

# Ege Tıp Bilimleri Dergisi

## Aegean Journal of Medical Sciences

### ☪ D Vitamin Eksikliğinin Kadın Cinsel Fonksiyonlarına Etkisi

*Seher Kayalı, Ali Yavuz Karahan, Neslihan Soran ve ark.*

### ☪ Çocukluk Çağı Zehirlenme Olgularının Epidemiyolojik Ve Demografik Özelliklerinin İncelenmesi

*Şenay Güven Baysal, Feyza Mediha Yıldız*

### ☪ Karotid arter darlığında 3D-TOF MR ve kontrastlı MR Anjiyografi ile DSA bulgularının karşılaştırılması

*Çiğdem Öztürk Turan, Ender Uysal*

### ☪ Gonartrozlu Hastalarda Eklem Laksitesi Değerlendirmesi; Kesitsel bir çalışma

*Aliye Tanyeli, Zeliha Ünlü*

### ☪ Şizofrenili Olgularda Düşük Dereceli İnflamasyon, Lipit Düzeyleri ve Özkıym Arasındaki İlişki

*Okan Ekinci, Asli Ekinci*

### ☪ Karaciğer Sirozlu Hastalarda Kan Lipit Düzeyleri

*Mustafa Korkmaz, Cevdet Duran*

### ☪ How To Manage Extravasation Of Ibandronic Acid?: A Case Report

*Ender Salbaş, Ali Yavuz Karahan, Levent Tekin ve ark.*

### ☪ Levotiroksin Sodyum İntoksikasyonu: Olgu Sunumu

*Şenay Güven Baysal, Nurcan Bulur*

### ☪ Tüberküloz Menenjitine İkincil Akut Başlangıçlı İşitsel Halüsinasyonlar: Bir Olgu Sunumu

*Okan Ekinci, Gonca Oğuz K., Betül Aydın ve ark.*

### ☪ Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ve Steroid Tedavisi

*Emel Güler*

### ☪ Bruselloz ve Tulareminin Tarihsel Yolculukları

*Ahmet Çayakar*



# Ege Tıp Bilimleri Dergisi

## Aegean Journal of Medical Sciences

• Cilt: 1 • Sayı: 2 • Yıl: 2018

ISSN: 2636-851X

### Baş Editörler

Barış Sevinç

Ali Yavuz Karahan

### Editörler Kurulu

Kağan Özkuk

Serdar Arslan

Ender Salbaş

Cevdet Duran

Ömer Karahan

Merve Akdede

### Danışma Kurulu

Prof. Dr. Erden Erol Ünlüer

Prof. Dr. Çetin Çam

Prof. Dr. Suat Şahinler

Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir

Prof. Dr. Nilay Şahin

Prof. Dr. Mine Karagülle

Prof. Dr. İlker Seçkiner

Doç. Dr. Oğuz Dikbaş

Doç. Dr. Rahşan Ilıkçı Sağlam

Doç. Dr. Emine Berrin Yüksel

Doç. Dr. Cüneyt Evren

Doç. Dr. Murat Çakır

Dr. Öğr. Üyesi Kağan Özkuk

Dr. Öğr. Üyesi Aynur Karadağ

Dr. Öğr. Üyesi Ercan Kaydok

Dr. Öğr. Üyesi Arzu Zeynep Karabay

Dr. Öğr. Üyesi Tülin Özkan

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Karakoyun

Dr. Öğr. Üyesi Fulya Demircioğlu Güneri

Uz. Dr. Kemal Erol

Uz. Dr. Sertaç Ketenci

### Uluslararası Danışma Kurulu

Dejan IGNJATOVIĆ (Norway)

Toplica STOJANOVIĆ (Bosnia & Herzegovina)

Roland TILZ (Germany)

Evgeny LYAN (Germany)

Romain Jacques FORESTIER (France)

Giovanni Mario PES (Italy)

Fatma Begüm FORESTIER (France)

Alireza HEİDARİ (United States)

• Eylül 2018

# Ege Tıp Bilimleri Dergisi

## Aegean Journal of Medical Sciences

• Cilt: 1 • Sayı: 2 • Yıl: 2018

		<b>Sayfa</b>
01	D Vitamin Eksikliğinin Kadın Cinsel Fonksiyonlarına Etkisi Seher Kayalı, Ali Yavuz Karahan, Neslihan Soran, Almula Demir Polat, Banu Ordahan, Aynur Başaran, Mehmet Serdar Akkuş	<b>32</b>
02	Çocukluk Çağı Zehirlenme Olgularının Epidemiyolojik Ve Demografik Özelliklerinin İncelenmesi Şenay Güven Baysal, Feyza Mediha Yıldız	<b>37</b>
03	Karotid arter darlığında 3D-TOF MR ve kontrastlı MR Anjiyografi ile DSA bulgularının karşılaştırılması Çiğdem Öztürk Turan, Ender Uysal	<b>43</b>
04	Gonartrozlu Hastalarda Eklem Laksitesi Değerlendirmesi; Kesitsel bir çalışma Aliye Tanyeli, Zeliha Ünlü	<b>50</b>
05	Şizofrenili Olgularda Düşük Dereceli İnflamasyon, Lipit Düzeyleri ve Özkıyım Arasındaki İlişki Okan Ekinci, Asli Ekinci	<b>57</b>
06	Karaciğer Sirozlu Hastalarda Kan Lipit Düzeyleri Mustafa Korkmaz, Cevdet Duran	<b>64</b>
06	How To Manage Extravasation Of Ibandronic Acid: A Case Report Ender Salbaş, Ali Yavuz Karahan, Levent Tekin, Banu Ordahan, Sertaç Ketenci	<b>68</b>
08	Levotiroksin Sodyum İntoksikasyonu: Olgu Sunumu Şenay Güven Baysal, Nurcan Bulur	<b>71</b>
09	Tüberküloz Menenjitine İkincil Akut Başlangıçlı İşitsel Halüsinasyonlar: Bir Olgu Sunumu Okan Ekinci, Gonca Oğuz Kuşçuoğlu, Betül Aydın, Asli Ekinci	<b>73</b>
10	Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ve Steroid Tedavisi Emel Güler	<b>77</b>
11	Bruselloz ve Tulareminin Tarihsel Yolculukları Ahmet Çayakar	<b>83</b>

## D Vitamini Eksikliğinin Kadın Cinsel Fonksiyonlarına Etkisi

Effects of Vitamin D Deficiency on Woman Sexual Function

Seher Kayalı<sup>1</sup>, Ali Yavuz Karahan<sup>2</sup>, Neslihan Soran<sup>3</sup>, Almula Demir Polat<sup>4</sup>, Banu Ordahan<sup>5</sup>, Aynur Başaran<sup>3</sup>, Mehmet Serdar Akkuş<sup>6</sup>

1 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Konya Medova Hastanesi, Konya/Türkiye

2 Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uşak/Türkiye

3 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Beyhekim Devlet Hastanesi, Konya/Türkiye

4 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Afyon Devlet Hastanesi, Afyon/Türkiye

5 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Konya/Türkiye

6 Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uşak/Türkiye

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı, D vitamini eksikliği olan kadınlarda, cinsel işlevleri araştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Vitamin D eksikliği saptanmış olan, 25-40 yaş aralığında 255 kadın, hasta grubu ve vitamin D seviyeleri normal aralıktaki 255 kadın kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Her iki gruptaki katılımcılar cinsel yönden aktifti ve herhangi bir iletişim bozukluğu ya da zekâ geriliği yoktu. Seksüel fonksiyonlara etkisi olabilecek ürojenekolojik operasyon geçirenler, gebe veya emziren kadınlar, seksüel olarak aktif olmayan kadınlar, akut veya kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Beck Depresyon Envanteri (BDE), Beck Anksiyete Envanteri (BAE) ve Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi (KSFI) skorları belirlendi. Vitamin D seviyeleri serum 25-hidroksi-vitamin D düzeyleri ölçülerek belirlendi.

**BULGULAR:** Hasta ve kontrol gruplarında yaş ve vücut kitle indeksi değerleri benzer idi ( $p > 0.05$ ). D vitamini düzeyleri düşük kadınlarda BDE ve BAE skorlarının daha yüksek olduğu bulundu ( $p < 0.05$ ). D vitamini eksikliği bulunan kadınların toplam FSFI skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.05$ ). D vitamini eksikliği olan kadınların KSFI alt gruplarından libido, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet ve ağrı skorlarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük olduğu kaydedildi ( $p < 0.05$ ).

**SONUÇ:** D vitamini üzerine birçok çalışma olmasına rağmen, D vitamini eksikliğinin cinsel fonksiyon üzerindeki etkilerini araştıran sadece bir çalışma vardır. Cinsel işlev bozukluğu olan hastalar için D vitamini düzeyleri tanı ve takip üzerine düşünülmeli ve ölçülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Cinsel işlev bozukluğu, D vitamini, kadın

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to investigate female sexual functioning in women with low vitamin D status.

**MATERIALS AND METHODS:** For study group the 255 females with Vitamin D deficiency, and for the control group 255 females without deficiency in the range of 25-40 years were included in the study. Both groups were sexually active and not have any communication disorders or mental retardation. Those who have undergone urogynecologic surgery, pregnant or lactating women, sexually inactive women, acute or chronic illnesses that may have an effect on sexual function were excluded from the study. Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI) and Female Sexual Function Index (FSFI) scores were determined. Vitamin D levels was defined as a serum 25-hydroxyvitamin D.

**RESULTS:** Patients and controls were similar with respect to age, and BMI ( $p > 0.05$ ). BDI and BAI scores were found higher in females with Vitamin D deficiency. Total FSFI scores in patient group were significantly lower than those in control group. The 5 domains of the FSFI also, were significantly lower in control group (libido, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain) ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Although there are many studies on vitamin D, there is only one study on the effects of vitamin D deficiency on sexual function. For patients who have sexual dysfunction, vitamin D levels should be considered and measured on diagnosis and follow-up.

**Key Words:** Sexual dysfunction, vitamin D, women

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Banu Ordahan, MD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Yazır Mh, Selçuklu, Konya/Türkiye

**E-Posta/E-Mail:** banuordahan@gmail.com || Tel: +90 505 874 1256

**Received/Geliş Tarihi:** 13 Tem 2018 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 29.05.2018

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



## GİRİŞ

Günümüzde bir çok hastalığın etiyojisinde D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir (1-3). Direkt güneş ışığı temasıyla ciltten sentezlenen vitamin D3 önce karaciğerde hidroksillenir ve 25-hidroksi D vitamini (25(OH) vit D) oluşur. Metabolik olarak aktif form olan 1,25 dihidroksi D vitamini (1,25 (OH)<sub>2</sub> D)'nin böbrekte tekrar hidroksilasyonu ile oluşur (3-6). D vitaminin hormonal aktif formu, kalsitriolün çeşitli doku ve organlarda etkileri mevcuttur. (7,8). Bu etki beyin, göğüs, kemikler, kaslar, gastrointestinal sistem ve bir çok organda bulunan spesifik reseptörler aracılığı ile hücreler büyüme, glikoz metabolizması ve bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesini içermektedir (9-12). Çalışmalar, yetersiz 25(OH) vit D konsantrasyonlarının artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (13).

Son yıllarda D vitamini eksikliği, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar ve hatta kanserlerin içinde bulunduğu birçok kronik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (9,14-17). Çalışmalar D vitamini düşüklüğü olan kadınların, polikistik over sendromu, gestasyonel diyabetes mellitus, preeklampsi, infertilite, endometriozis ve meme ve yumurtalık kanseri gibi bazı jinekolojik ve obstetrik hastalıkların gelişimine daha fazla eğilimli olabileceğini gösteriyor (18). Tip 2 diyabetli erkek hastalarda erektil disfonksiyon ile 25(OH) vit D eksikliği arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (19). Kadınlarda D vitamini eksikliğinin seksüel fonksiyonlar ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmada, düşük D vitamini seviyesi olan kadınlarda seksüel disfonksiyon tespit edilmiş ancak vaka sayısının az olması çalışmanın kısıtlılığı olarak belirtilmiştir (20). Bu nedenle, bu çalışmanın amacı düşük D vitamini seviyesinin kadınlarda cinsel fonksiyonlara etkisini daha fazla vaka ile değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Konya Beyhekim Devlet Hastanesi fizik tedavi polikliniğine başvuran yaşları 25-40 arasında olan cinsel olarak aktif 510 kadın dahil edildi. Katılımcılardan yazılı onam alındı. Çalışma için Beyhekim devlet hastanesinden kurum izni alınmıştır. Uşak üniversitesi Tıp fakültesi etik kurul onayı alınmıştır. Serum 25(OH) vit D seviyesi 20 ng/mL' nin altında olan 255 kadın, hasta grubu olarak, serum 25(OH) vit D seviyesi 30 ng/mL' nin üzerinde olan 255 kadın kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Seksüel

fonksiyonlara etkisi olabilecek ürojinekolojik operasyon geçirenler, gebe veya emziren kadınlar, seksüel olarak aktif olmayan kadınlar, akut veya kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Kan örnekleri antekübital venlerden, tüm hastalarda sabah saatlerinde alındı. Biyokimya tüpüne alınan kanda, 25(OH) vit D ölçümü Roche Cobas 600© biyokimya analizörü ölçüm kitiyle immünoassay yöntemi ile ölçüldü. Hastaların demografik verileri yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim seviyesi kaydedildi.

Seksüel disfonksiyonu değerlendirmek amacıyla hasta ve kontrol grubuna Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi (KSFI) formu uygulandı.

**Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi (KSFI)**, cinsel arzu, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet ve ağrı gibi kadın cinsel işlevlerinin temel boyutlarını değerlendirmek için geliştirilen, 19 maddelik, çok boyutlu, kendi kendine uygulanabilen, kısa bir ankettir. Wiegel ve ark. (21) tarafından 2000 yılında geliştirilmiş Toplam puanın yanı sıra, cinsel arzu, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, doyum ve disparoni olmak üzere altı alt ölçeği kapsar. Yüksek puanlar, cinsel işlevin daha iyi olduğunu gösterir. Toplam en yüksek skor 36'tir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik analizi Öksüz ve ark. tarafından yapılmıştır (22).

**Beck Depresyon Envanteri (BDE)**, depresif duyguyu değerlendiren 21 maddelik kendi kendini raporlayan bir değerlendirme ölçeğidir. Maddeler semptom şiddetine göre 0'dan 3'e derecelendirilmiştir. 11-17 hafif derecede depresyon, 18-29 orta derecede depresyon, 30-63 şiddetli derecede depresyonu gösterir (23). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik analizi Hisli ve ark. tarafından yapılmıştır (24).

**Beck Anksiyete Envanteri (BAE)**, bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla, Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen değerlendirme ölçeğidir. Maddeler semptom şiddetine göre 0'dan 3'e derecelendirilmiştir. Toplam 21 maddeden oluşan bir ölçektir (25). Beck Depresyon Envanteri (BDE) ve Beck Anksiyete Envanteri (BAE), sorgulama formu hasta ve kontrol grubunun tamamına uygulandı. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik analizi Ulusoy ve ark. tarafından yapılmıştır (26).

## İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmesinde SPSS 16 (SPSS Inc. Released 2007. SPSS for Windows, Version 16.0. Chicago, SPSS Inc.)

kullanılmıştır. Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu belirlendi ve her gruptaki verilerin normal dağılım gösterdiği görüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda "Student t" testi, grup içi değerlendirmelerde ise "iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (Paired Samples t test)" uygulandı. İstatistiksel karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hem hasta hem de kontrol grupları benzer yaş, VKİ, eğitim düzeyi, evlilik yılı, çalışma durumu, aile tipi, gelir düzeyi ve doğum sayısı bakımından benzerdi ( $p > 0.05$ ). BDE ve BAE skorlarının vitamin D düzeyleri düşük kadınlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. D vitamini düzeyleri düşük bulunan kadınların toplam KSFI skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p < 0.05$ ). D vitamini eksikliği olan kadınların libido, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet ve ağrı skorlarından oluşan KSFI alt gruplarından kontrol grubuna kıyasla düşük olarak kaydedildi (Tablo.1).

**Tablo.1** Gruplar arasında klinik ve demografik parametrelerin karşılaştırılması

	D vitamini düşük grup (n:255)	Kontrol grubu (n:255)	P
Yaş	32.75±4.60	31.36±4.12	0.361
VKI	26.24±6.27	27.33±5.88	0.332
25(OH) vit D (ng/ml)	6.28±2.02	32.14±2.13	0.001
KSFI toplam skoru	23.56±8.85	34.68±10.12	0.001
KSFI istek skoru	2.41±2.08	6.25±2.42	0.016
KSFI uyarılma skoru	4.22±2.17	5.82±2.35	0.022
KSFI lubrikasyon skoru	4.20±2.62	6.96±2.23	0.024
KSFI doyum skoru	4.49±2.14	6.23±2.22	0.021
KSFI orgazm skoru	4.63±2.71	6.88±2.45	0.021
KSFI ağrı skoru	3.92±1.86	4.06±2.03	0.031
Beck Depresyon	20.12±4.32	8.74±5.61	0.001
Beck Anksiyete	19.21±5.42	9.45±7.68	0.001

**VKI:** Vücut kitle indeksi; **KSFI:** Kadın seksüel fonksiyon indeksi

## TARTIŞMA

Bu araştırmanın sonuçlarına göre, D vitamini eksikliği bulunan kadınlarda libido, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet ve ağrı skorlarından oluşan KSFI alt gruplarında ve toplam KSFI skorları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu ortaya konulmuştur. BDE ve BAE skorlarının vitamin D düzeyleri düşük kadınlarda,

kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir.

Cinsel disfonksiyon genellikle multifaktöryeldir. Cinsel işlev bozukluğu olan kişilerin daha endişeli ve depresif oldukları bildirilmiştir (27,28). Vitamin D reseptörleri beynin talamus, hipotalamus, prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerinde yaygın olarak bulunur ve depresyon patogeneğinde rol oynayan bir vitamin olduğu gösterilmiştir (29). Bizim çalışmamızda da benzer olarak BDE ve BAE skorları vitamin D eksikliği olan kadınlarda normal D vitamini seviyesi olan kadınlara göre daha yüksekti. D vitamini eksikliği olan kadınlarda depresif semptomlarla birlikte cinsel disfonksiyon birbirini tetikleyen bir kısır döngüdür (20).

Diğer yandan, erektil disfonksiyonu olan erkek hastaların önemli bir kısmında D vitamini eksikliği tespit edilmiş ve bu durumun arteriojenik etiolojisi olan hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir (30). Düşük D vitamini, kan damarlarında istenmeyen etkiye sebep olmakta, hipertansiyon, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, inme, kalp yetmezliği, dislipidemi ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak görülmektedir (31,32). Ayrıca D vitamini eksikliğine bağlı olarak endotelial nitrik oksit sentazın azalmış üretimine sekonder olarak nitrik oksit üretiminin bozulması ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (33,34). Eksojen D vitamini preparatlarının, hücre kültüründe endotelial nitrik oksit üretiminde belirgin bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (35). D vitamini eksikliği olan erektil disfonksiyonlu hastalarda, nitrik oksit üretiminin bozulması sebebiyle cinsel ilişki sırasında genital organlara kan akışı bozulabilir sonucu çıkmaktadır (20).

Diğer bir çalışmada, cinsel istek kaybı ve cinsel disfonksiyon, testosteron seviyesi düşük olan kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. D vitamini eksikliğinin cinsel işlevlerin düzenlenmesinde rol oynayan testosteron hormonunun üretimini etkileyebileceği bildirilmiştir (36). Bu çalışmayı destekleyen bir çalışmada, sağlıklı kadınlardan oluşan bir grupta serum 25(OH) vit D düzeyleriyle, total testosteron ve serbest androjen indeksinin dolaşımdaki seviyeleri korelasyon göstermiştir (37).

D vitamini ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, D vitamini eksikliğinin cinsel işlev üzerindeki etkileri ile ilgili



sadece bir çalışma bulunmaktadır (20). Krysiak ve ark. yaptığı bu çalışmada D vitamini eksikliği ile depresyon ve cinsel işlev bozukluğu arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ancak vaka sayısı oldukça azdır (20). Bizim çalışmamızda daha fazla vaka sayısı ile bu çalışmayı desteklemektedir. Sonuç olarak, Cinsel işlev bozukluğu olan hastalar için D vitamini düzeyleri tanı ve takip üzerine düşünülmesi ve ölçülmesidir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

Çalışma 25. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongre'sinde sözlü olarak sunulmuştur.

doi: \*\*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\*

#### KAYNAKLAR

1. Piovezan RD, Hirotsu C, Feres MC, et al. Obstructive sleep apnea and objective short sleep duration are independently associated with the risk of serum vitamin D deficiency. *PLoS one* 2017;12:e0180901.
2. Yagiz AE, Ustun N, Paksoy H, et al. Association of Vitamin D with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilitte Vitamin D'nin Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi. *J Clin Anal Med* 2015;6:486-9.
3. Hightower JM, Dalessandri KM. Low 25-Hydroxyvitamin D and Myofascial Pain: Association of Cancer, Colon Polyps, and Tendon Rupture. 2017:1-7.
4. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-1688.
5. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289: F8-F28.
6. Karahan AY, Hüner B, Kuran B, ve ark. Vitamin D düzeyi ile Özgül Olmayan Kas İskelet Sistemi Ağrıları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi: Çok merkezli retrospektif bir çalışma. *Türk Osteoporoz dergisi* 2017;23: 61-66.
7. Anderson PH, Lam NN, Turner AG, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in bone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:190-194.
8. Lai YH, Fang TC. The pleiotropic effect of vitamin D. *ISRN Nephrol* 2013;2013:898125.
9. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin* 2008;24:139-149.
10. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009;22:82-92.
11. Guillot X, Semerano L, Saldenber-Kermanach N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine* 2010;77:552-557.
12. Haussler MR. Vitamin D receptors: nature and function. *Annu Rev Nutr* 1986;6:527-562.
13. Pilz S, Gröbler M, Gaksch M, et al. Vitamin D and mortality. *Anticancer Res* 2016;36:1379-1387.
14. Kıdır V. Cardiovascular and metabolic effects of vitamin D. *J Clin Exp Invest* 2013;4:398-404 .
15. Yılmaz M, Yılmaz N. The role of vitamin D in the brain and related neurological diseases. *J Clin Exp Invest* 2013;4:411-415.
16. Zittermann A, Prokop S. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality. *Adv Exp Med Biol* 2014;810:106-119.
17. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011;11:84-87.
18. Colanese F, Laganà AS, Colanese E, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed Res Int* 2015;2015:986281.
19. Caretta N, de Kreutzenberg SV, Valente U, et al. Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Endocrine* 2016 (January (12)) (Epub ahead of print).
20. Krysiak R, Gilowska M, Okopien B. Sexual function and depressive symptoms in young women with low vitamin D status: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 204:108-112.
21. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): cross- 277 validation and development of clinical cut-off scores. *J Sex Marital Ther* 2005;31:1-20.
22. E. Öksüz, S. Malhan, "Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women", *The Journal of Urology* 175: 654-658, (2006).
23. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II: Beck Depression Inventory manual. 2nd 278 ed. San Antonio: Psychological Corporation; 1996.
24. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi* 1988;6:118-22.
25. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1998;56: 893-97.
26. Ulusoy M, Şahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother*, 1998;12:163-172.
27. Berk M, Sanders KM, Pasco JA, et al. Vitamin D deficiency may play a role in depression. *Med Hypotheses* 2007;69:1316-9.
28. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence. *Nutr Rev* 2009;67:481-492.
29. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.



- 30.** Barassi A, Pezzilli R, Colpi GM, Corsi Romanelli MM, Melzi d'Eril GV. Vitamin D and erectile dysfunction. *J Sex Med* 2014;11:2792–2800.
- 31.** Pilz S, Verheyen N, Gröbler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and 266 cardio vascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol* 2016(May (6))
- 32.** Zittermann A, Prokop S. The role of vitamin D for cardiovascular disease and 268 overall mortality. *Adv Exp Med Biol* 2014;810:106–119.
- 33.** Martínez-Miguel P, Valdivielso JM, Medrano-Andrés D, et al. The active form of vitamin D, calcitriol, induces a complex dual upregulation of endothelin and 285 nitric oxide in cultured endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 286 307 :E1085–96.
- 34.** Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol* 2014;28:53–56.
- 35.** Molinari C, Uberti F, Grossini E, et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem* 2011;27:661–668.
- 36.** Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women—the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:980–992.
- 37.** Chang EM, Kim YS, Won HJ, Yoon TK, Lee WS. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2526–2532..

## Çocukluk Çağı Zehirlenme Olgularının Epidemiyolojik Ve Demografik Özelliklerinin İncelenmesi

Evaluation Of Epidemiological And Demographic Features Of Childhood Poisoning Cases

Şenay Güven Baysal<sup>1</sup>, Feyza Mediha Yıldız<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uşak/Türkiye

<sup>2</sup> Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul/Türkiye

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmada Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği acil servisinde adli nitelikteki zehirlenme olgularının epidemiyolojik ve demografik özelliklerinin incelenmesi ve alınabilecek önlemlerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Acil servise başvuran ve zehirlenme nedeniyle hastaneye getirilen her bir hastanın bilgileri hasta takip formu aracılığıyla belgelendirildi ve kaydedildi. Olgular yaş, cinsiyet, zehirlenme nedeni, mevsimsel dağılım, başvuru saati ve başvuruda zehirlenmeye ait semptomlar açısından değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çocuk acil servisine başvuran hastaların %0.21'ini zehirlenme vakası oluşturmaktaydı. Toplam 138 olgudan 72'si erkek (%52.2), 66'sı kız (%47.8) hastalardan oluşuyordu. Vakaların %87.7'sini 1-5 yaş arası hastaların oluşturduğu saptanmıştır. Zehirlenmeye en sık yol açan ilaçların başında %25.6'lık oranla analjezik antipiretik ilaçları gelmekteydi. Hastaların %18.8'in zehir danışma merkezi hakkında bilgi sahibiyken bu merkezin aranma oranı çalışmamızda %8 olarak tespit edilmiştir. Olguların çoğu %87.7 kaza ile meydana gelmişti. İntihar girişimi nedeniyle zehirlenmeler tüm olguların %6.5'ini oluşturuyordu. İntihar amaçlı zehirlenme vakalarında kızların oranı belirgin bir şekilde yüksekti. (%88.8). Olguların %90'ı şifa ile taburcu edilirken %7'si ailesi tarafından çıkarıldı ve %3'ü yoğun bakıma sevk edildi.

**SONUÇ:** Çocuk acil servisine başvuran hastalardan elde ettiğimiz veriler daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Öncelikle eğitim düzeyinin artırılmasının zehirlenmelerin önlenmesine önemli ölçüde katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca hekimler tarafından Zehir Danışma Merkezinin aranması ve merkezin önerilerinin uygulanması da mortalite ve morbidite oranını azaltacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Zehirlenme, Çocukluk dönemi, Epidemiyoloji, Demografi

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In the present study, it is aimed to investigate the epidemiologic and demographic characteristics of the poisoning in children in criminal cases which were applied to Zeynep Kamil Women and Children Diseases Education and Research Hospital Pediatric Clinic with emergency.

**MATERIALS AND METHODS:** The information of the patients who has applied to our hospital were documented and saved through patient follow-up form. The cases were evaluated for age, sex, cause of poisoning, seasonal distribution and symptoms at application.

**RESULTS:** The rate of the Intoxications was %0.21 of the whole child patients admitted to emergency service. There were 72 boys (%52.2) and 66 girls (%47.8) of total 138 patients. In the %87.7 of the cases the ages of the patients were between 1 to 5. The most common drugs causing poisoning was antipyretic analgesic drugs with a ratio of 25.6%. %18.8 of the patients were aware of the poison information center but only %8 of them called this center. Most accidents with 87.7% of cases had occurred by accident. Poisonings due to suicide was constituted the % 6.5 of all cases. In cases of suicidal poisoning the proportion of girls were markedly higher (88.8%). While 90% of patients were discharged home %7 of them was removed by the family and 3% of them were transferred to the intensive care unit.

**CONCLUSION:** The data obtained from patients applied to the pediatric emergency service were comparable with previous studies. It is being thought that increasing the level of education will prevent the poisoning significantly. Additionally, recommendations of poisoning control center and implementation of them by doctors will also reduce the mortality and morbidity rates

**Key Words:** Poisoning, Childhood, Epidemiology, Demography

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Şenay Güven Baysal, Uşak Üniv. Eğitim ve Araştırma H. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü Uşak/Türkiye

**E-Posta/E-Mail:** senay177@yahoo.com || Tel: +90 276 241 0000 (6104)

**Received/Geliş Tarihi:** 6 Tem 2018 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 2 Ağu 2018

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



## GİRİŞ

Zehirlenme toksik bir maddenin vücuda zarar verecek miktarda ve değişik yollardan alınması sonucu organizmada bazı belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır (1).

Zehirlenmeler her yaş grubunda olmakla birlikte, çocukluk yaş grubunda daha sık görülmektedir. Amerikan Zehir Denetim Merkezleri Birliği, Zehirli Maddelere Maruziyet Gözetim Sistemi 2008 Yılı Raporuna göre 2.5 Milyon zehirlenme olgusunun % 64.76'sını 0-19 yaş aralığındaki çocuk ve adölesan dönemdeki olgular oluşturmaktadır (2). Türkiye'de ise Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı'na bağlı Ulusal Zehir Merkezi'ne 2000-2004 yılları arasında yapılan başvuruların %56'sını çocukluk çağı zehirlenme vakaları oluşturmaktadır (3).

Zehirlenmeye neden olan etkenler ülkeden ülkeye, aynı ülke içinde bölgeden bölgeye, hatta aynı bölgede zaman içinde bile değişebilir. Bunun yanında zehirlenme etkenleri yaşa, cinsiyete, ailenin eğitim düzeyine, yaşanan bölgenin sosyokültürel yapısına göre de değişebilir. Bu nedenle her ülke ve bölge kendi zehirlenme profilini belirlemeli, buna göre karşı karşıya kaldığı risk ve tehditler için gerekli önlemleri almalıdır. Bu noktada zehir danışma merkezlerine de büyük iş düşmektedir.

Çalışmamızın amacı, çocukluk çağının sık karşılaşılan ve önlenilebilir sağlık sorunlarından biri olan zehirlenmelerde, demografik ve epidemiyolojik özellikleri belirli bir süre zarfında kaydedip analiz etmek, olayın öncesi ve sonrasındaki çevresel ve ailesel etkenlerin rolünü araştırmaktır..

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği acil servisinde yapıldı. Zehirlenme nedeniyle başvuran 0-18 yaşlarındaki çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. Koroziv madde ve besin zehirlenmeleri çalışmaya dahil edilmedi.

Bu tarihler arasında zehirlenme nedeniyle hastaneye getirilen her bir hastanın; çocukların demografik özellikleri, yatış tarihi, çocuk acile başvuru saati, zehirlenme ile sağlık kuruluşuna başvuru arasında geçen süre, hastanemiz öncesi başka bir sağlık kuruluşuna başvuru durumu, hastanemize başvurmadan önce evde veya başka sağlık kuruluşunda yapılan müdahaleler, zehir danışma merkezinin bilinirliği ve aranıp aranmadığı, alınan toksin veya toksinlerin cinsi, miktarı, toksinin alım yeri, toksinin

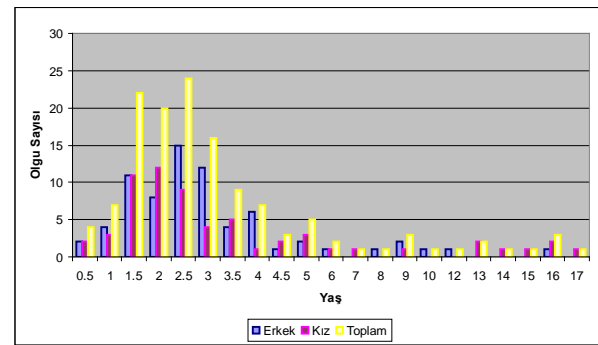
alım yolu, intihar amaçlı olup olmadığı, başvuruda zehirlenmeye ait semptom durumu, hastanın kronik hastalık durumu, hastanemizde yapılan tedaviler ve hastaların hayatta kalma durumu zehirlenme olgularında hasta takip formu aracılığıyla belgelendirildi ve kaydedildi.

Çalışma Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 12.05.2008 tarih ve 24 numaralı onayı ile yapıldı. Çalışmaya alınacak hastalar için ailelerden aydınlatılmış onam alındı.

Toplam 138 adet hastanın verileri çalışmaya dahil edildi..

## BULGULAR

Zehirlenme nedeniyle başvuran hastalardan 66'sı kız (%48), 72'si erkek (%52) olmak üzere toplam 138 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kaydı yapılan bu 138 olgunun yaş ortalaması  $3.6 \pm 3.43$  (6 ay - 17 yaş). Zehirlenmelerin yaş grupları bakımından dağılımlarına bakıldığında 1-4 yaş (En sık: 2,5 yaş) aralığında bir zirve yaptığı tespit edilmiştir. Zehirlenmelerin zirve yaptığı 1-4 yaş grubunda erkeklerin kızlardan fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamızda hastaların % 72,4'ü 1-4 yaş grubunda toplanmıştır. Vakaların %86,2'si 6 yaş altındadır. Okul öncesi dönemdeki çocuklarla (n=120, %86,9) (66'sı erkek, 54'ü kız) karşılaştırıldığında okul çocuklarında (n=15, %13,1) kız çocukları daha ön plandaydı (6'sı erkek, 9'u kız) (Grafik 1).

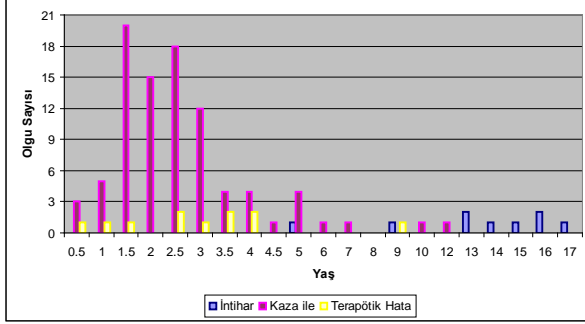


**Grafik 1:** Zehirlenme olgularında yaş ve cinsiyet dağılımı

Zehirlenme olayı en çok evde gerçekleşmiştir. 138 olgudan 122 tanesi (%88) evde gerçekleşirken 10 tanesi (%7) başka bir evde gerçekleşmiştir. Toplam 6 adet (%4) vaka ise dışarıda gerçekleşmiştir. 138 olgudan 121'inde (%88) tek etkenle zehirlenme görülürken 17 olguda (%12) çok etkenle zehirlenme görülmüştür.

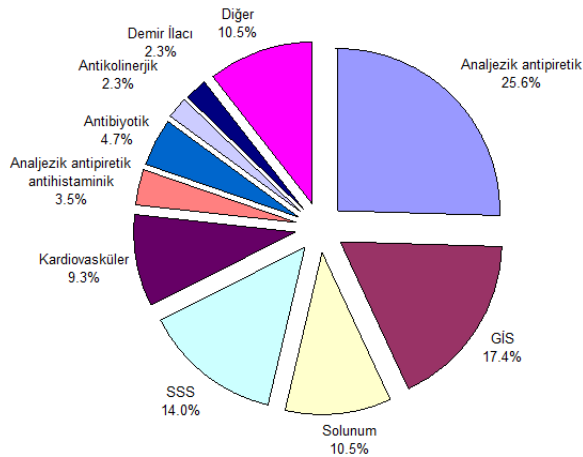
Zehirlenmenin oluş şekli olarak değerlendirildiğinde tüm olguların içerisinde 121 tanesi (%88) kaza ile gerçekleşirken 9 olgu (%7) intihar amaçlı gerçekleşmiş, 8

olgular da (%6) terapötik hata nedeniyle meydana gelmiştir (Grafik 2). İntihar amacıyla ilaç alan olguların %89'u adölesan kız çocuklarıydı. Ortalama yaşları  $14,12 \pm 2,53$  yıldır (9-17 yaş, median değer: 14.5 yaş) (Grafik 2).



**Grafik 2:** Zehirlenme olgularının yaş ve zehirlenme sebebi bakımından dağılımı

Olguların tamamında zehirlenme ilaç alımıyla gerçekleşmişti. 62 olguda (%54) etken kendine ait kutuda bulunuyorken 10 olguda (%9) kendine ait olmayan bir kutuda bulunuyordu. 43 adet olguda (%37) ise etken açıkta bulunuyordu. 138 olgudan 84'ünde (%61) hastada herhangi bir yakınma bulunmazken, 21 olguda (%15) kusma, 11'inde (%8) bulantı, 8'inde (%6) karın ağrısı ve 16'ünde (%10) diğer başka belirtiler görülmüştür. 131 olguda tek ilaç (%94) ve 7 olguda çoklu ilaç (%6) zehirlenmesi söz konusuydu. Zehirlenmeye en sık yol açan ilaçların başında analjezik antipiretik ilaçlar (%25.6) gelmektedir. Bunu sırasıyla GIS (%17.4) ve SSS (%14) ilaçları takip etmektedir (Grafik 3).



**Grafik 3:** Zehirlenmeye neden olan ilaçların dağılımı

11 adet olguda (%11), (n=103) hastanın ailesinde geçmişte zehirlenme öyküsü var iken 92 olguda (%89) ailede bir zehirlenme öyküsü yoktur. Zehirlenme nedeniyle hastaneye başvuru en yüksek 20:00-23:00 saatleri arasında olmuştur

## TARTIŞMA

Amerikan Zehir Denetim Merkezleri Birliği, Zehirli Maddelere Maruziyet Gözetim Sistemi 2008 Yılı Raporuna göre 2.5 Milyon zehirlenme olgusunun % 64.76'sını 0-19 yaş aralığındaki çocuk ve adölesan dönemdeki olgular oluşturmaktadır (2). Türkiye'de ise Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı'na bağlı Ulusal Zehir Merkezi'ne 2000-2004 yılları arasında yapılan başvuruların %56'sını çocukluk çağı zehirlenme vakaları oluşturmaktadır (3).

Yapılan çalışmalarda zehirlenmeye bağlı acil servis başvurularının oranları %0,076-0,7 arasında değişmektedir (4). Türkiye'de Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre 1995 yılında ülkemizdeki zehirlenme prevalansının % 0.4 olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda zehirlenme olgularının acil servise başvuran tüm olguların %0.46 ila %1.57'sini oluşturduğu gözlenmiştir (100). Bizim analizimizde bu oran %0.21 olarak saptanmıştır. Bu farkın sebebi bizim analizimizin koroziv maddeleri ve besin zehirlenmesi olgularını kapsamamasından ileri gelmektedir.

Çalışmamızda zehirlenme olgularına yaş dağılımı olarak baktığımızda 1-5 yaş arasında bir zirve görülmektedir (%81). Bu oran, Biçer ve arkadaşlarının çalışmasında %65, Özdemir'in çalışmasında %56.1, Şenel'in çalışmasında %55,8, Öntürk'ün serisinde %65 olarak bildirilmiştir. Bunun sebebi, bu yaşta çocukların çok hareketli, araştırmacı, öğrenme merakının çok olması ve her bulduğu maddeyi ağzına alarak tanımaya çalışmasından kaynaklanmaktadır (5,6,7,8). Bunun yanında hem Biçer'in serisinde hem de bizim serimizde 12-19 yaş arasındaki grupta kız çocuk baskınlığı dikkat çekmektedir. Oranlar %75 ile %77'dir (6).

Ülkemizde zehirlenme olasılığını arttıran unsurların başında küçük çocukların evde sık sık yalnız, kardeşiyle ya da arkadaşıyla bırakılması, ilaçların ve temizlik maddelerinin çocukların rahatça ulaşabileceği yerlerde bulunması yer almaktadır. Ayrıca ailelerin eğitim seviyelerinin düşük olması ve bilinçsiz olmaları da bunu destekleyen bir nedendir. Eğitim düzeyinin artırılması, ilaçların ve temizlik maddelerinin korumalı ambalajlarda paketlenmesi ve özellikle temizlik malzemelerinin kendi ambalajında tutulmasının zehirlenmeleri önemli ölçüde azaltılacağı düşünülmektedir.

Amerikan Zehir Denetim Merkezleri Birliği, Zehirli Maddelere Maruziyet Gözetim Sistemi 2008 Yılı Raporuna göre zehirlenmelerin %93.4'ü evde gerçekleşmiştir. Bizim çalışmamızda oran % 95.7 olarak Amerika'dakine oldukça yakın bulunmuştur. Penbegül'ün analizinde bu oran %80 iken Özdemir'in çalışmasında %92 olarak bildirilmiştir. Analizimizde gerçekleşen sonuçların hem ulusal hem de uluslararası çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir (2,5,9,10).

Çalışmamızda zehirlenmeye neden olan ilaçlar arasında 2. en sık görülen ise GİS ilaçlarıdır. Bizim çalışmamızda bu oran % 17.4 iken Özdemir'in analizinde % 3, Güzel'in analizinde ise % 5.9 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda GİS ilacı ile zehirlenme olgusu görülmüştür. Analizimizdeki tüm GİS ilacıyla zehirlenme olgularında ilaçlar hastaların ebeveynlerine aitti. Bilindiği üzere toplumda hızla artan reflü ve ülser hastalıklarının görülmesi GİS ilaçlarına olan talebin ve ihtiyacın her geçen gün artması ile bu ilaçlar evlerde daha çok bulundurulmaktadır. Çalışmamızda GİS ilacı ile olan zehirlenmelerin diğer çalışmalara göre daha yüksek çıkmasının bu nedenlerden dolayı olduğu düşünülmektedir (5,9).

Zehir danışma merkezleri önemli bir tıbbi bilgi kaynağı olarak hizmet vermekte olup zehirlenme olaylarında morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerini azaltmayı da hedeflemektedirler. Bu anlamda örneğin Amerika'da 60 adet zehir danışma merkezi olup bunlar 7 gün 24 saat hizmet vermektedir. Ülkemizde de 2 tane haftanın 7 günü 24 saat hizmet veren ve 2 tane de mesai saatlerinde çalışan toplam 4 adet ilaç ve zehir danışma merkezi bulunmaktadır.

Zehirlenmelerin tedavisi yapılırken danışmanlık bilgileri veren zehir danışma merkezleri hastanemiz hekimleri tarafından tüm zehirlenme vakalarında istisnasız aranmakta ve önerileri alınmaktadır. Bu merkezlere ait iletişim bilgileri faydalı olacağı düşünülerek Tablo 1'de verilmiştir (11).

Çalışmamızda 2 cıva zehirlenme vakası mevcuttur. Bu olgularda zehirlenme, çocukların cam termometreyi ağzına götürmesi suretiyle ağzında kırılması ve civanın inhalasyon yoluyla alınması sonucu gerçekleşmiştir. Gerekli tedaviler yapılmış ve hastalar taburcu edilmiştir. Bu iki olgu yakın zamanda Sağlık Bakanlığı'nın cıvalı termometre satışının

yasaklanması konusunda verdiği kararın doğruluğunu desteklemektedir.

**Tablo 1:** Türkiye'deki zehirlenme merkezleri ve iletişim bilgileri

7-24 Hizmet veren merkezler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Zehir Danışma Merkezi (Türkiye'nin her yerinden 114 numaralı telefon ile ulaşılabilir.)</li><li>• Uludağ Üniversitesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi (0-224-442 82 93)</li></ul>
Mesai saatleri içinde hizmet veren merkezler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi (HİZBİM) (0-312 311 89 40) (0312 305 21 33-34)</li><li>• Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi (0-232-412 3939)</li></ul>

Olgularımızda bulantı, kusma, karın ağrısı en sık görülen belirtiler olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız Güzel'in analizi ile Öntürk ve arkadaşlarının çalışmasına benzerlik göstermektedir. Bu nedenle özellikle ani başlayan ve yukarıdaki semptomları gösteren klinik tablolarda zehirlenme de ayırıcı tanımımızda mutlaka yer almalıdır. Olgularımızdan %60.9'unda başvuru esnasında herhangi bir yakınma görülmemiştir. Asemptomatik başvuruların oranının yüksek olması, hastaların servisimize semptomlar ortaya çıkmadan kısa sürede (ortalama 2 saat) başvurmalarından kaynaklanmaktadır.

Hastaların büyük bir kısmı sosyal güvenlik kurumlarından birine bağlıydı (%88). %12'sinin ise herhangi bir sağlık güvencesi bulunmamaktaydı. Zehirlenmelerin %92,8'i oral yolla meydana gelmişti. Bunu sırasıyla, solunum (%3.6), deri ve mukoza yolu (% 1.4) ile olan zehirlenmeler izlemektedir. Oral yoldan meydana gelen zehirlenme oranı Özdemir'in retrospektif analizinde %92.5, Güzel'in analizinde ise % 75.8 olarak belirtilmiş ve çalışmamızda olduğu gibi ilk sırayı almıştır (5,9).

Olgularımızın % 51.4'üne mide yıkama, %53.6'sına aktif kömür, %5.7'sine antidot ve %68.1'ine de genel destek tedavisi uygulandı. Bu oranlar Özdemir'in analizinde mide yıkama %57.5, aktif kömür verme %52.5, antidot verme %11.1 ve destek tedavisi %15 olarak bildirilmiştir. Hastalarımızın %32'si acil serviste, %57'si serviste yatırılarak tedavileri uygulandı. 11 olguda hasta, ailesi tarafından tedavi süresi dolmadan çıkarıldı. 3 olguda yoğun bakıma ihtiyaç duyuldu (5). Kamış'ın analizinde acil serviste gözlenen olguların oranı %25.5 iken hastaların % 27.1'inin

serviste yatırılarak takip edildiği bildirilmiştir. Hastanemizde tüm zehirlenme vakalarında zehir danışma merkezi aranmakta ve önerilen tedaviler uygulanmaktadır. ZDM'nin önerdiği takip süresi 24 saatten az ise hastalar acil serviste müşahede altında tutulmakta 24 saatten fazla ise servise yatırılmaktadır. Bizim çalışmamızda acil serviste gözlenen olguların oranını yüksek çıkmasının sebebi bu şekilde açıklanabilir. Ayrıca bu durum ZDM'yi aramanın hastanelerde gereksiz yatak işgalini önlediği ve iş gücü kaybını önlediğinin de bir göstergesi olmuştur (12).

Zehirlenmeye bağlı ölüm oranı gelişmiş ülkelerde %1 seviyelerinde iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %3 - %5 arasındadır (13,14). ABD zehir kontrol merkezinin çalışmalarında bu oran %0,036 olarak bildirilmiştir (15). Ülkemizde de farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda farklı rakamlar saptanmıştır. Karadeniz bölgesinde %3.9, Isparta'da %0.3 ve Trakya bölgesinde de %1.5 olarak belirlenmiştir (15,16). Yapılan başka bir çalışmada acil servislere başvuran zehirlenme sayısında ilerleyen yıllarla birlikte bir artış olmasına rağmen, tanıyı kolaylaştıracak olanakların artması, ve tedavideki önemli gelişmelerden dolayı ölüm oranı 1960'lı yıllardan sonra düşmeye başlamıştır (11). Öntürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortalite %0.6, Andıran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %0.4, Uçar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %3.9 olarak bildirilmiştir (8,16). Biçer ve arkadaşları ile Bucak ve arkadaşlarının çalışmalarında ise ölüm oranını %0 olarak bildirilmektedir (6, 17). Bizim çalışmamızda da zehirlenme nedeniyle ölüm gözlenmemiştir ve Biçer'in çalışması ile benzerlik göstermektedir. Bunun sebebi ileri düzeyde ağır zehirlenme vakalarının genel olarak acil servisten daha donanımlı yoğun bakım üniteleri olan diğer hastanelere sevk edilmesiyle birlikte, hastanemizde de etkin izlem ve tedavi yöntemlerinin uygulanmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca tüm zehirlenme olgularında hekimlerimizin Zehir Danışma Merkezini araması ve merkezin önerilerinin uygulanmasının da mortalite oranını azalttığı düşünülmektedir.

Çocukluk çağı zehirlenmeleri çocuk acil olguları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Zehirlenmeler önlenebilir vakalar olduğundan hem birey hem de toplum bu konuyla ilgili bilinçli olmalı ve gereken önlemleri almalıdır. Küçük çocukların genelde evde yalnız ya da kardeşiyle bırakılmaları, ilaçların yada toksik maddelerin kolayca

ulaşılabilir yerlerde olması zehirlenmelere davetiye çıkarmaktadır. Bu konuda aileler çok dikkatli olmalıdırlar. Ailelerin eğitim düzeyi ve bilincinin artırılması, ilaç üreticilerinin çocuk kilitli ilaç kapağı uygulamalarını yaygınlaştırması zehirleme oranlarını düşürecektir. Çalışmamızın sonucu olarak toplumda zehir danışma merkezinin bilinirlik oranının yükseldiği gözlenmiştir. Bu olumlu bir gelişmedir. Zehir danışma merkezlerinin yaygınlaştırılması hekimlerimize tanı ve tedavide yol gösterici olacaktır. Ayrıca Amerika'da 1983 yılından beri yapıldığı gibi yıllık zehirlenme raporlarının bu merkezler tarafından yayınlanması faydalı olabilir. Bu rapordaki bilgilerle bazı riskler ve tehlikeler daha erken tespit edilebilir, bunları önlemek için eğitimler düzenlenebilir ve aynı zamanda klinik araştırmalar da yapılabilir. Çalışmamızın çocukluk çağı zehirlenme vakalarını azaltmak için gereken önlemlerin alınması konusunda yol gösterici olacağını umut ediyoruz.

Çocuk acil servisine başvuran hastalardan elde ettiğimiz veriler daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Öncelikle eğitim düzeyinin artırılmasının zehirlenmelerin önlenmesine önemli ölçüde katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca hekimler tarafından Zehir Danışma Merkezinin aranması ve merkezin önerilerinin uygulanması da mortalite ve morbidite oranını azaltacaktır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\*

#### KAYNAKLAR

1. Arısoy N, Aji DY. Zehirlenmeler. Onat T (ed). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları: Cilt 2, Eksen Yayınları, İstanbul 1996; 1037-1055.
2. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report.
3. Geçim NO, İkincioğulları D, Harmancı N. Ulusal Zehir Merkezi'ne yapılan çocukluk çağı vaka başvurularının değerlendirilmesi: 5 yıllık retrospektif çalışma. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006, 2(5):1-4.
4. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Heard SE; American Association of Poison Control Centers. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th

Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2008;46:927-1057.

5. Özdemir R. Zehirlenmeler ve Hacettepe deneyimi. Katkı Pediatri Dergisi 2009 :47-68.
6. Biçer S, Sezer S, ve ark. Çocuk Acil Kliniği 2005 Yılı Akut Zehirlenme Vakalarının Değerlendirilmesi. Marmara Medical Journal 2007; 20(1): 12-20.
7. Şenel Güzel I, Esin Kibar A, Vidinlisan S. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk acil servisine başvuran zehirlenme vakalarının demografik özelliklerinin incelenmesi. Genel Tıp Dergisi 2011;21(3):101-107.
8. Akbay-Öntürk Y, Uçar B. Eskişehir Bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46:103-113.
9. Güzel I,Ş Ankara Dışkapı çocuk hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi çocuk acil servisine ekim 2006 ekim 2007 tarihleri arasında başvuran zehirlenme vakalarının demografik özelliklerinin incelenmesi – Uzmanlık Tezi - İstanbul 2007.
10. Penbegül L. İlaç Zehirlenmesi olan Çocuk Olgularda Demografik Özellikler ve Ailesel Etkenlerin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi – İstanbul 2006.
11. Gürpınar T, Aşirdizer M, Zehirlenmelerde Hekim Sorumluluğu, Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006, 2(50):56-62.
12. Kamyş M. Sami Ulus hastanesi çocuk acil servisine başvuran adli olguların iki yıllık sürede değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi - Ankara 2008.
13. Wolf AD. Poisoning in children and adolescents. Pediatr Rev 1993; 14: 411-422
14. Uçar B, Ökten A, Mocan H. Karadeniz bölgesinde çocuk zehirlenme vakalarının retrospektif incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1993; 36: 363-371
15. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Caravati EM, Youniss J, Crouch B, Lee S. Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Surveillance System. Am J Emerg Med 1999; 17: 435-487
16. Andıran N, Sarıkayalar F. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde son 6 yılda izlenen akut zehirlenme vakaları. Katkı Pediatri Dergisi 2001; 22: 396-408.)
17. Bucak İ H, Turgut M, Tümgör G, Eynallı A. Çukurova Bölgesinde Üçüncü Basamak Bir Hastanede 2006-2010 Yılları Arasında Çocukluk Çağı İlaç Zehirlenmelerinin Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2015;2:124-130



## Karotid arter darlığında 3D-TOF MR ve kontrastlı MR Anjiyografi ile DSA bulgularının karşılaştırılması

Comparison of carotid artery stenosis 3D-TOF MR and contrast-enhanced MR Angiography with DSA findings

Çiğdem Öztürk Turan<sup>1</sup>, Ender Uysal<sup>2</sup>

1. Radyoloji Kliniği, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uşak/Türkiye

2. Radyoloji Kliniği, İstanbul Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul/Türkiye

### ÖZET

**AMAÇ:** Günümüzde gelişmiş ülkelerde inme, sık morbidite ve 3. en sık mortalite nedenidir. Karotid arter darlığı, geçici iskemik atak ve inmenin önemli bir nedenidir. Kateter anjiyografi, karotid arterlerinin incelenmesinde altın standart olarak kabul edilir. Manyetik Rezonans Anjiyografi(MRA) ise; radyasyon içermemesi, kontrastsız ya da düşük doz kontrast madde ile yapılabilmesi ve incelemenin birçok kez tekrar edilebilmesi nedeniyle, karotid arter darlığının saptanmasında non invaziv etkin bir görüntüleme yöntemi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada karotid arter darlığının MRA ile değerlendirilmesi, sonuçlarının DSA ile karşılaştırılması ve 3D TOF MRA ve Kontrastlı MRA'nın bu konudaki tanısıl değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmada, Eylül 2009 ile Mart 2010 tarihleri arasında, GİA ve inme öyküsü, baş dönmesi, dengesizlik, hemipleji gibi sebeplerle başvuran 21 hastanın ana, internal ve eksternal karotid arterleri 3D TOF MRA, Kontrastlı MRA ve DSA ile görüntülendi.

**BÜLGULAR:** 3D TOF MRA, Kontrastlı MRA ve DSA ile değerlendirilen 21 hastanın( 42 arter), darlık düzeyleri, NASCET kriterlerine göre iki kez değerlendirilip, hesaplandı. Darlıklar hafif, orta ve ileri dereceli olmak üzere evrelendirildi. 3D TOF MRA ve Kontrastlı MRA sonuçları DSA bulguları ile karşılaştırıldı. İki yöntemin bulguları da DSA ile uyumlu bulundu.

**SONUÇ:** Bu çalışmada 3D TOF MRA ve Kontrastlı MRA'nın, karotid arter darlığı tanısında DSA' ya alternatif olabilecek non invaziv bir inceleme olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Karotid arter, stenoz, MR Anjiyografi, DSA

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Today, in developed countries, stroke, frequent morbidity and 3 is the most common cause of mortality. Carotid artery stenosis, transient ischemic attack and stroke is an important cause. Catheter angiography for the evaluation of carotid artery is considered the gold standard. Magnetic Resonance Angiography (MRA) of the radiation does not contain a contrast-free or low-dose contrast material and can be made and the investigation of the many times repeated be due to carotid artery stenosis in determining non-invasive effective imaging as a method often used. This study of carotid artery stenosis with MRA evaluation of the results of 3D TOF MRA and DSA comparison and contrast with MRA 's this issue was to investigate the diagnostic value.

**MATERIALS AND METHODS:** In this study, in September 2009 and March 2010, between TIA and stroke, dizziness, ataxia, hemiplegia, which can differ in clinics admitted 21 patients in the main, internal and external carotid arteries, 3D TOF MRA, the contrast MRA and DSA and displayed.

**RESULTS:** 3D TOF MRA, the contrast can be evaluated with MRA and DSA of 21 patients (42 arteries), shortness of levels, both times have been evaluated according to NASCET criteria, respectively. Stenosis as mild, moderate and advanced stages were to be rated. 3D TOF MRA and contrast MRA results were compared with DSA findings. The findings of the two methods were consistent with the DSA.

**CONCLUSION:** In this study, 3D TOF MRA and contrast-enhanced MRA's, the DSA in the diagnosis of carotid artery stenosis alternatives that may be concluded that a noninvasive examination

**Key Words:** Carotid artery, stenosis, MR Angiography, DSA



## GİRİŞ

Günümüzde gelişmiş ülkelerde inme, sık morbidite ve 3. en sık mortalite nedenidir (1). Karotid arter darlığı, Geçici İskemik Atak (GİA) ve inmenin önemli bir nedenidir. Erişkindeki kranioserebral vasküler darlıkların en sık nedeni ise aterosklerozdur. Aterosklerozun görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve inme gelişme olasılığı damardaki darlık derecesi ile yakından ilişkilidir.

Kateter anjiyografi, karotid arterlerin incelenmesinde altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilir. Ancak, yöntemin invaziv ve pahalı olması ultrasonografi (US), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi invaziv olmayan ya da minimum invaziv olan görüntüleme tekniklerinin daha da geliştirilmesine yol açmıştır. MR Anjiyografi (MRA) karotid arterlerin değerlendirilmesinde sık olarak başvuru olan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. İki ve üç boyutlu görüntülerin kontrast madde verilmeden ve iyonizan ışına maruz kalmadan elde edilebilmesi, aynı zamanda yumuşak dokuların da aynı incelemede değerlendirilebilmesi yöntemin önemli avantajlarından. Bu çalışmada karotid arter darlığının MRA ile değerlendirilmesi, sonuçlarının DSA ile karşılaştırılması ve MRA'nın bu konudaki tanılarda değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Eylül 2009 ile Mart 2010 tarihleri arasında, GİA ve inme öyküsü, baş dönmesi, denge bozukluğu, hemipleji gibi sebeplerle kliniğimize referans edilen hastaların ana, internal ve eksternal karotid arterleri 3D TOF ve kontrastlı MRA ile görüntülendi. MRA 'da karotid arterlerde darlık saptanan ya da internal serebral arterlerde darlık şüphesi olan 21 hasta DSA için dış merkezli bir Radyoloji Kliniğine sevk edildi.

Tüm olgular klostrofobi, kardiyak pacemaker, kardiyoverter, defibrilatör, MRG uyumluluğu bulunmayan cerrahi klip ve protez açısından tarandı; bunlardan birisi veya daha fazlasına mevcut olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalar 1,5 T MR cihazı (Philips İntera Achieva; Philips Medical Systems, Nederland) ile değerlendirildi. Hastalar supin pozisyonda, çok kanallı yüksek dansiteli bir beyin-boyun koili boyunlarına yerleştirilerek çekime hazırlandı. MRA için rutin 3D TOF, SPGR yöntemiyle, 23/6.91 ms (TR/TE), flip angle( FA ) = 20°, NEX = 1, FOV = 210, Matrix = 368x512 ve kesit kalınlığı 1.6 mm olacak şekilde elde edilen

kesitlerden; transvers düzlemde komprese reformat MRA görüntüleri incelendi. Elde edilen görüntüleme bilgisi, Philips iş istasyonuna (workstation) aktarıldı. Burada elde edilen ham görüntülerde incelenen kesitlerden, Maksimum intensite projeksiyonu (MIP) tekniği kullanılarak koronal planda MultiPlanar Volüm Rekonstrüksiyon (MPVR) görüntüleri elde edildi. Arka plandaki dokudan gelen sinyali azaltmak ve böylece arka plan ve akan kan arasındaki kontrast farkını artırmak için Manyetizasyon Transferi yöntemi kullanıldı.

Kontrastlı MRA için TR ve TE minimum değerlerde tutularak, FA = 30°, NEX = 1, FOV = 400, Matrix = 288x320 ve kesit kalınlığı 1 mm olacak şekilde elde edilen kesitlerden MIP tekniği ile koronal planda MPVR görüntüleri elde edildi. Hastalara ortalama 20-30 cc Gd- DTPA manüel olarak enjekte edildi. Ortalama toplam MRA inceleme süresi 10-15 dakikaydı.

MRA ve DSA tetkikleri arasındaki süre 1 hafta ile 1 ay arasında değişmekte olup ortalama 10 gündü.

DSA Axiom Artis FA ( Siemens, Germany ) Monoplan cihazı ile gerçekleştirildi. İncelemeye ana femoral artere 5F introducer yerleştirilerek başlandı. Öncelikle arterlerin çıkımındaki olası anatomik ve patolojik değişikliklerin görüntülenmesi amacıyla arkus aortagrafi yapıldı. Her iki CCA, AP / Lateral; gerekli olgularda oblik olarak görüntüler elde edildi. Her bir görüntüde 8 ml non-iyonik kontrast madde kullanıldı. Arkus aortagrafi, selektif karotid, vertebral arter ve serebral anjiyografi çekimleri yapıldı. İşlem bitiminde komplikasyon gelişmemesi için 15-20 dk. kompresyon uygulandı. Olguların hiçbirinde komplikasyon gelişmedi.

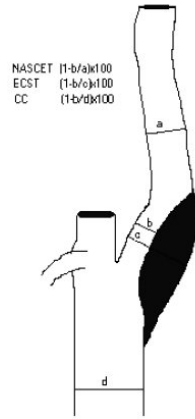
Her olgu için tanıya yönelik optimal görüntü seçilerek; DSA, 3D TOF MRA ve kontrastlı MRA görüntüleri incelendikten sonra, darlık derecesi, Kuzey Amerika semptomatik karotid endarterektomi çalışması [North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)] kriterleri göz önüne alınarak ve damar çapı submilimetrik olarak ölçülerek her biri için ayrı ayrı hesaplandı (2). Karotid arterdeki en dar segmentin aksiyel uzunluğu ile stenoz distalinde normal kalibrasyondaki karotid arterin aksiyel uzunluğu oranlanarak hesaplandı. Hesaplamalar yapılırken stenoz distalinde izlenen poststenotik dilate segment dikkate

alınmayarak dilatasyonun normale döndüğü lokalizasyondan ölçümler yapıldı. (Şekil 1).

Darlıkların sınıflandırılmasında altı derece kullanıldı:

- I: Normal
- II: Hafif dereceli darlık ( % 1 -29 )
- III: Orta dereceli darlık ( % 30-50 )
- IV: Orta dereceli darlık ( % 50-69 )
- V: İleri dereceli darlık(70-99)
- VI: Oklüzyon

**Şekil 1.** NASCET, ECST ve CC yöntemlerine göre karotis stenoz ölçümü.



Bu çalışmada ekstrakraniyal karotid arterler DSA, 3D TOF ve kontrastlı MRA ile değerlendirildi. Bu görüntüleme yöntemleri ile darlığın derecesi analiz edildi. MRA ve DSA bulguları karşılaştırılarak, MRA'nın bu konudaki tanılabilirliği araştırıldı.

İstatistiksel analizde DSA altın standart olarak kabul edildi. 3D TOF MRA, kontrastlı MRA ve DSA'nın darlık kategorileri ile ilgili sonuçları arasındaki korelasyon NCSS 2007 paket programı kullanılarak ağırlıklı kapp testi ile belirlendi.

## BULGULAR

Bu çalışmaya 21 hasta dahil edilmiş olup hastaların 5'i kadın 16'sı erkekti. Kadın hastalar 57-90 (ortalama 75+15.362) yaşlar arasında iken erkek hastalar 46-82 (ortalama 68.9+10.711) yaşlar arasında idi. Çalışmamızdaki olgular evre II, III, IV, V ve VI stenozdan oluşuyordu. Toplamda 42 karotid arter incelenmiş olup bunlardan 31 tanesinde karotid arterde darlık saptandı. DSA ve MRA incelemelerinin hiçbirinde işlem sırasında ya da sonrasında komplikasyon gelişmedi.

3D TOF MRA ve Kontrastlı MRA ile DSA sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptandı. ( 3D TOF MRA: Kw= 0.956, P= 0.0001; Kontrastlı MRA: Kw= 0.824, P= 0.0001) (Tablo 1 ve 2).

DSA ve 3D TOF MRA sonuçlarının duyarlılık 0,955, özgüllük 0,833, PKD 0,933, NKD 0,882 , testin doğruluğu 0,919, LR(+) değeri 5,727 bulundu. DSA ile hasta dediğimiz kişinin 3D TOF MRA sonucunda da hasta olma olasılığı 5,72 kat daha fazla saptandı.

**Tablo 1.** Sağ İKA' da saptanan darlıkların 3D TOF, Kontrastlı MRA ve DSA ile karşılaştırılması.

Olgu	Yaş	Cinsiyet	3D TOF	K.MRA	DSA
1. FS	46	E	III	III	III
2. MB	72	E	VI	VI	VI
3. MI	68	E	IV	III	III
4. AD	57	K	IV	IV	IV
5. LÇ	76	E	V	V	V
6. ÖK	73	E	IV	IV	IV
7. MT	62	K	VI	VI	VI
8. MD	66	E	IV	IV	V
9. İE	72	E	VI	VI	VI
10. PK	57	E	III	III	III
11. AA	81	E	III	III	III
12. KÖ	67	E	III	III	III
13. İY	79	E	IV	IV	IV
14. ZÖ	50	E	III	III	III
15. HK	90	K	IV	IV	IV
16. EB	77	E	IV	IV	IV
17. HY	61	E	IV	IV	IV
18. İFT	76	E	V	V	V
19. AY	82	E	V	V	V

**Tablo 2.** Sol İKA' da saptanan darlıkların 3D TOF, Kontrastlı MRA ve DSA ile karşılaştırılması.

Olgu	Yaş	Cinsiyet	3D TOF	K.MRA	DSA
1. MB	72	E	V	V	V
2. MI	68	E	IV	IV	III
3. LÇ	76	E	III	III	III
4. MD	66	E	V	V	V
5. PK	57	E	III	III	III
6. AA	81	E	V	V	V
7. KÖ	67	E	V	V	V
8. ZÖ	50	E	II	II	II
9. HK	90	K	V	V	V
10. EB	77	E	V	V	V
11. MS	66	E	V	V	V
12. GN	76	K	VI	VI	VI

DSA ve Kontrastlı MRA sonuçları ağırlıklı kapp ile değerlendirilmiş olup ağırlıklı kapp değeri Kw= 0,824, p=0,0001 bulundu. DSA ve kontrastlı MRA sonuçları istatistiksel olarak anlamlı derecede uyumlu bulundu.

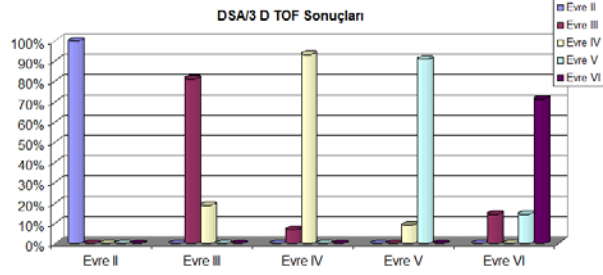
DSA ve Kontrastlı MRA sonuçlarının duyarlılık 0,955, özgüllük 0,889, PKD 0,955, NKD 0,889, testin doğruluğu 0,935, LR(+) değeri 8,591 saptandı. DSA ile hasta dediğimiz kişinin Kontrastlı MRA sonucunda da hasta olma olasılığı 8.59 kat daha fazla saptandı.

Evre II Hafif dereceli darlık (%1-29): 3D TOF MRA, Kontrastlı MRA ve DSA 1 olguda %100 uyumlu olarak bulundu.

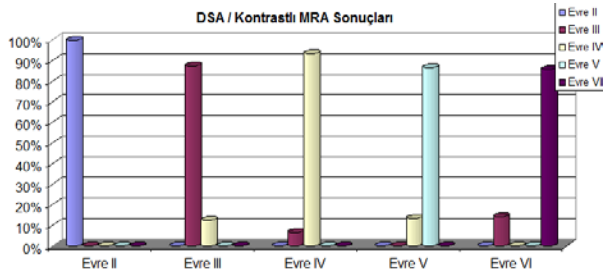
Evre III Orta dereceli darlık (%30-50): 3D TOF MRA ile 7 olguda DSA ile uyumlu bulundu (%78). Kontrastlı MRA ile 8

olguda uyumlu bulundu (%89). DSA ile bilateral İKA'da evre III darlık saptanan, geçici iskemik atak nedeniyle başvuran olgu 3'de, 3D TOF MRA ve kontrastlı MRA' da evre IV darlık olarak değerlendirildi.

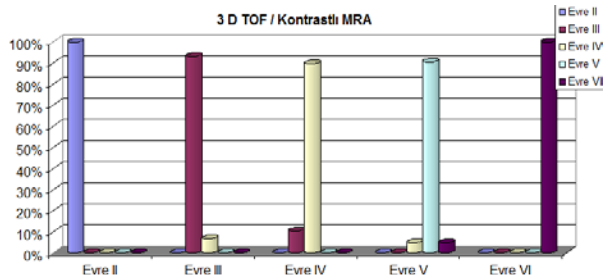
Darlıkları evrelerine göre sınıflandırdığımızda (Grafik 1,2 ve 3)



Grafik 1



Grafik 2



Grafik 3

Evre IV Orta dereceli darlık (%50-69): 6 olgunun 3D TOF MRA ve kontrastlı MRA bulguları DSA ile uyumlu bulundu (%75). DSA ile evre III olarak değerlendirilen olgu 3'ün bilateral İKA'da 3D TOF MRA ve kontrastlı MRA ile evre IV darlık olarak değerlendirildi. 3D TOF MRA ve Kontrastlı MRA ile evre IV olarak değerlendirilen olgu 8'de DSA sonucu evre V darlık ile uyumlu bulundu.

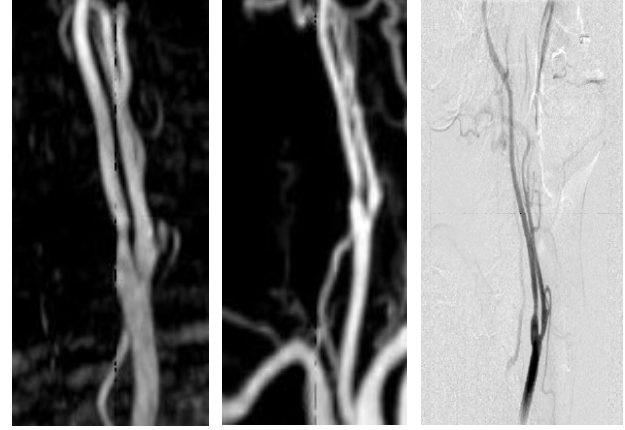
Evre V İleri dereceli darlık (%70-99): DSA ile 10 İKA' da evre V ileri dereceli darlık saptandı ve tamamı 3D TOF MRA ve kontrastlı MRA ile görüntülenerek %100 uyumlu bulundu.

Evre VI oklüzyon: DSA ile 4 İKA' da oklüzyon mevcuttu. 3D TOF MRA ve Kontrastlı MRA ile 4 olgunun tümünde (%100) oklüzyon gösterildi.

### Olgu Örneği:

73 yaşında semptomatik erkek hastada, sağ İCA proksimalinde evre IV darlık saptandı (Resim 1).

### Resim 1.



Sağ İCA da ,3D TOF MRA(a), Kontrastlı MRA(b) ve DSA(c)' da evre IV darlık.

### TARTIŞMA

NASCET ve Avrupa Karotid Cerrahisi Çalışması [European Carotid Surgery Trial (ECST)] ileri dereceli (% 70-99) ve semptomatik karotid arter darlığı olan hastaların, medikal tedavi ile kıyaslandığında, endarterektomiden ve stent uygulanmasından önemli oranda yarar gördüğünü rapor etmektedir (3,4). Masaryk'e göre, endarterektomiden fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde görüntüleme yöntemlerinden beklenen, darlığı doğru olarak derecelendirmesi, ileri darlığı oklüzyondan ayırt etmesi ve eşlik eden tandem lezyonları saptamasıdır. Bunlara ek olarak, kullanılan modalite hastaya en az düzeyde risk ve maliyet getirmelidir (5).

Malek ve arkadaşları (6) yüksek riskli semptomatik hastalarda servikal karotid arter stenozu için anjiyoplasti ve/veya stentleme ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Bunlar NASCET kriterlerine göre cerrahi olarak dışlanan hastaları çalışmaya dahil etmişlerdir. Bir hastada majör inme (%3.6), 3 hastada geçici iskemik atak (%10.7) meydana gelmiştir. İşleme bağlı ölüm görülmemiştir.

Kateter anjiyografi karotid arter darlıklarının değerlendirilmesinde altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni uzun zamandan beri kullanılagelen bir tanı yöntemi olması ya da anatomik doğruluğu değildir. Kateter anjiyografi cerrahi girişimden

sağlanan klinik fayda ile spesifik olarak korelasyon gösteren tek tanı yöntemidir. Diğer bir avantajı, hem ekstrakraniyal hem de intrakraniyal karotid arteriyel sisteminin tek seansta incelenmesine olanak sağlaması, cerrahi stratejiyi etkileyebilecek karotid sifon darlığı veya kollateral dolaşım hakkında bilgi vermesidir. Ayrıca kateter anjiyografi plak düzensizliklerini, cerrahi risk ve hastanın prognozu açısından önemli olabilecek mural trombus ya da ülserasyonları saptayarak, damar duvarının yüzey anatomisi hakkında da bilgi edinilmesini sağlayabilir (7).

Kateter anjiyografi önemli avantajlara sahip bir modalite olmasının yanında, invaziv bir girişimdir. Waugh ve arkadaşlarının (8) DSA ile 2475 hasta üzerinde yapmış oldukları prospektif çalışmada, lokal komplikasyon oranı % 7.3, sistemik komplikasyon oranı % 1.8 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada karotid ve serebral anjiyografisi yapılan 939 hastada geçici nörolojik defisit oranı % 0.6, kalıcı nörolojik defisit oranı ise % 0.3' tür. DSA ile 1095 hasta üzerinde yapılan bir başka prospektif çalışmada, geçici nörolojik defisit oranı % 0.45, kalıcı nörolojik defisit oranı % 0.09 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada geçici iskemik atak ve inme öyküsü nedeni ile anjiyografisi yapılan hastalarda ise kalıcı nörolojik defisit oranı % 0.3' tür (9).

Nörolojik komplikasyon oranı çok çok düşük bile olsa, sonuçta DSA invaziv bir modalitedir ve basit bir laboratuvar testi değildir. Ayrıca maliyeti de oldukça yüksektir. Bu nedenle karotid arterlerinin incelenmesinde daha ucuz, invaziv olmayan ya da minimum düzeyde invaziv olan görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulmuştur.

Doppler US diğer modalitelere göre daha ucuz, kolay tolere edilebilen ve gerektiğinde durumu ciddi olan hastaları yataklarında incelemek amacıyla cihazı taşınabilen bir tanı yöntemidir. Patel ve arkadaşlarının (10) NASCET kriterlerini göz önüne alarak yapmış oldukları bir çalışmada, ileri dereceli darlıkların tanısında Doppler US'nin duyarlılığı % 94, özgünlüğü % 83, doğruluğu ise % 86 olarak bildirilmiştir. Daha eski yayınlarda duyarlılık % 91-94, özgünlük ise % 85-99 olarak rapor edilmiştir (11).

Doppler US' nin önemli bir dezavantajı, total oklüzyonu subtotal oklüzyondan ayırt etmede her zaman yeterli olmayışıdır. Darlık oklüzyona doğru yaklaştıkça, akım hızı pek çok Doppler sistemiyle saptamanın mümkün olmadığı 2 cm/sn'nin altına düşer. Doppler US ile total oklüzyon tanısı

konan arterlerin % 5 i le % 15'inde anjiyografi ile ileri dereceli darlık saptandığı bildirilmiştir (12). Böyle darlıklar renkli Dopplerin yavaş akıma duyarlı ayarları ile tam oklüzyondan ayrılabilir. Power Dopplerde görüntüyü oluşturan Doppler kayması değil Doppler sinyalinin gücüdür ve subtotal oklüzyonu oklüzyondan ayrılabilir. Ayrıca eko arttırıcı kontrast maddeler oklüzyon tanısının doğrulanmasına ya da operasyon şansı yaratan ince rezidüel lümenin saptanmasına yardımcı olabilir (13).

BTA' de aksiyel kesitlerle, uygun pencere genişliği ve düzeyi sağlandığı takdirde, mural kalsifikasyon ve kontrast madde ayrımı kolaylıkla yapılabilenkte, MİP ve SSD imajlarında lümeni çevreleyerek değerlendirmeyi imkansız kılan kalsifikasyonların varlığında bile rezidüel lümen rahatlıkla seçilebilmektedir.

Konvansiyonel anjiyografi vasküler yapıların görüntülenmesi amacıyla kullanılan altın standart bir yöntemdir. Ancak arteriyel kateterizasyon, uygulanan kontrast madde, iyonize radyasyon gibi dezavantajları vardır. Son yıllarda sık kullanılmaya başlanan BTA da DSA'da olduğu gibi iyonizan radyasyon içermesi, kontrast madde kullanılması ve operatöre bağımlı olması gibi dezavantajlara sahiptir. MRA, son yıllarda vasküler yapıları değerlendirmede kullanılan non invaziv, güvenli bir görüntüleme modalitesidir.

Son yıllarda, iv kontrast madde kullanılarak ve TE süresi çok kısa tutularak gerçekleştirilen üç boyutlu MRA, konvansiyonel MRA'daki, temporal rezolüsyonun yeterli olmaması, yavaş ya da kompleks akımdan kaynaklanan, darlık derecesinin ve dar segmentin uzunluğunun olduğundan fazla görünmesi gibi sınırlamaları ortadan kaldıran bir yöntem olarak uygulanmaya başlanmıştır. Gadolinyum kanın T1 zamanını kısaltarak TOF tekniğindeki akıma bağlı kontrastlanmayı daha da arttırır. Sinyal oluşumu nispeten akımdan bağımsız bir hale geldiğinden, kan protonlarının durağan dokulara benzer şekilde satüre olma problemi neredeyse tamamen ortadan kalkar. Böylece TR, konvansiyonel TOF' a göre çok daha kısa tutulabilir. Bunun sonucunda, zemin baskılaması daha etkili olur ve veri kazanımı çok daha kısa sürede yapılır. Kan akım hızının çok yavaşladığı totale yakın oklüzyonlarda, konvansiyonel TOF ile, satürasyon etkisine bağlı olarak yanlışlıkla tam oklüzyon tanısı konabilir. Ancak kontrast kullanıldığı takdirde bu durum ortadan kalkar ve rezidüel lümen çok

büyük bir doğrulukla gösterilebilir. Ayrıca, bulbusta kompleks akımdan kaynaklanan sinyal kaybı, kontrastlı MRA' da görülmez ve türbülant akıma bağlı olarak abartılı olabilen darlık dereceleri daha doğru olarak saptanabilir (14,15).

MRA ileri dereceli karotid darlığının saptanmasında duyarlılığı yüksek olan bir tanı yöntemidir. 2D TOF MRA, darlık derecelerini 3D TOF MRA' ya göre daha fazla abartma eğilimindedir. 2D ve 3D TOF MRA tekniğinin birlikte kullanımı, darlık derecelerinin belirlenmesinde MRA'nın özgünlüğünü artırabilir (16,17).

Literatürde karotid arter oklüzyonu tanısında MRA için % 100 doğruluk bildiren yayınların yanında, ileri derece darlığa oklüzyon ve oklüzyona, ileri derece darlık tanısının konulduğu çalışmalar da vardır. Bizim çalışmamızda da, bir olgunun sağ İCA proksimalindeki darlık, 3D TOF MRA ile evre IV olarak değerlendirilirken kontrastlı MRA ve DSA' da evre III ile uyumlu bulunmuştur. Aynı hastanın sol İCA çıkımında 3D TOF MRA ve kontrastlı MRA' da evre IV olarak değerlendirilen darlık, DSA' da evre III ile uyumlu olarak hesaplanmıştır. Yine bu çalışmadaki diğer bir olguda da sağ İCA proksimalinde 3D TOF MRA ve kontrastlı MRA'da evre IV olarak değerlendirilen darlık, DSA' da evre V darlık ile uyumlu bulunmuştur. Yavaş akıma daha duyarlı olduğu için 2D TOF MRA'nın, 3D TOF MRA ile birlikte kullanımı ya da kaynak kesitlerin incelenmesi bu tip hataları önleyebilir (18).

Darlık derecelendirmesinde NASCET kriterleri kullanılarak yapılan bu çalışmamızda; 3D TOF MRA'nın duyarlılığı %95, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değeri %93, negatif prediktif değeri %88 ve doğruluğu %92 olarak saptanmıştır. Kontrastlı MRA'nın ise duyarlılığı %95, özgüllüğü %89, pozitif prediktif değeri %95, negatif prediktif değeri %89 ve doğruluğu %93 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada ulaşılan bu oranlar, karotid arter darlığı ve oklüzyonu tanısında 3D TOF MRA ve kontrastlı MRA'nın DSA'ya alternatif noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olarak düşünülebileceğini göstermiştir. 3D TOF MRA ve kontrastlı MRA bulguları DSA bulguları ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

#### DSA, 3D TOF MRA ve Kontrastlı MRA istatistiksel sonuçları

	Kw	p
DSA	0.912	0.0001
3D TOF MRA	0.910	0.0001
Kontrastlı MRA	0.956	0.0001

3D TOF MRA ve kontrastlı MRA'nın duyarlılığı her ikisinde de eşit olup, %95 olarak bulunmuştur. 3D TOF MRA ve kontrastlı MRA'nın özgüllükleri sırasıyla %83 ve %89; doğrulukları ise %92 ve %93 olarak bulunmuş olup kontrastlı MRA'nın özgüllüğü ve doğruluğu 3D TOF MRA'ya göre biraz daha fazladır. Ancak her iki tetkikinde duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu oldukça yüksek olarak bulunmuş olup DSA ile istatistiksel olarak anlamlı oldukları saptanmıştır.

DSA işleminin invaziv olması, nefrotoksik kontrast madde verilmesi, iyonizan radyasyon içermesi gibi çeşitli dezavantajları göz önünde bulundurulursa, MRA'nın her iki türünün de DSA'ya alternatif olabileceği bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda söylenebilir. 3D TOF MRA ve kontrastlı MRA kendi aralarında karşılaştırılacak olursa, kontrastlı MRA ile çok az bir fark olmasına rağmen, bu çalışmada 3D TOF MRA'ya göre daha doğru sonuçlar vermiştir. Ancak 3D TOF MRA'nın da kontrastlı MRA kadar DSA'ya alternatif olabileceği bu çalışmayla söylenebilir. Bu çalışma sonucunda, son yıllarda MR kontrast maddelerle oluşabilecek Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF) riski düşünülürse; kontrast madde kullanımının sakıncalı olduğu hasta grubunda 3D TOF MRA'nın DSA'ya alternatif olarak, hastaya kontrast madde verilmeden uygulanabileceğini söyleyebiliriz.

#### SONUÇ:

Bu çalışmada karotid arter darlıklarının derecelendirilmesinde, MRA ile en güvenilir sonuçların kontrastlı MRA ile elde edildiği, 3D TOF MRA'nın da yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olup, kontrast madde verilmesinin sakıncalı olduğu hasta grubunda DSA'ya alternatif olarak kullanılacak non invaziv bir yöntem olduğu görülmüştür. Bu konuda yapılmış olan çalışmalarla büyük ölçüde uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\*

#### KAYNAKLAR

1. Beuchamp NJ, Brayn RN. Acute cerebral ischemic infarction: Apathophysiological review and radiologic perspective. AJR 1988; 71: 73-83.
2. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. *Eng J Med* 1991; 325: 445-453.

3. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99% or with mild (10-29% carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243.

4. Moore WS. Fundamental considerations in cerebrovascular disease. p. 1713- 1730. In Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*, ed 5. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

5. Masaryk TJ, Obuchowski NA. Noninvasive carotid imaging: Caveat Emptor. *Radiology* 1993; 186: 325-331.

6. Malek A, Higashida RT, Phatouros CC et al. Stent angioplasty for cervical carotid artery stenosis in high-risk symptomatic NASCET-ineligible patients. *Stroke* 2000; 31: 3029-3033.

7. Wolpert SM, Caplan LR. Current role of cerebral angiography in the diagnosis of cerebrovascular diseases. *AJR* 1992 ;159:191-197.

8. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology* 1992; 182: 243-246.

9. Gryzyska U, Freitag J, Zeumer H. Selective cerebral intraarterial DSA. Complication rate and control of risk factors. *Neuroradiology* 1990; 32(4): 296-299.

10. Patel MR, Klufas RA, et al. Preoperative assessment of carotid bifurcation. Magnetic resonance angiography and duplex ultrasonography replace contrast angiography. *Stroke* 1995; 26: 1753-1758.

11. Zwiebel WJ. Duplex sonography of the cerebral arteries: Efficacy, limitations, and indications. *AJR*.1992; 158: 29-36.

12. Erden İ. Renkli doppler ultrasonografinin fizik prensipleri, sınırlamaları ve hata kaynakları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1991; 11: 326-351.

13. Staikov IN, Nedeltchev K, Arnold M, et al. Duplex sonographic criteria for measuring carotid stenoses. *J Clin Ultrasound* 2002; 30: 275-281.

14. Alley MT, Shifrin RY, Pele NJ, Herfkens RJ. Ultrafast contrast-enhanced three-dimensional MR angiography : State of the art, *Radiographics* 1998; 18: 273-285.

15. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003; 34(5): 1324-1332.

16. Deutsch LS. Anatomy and angiographic diagnosis of extracranial and intracranial vascular disease. In Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*, ed 5. Philadelphia, WB Saunders, 2000: 1744-1773.

17. Aschenbach R, Eger C, Basche S, et al. Grading of carotid artery stenosis using high resolution dynamic magnetic resonance angiography in comparison to intraarterial digital subtraction angiography. Are stenosis over 70% reliably detectable? *Rofo*. 2004; 176(3): 357-362.

18. Rozovsky MA, et al. Magnetic resonance angiography of the neck. Clinical implications. *Neuroimaging Clinics of North*

*America* 1996; 6(4): 863-873..



**Gonartrozlu Hastalarda Eklem Laksitesi Değerlendirmesi; Kesitsel bir çalışma**

Evaluation of Joint Laxity in Patients with Gonarthrosis; Cross-sectional study

Aliye Tanyeli<sup>1</sup>, Zeliha Ünlü<sup>2</sup><sup>1</sup> Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uşak/Türkiye<sup>2</sup> Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Manisa/Türkiye**ÖZET**

**AMAÇ:** Bu çalışmada amacımız bir Tıp Fakültesi hastanesi fiziksel tıp ve rehabilitasyon polikliniğinde klinik ve radyolojik olarak gonartroz tanısı konulan hastalarda gonartroz ve benign eklem hipermobilitate sendromu (BEHS) arasındaki ilişkiyi irdelemektir. Aynı hastalar BEHS bakımından kontrollerle kıyaslandı. Böylece tartışmalı bir konu olan ve gonartrozun etiolojisinde suçlanan eklem hipermobilitatesinin-laksitesinin rolünü aydınlatmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya, gonartroz tanısı konulan 50 hasta ile, diz ağrısı yakınması bulunmayan 25 kontrol dahil edildi. Her iki gruptaki BEHS varlığı Beighton hipermobilitate kriterlerine göre değerlendirilerek demografik verilerle beraber kaydedildi. Ayrıca hipermobil kişilerde sık görülen yakınmalar (kolay yaralanma, eklem dislokasyonu gibi) sorgulandı. Hasta grupta ayrıntılı diz muayenesi yapılarak, çekilmiş olan diz grafipleri Kellgren Lawrence evrelemesine göre yorumlandı. Gonartrozlu kişilerde fonksiyonel ölçütler yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanıldı.

**BULGULAR:** Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet bakımından karşılaştırıldı. BEHS varlığı hasta ve kontrol grubunda birer olguda (sırasıyla %2 ve %4) tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.900$ ). Hasta ve kontrol grubunda BEHS'ye ait sık görülen yakınmaların öykü şeklinde sorgulanmasında, hasta grubunda dizde şişlik yakınması tanımlayanlar anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Sık görülen diğer yakınmalar (kolay yaralanma, eklem dislokasyonu gibi) bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalarda BEHS ve gonartrozun klinik ve radyolojik tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Fizik bulguları ile OA'nın klinik ve radyolojik bulguları arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p >0.05$ ).

**SONUÇ:** Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara dayanarak eşliğinde, gonartroz ile BEHS varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı kanaatine varılabilir. Bununla birlikte çalışmamızda BEHS'li olguların sayısının oldukça düşük olması göz önünde bulundurulmalıdır

**Anahtar Kelimeler:** Hipermobilitate, gonartroz, yaşam kalitesi

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** This study aims to examine the relation between Benign Joint Hypermobility Syndrome (BJHS) and knee osteoarthritis in patients with and without clinically and radiologically diagnosed gonarthrosis in an outpatient clinic of physical medicine and rehabilitation of medical faculty hospital. Same patients compared with controls about BJHS. In this respect, we aimed to identify the role of joint hypermobility-laxity in the etiology of gonarthrosis which is still controversial.

**MATERIALS AND METHODS:** Included in the study were 50 patients diagnosed as gonarthrosis and 25 controls with no knee complaint. Presence of hypermobility as assessed by the Beighton criteria were evaluated and saved together with demographic parameters in both groups. Also, usual complaints of hypermobile people (easy bruising, joint dislocation, etc.) were questioned. In the patient group, a comprehensive examination of the knee is conducted, and previous x-rays are interpreted according to Kellgren Lawrence grade. Measures evaluated functional status in patients with gonarthrosis for evaluation of the quality of life.

**RESULTS:** Patient and control groups were comparable regarding age and gender. BJHS was detected in one patient in patient and control group (2% and 4%, respectively) and there was no statistically significant difference between two groups ( $p>0.900$ ). While questioning the patients for usual complaints seen in hypermobile patients, knee swelling was significantly more common in the patient group ( $p<0,001$ ). There was no statistically significant difference between groups regarding other usual complaints (easy bruising, joint dislocation, etc.). BJHS and OA patients were not significantly correlated with clinical and radiological involvement. There was not an excessive clinical, radiological or functional disability in the patient group. Still, there is a statistically significant correlation between physical exam findings and radiological findings of the knee ( $p >0.05$ ).

**CONCLUSION:** According to our results, there is no statistically significant relation between gonarthrosis and BJHS. However, the meager number of patients with BJHS in our study should be considered.

**Key Words:** hypermobility, gonarthrosis, quality of life

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Aliye Tanyeli, MD, Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Uşak/Türkiye

**E-Posta/E-Mail:** dr\_alieyarslan@myynet.com.tr || Tel: +90 276 241 20 00 (1642)

**Received/Geliş Tarihi:** 23 Tem 2018 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 3 Ağu 2018

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



## GİRİŞ

Osteoartrit (OA); erişkinlerde ağrı ve fonksiyon kaybının en fazla görüldüğü dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Toplumda dizabilitenin-yetersizliğin en önemli nedenlerindendir (1, 2). Kıkırdak kemik doku dahil tüm eklemi etkileyen ve marjinal ve santral yeni kemik oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (2, 3). OA en fazla kalça ve diz gibi yük taşıyan eklemlerde ortaya çıkmaktadır (2). Toplumda yaşlı bireylerin sayısının ve obezitenin giderek artması, ortalama yaşam süresinin uzaması gibi nedenlerle OA'nın sıklığı giderek artmaktadır. Bu yüzden giderek artan, önemli ekonomik kayıplara yol açan bir hastalık haline gelmektedir (2, 3).

Hipermobilite, herhangi bir romatizmal hastalıktan bağımsız olarak eklemlerin normalden daha fazla hareket genişliğine sahip olması ile karakterize klinik bir bulgudur (4, 5). Eklem stabilizasyonunun bozulması kas-iskelet patolojilerine yol açabilmektedir. Bu durum kemik, tendon, kas, ligaman, eklem ve omurgadan kaynaklanan kas iskelet sistemi semptomları ile ortaya çıkabilir. Ayrıca eklem dışı dokularda kollajen bağ doku desteğinin yetersizliğine bağlı olarak, mitral kapak prolapsusu gibi bazı klinik bulgular görülebilmektedir (5, 6).

Diz OA'nın etiolojisinde hipermobilitenin rolüne dair bilgiler net değildir. Bu kişilerde instabilitenin neden olduğu zedelenmeye yatkınlık ve anormal biyomekanik stres nedeniyle, erken dejeneratif değişikliklerin sık görüldüğü bildirilmiştir (6,7). Bazı çalışmalarda hipermobilitenin OA gelişiminden sorumlu tutulurken, bazılarında ise OA gelişimine karşı koruyucu bir faktör olduğundan bahsedilmektedir (5-9).

Ağrıyı azaltmak, işlevsel düzeyi ve yaşam kalitesini arttırmak, kıkırdak hasarındaki ilerlemeyi durdurmak veya yavaşlatmak OA tedavisinin temel amacıdır. Bu amaçla, hasta eğitimi, farmakolojik tedavi, fizik tedavi modaliteleri kullanılmakta, bu tedavilerden fayda görmeyen hastalarda çeşitli cerrahi girişimler uygulanmaktadır (9-12). Bu yaklaşımlardan farklı olarak hastalığın tedavisinin ötesinde, risk grubu teşkil eden popülasyonlarda, koruyucu tedbirlerin alınması için yapılacak işlemler tıbbi ve mali açıdan giderek önem kazanmaktadır. Gonartroz ve hipermobiliten arasındaki ilişkinin aydınlatılmasıyla, hastalığın önlenmesine yönelik alınacak önlemler netlik kazanabilecektir.

Bu çalışmamızda OA ve eklem hipermobilitesi arasındaki ilişkiyi aydınlatmak amacıyla, primer diz OA (gonartroz) tanısı alan hastalar eklem laksitesi-hipermobilitesi yönünden değerlendirildi. Aynı zamanda gonartrozlu olgular diz yakınması bulunmayan kişilerle hipermobiliten varlığı açısından karşılaştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Randomize olmayan, paralel kontrollü, prospektif olarak planlanan çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'na onaylandı ve çalışmaya katılan tüm olguların yazılı onayı alındı. Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Mayıs 2013-Temmuz 2013 tarihleri arasında başvuran 50-85 yaş arası 75 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalar yakınma, öykü ve radyolojik tetkik sonuçları ile değerlendirildi.

Çalışma grubu; diz ağrısı yakınması ile başvuran hastalardan ACR (American Collage of Rheumatology) kriterlerine göre primer diz osteoartriti (gonartroz) tanısı konulan, ön-arka diz grafileri Kellgren-Lawrence (K-L) skalasına göre evre II ve üzeri diz OA'lı olan 50 kişi çalışmaya alındı (13).

Soy geçmişlerinde geçirilmiş diz cerrahisi ve travma öyküsü bulunan hastalar ile inflamatuvar artrit (romatoid artrit vb.), nöropatik artropati, intraartiküler neoplazm tanısı konulan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca sözel iletişim kurulması mümkün olmayan kognitif durumu bozuk olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu ise; diz ağrısı yakınması bulunmayan, ACR gonartroz tanı kriterlerini karşılamayan, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile uyumlu 25 kişiden oluşturuldu. Bu grup sadece eklem laksitesi yönünden değerlendirildi.

Hastaların Değerlendirilmesi:

Çalışmaya dahil edilen olgularda demografik bilgileri kaydedildi. Kilonun (kg) boyun (cm) karesine bölünmesi hesabıyla vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Düzenli yapılan sportif faaliyet veya egzersizler var-yok şeklinde kayıt edildi.

Gonartroz tanısı konulan olgularda aktivite- iş yaparken ve istirahatte diz ağrısı; 0; ağrısız ve 10 dayanılmayacak kadar

çok ağrıyı ifade eden 10 cm'lik vizüel analog skala (VAS) ile ölçüldü.

Gonartroz tanısı olan olgularda fonksiyonel düzeyin belirlenmesi için diz SF-36 (Short Form-36: kısa form-36), Lequesne Fonksiyonel İndeksi ve WOMAC (Western Ontario & McMaster Universities Osteoarthritis Index) indeksi kullanılarak belirlendi (14,15).

WOMAC indeksi; ağrı, sertlik- tutukluk ve fiziksel fonksiyon kategorilerinden oluşan toplam 24 soruluk ölçektir. Ağrı 5, tutukluk 2 ve günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 17 soruyu içermektedir. Her bir soru 0-yok, 4- çok şiddetli arasında değişen puanlama sistemi ile değerlendirilir.

Lequesne Fonksiyonel İndeksi; ağrı veya rahatsızlık hissi, maksimum yürüme mesafesi ve günlük yaşam aktiviteleri kategorilerine sahip toplam 11 sorudan oluşan birleşik bir testtir. Toplam puan 0'dan (ağrı ve özürülülük yok) 24 puana (maksimum ağrı ve özürülülük) kadar değişir. Yedi puan ve altındaki değerler hafif /orta, 8-13 arasındaki değerler ciddi, 14 ve üzerindeki değerler ise aşırı ağrı ve fonksiyonel durum bozukluğunu göstermektedir. Çalışma analizlerinde Lequesne toplam skor kullanılmıştır.

Kısa form-36 sağlığın 8 boyutunu 36 madde ile incelemektedir; fiziksel fonksiyon 10, sosyal fonksiyon 2, rol kısıtlamaları 4+3, mental sağlık 5, enerji 4, ağrı ve genel olarak sağlık 2+5 olarak inceler. Bu çalışmada sadece genel sağlık ve fiziksel fonksiyon kategorilerinin toplam puanları kullanıldı.

Benign eklem hipermobilitate sendrom (BEHS) tanısı Beighton tanı kriterlerine göre hastalar ilk dört eylemde sağ ve sol ekstremitte için birer ve son eylemde ise bir puan olmak üzere toplam dokuz puan üzerinden değerlendirildiler. Dört ve üzerinde puan alan hastalar BEHS varlığı olarak kabul edildi (16). Gonartroz tanısı konulan hastalar ile kontrol grubundaki bireylere öyküde hipermobilitate sıklıkla eşlik eden yakınmalar soruldu. Kolay yaranma, eklem dislokasyon çıkık, tekrarlayan eklem burkulması, özellikle dizde eklem şişmesi, kasık veya göbek fıtığı, çene eklemde krepitasyon ve ağrı sorgulandı ve var-yok şeklinde kaydedildi. Gevşek deri belirtisi, el sırtında derinin çimdikle çekilmesiyle belirlendi (17).

Hipermobilitate ile ilişkili öyküde muayene ile baktığımız gevşek deri de dahil sorguladığımız kolay yaranma, eklem dislokasyon- çıkık, tekrarlayan eklem burkulması, özellikle

dizde eklem şişmesi, kasık veya göbek fıtığı, çene eklemde krepitasyon ve ağrı parametrelerinin her birinin varlığına 1 puan verilerek toplam 8 puan üzerinden analizler yapıldı. Aynı şekilde diz bakısında değerlendirilen Baker kisti, şişlik, muayenede sırasında dizde hareketle olan ağrı, ısı artışı, deformite ve krepitasyon var- yok şeklinde değerlendirildi e parametrelerinden her birine 1 puan verilere toplam 6 puan üzerinden analiz yapıldı. Bu grupların amacı parametrelerdeki çokluk nedeniyle bulguların daha anlaşılır ve yorumlanabilir olmasını sağlamaktır. Ellerde Heberden nodüllerinin varlığı bu toplam puanlamada ayrı değerlendirildi. Dizde unilateral yakınması olan olgularda değerler yakınma olan dize aitti. Bilateral yakınması olan olgularda ise K-L evrelemesine göre en fazla OA tutulumu saptanan ve en fazla ağrı tanımlayan diz analize dahil edildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 19 (Statistical Package for the Social Sciences SPSS Inc, Chicago, IL) ve MedCalc 7.0.0.4 (MedCalc Software version 12.3 bvba, Inc.) programları kullanıldı. Bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında Independent t testi ve Mann Whitney U test, çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında Kruksal-Wallis H testleri kullanılmıştır. Kantitatif verilerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Pearson Correlation, Kendall's tau-b ve Spearman's Rho testleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Kategorik cevap değişkenin ikili (dikotom) ve çoklu (multinomial) kategorilerde açıklayıcı değişkenlerle sebep - sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama±std. (standart sapma) ve medyan±IQR değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik bilgileri Tablo 1' de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta ve kontrollerin VKİ değerleri açısından, gruplar arasında anlamlı fark olup hastalarda değerler daha yüksekti.

**Tablo 1.** Olguların demografik bilgileri

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p*
<b>Cinsiyet n (%)</b>			
Kadın	42 (84)	19 (76)	0.531
Erkek	8 (16)	6 (24)	
<b>Yaş (yıl) (ort±SS)</b>	60.1±10.6	56.6±16.0	0.128
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>) (ort±SS)</b>	32.0±5.93	28.62±5.67	0.009*
<b>Meslek n (%)</b>			
Ev hanımı	36 (72)	12 (48)	
Emekli	9 (18)	8 (24)	0.142
İşçi	3 (6)	2 (8)	
Serbest	2 (4)	3 (12)	

ort±SS: Ortalama±Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi  
\*: gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.05)

Hasta ve kontrol grubunda hipermobiliteye sıklıkla eşlik eden yakınmaların dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Hasta ve kontrollerin hiçbirinde dislokasyon öyküsü yoktu. BEHS'ye ait sık görülen yakınmaların sorgulanmasında hasta grubunda dizde şişlik yakınması tanımlayanlar anlamlı olarak daha fazlaydı.

**Tablo 2.** Olguların eşlik eden yakınma ve bulguların dağılımı açısından incelenmesi

	Çalışma Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	p*
Kolay yaralanma	5 (10)	3 (12)	0.864
Burkulma öyküsü	9 (18)	1 (4)	0.156
Dizde şişme öyküsü	28 (56)	0 (0)	0.001*
Gevşek deri	9 (18)	5 (20)	0.653
Herniasyon	5 (10)	2 (8)	0.753
TME krepitasyon	5 (10)	0 (0)	0.172
TME ağrı	5 (10)	0 (0)	0.162
Skolyoz	6 (12)	4 (16)	0.723
Pes planus	6 (12)	2 (8)	0.711

TME: Temporomandibuler eklem, \*: gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.05)

Hasta ve kontrol grubundaki olguların Beighton hipermobilitate kriterlerine göre bulguları Tablo3 'de verilmiştir. Hipermobilitate bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastaların ağrı ve fonksiyonel düzey bakımından değerlendirmeleri Tablo 4'de verilmiştir. Olgular istirahatte oldukça düşük (2,7) ağrı tanımlarken aktivite sırasında ortalamanın üzerinde (7,3) ağrı tanımladılar. Fonksiyonel düzey olarak tüm ölçütlerde kabaca %50 ve altında işlevsel bozulma saptandı.

**Tablo 3.** Beighton hipermobilitate kriterlerine göre olguların dağılımı

	Beighton Hipermobilitate Skoru	Çalışma Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	p*
YOK	0	37 (74)	19 (76)	<b>0.057</b>
VAR	1	8 (16)	3 (12)	
	2	1 (2)	1 (4)	
	3	3 (6)	1 (4)	
	4	0 (0)	1 (4)	
	5	1 (2)	0 (0)	
Toplam Skor		24	12	

Ağrı düzeyi, yaş ve VKİ ile anlamlı ilişki göstermedi. Hem istirahat hem de aktivite sırasındaki ağrı fonksiyonel ölçütler ile anlamlı ilişki gösterdi. İlgili parametrelerden aktivite sırasındaki ağrı istirahatteki ağrıdan daha fazla korelasyon gösterdi. Aktivite sırasındaki ağrı özellikle grafilerde tutulumun derecesi ve eklem hareket açıklığı ile de istatistiksel anlamlı ilişki gösterdi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Çalışma parametre ve korelasyon değerleri

	EHA	VASi	VASa	Leq.	WMC	SF-36 gs	SF-36 ff
<b>Ort.</b>	117,2±17.0	2.74 ±1.85	7.34 ±1.75	11.59 ±4.47	44.32 ±19.35	50,50±33,02	33,17±21,28
<b>Min-maks</b>	85°-130°	0-6	4-10	5-21	12-80	0-97	5-80
<b>VKİ</b>							
<b>r</b>	-,097	,052	,123	,281	,215	-,288	-,119
<b>p</b>	,503	,718	,396	,048	,133	,043	,412
<b>EHA</b>							
<b>r</b>	1	-,229	,339	,367	,157	,237	-,193
<b>p</b>	--	,051	,004	,009	,276	,097	,180
<b>VASi</b>							
<b>r</b>	-,229	1	--	,490	,575	-,227	-,471
<b>p</b>	,051	--	--	,000	,000	,033	,000
<b>VASa</b>							
<b>r</b>	,339**	--	1	,693	,716	-,225	-,492
<b>p</b>	,004	--	--	,000	,000	,035	,000

**EHA:** Eklem hareket açıklığı açısı, **VASi:** Görsel ağrı skoru istirahat, **VASa:** Görsel ağrı skoru aktivite, **Leq.:** Lequesne Fonksiyonel İndeksi **WMC:** WOMAC skoru, **SF-36 gs:** Kısa form genel sağlık, **SF-36 ff:** Kısa form fiziksel fonksiyon. **FM:** Diz eklemi fizik muayene bulguları toplam skoru

## TARTIŞMA

Ligaman laksitesine bağlı eklem hipermobilitatesinin OA'da bir risk faktörü olduğu genel kanısı bulunmakla birlikte bu konu hakkında yapılmış az sayıdaki klinik çalışmanın sonuçları tartışmalıdır (6,16,18-21,25). Bu çalışmada gonartrozun etiyolojisinde suçlanan ancak rolü kesin olarak gösterilemeyen BEHS'nin, gonartroz ile ilişkisi araştırıldı. Kontrol grubuyla hasta grubu arasında Beighton hipermobilitate skorları bakımından anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca hasta grubunda hipermobilitate skorları

ile gonartrozun klinik ve radyografik bulguları arasında da herhangi bir ilişkiye rastlanılmadı.

Hipermobiliteye eşlik eden kas iskelet bozukluklarının gerçek prevalansı ve bu durumun nasıl risk teşkil ettiği bilinmemektedir. Özellikle 90'lı yıllar ve öncesinde yapılan eski çalışmalarda OA ve hipermobilite arasında anlamlı ilişki olduğu yönünde bulgular bildirilmiştir (18-20). Ancak daha sonraları, özellikle 2000'li yıllardan sonra OA ve hipermobilite ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda ilişki bulunmamış hatta BEHS'nin koruyucu rol oynayabileceğinden bahsedilmiştir (21-24). Biz de yaptığımız çalışmada son yapılan çalışmalardaki veriler ile uyumlu sonuçlar elde ettik.

Grahame ve ark. (19) hipermobilitenin OA'ya neden olduğuna dair hipotezler tanımlamışlardır. Bunlardan birincisi eklem hareket açıklığındaki artış ve ligamanlardaki gevşeklik sonucunda eklem kıkırdığına ilave mekanik yük binmesidir. İkinci mekanizma ise hipermobil eklem subluksasyon veya dislokasyona neden olarak OA gelişimini tetiklemesidir. Üçüncü ve en önemli mekanizmada ise; kollajendeki bozukluğun eklem kıkırdak bütünlüğü için gerekli yapıların korunmasını bozarak, OA gelişiminde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Sharma ve ark. (25) tarafından yapılan benzer bir çalışmada da frontal ve sagittal plandaki ligaman laksitesinin OA gelişimini hızlandırdığı bulunmuştur. Bu teorilerin aksine hipermobilite ve OA arasındaki tartışmalı ilişkiyi Murray ve ark. (26); hipermobilite dışında OA ve kas iskelet yakınmalarına eşlik eden pek çok olası başka faktörlerle de açıklamıştır. Bu açıdan hipermobilitenin tek başına kas iskelet sendromlarında belirleyici olmadığını; hipermobiliteye eşlik eden obezite, sedanter yaşam tarzı veya eklemlerin aşırı kullanımı gibi faktörlerin de hipermobilitenin sonuç ve semptomlarının gelişiminde önemli rol oynayabileceğini vurgulamıştır. Bununla birlikte Chen ve ark. (23) eklemdaki ligaman gevşekliğine bağlı mekanik kuvvetlerin birincil rol oynadığı hipermobil kişilerde, gelişen ağrı veya eklem instabilitesi nedeniyle aktivitelerini değiştirmeleri yoluyla OA'nın gelişme riskinin azalabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca hipermobil kişilerin fenotip ve genotip olarak heterojen bir grup olduğunu (Marfan sendromu, EDS gibi genetik sendromlar), dolayısıyla hipermobilitenin ötesinde altta yatan genetik etiyolojinin OA gelişme riski ve semptomları açısından

belirleyici olabileceğinden bahsetmişlerdir. İlaveten Jesse ve ark. (5) hipermobil kişilerde sanılanın aksine romatizmal yakınmaların normal kişilerden daha sık olmadığı; BEHS'nin erken başlangıçlı dejeneratif artrit veya kalsiyum-pirofosfat birikim hastalığı için predispozan bir faktör olup olmadığını söylemenin güç olduğu ve böyle bir varsayım için hipermobil ve kontrol gruplarının uzun yıllar takip edilmesi gerektiğini bildirmiştir. Tüm bu sayılan nedenlerden dolayı hipermobilitede OA gelişme riski genelleyemeyebilir.

Çakmakçı ve ark. (27) tarafından yapılan fizik tedavi polikliniğine başvuran ve OA tanısı alan olgularda periferik ve aksiyel OA ile hipermobilite arasında ayrı ayrı bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmazken, genel OA ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. OA artarken hipermobilite azalmıştır. Dolan ve ark. (22) postmenopozal yaş ortalaması 61±5.8 olan kadınlarda eklem hipermobilitesi ve OA arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada jeneralize hipermobilite (Beighton>4/9) insidansını oldukça düşük saptamıştır (%0.14). Hafif dereceli hipermobilitenin erken OA gelişiminde belirleyici olmadığını vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda vaka sayısı az olmakla beraber, yaş ortalaması benzer olan kadın ve erkek olgularımızda sadece bir olguda toplam 5 puan hipermobilite skoru (BEHS) saptadık. Biz de çalışmamızda hipermobilite ve OA arasında ilişki bulamadık. Hipermobilite eklemlerde OA gelişiminde bir 'kazanım-koruyucu' faktör olarak düşünülebilir. Bununla beraber Dolan ve ark. (22) da belirttiği gibi hafif dereceli hipermobilitenin OA gelişiminde risk teşkil etmediği yönünde de yorum yapılabilir. Olgularımızda dizde OA'nın klinik (fizik bakı, EHA, istirahat sırasında ağrı, işlevsel düzey) ve radyolojik bulguları (evre 3: %46) göz önüne alındığında çok ileri tutulumlu gonartroz olguları olmadıkları yorumu yapılabilir. Hipermobilite ile gonartroz arasında ilişki saptanmamasında çalışmaya alınan hastaların ileri tutulumu olmaması ve bu nedenle ilişki saptanmamış olması başka bir bakış açısı olarak değerlendirilebilir. İleri artrozu olan olgularda hipermobilitenin etkisini araştırarak çalışmalar bu yorumumuza ışık tutacaktır. Yaptıkları çalışmada Çakmakçı ve ark. (27) hipermobiliteye eşlik eden bozuklukların oranlarını bildirmemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise sorgulamada sorulan hipermobiliteye eşlik eden durumlardan hasta ve kontroller arasında istatistiksel olarak en anlamlı saptananı dizde şişme öyküsüydü. Bu duruma neden olarak hasta grubunun

gonartroz hastalarından oluşması ve kontrol grubunda gonartroz olmaması söylenebilir. Diğer eşlik eden durumlardan kontrol ve hastalar arasında anlamlı farklılık olmamakla birlikte en fazla gevşek deriye rastlanmıştır. Hastalarımızda gevşek deriye muayene ile bakıldı ve yüksek oranda (yaklaşık %20) gevşek deri belirtisi saptandı. Hasta ve kontrollerde gevşek deri saptanmasının nedeni; yaşa bağlı kollajen yapısının bozulması sonucu deri elastikiyetinin artması olarak düşünülebilir.

Hastalarda yaş ile dizde fizik bakı, EHA ve radyolojik tutulum ve sadece Lequesne indeksi arasında anlamlı ilişki saptandı. Çubukçu ve ark. (28) da yaşla hastalık süresi ve radyolojik bulgular arasında ilişki bildirmişlerdir. Yaşla OA'nın prevalansının artması yaşlanmayla kıkırdaktaki değişiklikler, kas güçsüzlüğü, kondrosit kaybı, subkondral kemikteki esnekliğin kaybı ve eklemdaki yaralanmaya yatkınlığa yetersiz nöromusküler yanıtla açıklanmıştır (28). Hastaların ağrı düzeyinde yaş ilgisiz bulundu. Yani hastaların yaşı arttıkça hastalardaki ağrıdan bağımsız olarak klinik bulgular belirginleşiyordu. OA'nın klinik doğasına bakılınca yaşla OA insidansı artar ancak her yaşlı kişide saptanan OA'nın ağırlı olacağı bir kural değildir. Dolayısıyla ileri yaşlarda ağrı olmaksızın tek başına saptanan radyolojik değişiklikler, sıklıkla fizik muayenede bulunan krepitasyon, EHA'daki yitimler klinik OA ile açıklanamaz. OA'nın klinik bulguları olmaksızın verilecek tedaviler yaşlılarda gereksiz ilaç kullanımına yol açar. Zaten OA'nın klinik tanısında da en belirleyici faktör ağrıdır. Ağrı diz OA'da fiziksel yetersizliğe neden olan ana yakınmadır (29,30). Özellikle aktivite ağrısı OA'nın radyolojik, klinik ve fonksiyonel düzey parametreleri ile anlamlı ilişki göstermiştir. Çubukçu ve ark. (28) 114 diz OA olan olguda ağrı, dizabilite yetersizlik ve radyolojik bulgular arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Radyolojik evre ile yaş arasında pozitif anlamlı ilişki bulmuşlardır. İlaveten WOMAC ile değerlendirilen dizabilite skorlarıyla WOMAC ağrı ve katılık skorları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Sonuçta diz OA'da ağrı ve katılığın yetersizliğin düzeyini etkileyebileceğini belirtmişlerdir. WOMAC ağrı sub skalası hastaların özgün aktiviteler yaparken ki ağrı şiddetini değerlendirir. Şiddetli ağrı işlevsel yeterlilikteki azalmaya neden olmaktadır (31). Bizim de bulgularımız bu durumu desteklemektedir. Bizden farklı olarak radyolojik evre ile WOMAC sub grupları arasında ilişki saptamamışlardır. Çubukçu ve ark. (28) bu bulgularını yorumlarken bu konudaki belirsizliğe dikkat çekmişler, bulgularının tersine

diz ağrısı ve işlevsel kısıtlılığın radyolojik tutulumla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar olduğunu vurgulamışlardır. Dizde radyolojik tutulumun düzeyi, ağrı şiddetini (VAS) ve fonksiyonel düzeyi (WOMAC, SF-36) doğrudan etkilemektedir (32). Bulgularımız radyolojik tutulumun fonksiyonel düzeyin ötesinde, EHA dahil fizik bakı bulgularıyla da ilişkili olduğunu gösterdi. Sonuçlarımızı yorumlarken olgularımızın radyolojik tutulumunun çoğunlukla evre 2 ve 3 düzeyinde olması radyolojik ve klinik bulgular arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Bulgularımızla uyumlu olarak radyolojik ve klinik tutulum arasında ilişki saptayan Kolukisa ve ark (32) olguları da çoğunlukla evre 2 ve 3' den oluşuyordu. Bilindiği gibi OA'da ileri radyolojik tutulum klinik bulguların şiddetli olacağı anlamına gelmemektedir. OA'nın doğası yapım ve yıkım sürecini beraberinde taşıdığından ileri dejeneratif değişiklikler sessiz olabilmektedir (31).

Bu çalışmanın en önemli prospektif bir çalışma olmayışıdır. Ayrıca tek merkez verilerinden elde edilen bu sonuçlar ile genelleme yapmak mümkün değildir. Denek ve BEHS sahip (hipermobil) hasta sayının az olması da diğer bir kısıtlılık olarak belirtilebilir.

Sonuç olarak Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara dayanarak eşliğinde, gonartroz ile BEHS varlığı arasında ilişki bulunmadığı kanaatine varılabilir. Bu durum geniş serilerde yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\*

#### KAYNAKLAR

1. Bodur H. Dünyada ve Türkiye'de osteoartrite güncel bakış; epidemiyolojik ve sosyoekonomik boyut. Türk Geriatri Dergisi Özel Sayı 4, 2011:7-14.
2. Özkuk K, Gürdal H, Karagülle M, Karagülle M. Diz Osteoartirtili Hastaların Balneolojik Tedavilerinde Süreye Alternatif Bir Yaklaşım. Ege Tıp Bilimleri Dergisi, 2018;1: 1-6.
3. Kucuksen S, Karahan AY, Kalkan H. Spontaneous osteonecrosis of the medial tibial plateau: a rare differential diagnosis of knee pain. Turk J Phys Med Rehab 2013 59:83-85. 10.4274/tftr.37530
4. Ortega FZ, Ródriguez LR, Martínez AM, Sanchez MF et al.

- Hiperlaxity ligamentous (Beighton test) in the 8 to 12 years of age school population in the province of Granada. *Reumatol Clin.* 2010;6(1):5-10.
5. Jesse EF, Owen DS, Sagar KB. The benign hypermobile joint syndrome. *Arth Rheum.* 1980;23:1053-1056.
6. Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51: 793-796.
7. Kraus VB, Li YJ, Martin ER, Jordan JM, Renner JB Articular Hypermobility Is a Protective Factor for Hand Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* . 2004; 2178-2183.
8. Küçükşen S, Yılmaz H, Karahan AY, Bağçacı S. The prevalence of depression and its relevance to clinical and radiological characteristics among older adults with knee osteoarthritis. *Clinical Medicine Research* 2014;2:25-30. 10.11648/j.cmr.20140302.14
9. Karahan F, Hamarta E, Karahan AY, The Turkish adaptation and psychometric properties of the geriatric anxiety scale. *Mental Illness*, 2018; 10:1-5. 10.4081/mi.2018.7580
10. Sahin N, Yazgan P, Karahan AY, Bardak A, Gur A, Aksac B. Demographic and clinical characteristics and functional status of patients with benign joint hypermobility syndrome. *Acta Medica Mediterranea*, 2017, 33: 245. 10.19193/0393-6384\_2017\_2\_036
11. R. Altman, E. Asch, D. Bloch, G. Bole, D. Borenstein, K. Brandt, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-1049.
12. Özkuk K, Gürdal H, Karagülle M, Barut Y, Eröksüz R, Karagülle MZ. Balneological outpatient treatment for patients with knee osteoarthritis; an effective non-drug therapy option in daily routine? *Int J Biometeorol* 2017;61:719-728. <https://doi.org/10.1007/s00484-016-1250-8>
13. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-501.
14. Uysal FG, Başaran S. Diz Osteoartrit. *Turk J Phys Med Rehab* 2009; 55(1): 1-7.
15. Grace D, Rogers J, Skeith K, Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomised clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999; 26:2659-2663.
16. Tofts LJ, Elliott EJ, Munns C, Pacey V, Sillence DO. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. *Pediatric Rheumatology* 2009;7:1.
17. Simmondsa JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Manual Therapy* 2007; 12: 298-309.
18. Scott D, Bird HA and Wright V. Joint laxity leading to osteoarthritis. *Rheum. And Rehab* 1979; 18: 167-169.
19. Grahame R. Clinical conundrum: How often, when and how does joint hypermobility lead to osteoarthritis? *Br J Rheumatol* 1989; 28: 320.
20. Lewkonja RM. Does generalized articular hypermobility predispose to generalized osteoarthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 1986;4:115-119.
21. Bird HA, Hudson A, Eastmond J, Wright V. Joint laxity and osteoarthritis: a radiological survey of female physical education specialists. *Brit J. Sports Med.*1980;14:179-188.
22. Dolan AL, Hart DJ, Doyle DV, Grahame R, Spector TD. The relationship of joint hypermobility, bone mineral density, and osteoarthritis in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol.* 2003;30:799-803.
23. Chen HC, Shah S, Li YJ, et al. Inverse association of General Joint Hypermobility With Hand and Knee Osteoarthritis and Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein Levels. *Arthritis Rheum* 2008;58(12):3854-3864.
24. Kraus VB, Jordan JM, Doherty M, Wilson AG, Moskowitz R, et al. The Genetics of Generalized Osteoarthritis (GOGO) study: study design and evaluation of osteoarthritis phenotypes. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007;15:120-127.
25. Sharma L, Lou C, Felson DT, Dunlop DD, Kirwan-Mellis G, et al. Laxity in healthy and osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum* 1999;42:861-870.
26. Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best Practice Research Clinical Rheumatology* 2006;20(2):329-351.
27. Çakmakçı E, Celik C, Karagöz A, Yücel M. Fizik Tedavi Polikliniğine Başvuran Hastalarda Hipermobilitate. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 1998; 44(3).
28. Çubukçu D, Sarsan A, Alkan H. Relationships between Pain, Function and Radiographic Findings in Osteoarthritis of the Knee: A Cross-Sectional Study. *Hindawi Publishing Corporation Arthritis* 2012:1-5.
29. Torres L, Dunlop DD, Peterfy C et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2006; 14(10):1033-1040.
30. Ünlü Z, Oksel F. Çocuklarda eklem laksitesi ve fibromyalji. *J Rheum Med. Rehab.* 1995; 6(2): 87-90.
31. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Barclay JD, Segal MR. Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1992;19(12):1943-1949.
32. Kolukısa AŞ, Atlıg RŞ, İçağasıoğlu A, Demirhan E. Kalça ve diz osteoartritine etki eden parametrelerin incelenmesi ve yaşam kalitesinin karşılaştırılması. *Göztepe Tıp Dergisi* 2010; 25(2):58-66.



## Şizofrenili Olgularda Düşük Dereceli İnflamasyon, Lipit Düzeyleri ve Özkıyım Arasındaki İlişki

The relationship between low grade inflammation, lipid values and suicide in schizophrenia

Okan Ekinci<sup>1</sup>, Asli Ekinci<sup>1</sup>

1 Psikiyatri Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uşak/Türkiye

### ÖZET

**AMAÇ:** Özkıyım davranışının patofizyolojisinde inflamasyon ve lipit metabolizmasının rolüne ilgi son yıllarda artmaktadır. Nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve C reaktif protein (CRP) düşük dereceli inflamasyonun güvenilir ve yeni belirteçleri olarak sunulmaktadır. CRP ve NLR'nin şizofrenili olgularda değiştiği ve depresif bozukluklu olgularda ise özkıyım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada şizofrenili olgularda CRP, NLR ve lipit değerlerinin özkıyım davranışı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışma grubu 128 hastadan oluştu. Bunlardan 24 ü özkıyım girişimi olan 104 ise özkıyım girişimi olmayan hastalardan oluşuyordu. NLR, CRP, PLR ve lipit değerleri geriye dönük olarak hastaların dijital dosya kayıtlarından elde edildi.

**BULGULAR:** Özkıyım girişimi olan şizofrenili olgularda olmayanlara kıyasla CRP ve NLR değerlerinin karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonra dahi anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Regresyon analizi iki değişkenin şu anki özkıyım girişimini ön gördüğünü gösterdi: A)Geçmiş özkıyım öyküsü B)CRP.

**SONUÇ:** Bu çalışma şizofrenili olgularda CRP ile şu anki özkıyım ile ilişkisini bildiren ve CRP'nin özkıyım girişimi için bir biyolojik belirteç olabileceğini öne süren ilk çalışmadır. CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinin şizofrenide özkıyım davranışındaki kesin rolleri belirlemek için daha geniş örneklemli ileriye dönük desende çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** C reaktif protein, Nötrofil lenfosit oranı, şizofreni, lipit

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The role of inflammation and lipid metabolism in the pathophysiology of suicidal behavior has received particular attention in recent years. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and CRP has been demonstrated as a new and more reliable indicator of low-grade inflammation. CRP and NLR have been found to be altered in schizophrenia and have been related to suicidality in patients with depressive disorders. We aimed to explore the roles of NLR, C-reactive protein (CRP) and serum lipid levels on suicidal behavior in patients with schizophrenia.

**MATERIALS AND METHODS:** The study group consisted of 128 inpatients diagnosed with schizophrenia (24 suicide attempters (SA) and 104 non-suicide attempters (NSA)). NLR, PLR, CRP and lipid values were retrospectively obtained from digital inpatient records.

**RESULTS:** CRP levels and NLR were substantially higher in patients with SA than in subjects with NSA even after adjusting the confounding factors. The logistic regression included two predictive variables for suicide status in patients with schizophrenia A) previous suicidal history B) CRP.

**CONCLUSION:** This is the first study claiming that CRP may be a trait marker for suicidal vulnerability via a relationship between CRP and a recent suicide attempt in patients with schizophrenia. Future prospective studies are needed to determine the exact roles of CRP, and other inflammatory markers on suicidal behavior in schizophrenia.

**Key Words:** C reactive protein, Neutrophil to lymphocyte ratio, schizophrenia, lipid

### GİRİŞ

Şizofreni, kronik seyirli, ciddi yeti yitimine yol açan, etiolojisinde biyolojik ve psikososyal birçok faktörün rol oynayabildiği ağır bir ruhsal bozukluktur. Şizofreni hastalarının %20-50'sinde özkıyım girişimi görülmektedir. Bunların %10-15'i ölümlerle sonuçlanmaktadır (1-3). Özkıyım davranışı psikotik olgular arasında genel nüfusa oranla

daha yaygındır ve yaygınlık kültüre ve ülkeye göre farklılık arz etmektedir. Ülkemizde şizofrenili olgular arasında ABD ve Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında özkıyım oranı daha düşük olmakla birlikte son yıllarda bu oranda bir artış izlenmektedir(4-6). Şizofrenide özkıyım davranışı ile ilgili çeşitli risk faktörleri ve belirleyiciler ortaya atılmıştır. Çalışmalarda psikiyatrik tanı aldıktan sonraki ilk bir yılın,

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Okan Ekinci, MD, Uşak Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği, 64100 Uşak/Türkiye

**E-Posta/E-Mail:** drokanekinci@yahoo.com || Tel: +90 276 224 0494

**Received/Geliş Tarihi:** 24 Tem 2018|| **Accepted/Kabul Tarihi:** 31 Tem 2018

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



özellikle de ilk üç ayın özkıyım için çok riskli olduğu bulunmuştur. Şizofreni hastalarında eşlik eden depresyon, bekar olma, erkek cinsiyet, kötü tedavi uyumu, önceki özkıyım girişimi, yüksek zekâ, yüksek eğitim düzeyi ve iyi iç görüye sahip olmanın özkıyım riskini arttığı bulunmuştur (3).

Son yıllarda özellikle duygudurum bozukluklarında immün sistem değişiklikleri ile özkıyım davranışı arasındaki ilişki olabileceği ile ilgili çeşitli kanıtlar öne sürülmektedir. Özkıyım girişimi olan depresif olguların hem periferik hem santral sinir sistemi düzeyinde artmış inflamasyon düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir. Özellikle immün yanıtın sitokinler ve kompleman faktörleri üzerinde yaptığı değişikliklerle özkıyım davranışı arasındaki ilişki sık olarak araştırılmış ve tutarlı bulgular elde edilmiştir (7,8). Bununla birlikte sitokinleri ve kompleman faktörlerini ölçmenin maliyeti ve kısa yarı ömürlü moleküller olmaları nedeni ile inflamasyon ve immün sistem cevabını daha kolay ve güvenilir ölçebilecek yöntemlere ihtiyaç olduğu anlaşılmış ve C reaktif protein (CRP) ve daha güncel olarak nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve Platelet/lenfosit oranı (PLR) bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle düşük dereceli inflamasyon ve özkıyım arasındaki ilişki duygudurum bozukluklarında çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarda inflamasyonun belirteçleri olan CRP düzeyleri , NLR ve PLR yükselmesi ile özkıyım arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir Bu değişkenlerin duygudurum bozukluklarında özkıyım için ucuz biyolojik belirteçler olabileceği ve taramada kullanılabileceği de ortaya atılmıştır (9-11).

Diğer yandan şizofrenili olgularda kan lipit düzeyleri ile hem ruhsal bozukluğun ciddiyetinin hem de özkıyım davranışının ilişkisini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (11,12). Bu çalışmalar özellikle total kolesterol ve LDL seviyelerindeki düşüklükle özkıyım ilişkisine vurgu yapmışlardır. Azalmış santral ve periferik kolesterol düzeylerinin serotonerjik sistemde transmisyonu azalttığı bildirilmiş ve bu mekanizmanın özkıyım-lipit metabolizması ilişkisini açıklayabileceğini öne sürülmüştür. Bununla birlikte şizofrenili olgularda özkıyım lipit metabolizması arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (13,14).

Bu verilere karşılık şizofrenide özkıyım davranışının etiyojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Şizofrenide düşük dereceli inflamasyonun iyi bilinen

belirteçlerinden CRP ile hastalık seyri ve saldırgan davranış arasındaki ilişki olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu hasta grubunda hem CRP hem de inflamasyonun daha güvenilir belirteçlerinden sayılan NLR ve PLR oranı ile özkıyım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır (9). Özkıyım şizofrenide erken ölümlerin en sık nedenidir. Bu biyokimyasal belirteçlerle özkıyım ilişkisini bulmak hem ucuz hem de tarama amaçlı olarak kullanılmaları da göz önüne alındığında bu hasta grubunda özkıyım davranışını öngörmede klinisyenlere çok fayda sağlayabilir. Dolayısı ile biz bu çalışmada lipit değerleri ile eş zamanlı olarak inflamasyon belirteçlerinin şizofreni olgularında özkıyım ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. İlk olarak, şizofreni olgularında özkıyım ile düşük dereceli inflamasyon parametreleri arasında pozitif yönde ilişki olacağını hipotez ettik. Diğer yandan çalışmamızın plazma lipit değerleri ile özkıyım arasında literatürde sıklıkla bulunan ilişkiyi destekleyeceğini hipotez ettik.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel nitelikte geriye dönük bir dosya tarama çalışmasıdır. Çalışma Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde 1 Ocak 2015-30 Haziran 2018 tarihleri arasında yatırılarak tedavi görmüş şizofreni tanılı olguların yatış sırasındaki biyokimyasal , ve klinik verileri dijital kayıtlardan geriye doğru taranarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesinden etik kurul onayı alınmıştır. Anabilim dalımızda her yatan hastadan rutin olarak hemogram, biyokimya, CRP ve kan lipit paneli alınır. Ayrıca her hastanın boy ve kilosu ölçülerek kaydedilir. Bunların yanı sıra hastaların sosyodemografik özellikleri, alkol-madde ve sigara kullanım alışkanlıkları yatış sırasında sorgulanır ve dosyaya kaydedilir. Hastaların yatış esnasında 12 saatlik açlık sonrası rutin olarak alınan biyokimyasal parametrelerden C reaktif protein (CRP), Hemogram ve Lipit paneli (kolesterol, trigliserid (TG), Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) çalışmamızda kullanıldı. Bu değerler hastanın 12 saatlik açlık süresi sonunda toplanan ve aynı gün değerlendirilen kan numunesinden elde edilen değerlerdir.

Çalışmaya yukarıdaki tarih aralığında kliniğimize yatmış son 15 gün içinde özkıyım girişimi olan (öyküden ve diğer kliniklerden girişim sonrası refere edilen hastalar) ve olmayan tüm Şizofrenili olgular dahil edilmiştir. Özkıyım

öyküsü hastanın kendisinden ve yakınlarından detaylı sorgulanıp elde edildi. Birden fazla yatışı olan hastalarda son yatıştaki veriler referans alındı. Toplamda 190 hastanın kaydına ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri;

- 1 Ocak 2015- 30 Haziran 2018 tarihleri arasında yatırılarak tedavi görmüş olmak;
- Şizofreni tanısı almış olmak;
- 18-65 yaş arasında olmak;
- CRP düzeyi 11 in altında olmak (Akut tıbbi durumları dışlamak için) olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri;

- Ek alkol-madde kötüye kullanımı yada bağımlılığı olmak;
- Zeka geriliği, ve/veya bilişsel bozukluk;
- Kronik fiziksel hastalığa sahip olmak,
- Süreğen steroid ve NSAİİ ilaç kullanımı;
- Dosya bilgileri ya da laboratuvar parametreleri eksik olmak şeklinde belirlendi.

Bu ölçütlere göre başlangıçta dahil edilen 190 hastadan 35'i dosya verileri eksik olduğu için çalışma dışı bırakıldı. 8 hasta yine dijital kayıt incelemelerinde madde ve/veya alkol kullanımı ya da bağımlısı olması nedeni ile, 4 hasta mental retardasyon komorbiditesi nedeni ile 3 hasta olası Kişilik bozukluğu komorbiditesi nedeni ile ve 2 hastada bilişsel bozukluk eş tanısı nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. 10 hasta eşlik eden kronik hastalık, CRP>11 olması ve süreğen NSAİİ ilaç kullanımı nedeni ile çalışmadan dışlandı. Sonuçta 128 hastanın dijital kayıtları ile çalışmaya devam edildi. Hastaların tüm dijital kayıtları detaylı olarak incelendi, epikriz bilgileri irdelendi. Geçmiş dahili ve cerrahi poliklinik, yatan hasta kayıtları ile psikiyatrik kayıtları ve laboratuvar sonuçları, kronik hastalıkları olup olmadığı kaydedildi.

Hastayı takip eden Psikiyatri uzmanının tanısı ve geriye dönük incelenen poliklinik kayıtlarına dayanılarak tanıları doğrulandı. İlgili kayıtlar iki psikiyatri uzmanı tarafından ayrıntılı incelenmiş, sonuçta hastaların yaş, cinsiyet, yatış süresi, Beden kitle indeksi, sigara içme durumu, önceki özkiyim girişimleri ve eş tanılar açısından verileri kaydedildi. Hemen ardından hastanın CRP düzeyleri, Hemogram parametrelerinden nötrofil, trombosit ve lenfosit değerleri, kolesterol, trigliseridler, LDL ve HDL kolesterol değerleri dijital kayıtlardan incelendi ve veri sistemine kaydedildi. NLR ve PLR değerleri dijital olarak

hesaplanmış ve yeni birer parametre haline dönüştürülmüştür. Kliniğimizde her hastadan rutin olarak 12 saat açlıktan sonra sabah 08:00 da kan örnekleri alınmıştır. Son 15 gün içinde özkiyim girişimi olan hastalar tıbbi olarak stabilize edildikten sonra yatan hasta kliniğimize kabul edilmiştir.

**İstatistik;**

Elde edilen veriler SPSS 16.0 programına girildi. Kategorik değişkenler ki kare testi ile karşılaştırıldı. Güvenlik aralığı %95 olarak alındı ve p değeri<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Varyans homojenitesi için Lvene testi ve dağılımların normalliğini test etmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Sayısal değişkenler dağılım durumları ve varyans homojeniteleri incelendikten sonra Student T test yada Mann Whitney test kullanıldı. İnflamasyon parametreleri ile lipit paneli arasındaki ilişki dağılım durumları dikkate alınarak Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Değişkenlerin şu anki özkiyim girişimini öngörüp görmediğini belirlemek için Lojistik regresyon analizi kullanıldı.

**BULGULAR**

Çalışmamıza toplamda 128 hasta dahil oldu. Bunlardan 40 'ı kadın (%31), 88 (%69) i erkekti. 128 hastanın 24 tanesi (%19) özkiyim girişiminde bulunmuştu. Özkiyim girişimi için seçilen yöntemlere göre dağılıma bakıldığında 18 tanesinin yüksek dozda ilaç alarak, 4 tanesi ası yoluyla ve 2 tanesi ise kesici aletle özkiyim girişiminde bulunduğu saptandı. Özkiyim girişiminde bulunan hastaların yaş ortalamaları 38,2± 5,6 iken bulunmayan olguların 38,9±10,1 idi (t=2,29; p=0,053). İki grup cinsiyet, medeni durum, yaşanılan yer ve sosyoekonomik durum açısından karşılaştırdıklarında aralarında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Özkiyim girişimi olan vakaların 16 sının (%66) daha önce özkiyim öyküsü olduğu, özkiyim girişimi olmayan grupta ise hiçbir vakanın daha önce girişim öyküsü olmadığı saptandı (X<sup>2</sup>=79,23, p<0,001). Diğer yandan özkiyim girişimi olan vakaların beden kitle indeksi (BKİ) ortalamaları 22,3±2,7 iken olmayan vakaların 23,6±2,6 idi (t(126)=2,18; p=0,03)). Gruplar arasında hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla 24,7±6,5 ve 25,1±6,2 t=0,18, p=0,32; 14,2±2,1 ve 13,9±2,9, t=0,86, p=0,21) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

		ÖKG- (n=104)	ÖKG+ (n=24)	İstatistik	p
		Ort.± SD	Ort± SD		
	<b>Yaş</b>	38,9±10,1	34,0±5,6	T=2,29 Df=126	<b>0,023</b>
	<b>Eğitim süresi (yıl)</b>	6,15±1,78	7,0±1,44	T=-2,16 Df=126	<b>0,033</b>
	<b>Hastalık başlangıç yaşı</b>	24,7±6,5	25,1±6,2	T=0,18 Df=126	0,32
	<b>Hastalık süresi</b>	14,2±2,1	13,9±2,9	T=0,86 Df=126	0,21
	<b>Beden kitle indeksi</b>	23,5±2,6	22,2±2,7	T=2,18 Df=126	0,031
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	<b>K</b>	32 (31)	8 (33)	X <sup>2</sup> =0,807 df=1	0,81
	<b>E</b>	72 (69)	16 (67)		
Medeni durum	<b>Bekar</b>	91 (88)	21 (87)	X <sup>2</sup> =0,78 df=1	0,56
	<b>Evli</b>	13 (22)	3 (23)		
Sosyo-ekonomik düzey	<b>Düşük</b>	70 (67)	12(50)	X <sup>2</sup> =2,54 df=1	0,156
	<b>Orta</b>	34 (33)	12(50)		
Yaşanılan yer	<b>Köy</b>	50 (48)	8 (33)	X <sup>2</sup> =1,89 df=2	0,389
	<b>Kasaba</b>	24 (23)	8 (33)		
	<b>Şehir</b>	30 (29)	8 (33)		
Sigara	<b>Yok</b>	37 (35)	8 (33)	X <sup>2</sup> =0,043 df=1	0,84
	<b>Var</b>	67 (65)	16 (67)		
Geçmiş özkıyım öyküsü	<b>Yok</b>	104 (100)	8 (33)	X <sup>2</sup> =79,23 df=1	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Var</b>	0 (0)	16 (67)		

**ÖKG+:** Öz Kıyım Girişimi Olan Şizofrenili Hastalar **ÖKG-:** Öz Kıyım Girişimi Olmayan Şizofrenili Hastalar. **Ort.± SD:** Ortalama artı eksi standart sapma **K:** Kadın **E:** Erkek

İki grubun plazma lipit düzeyleri karşılaştırıldığında TG, HDL ve Total kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak plazma LDL değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. Özkıyım girişimi olan olguların LDL değerleri 86,9± 17,8 iken girişim olmayan olguların 101,9±34,1 idi (t=2,1, p=0,03). Farklılık BKİ, yaş ve cinsiyet açısından kontrol edildikten sonra ortadan kalktı (F=2,68, df=2, P=0,104). Düşük dereceli inflamasyon parametreleri açısından iki grup incelendiğinde gruplar arasında CRP değerleri açısından anlamlı farklılık olduğu saptandı. Özkıyım girişimi olan olguların CRP değerleri olmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. (t=-8,65,df=126, p<0,001). Özkıyım girişimi olan olguların CRP değerleri 7,17 ±4,04 iken olmayan olguların 2,12 ±2,11 idi. Bu farklılık karşılaştırma BKİ, sigara içme durumu, yaş ve cinsiyet açısından kontrol edildikten sonra da devam etti

(F=95,1, p<0,001). Diğer yandan özkıyım girişimi olan olguların NLR değerleri 2,3 ±0,25 iken 2,0 ±0,7 idi. İki grup karşılaştırıldığında NLR değerleri açısından anlamlı farklılık olduğu bulundu (t=-3,4, p<0,001). Farklılık BKİ, sigara içme durumu, yaş ve cinsiyet açısından kontrol edildikten sonra da devam etti (F=4,08, P=0,04). Gruplar arasında PLR değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Özkıyım girişimi olan ve olmayan hastaların inflamasyon ve lipit profillerinin karşılaştırılması

	ÖKG- (n=104)	ÖKG+ (n=24)	Statistic	p	MANCOVA P <sup>2</sup>
	Ort.± SD	Ort.± SD			
Total kolesterol	171,3±43,3	163,2±31,9	T=0,865 Df=126	0,389	F=0,053 P=0,818
LDL	101,9±34,1	86,9±17,8	T=-2,1 Df=126	<b>0,039*</b>	F=2,67 P=0,104
HDL	40,9±8,9	39,6±4,6	T=0,71 Df=126	0,48	F=0,101 P=0,75
Trigliserid	145,4±93,2	126,6±18,1	T=0,98 Df=126	0,33	F=0,09 P=0,76
CRP	2,12±2,11	7,17±4,04	T=-8,65 Df=126	<b>&lt;0,001**</b>	F=95,1 <b>p&lt;0,001**</b>
NLR	2,00±0,70	2,29±0,25	T=-3,38 Df=105	<b>&lt;0,001**</b>	F=4,08, <b>P=0,04*</b>
PLR	117,4±40,1	112,9±24,6	t= 0,51 df=126	0,60	F=0,06 P=0,81

**ÖKG+:** Öz Kıyım Girişimi Olan Şizofrenili Hastalar **ÖKG-:** Öz Kıyım Girişimi Olmayan Şizofrenili Hastalar. **Ort.± SD:** Ortalama artı eksi standart sapma **P<sup>2</sup>=Yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme durumu kontrol edildikten sonraki P değeri (MANCOVA)**

Şizofrenili olgularda şu anki özkıyım davranışının belirleyicilerini saptamak için lojistik regresyon analizi uygulandı. İleriye yönelik aşamalı seçim yöntemi kullanıldı. Modele literatürde özkıyım için belirleyici olduğu bildirilen ve çalışmamızda anlamlı bulduğumuz tüm değişkenler dahil edildi. Model ikinci adımda özkıyım girişimi olan vakaları %87 ön gördürebilirken, olmayan vakaları %95,2 ön gördürebildi. (X<sup>2</sup>=139,24 df=1 p<0,001). Son adımda iki değişkenin şu anki özkıyım davranışını anlamlı olarak ön gördüdüğü bulundu; 1)Geçmiş özkıyım öyküsü, 2)CRP düzeyleri (sırasıyla, B=-5,83 DF=1 P<0,001 ve B=-0,713 df=1, p<0,001) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hastaların lojistik regresyon analizinde şu anki özkıyım girişiminin belirleyicileri

	B	Wald	df	P	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)
<b>Model 1</b>						
<b>Özkıyım öyküsü</b>	-2,565	48,872	1	<0,001	0,077	0,037 0,158
<b>Model 2</b>						
<b>Özkıyım öyküsü</b>	-5,826	24,379	1	<0,001	0,003	0,000 0,030
<b>CRP</b>	0,713	17,012	1	<0,001	2,040	1,454 2,863

## TARTIŞMA

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar özkıyım girişimi olan ve olmayan şizofrenili olgularda lipit ve inflamasyon parametrelerinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızın en temel bulgusu özkıyım girişimi olan şizofrenili olgularda, olmayanlara göre inflamasyon belirteçlerinin anlamlı olarak yüksek olması ve karıştırıcı değişkenler kontrol edildikten sonra da bu farklılığın devam etmesiydi. Ayrıca LDL seviyeleri de özkıyım girişimi olan grupta daha yüksekti. Ancak LDL düzeylerindeki farklılık karıştırıcı değişkenler kontrol edildikten sonra ortadan kalktı.

Çalışmamızda bulduğumuz yatan şizofrenili olgulardaki özkıyım oranı (%19) literatür verileri ile uyumluydu. Özkıyım girişimi olan şizofrenili olgularda daha yüksek eğitim süresi olduğu dikkat çekiciydi. Bu bulgu daha önceki literatür bulgularını desteklemektedir (1,2). Eğitim seviyesi arttıkça özkıyım oranının artması bu hastaların daha iyi iç görüye sahip olmaları ve depresyon gelişimine daha yatkın olmaları ile açıklanabilir. Ayrıca eğitim seviyesinin artması bireylerde hastalığın yarattığı kaybın daha fazla algılanmasına neden olur ve bu durum özkıyım eğilimin arttırabilir (15). Diğer yandan çalışmamızda özkıyım olgularının daha genç yaşta olduğu saptandı. Daha önce de bildirildiği gibi şizofreni olgularında hastalığın ilk zamanları özkıyım açısından en riskli dönemlerdir. Erken yaşlarda yüksek işlevsellik düzeyinin ani kaybı, hastalığın yarattığı umutsuzluk ve kayıp algısı ile baş etme becerilerinin düşüklüğü genç hastalarda özkıyım eğilimini arttırıyor olabilir. Çalışmamızda, geçmişteki özkıyım girişimleri ile şu anki özkıyım girişimi arasında bulunan güçlü ilişki literatürde hem şizofreni hem de tüm psikiyatrik hastalıklar için iyi bilinen bir antitedir (16). Geçmiş özkıyım girişimleri şu anki özkıyım davranışı için en önemli risk faktörüdür. Klinisyenler bu bakımdan şizofrenili olguları değerlendirirken geçmişteki özkıyım girişimlerinin varlığını mutlaka sorgulamalıdır.

Şizofrenili olgularda kan lipit parametrelerinden sadece LDL düzeyleri ile özkıyım girişimi arasında anlamlı ilişki saptadık. Özkıyım girişimi olan olguların LDL seviyeleri anlamlı olarak diğer gruptan düşüktü. Ancak bu ilişki BKİ değerleri kontrol edildikten sonra kayboldu. Literatürde total kolesterol ve LDL seviyelerindeki düşüklüğün özkıyım ile ilişkisini bildiren yayınlar bulunmaktadır (17,18). Kolesterol sinir sisteminin önemli bir yapıtaşdır. Ayrıca serotonerjik sistemle de

yakından ilişkilidir. Kolesterol düzeylerindeki düşüklüğün serotonerjik aktivasyonu azaltmak yoluyla ve nöral sistemde hücre membranında fosfolipid metabolizma bozukluğu yaratarak, membran akışkanlığını ve nöral işleyişi bozduğu ve özkıyım girişimine yatkınlık oluşturduğu öne sürülmüştür. (19-21). Kan lipit parametrelerinin diyetten etkilenmesi olasıdır. Ancak çalışmamızda diyetten en çok etkilenen lipit olan TG düzeyleri açısından iki grup arasında farklılık olmaması, LDL değerlerinin diyet davranışından çok etkilenmediğini düşündürülebilir. Bununla birlikte karıştırıcı değişkenler kontrol edildikten sonra anlamlı LDL değerlerindeki farklılığın ortadan kalkması özkıyım için zayıf bir belirteç olabileceğini de düşündürmektedir. Bunu destekler biçimde literatürde şizofrenili olgularda kolesterol ve LDL parametreleri ile özkıyım arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (14,21). Çalışmamızda beden kitle indeksinin özkıyım girişimi olan olgularda anlamlı olarak düşük olması bu ilişkinin zayıflığını açıklayabilir. Daha önce literatürde düşük BKİ ve düşük oranda metabolik sendroma sahip olmanın şizofrenili olgularda daha yüksek özkıyım oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22,23). Ancak tümüyle bakıldığında çalışmamızın kesitsel ve geriye dönük deseni bu konuda yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Çalışmamızda inflamasyonun önemli göstergesi CRP ve NLR ile özkıyım arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Ayrıca CRP düzeylerinin şizofrenili olgularda şu anki özkıyım girişiminin belirleyicisi olduğu bulundu. Karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonra da bu inflamasyon belirteçlerindeki yüksekliğin istatistiksel anlamının devam etmesi durumsal belirteçler olmadıklarını ve özkıyım belirleyicisi olarak şizofrenili olgularda kullanılabileceklerine işaret eder. Şizofrenide CRP düzeyinin arttığını bildiren çalışmaların yanı sıra herhangi bir ilişki olmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazıları inflamasyonun kognitif fonksiyonlarla ve semptomlarla ilişkisine de vurgu yapmıştır (32-37). Diğer yandan şizofrenili olgularda NLR düzeyinin sağlıklı kontrollere karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ve psikopatoloji ciddiyeti ile de ilişkili olabileceği bildirilmektedir (38,39). Bununla birlikte depresif olgularda hem CRP düzeyinin hem de NLR düzeylerinin özkıyım ile ilişkisi bildirilmekte ise de günümüze kadar şizofreni olgularda böyle bir ilişki bildirilmemiş olması bulgularımız hakkında yorum yapmayı güçleştirmektedir.

İnflamasyonla özkıyım davranışı arasındaki ilişki duygudurum bozukluklarında çok sık çalışılmış bir alandır. Yüksek inflamasyon düzeylerinin özkıyım için bir risk faktörü olduğu bildirilmiş, daha da önemlisi başta CRP olmak üzere inflamasyon belirteçlerinin özkıyım girişimini öngörmek için kullanılabileceği öne sürülmüştür (7, 24). Black ve miller (8) çalışmalarında özkıyım girişimi olan bireylerin plazmasında IL1b ve IL6'nın artarken IL 2 düzeyinin düştüğünü bildirmiştir. Otopsi çalışmalarında özkıyım kurbanı depresif olguların daha önce özkıyım davranışı ile ilişkilendirilmiş beyin bölgelerinde (dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks) artmış sitokin ekspresyonu gösterilmiştir (25,26). İnflamasyonun depresif olgularda özkıyım iki yönlü bir mekanizma ile neden olabileceği öne sürülmüştür. Birincisi inflamasyon sitokinler ve diğer inflamasyon elemanları aracılığıyla santral sinir sisteminde değişiklik yaparak doğrudan özkıyım düşüncelerini arttırabilir, ikincisi ise özkıyım davranışı sonrası inflamasyon ortaya çıkar. Özkıyım davranışının zemininde çoğu zaman yer alan umutsuzluk ve psikolojik stresin inflamasyonu arttırdığının gösterilmesi ikinci ihtimalin daha olası olduğunu düşündürmektedir (27-30). Bu iki olasılığın yanı sıra şizofrenide CRP düzeyleri ile depresyon arasında çok yakın zamanda bildirilen ilişki çalışmamızda ki özkıyım-inflamasyon ilişkisini açıklayıcı bir diğer faktör olabilir (31).

## SONUÇ

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar olduğu göz ardı edilemez. Birincisi örneklem küçüklüğü ve vakaların tek bir merkezden seçilmesi bulguların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Çalışmanın geriye dönük ve kesitsel deseni bulgularla neden sonuç ilişkisi kurmayı ve yorum yapmayı güçleştirmektedir. Nedensellik hakkında yorum yapmak için uzun dönemli ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Olguların çoğunluğunun psikotrop ilaç kullanımı olması inflamasyon ve lipit parametreleri üzerinde etki yaratmış olabilir. İnflamasyon parametreleri ile yakından ilişkili sitokin seviyelerinin çalışmaya dahil edilmemesi de önemli bir kısıtlılıktır. İlerideki çalışmalarda daha geniş inflamasyon paneli ile özkıyım ilişkisi çalışılmalıdır. Sonuçta bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız şizofrenide inflamasyonla özkıyım arasında anlamlı bir ilişkiye işaret etmektedir. Çalışmamızın bulguları özellikle CRP düzeylerinin şizofrenide özkıyımın ucuz ve kolay

bakılabilen bir belirleyicisi olarak klinisyenlere fayda sağlayabileceğine işaret etmektedir, ancak uzun dönemli ve ileriye dönük araştırmalarla doğrulanması gerekli bir bulgudur

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\* \* \*\* \* \*\* \*

## KAYNAKLAR

1. Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, et al. Risk Factors for Suicide in Schizophrenia: Systematic Review and Clinical Recommendations. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 130(6): 418-26.
2. Alvarado-Esquivel C, Sanchez-Anguiano LF, AmaudGil CA, Hernandez-Tinoco J, Molina Espinoza LF, Rabago-Sanchez E. Socio-Demographic, Clinical and Behavioral Characteristics Associated with a History of Suicide Attempts among Psychiatric Outpatients: A case Control Study in a Northern Mexican City. *Int J Biomed Sci.* 2014; 10(1): 61-8. 45.
3. Gupta S, Black DW, Arndt S, Hubbard WC, Andreasen NC. Factors Associated with Suicide Attempts Among Patient with Schizophrenia. *Psychiatric Services.* 1998; 49(10): 1353-5.
4. Westermeyer JF, Harrow M, Marengo JT. Risk for suicide in schizophrenia and other psychotic and nonpsychotic disorders. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:259-66.
5. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:247-53.
6. Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlık. Özkıyım İstatistikleri 2002. Ankara: Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası; 2002.
7. Janelidze S, Mattei D, Westrin A, Tra "skman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun* 2011;25:335-9.
8. Black C, Miller BJ. Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality: distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients. *Biol Psychiatry.* 2015;78(1):28-37
9. Courtet P, Jaussent I, Genty C, Dupuy AM, Guillaume S, Ducasse D, Olié E (2015) Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *Eur Neuropsychopharmacol.* 25(10):1824-1831.
10. Ekinci O, Ekinci A. The connections among suicidal behavior, lipit profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: a specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Nord J Psychiatry.* 2017;71(8):574-580.
11. Misiak B, Kiejna A, Frydecka D. Higher total cholesterol level is associated with suicidal ideation in first-episode schizophrenia females. *Psychiatry Res.* 2015; 226(1):383-8.
12. Baek JH, Kang ES, Fava M, et al. Serum lipids, recent suicide attempt and recent suicide status in patients with major

depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 51:113-118.

**13.** De Graca Cantarelli M, Tramontina AC, Leite MC, Goncalves CA. Potential neuro-chemical links between cholesterol and suicidal behavior. *Psychiatry Res.* 2014;220:745-51.

**14.** Park S, Yi KK, Na R, Lim A, Hong JP. No association between serum cholesterol and death by suicide in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder, or major depressive disorder. *Behavioral and Brain Functions* 2013; 9: 45

**15.** Montross LP, Zisook S, Kasckow J. Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors. *Ann. Clin. Psychiatry* 17, 173-182 (2005).

**16.** Carlborg A, Winnerbäck K, Jönsson EG, Jokinen J, Nordström P. Suicide in schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10(7):1153-64.

**17.** Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003; 108, 208-214.

**18.** Marcinko D, Popovic-Knapic V, Franic T, et al. Association of cholesterol and socio-demographic parameters with suicidality in the male patients with schizophrenia. *Psychiatria Danub.* 2008; 20: 390-395.

**19.** Diaz-Sastre Carmen, Baca-Garcia Enrique, Perez-Rodriguez Maria M, et al. Low plasma cholesterol levels in suicidal males: a gender- and body mass index-matched case-control study of suicide attempters and non-attempters. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31:901-5.

**20.** De Leon J, Mallory P, Maw L, Susce MT, Perez-Rodriguez MM, Baca-Garcia E. Lack of replication of the association of low serum cholesterol and attempted suicide in another country raises more questions. *Ann Clin Psychiatry.* 2011;23:163-70.

**21.** da Graça Cantarelli M, Nardin P, Buffon A, et al. Serum triglycerides, but not cholesterol or leptin, are decreased in suicide attempters with mood disorders. *J Affect Disord* 2015; 172: 403-409.

**22.** Vuksan-Cusa B, Marcinko D, Nad S, Jakovljevic M. Differences in cholesterol and metabolic syndrome between bipolar disorder men with and without suicide attempts. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33:109-12

**23.** Mukamal KJ, Wee CC, Miller M. BMI and rates of suicide in the United States: an ecological analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17(10):1946-50.

**24.** O'Donovan A, Rush G, Hoatam G, et al. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2013;30: 307-14.

**25.** Pandey GN, Rizavi HS, Ren X, et al. Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 57-63.

**26.** Tonelli LH, Stiller J, Rujescu D, et al. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 198-206.

**27.** Maes M. Depression is an inflammatory disease, but

cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35: 664-675

**28.** Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46-56.

**29.** Dickerson SS, Gable SL, Irwin MR, et al. Social-evaluative threat and proinflammatory cytokine regulation: an experimental laboratory investigation. *Psychol Sci* 2009;20:1237-1244.

**30.** Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psych Bull* 2004;130:355-391

**31.** Faugere M, Micoulaud-Franchi JA, Faget-Agius C, Lançon C, Cermolacce M, Richieri R. High C-reactive protein levels are associated with depressive symptoms in schizophrenia. *J Affect Disord.* 2018; 225:671-675.

**32.** Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri S, Fatania HR. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2009;169:56-61.

**33.** Barzilay R, Lobel T, Krivoy A, Shlosberg D, Weizman A, Katz N. Elevated C-reactive protein levels in schizophrenia inpatients is associated with aggressive behavior. *Eur Psychiatry.* 2016 ;31:8-12.

**34.** Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:261-5.

**35.** Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. C-reactive protein is elevated in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 143:198- 202.

**36.** Fan X, Pristach C, Liu EY, Freudenreich O, Henderson DC, Goff DC. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;149:267-71.

**37.** Fawzi MH, Fawzi MM, Fawzi MM, Said NS. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;190:91-7.

**38.** Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu S. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12:1999-2005.

**39.** Yüksel RN, Ertek IE, Dikmen AU, Göka E. High neutrophil-lymphocyte ratio in schizophrenia independent of infectious and metabolic parameters. *Nord J Psychiatry.* 2018; 12:1-5.

## Karaciğer Sirozlu Hastalarda Kan Lipit Düzeyleri

Blood Lipid Levels in Patients Liver Cirrhosis

Mustafa Korkmaz<sup>1</sup>, Cevdet Duran<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dahiliye Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Konya/Türkiye

<sup>2</sup> Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İç Hastalıkları ABD, Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uşak/Türkiye

### ÖZET

**AMAÇ:** Karaciğer lipit metabolizmasında görev alan önemli bir organdır. Biz bu çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı olanlarda serum lipit seviyelerindeki değişimin, Child-Pugh sınıflaması ve Model for End Stage Liver Disease (MELD) skoru gibi prognostik göstergelerle ilişkisini göstermeyi amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Haziran 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi dâhiliye servisi ve yoğun bakım ünitesinde tedavi görüp, klinik ve laboratuvar olarak kronik karaciğer parankim yetmezliği tanısı konulan toplam 161 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Hastaların Child-Pugh skoru, MELD skoru ile lipit düzeyleri karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Dekompanse sirozu olanlarda total kolesterol ( $p=0.006$ ), HDL-kolesterol ( $p<0.001$ ), VLDL-kolesterol ( $p=0.027$ ) ve trigliserid ( $p=0.028$ ) düzeyleri kompanse sirozu olanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Child A'dan C'ye doğru evre arttıkça total kolesterol ( $p=0.029$ ) ve HDL kolesterol ( $p<0.001$ ) düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. Hastaların MELD skoru arttıkça HDL- ( $p<0.001$ ), LDL- ( $p=0.013$ ) ve total kolesterol ( $p=0.003$ ) düzeylerinde anlamlı azalma saptandı.

**SONUÇ:** Karaciğer sirozlu hastalarda hastalığın derecesi arttıkça lipit düzeyleri azalmaktadır. Sonuç olarak, düşük lipit düzeyleri karaciğer sirozunun şiddetini göstermede bir belirteç olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Siroz, lipit, prognoz

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The liver is an essential organ for lipid metabolism. In this study, we aimed at evaluating the association between the changes in serum lipid levels and prognostic indicators, such as Child-Pugh classification and Model for End Stage Liver Disease (MELD).

**MATERIALS AND METHODS:** In this retrospective study, a total of 161 patients with cirrhosis hospitalized in the Internal Medicine and Intensive Care Units of Konya Training and Research Hospital between June 2010 and December 2015 were retrospectively evaluated. MELD and Child-Pugh scores of the patients were compared with the lipid profile.

**RESULTS:** The levels of total cholesterol ( $p=0.006$ ), HDL-cholesterol ( $p<0.001$ ), VLDL-cholesterol ( $p=0.027$ ) and triglyceride ( $p=0.028$ ) were found to be significantly lower in patients with decompensated cirrhosis than those with compensated cirrhosis. As the stage increased from Child A to C, total cholesterol ( $p=0.029$ ) and HDL cholesterol ( $p<0.001$ ) levels were observed to decrease significantly. As the MELD score of the patients increased, a significant decrease was found in HDL-cholesterol ( $p<0.001$ ), LDL- cholesterol ( $p=0.013$ ) and total cholesterol ( $p=0.003$ ) levels.

**CONCLUSION:** In patients with liver cirrhosis, as the severity of the disease increases, lipid levels also decrease. As a consequence, low lipids levels may be used as an indicator of the severity of cirrhosis.

**Key Words:** Cirrhosis, lipid, prognosis

### GİRİŞ

Karaciğerdeki parankimal hasarın şiddetiyle paralel olarak lipoprotein ve apolipoprotein düzeylerinde, kompozisyonlarında, serbest ve esterifiye kolesterol seviyelerinde önemli değişiklikler meydana gelmektedir (1). Sirozda oluşan lipit ve lipoprotein değişikliklerinin en

önemli nedeninin lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) ve hepatik lipaz enzim sentez ve aktivitelerindeki azalma olduğu, ayrıca parankim hasarıyla korele olarak lipoprotein a [Lp (a)] düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (1).

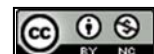
Şiddetli akut hepatit varlığında karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma hepatik apoprotein (Apo) A-1 sentezini önemli

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Prof.Dr. Cevdet Duran, Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD Uşak/Türkiye

**E-Posta/E-Mail:** cduran@usak.edu.tr || Tel: +90 276 2240000 (6421)

**Received/Geliş Tarihi:** 26 Tem 2018 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 19 Ağu 2018

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





derecede inhibe ettiği ve ApoA-1, ApoA-2 ve total kolesterolün serum düzeylerinin ciddi karaciğer hasarı ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (2).

Biz bu çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı olanlarda serum lipit seviyelerindeki değişimin, Child-Pugh sınıflaması ve Model for End Stage Liver Disease (MELD) skoru gibi prognostik göstergelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Haziran 2010 - Aralık 2015 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye servisi ve yoğun bakım ünitesinde kronik karaciğer parankim yetmezliği tanısı konulan 161 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların arşiv verileri üzerinden, ilk başvuru tarihindeki yaş, cinsiyet, etiyolojik faktörler, kreatinin, albümin, total bilirübin, PT-INR, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)-kolesterol, trigliserid, total kolesterol, asit varlığı ve derecesi, hepatik ensefalopati ve derecesi, Child-Pugh skoru ve MELD skoru kayıt edildi.

LDL kolesterol düzeyi, Friedewald formülü ile [LDL-kolesterol= Total Kolesterol -HDL-kolesterol - (Trigliserid/5)] hesaplandı.

Bu veriler üzerinden hastaların lipit düzeyleri ile Child-Pugh, MELD skoru ve kompanzasyon arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına ve bu parametrelerin prognoz göstergesi olarak kullanıp kullanılmayacağına bakıldı.

**İstatiksel Analiz:** Verilerin tanımlayıcı istatistikleri (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, yüzde değerleri) hesaplandı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında non-parametrik test olarak iki bağımsız grup için Mann Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grup için Kruskal Walls testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında istatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde olacak şekilde değerlendirildi.

## BULGULAR

İncelenen 161 hastanın 84'ü (%52,2) erkek, 77'si (%47,8) kadındı. Hastaların yaşları 20 ila 90 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 63.4±14 yıl idi. Hastaların etiyolojisine bakıldığında; 40'ında (%24.8) Hepatit B virüsü (HBV), 13'ünde (%8.1) Hepatit C virüsü (HCV), 11'inde (%6.8) kronik alkol kullanımı, 7'sinde (%4.3) otoimmün hepatit, 2'sinde (%1.2) hemokromatozis, 5'inde (%3.1) kardiyak siroz, 3'ünde

(%1.9) primer biliyer siroz, 1'inde (%0.6) Wilson hastalığı, 1'inde (%0.6) sekonder biliyer siroz ve 78'inde (%48.4) kriptojenik olduğu saptandı.

Hastaların başvuruları sırasında bakılan Child-Pugh evrelemesine göre dağılımı 41 (%25,5) hasta Child A, 89 (%53.3) hasta Child B, 31 (%19.3) hasta Child C olarak belirlendi.

Hastaların başvuruları sırasında bakılan MELD skoruna göre dağılımı 94 (%58,4) hasta MELD≤10, 56 (%34,8) hasta 11≤MELD ≤18, 8 (%5) hasta 19≤MELD≤24, 3 (%1,9) hasta MELD>24 olarak belirlendi.

İncelenen 161 hastanın 49'u (%30,4) klinik olarak kompanse, 112'si (%69,6) dekompanse durumda idi. Dekompansasyon grup total kolesterol ( $p=0.006$ ), HDL-kolesterol ( $p<0.001$ ), VLDL-kolesterol ( $p=0.027$ ) ve trigliserid ( $p=0.028$ ) düzeyleri kompanse gruba göre daha düşük bulundu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Olguların kompanzasyon durumuna göre lipit profili düzeyleri

	Kompansasyon sirozlu hastalar (n=49)	Dekompanse sirozlu hastalar (n=112)	p
Total kolesterol (mg/dL)	147.18±40.16	129.77±44.74	0.006
HDL-kolesterol (mg/dL)	40.52±14.16	30.66±15.63	<0.001
LDL-kolesterol (mg/dL)	86.29±29.56	80.99±37.46	0.162
VLDL-kolesterol (mg/dL)	20.57±7.87	18.33±8.24	0.027
Trigliserid (mg/dL)	102.93±39.35	91.71±41.28	0.028

Sonuçlar Ortalama±Standart Deviasyon (SD) olarak verilmiştir

Child evresi arttıkça lipit parametrelerinden total kolesterol ( $p=0.029$ ) ve HDL ( $p<0.001$ ) kolesterolde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Olguların Child-Pugh sınıflamasına göre lipit profili

	Child A (n=41)	Child B (n=89)	Child C (n=31)	p
Total kolesterol (mg/dL)	144.48±43.63	136.86±45.22	117.48±36.65	$p=0.029$
HDL kolesterol (mg/dL)	41.60±13.61	31.98±16.07	28.00±14.24	$p<0.001$
LDL kolesterol (mg/dL)	83.44±31.96	86.15±37.54	71.30±30.93	$p=0.103$
VLDL kolesterol (mg/dL)	20.67±8.24	19.06±8.70	16.69±5.83	$p=0.091$
Trigliserid (mg/dL)	103.46±41.24	95.35±43.59	83.45±29.15	$p=0.093$

Sonuçlar Ortalama±Standart Deviasyon (SD) olarak verilmiştir

Hastaların MELD skoru arttıkça HDL ( $p<0.001$ ), LDL ( $p=0.013$ ) ve total kolesterol ( $p=0.003$ ) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Olguların MELD skoruna göre lipit profili düzeyleri

	MELD≤10 (n=94)	11≤MELD≤ 18 (n=56)	19≤MELD≤ 24 (n=8)	MELD>2 4 (n=3)	P
Total kolesterol (mg/dL)	139.54±4 0.38	135.75± 46.38	107.87± 42.64	55.00 ±9.00	p=0.0 03
HDL kolesterol (mg/dL)	37.66±16. 34	29.57±1 2.44	25.25±1 5.06	7.33± 2.51	p<0. 001
LDL kolesterol (mg/dL)	83.99±32. 91	85.62±3 8.15	64.20±3 0.65	31.80 ±9.90	p=0. 013
VLDL kolesterol (mg/dL)	18.71±7.7 0	19.75±9. 37	17.95±5. 85	17.40 ±4.38	p=0. 970
Trigliserid (mg/dL)	93.61±38. 52	98.87±4 6.98	89.75±2 9.26	87.00 ±21.9 3	p=0. 969

Sonuçlar Ortalama±Standart Deviasyon (SD) olarak verilmiştir. MELD skoru: Model for End Stage Liver Disease skoru

## TARTIŞMA

Karaciğer sirozu hastalarında lipit profili ile prognostik göstergeler arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladığımız çalışmamızda, karaciğer sirozu olan olgularda Child-Pugh sınıflamasına göre hastalığın evresi arttıkça total kolesterol ve HDL-kolesterol seviyelerinde anlamlı derecede azalma olduğunu, MELD skoru arttıkça serum total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinde anlamlı derecede azalma olduğunu, kompanse ve dekompanse sirozlular kıyaslandığında serum total kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinin dekompanse olanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık.

Taşçıoğlu ve ark. sirozlu hastalarda kompanse gruba göre dekompanse grupta VLDL, HDL ve ApoA-1 düzeylerini anlamlı derecede düşük olduğunu, HDL, VLDL ve ApoA-1 düzeyleri karaciğer sirozundaki hasar derecesi ile ilişkili olduğu ve dekompanse olarak göstergesi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (3). Benzer sonuçlar Cicognani ve ark. (4) tarafından da bildirilmiş olup, HDL düzeylerinin hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olarak anlamlı bir şekilde azaldığını gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HDL ve VLDL-kolesterolün dekompanse olgularda serum seviyelerinin anlamlı derecede azaldığını gösterdik.

Karaciğer sirozunda LDL ve HDL-kolesterol düzeylerinin düşük bulunmasına nedeni ApoA ve B düzeylerinin sirozlu hastalarda azalmış olmasıdır. Karaciğer hasarı varlığında

lipit parametrelerinde en önemli değişikliğin Apo A-1 düzeyinde olduğu, ApoA-1 in sirozda azaldığı ve Child evresi ilerledikçe düzeylerinin daha da düştüğü bildirilmiştir, bu nedenle karaciğer hastalarında özellikle Apo A-1 ölçümü tavsiye edilmektedir (5).

Bizim çalışmamızda Child evresi arttıkça lipit parametrelerinden total ve HDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma tespit ettik. Benzer şekilde Ghadir ve ark. (6), Kumar ve ark. (7) ve Bassani ve ark. (8) Child A'dan Child C'ye doğru evre arttıkça total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir. Chrostek ve ark. (9) Child skoru ile lipit profili arasında anlamlı ilişki olduğunu, Child C olan hastaların daha düşük total kolesterol, VLDL, LDL, HDL- kolesterol ve trigliserid düzeylerine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Abbasi ve ark. (10) Child sınıflamasına göre evre arttıkça total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı azalma olduğunu, Subhan ve ark. (11) ise sadece HDL-kolesterol düzeyinde anlamlı azalma olduğunu ve bu azalmanın karaciğer hasarının şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Habib ve ark. (12), sirozlu hastalarda HDL kolesteroldeki düşüşün karaciğer fonksiyonlarında ve lipoproteinlerde bozulmayı yansıtan en iyi karaciğer fonksiyon testi ve hayatta kalma öngörücüsü olduğunu bildirmişlerdir.

Bir diğer prognostik faktör olan MELD skorunun da artmasıyla total kolesterol, HDL ve LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma olduğunu saptadık. Benzer şekilde, Ghadir ve ark. (6) MELD skorları arasında HDL, LDL ve total kolesterol seviyeleri açısından anlamlı fark bulduklarını bildirmişlerdir. Subhan ve ark. (11) sirozlu hastalarda serum lipit profilindeki total kolesterol, HDL, LDL kolesteroldeki azalma ile Child ve MELD skoru arasında anlamlı ilişki bulduklarını, trigliserid düzeyi ile hepatik hasar arasında anlamlı ilişki bulamadıklarını, tüm lipit parametrelerini siroz olmayanlara göre düşük bulunduğunu bildirmişlerdir.

## SONUÇ:

Karaciğer parankim yetmezliği tanısı konulan hastaların hastalığın evresi arttıkça total kolesterol ve HDL-kolesterol seviyelerinde anlamlı derecede azalma olduğunu ve dekompanse sirozlu hastalarda serum total kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinin düşük olduğunu tespit ettik. Bu ilişkiye dayanarak lipit

parametrelerinin kan düzeylerinin prognoz açısından öngördürücü olarak kullanılabileceğini, ancak lipit parametrelerinin serum düzeylerinin cut-off değerlerinin tespiti için çok merkezli daha geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\*

Hepatol. 2005; 3:286-291

#### KAYNAKLAR

1. Dursun M, Karagöz A, Tuzcu A, et al. The Changes in the levels of Lipit and Lipoprotein in Liver Cirrhosis. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2003; 14: 133-138.
2. Luo L, Pu X, Wang Y, Xu N. Impaired plasma lipit profiles in acute hepatitis. Lipits Health Dis. 2010, 9: 5.
3. Taşçıoğlu C, Salmayenli N, Güler K, et al. Lipit Level Changes in Hepatic Cirrhosis. T Klin Gastroenterohepatoloji. 1992; 3: 117-121
4. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Serum lipit and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. Arch Intern Med. 1997; 157: 792-796.
5. Selimoğlu MA, Aydogdu S, Yagci RV. Lipit parameters in childhood cirrhosis and chronic liver disease. Pediatr Int. 2002; 44: 400-403
6. Ghadir MR, Riahin AA, Havaspour A, Nooranipour M, Habibinejad AA. The relationship between lipit profile and severity of liver damage in cirrhotic patients. Hepat Mon. 2010; 10: 285-288
7. Kumar W, Harisha E. Assessment of lipit profile changes with respect to severity of liver dysfunction in cirrhosis of liver. IJBAMR. 2015; 4: 56-63.
8. Bassani L, Fernandes SA, Raimundo FV, Harter DL, Gonzalez MC, Marroni CA. Lipit profile of cirrhotic patients and its association with prognostic scores: a cross-sectional study. Arq Gastroenterol. 2015; 52: 210-215
9. Chrostek L, Supronowicz L, Panasiuk A, Cylwik B, Gruszewska E, Flisiak R. The effect of the severity of liver cirrhosis on the level of lipits and lipoproteins. Clin Exp Med. 2014; 14: 417-421
10. Abbasi A, Bhutto AR, Butt N, Lal K, Munir SM. Serum cholesterol: could it be a sixth parameter of Child-Pugh scoring system in cirrhotics due to viral hepatitis?. J Coll Physicians Surg Pak. 2012; 22: 484-487
11. Subhan F, Khan I, Arif R, Khan A, Khan A. Serum Lipit profile as an indicator of severity of liver damage in cirrhotic patients. RMJ. 2012; 37:387-389
12. Habib A, Mihas AA, Abou-Assi SG, et al. High-density lipoprotein cholesterol as an indicator of liver function and prognosis in noncholestatic cirrhosis. Clin Gastroenterol

## How To Manage Extravasation Of Ibandronic Acid?: A Case Report

Ekstravaze olan ibandronik asit nasıl tedavi edilir?: Vaka takdimi

Ender Salbaş<sup>1</sup>, Ali Yavuz Karahan<sup>2</sup>, Levent Tekin<sup>3</sup>, Banu Ordahan<sup>4</sup>, Sertaç Ketenci<sup>5</sup>

1 Physical Medicine and Rehabilitation Education Research Hospital, Ömer Halisdemir University, Bor, Niğde/Turkey

2 Physical Medicine and Rehabilitation Department, Uşak University, Uşak/Turkey

3 Physical Medicine and Rehabilitation Department, Beyhekim Government Hospital, Konya / Turkey

4 Physical Medicine and Rehabilitation Department, Konya Education Research Hospital, Konya/Turkey

5 Rheumatology Department, Giresun University Medical Faculty, Giresun/Turkey

e

### ÖZET

*Ibandronik Asit (İA), osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılan güçlü bir bifosfonattır. Ayrıca hiperkalsemi (yüksek kan kalsiyum seviyeleri) tedavisinde de kullanılabilir. Artralji, femur kırığı, ekstremitede ağrı, ishal, kas ağrısı, mide bulantısı, sırt ağrısı, ağrı ve kemik ağrısı FDA'ya bildirilen en sık yan etkilerdir. Bu olgu sunumu ile İA ekstravazasyonunu ele alacağız. Bifosfonat kullanan bir osteoporotik kadın hastaya intravenöz İA uygulanırken, İV solüsyonun neredeyse tamamı yanlışlıkla ekstravaze olmuş. İki saat sonra iğne giriş bölgesinde, sağ dirsek fleksör tarafta yanma ve orta derecede kaşıntı hissi ve hafif milimetrik eritem gelişen hasta bu durum hakkında kimseye bilgi vermemiş. Sonraki gün eritematöz alan 5-6 cm'ye çıkıp semptomların kötüleşmesi üzerine polikliniğine başvurdu. Ayrıca kusma ve ishal şikâyeti vardı. "Bu hastanın osteoporoz tedavisinin bu durumdan sonra nasıl devam etmesi gerektiği" sorusunu da tartışmak istiyoruz..*

*Anahtar Kelimeler: Ekstravazasyon, ibandronik asit, yönetim, korunma*

### ABSTRACT

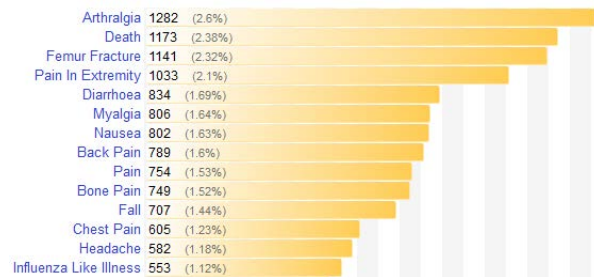
*Ibandronic acid (IA) is a potent bisphosphonate drug used in the prevention and treatment of osteoporosis. It may also be used to treat hypercalcemia (elevated blood calcium levels). Arthralgia, femur fracture, pain in extremity, diarrhea, myalgia, nausea, back pain, pain, and bone pain are most common adverse events of the IA reported to the FDA. We discourse a case of IA extravasation in this presentation. An osteoporotic woman who was using bifosfonate medications had applied intravenous IA, but almost all of the solution was extravasated accidentally. Two hours later she noticed burning and moderate itching sensation and slight millimeter erythema at the flexure of the right elbow in the region of venipuncture but she had decided not to inform. Although the day after the erythematous area had increased to 5-6 cm and the symptoms worsened, she revisited the outcome clinic. Also, she had a complaint of vomiting and diarrhea. Also, we want to discuss the question of "How this patient's osteoporosis treatment should be continued after this situation?"*

*Keywords: Extravasation, ibandronic acid, management, prevention*

### OBJECTIVE

Ibandronic acid (IA) is a potent bisphosphonate drug used in the prevention and treatment of osteoporosis (1). It may also be used for hypercalcemia treatment (elevated blood calcium levels) (2). Arthralgia, femur fracture, pain in extremity, diarrhea, myalgia, nausea, back pain, pain, and bone pain are most common adverse events of the IA reported to the FDA (Figure-1). Extravasation is the much more rare complication of IA. Extravasation is the accidental administration of intravenously (i.v.) infused medications like IA into the extravascular space/tissue around infusion sites, either by leakage (e.g., because of brittle veins in very elderly patients), previous venipuncture (such as from

blood drawn for laboratory tests prior to therapy), or direct leakage from mispositioned venous access devices (3).



**Figure 1.** Most common adverse events of ibandronic acid reported to the Food and Drug Administration

Extravasation of medication during IV therapy is an adverse event related to treatment that, depending on the

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Physical Medicine and Rehabilitation Education Research Hospital, Ömer Halisdemir University, Bor, Niğde/Turkey

**E-Posta/E-Mail:** drender@yandex.com || Tel: +90 555 669 8639

**Received/Geliş Tarihi:** 12 Haz 2018 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 13 Ağu 2018

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



medication, amount of exposure, and location, can potentially cause severe injury and permanent harm, such as tissue necrosis. Although IA causes milder consequences of extravasation to include irritation, characterized by symptoms of pain and inflammation, with the clinical signs of warmth, erythema, or tenderness.

We discourse a case of IA extravasation in this presentation..

#### CASE

A 65-year-old postmenopausal Turkish woman came to outpatient clinic for her annual checkup. She has been in good general health for the past several years. She has undergone menopause in her early 50s and used hormone therapy (HT) with estrogen/progestin for her menopausal symptoms for two years; she has remained on hormone and vitamin D, therapy primarily for prevention of osteoporosis. She has no personal history of fractures, her older sister experienced a hip fracture and currently not on any chronic medications other than HT. She is 154 cm's and weighs 68 kgs. She drinks several cups of coffee per a day, and rarely exercises and does not smoke cigarettes. Her height has remained stable. A physical exam was performed, with no abnormalities noted. Measurement of the patient showed no loss of height over the last several years. Assessment of her caloric, vitamin D, and calcium intake is consistent. A bone mineral density (BMD) test performed on this patient revealed lumbar spine (L1-L4) vertebra T-score of -3.1 and left hip T-score of -2.5. Laboratory results revealed standard serum chemistries and complete blood count. Urinary calcium excretion was slightly elevated. Serum 25-hydroxyvitamin D and thyrotropin and urinary-free cortisol values were all within the normal reference range. Based on these results, no secondary causes for low bone mineral density were identified. So ibandronic acid three mg/3 dl prescribed with calcium and vitamin d supplements. She had applied intravenous IA, but almost all of the solution was extravasated accidentally. Two hours later she noticed moderate itching sensation, burning, and slight millimeter erythema at the flexure of the right elbow in the region of venipuncture but she decided not to inform.

Although the day after the erythematous area had increased to 5-6 cm and the symptoms worsened, so she revisited the outcome clinic (Figure 2). Also, she had a

complaint of vomiting and diarrhea. At that moment she was recommended to apply topical hydrocortisone ointment twice a day and cooling with ice packets. Her lesion was healed in two weeks. We have considered continuing her treatment with oral ibandronic acid instead of IV application. But we could not find a right answer for "How soon after the new medication must be started after this event?".



**Figure 2.** The appearance of the skin one day after extravasation

#### DISCUSSION

Bisphosphonates have a slight risk of renal toxicity especially for intravenous (IV) forms that could be reduced by hydration and extended infusion time (4). Both zoledronate and IA have an excellent renal safety profile in osteoporosis treatment with glomerular filtration rate (GFR) > 30 ml/min (1). Parenteral administration of IA is recommended in patients with definite contraindication or gastrointestinal diseases (5, 6). For the IV injection, the recommended dose of IA is 3mg/3dl once every three months. Common possible side effects of IA are stomach pain (such as "gastritis"), indigestion, nausea, having diarrhea or constipation, headache, feeling tired and exhausted, flu-like symptoms including fever, shaking and shivering, feeling of discomfort. Also, some rare side effects such as swelling of the face, lips, tongue, and throat, with difficulty breathing and itching, persistent eye pain and inflammation, new weakness or discomfort or pain, in thighs, hips or groins are defined. But extravasation is the much more rare complication of IA (5, 6). The IV IA itself is always an irritant; therefore, the injection should be given

into the vein, and strict adherence to the IV route of administration is essential. IV catheter application should be performed by a physician or qualified/trained healthcare worker (5, 6). Extravasation is the accidental administration of IV infused medications like IA into the extravascular space/tissue around infusion sites, either by leakage (e.g., because of brittle veins in very elderly patients), previous venipuncture (such as from blood drawn for laboratory tests prior to therapy), or direct leakage from mispositioned venous access devices. According to U.S. Food and Drug Administration reports a percentage of IA patients is 0.0900%, where injection site extravasation is a detailed side effect (7). Also, 0.03% of Zoledronic acid patients reported having extravasation as a side effect (7, 8). Extravasation is an infrequent side effect of the I.V. bisphosphonates. Following the guidelines are given below for minimizing the risk of extravasations is vital to prevent this undesired situation.

#### Guidelines for minimizing the risk of extravasation (3)

- Do not site cannula over joint spaces, as this can cause irreparable damage to nerves and tendons should extravasation of vesicant occur
- Ask patients to report any change in sensation, stinging or burning. Always listen to the patient
- Never cover cannula site with a bandage
- Dilute irritant drugs as much as possible and give at the appropriate rate
- Whenever possible, administer vesicant drugs as a bolus
- Check for swelling, inflammation, and pain around cannula site during the administration of intravenous drugs
- Particular vigilance is needed in patients who may not experience the pain of extravasation or are unable to localize the pain - babies, who have diabetes with peripheral neuropathy and patients with decreased level of consciousness
- A central line should be used to administer cytotoxic medication.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\*

#### REFERENCES

1. Rossini, M., et al., Osteoporosis treatment: why ibandronic acid? *Expert Opin Pharmacother*, 2013. 14(10): p. 1371-81.
2. Guay, D.R., Ibandronate, an experimental intravenous bisphosphonate for osteoporosis, bone metastases, and hypercalcemia of malignancy. *Pharmacotherapy*, 2006. 26(5): p. 655-73.
3. Rose, R.F., R & Crawford-Sykes, Annette & Venugopal, R & Wharfe, Gilian & Arscott, George., Extravasation injuries. *The West Indian medical journal*, 2008. 57(40): p. 7.
4. Lewiecki, E.M. and P.D. Miller, Renal safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf*, 2007. 6(6): p. 663-72.
5. Davis, S., et al., A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess*, 2016. 20(78): p. 1-406.
6. Veszelyne Kotan, E. and A. Meszaros, [Therapeutic practice of bisphosphonate use and related pharmaceutical issues I]. *Acta Pharm Hung*, 2016. 86(1): p. 13-22.
7. Study of Possible Correlation Between Injection-Site-Extravasation and Ibandronic Acid. Available from: <http://factmed.com/study-ibandronic%20acid-causing-injection-site-extravasation.php>.
8. Zoledronic acid and Extravasation. Available from: <https://www.ehealthme.com/ds/zoledronic-acid/extravasation/>
9. Menssen, H.D., et al., Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2002. 20(9): p. 2353-9.
10. Diel, I.J., et al., Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer*, 2004. 40(11): p. 1704-12.

## Levotiroksin Sodyum İntoksikasyonu: Olgu Sunumu

Levothyroxine Sodium Intoxication: A Case Report

Şenay Güven Baysal<sup>1</sup>, Nurcan Bulur<sup>1</sup>

1 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uşak/Türkiye

### ÖZET

Tiroid hormon replasman tedavisinde kullanılan ilaçların başında levotiroksin gelmektedir. Levotiroksin maruziyeti çok farklı klinik bulgularla seyredebilir. Olgumuzda çok miktarda levotiroksin almış 4 yaşında erkek hastayı sunduk. Levotiroksin intoksikasyonu tanısı öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konulur. Uygun tedavi protokolleri tam olarak netleşmemiştir. Olgumuz yüksek doz levotiroksin almasına rağmen uygun tedavi ile tirotoksikoz belirtileri gelişmeden takip edilerek ve kontrolleri planlanarak taburcu edilmiştir..

Anahtar Kelimeler: Levotiroksin sodyum, intoksikasyon, kolestiramin

### ABSTRACT

Levothyroxine is the leading drug in thyroid hormone replacement therapy. Levothyroxine exposure has very different presentations. We present a 4-year-old boy patient who received too much levothyroxine. Levothyroxine intoxication is diagnosed by history, physical examination and laboratory findings. Appropriate treatment protocols have not been fully clarified. Despite the high dose of levothyroxine in our case, the appropriate treatment with thyrotoxicosis was followed and the controls were planned and discharged.

Key words: Levothyroxine sodium, intoxication, cholestyramine

### GİRİŞ

Levotiroksin hipotiroidizm tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır. Levotiroksinin tedavi dozları yaşa bağlı olarak günde 2 ila 15 µg/kg arasında değişmektedir.(1) Çocuklarda Levotiroksinin aşırı doz alımı genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olan hastalarda tirotoksikozise bağlı olarak; disritmiler, miyokart enfarktüsü, hemiparezi, hipertermi ,solunum yetmezliği ve koma gibi ağır durumlar görülebilir (2). Bu olgu sunumunda yüksek doz levotiroksin alan bir çocuk vakayı sunduk.

### OLGU

Dört yaşında erkek çocuk hasta, hipotiroidizm nedeniyle 50 mcg levotiroksin günde 1 tablet replasman tedavisi almaktaydı. 2 yıldır kullanmış olduğu 50 mcg levotiroksin tabletlerinden 75 adet (3.75 mg) almıştı. Evde annesi tarafından boş ilaç kutularının fark edilmesi üzerine tespit edildi. Annesi ilacı kendi verdiği için aldığı tablet miktarından emindi. Başka herhangi bir ilaç alım ve kronik hastalık öyküsü yoktu. Soy geçmişinde özellik yoktu. İlaç aldıktan yaklaşık 1 saat içerisinde ailesi tarafından bilinci açık bir şekilde acil servise getirildi ve gastrik lavaj ile aktif kömür uygulandı. Acil servise başvuru anında hastanın genel durumu iyi, bilinci açık ve koopere-oryante idi. Hasta

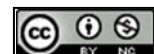
huzursuz ve terlemesi mevcuttu. Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 18 kg , boy: 101 cm , arteriyel kan basıncı: 90/50 mmHg, nabız: 120 /dakika ve ateş: 36.6 C ve solunum sayısı 26/dk. ve düzenli ve oksijen satürasyonu %99 olarak tespit edilmişti. Çekilen elektrokardiyografisi (EKG) sinüs taşikardisi ile uyumlu idi ve ilerleyen saatlerde taşikardisi geriledi. Zehir danışma merkezi ile de görüşülerek hasta levotiroksin intoksikasyonu tanısı ile yatırıldı ve monitörizasyonu sağlandı. Bakılan ilk laboratuvar tetkiklerinde TSH: 22,123 mIU/L (normal aralık: (0,5- 4,5 mIU/L ) , FT4: 2,71 ng/dl(normal aralık: 0,85-1,6 ng/dl), FT3: 4,68 pg/ml (normal aralık: 2,3 -4,2 pg/ml), WBC:12 900 Glukoz:97 mg/dl, BUN:11 mg/dl, kreatinin: 0,48 mg/dl, ALT: 15 U/L, AST: 28 U/L, CK: 164 U/L, CK-MB: 39 U/L, Troponin: <0,006 mcg/L idi. Hastaya kolestiramin tedavisi başlandı. İntravenöz yoldan mayi replasmanı başlandı. Takiplerinde 24 saat sonra bakılan tetkiklerinde TSH: 1,750 mIU/L , FT4: 3,04 ng/dl ve FT3 6,33 pg/ml idi. Günlük tiroid fonksiyon testlerinin takibi yapıldı. Günlük vital bulgular ve hormon seviyeleri Tablo 1'de verilmiştir. Hasta 6. gününde 14. ve 30. günde kontrol günleri planlanarak taburcu edildi.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şenay Güven Baysal, Uşak Üniv. Eğitim ve Araştırma H. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü Uşak/Türkiye

E-Posta/E-Mail: senay177@yahoo.com || Tel: +90 276 241 0000 (6104)

Received/Geliş Tarihi: 8 Tem 2018 || Accepted/Kabul Tarihi: 9 Ağu 2018

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



**Tablo 1.** Vital bulgular ve hormon seviyeleri

İlaç alımı sonrası (Gün)	Vücut Sıcaklığı C	Kan Basıncı mm Hg	Kalp Atışı Atış/dk.	TSH mIU/La	Serbest T4 ng/dLb	Serbest T3 pg/mlc
1	36,6	90/50	120	22,12	2,05	4,68
2	36,4	90/60	92	1,75	3,04	6,33
3	36,4	90/60	90	0,72	2,40	6,31
4	36,8	90/60	92	0,59	1,93	5,85
5	36,2	90/60	102	0,45	1,93	5,00
6	36,5	90/60	100	0,40	1,68	4,35

a Normal aralık 0,5 - 4,5 mIU/L || b Normal aralık 0,8 - 1,6 ng/dL || c Normal aralık 2,3 - 4,2 pg/ml

### TARTIŞMA

Levotiroksin tiroid hormon replasman tedavisinde en sık kullanılan ajandır. Çocuklarda levotiroksinin aşırı doz alımı genellikle benign bir seyir izler. (3) İlk değerlendirmede klinik bulgular asemptomatik olmasına rağmen saatler veya günler sonra klinik bulgular oluşabilir.(4) Birçok pediatrik levotiroksin alımı ile ilgili çoğu olguda ya semptom gelişmemiş ya da sadece minimal semptomlar görülmüştür.(5) Çocuklar asemptomatik olabilir veya ateş, taşikardi, hipertansiyon, tremor, uykusuzluk, sinirlilik ve konvülziyon gibi klinik bulgular da gelişebilir (3)

Nadir de olsa bazı vakalarda koma, konvülziyon, akut psikoz ve miyokardiyal enfarktüs bildirilmiştir (6). Alınan levotiroksin miktarı ile semptomların başlangıcı ve ciddiyeti ile her iki triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) serum konsantrasyonları arasında bir korelasyon olmadığı da belgelenmiştir. Semptomların başlaması 6-11 güne kadar gecikebilir. Litovitz'in yaptığı çalışmada 12 yaş altı 78 çocuktan sadece 4'ünde semptom geliştiğini belirtmiş ve bu semptomlara yönelik tedavi düzenlenmiştir ve ilk 1 haftada bulguların gelişebileceğini vurgulamıştır.(5) Semptomlar T4, T3'e dönüştükçe oluşur. T4'ün T3'e çevrimi 48-72 saat boyunca sürer. Levotiroksin aşırı alınımına bağlı akut intoksikasyon daha çok çocuklarda bildirilmiştir. Çocuklarda T3 ve T4 seviyeleri erişkinlerdeki toksikasyon dozlarından genellikle daha yüksek olmasına rağmen ciddi semptom gelişme riski daha azdır (7). Çoğunlukla 3 mg altındaki levotiroksinin akut alımı genç erişkinlerde veya çocuklarda semptomlara neden olmaz. Levotiroksin intoksikasyonunda belirlenmiş bir tedavi protokolü yoktur. Ancak antitiroid ilaçlar, steroidler, beta blokörler, gastrointestinal sistemden emilimi engelleyici ajanlar (aktif kömür) ve kolestiramin tedavide kullanabilecek seçeneklerdir. Olgumuzda kolestiramin tedavisi uyguladık. Kolestiramin tiroksine bağlanarak eliminasyonunu artırır ve sistemik

absorbsiyonunu azaltır [8,9]. Çoğunlukla klinik bulguların günler sonra ortaya çıkabilmesinden dolayı hastanın erken dönemde monitörize edilmesi takip açısından önemlidir. Sonuç olarak levotiroksin intoksikasyonu, genellikle ilk birkaç gün asemptomatik seyretmesi ve etkilerinin daha sonra ortaya çıkması nedeni ile mutlaka hastanede yatarak takip edilmelidir. Hastalar tiroid hormonunun yarılanma ömrü göz önünde bulundurularak ortalama 1 hafta kadar takip edilmelidir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\* \* \*\* \* \*\* \*

### KAYNAKLAR

1. Pediatric Lexi-Drugs ONLINE. Hudson (OH): American Pharmaceutical Association; 2010.
2. Luis D.A, Duenas A, Martin J, Abad L, Cuellar L, Aller R. Light Symptoms following a High-Dose Intentional LThyroxine Ingestion Treated with Cholestyramine. Horm Res 2002; 57: 61-63.
3. Ho J, Jackson R, Johnson D. Massive levothyroxine ingestion in a pediatric patient: case report and discussion. CJEM. 2011;13(3):165-8.
4. Nystrom E, Lindstedt G, Lundberg P: Minor signs and symptoms of toxicity in a young woman in spite of massive thyroxine ingestion. ActaMed Scand 1980;207:135-136
5. Litovitz TL, White JD. Levothyroxine ingestion in children: an analysis of 78 cases. Am J Emerg Med. 1985;3(4):297-300
6. Hiassa Y, Ishida T, Aihara T, et al. Acute myocardial infarction due to coronary spasm associated with Lthyroxine therapy. Clin Cardiol 1989; 12: 161.
7. Lewander WJ, Lacouture PG, Silva JE, Lovejoy FH. Acute thyroxine ingestion in pediatric patients. Pediatrics 1989; 84: 262.
8. Lehrner LM, Weir MR. Acute ingestions of thyroid hormones. Pediatrics 1984;73:313-317.
9. Shilo L, Kovatz S, Hadari R, et al. Massive thyroid hormone overdose: kinetics, clinical manifestations and management. Isr Med Assoc J 2002;4:298-299



## Tüberküloz Menenjitine İkincil Akut Başlangıçlı İşitsel Halüsinasyonlar: Bir Olgu Sunumu

Acute Onset Auditory Hallucinations Secondary To Tuberculosis Meningitis: A Case Report

Okan Ekinci<sup>1</sup>, Gonca Oğuz Kuşçuoğlu<sup>2</sup>, Betül Aydın<sup>2</sup>, Asli Ekinci<sup>1</sup>

1. Psikiyatri Bölümü, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Uşak/Türkiye

2. Nöroloji Bölümü, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Uşak/Türkiye

### ÖZET

**AMAÇ:** Tüberküloz menenjitisi (TM) tüberkülozun nadir görülen ama en ciddi formudur. TM' de bazı davranışsal ve ruhsal belirtilerin olabildiği iyi bilinmektedir. Literatürde az sayıda da olsa TM'ye ikincil psikotik bozukluk gelişen olgular bildirilmesine rağmen başka psikotik bulgu olmadan izole işitsel halüsinasyonlarla başvuran bir vakaya rastlanmadı. Bu yazıda biz, hastalığın başlangıcında, nörolojik bulgularla birlikte izole işitsel halüsinasyonlar ortaya çıkan TM'li bir vakayı sunduk.

**OLGU:** 58 yaşında kadın hasta kliniğimize işitsel varsanı yakınması ile başvurdu. Nörolojik muayenede sol hemiparezi, disdiadokinezi ve ataksi saptandı. Ense sertliği, Kernig ya da Brudzinski belirtisi yoktu. Beyin omurilik sıvısı PCR incelemesi tüberküloz için pozitif. Beyin MR bulguları da TM'yi telkin ediyordu. Ruhsal muayenede işitsel halüsinasyon dışında bulgu saptanmadı. Mini mental testi normaldi (26/30puan). Hastaya tüberküloz tedavisine ek olarak haloperidol başlandı. İki hafta sonra halüsinasyonları tamamen kayboldu. Takiplerinde haloperidol üç ay içinde azaltılarak kesildi. İşitsel halüsinasyonları yeniden ortaya çıkmadı.

**SONUÇ:** Vakamız klinisyenlerin, izole olarak görülen işitsel halüsinasyonlar dahi olsa geçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan ve akut başlangıçlı psikotik belirtiler sergileyen hastalarda tüberküloz menenjitini de içeren santral sinir sistemi enfeksiyonlarının farkında olunmasına dikkati çekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz menenjitisi, psikoz, halüsinasyon

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Tuberculosis meningitis (TM) is a rare but most severe form of tuberculosis. It is well known that patients with TM exhibited some behavioral and mental symptoms on the course of disease. However, there is no paper described a case who exhibited isolated auditory hallucination though there are few case reports described the patients with psychosis related to TM. Here, we report a patient with TM who exhibited acute onset auditory hallucinations concurrently with acute neurological symptoms at the beginning of disease.

**CASE:** A 58 year old woman admitted to our outpatient clinic for her auditory hallucinations. Her neurological examination revealed left hemiparesis and ataxia. She had no neck stiffness, Kernig and/or Brudzinski's signs. Her BOS PCR for tuberculosis was positive, and MRI findings were suggestive of a diagnosis of TM. Her mental examination revealed isolated auditory hallucination without any other psychotic symptoms. Her mini mental test examination was normal (26/30). The patient was prescribed haloperidol for her auditory hallucinations in addition to isoniazid. Her hallucinations completely resolved within two weeks. On follow-up visits, haloperidol was gradually tapered within three months without reemergence of hallucinations.

**CONCLUSION:** The present case indicates that the clinicians should be aware of central nervous system infections including TM in patients with no background of psychiatric illness presenting with psychotic symptoms, even with isolated auditory hallucination.

**Key Words:** Tuberculosis meningitis, Psychosis, hallucinations

### GİRİŞ

Tüberküloz önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tüm dünyada önemini halen korumaktadır. Dünya sağlık örgütü 2012 yılı verilerine göre tüberkülozun dünyada ölümlerin beşinci en büyük nedeni olduğunu duyurmuştur (1). Tüberküloz menenjit akciğer dışı tüberküloz

tutulumlarından en nadir olanıdır, ancak ortaya çıkardığı risk ve komplikasyonları dolayısı ile en ağır seyredenidir (2). Tüberküloz santral sinir sisteminde beyin parankimini, meninksleri, kranial sinirleri, periferik sinirleri ve medulla spinalisi tutabilir. Hastalığın erken dönemlerinde, öfke artışı, huzursuzluk, çevreye duyarsızlık, apati gibi bazı davranışsal bulgular olabilir (3, 4). Tüberküloz menenjitinde erken tanı

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Okan Ekinci, MD, Uşak Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği, 64100 Uşak Merkez, Türkiye

**E-Posta/E-Mail:** drokanekinci@yahoo.com || Tel: +90 276 224 04 94

**Received/Geliş Tarihi:** 4 Ağu 2018 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 15 Ağu 2018

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

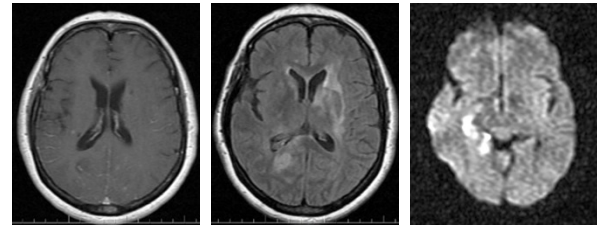


nörolojik defisitlerin engellenmesi ve prognoz açısından çok önemlidir ve hastalık atipik bulgularla ortaya çıktığında tanı güçleşebilir. Literatürde açık ya da affektif psikoz bulgularıyla ve davranış sorunlarıyla ortaya çıkan tüberküloz menenjitli vakalar bulunmaktadır. Ancak başka hiçbir psikotik, davranışsal ve/veya kognitif bulgu olmadan izole halüsinasyonların görüldüğü bir vakaya literatürde rastlanmamıştır. Biz bu yazıda 58 yaşında tüberküloz menenjit tanısı almış, nörolojik bulguların yanı sıra akut başlangıçlı işitsel halüsinasyonların da tabloya eşlik ettiği nadir bir vakayı sunduk.

#### OLGU

58 yaşında bayan hasta, A.H., polikliniğimize “ölmüş akrabalarının seslerini duyma, onlarla konuşma, çıtırtı sesleri ve sinek vızıltısına benzer sesler duyma” yakınmaları ile yakınları tarafından getirildi. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde yaklaşık 4 aydır bu sesleri duyduğunu özellikle geceleri korkutucu içerikte olmaya başladıkları öğrenildi. Sesler özellikle geceleri “hastayı da yanına alacaklarını, orada bekledikleri vs. gibi tehditkâr içerikte olmaya başlamıştı. Yakınlarından alınan öyküye göre hastanın kendi kendine konuşmaları son zamanlarda artmaya başlamış, seslerle ilgili kaygı ve korkuları ise 3 aydır devam ediyormuş. Sesler dışında başka ruhsal yakınması olmadığı öğrenildi. Hastanın seslerin ilk ne zaman başladığını öğrenmek için psikiyatrik hastalık öyküsü alınırken yakınları 3 ay önce ilk olarak baş ağrısı, denge kaybı, bulantı, vücudun sol yarısında güçsüzlük ve uyuşma yakınmalarıyla nörolojiye başvurduklarını, serebrovasküler hastalık ve menenjit ön tanısıyla yapılan laboratuvar, görüntüleme tetkikleri ve Beyin Omurilik Sıvısı - Polymerase Chain Reaction (BOS-PCR) incelemesinin pozitif gelmesi sonrası Tüberküloz menenjit tanısı aldığı ve halen tedavisi için İzoniazid 300 mg/gün kullandığı öğrenildi. Şu anki nörolojik muayenede sol alt ve üst ekstremitede kuvvet kaybı (4/5) saptandı. Kranial sinir muayenesinde patoloji saptanmadı. Derin tendon refleksleri olağandı. Serebellar muayenede hafif ataksi ve disdiadokinezi mevcuttu. Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski belirtisi saptanmadı. Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızı (22 mm/h) ve C reaktif protein (21 mg/l) yükselmiş olarak geldi. Tam kan sayımında herhangi bir anormallik saptanmadı. Karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve elektrolitleri tamamen normaldi. Hepatit B, C ve HIV, brusella testi ve sifiliz tarama testleri negatifti. Yapılan

EEG’inde hafif zemin aktivite düzensizliği dışında anormallik saptanmadı. Hastanın Beyin manyetik rezonans görüntülemesi; ventriküler- supraventriküler düzeyde her iki hemisferde derin beyaz cevherde dağınık yerleşimli FLAİR sekansta hiperintens milimetrik lezyon odakları, her iki hemisferde kortikal sulkuslarda yer yer kontrastlanmanın menenjit lehine olduğu, solda bazal gangliyonda punktat kontrastlanmalar ve sağ temporo-okspital lobda derin yerleşimli T2 hiperintens difüzyon ağırlıklı görüntülerde akut enfarkt düşündürcek difüzyon kısıtlanması gösteren sahalar şeklinde idi (Şekil 1-3). Hastanın kognitif yetersizliği olup olmadığını saptamak için yapılan mini mental testi (26/30 puan) normal olarak değerlendirildi.



Şekiller soldan sağa numaralandırılmıştır.

**Şekil 1.** Periventriküler beyaz cevher alanlarında ve sulkuslarda kontrastlanma

**Şekil 2.** Periventriküler derin beyaz cevherde ve solda bazal ganglionlar düzeyinde hiperintens lezyon odakları

**Şekil 3.** Sağ temporo oksipital lobda derin yerleşimli difüzyon kısıtlılığı gösteren akut enfarkt sahaları

Anti-tüberküloz tedaviden sonra baş ağrısı, denge kaybı, bulantı ve güçsüzlük gibi yakınmalarının kısmen düzeldiği, ancak hastanın duyduğu seslerin hafiflemekle birlikte devam ettiği bildirildi. Hasta yakınlarının ilk başvurularında seslerden bahsetmedikleri, hastanın güçsüzlük, denge kaybı ve baş ağrısı yakınmaları daha ön planda olduğu için bu yakınmayı bildirmedikleri öğrenildi. Dolayısıyla polikliniğimize başvurduklarında henüz yapılmış psikiyatrik bir değerlendirme yoktu. İlk ruhsal değerlendirme tarafımızca gerçekleştirildi. Ruhsal durum muayenesinde; Bilinç açık, oryantasyon yer kişi ve zamana karşı tam, anksiyöz duygulanım, düşünce süreci ve yapısı olağan, düşünce içeriği seslerle ilgili korkulardan oluşuyordu. Spontan ve iradi dikkati tam, anlık, yakın ve uzak bellek yaşı ile uyumluydu. Psikomotor aktivite olağandı. İşitsel halüsinasyonlar dışında başkaca algı bozukluğu saptanmadı. İç görü korunmuştu. Hastaya “organik mental bozukluk” tanısı ile Haloperidol 1,5 mg/gün damla formunda başlandı. Hastanın 10 gün sonraki muayenesinde

sesler tamamen kayboldu. Hastanın anksiyetesi belirgin azaldı. Herhangi bir ilaç yan etkisi saptanmadı. Hasta halen tüberküloz tedavisini sürdürmekteydi. 3 ay sonraki takibinde de hastanın halüsinasyonlarının ve başka ruhsal bulgusu olmadığı saptandı. Haloperidol azaltılarak 1 ay içinde kesildi ve 6 aylık takipte hastanın işitsel halüsinasyonları geri dönmedi.

#### TARTIŞMA

Literatürde tüberküloz menenjitine bağlı olarak ortaya çıkan psikiyatrik bulgularla seyreden çeşitli vakalar tanımlanmıştır. Örneğin frontal tüberkülomlara bağlı olduğu öne sürülen kronik psikotik ve katatonik vaka bunlardan birisidir (5). Diğer yandan tüberküloz menenjitine bağlı gelişen paranoid psikozlu bir olgu serisi bildirilmiştir (6). Tüberküloz menenjitinin nadir bir başlangıç şekli olarak affektif psikozlu bir hasta bildirilmiştir. Bu vakada oldukça yoğun grandiyozite, fikir uçuşmaları, distraktibilite, öfori gibi manik hecme bulgularının yanında, yargı bozulması ve iç görü kaybı gibi psikotik bulgular da bildirilmekteydi (7). Güncel olarak Pushkar ve ark. (8) menenjitin nörolojik bulguları bile henüz başlamadan önce ortaya çıkan psikotik bulguları olan genç bir hastayı bildirmişlerdir. Bu vakada da tüberküloz menenjitin serebellum ve talamus düzeyinde enfarktlara neden olması dikkat çekicidir.

Vakamız tüberküloz menenjitine bağlı nörolojik bulgularla birlikte eş zamanlı olarak başlayan izole işitsel halüsinasyonları olan bir vakadır. Hem diğer bulgularla eş zamanlı ve ani başlaması, hem de eşlik eden başka ruhsal bulgu ya da bozukluk olmaması, hem de hastanın geçmişinde ve ailesinde psikiyatrik bozukluk öyküsü olmaması nedeni ile vakanın işitsel halüsinasyonları Tüberküloz menenjitine bağlı santral tutulumla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca tüberküloz menenjit tedavisi sonrası işitsel halüsinasyon şiddetinde az da olsa bir iyileşme gözlenmesi yine bulgunun menenjite ikincil geliştiğini telkin etmektedir. Literatürde tüberküloz menenjitine bağlı psikotik ve/veya affektif belirtileri olan çeşitli vakalar olmakla birlikte, sadece izole işitsel halüsinasyonla ortaya çıkması yönüyle vakamız ilk bildirilen vakadır.

Tüberküloz menenjitinin beynin en çok bazal bölümlerini tuttuğu bilinmektedir. Bu bölgenin lezyonlarına bağlı 3,4 ve 6. kranial sinir tutulumu, BOS akışının engellenmesi

sonucu hidrosefali, internal karotis arterin daralmasına bağlı olarak inme gözlenebilir. Vakaların %30 unda inme gözlenmektedir. Sıklıkla tüberküloz menenjite bağlı inmelerde internal kapsül, bazal gangliyonlar tutulmakta ve hemipareziden hareket bozukluklarına uzanan yelpazede inme bulguları gözlenmektedir (9). Bizim vakamızda da bazal gangliyonlarda tutulum ve oksipito-temporal bölgede akut serebral enfarkt bulguları gelişmişti. Vakamızda gelişen işitsel halüsinasyonlar ile tüberküloz menenjitine bağlı bazal gangliyonlarda, temporal bölgede ve putamende ortaya çıkan lezyonları nöroanatomik açıdan ilişkilendirmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda bazal gangliyonlar ve temporal bölgenin işitsel halüsinasyonların patogenezi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (10).

Sonuç olarak psikotik bulgular santral sinir sistemi enfeksiyonlarının ve ciddi nörolojik hastalıkların seyrinde ve/veya başlangıcında ortaya çıkabilirler. Bazen de tamamen gözden kaçabilmektedirler. Baş ağrısı, güçsüzlük, ateş, ve bulantı gibi önemli nörolojik belirtilerin yanında - vakamızda olduğu gibi- işitsel halüsinasyonlar gibi açık psikotik bulgular da klinik tabloya eşlik edebilir. Fiziksel bulgulara olduğu kadar psikiyatrik bulgulara da muayene ve anamnez de önem vermek bazı önemli santral tutulumlu enfeksiyonların ve nörolojik hastalıkların erken tanınmasında ve dolayısı ile daha iyi prognozla seyretmesinde önemli rol oynayabilir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\*

#### KAYNAKLAR

1. Global Tuberculosis report. World Health Organization; 2016.
2. Bozluolcay M, Pelin Z. Tuberculosis of the central nervous system in Turkey: a re-trospective study of 90 adult patients. J of Neurol Sciences. 2003;20:120-126.
3. Saleh M, Saeedi AA, Pooran A. Brain tuberculomas: A case report. Jundishapur J Microbiol. 2014;7:e11252.
4. Williams M, Smith H. Mental disturbances in tuberculous meningitis. J Neurol. Neu-rosurg. Psychiat. 1954;17:173.
5. Das S, Gupta R, Dhyani M. Callosifrontal tuberculoma presenting with symptoms of psychosis and catatonia. Indian Journal of Psychiatry. 2015;57:104-105.
6. Daif A, Obeid T, Yaqub B, Abdul Jabbar M. Unusual presentation of tuberculous me-ningitis. Clin Neurol Neurosurg.

1992;94:1-5.

**7.** Reddy PV, Shetageri V, Kumar KR, Anuroop L, Gopalakrishnan G. Affective Psychosis: A Rare Presentation of Tubercular Meningitis in a Tertiary Care Hospital. JCR 2017;7:408-410.

**8.** Pushkar D, Patel ML, Sachan R, Misra R. Acute Psychosis as Clinical Manifestation of Tuberculous Meningitis. British Journal of Medicine and Medical Research, 2017; 20(3): 1-5.

**9.** Thwaites G, Chau TT, Mai NT, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68(3):289-99.

**10.** Alonso-Solís A, Vives-Gilabert Y, Portella MJ, et al. Altered amplitude of low frequency fluctuations in schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations. Schizophr Res. 2017; 189:97-103..

## Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ve Steroid Tedavisi

Complex Regional Pain Syndrome and Steroid Treatment

Emel Güler

Algoloji Bölümü, Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri/Türkiye

### ÖZET

*Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), klinik bulgularının günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılığa neden olduğu, etkilenen ekstremitede ağrı, distrofik ve sempatik değişimlerin gözlemlendiği bir hastalıktır. Hastalığın tedavisindeki en önemli basamak erken tanıdır. Tedavide ise multimodal yaklaşım tercih edilirken, bu doğrultuda farmakolojik birçok ajan kullanılmakta ve bunlardan steroid, antiinflamatuvar ve analjezik etkisi ile önemli bir yer tutmaktadır. Steroid tedavisi ile ilgili yapılan birçok çalışma mevcutken, ilacın kullanım şekli, miktarı ile ilgili bir standart oluşturulmamıştır. Bizim bu derlemede amacımız, KBAS'da steroid tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çalışmalarını göstermektir.*

*Anahtar Kelimeler: Kompleks bölgesel ağrı sendromu, ağrı, steroid*

### ABSTRACT

*Complex regional pain syndrome (CRPS) is a disorder that leading limitation in daily living activities due to related symptoms, which is characterized as pain, dystrophic and sympathetic changes in the involved extremity. Early diagnosis is the most important step in the management of the disease. Multimodal approach is preferred in the treatment; accordingly, many pharmacological agents are used. Among these, steroids plays a major role with their anti-inflammatory and analgesic effects. Although there are many studies on steroid therapy, there is no standard procedure about the mode of injection and amount of steroids. In this review, our aim was to summarize the studies on effectiveness and safety of steroid therapy in CRPS.*

*Key Words: Complex regional pain syndrome, pain, steroid*

### GİRİŞ

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) spontan oluşabileceği gibi, hemipleji, kalp krizi ve sıklıkla da travma sonrası gelişebilen ağrılı klinik bir tablodur ve etkilenen ekstremitede sempatik, duysal, motor ve trofik değişikliklere neden olmaktadır (1). Klinik tabloda sinir yaralanması yoksa tip 1, varsa KBAS tip 2 olarak adlandırılır (2). Mevcut semptomlar ve hastalığın süresi ile ilgili akut, distrofik ve atrofik olarak da sınıflandırılmıştır (3). Yıllık görülme sıklığı geniş bir aralıkta olup 100.000 kişide 5,5-26,2 arasında değişmektedir (2). Patofizyolojisinde farklı mekanizmalar suçlanmıştır. Doku yaralanmasına aşırı inflamatuvar yanıt, sitokin seviyesinde, oksidatif stres belirteçlerinde ve mast hücre aktivitesinde artış, nörojenik inflamasyon, ağrılı uyarana aşırı sempatik cevap bunlardan bazılarıdır (4). Tedavisinde psikoterapi, fizik tedavi, spinal kord stimülatörü, sempatik blok, intravenöz bölgesel blok, kimyasal ve cerrahi sempatektomi ve farmakolojik tedavi (antidepresanlar, antikönlüzanlar, opioid analjezikler, kalsitonin, bifosfonatlar, membran stabilizatör ajanlar,

steroidler, serbest radikal tutucuları) kullanılmaktadır . Birçok tedavi önerisi bulunmasına karşılık yeterli sayıda klinik çalışmanın bulunmaması, tedavilerin etkinliğini kesin olarak kanıtlamamış ve bu nedenle hastalığın semptomatik durumuna göre, sıklıkla tedavi kombinasyonları kullanılmıştır (5).

Bizim bu derlemedeki amacımız günümüzde bile tam bir tedavi protokolü oluşturulmamış olan KBAS' da mevcut farmakolojik ajanlar arasında bulunan steroid tedavisinin literatürde bulunan çalışmalarla etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2000-Mayıs 2018 yılları arasında Pub-Med ve Scopus veri tabanlarında yayınlanmış olan İngilizce olarak basılmış ve insan çalışmalarını içeren orijinal makaleler değerlendirilmeye alındı. Derlemeye prospektif, kesitsel, randomize kontrollü çalışmalar dahil edilirken vaka serileri, retrospektif çalışmalar, editöre mektup değerlendirme dışı bırakıldı. Basım dili İngilizce olmayan çalışmalar dışlandı

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Emel Güler Algoloji Bölümü, Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri/Türkiye

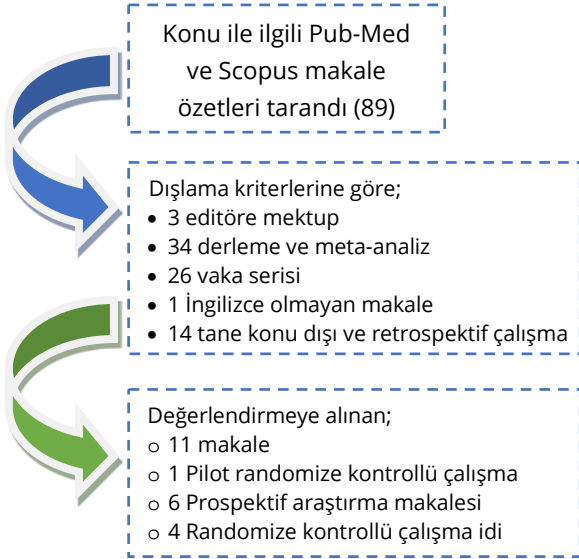
**E-Posta/E-Mail:** dremelguler@gmail.com || Tel: +90352 315 77 00 - 01

**Received/Geliş Tarihi:** 3 Tem 2018 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 9 Ağu 2018

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



(Figür 1). Veri tabanları taraması sırasında anahtar kelimeler olarak "kompleks bölgesel ağrı sendromu", "refleks sempatik distrofi", "omuz el sendromu", "steroid" ve "steroid tedavisi" kullanıldı. Tablo 1 de anahtar kelimeler kullanılarak değerlendirmeye alınan makalelerin özeti bulunmaktadır.



Figür 1: Akış Şeması

## BULGULAR

Arama kriterleri girildiğinde Pub-Med'de ve Scopus'da toplam 89 çalışma başlığı görüldü. Dahil etme ve dışlama kriterlerine göre, bir tane pilot randomize kontrollü çalışma, 6 tane prospektif çalışma ve 4 tane randomize kontrollü çalışma olarak toplam 11 çalışma değerlendirilmeye alındı. Bu çalışmalardaki hasta sayısı 21-168 arasında değişmekte ve yaş aralığı ise 19-85 idi. İlk olarak, Young ve ark. yaptığı 21 hastanın dahil edildiği pilot randomize kontrollü çalışmada bifosfonat (60mg pamidronat gün aşırı intravenöz verilerek toplam 180mg) tedavisi ile steroid (1 mg/kg oral tedavi olarak başlanıp 2 hafta süre ile kademeli olarak azaltılarak sonlandırılmış) tedavisi karşılaştırılmış, hastalar değerlendirilirken ağrı skoru ve etkilenen ekstremitede ödem (üçüncü parmak ve el bileği çevresi) ölçümü yapılmış. 1.,2., ve 4. haftada yapılan kontrollerde ağrı skorunda, steroid kullanan hastalarda 2 haftalık süreçte azalma gözlenirken 4. haftada her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış. Her iki grupta 4. haftada el bileği ödeminde istatistiki olarak anlamlı gerileme mevcutken 3. parmak ödeminde anlamlı fark saptanmamış (6). Prospektif çalışmalardan 3 tanesinde klinik veriler ile tanı konulmuş ve tanıyı desteklemek için Üç Fazlı Kemik Sintigrafisi (ÜFKS)

çektirilerek sonrasında steroid tedavisinin etkisi araştırılmış (3,7,8). Shehab ve ark. klinik olarak tanı konulan 20 KBAS hastasında ÜFKS çektirmiş ve bunlardan 9 tanesi KBAS lehine sonuçlanmış. Takipte ağrı skoru, eklem hareket açıklığı, ödem, eklem hassasiyeti, ısı artışı ve renk değişikliği değerlendirilmiş. Bu 9 hastaya 40-60 mgr/gün prednizolon ve fizik tedavi başlanmış. Hastalar 6-8 haftalık periyotlarda takibe alınmış ve değerlendirmedeki bütün klinik parametrelerde ve ÜFKS bulgularında düzelme tespit edilmiş. Bir yıllık takip 7 hasta ile bitirilmiş (3). Diğer çalışmada ise 26 KBAS hastasına fizik tedavi ve intravenöz rejyonel blok (4 mg deksametazon ve 5 ml lidokain haftada bir/3-5 hafta) uygulaması yapılmış ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılmıştır. Takip protokolünde tedavi öncesi ve tedaviden 1 ay sonra ağrı, lokal ısı, parmak avuç içi mesafesi ve fonksiyonel kapasite değerlendirilerek, ÜFKS çektirilmiş. Tedavi sonrası bütün takip parametrelerinde ve ÜFKS bulgularında anlamlı düzelme tespit edilmiş (8). İnme sonrası KBAS gelişmiş 23 hastada yapılan diğer çalışmada ise etkilenen ekstremitede Ekstansör Digitorum Kommunis Kası (EDKK) tendon kılıfına ultrason eşliğinde 1 ml 40 mg triamsinolon enjekte edilmiş. Takipte ağrı, şişlik, her iki üst ekstremitede EDKK tendon kılıfı kesitsel ultrasonografi ölçümü yapılmış. Enjeksiyondan bir hafta sonra yapılan değerlendirmede, tüm parametrelerde istatistiki olarak anlamlı düzelme tespit edilmiş. Hastalara sadece işlem öncesi ÜFKS çektirilmiş (7). Varitimidis ve ark. yaptığı prospektif çalışmada, üst ekstremitesinde KBAS tanısı almış 168 hastada lidokain ve metil prednizolon kullanarak intravenöz rejyonel anestezi (ekstremitede distal kısmına venöz kateter yerleştirilerek proksimalden 100 mmHg basınçla turnike uygulandıktan sonra, %0,5'lik 25 ml lidokain ve 10 ml salin ile dilüe edilmiş 125 mg metilprednizolon enjekte edilmiş) uygulanmış ve hastalar ortalama 5 yıllık (28 ay-7yıl) takip sürecine alınmışlar. Bu işlem hastaların semptomlarının devamına göre haftada bir ya da iki (minimum 3/maksimum 6) tekrarlanmış. Tedavi öncesi ve sonrasında, el ve tüm parmaklarda eklem hareket açıklığı, iki nokta ayırımı, kavrama gücü, ağrı ve Zyluk skorlaması (Tablo 2) değerlendirilmiş. 5 yıl sonra değerlendirmede ulaşılan 146 hastada Zyluk skoru 2'den küçük, 134 hastada (% 92) ağrı yokmuş (9). İki farklı merkez tarafından yürütülen bir diğer çalışmada ise 1. merkezde hastalara günlük 100 mg prednizolon (4 günde bir 25 mg azaltılarak toplam 16 günde tedavi tamamlanmış), diğer merkezde 60

mg prednizolon (2 hafta süre ile verildikten sonra her 4 günde bir 20 mg azaltılarak 22 gün sonunda tedavi sonlandırılmış) başlanmış ve takipte klinik bulgular ve ağrı skorlaması değerlendirilmiştir. Ancak değerlendirme sonucunda her iki grupta anlamlı bir fark saptanmamış (10). Son değerlendirmeye alınan prospektif çalışmada ise KBAS tanılı 75 hastaya bir hafta süre ile günde bir kez, intravenöz 8 mg deksametazon ve günde iki kez 250 ml %10 mannitol infüzyonu uygulanmış. Değerlendirmede klinik parametreler, ağrı skoru, el sıkma gücü, parmak avuç içi mesafesi, Zyluk skorlaması kullanılmış. 1 hafta sonraki değerlendirmede el sıkma gücü dışında, bütün parametrelerde düzelmeye, 9 ay sonunda ise tüm verilerde istatistiksel anlamda düzelmeye sağlanmış (11).

**Tablo 2:** Zyluk Skorlama Sistemi

Semptom/Bulgu	Güçlü	Orta	Zayıf veya 0
Ağrı	2 puan	1 puan	0,5 puan
Parmak fleksiyonunda azalma (PUDPÇM)	>6 cm 2 puan	3-6 cm 1 puan	<3 cm 0,5 puan
Şişlik	1 puan	0,5 puan	0
Isı farkı	1 puan	0,5 puan	0
Diskolorasyon	1 puan	0,5 puan	0
Duysal değişiklikler	1 puan	0,5 puan	0
Hiperhidrozis	1 puan	-	0
Omuz ağrısı/hareket kısıtlılığı	0,5 puan	-	0
Kıl ve tırnak değişikliği	0,5 puan	-	0
<b>Maksimum total skor</b>	<b>10</b>		

**PUDPÇM:** Parmak ucu-distal palmar çizgi mesafesi

Randomize kontrollü çalışmalar değerlendirildiğinde Taşkaynatan ve ark. yaptığı 25 hastalık (11 hasta plasebo grubu) çalışmada, tedavi olarak 3 hafta süre ile haftada bir, Bier blok yöntemi (kübital bölgeye venöz kateter yerleştirildikten sonra ekstremitelere proksimalinden 100 mmHg basınç uygulanarak, plasebo grubuna 100 ml serum fizyolojik, hasta grubuna ise serum içerisine 10 ml %2'lik lidokain ve 40 mg metilprednizolon) ve eş zamanlı fizik tedavi programı uygulanmış. Takipte ağrı skoru, etkilenen ekstremitelerde ödem, eklem hareket açıklığı ölçümü yapılmış ve 1,5 ay sonraki değerlendirmede ağrı skorunda steroid uygulanan grupta anlamlı değişiklik tespit edilirken, diğer parametrelerde ise her iki grupta da anlamlı değişiklik saptanmamış (12). Hemipleji sonrası KBAS gelişen 60 hastada piroksikam ve steroid tedavisinin etkinliğinin

değerlendirildiği bu çalışma da ise kontrol grubuna 20 mg/gün piroksikam (1 ay), hasta grubuna 40 mg/gün oral prednizolon (2 hafta sonrasında haftada 10 mg azaltılarak tedavi sonlandırılmış) verilmiş ve eş zamanlı fizik tedavi programına devam edilmiş. Bir ayın sonunda her iki grup değerlendirildiğinde steroid kullanan grupta KBAS skoru ve Barthel indeksinde belirgin düzelmeye sağlanırken, piroksikam kullanan grupta ise duysal, motor ve humerus eksternal rotasyon açıklığı dışında, diğer bulgularda anlamlı düzelmeye sağlanmış (13). Munts ve ark. yaptığı 21 hastalık çalışmada kronik KBAS tanısı olan 21 hastanın 10 tanesine tek doz intratekal 60 mg metilprednizolon asetat, plasebo grubuna ise 1,5 ml serum fizyolojik uygulanmış ancak 6 haftalık takip sonucunda klinik ve ağrı üzerine anlamlı etkisi olmamış (14). Son çalışmada ise hemipleji sonrası KBAS gelişmiş 58 hastada, düşük doz steroid tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak amaçlı 2 hafta süre ile 40 mg prednizolon tedavisi başlanmış. Hastalar değerlendirilirken KBAS skoru, ağrı skoru, Barthel indeksi ve Modifiye Rankin skoru kullanılmış. Bu tedaviye cevap veren 52 hasta randomize edilerek iki gruba ayrılmış. Birinci gruptaki hastalar (26 hasta) 2 ay süre ile 10 mg/gün steroid tedavisine devam ederken 2. gruptaki hastalarda steroid tedavisi durdurulmuş ve bir ay sonraki değerlendirmede 2. grupta KBAS rekürrensi olan hastalara tekrar 10 mg/gün steroid tedavisi başlanmış ve tedavi başlanan bu hasta grubu 2a olarak adlandırılmış. 1. ay sonundaki değerlendirmede 1. grupta KBAS skoru ve ağrı skorunda belirgin iyileşme görülürken Barthel indeksi ve Modifiye Rankin skorunda değişiklik olmamış. 2. ayın sonunda 1. gruptaki hastaların KBAS skorunda ve ağrı skorundaki iyileşmede istatistiksel olarak belirgin fark gözlenmiştir (2).

Tüm bu çalışma verileri doğrultusunda, KBAS da steroid tedavisinin kısa dönemde belirgin etkili olduğu görülmektedir. Ancak uzun dönem veri sonuçlarına bakıldığında steroid tedavisinin etkinliği ile ilgili farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır.

## TARTIŞMA

KBAS, oluşum mekanizmasının hala tam olarak açıklığa kavuşturulmadığı, birçok faktörün suçlandığı ve sonucunda hastanın günlük yaşam aktivitelerinde belirgin kısıtlanmaya neden olan zor bir klinik tablodur. Tedavi seçenekleri olarak birçok farmakolojik ajan ve yöntem

sıralanmasına karşılık tam bir tedavi protokolü oluşturulmamıştır. KBAS oluşum mekanizmasında özellikle suçlanan inflamasyon, Shinkel ve ark. yaptığı çalışma ile etkilenen ekstremitelerde erken dönemde proinflamatuvar sitokinler, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 düzeylerinde artış ile gösterilmiştir (15). Patogenez düşünüldüğünde steroid, güçlü antiinflamatuvar etkisi yanında analjezik etkisi sayesinde, KBAS tedavisinde kullanılmakta ve bu etkileri ile hem semptomatik rahatlama hem de günlük yaşam aktiviteleri üzerine olumlu etkiler göstermektedir. Ağrı takibinde görülebilen nöropatik patern, allodini ve ağrıya sempatik cevap, santral mekanizmaların araştırılmasına neden olmuştur (16,17). Santral sensitizasyon ve sonucunda oluşan nöropatik ağrı tedavisinde steroid kullanımı ile ilgili birçok çalışma mevcut iken KBAS'da nöropatik ağrı ve tedavisi ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (18-20). Munts ve ark. yaptığı, intratekal steroid uygulaması, santral ağrı mekanizmaları düşünülerek hastalara yapılmış ancak hem tedavide etkili bulunmaması hem de yan etkilerin görülmesi (post dural ponksiyon baş ağrısı) nedeni ile çalışma sonlandırılmış (14).

Steroid tedavisinde dikkat edilmesi gereken faktörlerden bir tanesi de yan etki oluşumudur. En sık görülen yan etki gastrointestinal sistem üzerinedir ve yukarıda bahsedilen çalışmalarda profilaksi amaçlı hastalara proton pompa inhibitörü başlanmıştır. Tedavi sonrası görülebilecek diğer yan etki ise osteoporozdur ve KBAS kliniğinde görülen benekli osteoporoz varlığı bazı klinisyenlerde steroid kullanımı ile ilgili çekinceler oluşturmaktadır. KBAS osteoporozunda suçlanan mekanizma nöro inflamasyonun yanında doku inflamasyonu, dokuda oluşan hipoksi, serbest radikaller ve lokalize asidoz gelişimidir ve buradaki inflamasyonun baskılanması oluşabilecek lokalize osteoporozu önleyebilecektir. Yine de steroid tedavisi başlanacak hastalarda osteoporoz predispozan faktörleri de göz önüne alınarak, profilaktik tedavilerin başlanması ile bu çekincelerin ortadan kalkacağı düşünülmektedir (21,22).

Tüm bahsedilen bu çalışmalarda steroid tedavisinin farklı yöntemler kullanılarak (Bier blok, diğer adıyla intravenöz rejyonel anestezi, intratekal, oral) ve farklı dozlarda uygulandığı gözlemlendi. Uzun dönem takiplerde ise sonuçlara bakıldığında çelişkiler mevcuttu. Bu sonuçlar doğrultusunda steroid tedavisi evet etkili ancak ne kadar süre, doz aralığı

ve miktarı, hangi yöntem, santral mekanizmalar üzerindeki etkisi hala netlik kazanmamıştır. Bu da bize KBAS'da steroid tedavisi ile ilgili randomize kontrollü, hasta sayısının çok olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\*

#### KAYNAKLAR

1. Atalay NS, Ercidogan O, Akkaya N, et al. Prednisolone in complex regional pain syndrome. *Pain Physician* 2014, 17:179-85.
2. Kalita J, Misra U, Kumar A, et al. Long-term prednisolone in post-stroke complex regional pain syndrome. *Pain physician* 2016, 19:565-74.
3. Shehab D, Elgazzar A, Collier BD, et al. Impact of three-phase bone scintigraphy on the diagnosis and treatment of complex regional pain syndrome type I or reflex sympathetic dystrophy. *Medical Principles and Practice* 2006, 15:46-51.
4. Fischer SG, Zuurmond WW, Birklein F, et al. Anti-inflammatory treatment of Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010, 151:251-6.
5. Lee SK, Yang DS, Lee JW, et al. Four treatment strategies for complex regional pain syndrome type 1. *Orthopedics* 2012, 35:e834-e42.
6. Eun Young H, Hyeyun K, Sang Hee I. Pamidronate effect compared with a steroid on complex regional pain syndrome type I: Pilot randomised trial. *Neth J Med* 2016, 74:30-5.
7. Kim YW, Kim Y, Kim JM, et al. Is poststroke complex regional pain syndrome the combination of shoulder pain and soft tissue injury of the wrist?: A prospective observational study: STROBE of ultrasonographic findings in complex regional pain syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95:e4388.
8. Ozturk E, Mohur H, Arslan N, et al. Quantitative three-phase bone scintigraphy in the evaluation of intravenous regional blockade treatment in patients with stage-I reflex sympathetic dystrophy of upper extremity. *Ann Nucl Med* 2004, 18:653-8.
9. Varitimidis SE, Papatheodorou LK, Dailiana ZH, et al. Complex regional pain syndrome type I as a consequence of trauma or surgery to upper extremity: management with intravenous regional anaesthesia, using lidocaine and methylprednisolone. *J Hand Surg Eur Vol* 2011, 36:771-7.
10. Barbalinardo S, Loer SA, Goebel A, et al. The Treatment of Longstanding Complex Regional Pain Syndrome with Oral Steroids. *Pain Med* 2016, 17:337-43.
11. Zyluk A, Puchalski P. Treatment of early complex regional pain syndrome type 1 by a combination of mannitol and dexamethasone. *J Hand Surg Eur Vol* 2008, 33:130-6.



12. Taskaynatan MA, Ozgul A, Tan AK, et al. Bier block with methylprednisolone and lidocaine in CRPS type I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 2004, 29:408-12.
13. Kalita J, Vajpayee A, Misra UK. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial. *QJM* 2006, 99:89-95.
14. Munts AG, van der Plas AA, Ferrari MD, et al. Efficacy and safety of a single intrathecal methylprednisolone bolus in chronic complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2010, 14:523-8.
15. Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, et al. Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006, 22:235-9.
16. Klega A, Eberle T, Buchholz HG, et al. Central opioidergic neurotransmission in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2010, 75:129-36.
17. Bank PJ, Peper CL, Marinus J, et al. Motor dysfunction of complex regional pain syndrome is related to impaired central processing of proprioceptive information. *J Pain* 2013, 14:1460-74.
18. Brown S, Johnston B, Amaria K, et al. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children. *Scand J Pain* 2016, 13:156-63.
19. Rijsdijk M, van Wijck AJ, Kalkman CJ, et al. The effects of glucocorticoids on neuropathic pain: a review with emphasis on intrathecal methylprednisolone acetate delivery. *Anesth Analg* 2014, 118:1097-112.
20. Deer TR, Levy RM, Kramer J, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain* 2017, 158:669-81.
21. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, et al. Glucocorticoids and bone: consequences of endogenous and exogenous excess and replacement therapy. *Endocr Rev* 2018.
22. Giusti A, Bianchi G. Treatment of complex regional pain syndrome type I with bisphosphonates. *RMD Open* 2015, 1:e000056.

**Tablo 1.** Makale Özetleri

Referans	Çalışma Dizaynı	Hasta Sayısı (K/E)	Yaş Ortalaması	Değerlendirme Parametreleri	Uygulanan tedavi Yöntemleri	Sonuç
Kim ve ark. <sup>7</sup>	PÇ	23 hasta (12/11)	64,4	VAS, ödem (el bileği çevresi), EDKK tendon kılıfı kesitsel ultrasonografi ölçümü, Üç fazlı kemik sintigrafisi	EDKK tendon kılıfına ultrason eşliğinde 1 ml 40 mg triamsinolone enjeksiyonu	Tüm değerlendirme parametrelerinde istatistik olarak anlamlı gerileme saptanmış
Shehab ve ark. <sup>3</sup>	PÇ	20 hasta (14/6) / 9 hastaya tedavi	39	Üç fazlı kemik sintigrafisi, ağrı, eklem hareket açıklığı, ödem ve ekstremitte fonksiyonu	Prednizolon 40-60 mg + Fizik tedavi	Tüm değerlendirme parametrelerinde istatistik olarak anlamlı gerileme saptanmış
Öztürk ve ark. <sup>8</sup>	PÇ	26 hasta (6/20)	29,7	Üç fazlı kemik sintigrafisi, VAS, Eklem hareket açıklığı (parmak avuç içi mesafesi), lokal ısı ve Fonksiyonel kapasite	Deksametazon 4 mg Lidokain 5 ml İV rejonel blok +Fizik tedavi	Tüm değerlendirme parametrelerinde istatistik olarak anlamlı gerileme saptanmış
Barbalinar do ve ark. <sup>10</sup>	PÇ	31 hasta (18/13)	47	Ağrı skoru	1.Grup Prednizolon 100 mg/gün 2.Grup Prednizolon 60 mg/gün	Ağrı skorunda istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamış
Varitimidis ve ark. <sup>9</sup>	PÇ	168 hasta (91/77)	53	El ve tüm parmaklarda eklem hareket açıklığı, İki nokta ayırımı, Kavrama gücü, VAS ve Zyluk skorlaması	Lidokain %0,5 lik 25 ml Metilprednizolon 125 ml 10 ml salin ile dilüe edilmiş İV	Hasta takibi 5 yıl devam eden çalışmada parametrelerde anlamlı gerileme saptanmış
Zyluk ve ark. <sup>11</sup>	PÇ	75 hasta (68/7)	58	VAS, KBAS skoru, El sıkma gücü ve Parmak avuç içi mesafesi	Deksametazon 8 mg İV 250 ml %10 manitol infüzyonu İV	Tüm değerlendirme parametrelerinde istatistik olarak anlamlı gerileme saptanmış
Young ve ark. <sup>6</sup>	PRKÇ	21 hasta (10/11)	65	VAS, el bileği ve 3. parmak çevresi ödemi	Çalışma grubu Pamidronat 60 mg İV Kontrol grubu Prednizolon 1 mg/kg oral +Rehabilitasyon programı	Çalışma 4. haftada sonlandırıldığında her iki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmamış
Taşkaynat an ve ark. <sup>12</sup>	RKÇ	22 hasta (tüm hastalar erkek)	22	VAS, Eklem hareket açıklığı(parmak avuç içi mesafesi), Ödem(ön kol)	Çalışma grubu 100 ml salin içerisinde metilprednizolon 40 mg ve lidokain %2'lik 10 ml İV Kontrol grubu 100 ml salin İV + Fizik tedavi	1,5 aylık takip sonucunda VAS skorunda her iki grupta istatistiki anlamlı fark tespit edilirken diğer parametrelerde fark bulunamamış
Munts ve ark. <sup>14</sup>	RKÇ	21 hasta (16/5)	46	Mc Gill Ağrı anketi, Miyoklonus, Distoni, Tremor, Anatomik değişiklikler (ısı ve renk değişimi, ödem, duyu ve algı değerlendirme, hiperhidrozis)	Çalışma grubu Metilprednizolon Asetat 60 mg intratekal Kontrol grubu Sodyum Klorid %0,9 1,5 ml intratekal	1. ve 12. hafta değerlendirmede iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış
Kalita ve ark. <sup>13</sup>	RKÇ	60 hasta (20/40)	56	KBAS skoru, Barthel İndeksi, Kanada Nöroloji skoru	Çalışma grubu Prednizolon 40 mg/gün Kontrol grubu Piroksikam 20 mg/gün +Fizik tedavi	Steroid kullanan grupta 1. ayın sonunda KBAS skorunda anlamlı gerileme sağlanırken piroksikam grubunda değişiklik olmamıştır. Kullanılan diğer iki parametrede her iki grupta değişiklik olmamış
Kalita ve ark. <sup>2</sup>	RKÇ	58 hasta/6 hasta 2 hafta sonunda çalışma dışı 52 hasta (23/29)	55	KBAS skoru, VAS, Barthel indeksi, Modifiye Rankin skoru	Randomizasyon öncesi tüm hastalar 2 hafta prednizolon 40 mg/gün kullanmış Çalışma grubu Prednizolon 10 mg/gün 2 ay Kontrol grubu ilaç kullanımı yok	1. grupta 1. ayın sonunda KBAS skoru ve VAS'da gerileme sağlanırken diğer skorlarda değişiklik saptanmamış, 2. ayda ise KBAS skorunda iyileşme gözlemlenmiş

**K:** Kadın, **E:** Erkek, **PÇ:** Prospektif çalışma, **PRKÇ:** Pilot randomize kontrollü çalışma, **RKÇ:** Randomize kontrollü çalışma, **VAS:** Vizüel ağrı skoru, **İV:** İntravenöz, **KBAS:** Kompleks bölgesel ağrı sendromu, **EDKK:** Ekstansör dijitorum kommunis kasi

## Bruselloz ve Tulareminin Tarihsel Yolculukları

The Historical Journey of Brucellosis and Tularemia

Ahmet Çayakar<sup>1</sup>

1 Dahiliye Bölümü, Medical Park Hastanesi, Uşak/Türkiye

### ÖZET

Yunanca 'Zoon' kelimesi 'Hayvan' anlamına gelmektedir. 1959 yılında Dünya Sağlık Örgütü, 'Hayvanlardan insanlara doğal bir şekilde bulaşan enfeksiyon hastalıklarına, zoonotik hastalıklar denir' açıklaması ile genel kabulünü belirtmiştir. Bugün için 200'ün üzerinde çeşidi olduğu kabul edilen bu grup, insanlara ait enfeksiyon hastalıklarının %60'ını oluşturur. Bu grup içinde en sık gözlenen hastalık, hafiften ağıra kadar değişebilen akut yada kronik seyirli nonspesifik belirtileriyle Bruselloz olmaktadır. Tularemi ise birçok yönüyle vebaya benzeyerek sıklıkla ayırıcı tanıda zorluklara yol açmaktadır. Global olarak değerlendirildiğinde, ülkelere göre değişmekle beraber her iki hastalık için kabaca yılda 500.000 yeni olgu bildirimi yapılmaktadır. Bu makalede her ikisinin de ilginç olan tarihsel yolculukları anlatılmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Tularemi, Tarih

### ABSTRACT

The Greek word 'Zoon' means 'Animal'. In 1959, the World Health Organization stated its general disposition with the statement that "Zoonotic diseases are called infectious diseases that are transmitted naturally from animals to humans." This group, which is considered to have over 200 varieties for today, constitutes 60% of human infectious diseases. Brucellosis is the most common of these and exhibits nonspecific signs of acute or chronic illnesses that may vary from mild to severe. Tularemia is a disease that resembles plague in many ways and can be missed in differential diagnosis. When evaluated globally; roughly 500,000 new cases per year are reported for both diseases, varying according to the countries. In this article, the interesting historical journey of both is tried to be explained.

Key Words: Brucellosis, Tularemia, History

Bugün için 200'ün üzerinde çeşidi olduğu kabul edilen zoonotik hastalıklar, insanlara ait enfeksiyon hastalıklarının %60'ını oluşturmaktadır (1). 1959 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün 'Zoon' kelimesinin Yunanca 'Hayvan' anlamı taşımasından ötürü "Hayvanlardan insanlara doğal bir şekilde bulaşan enfeksiyon hastalıklarına 'zoonotik hastalıklar' denir" şeklinde tanımlanmıştır. Bu grup içinde en sık gözlenen hastalık, hafiften ağıra kadar değişebilen akut ya da kronik seyirli nonspesifik belirtileriyle Bruselloz olmaktadır. Tularemi ise birçok yönüyle vebaya benzeyerek sıklıkla ayırıcı tanıda zorluklara yol açmaktadır. Global olarak değerlendirildiğinde, ülkelere göre değişmekle beraber her iki hastalık için kabaca yılda 500.000 yeni olgu bildirimi olduğunu görmekteyiz (2). Bruselloz; süt hayvanı yetiştiriciliğinin yoğun olarak yapıldığı Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz, Afrika, Asya ve Latin Amerika ülkelerinde gözlenmektedir (3). Tularemi ise en sık Francisella tularensis alt türlerinin etken olduğu

ülseroglandüler form şeklinde Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa'da tanı almaktadır. Ayrıca orofarengeal formu epidemilere yol açabilmektedir (4).

Her ikisi de aerobik gram negatif kokobasil olup günümüzdeki rutin kullanılan besiyerlerinde üretilmezler (5). Doğa döngülerini incelediğimizde; yiyecek, su, çamur yada bütünlüğü bozulmuş ölü organizmalarda aylarca yaşayabildiklerini ve ağız, deri ya da konjunktiva yoluyla vücudumuza girebildiklerini görmekteyiz (6). Ayrıca; nadiren de olsa enfekte toz ya da aerosollerin inhalasyonu da ek bir bulaş olasılığı olarak sayılmalıdır. İnhalasyon kaynağı; brusellozda ağıl ortamında kuruyarak toz haline gelmiş olan dışkı, tularemi için ise hasat esnasında solunan hava yada kemiricilerle kontamine olmuş tahıl depolarıdır (7). Tularemi; kene, bit, pire yada sinek hastalığa sahip kedi ve sincapları ısırarak enfekte olmakta ve etkeni daha sonra insanlara aktarmaktadır (8). Anamnezde, bruselloz açısından kontamine süt ürünlerinin tüketimi ya da



hayvanların doğumu esnasında riskli kişilerin çıplak elle teması önem taşımaktadır. Her iki hastalık için de riskli grup kırsal kesimde yaşayanlar, doğaseverler ve endemik bölgelere seyahat edenlerdir. Riskli meslekler olarak da çiftçi, kasap, avcı ve aşçılık sayılmaktadır (9).

İmmün yanıtın normal işleyişinde bakterilerin vücuda girmeleri sonrası kompleman yoluyla opsonizasyonu; nötrofil, makrofaj ya da dentritik hücrelerce fagosite edilmesi ve lizozom ile kompleks oluşturarak öldürülmeleri beklenir. Ancak, her iki etken de reaktif oksijen metabolitlerini baskılayarak hayatta kalmakta ve üreme yeteneklerini sürdürebilmektedir. Enfekte olan makrofajlar en yakın lenfatiklere ve oradan da kronik granülomatöz kazeifikasyon nekrozu ya da tekrarlayan apse formasyonu oluşturacakları retikuloendotelial sisteme yerleşirler(10). Tularemidde inkübasyon süresi 2-10 gün arasında iken bu süre bruselloz için 14-21 gündür. Kliniklerine bakıldığında; tularemidde üşüme ve titremeye yükselen akut başlangıçlı bir ateş şekli görülür. Brusellozda ise geceleri yoğun terlemenin eşlik edebildiği dalgalı form ya da nedeni bilinmeyen ateş ön planda olabilir. Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı, artralji, miyalji, karın ağrısı ve ishal gibi genel semptomlar her ikisinde de gözlenebilmekle birlikte akut tonsillit ve lenfadenopati kliniği tularemi lehine; kilo kaybı, bel ya da kalça bölgelerinde ağrı ise bruselloz lehine değerlendirilmelidir.

Bu makalede; bir çok bilimsel çalışma sonrası şekillenen ve yukarıda sıralanan bilgilere sahip her iki hastalığın ilginç olan tarihsel yolculukları anlatılmaya çalışılmıştır.

#### Bruselloz Tarihi :

Milattan önce (MÖ) 10.000 yıllarında tarım toplumuna geçiş yapan insanoğlu, bin yıl sonrasında koyunu ve MÖ 6.000 yıllarında da sığırı evcilleştirmeyi başarmıştır (11). Zamanla kurulan sıkı temas ve süt kullanımı ile brusella bakterisinin hayvanlardan insanlara geçmiş olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu konudaki en eski buluntular, günümüzden 2500 yıl öncesinin İtalya'sına dayanmaktadır (12). Efsaneye göre; Yunan mitolojisinde Zeus'un oğlu olan yarı tanrı Herakles (Romalılarca 'Herkül' ismi ile anılır), bir dönem Miken Kralı Eurystheus'un hizmetine girmiş ve her denileni yerine getirmekle zorunlu kılınmıştır (Şekil 1-1). Herkül, kaynaklarda 'Herakles'in 12 görevi' şeklinde belirtilen vazifelerini yerine getirirken ateşlenmiş midir bilinmez ama yaban domuzu, geyik, aslan, köpek, at, deniz

canavarı ve boğalar ile sıkça temas kurmuştur. Onuncu görevinde, Akdeniz'e yol alarak o çağda dünyanın sonu olarak kabul edilen Cebelitarık Boğazı'na yakın bir adaya gitmesi ve orada bulunan bir Titan'ın sığırlarını Atina'ya getirmesi istenmiştir. Zorlu mücadele sonrası sığırları alan Herkül, İtalya'da konaklamış ve ardından Atina'ya geri dönebilmeyi başarmıştır (Şekil 1-2). İlerleyen dönemlerde insanlar bu konaklama alanına bir yerleşke kurmuştur. Zaman içinde deniz kıyısı tatil kasabasına dönüşen bu yere, Romalılar Herkül'e ithafen 'Herculaneum' ismini vermişlerdir (Şekil 1-3). Herculaneum, Milattan sonra 79 yılında meydana gelen yanardağ patlaması sonucu lav ve kül tabakasının 30 metre altında kalmıştır. Bu durum bir çeşit izolasyon sağlamış ve bir çok mimari yapı, iskelet ve organik madde bozulmadan günümüze kadar ulaşmayı başarabilmiştir. Kaynaklardan öğrenildiğine göre; Roma kültüründe koyun ve keçinin sağılması sonrası elde edilen süt hemen tüketilmekte veya yoğurt yada peynir yapımı için mayalanmaktaydı (Şekil 1-4). Tatlılarda da favori kullanım alanı bulan süt, özellikle yeni yavrulmuş koyunun ilk defa sağılması sonrası değerli misafirlere ikram için de kullanılmaktaydı. Herculaneum'daki buluntularda; elektron mikroskobu vasıtası ile peynir içinde yerleşmiş olan Brusella Melitensis mikrobu izole edilebilmiştir. Ayrıca, insan vertebralarında bruselloza bağlı spesifik hasarlar gözlenmiştir. İzleyen dönemde, Hipokrat da Tasso adasındaki hekimliği esnasında bruselloz ile uyumlu ateşli vakalardan bahsetmiştir.



Şekil 1.

Çağımıza yaklaştığımızda, 1853 yılında Kırım Savaşı'nın başladığını görmekteyiz. Bir tarafta Osmanlı İmparatorluğu ve ona destek veren İngilizler ile Fransızlar, diğer tarafta ise

Rus İmparatorluğu bulunmaktaydı. İngiliz birliklerinde hastalanan askerler, ilk olarak askeri üssün konuşlandırıldığı Malta'daki hastanede tedavi altına alınmaktaydı. Malta ifadesinin Yunanca 'Meli (Bal)' kelimesinden türediği tahmin edilmektedir. Muhtemelen, endemik arıların ürettiği bal yüzünden Yunan halkının bu adaya 'Melite' ismini verdiği düşünülmektedir. O dönemde, askerler arasında sıtmaya benzeyen ve akşamları 41° C'yi bulup, sabahları normale dönen ateş yüksekliğinin ön planda olduğu ölümcül vakalar gözlenmekteydi. J.A.Marston, İngiliz ordusunda görevli bir askeri hekimdi ve kısa zamanda hastalananlar arasında yerini aldı (Şekil 2-1). 1860 yılında yaşadığı haftalarca süren ateş yüksekliği, kilo kaybı, gastrointestinal şikayetler, kas ve eklem ağrılarını anlatan bir makale yayınladı ve tarihteki ilk Malta Humması vakası olarak kayıtlara geçti. 1855 yılında doğan İskoçyalı David Bruce, 1881 yılında tıp fakültesinden mezun olduktan sonra orduya katıldı ve başarılarıyla kısa zamanda yüzbaşı rütbesiyle cerrah oldu (Şekil 2-2). Aynı zamanda mikrobiyoloji ile de uğraşan Bruce, nedeni tam olarak açıklanamayan ateşli ve ölümlü vakalarda artış gelişmesi üzerine 1884 yılında Malta'ya tayin edildi. 1887 yılına gelindiğinde Bruce, nihayet ölen askerlerin dalak, karaciğer ve böbreklerinde 'Micrococcus' olarak adlandırdığı patojeni saptayıp üretmeyi başarabildi (13). Malta humması etkeninin bu ajan olduğundan emin olmak için, kültürde ürettiği patojenleri 7 maymuna enjekte etti. Sonuçta dört tanesinin öldüğünü ve geriye kalanlarda da dalgali ateşin geliştiğini gözlemledi. Ölen maymunlara yaptığı otopsi sonrasında, aldığı dokularda da aynı etkeni üretebilmeyi başardı. Ardından, bulgularını Paris'teki Pasteur İnstitute ile paylaştı ve etkeni Malta adasına ithafen 'Micrococcus melitensis' olarak isimlendirdi. 1897'de ise, Danimarkalı veteriner hekim olan Bernhard Bang, Basillus abortus ismini verdiği ve sığırlarda abortus ile ölüme yol açan etkeni saptadı. Klinik tablo o dönem için "Bang ateşi" olarak açıklandı (Şekil 2-3). İngiliz patolog Wright da aglütinasyon testini o yıllarda tanımlamıştır (Şekil 2-4).

Malta kültürü incelendiğinde de; satıcıların keçi sütünü evlerin kapıları önünde eş zamanlı sağarak müşterilerine sundukları ve alınan sütün çiğ şekilde tüketildiği görülmektedir. Şekil 2-5, David Bruce'un kendi makinesinden o dönemlerdeki ticareti anlatan bir fotoğrafıdır. Konu ile ilgili bilim adamları ilk Akdeniz humması konferansını bu adada düzenleme kararı alıp

bunu 1905 yılında gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2-6) (14). Şekil 2-6'da ayakta duran soldan birinci kişi olan Malta'lı hekim Zammit, daha sonra keçi kanından etkeni izole etmeyi başaran ilk kişi olacaktır. Her iki bilim insanı yaptıkları ortak çalışmalarla; hastalığın adadaki lokalizasyonlarını ve epidemiyolojik verilerini incelediler (13). Örneğin; bu analizler sonucu hastalığın subaylarda erlere göre daha sık gözlemlendiği ortaya çıkmıştır. Zamanla, keçi sütünün öneminin anlaşılmasıyla, subaylardaki bu yüksek insidansın da daha yoğun süt tüketimine bağlı olabileceği üzerinde durulmuştur.

İlerleyen yıllarla birlikte Bang ateşi etkeninin aslında Micrococcus Melitensis'in diğer bir türü olduğu anlaşılmış ve isimlendirme 'Brusella abortus' olarak değiştirilmiştir. 1914 yılına gelindiğinde domuz ve ineklerde de benzer etkenin saptandığı bildirilmiştir. 4 yıl sonra Amerikalı bakteriyolog Alice Evans yaptığı çalışmalar sonucu aslında tüm patojenlerin aynı etken olduğunu belirtmiştir (Şekil 2-7). Kayıtlarda modern hemşireliğin kurucusu kabul edilen Florence Nightingale'in Kırım Savaşı yıllarında İstanbul'da bulunduğu dönemde büyük ihtimale bruselloza yakalanmış olabileceği bilgisi geçmektedir (14). Ülkemize döndüğümüzde brusellozun ilk defa 1905 yılında Mehmet Sabit Akalın ve Hüsametdin Kural (Şekil 2-8) tarafından Kuleli Askeri Hastanesinde tespit edildiğini görmekteyiz (14). Abdulkadir Noyan da sonrasında bildirimlerde bulunmuştur. Hayvan kayıtları tarandığında ise; sığırdan ilk izolasyonun 1931 yılında Zühtü Berke, koyundan ilk izolasyonun ise Aktan ve Köylüoğlu tarafından 1944 yılında Bandırma Merinos çiftliğinden yapıldığı anlaşılmaktadır.



Şekil 2.

#### Tularemi Tarihi :

MÖ 1300 yıllarında Hititliler, Batı Anadolu uygarlığı olan Arzavallılar ile olan mücadelelerinde düşman gemilerinin rotası üzerine yanında hasta hayvan bulunan kadınları konuşlandırıp, geminin içine almalarını ve hastalık

bulaştırmayı umut ediyorlardı (15). Ayrıca, kara ambargosu uygulanan düşman kalesinin içinde yiyecek sıkıntısı çeken insanlara, duvar önlerine hasta evcil hayvanları bırakarak tuzak kurmaya çalışıyorlardı. Bu ve benzeri birkaç olay incelendiğinde; veba benzeri hastalığın salgın karakteristiği, vektör dağılımı ve yayılma hızı gibi özelliklerinden yola çıkarak biyolojik savaş aracı olarak bahsettiğimiz bu tarihi etkenin Tularemi olduğu kanaatine varılmıştır (15). Hastalık kayıtlarına baktığımızda; 1837 yılında Japon hekim Homma Soken'in, tipik tularemi kliniğine benzeyen ve tavşan eti yemesi sonrası ateş yüksekliği, lenfadenopati gelişen bir vakayı tanımladığını görmekteyiz. 1890 yılında Norveçli Horne, yaban sıçanlarında hastalık yapan bir bakteri saptamış ancak literatürle kayıt altına almamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ilk vaka 1907 yılında Arizona'da yine tavşanla ilişkili olarak yapılmıştır. Bildirimi yapılan ilk kesin vaka ise Charles Chapin (Şekil 3-1) ve George McCoy (Şekil 3-2) tarafından tanımlanmıştır. Kemiricilerdeki veba benzeri hastalık üzerine yaptıkları bu çalışmada, Kaliforniya'nın Tulare bölgesinde göl çevresindeki sınırlardan etkeni izole etmeleri ile sağlanmıştır (Şekil 3-3). Patojen o dönem için 'Bacterium tularense' olarak isimlendirilmiştir. Tulare kelimesi, Aztekçe sazlık anlamına gelen 'Tule' sözcüğünden köken almaktadır (16). İzleyen dönemde kemirgenlerle ilintili vaka bildirimleri de olmuştur.

1920'li yıllarda ise Dr. Edward Francis, geyik sineği ateşi olarak kabul edilen hastaların kanlarında yoğun bir şekilde tularemi etkeni saptadığını bildirdi (Şekil 3-4). Dr. Ohara da 1924 yılında Japonya'dan, tavşan derisi yüzülmesi sonrası ateşli bir sistemik hastalık gelişen vakayı yayınladı (Şekil 3-5). Bu durumu 'Ohara Hastalığı' ya da 'Yato-byo' hastalığı olarak isimlendirdi. Aslında, Tularemi ile ilgili ilk gönüllü çalışmanın da ölü tavşan kalbinden aldığı kanı eşinin koluna sürerek, o bölgede ülseroglandüler tularemi gelişimini gözlemesiyle Ohara tarafından yapıldığını söyleyebiliriz. Dr. Francis, zamanla tüm bu hastalıkları ve olguları derleyerek aslında hepsinde suçlu patojenin aynı etken olduğunu ortaya çıkardı. Ortak klinik isim olarak da 'Tularemi' adının kabul edilmesini sağladı. 1924 yılında Parker, Spenser ve Francis hastalığın keneden geçebildiğini de açıkladılar. 1950'li yıllara doğru bakteri, floresan antikorlu boyama imkanı sağlayan teknolojik gelişmelerle taksonomi olarak 'Pasteurella Tularense' şeklinde sınıflandı. Ancak; 1959 yılında tularemi hastalığındaki katkıları ve öncü fikirleri

düşünülerek Dr. Francis onuruna genus ismi 'Francisella tularense' olarak değiştirilmiştir.

Sonraki dönemlerde, kolay bir şekilde az sayıda bakteri ile bulaş sağlayabilmesi ve potansiyel öldürücü etkileri nedeniyle biyolojik savaş silahı olarak kullanıldığı görülmektedir. İlk etik dışı insan uygulamaları Japonya tarafından Manchurya bölgesinde 1932 yılından 2. Dünya Savaşı'nın bitimine kadar birçok mahkum üzerinde yapılmıştır (17). İzleyen yıllarda savaş esnasında kasıtlı kötüye kullanımı saptanmasa da, salgınlar kaydedilmiştir. Bu durum; işlenmeyen ve adeta izole şekilde kalan tarım alanlarının şartlarındaki değişikliklere, kemirici popülasyonundaki artışa ve tahmin edileceği üzere savaş esnasındaki sanitasyon koşullarındaki geriliğine bağlanmıştır. Örneğin, 2. Dünya Savaşı esnasında Almanların Ruslara saldırdıkları dönemde 100.000 kişinin bu hastalıktan etkilendiği belirtilmektedir. Yakın dönemde, 1999-2002 yıllarında Kosova'da yaşanan savaşta da Tularemi salgını gerçekleştiği rapor edilmiştir.



Şekil 3.

Türkiye'de zaman içinde endemik hale dönüşen Tulareminin bulaş yolu çoğunlukla su ile alakalıdır. 1936 yılında Lüleburgaz'da ortaya çıkan ilk salgın da muhtemelen su kaynaklıdır. Bu salgındaki klinik değerlendirme, bakteriyolojik ve serolojik çalışmaları Dr. Hüsamettin Kural'ın öğrencisi olan Dr. Kemal Hüseyin Plevnelioğlu gerçekleştirmiştir (Şekil 3-6) (18). Ülkemizde 2005 yılına kadar toplam 1000'den fazla olgu bildirimleri yapılmıştır (19). Ancak, Sağlık Bakanlığı bu tarihten sonra Tularemiyi bir çeşit halk sağlığı sorunu olarak algılamış ve bildirim zorunlu hastalıklar listesine eklemiştir. Bu sayede son 13 yıl içinde



Sağlık Bakanlığı istatistik verilerine göre yaklaşık 7000 yeni vaka bildirimini olduğunu gözlemlemekteyiz.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\*

#### KAYNAKLAR

1. Izgur M, Doganay M. Zoonoses, Bilimsel Medical Bookstore, Doganay M, Altıntaş N editor, Ankara, Turkey 2009; pages 21-32
2. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis, *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 91-99
3. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabas U. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients, *Medecine et maladies infectieuses*; 32 (9), 485-493
4. Tarnvik A. WHO Guidelines on Tularaemia. Umea University, Umea, Sweden; 2007
5. Guven T. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features, *Clin Infect Dis*. 2013; May;56(10):1407
6. Kandemir O. Brucellosis, *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2015; 8(2)
7. Pechous RD, McCarthy TR, Zahrt TC. Working toward the Future: Insights into *Francisella tularensis* Pathogenesis and Vaccine Development, *Microbiology and molecular Biology Reviews* 2009; Dec., 684-711
8. İnci A, Yazar S, Tuncbilek A, Vatansever Z. Vectors and Vector-Borne Diseases in Turkey, *Ankara Univ Vet Fak Derg* 2013; 60, 281-296
9. Oncel S. Brucella infections, Assessment and Management, *Kocaeli University Health Sciences Journal* 2016; September, Volume 2, Number 3
10. Mariana N. Xavier, Tatiane A. Paixao, Andreas B. den Hartigh, Renee M. Tsois and Renato L. Santos. Pathogenesis of *Brucella* spp. *The Open Veterinary Science Journal* 2010; 4, 109-118
11. Swimme BT, Tucker ME. Journey of the Universe, Mayakitap: 113, İnceleme: 27 1. Baskı, İstanbul Ocak 2016; pages 143-144
12. Capasso L. Bacteria in Two-millennia-old Cheese, and Related Epizoonoses in Roman Populations, Bacteria in Two-millennia-old Cheese, and Related Epizoonoses in Roman Populations, *Journal of Infection* 2002; Volume 45, Issue 2
13. Vassallo MDJ. The Corps Disease: Brucellosis and Its Historical Association with the Royal Army Medical Corps, *J R Army Med Corps* 1992; 138: 140-150
14. Akpınar O. Historical perspective of brucellosis: a microbiological and epidemiological overview, *Le Infezioni in Medicina* 2016; N. 1, 77-86
15. Trevisanato SI. The 'Hittite plague', an epidemic of tularemia and the first record of biological warfare, *Medical Hypotheses*

2007; 69, 1371-1374

16. Petersen J, Schriefer M. Tularemia: emergence/re-emergence, *Vet. Res* 2005. 36 455-467
17. Dennis DT, Inglesby TV. Tularemia as a Biological Weapon Medical and Public Health Management, *JAMA* 2001; Vol 285, No. 21
18. Eraksoy H. Türkiye'de Su Kaynaklı Tularemi Salgınları. *Klinik Dergisi* 2013; 26: 83-83
19. Akalın H. Türkiye'de Tularemi Salgınları. *Klinik Gelişim Dergisi* 2010; Cilt: 23 / No:3 .