, Fitridge RA, Hiller JE. Systematic review of endovenous laser treatment for varicose veins. *Brit J Surg* 2005;92:1189-94.
47. Timperman PE. Prospective evaluation of higher energy great saphenous vein endovenous laser treatment. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:791-4.
48. Proebstle TM, Herdemann S. Early results and feasibility of incompetent perforator vein ablation by endovenous laser treatment. *Dermatol Surg* 2007;33:162-8.
49. Yamaki T, Nozaki M, Iwasaka S. Comparative study of duplex-guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency. *Dermatol Surg* 2004;30:718-22.
50. Tessari L, Cavezzi A, Frullini A. Preliminary Experience with a New Sclerosing Foam in the Treatment of Varicose Veins. *Dermatol Surg* 2001;27:58-60.
51. Yin H, He H, Wang M, Li Z, Hu Z, Yao C, Chang G. Prospective Randomized Study of Ultrasound-Guided Foam Sclerotherapy Combined with Great Saphenous Vein High Ligation in the Treatment of Severe Lower Extremity Varicosis. *Ann Vasc Surg* 2017;39:256-63.

Sorumlu Yazar: Mehmet Kabalcı, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Kırıkkale, Türkiye  
E-mail: kabalcı@hotmail.com

## Retina görüntülerinden kan damarlarının segmentasyonu

### *Segmentation of blood vessels from retinal images*

Yunus Kökver<sup>1</sup>, Halil Murat Ünver<sup>2</sup>, Ebru Aydoğan Duman<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Elmadağ Meslek Yüksekokulu, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 15.11.2017

Kabul Tarihi: 29.11.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.352987

### Öz

Retina görüntülerinden hastalık teşhisinin yapılabilmesinin ilk adımı kan damarlarının segmente edilmesidir. Bu çalışmada retina görüntüleri üzerinden kan damarlarının çıkartılması üzerine yapılan çalışmaları incelemeyi amaçlanmaktadır. Bu nedenle literatürdeki mevcut makaleler kullanılan yöntemleri belirlemeye odaklanarak sistematik olarak derlenmiştir. Damar segmentasyonu problemine çözüm getiren ve literatürde bu alandaki ilk çalışmadan başlayarak son zamanlara kadar yapılan çalışmalardaki çözümler bazı kriterler dahilinde değerlendirilmiştir. Bu derleme çalışmasından anlaşılıyor ki, yıllar içerisinde segmentasyon için kullanılan yöntemlerde ciddi bir ilerleme kaydedilmiş ve retina görüntülerinden tüm damarların segmentasyonu kolaylıkla yapılabilir düzeye gelmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Retina, damar segmentasyonu, makine öğrenmesi, filtreleme, morfolojik operatörler

### Abstract

The first step in diagnosing the disease from retinal images is the segmentation of blood vessels. In this study, it was aimed to investigate the extraction of blood vessels from retinal images. For this reason, existing articles in the literature have been compiled systematically, focusing on the identification of the methods used. Starting from the first study in the literature about this problem, solutions to the problem of vessel segmentation and studies until recently have been evaluated within the framework of some criteria. It can be concluded from this review, significant progress has been made in the methods used for segmentation over the years and segmentation of all vessels from retinal images has been made easily.

**Keywords:** Retina, vessel segmentation, machine learning, filtering, morphological operators

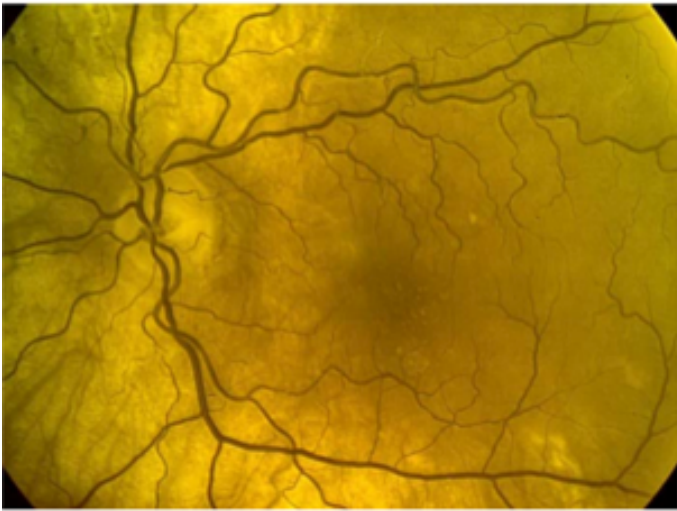
### Giriş

Medikal görüntü işleme ve görüntü analizi, pek çok hastalığın klinik tanısında ve tedaviye yardımcı olma amaçlı çalışılmaktadır. Bu yönüyle medikal görüntü analizi, bilim insanlarının etkin bir çalışma alanı olmuştur. Geçmişten günümüze görüntü analizinde segmentasyon işlemi pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Resimlerin anlaşılmasında ve anlamlı hale gelmesinde sadeleştirme amaçlı kullanılan segmentasyon yüz tanıma, parmak izi tanıma, me-

dikal görüntülerde tümör tespiti ve retina görüntülerinden hastalık veya anomali tespiti gibi çok fazla alanda etkin bir şekilde kullanılmaktadır.

Segmentasyon işlemi farklı türlerde resimler üzerinde uygulanmaktadır ve retina görüntülerine uygulandığında retina damar segmentasyonu olarak adlandırılmaktadır. Retina damar segmentasyonu, retina resminde kan damarları ile retinanın arka planının ayırt edilmesine karşılık gelmektedir. Retina damar segmentasyonu ve damarlara ait

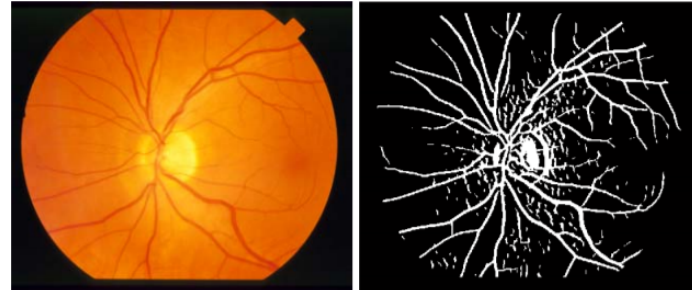
uzunluğun, kalınlığın, dallanma noktalarının ve açılarının tespit edilmesi şeker hastalığı, hipertansiyon ve çeşitli göz hastalıklarının teşhisinde kullanılmaktadır [1]. Damarların otomatik tespiti ve analizi, diyabetik retinopati, prematüre retinopatisinin değerlendirilmesi, foveal avasküler bölge saptama, arteriollerde daralma, damar eğrilik ve hipertansif retinopati ile ilişkisi, damar çapı ölçümü hipertansiyon tanısı ile ilişkisi ve bilgisayar destekli lazer cerrahisi için tarama programlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir [1, 2]. Ayrıca retina damar segmentasyonu, oftalmik bozuklukların teşhisinde bilgisayar destekli otomatik bir sistemin geliştirilmesinde ilk adım olarak kabul edilmektedir. Şekil 1’de örnek bir retinal fundus görüntüsü verilmiştir.



Şekil 1. Retinal fundus resmi

Görüntüyü çeken cihazların ve görüntü analiz yöntemlerinin de gelişmesiyle birlikte, retina damar segmentasyonu üzerinde yapılan çalışmalar parabolik şekilde artış göstermiştir. Kan damarlarının diğer retinal yapılardan otomatik olarak ayrılması işlemi, düşük kontrast ve gürültü gibi parametrelerden dolayı çözülmesi gereken bir konu olmuştur. Özellikle çeşitli hastalıkların teşhisinde önemli bir rol oynayan retina damar segmentasyonunun düzgün ve en doğru şekilde yapılması medikal açıdan dikkat çeken bir konudur.

Medikal açıdan büyük önem taşıyan retina damar segmentasyonu probleminin çözümü için literatürde birçok algoritma ve yöntem önerilmiştir. Önerilen bu algoritma ve yöntemler farklı veri setleri üzerinde uygulanmıştır. Şekil 2’de segmentasyonu yapılmış retina görüntüsü verilmiştir.



a) Orijinal görüntü

b) Segmentasyonu yapılmış görüntü

Şekil 2. Retinal kan damarı ve segmentasyon sonucu

Bu çalışmada, retina damar segmentasyonuna yönelik algoritmalar ve yöntemlere odaklanılmış ve bu alanda yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

Çalışmanın bundan sonraki kısımlarında; retina damar segmentasyonu için kullanılan ve geliştirilen yöntemler kategorize edilerek öncelikle Filtreleme Algoritmalarından ve bu algoritmalar ile yapılan segmentasyon çalışmalarından bahsedilmiştir, ardından Morfolojik Operatörler ve bu alanda yapılan segmentasyon çalışmalarından, daha sonra Makine Öğrenmesi temelli segmentasyon çalışmalarından ve son olarak ise son dönemde geliştirilen hibrit çalışmalara değinilmiş ve anlatılan tüm çalışmalar çeşitli kriterlere göre kıyaslanmış ve sonuç çıkartılmıştır.

## 2. Retina Damar Segmentasyonu

Retina damar segmentasyonu için birçok araştırmacı tarafından farklı algoritma, yöntem ve bu yöntemlerin hibrit kullanımları önerilmiştir. Damar segmentasyonunda kullanılan algoritmalar pek çok farklı şekilde gruplandırılmıştır. Medikal görüntülerdeki en yaygın kategorizasyon, görüntü işleme temelli yöntemler, görüntü tanıma teknikleri, model tabanlı yaklaşımlar, filtreleme algoritmaları ve makine öğrenmesi temelli metotları içermektedir [2,3]. Yapılan literatür taramasında, mevcut çalışmalar dört grupta incelenmiştir: filtreleme algoritmaları, morfolojik operatörler, makine öğrenmesi metotları ve hibrit yaklaşımlar. Her bir segmentasyon kategorisinde kullanılan algoritmalar ve bu algoritmaları kullanan çalışmalar sunulmuştur.

### Filtreleme Algoritmaları

Literatür incelendiğinde, retina damarlarının segmentasyonu için filtreleme algoritmalarından en çok eşleştirilmiş filtre(matched filter) kullanıldığı görülmüştür. Eşleştirilmiş filtre, katkısız stokastik gürültü varlığında sinyal / gürültü

oranını (Signal to Noise Ratio) en üst düzeye çıkarmak için kullanılan optimal doğrusal bir filtredir. Özellikle radar sistemlerinde ve X-ray resimlerinde sıklıkla kullanılmaktadır.

1989 yılında yapılan ve bu bağlamda yapılan ilk çalışma özelliği taşıyan çalışmada, Chaudhuri ve ark. [4] makine öğrenmesi ile birlikte eşleştirilmiş filtre kullanmış ve kan damarlarını çıkartmışlardır.

Bir diğer çalışmada ise kan damarlarının segmentasyonunu 4 adımda yapmışlardır: Birinci adım eşleştirilmiş filtreleme yöntemi, ikinci adım yerel entropi tabanlı eşikleme yöntemi, üçüncü adım uzunluk filtreleme ve son adımda vasküler kesişme tespiti yöntemleri kullanılarak çıkartım yapılmıştır. 20 resim üzerinde yapılan çalışmada, kan damarlarının segmentasyonu yaklaşık 2,5 dakikada tamamlanabilmiştir. [5].

Başka bir çalışmada ise yazarlar damar ağını bölütlemek için yerel ve global damar özneliklerini birlikte kullanmışlardır. Çalışmada damar bölütleme için eşleştirilmiş filtreleme yöntemi önerilmiştir [6].

2009 yılında yapılan çalışmada ise [7] eşleştirilmiş filtreleme yöntemi damar tespiti için önerilmiş, fakat bu filtrelenin tek başına kullanılması tüm damarları (özellikle kılcal damarları) kurtarmadığından dolayı, bu eksikliği gidermek için yeni bir yaklaşım olarak eşleştirilmiş filtreleme ile birlikte karınca kolonisi algoritması önerilmiştir. Çalışmada retina veritabanı olarak DRIVE veritabanı kullanılmış ve önerilen yöntem eşleştirilmiş filtre ve karınca koloni algoritmasının melez bir modeli olarak literatüre geçmiştir.

Bir diğer çalışmada ise 20 retina görüntüsünün kullanıldığı DRIVE veritabanı ile eşleştirilmiş filtreleme yönteminin geliştirilerek kullanıldığı ve daha etkin damar çıkartımı yapıldığı görülmüştür [8].

### 2.1. Morfolojik Operatörlerin Kullanıldığı Çalışmalar

Morfoloji, küme teorisi, topoloji ve rastgele fonksiyonlara dayalı analiz ve proses yöntemi olarak adlandırılmaktadır. Matematiksel morfoloji genelde sayısal görüntüleri analiz etmede, resim üzerindeki şekillerin yorumlanmasında, analizinde, resimden bilgi çıkartımında, görüntünün şeklinin inceltilmesinde, köşelerinin analiz edilmesinde, bozuk bir görüntüyü onarmada, dokuların tespiti gibi işlemlerde kullanılır [9].

2006 yılında yapılan bir çalışmada yazarlar merkez damar çizgileriyle birlikte morfolojik yeniden yapılandırma yap-

arak segmentasyon işlemi gerçekleştirmişler ve hassasiyet ve özgüllük değerleri, benzer çalışmalardan daha iyi sonuç vermiştir. Algoritma DRIVE retina veritabanı için 2,5 dakikadan az bir sürede çalışmayı tamamlarken, STARE retina veritabanı üzerinde ise 3 dakikadan az bir sürede damar segmentasyonunu başarılı bir şekilde tamamlamıştır. [10].

Bir diğer çalışmada ise [11], matematiksel morfoloji ve eğrilik değerlendirme yöntemi ile damar segmentasyonu yapılmıştır. Gürültü azaltma ve gauss yöntemleri kullanılmış, ardından çapraz eğrilik değerlendirme ve doğrusal filtreleme yöntemleri ile damar segmentasyonu bitirilmiştir. Damar segmentasyonu, otomatik hastalık teşhisi için ilk adım olarak nitelendirilmiştir.

### 2.2. Makine Öğrenmesi Temelli Yapılan Çalışmalar

Makine Öğrenmesi, verilen bir problemi ait olduğu ortamdan edindiği veriye göre modelleyebilen algoritmaların genel adına denilmektedir. Bu alanda önerilmiş birçok yaklaşım vardır. Bunların bir kısmı mevcut verilere göre tahmin ve kestirim, bir kısmı da sınıflandırma yeteneğine sahiptir. Medikal görüntü analizlerinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

Niemeijer ve ark. [12] önerdikleri makine öğrenmesi tabanlı piksel sınıflandırma yöntemi ile klasik 4 yöntem karşılaştırılmıştır. Bu yöntemler; Eşleştirilmiş Filtre Yöntemi, Bölge Büyütme Yaklaşımı, Matematiksel Morfoloji Yaklaşımı ve Doğrulama Tabanlı Yerel Eşik Yaklaşımı'dır. Retina veritabanı olarak ise DRIVE kullanmışlar ve önerilen yöntemin diğer dört çalışmaya göre daha başarılı sonuçlar vererek damar bölütlemesi yaptığını ortaya koymuşlardır.

Makine öğrenmesi yöntemlerinden denetimli metodların, k en yakın komşu sınıflandırmasıyla birlikte kullanıldığı bir diğer çalışmada [13] sonuçlar, daha önce yapılan literatürdeki benzer çalışmalarla kıyaslanmış ve yöntemin, karşılaştırılan diğer 2 kural tabanlı yöntemlere göre anlamlı derecede iyi olduğu gözlemlenmiştir.

Bir diğer çalışmada ise, makine öğrenmesinin denetimsiz metodları önerilmiştir. Çalışmada eğrilik tabanlı bir yöntem sunulmuştur. Modifiye edilmiş bölge büyütme yönteminin kullanıldığı çalışma, 2004 ve 2006 yıllarındaki denetimli metodlarla yapılmış çalışmalarla karşılaştırılmış ve üstün yönleri not edilmiştir [14].

112 adet retina resmi üzerinde yapılan başka bir çalışmada



resimler öncelikle bir ön işlemle geçirilerek en iyileme çalışması yapılmış, ardından kan damarları çok katmanlı algılayıcı ağ kullanılarak tanımlanmış ve girdiler, görüntünün temel bileşen analizi yapılarak türetilmiştir [15].

Martinez ve ark. [16] çok parçalı öznelik çıkarımına dayalı retina kan damarlarını otomatik segmentlere ayırmak için bir yöntem ortaya koymuştur. Damar çapları ve dalanma açısı ölçümlerini kullanan yeni bir yaklaşım önermişler ve patolojik damarlar da dahil olmak üzere bölgeyi izole etmek mümkün olmuştur.

### 2.3. Son Dönemde Yapılan Hibrit Çalışmalar

Rezaee ve ark. [17] Adaptif Filtreleme, Skeletonizasyon ve Fuzzy Entropi temelli bir eşik seçimi kullanılarak daha yüksek segmentasyon yeteneği getiren bir etkinlik algoritması önerilmiştir. Resim üzerindeki gürültülerin giderimi için de tasarlanmış bir Wiener Filtresi kullanılmıştır.

Li ve ark. [18] damar bölütlemesi için denetimli bir çapraz model öğrenme yaklaşımı önermişlerdir. Segmentasyon için güçlü induksiyon yeteneği olan geniş ve derin bir sinir ağı önerilmekte ve etkin bir eğitim stratejisi sunulmaktadır.

Bir diğer çalışmada ise [19] yazarlar hızlı bir sistem ortaya koyarak damar segmentasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Resim ön işleme ve Skeletonizasyonun ardından sistem CUDA kullanılarak GPU'larda (ekran kartlarında) uygulanmış ve paralel olarak işlenmiştir.

Barkana ve ark. [20] yapmış oldukları çalışmada bulanık mantık, yapay sinir ağları, destek vektör makinaları ve sınıflayıcı füzyonu ile retina damar segmentasyonunda tanımlayıcı istatistiksel özelliklerin performans analizi yapılmıştır. Deneysel sonuçlar, betimsel istatistiksel özelliklerin retina damar segmentasyonunda kullanılabileceğini ve kural tabanlı ve denetlenen sınıflandırıcılarda kullanılabileceğini doğrulamaktadır.

Bir diğer çalışmada ise kan damarlarının segmentasyonu için ayrımcı sözlük öğrenimi tabanlı bir yöntem önerilmiştir [21].

Frucci ve ark. [22] yaptıkları çalışmada Severe ismini verdikleri yeni bir yöntem önerilmiştir. Kan damarlarını bölütlemek için denetimsiz bir metod sunulmuş ve benzer çalışmalara göre performans açısından daha iyi sonuçlar vermiştir.

GeethaRamani ve ark. [23] yaptıkları çalışmada da hibrit bir yöntem önerilmiştir. Öncelikle resim ön işleme yapılmış,

ardından denetimli ve denetimsiz öğrenme ve görüntü sonrası işleme tekniklerinin ardışık uygulanmasıyla sonuç bulunmuştur. Özellik vektörü üzerinde temel bileşen analizi ve ardından pikselleri gruplandırmak için K-means algoritması kullanılarak %95,36 gibi yüksek bir başarı oranıyla kan damarları segmente edilmiştir.

### 3. Sonuç

Bu çalışmada retinal görüntülerden kan damarlarının bölütlemesi çalışmaları incelenmiştir. Literatürde yer alan çalışmalar detaylı olarak incelenmiş ve kullanılan yöntemler belirtilmiştir. Yapılan çalışmalardan anlaşılmıştır ki filtreleme algoritmalarıyla başlayan çalışmalar, morfolojik operatörlerle devam etmiştir. Ardından makine öğrenmesi tabanlı çalışmalar izlenmiş ve son döneme bakıldığı zaman, birçok yöntemi içinde barındıran hibrit yöntemler geliştirilmiş ve kan damarlarının segmentasyonu işlemi daha etkin bir şekilde yapılmıştır. Algoritmanın hızlı çalışması için ise grafik işlemci birimi üzerinde paralel hesaplamalar yapılan çalışmalar yer almıştır.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology: A Systemic Approach, 6th ed. London, UK: Elsevier Health Sciences 2007.
2. Fraz MM, Remagnino P, Hoppe A, et al., Blood vessel segmentation methodologies in retinal images-A survey, Computer Methods and Programs in Biomedicine 2012;108:407-33.
3. Kirbas C, Quek F. A Review of Vessel Extraction Techniques and Algorithms, ACM Computing Surveys, 2004;36:81-121.
4. Chaudhuri S, Chatterjee S, Katz N, Nelson M, Goldbaum M, Detection of blood vessels in retinal images using two-dimensional matched filters. IEEE Trans Med Imag 1989;8:263-9.
5. Chanwimaluang T, Fan G. An efficient algorithm for extraction of anatomical structures in retinal images, in: Proceeding of the IEEE International Conference on Image Processing (ICIP), Spain, 2003;1193-6.
6. Hoover A, Kouznetsova V, Goldbaum M. Locating blood vessels in retinal images by piecewise threshold probing of a matched filter response. IEEE Trans Med Imaging 2000;19: 203-10.

7. Cinsdikici MG, Aydin D. Detection of blood vessels in ophthalmoscope images using MF/ant (matched filter/ant colony) algorithm, *Comp. Methods Prog. Biomed* 2009;96:85-95.
8. Al-Rawi M., Qutaisat M., Arrar M., An improved matched filter for blood vessel detection of digital retinal images, *Comp Biol Med* 2007;37:262-7.
9. Serra J. *Image Analysis and Mathematical Morphology*, London: Academic 1982;1
10. Mendonça AM, Campilho A. Segmentation of retinal blood vessels by combining the detection of centerlines and morphological reconstruction. *IEEE Trans Med Imag* 2006;25:1200-13.
11. Zana F, Klein JC. Segmentation of vessel-like patterns using mathematical morphology and curvature evaluation. *IEEE Trans Image Process* 2001;10:1010-9.
12. Niemeijer M, Staal JJ, Van Ginneken B, Loog M, Abramoff MD. Comparative study of retinal vessel segmentation methods on a new publicly available database, *SPIE Med Imag* 2004;53:648-56.
13. Staal J, Abramoff MD, Niemeijer M, Viergever MA, van Ginneken B. Ridge based vessel segmentation in color images of the retina. *IEEE Trans Med Imaging* 2004;23:501-9.
14. Garg S., Sivaswamy J., Chandra S., Unsupervised curvature-based retinal vessel segmentation, in: *Proceeding of the IEEE International Symposium on Bio-Medical Imaging, USA, 2007*;344-7.
15. Sinthanayothin C., Boyce J.F., Cook H.L., Williamson T.H., Automated localisation of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images, *Br J Ophthalmol* 1999;83:902-10.
16. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Thom SA, Bharath AA, Parker KH. Segmentation of blood vessels from red-free and fluorescein retinal images. *Med Image Anal* 2007;11:47-61.
17. Rezaee K, Haddadnia J, Tashk A. Optimized clinical segmentation of retinal blood vessels by using combination of adaptive filtering, fuzzy entropy and skeletonization, *Applied Soft Computing* 2017;52:937-51.
18. Li Q, Feng B, Xie L, Liang P, Zhang H, Wang T. A cross-modality learning approach for vessel segmentation in retinal images. *IEEE Trans Med Imag* 2016;35:109-18.
19. Krause M, Alles RM, Burgeth B, Weickert J. Fast retinal vessel analysis. *J. Real-Time Image Process* 2016;11:413-22.
20. Barkana BD, Saricicek I, Yildirim B. Performance analysis of descriptive statistical features in retinal vessel segmentation via fuzzy logic, ANN, SVM, and classifier fusion, *Knowledge-Based Syst* 2017;118:165-76.
21. Javidi M, Pourreza HR, Harati A. Vessel segmentation and microaneurysm detection using discriminative dictionary learning and sparse representation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2017;139:93-108.
22. Frucci M, Riccio D, Baja GS, Serino L, Severe: Segmenting vessels in retina images. *Pattern Recog Lett* 2016;82:162-9.
23. GeethaRamani R, Balasubramanian L. Retinal blood vessel segmentation employing image processing and data mining techniques for computerized retinal image analysis. *Biocybern Biomed Engine* 2016;36:102-18

Sorumlu Yazar: Yunus Kökver, Ankara Üniversitesi Elmadag Meslek Yüksekokulu, Ankara, Türkiye

Tel: 0 507 9402652

E-mail [ykokver@ankara.edu.tr](mailto:ykokver@ankara.edu.tr)

## Karbonmonoksit zehirlenmesi

### *Carbonmonoxide poisoning*

Serkan Tursun<sup>1</sup>, Ayşegül Alpcan<sup>1</sup>, Cihat Şanlı<sup>2</sup>, Mehmet Kabalcı<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Kırıkkale

<sup>2</sup>Kırıkkale üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi BD, Kırıkkale

<sup>3</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD, Kırıkkale

Geliş Tarihi:05.01.2017

Kabul Tarihi:05.12.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.361864

### Öz

Tatsız, kokusuz ve renksiz zehirli bir gaz olmasından dolayı “sessiz katil” olarak da tanımlanan karbonmonoksit, ölümcül zehirlenmelerin en sık sebeplerindedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir tehdittir. ABD’de her yıl karbonmonoksit zehirlenmesinden etkilenen 45 bin /500 milyon kişinin 4 bini ölürken, ülkemizde bu veriler net değildir. Spesifik bir antidot yoktur. En sık uygulanan tedavi yöntemi normobarik ve hiperbarik oksijen tedavisidir. Hiperbarik oksijen tedavisi nörolojik bulguları azaltılmasına da katkı sağlar.

**Anahtar Kelimeler:** Karbonmonoksit, zehirlenme

### Abstract

Carbon monoxide, also known as silent killer because it is a tasteless, odorless and colorless toxic gas, is the most common cause of fatal poisonings. It is a serious threat to our country as it is in the whole world. In the United States, 4 out of 45,000 / 500 million people affected by carbon monoxide poisoning each year die, but this is not clear in our country. There is no specific antidote. The most common treatment method is normobaric and hyperbaric oxygen therapy. Hyperbaric oxygen therapy also contributes to the reduction of neurological findings.

**Keywords:** Carbon monoxide, poisoning

### Giriş

Tatsız, kokusuz ve renksiz zehirli bir gaz olmasından dolayı sessiz katil olarak da tanımlanan karbonmonoksit, ölümcül zehirlenmelerin en sık sebebidir [1]. Gelişmiş ülkeler için önemli bir problem olsa da, ülkemiz gibi ekonomisi gelişmekte olan ülkeler için daha ciddi bir tehdittir. ABD’de her yıl karbonmonoksit zehirlenmesinden etkilenen 45 bin /500 milyon kişinin 4 bini ölürken [2] ülkemizde bu veriler net değildir.

ABD’de CO zehirlenmesinin en sık sebebi (%57) egzoz

gazlarının veya ortamdan uzaklaştırılmayan endüstriyel atık gazların teneffüsüne bağlıyken [3], ülkemizde karşılaşılan en sık sebep ısınma ve sıcak su sağlanan sistemlerin uygun olmayan atık gaz uzaklaştırma ve baca sistemleri nedeniyle, özellikle rüzgârlı havalarda (lodos) artan ev kazaları şeklinde görülmektedir [4]. Şofben, kombi, katalitik ve odun-kömür gibi katı yakıt sobaları ve doğal gaz sobaları bu sistemlerin en sık karşılaşılan örnekleridir [5]. Gelişmiş ülkelere göre daha nadir olsa da motorlu araçların egzoz gazları ülkemiz için CO zehirlenme sebeplerindedir [6].

## Patogenez

CO inhale edildiği zaman vücutta iki olay oluşur. Doku hipoksisi ve immünolojik ve inflamatuvar etkiyle direkt hücre hasarı [1]. CO'in hemoglobine afinitesi oksijenden yaklaşık 200-300 kat fazladır. Hemoglobine bağlanan CO ile karboksihemoglobin (COHb) oluşur. Sonuçta dokulara sunulan oksijen azalır, oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisi sola kayar ve rölatif anemi oluşur. Oksijen dağılımının bozulması sonucu özellikle oksijene en hassas bölgeler olan kalp ve beyin dokusunda hipoksi meydana gelir. Hipoksinin durumuna göre semptomlar ortaya çıkmaya başlar. CO gazının direk toksik etkisi sonucu hem içeren proteinler de (sitokromlar, myoglobulin, guanilsiklaz) etkilenir. Hücre nekrozu, rabdomyoliz, laktik asidoz oluşur [7].

## Klinik

Akut CO zehirlenmesinde bulantı, kusma, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, kas krampları, karın ağrısı, dispne, göğüs ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, konfüzyon ve ataksi görülebilir [8]. Çocuklar, yaşlılar, kalp hastalığı olanlar, pulmoner hastalığı olanlar, hamileler diğer hastalar ile kıyaslandığında CO zehirlenmesi yönünde daha büyük risk altındadırlar [9]. Klinik ciddiyet inhale edilen CO miktarına, süresine, o andaki sağlık durumuna bağlıdır. Tüm sistemlerde toksik etki beklense de etki en yıkıcı etki santral sinir sistemi ve kardiyak sistem tutulumunda izlenmektedir [10]. Kliniğin ciddiyetine göre sıklıkla görülen sistemik bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir [9].

**Tablo1.** CO Zehirlenmesinde klinik

Ciddiyet	Nörolojik Bulgular	Kardiyovasküler sistem bulguları	Diğer bulgular
<b>Hafif</b>	Baş ağrısı Baş dönmesi		Bulantı Kusma
<b>Orta</b>	Konfüzyon Kuvvet kaybı Ataksi Bulanık görme	Göğüs ağrısı Taşikardi	Takipne Dispne
<b>Ciddi</b>	Oryantasyon kaybı Nöbet Koma	Palpitasyon Disritmi Hipotansiyon Miyokardiyaliskemi	Pulmoner ödem Renal yetmezlik

Baş ağrısı en erken tespit edilen ve en fazla beklenen bulgudur. Diğer nörolojik bulgular baş dönmesi, ışığa hassasiyet, güçsüzlük, konfüzyon, senkop, nöbet, koma olabilir. İleri evre intoksikasyonlarda beyin görüntülemesinde

beyaz cevherde ve ganglionlarda nekroz tespit edilebilir [11]. Hastaların beşte birinde genellikle bir ay içinde görülen, hafıza ve zeka problemleri, kişilik değişiklikleri; dikkat ve konsantrasyon bozukluklarıyla karakterize gecikmiş nöropsikiyatrik sendrom ortaya çıkabilse de bu durumun sevindirici yanı hastaların hemen hemen yarısı bir yıl içinde spontan olarak düzelmektedir [1]. Maalesef bu durumu tespit edecek klinik ve laboratuvar belirteç yoktur. Ortaya çıkan bu durum hastaların %60 kadarında ilk yılda kaybolur [10]. %3-10 arasında “gecikmiş nörolojik sekel” (GNS) gelişebilir [13]. Hipoksi sonucu indirekt olarak gelişen miyokardiyal iskemi ve kardiyak enzimlerde yüksekliği de izlenen miyokardiyal infarkt aritmi, egzersiz intoleransı, hipotansiyona neden olabilir. Disritmi aritmi kardiyak ölümün sebebi olabilir [9].

Karbonmonoksitin indüklediği hipoksi sonucu respiratuvar alkaloz görülebilir. İleri dönemde laktik asidoza bağlı hastaların entübasyon ihtiyacı olabilir. Hastalarda solunum sıkıntısı, pulmoner ödem, sağ kalp yetmezliği ve ARDS görülebilir [11,12]. Rabdomyolize bağlı akut tübüler nekroz veya CO'in direkt renal hücreler etkisi sonucu akut renal yetmezlik gelişebilir [7]. Nekroza bağlı ciltte kanamalar olabilir. Postmortem klasik bulgusu kiraz kırmızısı cilttir [12].

## Tanı

Tanıda en önemli olan unsur hastalığın hikayesidir. Hastaların %30 kadarında semptomlar nonspesifik olduğundan gözden kaçabilmektedir [9]. Gribal enfeksiyon, gastroenterit veya infantil kolik ile sıklıkla karışabilmektedir [1]. Taşikardi, takipne, baş ağrısı, bulantı, kusma, letarji gibi bulgularla gribal enfeksiyonu taklit edebilmektedir [11]. Dönem itibarıyla hem soba mevsimi hem de gribal enfeksiyon mevsimi olması nedeniyle özellikle kış aylarına bu şikayetlerle gelen hastalar iyi sorgulanmalı, tanıda geç kalınmanın ölüm ile sonuçlanabileceği unutulmamalıdır. Bazen de kronik zehirlenmelerde çocuklarda okul başarısında düşüklük, görme bozukluğu, göğüs ağrısı, karın ağrısı gibi nonspesifik semptomlar olabilmektedir. Ayırıcı tanıda CO zehirlenmesi de düşünülmelidir [1,12].

Hastalarda nabız oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu eğer solunum sistemi etkilenmemiş ise genelde normal bulunur. Bu sebeple tanıda pulse oksimetre bize yardımcı olmaz [9,14]. Arteriyel ve venöz kanda COHb düzeyi %3

üstünde olması tanıda faydalıdır fakat sigara içenlerde %10 civarına kadar yüksek çıkabileceği unutulmamalıdır. Eğer hasta acil servise geç getirildi ise veya acil servise gelmeden önce çok az da olsa oksijen tedavisi almış ise bu yükseklik tespit edilmeyebilir. Yani yüksekliği önemli iken düşük olması tanıyı ekarte ettirmedeği gibi tedaviye gereksinimin kalmadığını da göstermez. Çünkü rabdomiyoliz, nonkardiyojenik pulmoner ödem, multiorgan yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon defekti, akut tübüler nekroz, inkontinans, mutizm gibi gecikmiş nöropsikiyatrik komplikasyonlar kronik dönemde ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple klinik şüphe önemlidir [11,14]. Ayrıca COHb düzeyi hastalığın tedavisi esnasında da belirteç olarak kullanılabilir. Hastalarda serum laktat artışı ve metabolik asidoz varsa uzun süreli temas düşünülmelidir [9,11]. Organ yetmezliği, doku hipoksisi açısından hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kas enzimleri, kardiyak enzimleri, idrar tetkiki istenmelidir. Klinik şüphe durumunda akciğer grafisi, beyin görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. İntoksikasyon için cilt ve mukozal tabakaların kiraz kırmızısı rengi patognomonik olmakla beraber ancak ölüm sonrası ortaya çıktığı için tanısal değeri yoktur [15].

### Tedavi

Hasta zehirlenmeye neden olan CO kaynağından hızlıca uzaklaştırılmalı ve oksijen desteği sağlanmalıdır [16]. Hastaya 10-15 l/dk hızında %100 oksijen geri solumasız maske ile başlanmalıdır. Şiddetli intoksikasyonlarda hastanın yoğun bakım ünitesine alınması ve entübe edilerek mekanik ventilasyon desteği başlanması akılda tutulmalıdır. Hastanın dikkatli olarak vital bulguları takip edilmeli, kardiyak parametreler monitorize edilmeli gelişen komplikasyonlar tedavi edilmelidir. Hastanın idrar çıkımı takip edilerek sıvı ihtiyacı replasmanla karşılanmalıdır. Hipotansiyon varsa hasta trandelenburg pozisyonuna getirilir, izotonik salin infüzyonu yapılır, gerekli ise vazopressörler ilaç başlanır, öncelikle dopamin tercih edilir. Dirençli hipotansiyon durumunda norepinefrin eklenir. Nörojenik nöbeti olan hastalara benzo diazepin verilmelidir. Yanıt alınmaz veya nöbet tekrarlırsa tedaviye fenobarbital gibi diğer antiepileptikler eklenir.

CO'nin yarı ömrü oda havasında spontan solumayla 5 saat, %100 oksijen alırken 1,5 saat, 3 bar basınç hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi altında 25 dakikadır [13]. Hastanın

linik durumuna göre yöntemlerden biri COHb düzeyleri %5'in altına düşene kadar uygulanmalıdır. Nörojenik hasar sonucu bilinç bulanıklığı/kaybı izlenen hastalar, şiddetli asidozla takip edilen hastalar, miyokard tutulumu düşünülen hastalar için HBO tedavisi önerilmektedir [12].

Laktik asidoz dokular yoluyla oksijenin penetrasyonunu kolaylaştırdığından, pH değeri 7.15'in altında kalmadan düzeltilmemelidir [1]. Ayrıca CO zehirlenmesinde kortikal hücre hasarının ve nöronal hasarın azaltılmasında hipotermiden yararlanılabileceğini bildiren çalışmalar bildirilmiştir [17].

### Maske ile oksijen tedavisi

Hastaya klinik bulgular gerileyene kadar veya kardiyopulmoner komplikasyon yoksa COHb düzeyi %5'in altına düşene kadar; kardiyopulmoner komplikasyon varsa COHb düzeyi %2'nin altına düşene kadar verilmelidir. Genelde bu süre 4-6 saat kadar olmaktadır.

### Hiperbarik oksijen tedavisi

Özellikle ilk 6 saatte uygulanabilen HBO tedavisi semptomların kısa sürede düzelterek mortaliteyi azaltır. HBO akut etkinin yanında süreç içinde yavaş yavaş ortaya çıkan nöropsikiyatrik semptomların önlenmesi konusunda da normobarik oksijen tedavisine göre daha başarılı bir yöntemdir. [18]. Eğer hastanın bilinç kaybı varsa veya hastaneye gelmeden önce bilinç kaybı olmuşsa HBO uygulanmalıdır [19]. Etkisinin başarısı 3 hafta sonra ortaya çıkan nöropsikiyatrik semptomlarda dahi olduğu gösterilmiştir [9,20]. Eğer mümkünse HBO ilk saat içinde başlanmalıdır. Eğer HBO tedavisi sonrası bilinç bulanıklığı devam ederse HBO 6-8 saat sonrası semptomlar gerileyene kadar tekrarlanmalıdır. Tablo2' de HBO tedavisi endikasyonları verilmiştir [21].

**Tablo2.** HBO tedavisi endikasyonları

• Görme bozukluğu
• Bilinç bozukluğu (geçici olsa bile)
• COHb düzeyi %25 'in üstünde ise
• İnfant, çocuk, hamile kişide COHb düzeyi % 15'in üstünde ise
• Hastada iskemik kalp hastalığı varsa COHb düzeyi %20'nin üstünde ise
• EKG'de iskemi ve aritmi bulgusu varsa
• Herhangi bir klinik bulgu 3 haftadan uzun sürmüşse
• Klinik semptomlar normobarik oksijen tedavisi altında 4 saatten fazla uzadıysa

Hasta hemodinamik olarak stabil değilse, kardiyopulmoner resusitasyon ihtiyacı varsa, hastada kronik bronşit veya amfizem varsa HBO tedavisinin uygulanması önerilmez [7,9,11]. Acil servise zehirlenmeler ile başvurular arasında CO zehirlenmesi oldukça önemli yer tutar [22]. Hastaların bazen nonspesifik semptom ile gelebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Ayrıntılı fizik öykü ve fizik muayene yaparken ayrıca tanıda düşünülmelidir [23]. Hastalar ortaya çıkan bulgulara göre tedavi edilmeli hangi hastalar normobarik oksijen tedavisi hangi hastalara HBO tedavisi başlanacağına hasta bazında düşünerek karar verilmelidir.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998;339:1603-8.
2. Roughton FJW, Darling RC. The effect of carbon monoxide on oxyhemoglobin dissociation curve. *Am J Physiol* 1944;141:17-31.
3. Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, Jagoda AS; American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 2008;51:138-52
4. Uysalol M, Uysalol EP, Saraçoğlu GV, Kayaoğlu S. A Retrospective Analysis of Pediatric Patients Admitted to the Pediatric Emergency Service for Carbon Monoxide Intoxication. *Balkan Med J* 2011;28:237-43
5. Besli GE, Ergüven M, Karadoğan M, Yılmaz Ö. Çocuklarda karbon monoksit zehirlenmesi. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2010;9:26-30.
6. Kocakaya M, Aydın B, Turla A, Özkanlı Ç. OMÜ Tıp fakültesi sağlık uygulama ve araştırma merkezine gelen karbon monoksit zehirlenmesi olguları – 2004. *Solunum* 2007;1:11-6.
7. Chavouzis N, Pneumatikos I. Carbon monoxide inhalation poisoning. *Pneumon* 2014;27(1):16. 4. Roughton FJW, Darling RC. The effect of carbon monoxide on oxyhemoglobin dissociation curve. *Am J Physiol* 1944; 141:17-31. 5. Kao LW, Nanagas KA. Toxicity associated with carbon monoxide. *Clin Lab Med* 2006;26:99-125.
8. Tomaszewski C. Carbon monoxide. In: Goldfrank LR, Somenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman A, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* 5th ed. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange 1994.p.199-210.
9. Gozubuyuk AA, Dag H, Kacar A, Karakurt Y, Arica V. Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation and treatment of carbon monoxide poisoning in child, infant, and fetus. *North Clin Istanbul* 2017 May 10;4:100-7
10. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci* 2007;262:122-30.
11. Rucker J & Fisher JA (2006). Carbon monoxide poisoning. In *Clinical Critical Care Medicine*, ed. Albert RK, Slutsky AS, Ranieri M, Takala J & Torres A, pp. 679–683. Mosby, Philadelphia, PA, USA.
12. Gorman DF, Clayton D, Gilligan JE, Webb RK: A longitudinal study of 100 consecutive admissions for carbon monoxide poisoning to the Royal Adelaide Hospital. *Anesth Intens Care* 1992;20:311.
13. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983;40:433-5.
14. HL Yılmaz. Karbon monoksit zehirlenmesi. *cat.cu.edu.tr*. Ulaşım tarihi Aralık 2017
15. Buckley NA, Isbister GK, Stokes B, Juurlink DN. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Toxicol Rev* 2005;24:75-92.
16. Huzar TF, George T, Cross JM. Carbon monoxide and cyanide toxicity: etiology, pathophysiology and treatment in inhalation injury. *Expert Rev Respir Med* 2013;7:159-70.
17. Penney DG. Chronic carbon monoxide poisoning: a case series. In: Penney DG. editor. *Carbon monoxide poisoning*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:551-67.
18. Weaver LK. Clinical practice: carbon monoxide poisoning. *N Eng J Med* 2009; 369:1217-25.
19. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:491-7.
20. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1095-101.
21. Thom SR. Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* 1992;73:1584-9.
22. Kao LW, Nanagas KA. Toxicity associated with carbon monoxide. *Clin Lab Med* 2006; 26:99-125.
23. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32:613-29.

Sorumlu Yazar: Ayşegül Alpcan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kırıkkale, Türkiye  
E-mail: ozcalk@yahoo.com

## Bilateral epidural hematoma: olgu sunumu

### *Bilateral epidural hematoma: case report*

Muhammed Taha Eser<sup>1</sup>, Mehmet Ziya Çetiner<sup>2</sup>, Erdal Reşit Yılmaz<sup>2</sup>, Hüseyin Hayri Kertmen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Ağrı Doğubeyazıt Doç.Dr. Yaşar Eryılmaz Devlet Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ağrı

<sup>2</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi:16.12.2016 Kabul Tarihi:25.07.2017 Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.278104

### Öz

Bilateral epidural hematoma nadir görülen bir durumdur. Genelde kafa travmalarını takiben oluşmaktadır. Nadir görülmesine rağmen mortalitesi yüksektir. 5 yaşında erkek hasta yüksekten düşme şikâyeti ile başvurdu. Tetkiklerinde bilateral epidural hematoma saptanması üzerine acil şartlarda opere edildi. Cerrahi sonrası klinik durumu tamamen düzelerek taburcu edildi. Bilateral epidural hematoma nadir görülmesine rağmen müdahale edilmesi gereken acil bir durumdur. Lezyonun yerine göre eş zamanlı bilateral kraniotomi ile cerrahi yapılması uygundur.

**Anahtar Kelimeler:** Kafa travması, bilateral epidural hematoma, cerrahi tedavi

### Abstract

Acute bilateral hematomas have higher mortality rates than unilateral epidural hematomas. They are rare presentation of traumatic head injury. The authors described the case of 5 years old male presenting traumatic head injury, Glasgow Coma Scale of 15, isocoric pupils. Computed tomography showed bilateral frontal epidural hematomas, obliteration of the lateral ventricles frontal horn and sulci, a bilateral skull fracture reaching the vertex. Bilateral simultaneous drainage was made at the surgery. Patient was discharged with no neurological deficit. The correct approach on bilateral epidural hematomas depends on the volume, diagnosis time and neurological status. Immediately simultaneous drainage of bilateral hematomas has been shown to be an effective method for it.

**Keywords:** Head injury, bilateral epidural hematoma, surgical treatment

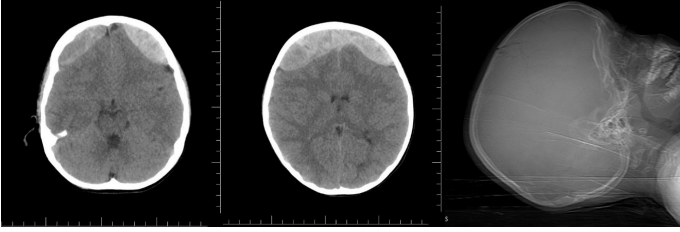
### Giriş

Beyin cerrahi pratiğinde kafa travmaları ve buna bağlı kanamalar sık görülmektedir [1,2]. Epidural hematoma dura ile beyin arasında vasküler yaralanmaya sekonder hematoma birikmesiyle genelde tek taraflı olmaktadır [1-4]. Kafa travmalarının %1-2'sinde epidural hematoma görülmektedir [2]. Literatürde travma sonrası bilateral epidural hematoma olgusu vaka sunumu nadir olarak bildirilmiştir [3-14].

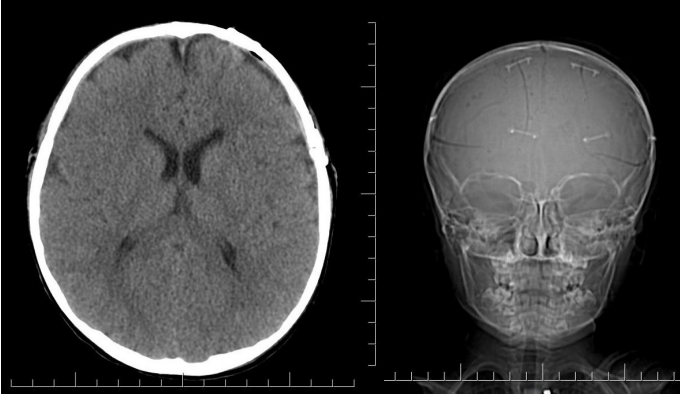
Bu olgu sunumunda travma nedenli nadiren gelişen bilateral epidural hematoma olgusu sunulmuştur.

### Olgu Sunumu

5 yaşında erkek hasta yüksekten düşme sonucu acil serviste değerlendirildi. Yapılan muayenesinde şuur uykuya meyilli, etraf ile ilgisi azalmış olarak bulundu. Motor defisiti yoktu. BBT'de (bilgisayarlı beyin tomografisi) (Resim 1) bilateral frontal bölgede epidural hematoma saptandı. Acilen ameliyata alınan hastaya eş zamanlı bilateral frontal kraniotomi ile epidural hematoma boşaltılması işlemi uygulandı. Postoperatif dönemde hastanın nörolojik tablosu düzeldi. Postoperatif erken dönem BBT'de (Resim 2) epidural hematoma ve yeni gelişen beyin patolojisi izlenmedi. Post operatif 4. günde hasta şifa ile taburcu edildi.



**Resim 1.** Hastanın pre operatif görülen BBT. Bilateral epidural hematoma görüntüsü. Hematom boyutları sağ frontalde 72,4 x 24 x 70 mm, sol frontalde 5,92 x 20,2 x 65 mm olarak ölçüldü. Hematom hacimleri ise sağ frontalde 60,8cm<sup>3</sup>, sol frontalde ise 38,8cm<sup>3</sup> olarak ölçüldü. Hastanın preoperatif kafa grafisinde sol temporoparietal lineer fraktürün, koronal sütür seperasyonu ile birlikteliği görülmektedir.



**Resim 2.** Postoperatif BBT görüntüsü. Epidural hematomaun iki ayrı kraniotomi ile sağittal sinüs korunarak boşaltıldığı ve beyin parankim dokusunda herhangi bir patoloji olmadığı görülmektedir.

## Tartışma

Beyin cerrahi pratiğinde ve acil servislere en sık rastlanan olgu gurubu kafa travmalarıdır. Genel durum ve nörolojik durumdan bağımsız olarak travma sonucu beyin cerrahisini ilgilendiren kranial hadiselerden epidural hematoma, subdural hematoma, parankimal hematomlar ve kontüzyonlar izlenebilmektedir. Travmaya sekonder epidural hematomlar genelde kafatası kırıklarıyla beraber beyin ve dura arasında vasküler yaralanma sonucu hematoma birikmesine bağlı oluşmaktadır. Epidural hematoma en sık temporal bölgede ve meningial arter damar yapılarının kafatası kırıkları nedeniyle kesilmesi veya gerilmesi sonucu zarar görmesiyle ortaya çıkmaktadır [1,2]. Literatürde ve klasik kaynaklarda epidural hematomların genelde tek taraflı olduğu bildirilmektedir. Akut epidural hematomların %2-10'u bilateral olarak görülmektedir [4]. Bilateral epidural hematomlar li-

teratürde nadir olarak görülmesine rağmen %42-100 mortalite oranları gösterilmiştir [5]. Epidural hematomlarda mortalitenin düşük glaskow koma skalasındaki hastalarda daha yüksektir [15]. Bu sebeple nörolojik defisit ilerlemeden acil cerrahi yapılması önemlidir. Bilateral epidural hematomlarda tek taraflı boşaltma işlemi yapıldığında beyin parankimal dokusunun gerilmesi, yer değiştirmesi ve karşı taraf epidural hematomaun ani artışı, hasta nörolojik durumunda kalıcı hasarlara yol açmaktadır. Bu nedenle bilateral epidural hematomların aynı seansta mümkünse eş zamanlı olarak açılması ve hematomun boşaltılması beyin dokusunun gerilmesini azaltmak için gereklidir.

Sonuç olarak acil serviste travma nedeniyle değerlendirilen hastaların nörolojik durumları ile beraber mutlaka kranial görüntülemesinin de yapılması esas olmalıdır [16]. Bizim olgumuzda olduğu gibi bilateral epidural hematomaun cerrahi olarak boşaltılması beyin dokusunu korumak için esas olmalıdır.

## Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

## Kaynaklar

1. Crooks DA. Pathogenesis and biomechanics of traumatic intracranial haemorrhages. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;418:479 83.
2. Babu ML, Bhasin SK, Kumar A. Extradural haematoma an experience with 300 cases. *Surg Neurol* 2005;7:205 7.
3. Bret P, Gavin C, Massini B, Bascoulegue Y, Huppert J. Bilateral extradural haematomas. Report of two cases. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1987;30:193 6.
4. Dharker SR, Bhargava N. Bilateral epidural haematoma. *Acta Neurochir (Wien)* 1991;110:29 32.
5. Gorgulu A, Cobanoglu S, Armagan S, Karabagli H, Tevruz M. Bilateral epidural hematoma. *Neurosurg Rev* 2000;23:30 3.
6. Gupta SK, Tandon SC, Mohanty S, Asthana S, Sharma S. Bilateral traumatic extradural haematomas: Report of 12 cases with a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:127 31.
7. Idei M, Shima T, Nishida M, et al. Symmetrical bilateral extradural haematoma after head injury in the mid parietal region: Case report. *No Shinkei Geka* 2004;32:379 82.



8. Reale F, Biancotti R. Acute bilateral epidural hematoma. *Surg Neurol* 1985;24:260-2.
9. Subrahmanian MV, Rajendraprasad GB, Rao BD. Bilateral extradural haematomas. *Br J Surg* 1975;62:397-400.
10. Udoh DO. Bilateral post traumatic acute extradural hematomas: A report of four cases and review of literature. *Niger J Clin Pract* 2012;15:104-7.
11. Giannakaki V, Triantafyllou T, Drossos D, Papapetrou K. Post-Traumatic Bifrontoparietal Extradural Hematoma with Superior Sagittal Sinus Detachment: A Case Report and Review of the Literature *World Neurosurg* 2016 Sep;93:489.e17-20.
12. Pandey S, Sharma V, Shinde N, Sharma M. Bilateral occipital extradural hematoma in a child. *J Pediatr Neurosci*. 2015 Jul-Sep;10:270-2.
13. Pereira ER, Rodrigues DB, Lima LO, Sawada LA, Hermes Júnior MN. Bilateral asymmetric epidural hematoma. *Surg Neurol Int* 2015;6:14.
14. Ozdilmac A, Tuncer C, Cavusoglu H, Aydın Y. Temporoparietal Bölgede Kafa Travması Sonrası Oluşan Simetrik Bilateral Epidural Hematom: Olgu Sunumu *Türk Nöroşir Derg* 2015;5:323-5.
15. Rivas JJ, Lobato RD, Sarabia R, Cordobés F, Cabrera A, Gomez P. Extradural hematoma: Analysis of factors influencing the courses of 161 patients. *Neurosurgery* 1988;1:44-51.
16. Cordobes F, Lobato RD, Rivas JJ, Muñoz MJ, Chillón D, Portillo JM, et al. Observations on 82 patients with extradural hematoma. Comparison of results before and after the advent of computerized tomography. *J Neurosurg* 1981;54:179-86.

Sorumlu Yazar: Mehmet Ziya Çetiner, T.C. Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği İrfan Baştuğ Caddesi No:12, Altındağ, Ankara, Türkiye  
E-posta: m.ziya.cetiner@gmail.com

## Eksudatif tonsillit ayırıcı tanısında tularemi ve seyrinde görülen cilt bulguları: iki olgu sunumu

### *Tularemia in the differential diagnosis of exudative tonsillitis and skin manifestations in progress: two case reports*

Hatice Köse, Fatih Temoçin

Yozgat Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Yozgat, Türkiye

Geliş Tarihi: 13.10.2016 Kabul Tarihi: 02.12.2016 Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.348991

### Öz

Tularemi *Francisella tularensis*' in neden olduğu bir zoonotik enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde en sık orofaringeal tularemi görülmektedir. Orofaringeal tularemi ateş, eksudatif tonsillit/farenjit, oral mukozada ülserler ve lenfadenopati görülebilir. Tularemi seyrinde sekonder cilt lezyonları da görülebilmektedir. Olgularımız ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı ile başvurmuş, fizik muayenesinde eksudatif tonsillit saptanmış, tularemi seyrinde eritema nodosum ve papuler döküntü görülmüştür. Her iki hastanın da erken başlanan uygun antibiyotik tedavisi ile tüm şikayetleri ve klinik bulguları gerilemiştir. Özellikle endemik bölgelerde eksudatif tonsillit ayırıcı tanısında tularemi hatırlanmalı ve seyrinde çeşitli sekonder cilt lezyonları görülebileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Tularemi, eksudatif tonsillit, eritema nodosum, papuler döküntü

### Abstract

Tularemia is zoonotic infection diseases that caused by *Francisella tularensis*. Oropharyngeal tularemia has been seen the most frequently in our country. Oropharyngeal tularemia may be presented with fever, exudative tonsillitis/pharyngitis, lymphadenopathy, and ulcers in the oral mucosa. Secondary skin rashes may be seen in tularemia. Our cases were presented with fever, headache and sore throat. Physical examination of the patients demonstrated exudative tonsillitis, erythema nodosum and papular rash. Patients' complaints and clinical findings decreased with initiation of early and appropriate treatment. Tularemia should be remembered in the differential diagnosis of exudative tonsillitis, especially in endemic areas. It should be noted that, secondary skin manifestations can be seen in the course of tularemia.

**Keywords:** Tularemia, exudative tonsillitis, erythema nodosum, papular rash

### Giriş

Tularemi *Francisella tularensis* (*F. tularensis*)' in neden olduğu bir zoonotik enfeksiyon hastalığıdır. *F. tularensis* küçük, aerobik, gram negatif kokobasildir [1]. En sık görülen bulaşma yolu ülkemizde klorlanmamış içme suyu veya kaynak suyu tüketimiyle, dünyada ise enfekte hayvan ve kene ile temastır [2]. Klinik tablo bakterinin virülansına, giriş yoluna, konağın immün durumuna bağlı olarak asemptomatik enfeksiyondan sepsis ve ölüme kadar

değişebilir. Ülseroglandüler, glandüler, okuloglandüler, orofaringeal, tifoidal ve pnömonik tularemi formları vardır. Orofaringeal tularemi ateş, boğaz ağrısı, eksudatif farenjit veya tonsillit görülür, ülser veya lenfadenopati eşlik edebilir. Tularemi vakalarında %52'ye varan oranlarda sekonder cilt lezyonları görülebilir [1]. Olgularımız eksudatif tonsillit ayırıcı tanısında tularemiyi hatırlamak ve eşlik edebilecek cilt lezyonlarını gözden geçirmek amacıyla sunulmuştur.

## Olgu

Olgu 1: Kırk yaşında kadın hasta boğaz ağrısı, halsizlik, ateş, ciltte ağrılı şişlikler olması üzerine polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden şikâyetlerinin bir haftadır devam ettiği, eşinin de boyunda şişlikler olduğu, Yozgat ili Dam-basan köyünde yaşadığı, tarım ve hayvancılık ile uğraştığı, klorlanmamış çeşme suyu içtiği öğrenildi. Fizik muayesinde vücut sıcaklığı 37 0C, arteriyel kan basıncı 120/80 mm/Hg, nabız 80 /dakika idi ve ünilateral eksüdatif tonsillit, oral mukozada ülser saptandı. Patolojik boyutta lenfadenopati palpe edilmedi. Her iki kol (Resim 1) ve bacaklarda (Resim 2) yaygın eritema nodosum lezyonları görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde WBC: 8700 /mm<sup>3</sup> (%66 nötrofil, %30 lenfosit, %4 monosit), CRP:15,7 mg/L (N:0-5 mg/L), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Hastada eksüdatif tonsillit, eşlik eden ülser, hane ve köy halkında benzer bulguların olması nedeniyle ön planda tularemia olabileceği düşünüldü. Ampirik olarak moksifloksasin 1x400 mg peroral (po) başlandı. Tularemia mikroaglutinasyon testi 1/640 titrede pozitif saptandı. Hastanın 14 günlük tedavi sonrası tüm klinik bulguları tamamen geriledi.

Olgu 2: Seksen yaşında kadın hasta ateş, boğaz ve boyun ağrısı, ellerde ağrılı şişlikler olması nedeniyle başvurdu. Öyküsünden şikâyetlerinin bir hafta önce başladığı, Yozgat ili Başbüyük köyünde ikamet ettiği, köy çeşmesinden su içtiği, dört gündür amoksisilin klavulanik asit 2x1 gr po kullandığı fakat yanıt alınmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 39 0C, arteriyel kan basıncı 130/80 mm/Hg, nabız 90 /dakika, sol ünilateral eksüdatif tonsillit, sol submandibuler bölgede ağrılı lenfadenopati ve bilateral her iki el palmar bölgede ağrılı papüler döküntü (Resim 3,4) saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde WBC: 10100/mm<sup>3</sup> (%56 nötrofil, %36 lenfosit, %6 monosit), CRP:161 mg/L (N:0-5 mg/L), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Boyun ultrasonografisinde sol submandibuler bölgede 28x11 mm boyutlarında kistik nekrotik alanlar içeren lenf nodu saptandı. Hastanın endemik bölgede yaşamayı, eksüdatif tonsillit, kistik nekrotik alanlar içeren lenf nodu bulunması, beta laktam antibiyotik ile şikâyetlerinin gerilememesi nedeniyle ön planda tularemia düşünüldü. Hastaya doksisisiklin 2x100 mg po ve siprofloks-

sasin 2x500 mg po başlandı. Tularemia mikroaglutinasyon testi 1/160 titrede pozitif saptandı. Tedavisinin üçüncü gününde ateşi geriledi, birinci haftada papüler döküntüleri kayboldu. Hastanın tedavisi 14 güne tamamlandı.

## Tartışma

Ülkemizde ilk tularemia salgını 1936 yılında Lüleburgaz'dan bildirilmiş, 1953 yılında Antalya, 1988 yılında Bursa ilinde salgınlar bildirilmiştir [2,3]. 2005 yılı öncesinde Marmara ve Batı Karadeniz bölgelerinde endemik iken, 2009-2010 yıllarında özellikle İç Anadolu Bölgesi olmak üzere diğer bölgelerden de vaka bildirimleri yapılmıştır [2,3]. Yozgat ilinde de tularemia 2009 yılından itibaren endemik olarak görülmekte olup, vaka bildirimleri yapılmaktadır [4-6]. İlimizden 2009 yılından itibaren toplam 565 vaka bildirimleri yapılmıştır.

Ülkemizde en sık görülen klinik tablo olan orofaringeal tularemia, kontamine su veya gıdaların alınması ile orofarinksin primer invazyonu sonrası görülür. Bu formda ateş, ciddi boğaz ağrısı, tonsillerde hiperemi, büyüme, difteridekine benzer şekilde psödomembranlar ile kaplı eksüdatif tonsillofarenjit görülebilir [1,2]. Oral mukozada ülserler ve servikal, preparotid ve retrofaringeal adenopati eşlik edebilir [1]. Bildirdiğimiz her iki vaka da klorlanmamış çeşme suyu içtiğinden, bulaş yolunun kontamine su olduğu düşünülmektedir. Birinci olgunun eşinin de aynı zamanda tularemia tanısı alması bunu desteklemektedir.

Orofaringeal tularemia ayırıcı tanısında streptokokal farenjit, adenoviral enfeksiyonlar, enfeksiyöz mononükleoz, tüberküloz lenfadenit ve difteri sıklıkla düşünülmektedir [1,2]. Özellikle endemik bölgelerde beta laktam antibiyotik tedavisine yanıtı olmayan ciddi boğaz ağrısı olduğunda tularemiden şüphelenilmelidir. İkinci olgumuzda da streptokokal tonsillit düşünülmüş, beta laktam antibiyotik ile yanıt alınmaması tularemia açısından uyarıcı olmuştur. Özellikle endemik bölgelerde eksüdatif tonsillitte, eşlik eden oral ülser/lenfadenopati varlığında, ayrıntılı epidemiyolojik öykü alınarak tularemia mutlaka hatırlanmalı ve uygun ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır.

Tularemia seyrinde %52'ye varan oranlarda sekonder cilt lezyonları bildirilmiştir [1]. Sekonder lezyonlar tularemia'nin tüm formlarında görülebilir ve muhtemelen mikroorganizmanın sistemik yayılımına bağlıdır [7]. En sık görülen

sekonder lezyonlar papuler veya papüloveziküler erüpsiyonlardır. Bu lezyonlar bilateral, simetrik, geniş dağılımlı ve kaşıntılı olabilir. Çoğunlukla kol ve bacakların ekstansör yüzlerinde, yüz, gövde, boyun ve ellerde görülür. Hastalarda maküler, makülopapüler, veziküler, püstüler, plak benzeri, eritema nodosum, eritema multiforme, akneiform lezyonlar ve ürtiker görülebilir [1,7]. Eritema nodosum %1-13 oranı ile ikinci en sık görülen sekonder cilt lezyonu olup, en sık olarak pnömonik tip tularemi de görülmekte, hastalığın ikinci haftasının sonunda, genellikle bacaklarda nadiren kollarda görülmektedir [7]. Gene 88 olgunun değerlendirildiği bir makalede %42 papüler/papüloveziküler döküntü, %28 eritema nodosum, %9 eritema multiforme görüldüğü bildirilmiştir [8]. Bizim birinci olgumuzda kol ve bacaklarda eritema nodosum, ikinci olgumuzda ise ellerde palmar yüzeyde papüler cilt lezyonları görülmüş, tedavisinin birinci haftasında tüm lezyonlar gerilemiştir.

Tularemi de hastalığın erken döneminde başlanılan uygun antibiyotik tedavisi daha başarılı olmaktadır. Tedaviye geç başlanması durumunda iyileşme süresi artmakta, lenf bezi süpürasyonu gelişmekte ve cerrahi girişim ihtiyacı artmaktadır [2]. Bu nedenle eksudatif tonsillit ayırıcı tanısında tularemi mutlaka hatırlanmalı ve erken dönemde uygun antibiyotik tedavisi planlanmalıdır.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

### **Kaynaklar**

1. Penn RL. Francisella tularensis (Tularemia), pp: 2590-2602. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015, 8th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi. T.C.Sağlık Bakanlığı. Şubat 2011, Ankara. <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-71840/h/tularemi-saha-rehberi.pdf>

3. Akalın H, Helvacı S, Gedikoglu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis* 2009;13:547-51.
4. Yeşilyurt M, Kılıç S, Özlem Çağaşar, Çelebi B, Gül S. Yozgat İlinde Kene Kaynaklı İki Tularemi Olgusu. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:746-54.
5. Özel G, Arslan İB, Yeşilyurt M, Çelebi B, Kılıç S. Francisella Tularensis'in İnsan Kanlı agarda İzole Edilmesiyle Tanımlanan Bir Orofarengeal Tularemi Olgusu. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:657-63.
6. Epidemiological Characteristics of Patients with Tularemia in Yozgat Region, Turkey. Kalın G, Yeşilbağ Z. *J Microbiol Infect Dis* 2014;Special Issue 1:58-61.
7. Polat M, Parlak A H, İsmail Ö, Sırmatel F. Erythema nodosum and Sweet's syndrome in patients with glandular tularemia. *Int J Dermatol* 2011;50:866-9.
8. Syrjälä H, Karvonen J, Salminen A. Skin manifestations of tularemia: A study of 88 cases in Northern Finland during 16 years (1967-1983). *Acta Derm Venereol* 1984;64:513-6.

Sorumlu Yazar: Hatice Köse, Yozgat Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Yozgat, Türkiye

E-mail: drhaticekose@hotmail.com

## Editöre Mektup

### Letter to the Editor

Mehmet Kabalcı<sup>1a</sup>, Serkan Tursun<sup>2</sup>, Ali Bolat<sup>1</sup>, Ayşegül Alpcan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.363118

#### *Sayın Editör,*

Klinik mikrobiyoloji alanında özellikle yatan hastalara ait örneklerden izole edilen çeşitli mikroorganizmalara ait duyarlılık-direnç çalışmalarına sıklıkla rastlanmaktadır.

Bu çalışmalarda toplum veya hastane kaynaklı enfeksiyonlarda çeşitli klinik örneklerden elde edilen izolatlarda belli mikroorganizmaların bazı antibiyotiklere karşı duyarlılık-direnç oranları sunulmaktadır.

Toplum kaynaklı enfeksiyonlarda nadir rastlanan ancak, özellikle yoğun bakım hastalarında olmak üzere hastane kaynaklı olarak görülen enfeksiyonlarda yapılan çalışmalarda okuyucuların yanlış yönlendirilmelerine neden olabilecek bir konuya dikkat çekmek isteriz.

Özellikle az sayıdaki izolat ile yapılan araştırmalarda birçok hastada aynı suşun izole edilmiş olma olasılığından dolayı duyarlılık sonuçlarının hastane klinikleri içerisinde en sık ‘gezen’ suşun duyarlılık paternine doğru kayacağı öngörülebilir. Yoğun bakımlarda hastane kaynaklı epidemilere yol açabilen ve kolay direnç kazanıp oldukça dar bir antibiyotik profiline neden olan *Acinetobacter* gibi mikroorganizmalarla yapılan çalışmalarda bu durum daha belirgin olabilir. Bu tür çalışmalarda, hata oranını azaltmak için örnek sayısı olabil-

diğince fazla olmalı ve daha spesifik test cihazlarıyla çalışılmalıdır [1]. Ayrıca rutin bir ortamda bakteri soylarını tanımlamak için kullanılan bakterilerin biyokimyasal ve metabolik özelliklerini tanımlayan fenotipik tanımlama, 16S rRNA gen dizilimi gibi moleküler teknikler ve yeni bir proteom temelli yaklaşım olarak kütle spektrometrisi yapılarak klonal ilişki veya profil belirleme benzeri genotipik ya da fenotipik gruplama yapılması daha doğru duyarlılık-direnç oranı sonuçları verecektir [2]. Ancak pek çok merkezde bu şartların sağlanmasının mümkün olmadığı da bir gerçek olmakla beraber çalışmaların tartışma bölümlerinde bu konuya değinilmesinin uygun olacağı görüşündeyiz.

#### *Saygılarımızla,*

#### **Kaynaklar**

1. Saffert RT, Cunningham SA, Ihde SM, Jobe KE, Mandrekar J, Patel R. Comparison of Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometer to BD Phoenix automated microbiology system for identification of gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 2011;49:887-9.
2. Schröttner P, Gunzer F, Schüppel J, Rudolph WW. Identification of rare bacterial pathogens by 16S rRNA gene sequencing and MALDI-TOF MS. *J Vis Exp* 2016;113:e53176, doi:10.3791/53176.

# ORTADOĞU TIP DERGİSİ / YAZIM KURALLARI

## YAZARLARIN DİKKATİNE

**Kapsam:** Ortadoğu Tıp Dergisi, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayımlanır. Dergi, tıbbın değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını, teknik yazıları ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konularda yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verir. Ayrıca Dergide tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası bi- limsel toplantı veya sempozyumlar da duyurulur. Yazarlar ve okuyucular arasındaki bilimsel iletişim yazılarını yayınlamak veya yayınlamamak editörün yetkisindedir. Editör ve Yayın Yürütme Kurulu burada belirtilen kuralları tam olarak karşılamayan bir yazıyı doğrudan ret etme, uygun değişiklikleri kendisi yapma veya bu değişiklikleri yapmak üzere yazara geri gönderme yetkisine sahiptir. Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulunca uygun görülen yazılar yayınlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç yazı inceleme kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşü alındığında yayınlanmaya hak kazanır. Daha önce Kongrede poster veya sözlü sunumu yapılmış olan bildiriler, belirtilmek kaydıyla Dergide makale veya olgu sunumu olarak yayınlanabilir.

**Yayın Dili:** Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Makalelerin İngilizce yazılmış “Öz Bölümü” olmalıdır. İngilizce hazırlanmış metinlerin (yabancı uyruklu olanlar hariç) “Türkçe Öz” olmalıdır. Editör, yayınlanmak üzere gönderilmiş ve değerlendirme sürecinin sonunda yayınlanma kararı verilmiş ve Türkçe yazılmış yazıların birebir İngilizce’ye çevrilmesini yazarlardan isteyebilir. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, “Yöntem ve Gereçler” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya **çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir ibare yer almalıdır.** Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Yazının içeriğinden tüm yazarlar sorumludur, Ortadoğu Tıp Dergisi yazarlar tarafından ileri sürülen fikirler ve yapılan yorumlarla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Yayımlanan yazıların telif hakkı Ortadoğu Tıp Dergisine aittir. Yayınlanmış yazılar, kısmen veya tamamen, Dergi Editörlüğünün yazılı izni olmadan yeniden yayınlanamaz. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir.

**Yazı Metni Düzeni:** Tüm yazı metni “iki aralıklı” olarak ve Times New Roman (TR) yazı tipinde yazılmalıdır. Harf boyutu Başlık için 12 punto, özetler için 9 punto, tablolar için 8 punto ve metnin diğer kısımları için 10 punto olmalıdır. Yazı metni aşağıdaki ana başlıkları sırasıyla içermelidir:

- **Özet:** Yapılandırılmış Özet (araştırman yazıları = makaleler için)
- **Giriş:** Uygun kaynaklarla desteklenen çalışmanın doğası ve amacı
- **Gereç (Hastalar) ve Yöntem [olgu sunumları için: olgu sunumu]:** Klinik ve teknik işlemlerin detaylarını, çalışma planını, örnek büyüklüğünü, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini, kullanılan araçları, verinin nasıl elde edilip analiz edildiğini, kullanılan istatistik yöntemi belirtilir.
- **Bulgular (sadece araştırmalar için):** Çalışmadan elde edilen sonuçlar kısa, öz ve açık bir şekilde belirtilir.
- **Tartışma:** Elde edilen sonuçlar açıklanır, diğer yazarlar tarafından bulunanlarla ilişkileri ve pratik klinikteki anlamı açıklanır.
- **Sonuç:** Araştırmadan elde edilen sonuç kısaca ve net olarak açıklanır. Araştırmanın literatüre, varsa katkısı varsa belirtilir.
- **Teşekkür (varsa):** Yazının hazırlanmasına veya araştırmaya anlamlı katkıları bulunan kişilere teşekkür edilebilir.
- **Kaynaklar:** Sadece gerekli kaynaklar kullanılmalıdır. Kaynaklar metinde yerleşme sırasına göre numaralanmalı ve metin içinde kaynak numarası parantez içinde verilmelidir. Eğer kaynak gösterilen çalışmada 6’dan fazla yazar var ise ilk üç yazardan sonra ‘et al.’ (Türkçe kaynaklar için ‘ve ark’) yazılmalıdır. Dergi isimleri MEDLINE’ a göre kısaltılmalı (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), eğer Index Medicus tarafından taranmayan bir dergi kaynak gösterilecekse, bu derginin adı tam olarak yazılmalıdır. Kaynak sayısı mümkünse 15 ila 40 arasında olmalıdır.

**Yazar Sıralaması:** Yazıya katkı ölçüsünde yazar isimleri sıralanır. Yazarlar tanımlanırken üst rakam kullanılır (1,2,3..) ve altta açıklanır. Yazarların ünvanları kullanılmaz, yalnızca isimleri yazılır.

### ÖRNEK:

#### Küçük hücreli akciğer kanserinde vena kava süperiorun neden olduğu sorunlar

Aslı Güler<sup>1</sup>, Saniye Yurt<sup>2</sup>, Mehmet Coşkun<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

<sup>2</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

<sup>3</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

**Yapılandırılmış Öz ve Anahtar Kelimeler:** Her yazılı eserde en az 100 en çok 200 kelimededen oluşan Türkçe ve İngilizce Öz bulunmalıdır. Ancak İngilizce yazılan ve Türkiye dışından gönderilen yazılarda Türkçe Öz (ve Türkçe Anahtar Kelime) şartı aranmaz. Araştırma türü yazılarda Öz, yapılandırılmış olmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu ve Derlemelerin Özlerinin yapılandırılması gereklidir.

Öz bölümünde kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemeli ve tablo olmamalıdır. Öz bölümünden sonra en fazla 5 olmak üzere Anahtar Kelime verilmelidir. Anahtar Kelimeler, Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus’ e göre hazırlanmalıdır.

**Kısaltmalar:** Kısaltma, ilgili sözcüğün metin içinde ilk geçtiği yerde yapılmalı ve parantez içinde kısaltması gösterilmelidir. Başlık veya özetle kısaltma yapılmamalıdır.

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

İlaçlar – İlaçların jenerik isimleri (ticari isimleri kullanılmamalı), dozu, uygulama yolu ve uygulama sıklığı ile birlikte yazılmalıdır.

Sayılar- 1-10 arasındaki sayılar yazı olarak (örn. beş, altı, yedi..), 10'dan daha büyükleri ise arabik (11, 13, 15...) yazılmalıdır. Cümle başına gelen sayılar yazıyla yazılmalıdır (örn. Onaltı hasta ....).

Bakteri isimleri örnekte olduğu gibi kısaltılmalı: "Eschericia coli" şöyle kısaltılabilir : E. coli.

**Tablolar:** Her tablo, bir başlığa sahip olmalı, ayrı bir sayfada hazırlanmalı ve Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı, tablonun en üst kısmına yazılmalıdır.

**Şekil ve resimler :** Tüm şekiller yazıda geçiş sırasına göre Arabi harflerle numaralandırılmalı ve bir başlığa sahip olmalıdır. Şekillerin elektronik uyarlamaları, yazı ile birlikte, ama ayrı bir dosya olarak jpg formatında olmalıdır. Sunulan çalışma yayına kabul edildiği zaman tüm şekillerin asılları yazarlardan istenir.

Eğer renkli resim veya şekil içeren bir çalışma yayınlanmak üzere kabul edilirse, yazarlardan renkli basım ücreti istenir. Mikroskop görüntüsü içeren resimlerde boyama tekniği ve kullanılan büyütme resim başlığında belirtilmelidir.

Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen "manuscriptcode\_fig1.jpg" gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

**Eserlerin gönderilmesi:** Metinlerin tamamı 3,5 inch'lik diskete ya da CD veya flash diske kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. Yazılar elektronik olarak da web sitemize gönderilebilir.

İlişikteki üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazının yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtilmelidir.

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

**ADRES:** DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.  
Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA  
www.dntortadoguyayincilik.com.tr  
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com  
GSM: 0554 571 56 52

**İLETİŞİM:** Grafik Tasarım: Başak AY KARABAK  
GSM: 0554 571 56 52  
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

**KAYNAKLAR:** Kaynak gösterimi, metinde geçtiği sıraya göre parantez içinde Arabi rakamla gösterilir ve metin sonunda geçme sırasına göre dizilir. Kaynak gösterme şekil ve usulü aşağıda örneklerle gösterilmiştir.

## ÖRNEK

Örnek	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
Yazar, bir kurum ise	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-686.
Suplementli örnek	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-99.
Kitap	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Örnek	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
Editor(ler) yazar ise	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Yazar(lar) ve editor(ler)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
Yazar bir kurum ise	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
Kitaptan bölüm	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Örnek	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Konferans kitabı	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-191.
Baskıda	AU. TA. TP. In press Y.
Örnek	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

# ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL / WRITING RULES

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

**Scope:** Ortadoğu Medical Journal is quarterly issued (March, June, September and December). The Journal accepts clinical and experimental research conducted in various fields of medicine, unique case reports, letters to the editor, and invited review articles on specific topics. Priority is given to researches and case reports on medical topics presenting regional differences in incidence and characteristics. Furthermore, national and international scientific meetings or symposiums to be held in the field of medicine are also announced via the Journal. The editor has the authority over publishing or not publishing the scientific letters written by the authors and the readers. Editor and Editorial Executive Board have the authority to directly reject a manuscript that do not meet the requirements herein, revise the manuscript themselves or return the manuscript to the author for revision.

Only unpublished manuscripts and those approved by the Editorial Board and Board of Reviewers are published in the Journal. The manuscripts submitted become eligible if two of the relevant three members of the Board of Reviewers deliver positive opinion.

**Language of the Publication:** The language of the journal is Turkish. The manuscript should involve an “abstract” written in English even if its language is Turkish. If, following the review process, the manuscript written in Turkish is accepted for publication, its exact translation to English may be required by the editor from the authors. For all articles involving research on human subjects, an expression indicating that the research is approved by the relevant Committee or that it is done in conformity with Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) should be inserted into “Method and Materials” section. It should be indicated within the manuscript that informed consent is signed by all people being involved in the research.

All of the authors are responsible for the content of the manuscripts. Ortadoğu Medical Journal does not accept any responsibility for the ideas put forward and comments made by the authors. Copyrights of the published articles remain with Ortadoğu Medical Journal. Published articles will not be re-published partly or wholly elsewhere without the **written approval of the Office of the Editor**. All authors should have actively contributed to the study.

**Manuscript Formatting:** The manuscript should be typed in “double-spaced” format in Times New Roman (TR) font. It should be typed in 12-point type for the Titles; 9 for the abstracts and 10 for the rest. The main text should involve the main titles below:

- **Abstract:** Structured Abstract (for researches)
- **Introduction:** It describes the background and purpose of the study supported by pertinent references
- **Materials (Patients) and Methods [for case reports: reporting the case ]:**The followings are indicated: details of the clinical and technical process, study design, sample size, inclusion and exclusion criteria, materials used, data collection and analysis methods, statistical method used.
- **Findings (for researches only):** Results of the study are indicated precisely and clearly.
- **Discussion:** The results obtained are explained; relations found by other authors and their significance in terms of clinical practice are expressed.
- **Acknowledgements (if any):** Those, who contributed substantially towards the article by drafting the manuscript or making the research, may be acknowledged.
- **References:** Only essential references should be cited. All references must be numbered consecutively, in parenthesis, in the order in which they are cited in the text. When there are more than 6 authors in the study, the first 3 authors should be listed followed by “et al” (for references in Turkish, “ve ark”). Journal titles should be abbreviated in accordance with MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals)), and if a journal which is not indexed in Index Medicus will be cited as reference, full title of the Journal must be written. References between 15 and forty are permitted.

**Structured Abstract and key words:** Each manuscript should include abstracts written both in English and Turkish; the total number of words should be between 100 and 200 (for case reports and reviews: 50-100). However, the abstract (and key words in Turkish) written in Turkish is not required in case manuscripts are written in English and submitted from abroad. Abstract for researches should be structured and include the following sections: Aims, materials and methods, findings and results. There is no need to structure the abstracts for case reports and reviews.

Abstracts of the reviews should be in a format that precisely explains the main titles of the manuscript. Abstract should not include abbreviations, references and tables. There should be maximum 5 key words following this section. Key words should be written in alphabetical order and compiled from the list provided in Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus.

### Abbreviations

All abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses. Abbreviations should be avoided in the title and abstract.



**Units of measurement:** Units of the metric system should be used.

**Drugs:** Generic names (trade names) of drugs should be written together with their dosing information, application methods and timing.

**Numbers:** Numbers between 1 and 10 should be written out in word form (ex. Five, six, seven..) and those above 10 should be written as Arabic numerals (11.13.15...). When a sentence starts with a number, it should be written out as a word (ex. Sixteen patients...).

Bacteria names: They should be abbreviated as given by the example: "Eschericia coli" can be abbreviated as such: E. coli.

**Tables:** A title should be provided for each table; tables should be typed on a seperate sheet and numbered with Roman numerals. Titles should be placed above the tables.

**Figures and photographs:** All figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and have a title. Electronic versions of the figures should be submitted together with the manuscripts but as separate files in JPEG format. Authors are required to submit the originals of all figures when the manuscripts are approved to be published.

If a study involving coloured photograph or figure is approved to be published, authors are required to submit the colour printing fee. For the photographs including an image taken from a microscope, staining technique and augmentation used should be inserted in the title of the photograph.

Files of figures and photographs should be uploaded to online submission system one at a time and they should be titled preferably as "manuscriptcode\_fig1.jpg"; Files names involving the names of the authors or institutions shouldn't be used.

**Submission:** It should be indicated in the enclosed cover letter that the text is read and approved by all authors, and the copyright will be transferred to the journal in case the manuscripts are approved to be published.

Correspondence address should be indicated at the end of the article.

Manuscripts should be sent to the address below or delivered by hand.

**ADDRESS:** DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA

www.dntortadoguyayincilik.com.tr

e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

GSM: 0554 571 56 52

## REFERENCES

References are consecutively numbered with Arabic numerals in parenthesis at the end of the manuscript in the order in which they are mentioned in the text.

## EXAMPLE

Example	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
If the author is an institution,	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-86.
Supplemented example	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.
Book	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Example	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
If the author(s) are Editor(ler) authors	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Author(s) and editor(s)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
If the author is an institution	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
A part from a book	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Example	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Conference book	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.
In press	AU. TA. TP. In press Y.
Example	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

# 35 YILDIR SEVGİ ve GÜVENİNİZLE BURALARA KADAR GELDİK...

Bize verdiğiniz sorumluluğun farkındayız. Daima sizinleyiz.



## BÖLÜMLERİMİZ

- Acil Servis • Ağız ve Diş Sağlığı (Ortodonti, Pedodonti, Ağız ve Çene Cerrahisi, Periodontoloji, Endodonti, İmplantoloji)
- Anestezi ve Reanimasyon • Beslenme ve Diyet • Beyin ve Sinir Cerrahisi • Biyokimya (Laboratuvar)
- Check-Up Hizmetleri • Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları • Dahiliye • Dermatoloji • Enfeksiyon Hastalıkları
- Fizik Tedavi • Gastroenteroloji • Genel Cerrahi • Göğüs Hastalıkları • Göz Sağlığı • Kadın Hastalıkları ve Doğum
- Kardiyoloji • Kulak, Burun, Boğaz • Nöroloji • Obezite Cerrahisi • Odyoloji • Ortopedi ve Travmatoloji
- Plastik Cerrahi • Psikiyatri • Psikoloji • Üroloji • Radyoloji (Görüntüleme Tetkikleri) • Genel Yoğun Bakım Ünitesi
- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi • Evde Bakım Hizmetleri ve Tedavileri

DETAYLI BİLGİ İÇİN  
0312 **315 55 45**

[f/ortadoguhastaneleri](#)

[v/hastaneortadogu](#)

[i/ortadoguhastaneleri](#)

ÖZEL  
**ORTADOĞU**  
HASTANESİ

[www.ortadoguhastaneleri.com.tr](http://www.ortadoguhastaneleri.com.tr)