



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR
Editor-in- Chief
Prof. Dr. Nurten AKSOY

TEKNİK EDİTÖR
Technical Editor
Doç. Dr. Mehmet Vural

YARDIMCI EDİTÖRLER
Associate Editors

Doç. Dr. Ali YILDIZ
Doç. Dr. Fuat DİLMEÇ
Doç. Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU

YAYIN KURULU
Editorial Board

Doç. Dr. Turgay ULAŞ
Yrd. Doç. Dr. Harun AYDOĞAN
Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN

Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac
Yılda üç kez yayınlanır/Published three times a year



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi - HARRAN UNIV TIP FAK DERG
Journal of Harran University Medical Faculty - J HARRAN UNIV MED FAC

e-ISSN 1309-4025

<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>

SAHİBİ / Owner

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
DEKAN / Dean
Prof. Dr. Tefvik SABUNCU

EDİTÖR / Editor-in- Chief

Prof. Dr. Nurten AKSOY

Teknik Editör / Technical Editor

Doç. Dr. Mehmet Vural

YARDIMCI EDİTÖRLER / Associate Editors

Doç. Dr. Ali YILDIZ
Doç. Dr. Fuat DİLMEÇ
Doç. Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU

YAYIN KURULU / Editorial Board

Doç. Dr. Turgay ULAŞ
Yrd. Doç. Dr. Harun AYDOĞAN
Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ/CONTACT

Prof. Dr. Nurten AKSOY

Harran Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı, Şanlıurfa
Tel: 0.414. 318 30 31
Fax: 0.414. 318 31 92
E-mail: tipdergisi@harran.edu.tr

DANIŞMA KURULU / Advisory Board

Prof. Dr. Süleyman Salih Zoroğlu - İstanbul
Prof. Dr. Haluk Savaş - Gaziantep
Prof. Dr. Hamdi Tutkun - İstanbul
Prof. Dr. Doğan Ünal - Ankara
Prof. Dr. Ercan Yeni - Şanlıurfa
Prof. Dr. Süleyman Ganıdağlı - Gaziantep
Prof. Dr. İsmail Katı - Van
Prof. Dr. Ömer Faruk Akıncı - İstanbul
Prof. Dr. Ömer Akyol - Ankara
Prof. Dr. Mikat Bozer - Ankara
Prof. Dr. Bünyamin Dikici - Düzce
Prof. Dr. Mehmet Yazıcı - Bolu
Prof. Dr. Yüksel Altıntaş - İstanbul
Prof. Dr. Murat Tuzcu - Abd.
Prof. Dr. Kadir Altundağ - Ankara
Prof. Dr. Salih Hoşoğlu - Diyarbakır
Prof. Dr. Abdurrahman Kadayıfçı - Gaziantep
Prof. Dr. Cahit Bağcı - Gaziantep
Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi - İzmir
Prof. Dr. Vedat Davutoğlu - İzmir
Prof. Dr. Celalettin Camcı - Gaziantep
Prof. Dr. Celalettin Usalan - Gaziantep
Prof. Dr. Orhan Ayyıldız - Dicle
Prof. Dr. Mustafa Ulukanlıgil - Ankara
Prof. Dr. Mustafa Karaoğlanoğlu - Ankara
Prof. Dr. Mehmet Bayraktar - Şanlıurfa
Prof. Dr. Medaim Yanık - İstanbul
Prof. Dr. Salih Gürel - İstanbul
Prof. Dr. Yılmaz Aksoy - Erzurum
Prof. Dr. Mehdi Eker - Konya
Prof. Dr. Hülya Erbagcı - Gaziantep
Prof. Dr. Hüseyin Vural - Isparta

Prof. Dr. İbrahim Sarı - Gaziantep
Prof. Dr. Kubilay Varlı - Ankara
Prof. Dr. M. Yaşar Özkul - İzmir
Prof. Dr. Mehmet Tarakçıoğlu - Gaziantep
Prof. Dr. Murat Tuncer - Ankara
Prof. Dr. Mustafa Şahin - Konya
Prof. Dr. Necati Örmeci - Ankara
Prof. Dr. Necdet Şükrü Altun - Ankara
Prof. Dr. Necmettin Sökücü - İstanbul
Prof. Dr. Nezih Kök - Erzurum
Prof. Dr. Nurten Aksoy - Şanlıurfa
Prof. Dr. Osman Abbasoğlu - Ankara
Prof. Dr. Osman Nuri Dilek Sakarya
Prof. Dr. Salih Zeki Zilan - Şanlıurfa
Prof. Dr. Sevim Söker Çakmak - Şanlıurfa
Prof. Dr. Mustafa Deniz - Şanlıurfa
Prof. Dr. Recep Demirbağ - Şanlıurfa
Prof. Dr. İbrahim Halil Güllü - Ankara
Prof. Dr. Sami Taşcı - Şanlıurfa
Prof. Dr. Şükrü Özer - Konya
Prof. Dr. Taner Ziylan - Konya
Prof. Dr. Tahir Kurtuluş Yoldaş - Şanlıurfa
Prof. Dr. Tefvik Sabuncu - Şanlıurfa
Prof. Dr. Uğur E. Işık - Şanlıurfa
Prof. Dr. Ulus Salih Akarca - İzmir
Prof. Dr. Yahya Sağlıker - Adana
Prof. Dr. Yusuf Bayraktar - Ankara
Prof. Dr. Merih Mutlu - Trabzon
Prof. Dr. Mehmet Aksoy - Gaziantep
Prof. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu - K. Maraş
Prof. Dr. Cemal Tuncer - K. Maraş
Prof. Dr. Mustafa Yılmaz - Adıyaman

Prof. Dr. Aslıhan Avcı - Ankara
Prof. Dr. Yunus Söylet - İstanbul
Prof. Dr. Nil Sarı - İstanbul
Prof. Dr. Adnan Abacı - Ankara
Prof. Dr. Hüseyin Özdemir - Çanakkale
Prof. Dr. Recep Öztürk - Ankara
Prof. Dr. Hasan Erkan - Denizli
Prof. Dr. Fahrettin Keleştimur - Kayseri
Prof. Dr. Sadık Söğüt - İstanbul
Prof. Dr. Hamit Okur - İstanbul
Prof. Dr. Ali Mert - İstanbul
Prof. Dr. Necati Yenice - Şanlıurfa
Prof. Dr. Ahmet Rasim Küçükusta - İstanbul
Prof. Dr. Ziya Karakılıç - Şanlıurfa
Prof. Dr. Halit Oğuz - Şanlıurfa
Prof. Dr. Hakkı Göksel - Konya
Prof. Dr. Abdurrahim Koçyiğit - İstanbul
Prof. Dr. Abdurrahman Şenyiğit - Diyarbakır
Prof. Dr. Ahmet Koç - İstanbul
Prof. Dr. Ahmet Satıcı - Şanlıurfa
Prof. Dr. Akın İşcan - İstanbul
Prof. Dr. Ali Akyüz - İstanbul
Prof. Dr. Ali Uzunköy - Şanlıurfa
Prof. Dr. Ayşegül Erdemir - Bursa
Prof. Dr. Berati Hasanreisioğlu - Ankara
Prof. Dr. Celalettin Keleş - Diyarbakır
Prof. Dr. Cemil Sert - Şanlıurfa
Prof. Dr. Ercan Tuncel - Bursa
Prof. Dr. Erdoğan M. Sözüer - Kayseri
Prof. Dr. Fatih Akçay - Erzurum
Prof. Dr. İbrahim Can Kürkçüoğlu - Şanlıurfa
Prof. Dr. Mustafa Zerin - Şanlıurfa

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) yayınlanan "çift hakemli" dergidir.
Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December), peer-reviewed journal.

"Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi"nin içeriği güncel olarak aşağıdaki kuruluşlar tarafından taranmaktadır; Google Scholar, Open-J-Gate, Scirus, Medical-Journals, Elektronische Zeitschriftenbibliothek, Researchgate, JournalSeek, Türkiye Atf Dizini, Index Copernicus, Socholar.

The content of the "Journal of Harran University Medical Faculty" is currently indexed by; Google Scholar, Open-J-Gate, Scirus, Medical-Journals, Elektronische Zeitschriftenbibliothek, Researchgate, JournalSeek, Türkiye Atf Dizini, Index Copernicus and Socholar.

TASARIM

Neytullah ALTUNDAĞ

0543 879 90 18

Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlanırken aşağıdaki açıklamaları lütfen bütünüyle okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar. Ayrıca daha önce yayınlanmış makale ve deneysel çalışmalarla ilgili okuyucu soru ve katkıları kısaca yayınlanır.

Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi 4 ayda bir, yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilen yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirmek kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve her türlü ekler (fotoğraf, tablo, şekil ve disket vb.) iade edilmeyecektir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması Yayın Kurulu'nun insiyatifindedir.

YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafilerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.

Tüm yazılar:

1. Başlık sayfası,
2. Türkçe özet,
3. İngilizce özet,
4. Makale kısmı,
5. Kaynaklar,
6. Tablolar,
7. Şekiller ve resimler,
8. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 40'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Limitler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Olgu bildirileri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemelidir. Teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü

sunumları 2 sayfayı geçmemelidir.

Tip	Kelime limiti	Özet kelime limiti	Tablo ve şekil sayısı limiti	Referans limiti
Orijinal makale	4000*	400	10	40
Vaka sunumu	2000*	200	2	10
Editöre mektup	500		2	5
Görüntü sunumları	300		2	3
Derleme**	-	-	-	-

* özet, referanslar, tablo, şekil ve altyazılar hariç

**herhangi bir limit uygulanmamaktadır

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Başlık Sayfası

Yazının başlığı araştırma yazılarında 100 karakteri (harf), olgu sunumlarında 80 karakteri geçmemelidir. Başlık hem İngilizce hem de Türkçe olarak yazılmalıdır. Yazıda çalışmaya katkısı olan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalı, Yazar sayısı, multidisipliner çalışmalar dışında, araştırma ve inceleme yazılarında ve derlemelerde 8'i , olgu sunumlarında 6'yı, editöre mektuplarda, görüntü sunumlarında 2'yi geçmemelidir. Yazıların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adresi yazılmalıdır. Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl olarak) belirtilmelidir. Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

Özetler

Ayrı bir sayfa olarak verilmelidir. İngilizce özetin başında İngilizce başlık bulunmalıdır. Türkçe özetlerde başlık kullanılmamalıdır. Araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir. Özetler, Türkçe araştırma yazılarında Amaç, Materyal ve metod, Bulgular, Sonuç; İngilizce araştırma yazılarında Background, Methods, Results, Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır. Olgu sunumları yazılarında bu bölümlere gerek yoktur. Araştırma ve inceleme yazılarında özetlerden sonra Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler verilmelidir. Anahtar kelime sayısı 5'i geçmemelidir. Anahtar Kelimelerin İngilizcesi Index Medicus'daki Medical Subjects Headings'e uygun olmalı, Türkçe Anahtar kelimeler ise Türkiye Bilim Terimleri'nden (<http://www.bilimterimleri.com>) seçilmelidir. Özetlerde kısaltma olmamalıdır.

Makale

Yazı Giriş, Materyal ve metod, Bulgular ve Tartışma bölümlerinden oluşur.

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

Materyal ve metod: Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde () içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin içerisindeki tüm ölçüm birimleri uluslararası standartlara uygun biçimde verilmelidir.

Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına ",", ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına "-" konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır.

Dergiler için

1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nazif delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.

2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Kitaplar için

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD. Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319-29.

Kitaptan Bölüm İçin

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635-1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneck E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açılımları yazılmalıdır. Örnekler: PS: pulmoner stenoz, VSD: ventriküler septal defekt. Tablolar yazı içindeki bilgilerin tekrarı olmamalıdır. Tablo içerisindeki çizgiler enlemesine ve boylamasına olmamalı, yalnız üst ve altında düz çizgiler olmalıdır.

Şekil ve Resimler

Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makaleden ayrı bir şekilde makale gönderimi esnasında elektronik olarak JPEG formatında gönderilmelidir. Makale içerisinde geçen resimler kabul edilmeyecektir. Renkli resimlerin basımı ancak yazarın basım ücretini kabul etmesi ve bu ücreti ödemesi halinde mümkün olacaktır. Aksi takdirde resim siyah-beyaz olarak basılır. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise, kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır.

Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddelendirerek bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>) yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

Yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bununla ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesinin sunulması zorunludur.

SON KONTROL

- 1.Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
 2. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
 3. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
 4. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
 - 5.Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.
- Kılavuzun en güncel versiyonuna www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Instructions to Authors

The journal is a scientific publication of Harran University Faculty of Medicine. Please entirely read the instructions discussed below before submitting your manuscript to the journal. The Journal of Harran University Medical Faculty publishes original articles on clinical or experimental work, case histories reporting unusual syndromes or diseases, technical and educative reviews, recent advancement of knowledge of the medical sciences with original images, questionnaires of defining disease, and letters to the editor.

Final recommendation for publication is made by the editorial board and at least two independent reviewers. The copyrights of articles accepted for publication is belonged to journal. This is determined by the assignment of copyright statement, signed by all authors. The journal is published three times in a year. The language of the journal is Turkish and/or English. Manuscripts submitted to the journal should not be published before or not under consideration elsewhere (in the case of previous oral or poster presentation of the paper at scientific meetings author should inform the journal). The full responsibility of the articles (ethic, scientific, legal, etc.) published in the journal belong to the authors. If the article is rejected, the manuscript and any related supplements (photographs, tables, figures, diskette etc.) will not be returned. If the paper is not prepared in conformity with the writing instructions, decision for its evaluation will be made by the members of the editorial board.

WRITING INSTRUCTIONS

Submitted manuscripts should be prepared using Microsoft Word program. All manuscripts, figures and pictures must be submitted electronically. Authors should ensure that (apart from the title page) the manuscript should contain no clues about the identity of authors and institution where the study was performed.

All papers should be arranged on the basis of following sequence:

1. Title page,
2. Turkish abstract,
3. English abstract,
4. Text of the article,
5. References,
6. Table(s),
7. Figure(s) and illustration(s),
8. Figure legend(s).

In the original articles number of words should not exceed 4000 (except abstract, references, tables, figures and legends) for the text of article and 400 for the abstract. Upper limit for reference number is 40, and this limit is 10 for tables and figures. Limits are summarized in the table below. Case reports should be composed of Turkish title, English title, Turkish and English abstracts, introduction, case report, discussion and references. The number of typewritten pages should not exceed 8 in case reports. Advancements in technical and medical topics and questionnaires of original issues should not exceed 2 typewritten pages

* except abstract, table, figure and legends

**no limitation

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the article should not exceed 100 characters in original articles and 80

Type	Word limit	Abstract word limit	Tables and figures limit	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*	200	2	10
Letter to editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review**	-	-	-	-

characters in case reports. Title should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Apart from multidisciplinary studies, number of authors should not be more than 8 in original articles, 6 in case reports, 2 in letters to editor. Subsequently, address of the institution where the study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e-mail should be written at the bottom of title page.

Abstracts

Abstracts should be given in separate sheets. English title should be used for English abstracts. No title is required for Turkish abstracts. The abstracts should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. The abstracts should be composed of "Amaç, Gereç-yöntem, Bulgular, Sonuç" in Turkish original articles, and of "Back-ground, Methods, Results, Conclusion" in English original articles. There is no requirement to these sections in case reports. Turkish and English key words should be listed at the bottom of the abstract page in original articles and should not be more than 5 words. In selecting key words, authors should strictly refer to the Medical Subject Headings (MeSH) list of the Index Medicus. Turkish key words should be selected from Turkish Science Term ((HYPERLINK "http://www.bilimterimleri.com/") The abbreviations should not be used in the abstract.

Text

Text is composed of Introduction, Materials and methods, Results and Discussion.

Introduction: The matter and purpose of the study is clearly defined.

Materials and methods: This should include the date and design of the study, the setting, type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the statistical analysis.

Results: Collected data and results of statistical analysis should be outlined in this section.

Discussion: The discussion section should include interpretation of study findings and results should be considered in the context of results in other trials reported in the literature.

All written content should be prepared in conformity with grammar and punctuation rules. Avoid abbreviations whenever possible; in case of necessary, it should be given in parentheses when they are first used. References, figures, tables and illustrations should be consecutively numbered in the order in which they have been cited in the text. All measurement units in the text should be used in accordance with international standards for units of measurement.

References

References should be given in a separate sheet with double spaced. References should be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned in the text using Arabic numerals (in parentheses). Reference number should be placed at the end of sentence before the period. If there are multiple references number use “,” between them and “-” should be inserted between digits when three or more consecutive references are used [e.g. (1,2), (1-3)]. Journal references should include the following information: year, volume, first and last pages of article. Book references should include only year and first and last pages of the article. Authors in the references should be cited with last names and first initials. Journal's title should be abbreviated in conformity with the Index Medicus system. References should be cited as per the examples below.

Journal references:

1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nafiz delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.

2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Book references:

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319-29.

Chapter in book references:

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635-1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

Tables

Tables should be printed on a separate sheet with

double spaced. Each table should contain a table number in the order in which they are first mentioned in the text and title that summarizes the whole table. All abbreviations used in the table should be alphabetically arranged and defined under the table (e.g., PS; pulmonary stenosis, VSD: ventricular septal defect). Tables should not duplicate information given in the text. Apart from upper and lower margins, vertical and horizontal rules should not be used in the tables.

Figures and Illustrations

Figures and illustrations should be named and numbered. Figures should be provided with a minimum of 300 dots per inch (dpi) in JPEG format and should be clear. Figures must be submitted online during manuscript submission. Figures embedded into article will not be accepted. If authors accept to charge extra cost, colored publication of the illustrations is possible; otherwise all illustrations will be published as black and white. All abbreviations used in the figures and illustrations should be alphabetically arranged and defined under the footnote. Technique and ratio of magnification for photomicrographs should be indicated.

The editorial board has the right to make any revisions on the manuscript unless such changes interfere with the scientific data presented.

ETHICAL CONSIDERATIONS

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

REVISION AFTER REFEREE REPORT

Authors should point by point reply the items on which revision is demanded via referee report to the reserved box in the online system (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>). Additionally they should do necessary changes in article and highlight them and submit online again.

FINAL CHECKING

1. All pages have been numbered beginning from first page of the text.
2. Assignment of copyright form has been properly filled and signed.
3. The abstract should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports.
4. The title has been separately written in Turkish and in English.
5. References is in conformity with the instructions.
6. All abbreviations used in tables, figures and illustrations have been defined.

The most up-to-date version of the guide in question is available at www.icmje.org.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

Bu form bütün yazarlar tarafından imzalanarak "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" ne (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>) makale gönderimi esnasında online olarak gönderilmelidir.

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını; gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,
2. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.
3. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.
4. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

Yazarın Adı Soyadı	İmza	Tarih
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

This statement should be signed and submitted online with the signs of all authors to the “Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi” (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>) during manuscript submission.

Article Title

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the “Journal of Harran University Medical Faculty” effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.
2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

Author Name Surname

Sign

Date

1.

2.

3.

4.

5.

6.



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Cilt 12, Sayı 2, 2015

İçindekiler / Index

Araştırma makalesi / Original Article

- 1- Brusellozda Brucellacapt (Immunocapture-agglutination) ve Rose Bengal testlerinin değerlendirilmesi
Assesment of Brucellacapt (Immunocapture-agglutination) and Rose Bengal tests in human brucellosis
Sayfa: 179-184
Erkan Yula, Turkan Toka Özer, Vicdan Köksaldı Motor, Erhan Yengil, Melek İnci, Hüseyin Aksoy, Çetin Kılıç
- 2-Glimepid ve Gliklazid Kullanan Diyabetik Hastalarda Metabolik Bulguların Değerlendirilmesi
Evaluation of Metabolic Findings in Diabetic Patients Using Glimepiride and Gliclazide
Sayfa: 185-192
Gülseren Oktay, Muhammet Oktay
- 3-1829 Apendektomi Materyalinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
The Retrospective Evaluation of 1829 Appendectomy Specimens
Sayfa: 193-199
Gül Türkçü, Ayşenur Keleş, Ulaş Alabalık, Berat Soylu, İbrahim İbiloğlu, Fatma Şule Dursun, Abdullah Oğuz, Hüseyin Büyükbayram
- 4- Düşük Serum Seruloplasmin Aktivitesi Aterosklerozun Göstergesi Olabilir: Kesitsel Bir Çalışma
Low Serum Ceruloplasmin Activity May Be An Indicator Of Atherosclerosis: A Cross Sectional Study
Sayfa: 200-205
Hatice Sezen, Emin Savik, Ahmet Kaymaz, Musluhittin Emre Erkus, İbrahim Halil Altıparmak, Abdullah Nurdağ, Abdusselam İlater, Nurten Aksoy
- 5- Ağır Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi
Assessment Of Mean Platelet Volume In Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea
Sayfa: 206-210
Zafer Hasan Ali Sak, Funda Yalçın, Ayşegül Öney Kurnaz, Mehmet Gencer, İrfan Eser, Şamil Günay
- 6- İntima-media kalınlığı, koroner kalsiyum skorlama ve koroner arter hastalığının ilişkisi
The relationship of intima-media thickness, coronary calcium score and coronary artery disease Evaluation of Effectiveness of the Late Term Sphincteroplasty Operation in Faecal Incontinence Cases that Growing After Vaginal Parturition
Sayfa: 211-219
Dilek Şen Dokumacı, Cansu Öztürk, Elif Ergün, Pınar Koşar
- 7- Akut ST Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü Hastalarında Magnezyum Tedavisi ve P Dalga Dispersiyonu
Magnesium Treatment and P wave Dispersion in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction
Sayfa: 220-229
Mehmet Baran Karataş, Barış Güngör, Ender Özgün Çakmak, Göktürk İpek, Tolga Onuk, İbrahim Halil Altıparmak, Kazım Serhan Özcan, Yiğit Çanga, Gündüz Durmuş, Osman Bolca
- 8-Herediter spastik paraparezi:Fenotipik heterojenite ve SPG11 lokusunun doğrulanması
Hereditary Spastic Paraparesis: Phenotypic Heterogeneity and Confirmation of the SPG11 Locus
Sayfa: 230-239
Zulfikar Arlier
- 9- Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi'nde Yatan Hastaların Akılcı İlaç Kullanımı İle İlgili Davranışlarının Değerlendirilmesi
Evaluation of the Attitudes of The Inpatients Related to Rational Drug Use in Gaziantep University Sahinbey Research and Practice Hospital
Sayfa: 240-254
Elif Oğuz, Belgin Alaşehirli, Abdullah Tuncay Demiryürek
- 10- Romatoid artrit'te kemik sintigrafisi bulguları, DAS28 skoru ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması
Bone scintigraphy, DAS 28 score and biochemical parameters in patients with Rheumatoid Arthritis
Sayfa: 255-260
Seyhan Karaçavuş, Mehmet Uçar, Mehmet Fatih Geçer, Özlem Balbaloğlu, Ömer Nas, Ümit Sarp
- 11- Kan Kültürlerinden İzole Edilen Maya Türlerinin Vitek 2 Sistemi ile Tanımlanması ve Antifungal Duyarlılıkları
Distribution and Antifungal Susceptibilities with VITEK 2 system of Yeast Isolated from Blood Cultures
Sayfa: 261-268
Fatma MUTLU SARIGÜZEL, Ayşe Nedret KOÇ, Selma KARAGÖZ
- 12-Geçici Görme Kaybı Olgularında Optik Koherens Tomografi İle Retina Sinir Lifi Ve Makülanın Değerlendirilmesi
Evaluation Of The Retinal Nerve Fiber Layer And Macular Thickness In Patients With Transient Monocular Blindness
Sayfa: 269-273
Tuğba Göncü, Halit Oğuz, Ali Akal, Sevim Çakmak, Fatih Mehmet Adıbelli, Özcan Kocatürk
- 13- Prematüre Retinopatisi Tarama ve Tedavi Sonuçları
Screening And Treatment Results Of Retinopathy Of Prematurity
Sayfa: 274-280
Anıl Hanedar, Tuğba Göncü, Fatih Mehmet Adıbelli, Alpay Çakmak, Halit Oğuz



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Cilt 12, Sayı 2, 2015

İçindekiler / Index

Olgu sunumu / Case Report

- 1- Altı Aylık Bir Çocukta Lumbosakral Herpes Zoster Enfeksiyonu
Lumbosacral Herpes Zoster Infection In A Six-Month-Old Infant
Sayfa: 281-283
Habip Almış, İbrahim Hakan Bucak, Mehmet Tekin, Çapan Konca, Mehmet Turgut
- 2- Systemic Lupus Erythematosus Developed Under The Brucellosis Therapy
Bruselloz Tedavisi Altında Gelişen Sistemik Lupus Eritematosus
Sayfa: 284-287
Meltem Vural, Cemal Bes, Kadriye Kart Yaşar, Deniz Yılmaz, Ferit Babaşov
- 3- Perikard kist: Olgu Sunumu
Pericardial Cyst: A Case Report
Sayfa: 288-291
Muharrem ÇAKMAK, Mehmet Nail KANDEMİR
- 4- Minör Tükürük Bezi Pleomorfik Adenomu: Olgu Sunumu
Minor Salivary Gland Pleomorphic Adenoma: A Case Report
Sayfa: 292-295
Dr. Oğuz Oğuzhan, Dr. Selman Sarıca, Dr. Yusuf Yıldırım, Dr. Mücahit Altınışik, Dr. İlhami Yıldırım, Dr. M. Akif Kılıç
- 5- Ebegümeçi: Çocukluk yaş grubunda ilk kez belirlenen üst gastrointestinal sistem kanaması nedeni olabilir mi?
Common Mallow: Can it be the first time determined cause of upper gastrointestinal bleeding in childhood?
Sayfa: 296-299
İbrahim Hakan Bucak, Habip Almış, Velat Çelik, Hasan Öğünç Apaydın, Mehmet Turgut
- 6- Primary plasma cell leukemia: evaluation of a rare disease
Primer Plazma Hücreli Lösemi: Nadir Bir Hastalığın Değerlendirilmesi
Sayfa: 300-302
Fatma MUTLU SARIGUZEL, Bilal AYGUN, Cigdem KARAKUKCU, Vedat ARSAV, Derya KOCER, Ahmet GODEKMERDAN
- 7- Bruselloza Bağlı Bir Septik Artrit Olgusu
A Case Of Septic Arthritis Due To Brucellosis
Sayfa: 303-305
Şehmuz Kaya, Şafak Kaya, Habibe Çolak, Remzi Toprak, Tülün Türközü
- 8- Hybrid approach in two cases with hypoplastic left heart syndrome
Hibrid yaklaşımı uygulanan hipoplastik sol kalp sendromlu iki olgu
Sayfa: 306-310
Savas Demirpençe, Baris Guven, Ali Yıldırım, Emin Alp Alayunt, Vedide Tavli

Derleme

- 1- Laparoskopik Ürolojik Cerrahinin Güncel Literatür Eşliğinde Gastrointestinal Komplikasyonları
Gastrointestinal Complications Of Laparoscopic Urologic Surgery In View Of The Current Literature
Sayfa: 311-323
Yiğit Akın, Işıl Başara Akın, Mehmet Oğur Yılmaz, Mehmet Demir, Mehmet Gülüm, Halil Çiftçi, Harun Aydoğan, Ercan Yeni

Image Presentation / Görüntü Sunumu

- 1- Entübe Hastada Nazokomiyal Oral Miyasiz Olgusu
Nosocomial Oral Myiasis Case In Intubated Patient
Sayfa: 324-325
Hüseyin SERT, Mahmut Alp KARAHAN, Hasan Hüsnü YÜCE, Ahmet KÜÇÜK,

Letter to Editor

- 1- Nöroleptik Malign Sendromlu Hastada Elektrokonvulzif Tedavisinde Rokuronium ve Sugammadex Kombinasyonu
Rocuronium and Sugammadex Combination for Management of Electroconvulsive Therapy in a Patient with Neuroleptic Malignant Syndrome
Sayfa: 326-327
Şaban Yalçın, Harun Aydoğan, Ahmet Küçük, Hasan Hüsnü Yüce, Tekin Bilgiç, Mahmut Alp Karahan
- 2- Beyin Ölümü Tanısı ve Son Değişiklikler
Diagnosis of Brain Death And Recent changes
Sayfa: 328-331
Ahmet Küçük, Mahmut Alp Karahan

Brusellozda Brucellacapt (Immunocapture-agglutination) ve Rose Bengal testlerinin değerlendirilmesi*Assesment of Brucellacapt (Immunocapture-agglutination) and Rose Bengal tests in human brucellosis*

Erkan Yula¹, Turkan Toka Özer², Vicdan Köksaldı Motor³, Erhan Yengil¹, Melek İnci⁵,
Hüseyin Aksoy⁶, Çetin Kılınç⁵

¹ İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. İzmir, Türkiye

² Kızıltepe Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Mardin, Türkiye

³ Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Hatay, Türkiye

⁴ Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği A.D. Hatay, Türkiye

⁵ Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. Hatay, Türkiye 6 Mehmet Ali Paşa, Aile Sağlığı Merkezi, İzmit, Türkiye.

Yazışma Adresi

Dr. Erkan YULA

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. Hatay, Türkiye E-mail:
erkanyula@gmail.com

Tel: +90326 229 1000-3428

Fax: +90326 245 54 35

Geliş tarihi / Received: 19.04.2014

Kabul tarihi / Accepted: 03.10.2014

ÖZET

Amaç: Bruselloz, Gram negatif bir bakteri olan brucella türlerinin neden olduğu son derece bulaşıcı bir zoonotik hastalıktır. İnsan brusellozunun tanısında çok çeşitli serolojik testler kullanılmaktadır. Brusellozun serolojik tanısında sıklıkla tercih edilen yöntem olan tüp aglütinasyon testi, blokan antikor varlığını tespit edemediğinden yalancı negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Bu çalışmada farklı iki test olan Rose Bengal testi (RBT) ve immuncapture- aglütinasyon (Brucellacapt) testi sonuçlarının analiz edilmesi ve bu testlerin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Çalışmaya, Ağustos 2009 - Ağustos 2011 tarihleri arasında Kızıltepe Devlet Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli polikliniklerden gelen 220 hastadan alınan serum örneği dahil edilmiştir. Her bir hasta serumunda hem RBT (ADR Diagnostics, Medico Chemistry) hem de Brucellacapt (ADR Diagnostics, Medico Chemistry) testleri çalışılmıştır. Her iki test de üretici firmanın talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Brucellacapt testinde 1/160 serum titresi eşik değer olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubuna klinik bulgulara dayanarak bruselloz şüphesi olan 220 hasta dahil edilmiştir.

Bulgular: Serum örneklerin serolojik olarak incelenmesi ile her iki test 146 (%66,4) hastada negatif bulunurken, hem RBT hem de Brucellacapt testinin pozitif olduğu hasta sayısı ise 59 (%26,8) olarak bulunmuştur. Ek olarak sadece RBT testinin pozitif olduğu hasta sayısı 9 (%4,1), sadece Brucellacapt testinin pozitif olduğu hasta sayısı ise 6 (%2,7) olarak tespit edilmiştir. Toplamda RBT 68 hastada (%30,9), Brucellacapt testi ise 65 hastada (%29,5) pozitif olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bölgemizde brusellozun endemik bir problem olarak devam ettiği tespit edilmiştir.

RBT, bruselloz tanısında, tecrübeli eleman gerektirmeyen, yorumlanması kolay, maliyeti düşük ve teknik olarak da kolay uygulanabilir bir testdir. Brucellacapt testi de kolay ve pratik bir test olup bruselloz tanısında tamamlayıcı bir test olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Rose Bengal, Agglütinasyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: Brucellosis is extremely infectious zoonosis caused by the Gram-negative bacteria of the genus *Brucella*. Several serological tests have been used for the diagnosis of human brucellosis. Although standard tube agglutination test is the frequently preferred method for the serodiagnosis of brucellosis, it may cause false negative results due to its incompetence in detecting the blocking antibodies. In this study, analysis of the results obtained with two different tests which are Rose Bengal test (RBT) and immunocapture- agglutination test (Brucellacapt) for detection of *Brucella*-specific antibodies in an area of endemicity and evaluation of usefulness of these tests were aimed.

METHODS: A total of 220 sera from different groups of patients from various polyclinics were included the study between August 2009 and August 2011 dates. Rose Bengal test (ADR Diagnostics, Medico-Chemistry) and Brucellacapt (ADR Diagnostics, Medico-Chemistry) were performed for each serum sample. Both of the tests were performed according to manufacturer's recommendations. The threshold serum titre was accepted as 1/160 in Brucellacapt test. In this study, 220 patients with suspected brucellosis based on clinical findings were included.

RESULTS: As a result of Serological examination of the clinical samples both of the RBT and Brucellacapt tests were negative in 146 (66.4%) patients. Both of the RBT and Brucellacapt tests were positive in 59 (26.8%) patients. In addition, only RBT was positive in 9 (4.1%) patients and only Brucellacapt test was positive in 6 (2.7%) patients. Totally, RBT was positive in 68 patients (30.9%) and Brucellacapt test was positive in 65 patients (29.5%).

CONCLUSION: Brucellosis continues to be an endemic problem in our region. RBT is a very useful test for the diagnosis of human brucellosis and hasn't got technical difficulties since they didn't require skilled personnel and high-cost material and easy to interpret. Brucellacapt is also simple and practical test and it is suitable complementary test for diagnosis of brucellosis.

Key words: Brucellosis, Rose Bengal, Agglutination

GİRİŞ

Bruselloz, Gram negatif bir bakteri olan *Brucella* türlerinin neden olduğu ileri derecede enfeksiyöz olabilen ve çoklu organ sistemlerini etkileyebilen zoonotik bir hastalıktır. *Brucella abortus*, *Brucella suis* ve *Brucella melitensis*, brusellozun sıklıkla izole edilebilen üç türü olup sırasıyla sığır, domuz ve koyun ile keçileri enfekte ederler. Bu hayvanlar, insanlar için ciddi bir rahatsızlık olan insan brusellozu vakasının kaynağıdır. Bruselloz;

Malta humması, Cebelitarık, Kıbrıs ya da Akdeniz ateşi, Bang's hastalığı, Ondülan ateş gibi değişik isimlerle de adlandırılmaktadır. Hastalar ateş, üşüme, artralji, baş ağrısı, yorgunluk ve güçsüzlük gibi spesifik olmayan semptomlar gösterirler. Bruselloz insidansının bazı Akdeniz ülkelerinde ve özellikle hayvancılığın önemli olduğu gelişmekte olan ülkelerde yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu ülkelerdeki rapor edilen hastalık insidansları büyük değişiklikler gösterir (<0,01->200/100.000).

Değişken oranlar patognomonik semptomların az olduğu bu hastalıkta tanı koymadaki zorluğu göstermektedir(1).

İnsan brusellozu tanısında birçok serolojik test kullanılmaktadır. Wright ve arkadaşları tarafından 1897 yılında geliştirilen serum tüp aglütinasyon testi (SAT) hala diğer testlerin karşılaştırıldığı referans test olma özelliğini sürdürmektedir. Rose Bengal testi (RBT), kompleman fiksasyon testi, indirekt Coombs testi, enzim immunoassay (ELISA) ve son zamanlarda kullanılan immuncapture-aglütinasyon (Brucellacapt) testi tanıda kullanılan diğer testlerdir. Ancak bu testleri yorumlamak populasyonun büyük bir kısmının hayvanlarla ve hayvansal ürünlerle temasının olduğu ve etkene karşı antikor geliştirebildiği endemik bölgelerde sıklıkla zordur (2).

RBT insan brusellozunun tanısında sıklıkla hızlı tarama testi olarak kullanılan bir plak aglütinasyon testidir. Bu testin duyarlılığı çok yüksektir (>%99) ancak özgüllüğü düşüktür

(3). Uygulaması kolay bir test olduğundan, kısıtlı imkanları olan küçük laboratuvarlar için uygun bir test olabilir. Ancak Dünya Sağlık Örgütü kılavuzları RBT sonuçlarının diğer testlerle doğrulanmasını önermektedir (4,5). Özellikle brusellozun endemik olduğu bölgelerde, hastalıkla tekrar karşılaşma durumunda veya yeni geçirilmiş enfeksiyon hikayesi olan bireylerde tanıda tek başına kullanılmaması tavsiye edilmektedir(6).

İnkomplet antikorları tespit eden Coombs testi ve immunocapture-aglütinasyon testleri insan brusellozu tanısında daha yüksek sensitivite ve spesifisite ile hastalığın hem ilk evresinde, hem de ileri dönüşümlü vakalarda, ayrıca relaps ve reeneksiyonların tanısında benzer performans göstermişlerdir (3). SAT, bruselloz tanısında en çok tercih edilen test olsa da blokan antikor tespitinde inkompetansa yol açarak yalancı negatif

sonuçlanabilmekte fakat Coombs testi ile blokan antikorlar tespit edilebilmektedir. Bu test uzun sürmesi ve zahmetli olması nedeniyle laboratuvarlarda rutin tanıda direkt olarak kullanılmaz. Son zamanlarda total antikor tespitinde bloklayıcı antikor varlığını hiç engellemeyen ve daha pratik olan Brucellacapt kullanılmaktadır (7). Brucellacapt testindeki kuyucuklar insan kaynaklı IgG, IgM ve IgA antikorlarına karşı antikorlarla (Coombs antikorları) kaplıdır. Brucellaya karşı oluşan her üç antikoru ve blokan antikorları da tespit ettiği için daha yüksek titreler elde edilmektedir. Ayrıca SAT ve Coombs yöntemine göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüktedir (8).

Bu çalışmada bruselloz için endemik bir bölgemizde farklı iki test olan RBT ve Brucellacapt test sonuçlarının analiz edilmesi ve bu testlerin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ağustos 2009- Ağustos 2011 tarihleri arasında Kızıltepe Devlet Hastanesi'ne gelen ve bruselloz şüphesi olan 220 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubu; uzun süreli yorgunluk, baş ve sırt ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, üşüme, ateş, gece terlemesi, lenfadenopati, hepatosplenomegali, depresyon, halsizlik ve uykusuzluk gibi belirti ve bulguları olan, brusellozdan şüphelenilen yetişkin kişilerden oluşturulmuştur. Her bir hasta serumunda eş zamanlı olarak RBT (ADR Diagnostics, Medico chemistry) ve Brucellacapt (ADR Diagnostics, Medico chemistry) testlerinin her ikisi de çalışılmıştır.

RBT için 50 µl serum örneği ile negatif ve pozitif kontroller için damlalar lam test üzerinde farklı halkalara konulmuştur. Rose Bengal reaktifi (ADR Diagnostics, Medico chemistry) kullanımdan önce oda sıcaklığına getirilerek hafifçe çalkalanmış ve test edilecek örneğin yanına bir damla ilave edilmiş ve karıştırılarak tüm halka yüzeyine yayılmıştır. Lam 4

dakika boyunca çalkalanarak görünen her çökme ve/veya tipik kenar görüntüsü pozitif sonuç olarak kabul edilmiştir. Brucellacapt testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulanmıştır. Kısaca, serum dilusyonlarından 50'şer µl anti-total insan immunoglobulini ile kaplı U-tabanlı mikrotitre plakalara konmuş ve sonra 50 µl antijen süspansiyonu tüm çukurlara eklenmiştir. Plakalar yapışkan bir bantla ayrılmış ve 37°C'de 24 saat boyunca karanlık ve nemli ortamda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası 1/160 ve üzeri titrasyonlarda çukurun tabanındaki çökme görülmesi pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Test sonuçlarının istatistiki olarak karşılaştırılmasında McNemar Testi kullanılmış (SPSS V16.0) ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 220 bruselloz şüpheli serum örneğinin serolojik incelenmesi sonucunda hem RBT hem de Brucellacapt testi 59 hastada (%26.8) pozitif olarak bulunurken, 146 (%66.4) hastada her iki test negatif olarak belirlenmiştir. Sadece RBT testinin pozitif olduğu hasta sayısı 9 (%4,1), sadece Brucellacapt testinin pozitif olduğu hasta sayısı ise 6 (%2,7) olarak tespit edilmiştir. Toplamda Rose Bengal testi 68 hastada (%30,9), Brucellacapt testi ise 65 hastada (%29,5) pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 1). İki test arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.607$). İki test arasındaki uyum iyi derecede ($kappa=0.838$) ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$).

TARTIŞMA

İnsan brusellozunun tedavisinde başarısızlıklar ve relapslar, kas eklem tutulumu, nörobruselloz ve endokardit gibi şiddetli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Hastalığın

kesin tanısı brusellaya neden olan etkenin kan, kemik iliği ya da diğer dokulardan izolasyonuna dayanır. Ancak kültür işlemleri zaman alıcıdır ve duyarlılığı kişisel laboratuvar pratiği, kandaki bakteri miktarı ve kullanılan metoda göre değişmekle birlikte %15-70 arasındadır. Retiküloendotelyal sistemde brusella konsantrasyonu göreceli olarak daha yüksek olması nedeniyle kemik iliği kültürü bruselloz tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat bu yöntem invazif bir yöntemdir ve duyarlılığı yüksek değildir. Bu nedenlerle klinisyenler sıklıkla hastalığın indirekt kanıtlarını dikkate alma eğilimindedirler. Özgül antikorların yüksek ya da yükselen değerleri geçici tanyaya olanak sağlar. Rutin tanıda birçok serolojik test mevcuttur ancak yalnızca negatif sonuçları engellemek için en az iki serolojik test kombinasyonu önerilmektedir. Genellikle serum aglütinasyon testi ilk kullanılan testtir. Kompleman fiksasyon ya da Coombs testi ise aglütinasyon testinin sonucunu onaylarlar. Bruselloz tanısında ELISA diğer serolojik testlerden daha duyarlı ve özgüldür (9).

Hastalığın ilk haftası boyunca serumda lipopolisakkarit antijenlerine karşı gelişen IgM antikorları görülür. Bunu ikinci haftada görülmeye başlayan IgG antikorları takip eder. Her iki antikor izotipi de 4. haftada zirve değere ulaşır. Antibiyotik kullanımı hem IgM hem de IgG sınıfı antikorların azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. SAT hastalığın tanısının doğrulanmasında

en sık kullanılan serolojik testtir. Tanı uygun klinik semptomlarla birlikte, serokonversiyon tespiti ya da yüksek antikor titreleri ($\geq 1/160$) mevcudiyeti ile konulur. Klinik olarak ciddi biçimde brusellozdan şüphelenilen hastalardaki seropozitivite eksikliği hastalığın erken safhasındaki test performansına ve “prezone” fenomeni de denen bloklayıcı antikorların (non- agglutinating, inkomplet) varlığına bağlı olabilir. Klinik görünüm için spesifik IgM, IgG ve IgA antikorlarını ölçen ELISA yöntemi daha iyi

klirik yorum sağlar ve SAT ile görülebilen yalancı negatiflik/pozitiflik engellenmiş olur (10).

Ayrıca endemik olmayan alanlarda genellikle mikrobiyolojik kültür metodları ve ileri immünolojik değerlendirmelerin yapılması teknik olarak zahmetlidir ve yorumlanması zordur. Bu testler tanının gecikmesine yol açabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı küçük laboratuvarlarda bile uygulanabilecek basit, hızlı ve doğru sonuç veren bir tanı metoduna gereksinim duyulmuştur. Bu durum bizi brusellozun sık grldği bölgemizde immnkaptr tekniğine bağlı test yöntemi ile RBT yöntemini değerlendirmeye teşvik etmiştir.

Mantur ve ark. immnkaptr tekniğinin hastalığın tüm evrelerinde SAT'a üstünlüğü olduğunu göstermişler ancak Coombs testine göre anlamlı bir üstünlük tespit etmemişlerdir . Ayrıca relaps tanısında faydalı bir metod olduğunu göstermişlerdir. İmmnkaptr ve Coombs testlerinin bruselloz sonuçlarının değerlendirilmesindeki karışıklığı gidermede daha sensitif olduğu bulunmuştur. Coombs testi zahmetlidir, yorumlanması subjektiftir ve beceri isteyen bir testtir. İmmnkaptr tekniğinde ise subjektif okuma hataları yoktur, uygulanması kolaydır ve bu yöntemin sonuçları tekrarlanabilir görünmektedir. Bu nedenle immnkaptr tekniğini özellikle brusellozun endemik olduğu ülkelerde önermektedirler(11).

Orduna ve ark. benzer şekilde SAT, Coombs anti-Brusella testi ve Brucellacapt testlerini değerlendirilmiştir. Bu alışma sonucunda Brucellacapt testi insan brusellozu tanısında hastalığın ilk evrelerinde, uzun dönüşümlü olanlarda, relapslarda ve reenfeksiyonlarda yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bulunmuş olup bruselloz tanısında Brucellacapt ve Coombs testlerinin sonuçlarının paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Brucellacapt testini Coombs testi ile karışılaştırdığımızda, her ne kadar tanısıl sınır

olarak kullanılan 1/320 den daha düşük titrelerde spesifitesi hafif şekilde düşse de, Coombs testine göre daha sensitiftir ve genellikle daha yüksek titreler gösterir(8).

Çiftçi ve ark. bruselloz şüphesi olan hastalarda RBT, SAT, Coombs testi, Rivanol tp aglütinasyon testi ve ELISA (IgA, IgG ve IgM) testlerinin sonuçlarını karışılaştırmışlar. Örneklerde prezon fenomeninin görülmediğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak Brusella Coombs tp aglütinasyon testi tanı şansını arttırmamıştır. Ayrıca Brusellanın serolojik tanısında RBT ve SAT testlerinin hala etkili olduğu, Rivanol tp aglütinasyon testinin sonularınının SAT testi ile benzer bulunduğu ve bu testin özellikle bruselloz relapsı olan hastalarda kullanılabileceği bildirilmiştir. Ek olarak IgA ve IgG antikör titrelerini birlikte ölçen ELISA testinin brusellozda tanı koyabilme şansını arttıran ve hastalığın takibinde faydalı bir metod olarak bulunduğu vurgulanmıştır(12).

Güzelant ve ark. RBT, SAT, Brucellacapt ve ELISA testlerini karışılaştırdıkları çalışmalarında kültür uygulanamayan hastalarda bruselloz tanısında SAT'ın yeterli olmadığını, Brucellacapt ve/veya ELISA ile kombine edilmesi gerektiğini önermişlerdir. Ayrıca bruselloz takibinde Brucellacapt testinin uygun olmadığını; onun yerine ELISA (IgM ve IgG) testlerinin kullanımının daha uygun olacağını bildirmişlerdir. Sırmatel ve ark. brusellozun serolojik tanısında SAT, RBT ve ELISA-IgG ve IgM yöntemlerinin performanslarını değerlendirmişlerdir. ELISA ve RBT, SAT'dan daha az duyarlı buldukları için bruselloz tanısında SAT'nın hala en güvenilir metod olduğu sonucuna varmışlardır (13,14). Yine başka bir çalışmada Alışkan ve ark. Brucellacapt testinin brusellozun tanısındaki değerini araştırmışlardır. alışmalarında Coombs ve Brucellacapt metodları arasındaki uyumu %100 olarak tespit etmişler ve kültür referans metod

olarak kabul edildiğinde Brucellacapt testinin duyarlılığını %92 (23/25), özgüllüğünü ise %100 (31/31) olarak bulmuşlardır. Çalışmalarının verilerine göre bruselloz tanısında Brucellacapt testi iyi performans göstermiş olmasına rağmen, daha geniş ve kapsamlı verilere ihtiyaç olduğu kanaatine varmışlardır (7). Ardıç ve ark. Coombs ve immünkaptür-aglütinasyon testlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında Coombs testi cut-off değeri 1:160 olarak alındığında duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerlerini sırasıyla %97,3, %55,6, %90 ve %83,3 olarak bildirmişlerdir. SAT için aynı oranları sırasıyla %97,3, %88,9, %97,3 ve %88,9 olarak bildirmişlerdir. Cut-off değerleri 1:320 olarak kabul edildiğinde Brucellacapt testi ve SAT için bu değerleri sırasıyla %100, %59,1, %86,6, %100 ve %88,6, %90,1, %96,9 ve %71,4 olarak bildirmişlerdir. Özgüllükleri her ne kadar biraz düşük olsa da Brucellacapt testinin her iki cut-off değeri için de duyarlılıklarının diğer çalışmalarla uyumlu olduğunu tespit etmişlerdir (15). Bruselloziste bakterinin izole edildiği testlerin zaman alıcı ve zor oluşlarından dolayı bu testlere nazaran dahada pratik olan serolojik testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Özgüllük ve

duyarlılıkları farklılık gösteren serolojik testler ile daha sağlıklı sonuçlara ulaşabilmek için bu testlerin kombine olarak kullanılması istenmektedir (16,17). Günümüzde RBT ile birlikte sıklıkla kombine olarak kullanılan STA testi blokan antikörlerin saptanmasında yeterli olamamakta ve yalancı negatif sonuçlar verebilmektedir. Blokan antikörlerin tespiti için kullanılan coombs testi ise pratik bir test olmadığı ve zaman aldığı için laboratuvarlarda sıklıkla kullanılmamaktadır. Yeni geliştirilen ve oldukça pratik bir test olan brucellacapt testi ise blokan antikörler da dahil olmak üzere total antikör varlığının tespitinde kullanılmaktadır (7). Bizim çalışmamızın sonuçları RBT ve Brucellacapt testlerinin brusella tanısında benzer oranlarda pozitiflik verdiğini göstermiştir.

Sonuç olarak, bölgemizde bruselloz endemik bir problem olarak devam etmektedir. Uygun anamnez ve klinik bulgularla birlikte RBT insan brusellozu tanısında maliyet olarak çok ucuz, karmaşık bir eğitim gerektirmeyen, sensitivitesi yüksek ve serum seyreltmelerine kolay adapte olabilen yararlı bir testtir. Pratik bir test olan Brucellacapt testinin ise kolay uygulanabilir olması bu testi bruselloz tanısında en uygun tamamlayıcı test yapmaktadır.

Kaynaklar

1. Díaz R, Casanova A, Ariza J, Moriyón I. The Rose Bengal Test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011;19(4):e950.
2. Gomez MC, Netio JA, Rosa C, Geijo P, Escribano MA, Munoz A, Lopez CP. Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic. *Clin Vaccine Immunol*, 2008;15(6):1031-3.
3. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol*, 2007;25(3):188-202.
4. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*, 2007;7(12):775-86.
5. Corbel MJ, Alton GG, Banai M, Di'az R, Dranovskaia BA, et al. *Brucellosis in human and animals*. Geneva: WHO Press, 2006:22-3.
6. Ruiz-Mesa JD, Sanchez-Gonzalez J, Reguera JM, Martin L, Lopez-Palmero S, Colmenero JD. Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(3):221-5.
7. Alishan H, Colakoglu S, Turunc T, Demiroglu YZ, Yazic AC, Arslan H. Evaluation of diagnostic value of Brucellacapt test in brucellosis. *Mikrobiyol Bul*, 2007;41(4):591-5.
8. Orduña A, Almaraz A, Prado A, Gutierrez MP, Garcia-Pascual A, Dueñas A, Cuervo M, Abad R, Hernández B, Lorenzo B, Bratos MA, Torres AR. Evaluation of an immunocapture- agglutination test (Brucellacapt) for serodiagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol*, 2000;38(11):4000-5.
9. Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis-a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. *Clin Lab*, 2003;49(11-12):577-89.
10. Alishan H. The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis. *Mikrobiyol Bül*, 2008;42(1):185-95.
11. Mantur BG, Amarnath SK, Parande AM, Patil GA, Walvekar RR, Desai AS, Parande MV, Shinde RS, Chandrashekar MR, Patil SD, Shivaram C, Salagare RC. Comparison of a novel immunocapture assay with standard serological methods in the diagnosis of brucellosis. *Clin Lab*, 2011;57(5-6):333-41.
12. Ciftçi C, Öztürk F, Öztekin A, Karaoğlu H, Saba R, Gültekin M, Mamikoğlu L. Comparison of the serological tests used for the laboratory diagnosis of brucellosis. *Mikrobiyol Bul*, 2005;39(3):291-9.
13. Güzelant A, Kurtoglu MG, Kaya M, Keşli R, Terzi Y, Baysal B. Comparison of the Brucellacapt with other serological tests used for the diagnosis of Brucellosis. *Selçuk Tıp Derg*, 2009;25(3):125-131.
14. Sirmatel F, Türker M, Bozkurt AI. Evaluation of the methods used for the serologic diagnosis of brucellosis. *Mikrobiyol Bul*, 2002;36(2):161-7.
15. Ardıc N, Ozyurt M, Sezer O, Erdemoglu A, Haznedaroglu T. Comparison of Coombs' and immunocapture-agglutination tests in the diagnosis of brucellosis. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(3):252-4.
16. Thakur SD, Kumar R, Thapliyal DC. Human brucellosis: review of an under-diagnosed animal transmitted disease. *J Commun Dis* 2002;34(4):287-301.
17. Memish ZA, Almuneeb M, Mah MW, Qassem LA, Osoba AO. Comparison of the Brucella Standard Agglutination Test with the ELISA IgG and IgM in patients with Brucella bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44(2):129-32.

Glimepid ve Gliklazid Kullanan Diyabetik Hastalarda Metabolik Bulguların Değerlendirilmesi

Evaluation of Metabolic Findings in Diabetic Patients Using Glimepiride and Gliclazide

Gülseren Oktay¹, Muhammet Oktay²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tokat

²Tokat Merkez Bağlar Aile Sağlığı Merkezi, Tokat

Yazışma adresi: Gülseren Oktay, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Kaleardı Mahallesi Muhittin Fisunoğlu Caddesi Ali Şevki EREK Yerleşkesi Tıp Fakültesi-Merkez/TOKAT Email: drgoktay@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.08.2013

Kabul tarihi / Accepted: 25.03.2015

7.Aile Hekimliği Güz Okulunda Poster Bildirisi Olarak Yayınlanmıştır.

Öz

Amaç: Diyabetes Mellitus (DM) çeşitli klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreden, birçok sistemi etkileyebilen kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tip 2 diyabet, tüm vakaların %80-90'ını oluşturur. Tip 2 DM tedavisinde çeşitli oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar kullanılır. Bu çalışmada, ikinci jenerasyon sülfonilüre grubundan olan gliklazid ve glimepid kullanan hasta gruplarının kendi içinde ve birbirleri arasındaki metabolik kontrol parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

Metod: Bu çalışma; Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastane'sinde 2007-2008 tarihleri arasında tip 2 DM tanılı 184 hasta üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Hastalar gliklazid ve glimepid kullanımlarına göre ayrıldı. Yaş, cinsiyetleri kaydedildi ve insülin-ek oral antidiyabetik kullanıp kullanmadıkları soruldu. Üç ay arayla hastalar iki kez değerlendirildi. Her iki değerlendirmede de kilo, vücut kitle indeksi, açlık kan glukozu (AKG), HbA1c düzeyi, lipid profili, arteriyel kan basıncı, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeyine bakıldı, hipoglisemi öyküsü sorgulanarak kaydedildi.

Bulgular: AKG ortalamasında istenilen hedeflere her iki grup içinde ulaşılamadı. Her iki grupta da 3. ayın sonunda ADA (American Diyabetes Association)'nın belirlediği %7.0'lık HbA1C düzeyine ulaşıldı. Karşılaştırılan diğer metabolik kontrol parametreleri arasında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada gliklazid kullanan grupta 3 aylık takip sonunda AKG ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmış olsa da istenilen hedeflere sayıca az olan glimepid kullanan grup gibi ulaşılamamış gözükmektedir. Glimepid kullanan grupta 3 aylık takip sonunda HbA1c ortalaması açısından gliklazid grubunun aksine istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmasa da istenilen HbA1C hedefine ulaşılmış gözükmektedir. Sonuç olarak tip 2 DM tedavisinde her iki ilacın da OAD olarak birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, Gliklazid, Glukoz metabolizma bozukluğu.

Abstract

Backgrounds: Diabetes mellitus which proceeds with various clinical and biochemical symptoms is a chronic metabolic disease that can affect many systems. Types 2 diabetes constitute 80 to 90% of all cases. Various oral antidiabetic drugs can be used in the treatment of type 2 diabetes. In this study, two patients' groups using glimepiride and gliclazide which are from second generation sulfonylurea group were included and metabolic parameters were compared within and between the groups.

Methods: This study is conducted on 184 patients who were diagnosed Types 2 diabetes mellitus in Şişli Etfal education and reseach hospital between 2007-2008. Patients were seperated according to usage of gliclazide or glimepride. Ages and genders of the patients were viewed. Taking insülin and taking oral antidiabetic with insulin were asked. Patients were evaluated twice in three months period. Body weight, body mass index, fasting blood glucose, HBA1c levels, lipid profile, arterial blood pressure, the 24 hour urine levels of microalbuminuria were analyzed in both of the evaluations, a history of hypoglycemia were also noted.

Results: The desired goals in average fasting blood glucose can not be reached in both of the groups. After three months the level of 7.0% HBA1C, determined by the ADA criteria, has been reached in the groups. There were no significant differences between the two groups according to the other metabolic control parameters.

Conclusions: In this study, it is understood that the effects of taking glimepid or gliclazid to the regulation of blood glucose are similar, and at the end of the 3-months follow up, there is no difference between the two groups in achieving the desired target of HBA1C. It is appeared that both of the drugs have no any dominance as an oral antidiabetic in the treatment of the type 2 DM to each other.

Key Words: Diabetes Mellitus, Gliclazide, Glucose metabolic disorder.

Giriş

Diabetes mellitus (DM), genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi nedeniyle insülin salgılanması, insülin etkisi veya her ikisinde oluşmuş defektlerden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır (1).

Yaşam tarzındaki değişikliklerle birlikte fiziksel inaktivite ve artan obesite ile birlikte diyabet prevalansı engellenemeyen bir şekilde yıllar içerisinde artış göstermiştir. 2000 yılında 171 milyon olan diyabetli insan sayısı 2007 yılında 246 milyon olmuştur (2). 2013 yılına gelindiğinde ise bu sayı 382 milyon ulaşmış ve bu sayının 2035

yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (3). Türkiye' de ise diyabet prevalansı %13.7 olarak bulunmuştur (4).

Geçmişte 'insüline bağımlı olmayan diyabet', 'erişkin diyabet' veya 'tip II diyabet' olarak da isimlendirilen tip 2 diabetes mellitus tüm diyabet olgularının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır ve en yaygın görülen diyabet formudur (5). Tüm dünyada toplumun %5-10'u tip 2 diyabetlidir (3). Patogenezinde insülin rezistansı ve insülin sekresyonunda bozulmanın birlikteliği rol oynar.

Sülfonilüreler pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonunu artırarak etki gösterirler ve 50 yıldan fazla süredir DM tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Esas etkileri açlık hiperglisemisini düşürmektir. Sülfonilüreler birinci ve ikinci jenerasyon sülfonilüreler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. İkinci jenerasyon sülfonilüreler (gliburid, glipizid, glimepid, gliklazid) 1.jenerasyon sülfonilürelere göre daha potent ve muhtemelen daha güvenlidir (6). Sülfonilürelerin; absorpsiyon, metabolizma ve eliminasyonları farklılık gösterir. Absorpsiyon oranı hem preparatlara göre, hem de hastadan hastaya farklılık gösterir. Genellikle karaciğerden metabolize edilirler. Birinci jenerasyon sülfonilüreler idrarla, ikinci jenerasyon sülfonilüreler hem idrar hem de fekal yolla atılırlar. Birinci jenerasyon sülfonilüreler plazma proteinlerine iyonik olarak bağlanırlar. Bu nedenle warfarin, sulfonamid ve salisilat gibi ilaçlarla etkileşimi söz konusudur (7). İkinci jenerasyon sülfonilüreler ise plazma proteinlerine noniyonik olarak bağlanırlar ve daha potenttirler, ilaç etkileşimleri ise minimaldir. Sülfonilüreler genel olarak yemekten yarım saat önce alınmalıdır.

Sulfonilüreler karaciğerden metabolize edildikleri için orta-ciddi karaciğer yetmezliğinde kontrendikedirler. Sülfonilürelerin en belirgin yan etkileri hipoglisemi ve kilo alımıdır (8). Şiddetli hipoglisemi gelişmeye meyilli hastalarda (65 yaş üzeri olanlar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları olanlar, kalp yetersizliği olanlar, sülfonilürenin etkisini artıran veya bizzat kendisi hipoglisemi yapan başka ilaçlar kullanan kişiler) dikkatli olunmalıdır. Yan etkileri arasında ayrıca; allerjik reaksiyonlar, hematolojik anormallikler ve gastrointestinal şikayetler görülebilir (9).

Bu çalışmada ikinci jenerasyon sülfonilüre grubundan olan gliklazid ve glimepid kullanan hastaların; metabolik kontrol sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal Metod

Bu çalışma 2007-2008 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tip 2 DM tanılı; gliklazid kullanan 160 hasta ve glimepid kullanan 24 hasta üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Hastaların ilk değerlendirilmesinde yaş, cinsiyetleri kaydedildi; insülin, ek oral antidiyabetik (OAD) kullanımı sorgulandı. Hastalar üç ay ara ile iki kez değerlendirildi. Her iki değerlendirmede de hastaların kilo, vücut kitle indeksi, açlık kan glukozu (AKG), HbA1c düzeyi, lipid profili, tansiyon takibi, 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri ve hipoglisemi öyküsü değerlendirildi.

Glukoz ve lipid profili ölçümü Roche Modüler marka cihazda, enzimatik kolorimetrik yöntemle; HbA1c değerine Primus marka cihazda HPLC (yüksek performanslı likit kromatografisi) yöntemi ile mikroalbümin değerine Dade Behring marka cihazda nefelometrik yöntemle bakıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama standart sapma) yanı sıra grupların ilk değerlendirme ve takip sonrası ölçümlerinde eşlendirilmiş t testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, grupların ilk değerlendirme-takip farklarını değerlendirmede Mann Whitney - U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma tip 2 DM tanılı toplam 184 hasta üzerinde yürütüldü. Bu hastaların 160'ını gliklazid kullanan hastalar (E: %41,9, K: %58,1), 24'ünü glimepid kullanan hastalar (E: %54,2, K: %45,8) oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması gliklazid grubunun

55,42±11,33 iken glimepid grubunda 54,13±8,77 idi. Gruplar arasında boy ve kilo ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:>0,05). Ek OAD ve insülin kullanımı açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p: >0,05).

Gliklazid kullanan hastaların ilk ve takip değerlendirilmesi Tablo 1'de gösterildi.

Glimepid kullanan hastaların ilk ve takip değerlendirilmesi Tablo 2'de gösterildi.

Gliklazid ve glimepid grubunun ilk ve takip sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:>0,05).

Gliklazid-glimepid kullanan hastaların mikroalbuminüri değerleri açısından; ilk ve takip değerlerinin kendi içlerinde ve birbirleri arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:>0,05).

Gliklazid kullanan 160 hastadan takipte hipoglisemi gelişen hasta sayısı 11(%6,9) olup ilk değerlendirmedeki değerle karşılaştırıldığında (1(%0,6)) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,006). Glimepid kullanan hastaların ilk değerlendirme-takip hipoglisemi gelişimi sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,999). Gliklazid-glimepid kullanan hastaların hipoglisemi gelişimi açısından kendi aralarındaki karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,794).

Tartışma

Diabetes mellitus, hiperglisemi ve buna eşlik eden birçok metabolik bozukluklara ve çeşitli komplikasyonlara yol açar. Tedavide esas amaç tüm gün boyunca kan şekerlerinin mümkün olduğunca normale yakın tutulması ve komplikasyonların önlenmesidir (10). Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin (TEMĐ) 2014 yılında yayınlanan Diabetes Mellitus ve

Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuz'u'na göre glisemik hedefler; hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir.

En son yayınlanan rehberler ışığında glukoz regülasyonu için genel tedavi hedefi olarak HbA1c <%6.5-7.0 (Amerikan Diyabet Derneği (ADA) rehberinde %7.0, Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) rehberinde ise %6.5) olarak belirlenmiştir. Açlık kan glukozu düzeyi 70-120 mg/dL (AACE rehberinde <110 mg/dl) olarak belirlenmiştir (11-13).

Bu çalışmada gliklazid kullanan grupta AKG düzeyinde en az 3 aylık izlem sonrası anlamlı düşme saptanmış olmasına rağmen AKG ortalaması 141,8 mg/dl olup belirlenen hedeflerin üstündedir. Yine aynı grupta 160 hastadan ilk değerlendirmede HbA1c düzeyi <%6,5 olan hasta yüzdesi % 21 iken takipte bu oran %50'e yükselmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,001). Glimepid kullanan grubun da takipteki AKG ortalaması 146 mg/dl olup belirlenen hedeflerin üstündedir. HbA1c <%6,5 hedefine glimepid grubunda takipte ulaşan hasta yüzdesi % 29' du ve ilk değerlendirmedeki %33 lük oranıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,093). Glimepid grubunun sayıca az olması da önemli bir etkidir.

Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engel, hipoglisemi riskidir. Glisemik kolunda gliklazid kullanılan ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicron MR controlled evaluation) çalışmasında yıllık hipoglisemik olay oranı %0,7 idi. Bu çalışmada ise gliklazid kullanan grupta takipteki hipoglisemi oranı %6,9 olarak bulundu (p:0,006). Glimepid grubunda ise 24 hastadan 2 hastada hipoglisemi görüldü (p:0,999). Bu duruma glimepid grubunun sayıca az olması da

önemli bir etkidir. Hipoglisemi gelişimi açısından grupların kendi aralarındaki karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,794).

Tip 2 DM genel olarak orta yaş grubu ve yaşlıların hastalığıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; diyabetin ilk gelişme ortalama yaşı $52,8 \pm 11$ yıl olarak bulunmuştur (14). Bu çalışmada ise benzer şekilde gliklazid grubunun yaş ortalaması 55,42 yıl olup benzer şekilde glimepid grubununki de 54,13 yıldır.

Tip 2 DM, yaygın olarak obezite ile çok yakın ilişkilidir. Çalışmadaki gliklazid grubunun BMI ortalaması 30,82, glimepid grubununki ise 30,73 idi.

Bilindiği gibi, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigara içimi modifiye edilebilen, ana kardiyovasküler risk faktörleridir. Son yıllarda yapılmış çalışmalarda, kardiyovasküler risk faktörleri olan veya koroner arter hastalığı olan her üç hastadan birinde diyabet olduğunu göstermektedir (15,16). Kan basıncı yükseklik oranı ile miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği gelişme riski doğru orantılıdır (17). Diyabetli hastalarda uygun kan basıncı hedefi $<140/80$ mmHg olmalıdır (12). Bu çalışmada da her iki grubun da takipteki arteriyel tansiyon ortalaması $130/80$ mmHg altındadır. Değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinden bir diğeri de dislipidemidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol değerinin 100 mg/dl altında olması hedeflenir (12,13). Bu çalışmada gliklazid grubunun LDL ortalaması değeri $109,91$ mg/dl, glimepid grubunun ise $107,79$ mg/dl olup her iki grubun da takipteki LDL kolesterol ortalaması değeri belirlenen hedeflerin üstündedir.

Diyabet, en önemli kronik böbrek yetersizliği nedenlerindedir. Diyaliz ünitelerinde tedavi

gören hastaların %50'si diyabetlidir. Diyabetli hastaların %10-20'si böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedilmektedir (18,19). Bu çalışmada gliklazid-glimepid kullanan hastaların ilk ve takip mikroalbuminüri değerlerinin kendi içlerinde ve birbirleri arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:>0.05).

Sonuç olarak diyabet tedavisinde temel hedef hipergliseminin düzeltilmesidir. AKG ortalamasında açısından gliklazid kullanan grupta; glimepid kullananların aksine ilk değerlendirmeye göre istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmış olsa da bu duruma glimepid kullanan grubun sayıca az olması önemli etkidir. Ancak her iki grupta da AKG ortalaması açısından belirlenen hedeflere ulaşamamış gözükmektedir. Çalışmada her iki grup da ADA'nın belirlediği %7 lik HbA1c hedefine en az 3 aylık izlem sonrası ulaşmıştır. Tip 2 DM tedavisinde her iki ilacın hem hiperglisemi tedavisinde hem de komplikasyonların önlenmesinde birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı görüldü.

Tablo 1. Gliklazid kullanan hastaların ilk ve takip değerlendirilmesi

Gliklazid Grubu	İlk Değerlendirme	Takip (en az 3 ay sonra)	t	P
Kilo(kg)	80,04±15,02	79,01±14,3	3,55	0,001
BMI	30,82±5,78	30,43±5,48	3,48	0,001
HbA1c(%)	8,07±5,35	6,71±1,03	3,17	0,002
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	158,71±42,04	141,88±45,28	3,96	0,0001
Total Kolesterol(mg/dl)	194,56±43,83	188,23±41,52	1,98	0,049
HDL(mg/dl)	46,48±13,16	46,52±12,75	-0,06	0,951
LDL(mg/dl)	113,19±36,36	109,91±33,85	1,14	0,257
VLDL(mg/dl)	33,45±16,31	31,85±17,93	1,12	0,265
Trigliserid(mg/dl)	181,29±107,29	160,29±86,74	2,94	0,004
Sistolik Arterial Kan Basıncı (mm/Hg)	138,44±21,19	123,94±13,82	9,26	0,0001
Diastolik Arterial Kan Basıncı(mm/Hg)	87,22±13,43	79,13±7,06	7,80	0,0001
Mikroalbumin(mg/gün)	27,48±84,21	26,57±50,14	0,21	0,835

Araştırma Makalesi

Tablo 2. Glimepid kullanan hastaların ilk ve takip değerlendirilmesi

Glimepid Grubu	İlk Değerlendirme	Takip (en az 3 ay sonra)	t	P
Kilo(kg)	82,71±14,2	81,79±13,37	1,25	0,223
BMI	30,73±5,97	30,4±5,7	1,28	0,213
HbA1c(%)	7,48±1,61	7,06±1,05	1,75	0,093
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	154,08±40,99	146,17±38,15	0,78	0,441
Total Kolesterol(mg/dl)	208±28,74	185,5±39,62	2,55	0,018
HDL (mg/dl)	48,63±15,26	48,88±14,67	-0,19	0,851
LDL (mg/dl)	116,33±31,1	107,79±37,66	1,12	0,276
VLDL(mg/dl)	38,54±27,72	32,83±22,27	2,18	0,04
Trigliserid(mg/dl)	216,54±209,88	159,79±110,68	2,53	0,019
Sistolik Arterial Kan Basıncı (mm/Hg)	132,92±16,28	123,33±10,5	3,22	0,004
Diastolik Arterial Kan Basıncı (mm/Hg)	83,33±9,17	79,58±5,5	2,39	0,026
Mikroalbumin(mg/gün)	11,18±9,6	12,25±8,97	-0,52	0,607

Kaynaklar

1. Uncu Y, Ersun HG. Aile Hekimliğinde Diabetes Mellitus'a Yaklaşım. In: Bilgel N (ed). Aile Hekimliği, 1.Baskı, Ankara: Medikal Tıp Kitabevi, 2006:479-497
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010;87:4-14
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas4>. Satman İ. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH Kongresi, 13-17 Ekim 2010, Antalya. Kongre Kitabı, 2010:12
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
6. Inzucchi, S.E., 2002. Oral atihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA*. 287, 360-372
7. Levetan, C., 2007. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 23, 945-952
8. Koski RR. Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ.* 2006;32(6):869-876.
9. Çorakçı A, Azal Ö, Beyhan Z, 2009. Diabetes Mellitus'ta Oral Ajan Tedavisi, in *Diabetes Mellitus 2009 Mutidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem*, Vol 9, İmamoğlu Ş, Ersoy Özyardımcı C eds, Deomed, İstanbul, 137-176
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association; Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach, *Diabet Care* 2012;35:1364-1379
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
12. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2014
13. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez G, Davidson MH; American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract.* 2013;19(2):327-336.
14. Onat A. Türk erişkinlerinde diyabet ve prediyabet: patogeneze önemli Katkı. *TEKHARF* 2009. 2. Baskı. Figür Grafik ve Matbaacılık Tic. Ltd. Şti., İstanbul. 2009, 140-146.
15. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143-52.
16. Tokgözoğlu L, Kaya, EB, Erol C, Ergene O; EUROASPIRE III Turkey Study Group. EUROASPIRE III: a comparison between Turkey and Europe. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2010;38:164-72.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572
18. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, WHO Publ., Geneva, 1999
19. Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME. Complications of Diabetes Mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonosky KS, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008 p. 1478-83

1829 Apendektomi Materyalinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

The Retrospective Evaluation of 1829 Appendectomy Specimens

Gül Türkcü¹, Ayşenur Keleş¹, Ulaş Alabalık¹, Berat Soylu¹, İbrahim İbiloğlu¹, Fatma Şule Dursun¹, Abdullah Oğuz², Hüseyin Büyükbayram¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Gül TÜRKÇÜ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD Sur/Diyarbakır, Türkiye

Tel: 90 412 2488001 Fax: 90 412 2488523

e-mail: gaturkcu@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.01.2015

Kabul tarihi / Accepted: 02.03.2015

Özet

Amaç: Akut apandisit en sık acil operasyon gerektiren akut batın nedenidir. Akut apandisit nedeni ile yapılan apendektomilerde nadirde olsa tümörlere rastlanır. Bu çalışmada amacımız akut apandisit ön tanısı ile yapılan apendektomilerde saptanan patolojileri geriye dönük olarak incelemektir.

Gereç-yöntem: Ocak 2008- Kasım 2014 tarihleri arasında akut apandisit ön tanısı ile ameliyat edilen ve apendektomi materyalleri incelenen 1829 olgunun patoloji raporu geriye dönük olarak incelendi. Olguların yaş, cinsiyet ve patolojik tanıları kaydedildi.

Bulgular: Çalışma kapsamında değerlendirilen olguların erkek/kadın oranı 1,28 olarak saptandı. Yaş dağılımları 2 ay ile 91 yaş arasında değişmekte idi. Akut apandisit en sık izlendiği yaş aralığı 20-29 yıl olarak bulundu.

Olgular histopatolojik olarak incelendiğinde, olguların % 71,3'ü akut apandisit tanısı alırken % 1,2'i apendiks neoplazisi tanısı almıştı. Negatif tanı alan olguların sayısı 497 idi. Yetişkin olgularda bu oran %25,9 iken çocuk olgularda %30,5 olarak gözlendi.

Apendektomi materyallerinin %1,6'sında insidental olarak nadir görülen patolojiler izlendi. Nadir görülen patolojiler içerisinde 22 olguda (%1,2) neoplastik lezyon saptandı. Kadın ve erkek olgular hastalıkları açısından karşılaştırıldığında apendiks neoplazisi gelişimi açısından farklılık izlenmedi (p=0,288).

Sonuç: Akut apandisit ön tanısı ile apendektomi uygulanan olguların apendiks materyallerinin histopatolojik olarak incelenmesi insidental olarak benign veya malign tümörleri tespit edilebileceğinden dolayı oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Apandisit, Apendiks Tümörleri, Histopatoloji

Abstract

Purpose: Acute appendicitis is the most common cause of surgery due to acute abdomen. Rarely diagnoses of

malignancy are given after acute appendectomy. We aimed to investigate pathology reports of the patients with a prediagnosis of acute appendicitis underwent appendectomy retrospectively.

Methods: The pathology reports and the appendectomy materials of 1829 patients with a prediagnosis of acute appendicitis underwent appendectomy between 2008 January and 2014 November were evaluated retrospectively

Results: The male/female ratio of the patients was 1,28 in the study. The mean age of the patients was 27,9±16,7 years (range 2 months-91 years). The age range in which acute appendicitis is mostly observed 20-29 years of age.

The histopathological examination revealed that 71,3% of the cases were given the diagnosis of acute appendicitis while 1,2% of them appendiceal neoplasia. The negative diagnosis was given in 497 cases. The negativity ratio was 25,9% in adult cases while it was 30,5% in pediatric cases. There was no statistically significant difference between gender with respect to presence of appendiceal neoplasia (p=0,288).

Incidentally rare pathologies were observed in 1,6% of appendectomy materials and in 22 cases (1,2%) neoplastic lesions detected.

Conclusions: Histopathological examination of the appendix specimens of the patients who underwent appendectomy with a prediagnosis of acute appendicitis is very important because of incidentally diagnosis of benign or malignant tumors.

Keywords: Appendicitis, Appendiceal Neoplasms, Histopathology

Giriş

Akut apandisit en sık görülen ve en sık acil cerrahi gerektiren akut batın sebebidir. Akut apandisitinin sebebi tam olarak bilinmemektedir (1). Ancak lümen obstrüksiyonu, diyet ve ailesel etmenler gibi multifaktöriyel sebepler suçlanmaktadır. Obstrüksiyonun en sık sebebi fekalitler olmasına rağmen lenfoid hiperplazi, parazitler, malign ve benign tümörler gibi etkenlerde nedenler arasında sayılabilmektedir (2-5). Akut apandisit her yaş grubunda görülebilse de sıklıkla çocuklarda ve genç adulönlarda izlenmektedir (6).

Histopatolojik incelemelerde çoğunlukla inflamasyon görülmesine rağmen insidental olarak benign ve malign tümörlere de rastlanılmaktadır. Bu çalışmamızda amacımız akut apandisit ön tanısı ile opere edilen hastalardan elde edilen apendektomi

materyallerinin histopatolojik tanılarının incelenmesidir.

Materyal ve Metod:

Ocak 2008- Kasım 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına akut apandisit ön tanısı ile genel cerrahi kliniğinde opere edilen ve apendektomi materyalleri gönderilen 1829 olgunun patoloji raporu geriye dönük olarak incelendi.

Olguların kayıt bilgilerinden yaş, cinsiyet ve patolojik tanıları kaydedildi.

Apendiks materyallerinin incelenmesinde kliniğimizde rutin olarak apendiksin 1/3 proksimal ve 1/3 orta kısmından birer adet horizontal ve 1/3 distal kısmından lümeni görececek şekilde uzunlamasına bir adet örnek alınarak histopatolojik inceleme yapılmıştır. Yapılan incelemelerde herhangi bir anormallik tespit edilmezse normal

olarak kabul edilmiştir. Lenfoid hiperplazi, oblitere apendiks vermiformis, periapandisit ve normal histopatolojik görünümüne sahip olanlar negatif olarak kabul edilmiştir. Nöroendokrin tümör şüphesi olan olgularda pansitokeratin, sinaptofizin, kromogranin ve Ki-67 immunohistokimyasal boyaları yapılmıştır.

Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu 2013 prensiplerine uygun olarak ve bağlı olduğumuz kurumdan etik onay alınarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin analizi Statistical Package For Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Yaş, cinsiyet, bulguların değerlendirilmesi tanımlayıcı istatistik analizi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Çalışma kapsamında değerlendirilen 1829 olgunun 852'si (%56,2) erkek, 662'si (43,7) kadın olup erkek kadın oranı 1,28 olarak saptandı. Yaş dağılımları 2 ay ile 91 yaş (ort 27,9±16,7 yıl) arasında değişmekte idi. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların %26,8'i 18 yaş altında idi. Akut apandisit en sık görüldüğü yaş aralığı 20-29 yıl olarak izlendi.

Olgular histopatolojik olarak incelendiğinde, vakaların % 71,3'ü akut apandisit (kataral, flegmonöz, gangrenöz ve perfore apandisit) tanısı alırken % 1,2'sinde apendiks neoplazisi saptanmıştır. Histopatolojik olarak akut apandisit nedeni ile değerlendirilen olguların en sık flegmonöz tipte olduğu görüldü (Tablo 2).

22 olgumuzda apendikte neoplastik lezyon görülmüştür. Bunlardan en sık olarak 11

olgumuzda karsinoid tümör izlendi. Diğer neoplazik lezyon tanıları Tablo 2'de verilmiştir. Olgularımızda daha nadir olarak 2'şer olguda glandüler hiperplazi ve fokal adenomatöz değişiklikler izlenirken, 1'er olguda parazit, distrofik kalsifikasyon ve kazeifiye granülamatöz inflamasyon izlenmiştir (Tablo 2)

Negatif tanı alan olguların sayısı 497 idi. Bunlardan en sık olarak lenfoid hiperplazi izlendi (Tablo 2). Yetişkinlerde bu oran %25,9 iken çocuklarda %30,5 olarak bulundu. Bu oran kadınlarda %32,2, erkeklerde %23,4 idi ($p < 0,001$).

Kadın ve erkek olgular hastalıkları açısından karşılaştırıldığında apendiks neoplazisi gelişimi açısından farklılık izlenmedi ($p = 0,288$).

Tartışma:

Akut apandisit yaygın karşılaşılan ve acil cerrahi gerektiren akut batın tablosudur. Apendikte inflamasyon, gangrenöz değişiklikler ve perforasyon için apendiks lümeninin obstrüksiyonunun gerekli olduğuna inanılmaktadır. Apendiks materyallerinin incelenmesinde normal, inflamasyon veya neoplaziler ile karşılaşılabileceğinden dolayı histopatolojik inceleme yapılması önemlidir.

Apandisit erkeklerde kadınlara göre daha sık görülse de (Erkek/kadın: 1.2-1.3) hayat boyu apendektomi olma ihtimali kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (6). Yapılan araştırmalarda erkek/kadın oranı 0,7 ile 1,3 arasında değişkenlik göstermektedir. Akut apandisit sıklığı lenfoid dokunun gelişimine paraleldir ve sıklıkla görüldüğü yaşlar 10-30 yaş arasındadır (7,8). Literatürde bu yaş aralığından da en sık olarak 20-29 yaşlar arasında izlenmektedir. Çalışmamızda akut apandisit olgularında en sık ortalama yaş

aralığı 20-29 yıl idi ve erkek kadın oranı 1,52 olarak saptandı.

Akut apandisit oluşabilmesi için lümen obstrüksiyonu gerekmektedir. Lümen obstrüksiyonunun en sık sebebi olarak lenfoid hiperplazi ve fekalitler görülürken daha nadir olarak benign/malign tümörler veya enfestasyonlara rastlanır (3-6).

Akut apandisit nedeni ile opere edilen hastaların %4,1-23'ü negatif tanı almaktadır (3,7,9,10). Negatif tanı oranındaki değişiklikler olguların yaşına, cinsiyetine göre değişebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda negatif cerrahi oranın azaldığı bunun en önemli sebebinin ise tanıda bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (11,12). Çalışmamızda negatif tanı oranımız %27,2 olarak tespit edilmiştir. Çocukların semptomlarını tam olarak ifade edememesinden dolayı negatif cerrahinin daha sık olarak yapıldığı bilinmektedir (13). Çalışmamızda çocuk yaş grubunda negatif tanı olgu oranımız yetişkinlere göre daha fazla ve literatür ile uyumlu idi. Kadın olgularda da negatif tanı cerrahi daha sık olarak yapılmaktadır. Bunun en önemli sebebi ise kadınlarda akut batın tanısını taklit edebilen durumların sıklığından kaynaklanmaktadır (14). Bizim serimizde de kadın olgularımızda erkek olgulara göre negatif tanı cerrahi oranı daha fazla idi ve oranlarımız literatür ile uyumlu idi.

Apendiksin neoplazileri oldukça nadir olup genellikle akut apandisit nedeni ile yapılan operasyonlarda veya otopsi olgularında görülür. Apendektomi yapılan hastaların %3'ünden daha azında primer apendiks tümörü saptanır (2-4). Çalışmamızda olguların %1,2'nde apendiks neoplazisi tanısı konulmuştur. En sık görülen

primer apendiks tümörü ise karsinoid tümördür. Apendektomi yapılan hastalarda karsinoid tümör saptanma oranı %0,3-0,9'dur. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla biraz daha fazladır (15,16). Çalışmamızda akut apandisit ön tanısı ile apendektomi yapılan hastalarda literatür ile uyumlu olarak %0,6 oranında karsinoid tümör saptanmıştır. Ancak çalışmamızda erkek/kadın oranı 6/5'dir. Apendikal nöroendokrin tümörler (NET) diğer gastrointestinal malignitelere göre daha erken yaşlarda görülürler ve dördüncü dekatta pik yaparlar (15,17). Çalışmamızda da en sık olarak 40 yaş ve altında olduğu görüldü. İlginç olarak nadir olarak bildirilmesine rağmen 1 olgumuz 5 yaşında idi.

Olgularımızda apendiks malign tümörlerinden müsinöz kistadenokarsinom (MKA) 4 (%0,2) olguda izlenmiştir. Akut apandisit şeklinde kendini belli eden MKA, akut apandisit şeklinde bulgu vermekte ve tanısı ancak histopatolojik olarak konulabilmektedir.

Nonhodgkin lenfomalar gastrointestinal sistemde ektranodal yerleşimin en sık görüldüğü bölgedir. Genelde ileri yaştaki hastalarda izlenir (18,19). Colins ve ark.ları (19) 71000 apendektomi metaryallerinin 11'inde, Duzgun ve ark.ları (2) 1 olguda (%0,05) lenfoma olgusu bildirmişlerdir. Bizim serimizde de 1 olguda T hücreli lenfoma izlendi ve olgumuz 60 yaşında erkek hasta idi. Serimizde %0,1 oranında izlenen lenfoma oranımız literatür ile uyumlu idi.

Müsinöz kistadenom apendiksin lümeninde müsin sekresyonu nedeni ile kistik dilatasyonuyla karakterize nadir görülen bir tümördür. İnsidansı %0,2-0,5 arasında değişmektedir (2,5). Serimizde 4 olguda müsinöz kistadenom izlenmiştir. Tanı oranımız literatürle uyumlu olacak şekilde %0,3 olarak bulunmuştur. Müsinöz kistadenomların

premalın lezyonlar olması nedeni ile tanısı önem taşımaktadır (20).

Bir olgumuzda (%0,1) tüberküloza bağlı apandisit (kazeifiye granülamatöz inflamasyon) tanısı konulmuştur. Tüberküloza bağlı apandisitler nadir olarak ve en sık genç yaşlarda görülmektedir. Görülme sıklığı %0,1-2,5 olarak değişebilmektedir (4,21).

Sonuç olarak, apendektomilerin histopatolojik incelenmesinde sıklıkla akut apandisit görülmekte, olguların küçük bir kısmında neoplastik lezyonlara rastlanılmaktadır. Neoplastik lezyonların atlanmaması ve bu olguların uygun tedavi ve takipleri için günümüzde hala en önemli tanı yöntemi apendektomi materyallerinin rutin histopatolojik incelenmesidir.

Tablo 1. Apendektomi materyallerinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	Erkek n(%)	Kadın n(%)	Toplam n(%)
10 yaş altı	99 (9,5)	47 (6,0)	146 (8,0)
10-19 yıl	290 (27,9)	187 (23,7)	477 (26,1)
20-29 yıl	326 (31,3)	220 (27,9)	546 (29,9)
30-39 yıl	173 (16,6)	140 (17,7)	313 (17,1)
40-49 yıl	65 (6,3)	62 (7,9)	127 (6,9)
50-59 yıl	43 (4,1)	59 (7,5)	102 (5,6)
60 yaş üstü	44 (4,2)	74 (9,4)	118 (6,5)
Toplam	1040 (56,9)	789 (43,1)	1829

Tablo 2. Apendiks materyallerinin histopatolojik tanıları

	n (%)
Negatif histopatoloji	
Lenfoid hiperplazi	304 (16,6)
Normal	128 (6,9)
Obliteratif apendiks vermiformis	63 (3,4)
Periapandisit	2 (0,1)
Akut apandisit	
Flegmonöz apandisit	942 (51,5)
Kataral apandisit	275 (15,1)
Gangrenöz apandisit	63 (3,4)
Perfore apandisit	23 (1,3)
Nadir görülen lezyonlar	
Nonneoplastik lezyonlar	
Glandüler hiperplazi	2 (0,1)
Fokal adenomatöz değişiklikler içeren apendiks	2 (0,1)
Parazit bulunan apendiks	1 (0,1)
Distrofik kalsifikasyon içeren apendiks	1 (0,1)
Kazeifiye granülatöz inflamasyon	1 (0,1)
Neoplastik lezyonlar	
Karsinoid tümör	11 (0,6)
Müsinöz kistadenom	5 (0,3)
Müsinöz karsinom	4 (0,2)
Adenom	1 (0,1)
Periferik T hücreli lenfoma	1 (0,1)

KAYNAKLAR

- 1 Marudanayagam R, Williams GT, Rees BI: Review of the pathological results of 2660 appendectomy specimens. *J Gastro* 2006;41(8):745-9.
- 2 Duzgun AP, Moran M, Uzun S, Ozmen MM, Ozer VM, Seckin S. Unusual findings in appendectomy specimens: Evaluation of 2458 cases and review of the literature. *Indian J Surg* 2004;66(4):221-6.
- 3 Jones AE, Phillips AW, Jarvis JR, Sargen K. The value of routine histopathological examination of appendectomy specimens. *BMC Surg* 2007(1);7:17.
- 4 Akbulut S, Tas M, Sogutcu N, Arikanoglu Z, Basbug M, Ulku A, Semur H, Yagmur Y. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens: a retrospective analysis and literature review. *World J Gastroenterol* 2011;17(15):1961-70.
- 5 Yabanoglu H, Caliskan K, Ozgur Aytac H, Turk E, Karagulle E, Kayaselcuk F, Akin Tarim M. Unusual Findings in Appendectomy Specimens of Adults: Retrospective Analyses of 1466 Patients and a Review of Literature. *Iran Red Crescent Med J* 2014;16(2):e12931
- 6 Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. *Arch Surg* 2002;137(7):799-804.
- 7 Kozar RA, Roslyn JJ. The appendix. In : Schwartz SI, eds. *Principles of Surgery*. New York: McGraw-Hill; 1999.
- 8 Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990;132(5):910-25.
- 9 Jones PF. Suspected acute appendicitis: trends in management over 30 years. *Br J Surg* 2001(12);88:1570-7.
- 10 Morrison CA, Greco DL, Torrington KG. Patterns of appendicitis at a forward-deployed United States Army Hospital: the Korea experience. *Curr Surg* 2000; 57(6):603-9.
- 11 Uzunkoy A, Akinci OF, Coskun A, Karaoglanoglu M, Erdogan M. The role of ultrasonographic investigation in the diagnosis of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 1998; 4(3): 202-5.
- 12 Ergün E, Bilaloglu P, Koflar U, Unlubay D, Temel S. Akut apandisit tanısında opak spiral BT incelemenin yeri, US ve cerrahi sonuçları ile korelasyonu. *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji* 2002;8(1):231-6.
- 13 Rothrock SG, Skeoch G, Rush JJ, Johnson NE. Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med* 1991;20(1):45-50.
- 14 Khairy G. Acute appendicitis: is removal of a normal appendix still existing and can we reduce its rate? *Saudi J Gastroenterol* 2009;15(3):167-70.
- 15 Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Dis Colon Rectum* 1998;41(1):75-80.
- 16 Charfi S1, Sellami A, Affes A, Yaïch K, Mzali R, Boudawara TS. Histopathological findings in appendectomy specimens: a study of 24,697 cases. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(8):1009-12
- 17 In't Hof KH, van der Wal HC, Kazemier G, Lange JF. Carcinoid tumour of the appendix: an analysis of 1,485 consecutive emergency appendectomies. *J Gastrointest Surg* 2008;12(8):1436-8.
- 18 Pickhardt PJ, Levy AD, Rohrmann CA Jr, Abbondanzo SL, Kende AI. Non-Hodgkin's lymphoma of the appendix: Clinical and CT findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(5):1123-7.
- 19 Colins DC. 71000 human appendix specimens; a final report summarizing 40 years study. *Am J Proctol* 1963(12);14:265-81.
- 20 Chan W, Fu KH. Value of Routine Histopathological examination of appendices in Hong Kong. *J Clin Pathol* 1987;40(4):429-33.
- 21 Chamisa I. A clinicopathological review of 324 appendices removed for acute appendicitis in Durban, South Africa: a retrospective analysis. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91(8):688-92.

Düşük Serum Serulapozmin Aktivitesi Aterosklerozun Göstergesi Olabilir: Kesitsel Bir Çalışma

Low Serum Ceruloplasmin Activity May Be An Indicator Of Atherosclerosis: A Cross Sectional Study

Hatice Sezen¹, Emin Savik¹, Ahmet Kaymaz¹, Musluhittin Emre Erkus², Ibrahim Halil Altıparmak², Abdullah Nurdağ³, Abdusselam İlter⁴, Nurten Aksoy¹

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., Şanlıurfa Türkiye

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji A.D., Şanlıurfa Türkiye

³Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şanlıurfa Türkiye

⁴Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şanlıurfa Türkiye

Yazışma Adresi: Hatice Sezen; Harran Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Kliniği, Meteoroloji Cad 63300, Şanlıurfa, Türkiye.

Tel: 0 (414) 3183410, Faks: 0 (414) 315 11 81, Mobil: 0 532 0537740

e-mail: haticesezen27@mynet.com

Geliş tarihi / Received: 02.01.2015

Kabul tarihi / Accepted: 21.03.2015

Öz

Giriş

Daha önceki çalışmalarda serum seruloplazmin (Cp) seviyesi ile aterosklerotik kalp hastalığı arasında ilişki bulunmuş ancak bu ilişkinin iskemi mi yoksa ateroskleroz mu kaynaklı olduğu araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı Cp aktivitesinin koroner ateroskleroz ve iskemi ile ilişkisini ayrı ayrı değerlendirerek hangisine bağlı olduğunu araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Koroner anjiyografi için alınan 90 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar koroner arter hastalığı (KAH): En az 1 ana koroner arterinde % 70 ve üzerinde darlık olan ve iskemi varlığı kanıtlanmış hastalar; nonkritik koroner darlık (NOK): en az 1 ana koroner arterinde % 70'in altında darlığı olan ve açık iskemisi olmayan, normal koroner arter (NKA): koronerlerinde herhangi bir aterosklerotik hastalık tespit edilemeyen ardışık 30 hasta şeklinde gruplandı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan enzimatik olarak ticari kitlerle lipid profili ve Erel Metodu serum Cp aktivitesi ile ölçüldü.

Sonuçlar

Gruplar yaş cinsiyet, beden-kitle indeksi ve lipid profili yönünden benzerdi ($p>0,05$). Serum Cp aktivitesi 3 grup arasında anlamlı düzeyde farklı idi ($p<0,05$) ve hasta gruplarında NKA grubuna göre düşüktü. Alt grup analizinde bu farkın NKA grubuyla diğer gruplar arasında olduğu görüldü. Pearson korelasyon analizinde serum Cp aktivitesi ile total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ile negatif ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol ile pozitif ilişkili olduğu görüldü. Linier regresyon analizinde bu parametrelerden serum Cp aktivitesini sadece serum yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol seviyesinin etkilediği görüldü.

Tartışma

Sonuç olarak, koroner ateroskleroz olan hastalarda serum Cp aktivitesi yüksek oksidatif stresi gösterecek şekilde düşük olarak ölçüldü. İskemi olması ya da olmamasının sonucu etkilemediği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Seruloplazmin, Ateroskleroz, Oksidatif Stres

Abstract

Background

In previous studies, serum ceruloplasmin (Cp) level have been shown to be correlated with atherosclerotic heart disease. But it has not been investigated which result from ischemia or atherosclerosis. The aim of this study, serum Cp activity assess in coronary atherosclerosis and ischemia and investigate to which it is connected.

Methods

90 patients taken for coronary angiography were included in the study. Patients divided three groups such as coronary artery disease (CAD): at least one main coronary artery stenosis exceeding 70% and patients with proven ischemia presence; noncritical coronary artery stenosis (NOC): at least one main coronary artery stenosis less than 70% and no obvious ischemia, normal coronary artery (NKA): 30 consecutive patients with normal coronary artery. Lipid profiles of all patients were measured. And serum Cp activity was measured by Erel's method.

Results

Tree groups were similar in terms of age, gender, BMI and lipid profile ($p > 0.05$). Serum Cp activity was significantly different among groups ($p < 0.05$). CP activity was significantly lower in the patient group compared to the NOC group. In the subgroup analysis this difference was observed among NKA group and other groups. Pearson correlation analysis showed that serum Cp activity is the negative with total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol, positively correlated with high density lipoprotein cholesterol (HDLK). Linier regression analysis showed that only HDLK effect serum Cp activity from these parameters independently.

Conclusions

As a result, in patients with atherosclerosis, serum Cp activity was lower than in patients with normal coronary arteries. The presence of ischemia did not affect the result.

Keywords: Ceruloplasmin, Atherosclerosis, Oxidative Stress

Giriş

Koroner arter hastalığı pek çok yeni tanı ve tedavi modalitesi geliştirilmesine karşılık halen dünyadaki ölümlerin % 13,2 ile en başında yer almaktadır (1). Çoğu hastada tanı semptomların ortaya çıkması ile konulmaktadır. Ancak bu aşamada hastaların önemli bir bölümü hastanelere iskemik kardiyomiyopati yada ani kardiyak ölüm gibi geri dönüşümsüz tablolarda başvurumaktadırlar (2,3). Koroner arter hastalığı için majör ve minör pek çok risk faktörü tanımlanmasına karşılık hastaların bazılarında

risk faktörlerinin hiç birinin olmadığına da klinisyenler şahit olmaktadır(4). Ciddi darlık gelişmeden önceki evrede hastalığın tanısında risk faktörlerinin bilinmesi yanında aterosklerozun gelişimini gösterir noninvaziv ve basit tanı araçlarına ihtiyaç vardır.

Yapısında 6 atom bakır içeren Seruloplazmin (Cp) karaciğerde sentezlenen bir enzim olup plazma bakırının % 95'ini taşır (5,6). Bu protein organik aminlerin oksidasyonu, ferooksidaz aktivite ile hücrel demir düzeyinin düzenlenmesi, glutatyon peroksidaz ve ascorbat oksidaz aktiviteleri,

antioksidan aktiviteleri olan ve geç yükselen bir akut faz reaktanıdır (7). Koroner arter hastalığında serum Cp seviyesi incelenmiştir. Miyokart enfarktüsü ve anstabil angina pectoris gibi akut koroner sendromlarda yüksek (8), stabil koroner arter hastalığının incelendiği bir çalışmada kantitatif olarak yüksek tespit edilmiştir (9). Ancak bu çalışmada serum Cp aktivitesi net olarak bilinmediği gibi iskemi varlığı ile ilişkisi de bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı artan Cp seviyelerinin ateroskleroz ve iskemi ile ilişkisini ayrı ayrı değerlendirerek hangisine bağlı olduğunu araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Hastanemiz koroner anjiyografi laboratuvarına endikasyon dâhilinde koroner anjiyografi için alınan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan ve çalışmayı kabul eden 90 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar aşağıdaki gibi 3 gruba ayrıldı. Serum Cp aktivitesini etkileyebilecek akut enfeksiyon yada inflamatuvar bir hastalık varlığı, şizofreni, Alzheimer hastalığı ve obsesif ve kompulsif bozukluğu olan ve/veya çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ateroskleroz koroner anjiyografide standart 6 pozda ana koroner arterlerde darlık yada cidar düzensizliği varlığı olarak kabul edildi. KAH: En az 1 ana koroner arterinde % 70 ve üzerinde darlık olan ve efor yada sintigrafi ile iskemi varlığı kanıtlanmış hastalardan oluşan aşikar koroner arter hastalığı grubu olup, hastalar ardışık olarak grup tamamlana kadar çalışmaya dahil edildi. NOK: Nonkritik ateroskleroz grubu olup en az 1 ana koroner arterinde % 70'in altında darlığı olan ve iskemiye değerlendiren testlerde açık iskemisi olmayan hastalardan oluşan grup olup hastalar ardışık olarak grup tamamlanincaya kadar çalışmaya dahil edildi. NKA: Normal koroner arter grubu olup koronerlerinde herhangi bir darlık yada plak tespit edilemeyen ardışık 30 hasta dahil edildi. Çalışma için lokal etik kurul izni alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan sözlü olarak

bilgilendirmeyi müteakiben yazılı onam formu alındı.

Hastalardan anjiyografiyi takip eden gün sabah taburculuk öncesi antekübital venden alınan 5 cc kan santrifüj edildi ve serum kısmı ayrılarak eppendorf tüplerinde -80 derecede biyokimyasal analizler çalışılincaya kadar saklandı.

Biyokimyasal analizler Lipid ölçümleri

Trigliserit (TG), total kolesterol (TK) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDLK) enzimatik olarak ticari kitleler (Abbott AEROSET system; Abbott Laboratories, USA) kullanılarak yapıldı. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDLK) Friedewald eşitliği kullanılarak hesaplandı (10). Bu eşitliğe göre; "LDLK=TK - (HDL + TG/5)" formülü ile LDLK hesaplanabilir.

Serum Cp ölçümü

Serum Cp aktivitesi Erel Metodu ile ölçüldü. Bu metod otomatik kalorimetrik bir yöntem olup ferroz iyonun ferrik iyona enzimatik olarak oksidasyonu esasına göre çalışıldı. Yöntemle ilgili detaylı bilgiler Erel ve arkadaşlarının çalışmalarında mevcuttur (11,12). Sonuçlar ünite/litre olarak sunuldu.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile yapıldı. P değeri 0,05'ten küçükse anlamlı kabul edildi. Sayısal veriler ortalama standart sapma olarak, kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. Kolmogorov-Smirnov Testi ile sayısal verilerin dağılımının normal olarak görülmesi üzerine

3 grup Oneway ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Anlamlı çıkan parametrelerin alt grup karşılaştırmaları Bonferoni testi ile yapıldı. Serum Cp aktivitesi ile ilişkili faktörlerin varlığı Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. İlişki tespit edilen TK, LDLK ve HDLK içinde serum Cp aktivitesini bağımsız olarak etkileyen parametrelerin varlığı Linier Regresyon analizi ile araştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki değişimi Ki kare testi ile araştırıldı.

Sonuçlar

Tablo I'de gruplara ait demografik parametreler ve biyokimyasal parametrelerin dökümü görülmektedir. Yaş, cinsiyet ve vücut-kitle indeksi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p<0.05$). Gruplar lipit profili yönünden karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi ($p>0,05$). Ancak LDLK'ün NKA grubundan aşikâr KAH grubuna doğru giderek arttığını, HDLK'ün ise giderek azaldığını gördük (Grafik 1). Ancak her iki parametre için de grupların benzer olduğunu gördük.

Serum Cp aktivitesi en yüksek NKA grubunda en düşük KAH grubunda izlendi. Gruplar arasında anlamlı düzeyde fark vardı ($p<0,05$). Alt grup analizinde bu farkın NKA grubuyla diğer gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü. Pearson korelasyon analizinde serum Cp aktivitesi ile TK ve LDLK'ün negatif, HDLK'ün ise pozitif korele olduğu görüldü. Linier regresyon analizinde bu parametrelerden sadece serum HDLK seviyesinin serum Cp aktivitesini bağımsız olarak etkilediği görüldü (Grafik 1).

Tartışma

Bu çalışmada literatürde ilk defa serum Cp aktivitesinin iskemiden bağımsız olarak koroner ateroskleroz varlığında düşük olduğunu ve HDLK'un serum Cp aktivitesinin bağımsız belirleyicisi olduğunu gösterdik.

Ateroskleroz halen dünyadaki en önemli ölüm sebebidir (13). Ateroskleroz koroner arterlerde olabileceği gibi orta ve büyük boy arteri tuttuğu için aorta, renal, karotit ve alt ekstremitedeki tüm arteriyel yatakta olabilir. Hastalık arteriel yatakta sadece daralmaya değil ani tromboz ve plak yırtılması ile tıkanmaya yada genişlemelere sebep olabilmektedir (14-16). Günümüzde aterosklerotik hastalıkların tanı ve tedavisinde epey yol alınmış ancak yinede hastalıktan mortalite azalmamıştır. Mortalitedeki azalma olmaması hastalığın klinik olarak açığa çıktıktan

sonra tedavi edilmeye başlanması ile ilişkili olabilir. Hastalığın etiyopatogenezinde oksidatif stresin önemli bir yer tuttuğu eskiden beri bilinmektedir (17,18). Yine bakır ve bakır taşıyıcısı Cp'nin de ateroskleroz gelişiminde etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır (7,9,19-21).

CP çok işlevli bir alfa globulin olup en önemli işlevleri bakır taşınması ve demir metabolizmasındadır (7). Aynı zamanda önemli serum antioksidanı olup çoklu doymamış yağ asitlerin oksidasyonunu önler (7). Değişik serum biyojenik aminlerin konsantrasyonunu düzenler (7). Son olarak geç yükselen akut faz reaktanı olup inflamatuvar yanıtı düzenler (7).

Akut aterosklerotik kalp hastalıklarında çok sayıda çalışmada Cp'nin kontrollere göre arttığı gösterilmiştir (22,23). Bunun yanında akut ve kronik koroner arter hastalıklarında mortaliteyi en iyi gösteren akut faz reaktanı olarak da bilinmektedir (7,20,21). Seruloplazmin bir akut faz reaktanı ve artan seviyeleri muhtemelen anstabil anjina veya akut miyokard enfarktüsü (24) tarafından uyarılan akut strese bağlı olabilir (9). Nitekim diğer bazı akut faz reaktanlarının da Cp gibi akut koroner sendromda yükseldiğini biliyoruz (7). Kronik koroner arter hastalığında serum Cp aktivitesi hakkında literatürde az sayıda çalışma vardır. Örneğin Kuar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik iskemik kalp hastalığında yüksek bulmuşlarsa da bu çalışmada kantitatif Cp düzeyi ölçülmüştür (9). Enzimlerde biyolojik etki açısından esas olan enzim aktivitesidir. Göçmen ve arkadaşları aşikâr KAH olan hastalarda serum Cp aktivitesini kontrollere göre yüksek bulmuşlar ancak bu çalışmaya alınan hastaların içinde akut koroner sendrom olup olmadığını bilmemekteyiz (19). Bizim çalışmamızda ateroskleroz olan hastalarda aktiviteyi düşük olarak tespit ettik. Ancak bu düşük değer iskemik olan aterosklerozlu hastalarda olduğu kadar iskemi olmayanlarda da vardı. Dolayısıyla Cp esas olarak aterosklerozla birlikte düşmekteydi. Kronik aterosklerozda Cp aktivitesinin düşük olma sebebi

antioksidan bir enzim olması ile açıklanabilir (25,26). Ayrıca daha önceki çalışmalarda ateroskleroz ile oksidatif parametreler arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (17,18). Gerçi ateroskleroz aynı zamanda kronik bir inflamasyondur (27). Ancak çalışmamız da göstermiştir ki yavaş seyirli kronik inflamasyonda serum Cp aktivitesi artmamaktadır. Cp'nin aksine kronik yavaş seyirli inflamasyon olan ateroskleroz varlığında serum reaktif protein ve aynı aileden olan pentraxinin de dahil olduğu bazı akut faz reaktanlarının arttığını bilmekteyiz (27,28).

Çalışmamızın sonucuna binaen akut koroner sendromda Cp yükselmesinin nedeninin Cp'nin akut faz reaktanı olması olabileceğini söyleyebiliriz Cp stabil iken yırtılan bir plağa akut faz reaktanı olarak yükselmektedir. Bunun literatürdeki destekleyici kanıtı ziakas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada 40 stabil koroner hastası ve 20 normal koroner hastası alınmış. Stabil angina pektoris hastalarına stent takılmış ve ardından akut faz reaktanlarının yükselme seyri değerlendirilmiştir. Cp'nin yaklaşık 48 saat sonra yükseldiği gösterilmiştir. Dahası baştaki Cp düzeyi stent restenozunu

predikte etmemektedir (21).

Çalışmamızda KAH ve aterosklerozda TK, LDLK istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmedi. HDLK ise düşük tespit edilmedi. Ancak TK ve ve LDLK istatistiksel olarak yüksek izlenmese de yüksekti. Yine HDL de en yüksek NKA grubunda olup istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Her üç parametrenin de istatistiksel anlamlılığa erişememesi hasta sayımızın azlığına bağlı olabilir. Çalışmamızda serum Cp aktivitesinin LDLK ve TK ile negatif ve HDLK ile pozitif korele olduğu da gösterildi. Daha sonra bu parametrelerden sadece HDLK'ün Cp'yi bağımsız olarak etkilediği gösterildi. Literatürde serum Cp ile HDLK ilişkisini araştıran bir çalışma bulunamadı. Bilindiği üzere HDLK antioksidan özellikler taşımaktadır. Özellikle bu antioksidan özelliklerinden paraoksonaz enziminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (29).

Sonuç olarak ateroskleroz gelişen hastalarda serum Cp aktivitesi yüksek oksidatif stresi gösterecek şekilde düşük olarak ölçüldü. İskemi olmasının yada olmamasının sonucu çok fazla etkilemediği gözlemlendi. Bu çalışmanın sonuçları serum Cp aktivitesindeki düşmenin ana sebebi aterosklerozun kendisi olduğunu düşündürmektedir.

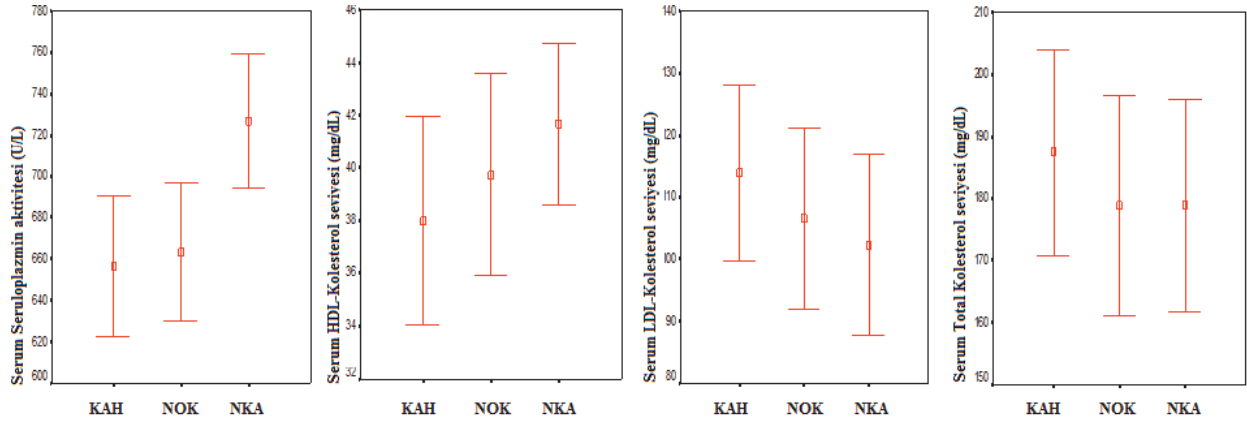
Tablo 1. Gruplara ait demografik ve biyokimyasal veriler

	NKA n=30	NOK n=30	KAH n=30	P değeri
Seruloplazmin aktivitesi, U/L	726.7±87.0	663.9±88.6	656.5±90.8	0.005
Trigliserit, mg/dL	174,6±63,7	162,6±54,6	177,6±54,5	0,568
Total Kolesterol, mg/dL	178,8±46,0	178,8±47,5	187,3±44,5	0,711
HDL-Kolesterol, mg/dL	41,7±8,3	39,7±10,2	38,0±10,6	0,352
LDL-Kolesterol, mg/dL ^β	102,2±38,8	106,6±39,1	113,8±38,0	0,505
Yaş, yıl	44±18	46±14	47±17	0,061
Cinsiyet, Kadın %	40	38	43	0,112
BMI kg/m ²	28±6	29±9	28±7	0,245

Test Oneway Anova ve Ki kare testi verilerinden elde edildi. P<0,05 ise anlamlı kabul edildi.

Kısaltmalar: HDL, yüksek dansiteli lipoprotein ve LDL, düşük dansiteli lipoprotein .

^β KAH-NKA için p =0,009; NOK-NKA için p= 0,021 ve KAH-NOK için p= 1.0



Grafik 1. Serum Seruloplazmin aktivitesi, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol ve total kolesterolün gruplar arasında dağılımı

Kaynaklar

1.WHO Fact sheet N°310, Updated May 2014, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
 2. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943-57.
 1. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death *Circulation* 2006;114:385-484.
 2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129: 1-45.
 3.Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002;22:439-58.
 4.Hellman NE, Kono S, Mancini GM, Hoogeboom AJ, De Jong GJ, Gitlin JD. Mechanisms of copper incorporation into human ceruloplasmin. *J Biol Chem* 2002;277(48):46632-8.
 5.Correale M, Totaro A, Abruzzese S, Di Biase M, Brunetti ND. Acute phase proteins in acute coronary syndrome: an up-to-date. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2012;10(4):352-61.
 6.Brunetti ND, Pellegrino PL, Correale M, De Gennaro L, Cuculo A, Di Biase M. Acute phase proteins and systolic dysfunction in subjects with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26(3):196-202.
 7.Kaur K, Bedi G, Kaur M, Vij A, Kaur I. Lipid peroxidation and the levels of antioxidant enzymes in coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem* 2008;23(1):33-7.
 8.Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation

of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
 9.Erel O. Automated measurement of serum ferroxidase activity. *Clin Chem* 1998;44:2313-9.
 10.Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Biochem* 2004;37:112-9.
 13.Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943-57.
 14.Dendramis G, Paleologo C, Lo Presti A, Piraino D, Lo Greco V, Grassettoni E, et al. Coronary artery ectasia: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *G Ital Cardiol (Rome)* 2014;15(3):161-9.
 15. Lenz T. [Current management of renal artery stenosis]. *Internist (Berl)* 2013;54(12):1443-9.
 16. Tanweer O, Wilson TA, Metaxa E, Riina HA, Meng H. A comparative review of the hemodynamics and pathogenesis of cerebral and abdominal aortic aneurysms: lessons to learn from each other. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2014;16(4):335-49.
 17. Manea A, Simionescu M. Nox enzymes and oxidative stress in atherosclerosis. *Front Biosci* 2012;4:651-70.
 18. Peluso I, Morabito G, Urban L, Ioannone F, Serafini M. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012;12(4):351-60.
 19.Göçmen AY, Sahin E, Semiz E, Gümuşlü S. Is elevated serum ceruloplasmin level associated with increased risk of coronary artery disease? *Can J Cardiol* 2008;24(3):209-12.
 20. Grammer TB, Kleber ME, Silbernagel G, Pilz S, Schrnagl H, Lerchbaum E, et al. Copper, ceruloplasmin, and long-term cardiovascular and total mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Free Radic Res* 2014;48(6):706-15.

21. Ziakas A, Gavriliadis S, Souliou E, Giannoglou G, Stiliadis I, Karvounis H, et al. Ceruloplasmin is a better predictor of the long-term prognosis compared with Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) Cilt 12. Sayı 2, 2015fibrinogen, CRP, and IL-6 in patients with severe unstable angina. *Angiology* 2009;60(1):50-9.
 16. Brunetti ND, Pellegrino PL, Correale M, De Gennaro L, Cuculo A, Di Biase M. Acute phase proteins and systolic dysfunction in subjects with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26(3):196-202.
 17. Brunetti ND, Correale M, Pellegrino PL, Cuculo A, Biase MD. Acute phase proteins in patients with acute coronary syndrome: Correlations with diagnosis, clinical features, and angiographic findings. *Eur J Intern Med* 2007;18(2):109-17.
 18. Lamb DJ, Leake DS. Acidic pH enables ceruloplasmin to catalyse the modification of low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1994;338(2):122-26
 19. Healy J, Tipton K. Ceruloplasmin and what it might do. *J Neural Transm* 2007;114(6):777-81.
 20. Jayakumari N, Ambikakumari V, Balakrishnan KG, Iyer KS. Antioxidant status in relation to free radical production during stable and unstable anginal syndromes. *Atherosclerosis* 1992;94:183-90.
 21. Biasucci LM, Santamaria M, Liuzzo G. Inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Minerva Cardioangiolog* 2002;50(5):475-86.
 22. Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, et al. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2007;27(1):161-7.
 23. Mackness M, Mackness B. Paraoxonase 1 and atherosclerosis: is the gene or the protein more important? *Free Radic Biol Med* 2004;37(9):1317-23.

Ağır Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi

Assessment Of Mean Platelet Volume In Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea

Zafer Hasan Ali Sak¹, Funda Yalçın¹, Ayşegül Öney Kurnaz¹, Mehmet Gencer¹, İrfan Eser², Şamil Günay²¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.B.D. Şanlıurfa²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi A.B.D. Şanlıurfa

Yazışma Adresi

Yrd.Doç. Dr. Zafer Hasan Ali Sak

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.B.D. Şanlıurfa

Tel: +90 414 3183000, Fax: +90 414 3183192,

E-mail: drsak19@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 29.01.2015

Kabul tarihi / Accepted: 03.02.2015

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada ağır tıkaçıcı uyku apne sendromlu (OSAS) hastalarda kan koagülabilesitesiyle ilişkili Ortalama Trombosit Hacmini (MPV) ve Plateletcriti (PCT) değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Uyku ünitesinde Eylül 2013 öncesi polisomnografi yapılan 98 hastanın kayıtları retrospektif değerlendirildi. Tüm olgular apne-hipopne indeksine(AHI) göre AHI <5 / saat (s=48) A Grubu (kontrol), AHI ≥ 30 / saat ile B Grubu (s = 50) şeklinde gruplandırıldı. MPV ve PCT (plateletcrit) otomatik bir kan hücresi sayacı kullanılarak ölçüldü. Polisomnografik bulgularla, demografik ve kan parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: A ve B grupları arasında MPV (7.17±0.98 karşılık 7.54±1.21fL, p=0.66) ve PCT (0.218±0.06 karşılık 0.212±0.05, p=0.66) açısından anlamlı farklılık bulunamadı. Ağır OSAS grubunda MPV, PCT ile AHI parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı(r=0.37, p=0.801 ve r=0.61, p=0.624).

Sonuç: MPV ve PCT değerlerinde ağır OSAS'lı hastalarda kontrole göre anlamlı yükseklik bulunmadı. Bu bulgular yapılan ilk çalışmaların aksine MPV'nin OSAS'ın ağırlığıyla ilişkili bir parametre olmadığı ve OSAS'ın doğrudan trombosit aktivitesini etkilemediğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Tıkaçıcı Uyku Apne, Trombosit Sayısı, Trombosit aktivasyonu

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to evaluate the mean platelet volume (MPV) and Plateletcrit (PCT) associated with blood coagulability in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Materials And Methods: The polysomnography recordings of 98 patients admitted to the sleep laboratory before September 2013 were retrospectively evaluated. All cases were grouped according to their AHI value as AHI <5 / h (n = 48) Group A (control) and AHI ≥ 30 / hour and Group B (n = 50). MPV and PCT (plateletcrit) was measured using an automatic blood cell counter. Polysomnographic findings, demographic data and blood parameters were compared.

Results: No significant differences were found between A and B groups with respect to PCT (0.218 ± 0.06 vs. 0.212 ± 0.05 , $p=0.66$) and MPV (7.17 ± 0.98 vs. 7.54 ± 1.21 fL, $p=0.66$). In severe OSAS group, MPV and PCT were not correlated with AHI ($r=0.37$, $p=0.801$ and $r=0.61$, $p=0.624$).

Conclusion: MPV and PCT levels were not higher in severe OSAS group compared to the control group. Unlike previous studies, these findings suggest that MPV is not associated with the severity of OSAS and OSAS does not directly affect the platelet activity.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea, Platelet Count, Platelet Activation

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) Türkiye'de yetişkinlerin yaklaşık % 5'ini etkileyen yaygın bir uyku bozukluğudur. Uyku süresince tekrarlanan üst solunum yolu tıkanıklığı, uyku bölünmesi, gündüz aşırı uykululuk ve azalmış yaşam kalitesiyle kendini gösterir. OSAS'ın esas tedavisinde kullanılan sürekli pozitif havayolu basıncı sağlayan cihaz (CPAP), uyku sırasında hava yolunu açık tutan havalı atel gibidir. Tedavi edilmeyen OSAS bir sürü sebepten dolayı mortalite riskini artırır. Özellikle hipertansiyon, felç, aritmi miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gibi hastalıklarla kardiyovasküler mortalite artar (1-6). OSAS ve kalp-damar arasındaki güçlü ilişki olmasına rağmen patofizyolojik mekanizma tartışmalıdır. Olası bir açıklama kan koagülabilitesinin artması yönündedir. Araştırmalar apne sırasında gelişen hipoksemi inflamatuvar faktörlerin salınımını tetikleyerek kanın pıhtılaşmasını artırır (7-9). Artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu kalp ve damar hastalıklarıyla yakından ilişkilidir. Hacmi büyük trombositlerin granül miktarı küçük trombositlere göre fazladır, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve artmış trombotik aktiviteye sahiptirler (10,11). Potansiyel bir mekanizma olarak pıhtılaşmada trombosit boyutunun önemi gösterilmiştir. Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit

reaktivitesi ile ilişkilidir ve trombosit aktivitesinin dolaylı izlenmesi için kolay ve kullanışlı bir araçtır. PCT (plateletcrit) hemotocrit gibi kandaki toplam trombositlerin kana oranıdır. $PCT = Plt \times MPV$ dir. Referans değerleri ortalama % 0.1- 0.3 arasındadır. Trombosit sayısının düşük ama çapının büyük olduğu hastalıklarda yararlı olabilir. Çünkü sayı düşük olsa bile büyük trombositler ile trombosit fonksiyonları sağlandığından bu hastalarda aslında platelet sayısından ziyade PCT'e bakmak daha yararlı olabilir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, akut miyokardial enfarktüs, akut iskemik inme, koroner arter kalsifikasyonunda MPV artar (12,13).

Gereç ve Yöntemler:

Harran Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Uyku Laboratuvarında gece horlama ve/veya gündüz aşırı uykululuk belirtileri bulunan ve tüm gece polisomnografi (PSG) uygulanan 98 olgunun verileri Eylül 2014'ten itibaren retrospektif değerlendirildi. Çalışmaya alınan olgular iki gruba ayrıldı. $AHI \geq 30$ / saat ağır OSAS grubu, $AHI < 5$ kontrol grubu olarak alındı. Tüm olguların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, PSG (Alice 5; Philips Respironics, Murrysville, USA) ve tam kan sayımı sonuçları kaydedildi. Tüm PSG kayıtları 30 saniyelik epoklarla AASM (American Academy of Sleep Medicine) kriterlerine göre manuel skorlandı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astımı, konjestif kalp yetmezliği, aritmileri ve koroner arter hastalığı olanlar, antikoagülan (dipiridamol, ticlopidine,

klopidogrel), antiinflamatuvar tedavi alanlar, sistemik kortikosteroid kullananlar, REM ve/veya pozisyon bağımlı OSAS'lılar, santral apne oranı ağırlıkta bulunanlar, sistemik inflamatuvar hastalığı, hematolojik hastalığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı bulunanlar, çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Bütün değişkenler normal dağılım yönünden One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler arası ilişkiler ki-kare testi ile incelendi. Parametrik iki bağımsız grup arasında karşılaştırma için Independent Samples T Test kullanıldı. Pearson korelasyon katsayısı ile sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışma 48 kontrol, 50 ağır OSAS olmak üzere 98 olgudan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların laboratuvar sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Kontrol grubunda 23 erkek (% 48) ve 25 kadın (% 52), ağır OSAS grubunda 27 erkek (% 54) ve 23 kadın (% 46) bulunmaktaydı ve gruplar cinsiyet bakımından birbirine benzer bulundu. Kontrol ve ağır OSAS gruplarında yaş ortalamaları sırasıyla $53,96 \pm 10,64$ ve $53,80 \pm 10,76$ yıldır ve gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) kontrol ve ağır OSAS grupları için sırasıyla; $31,78 \pm 5,74$ ve $32,48 \pm 5,83 \text{ kg/m}^2$ hesaplandı. Ağır OSAS grubunda kontrol grubuna göre VKİ anlamlı farklılık yoktu ($p=0,549$). Ortalama AHİ kontrol grubu için $2,82 \pm 1,30$ /saat ve ağır OSAS grubu için $58,20 \pm 23,15$ /saat idi.

Ağır OSAS grubunda MPV, PCT ile AHİ, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tartışma

Bu çalışmada MPV, ağır OSAS olgularında kontrol grubuna göre yapılan önceki çalışmaların aksine yüksek bulunmadı ve ağır OSAS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Literatürde yayınlanmış çalışmalardan farklı diğer bulgumuz ağır OSAS grubunda MPV, PCT ile AHİ parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığıydı.

Artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu OSAS, kalp ve damar hastalıklarıyla yakından ilişkilidir (10,11,14,15). Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit reaktivitesi ile ilişkilidir. Ağır OSAS'lı hastalarda MPV'nin değerlendirildiği yayınlanmış çalışmalarda ağır OSAS ile artmış MPV arasında ilişki saptanmıştır. Erden ve ark. ortalama MPV'nin, OSAS gruplarında kontrol grubuna göre yüksekliğini tespit etmişler ve ağır OSAS grubunda MPV artışı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar. MPV ile AHİ ve Toplam uyku süresi arasında pozitif, Minimum oksijen saturasyonu arasında negatif korelasyonu gözlemlemişlerdir (16). Varol ve ark. ağır OSAS hastalarında kontrol grubuna göre MPV'yi anlamlı yüksek tespit etmişler ve MPV ile desaturasyon indeksi ve AHİ arasında korelasyon gözlemlemişlerdir (17). Kanbay ve ark. MPV ile OSAS ve OSAS şiddeti arasında ilişki ve MPV ile AHİ arasında korelasyon bulmuşlardır (18). Nena ve ark. MPV'yi ağır OSAS hastalarında hafif-orta OSAS ve kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı yüksek ve MPV ile AHİ, ortalama oksijen saturasyonu, minimum oksijen saturasyonu ve oksijen saturasyonunun % 90'ın altında olduğu

toplam uyku süresi ile korele bulmuşlardır (19). Bu sonuçlar aterotrombotik vasküler hastalıklar için risk faktörü yönüyle OSAS ve MPV'nin önemini vurgulamaktadır (17,19). Yukardaki çalışmaların aksine Sökücü ve ark. tarafından MPV ve OSAS ilgili bulunan tek ilişki MPV'nin ağır OSAS grubunda AHİ ile pozitif korelasyonudur. OSAS ve hipoksi parametreleriyle MPV veya trombosit dağılım genişliği (PDW) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada hastalardan dikkatli ve detaylı öykü alınmış ve MPV'yi etkileyecek hastalıkları bulunan olgular çalışma dışı bırakılmıştır(20). Kardiyovasküler ve akciğer hastalıklarıyla birlikte MPV'yi etkileyecek hastalığı bulunan tüm hastalar çalışma dışı bırakıldığında OSAS ile MPV arasında hiçbir

ilişki kalmayabilir. Rahangdale ve ark. platelet yüzey reseptörü glikoprotein (GP) Ib ile değerlendirdiği platelet aktivasyonu ile, oksijen desaturasyonu indeksi ve AHİ arasında anlamlı ilişki bulamazken artmış oksijen desatürasyon süresiyle anlamlı ilişki saptamışlardır (21).

Sonuç:

MPV'nin OSAS'ın ağırlığıyla ilişkili bulunmaması, OSAS'ın ortaya çıkardığı farklı mekanizmalarla ilişkili platelet aktivasyonunun gerçekleştiği öne sürülebilir. Bizim çalışmamızla birlikte yapılan son çalışmalar dikkate alındığında OSAS'ın kardiyovasküler, metabolik sendrom, endokrin bozukluklar gibi hastalıklara yol açarak aterotrombotik vasküler hastalıklar için dolaylı bir risk faktörü şeklinde düşünülebilir.

Tablo 1. Kontrol ve OSAS grubunun laboratuvar bulguları

	Hasta	Kontrol	p
MPV(fl)	7.54±1.21	7.17±0.98	0.10
PCT(%)	0.212±0.05	0.218±0.06	0.66
PLT ($\times 10^3$ cell/?l)	287±88	301±98	0.46

Kaynaklar

- 1) Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31(8):1071-8.
- 2) Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108(1):9-12. Review.
- 3) Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(6):612-7.
- 4) Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):910-6.
- 5) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-53.
- 6) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the sleep hearthealth study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
- 7) Schulz R. The vascular micromilieu in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005;25(5):780-2.
- 8) Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT, Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112(17):2660-7.
- 9) Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1313-6.
- 10) Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982;50(3):509-19.
- 11) Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hematol* 2009;31(3):277-97. Review.
- 12) Vizioli L, Muscari S, Muscari A, "The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases," *Int J Clin Pract*, 2009;63(10):1509-15.
- 13) Korkmaz L, Korkmaz AA, Akyüz AR, et al., Association between mean platelet volume and coronary artery calcification in patients without overt cardiovascular disease: an observational study. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 2012;(12)1:35-9.
- 14) Geiser T, Buck F, Meyer BJ, et al. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002;69(3):229-34.
- 15) Hui DS, Ko FW, Fok JP, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;125(5):1768-75.
- 16) Erden EŞ, Yengil E, Tuncel E, Bilgiç HK, Demirköse M, Motor S, Genç S. Investigation of the relationship between mean platelet volume and obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Exp Invest* 2013;4(4):492-6.
- 17) Varol E, Ozturk O, Gonca T, et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70(7):497-502.
- 18) Kanbay A, Tutar N, Kaya E, et al. Mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with cardiovascular diseases. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24(5):532-6.
- 19) Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, et al. Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? *Platelets* 2012;23(6):447-54.
- 20) Sökücü SN, Özdemir C, Dalar L, Karasulu L, Aydın F, Altın S. Is Mean Platelet Volume Really a Severity Marker for Obstructive Sleep Apnea Syndrome without Comorbidities? *Pulm Med*. 2014;2014:754839
- 21) Rahangdale S, Yeh SY, Novack V et al. "The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea," *J Clin Sleep Med*. 2011;7(2):172-8.

İntima-media kalınlığı, koroner kalsiyum skorlama ve koroner arter hastalığının ilişkisi

The relationship of intima-media thickness, coronary calcium score and coronary artery disease

Dilek Şen Dokumacı¹, Cansu Öztürk², Elif Ergün³, Pınar Koşar³

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara

³Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara

Yazışma adresi: Dilek Şen Dokumacı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa 63050 Şanlıurfa Telefon: 04143183000, E mail: dr_dileksen@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Received: 19.02.2015

Kabul tarihi / Accepted: 23.02.2015

Abstract

Background: The aim of this study is to compare the values of carotid artery intima-media thickness (CIMT) and coronary artery calcium scoring (CACS) in determining extension and severity of coronary artery disease (CAD) that diagnosed via coronary CT angiography in patients without known diagnosis of CAD previously.

Methods: 184 patients were included in the study. All patients were undergone CACS examination with 64-detector MDCT scanner for coronary angiography examination. Following angiography examination, CIMT was measured for all patients using B-mode ultrasound device with a 7.5 MHz linear probe. According to the results of coronary CT angiography, patients were classified as normal, mild CAD, moderate CAD, significant stenotic CAD, severely stenotic CAD. The significant difference of calcium score and CIMT levels between these groups was examined with statistical analysis.

Results: Calcium score and CIMT showed significant increase in patients with CAD. They were also found valuable in predicting stenotic CAD, however CACS was found to be more decisive than CIMT for prediction of stenotic CAD. The best cut-off point for CIMT to predict stenotic CAD was 0.88mm.

Conclusion: CACS and CIMT measurements are valuable in determining extension of CAD, however CACS has a better correlation with extension and severity of CAD compared with CIMT. When we evaluated the patients with zero calcium score alone, we found no significant difference in terms of the average CIMT between the group of existing CAD, and the group of non-existing CAD

Keywords: Calcium score, intima-media thickness, coronary artery disease, coronary CT angiography.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı daha önce bilinen koroner arter hastalığı (KAH) tanısı olmayan olgularda karotid arter intima-media kalınlığı ve koroner arter kalsiyum skorlamanın koroner arter BT anjiyografi incelemesi ile belirlenen koroner arter hastalığının yaygınlığını ve derecesini belirlemedeki değerlerini karşılaştırmaktır.

Materyal-Metod: Çalışmaya 64-dedektörlü çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) anjiyografisi çekilen ve koroner arter kalsiyum skorlama tetkiki yapılan 184 hasta dahil edildi. Anjiyografi incelemesinin ardından 7.5 MHz lineer prob kullanılarak B-mod ultrason cihazı ile tüm hastalara karotid arter intima-media kalınlığı ölçümü yapıldı. ÇKBT anjiyografi sonuçlarına göre hastalar normal, hafif KAH, orta KAH, anlamlı stenotik KAH ve şiddetli stenotik KAH olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasındaki karotid arter intima media kalınlığı ve kalsiyum skoru düzeylerinde anlamlı fark olup olmadığı istatistiksel analiz ile incelendi.

Bulgular: Kalsiyum skoru ve intima-media kalınlıkları KAH olan hastalarda önemli bir artış gösterdi. Ayrıca her ikisi de KAH öngörmede değerli bulundu. Ancak stenotik KAH'nı öngörmede intima-media kalınlığına göre kalsiyum skorunun daha belirleyici olduğu görüldü. Karotid arter intima-media kalınlığı değeri için stenotik KAH'nı öngörmede en iyi kesim noktası 0.88 olarak saptandı.

Sonuç: Karotid arter intima-media kalınlığı ve kalsiyum skoru KAH'nın yaygınlığını öngörmede değerlidir ancak kalsiyum skoru intima-media kalınlığına göre KAH yaygınlığı ve şiddeti ile daha iyi korelasyon göstermektedir. Sadece kalsiyum skoru sıfır olan hastalar değerlendirildiğinde KAH olan ve KAH olmayan gruplar arasında ortalama intima-media kalınlıkları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Kalsiyum skorlama, intima-media kalınlığı, koroner arter hastalığı, koroner BT anjiyografi

Introduction

Atherosclerosis starts in childhood and adolescence it shows quiet and slow progression. Clinical sings usually expose in adulthood and may cause serious clinical conditions leading to high morbidity and mortality (1).

To predict the cardiovascular disease risk of asymptomatic individuals, some scales are used such as Framingham risk classification (FRS) (2), European Systemic Risk Assessment (3) etc. Limitations of these methods have brought the usage of different diagnostic tools to identify asymptomatic individuals. Being able to predict the global coronary artery disease (CAD) risks and having a strong relationship with the total atherosclerotic plaque burden, it is led the usage of Coronary Artery Calcium Score (CACS) as a different diagnostic tool (4). CIMT is also being used as parameter in determining atherosclerosis (5).

The purpose of this study was to compare the values of CIMT and CACS in determining extension and severity of CAD.

Materials and Methods

In this study, patients referred for CT angiography to our clinic from our cardiology department between August 2009 and May 2010 were discussed. 93 women, 91 men were included in the study for a total of 184 patients. The Local Ethic Committee approved this prospective study and waived the requirement for informed patient consent. The main symptoms of the patients were chest pain (n=78), atypical symptoms like palpitation, dyspnea, left arm numbness (n=75) and asymptomatic cases with existing risk factors (n=31). We have not included patients with known CAD (coronary artery disease) and/or patients who had gone coronary artery bypass graft or stent surgery previously.

Patients were asked to report age, gender, smoking, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, family history of CAD and drugs which were in use. Genetic predisposition was considered positive if there were a family history of a cardiovascular event in a parent under 55 years of age for males and under 65 years of age for females. Patients' body weight in kilograms and height in meters were measured.

Weight/(height)² formula was used for the calculation of body mass index.

Pulse and blood pressure were measured prior to coronary artery angiography examination. Patients with heart rate over 75 beats per minute were premedicated with 40 mg propranolol one hour before the examination. All patients were given sublingual nitroglycerin just before the angiography examination.

All patients were undergone CACS examination with 64-detector MDCT scanner (Aquillon 64, Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan) and then using the method of retrospective ECG gating coronary angiography examination was performed.

CACS examination was performed without using contrast agent. For all examinations we used 3mm slice thickness and 2.4mm table movement, 55 mA, 120 kV, 0.5 s gantry rotation time. Lying in supine position a topographical image and from 1 cm below the carina axial sections were obtained including the whole heart with prospective ECG triggering.

Immediately after CACS, using parameters of 0.5mm slice thickness, 400 mAs, 120 kV, gantry rotation time of 400 ms, coronary CT angiography was performed. With high iodine concentration (350-400mg/ml), 80-85 ml of nonionic contrast medium was given with a speed of 5 ml/sec from the right antecubital vein using 20-gauge IV cannula. Following intravenous injection of contrast agent, 20 ml physiological saline with a speed of 5 ml/sec was given. Automatic bolus tracking method was used for determining the delay time. Region of interest (ROI) was placed proximal to the descending aorta and the threshold value was determined as 180 HU.

Images were reconstructed in various phases of cardiac cycle to obtain the best images.

Automatically generated by the device, images were obtained 75% of RR interval reconstructions that were the best in majority of cases, for the other cases reconstructions were made in additional phases determined by the operator. Reconstructed images were transferred in a workstation (Vitrea 2 workstation, INC. vital image. Plymouth, Minnesota, USA). Initially axial base images and oblique multiplanar images were assessed. Then a detailed study was made using curved multiplanar reformatted images (CPR), thin and thick maximum intensity projection (MIP) and volume rendering (VR) methods (Figs. 1, 2). Coronary plaques were defined as structures $\geq 1\text{mm}^2$ within and/or adjacent to the coronary artery lumen, which could be clearly distinguished from the vessel lumen and the surrounding tissue. For each patient, the number of affected segments and the location of coronary plaques were recorded. For coronary stenoses analysis, the minimal luminal diameter of the stenotic segment was visually compared to the adjacent proximal and distal nonstenotic reference segment with regard to coronary luminal narrowing (6).

Following angiography examination, CIMT was measured for all patients. Toshiba ultrasound device (Xario, Toshiba Medical Systems, Japan) with a 7.5 MHz linear probe was used. Measurements were taken from the posterior wall of common carotid artery 1.5cm proximal to the carotid bifurcation. Three CIMT measurements were taken manually from each carotid artery wall and arithmetic average values of six measurements were used in statistical analysis.

According to the results of MDCT angiography, patients were classified as normal (Grade 0), mild CAD (Grade 1), moderate CAD (Grade 2), significant stenotic CAD (Grade 3), severely stenotic CAD (Grade 4). 1-19% stenosis of coronary arteries, segment affected less than 2cm, one or two vascular

disease were determined mild CAD. 20-49% stenosis, segment affected longer than 2cm, three or more vascular disease were determined as moderate CAD. Except left main coronary artery presence of 50-69% stenosis were determined as significant stenotic CAD. In the presence of stenosis 70% or more and for left main coronary artery stenosis $\geq 50\%$ were considered to be severely stenotic CAD.

The amount of calcium in the coronary arteries was determined using the Agatston scoring system. On axial slices, calcium score was calculated automatically by the computer software program, and patients were separated into 5 groups according to Agatston score as 0 calcium score (Stage 0), 1-10 (Stage 1), 11-100 (Stage 2), 101-400 (Stage 3), >400 (Stage 4).

Data analysis was performed using SPSS for Windows 11.5 package program. The significant difference of calcium score and CIMT levels between two groups was examined with Mann-Whitney U test. Kruskal-Wallis test was used for determine the difference between more than two groups. The value of CIMT predicting the existence and the extent of CAD was evaluated with ROC analysis. The area under the curve and 95% confidence intervals were calculated. $p < 0.05$ was considered statistically significant for the results.

Results

In this study 184 patients, mean age of 54 ± 11 years (min-max: 16-82 years) were included. 91 of the patients were male (49%), 93 of them were women (50%). In 72 of 184 (39%) cases had smoking history, 59 (32%) of the cases had genetic predisposition, 39 (21%) of the cases had diabetes, 84 (45%) of the cases had hypercholesterolemia, 85 (46%) of the cases had hypertension.

Mean calcium score was found 71 (min-max: 0-

1064) for all cases. In 118 (64%) cases stage 0 calcium score was found. In 15 (8%) of the cases stage 1 score, in 25 (13%) of the cases stage 2 score, in 21 (11%) of the cases stage 3 score and in 9 (4%) of the cases stage 4 calcium score were detected.

When patients were evaluated for CAD, 90 (48%) of them were normal. 21 patients (11%) were grade 1 CAD, 53 patients (28%) were grade 2 CAD, 8 patients (4%) were grade 3 CAD, 12 patients (12%) were grade 4 CAD.

CIMT values were found between 0.38mm and 1.51mm and the average value was calculated 0.79mm.

All of the patients were divided into two groups as CAD (grade 1, 2, 3, 4) and non-CAD (grade 0). The mean age of the patients with CAD was 59 and for the non-CAD group it was 48. Age of patients with CAD was significantly higher ($p < 0.001$). When CIMT was considered for both groups, the average value of CIMT in the group non-CAD was found 0.71mm, while in the group with CAD it was 0.87mm and the difference was statistically significant ($p < 0.001$) (Table 1). Calcium score and CIMT showed significant increase in patients with CAD.

When the patients were evaluated in terms of stenotic CAD (grade 3,4) the mean age was 62, in non-stenotic group the mean age was 53,2 and the difference was significant ($p < 0.001$). In the group of stenotic disease average calcium score was 312 and the average CIMT was 0.99mm. Calcium score and CIMT was found valuable in predicting stenotic disease ($p < 0.001$) (Table 2). Analyzing p-values (or Wald statistic) of CACS and CIMT, CACS was found to be more decisive than CIMT (Table 3).

The area under the curve for CIMT was 0.778 (95% confidence interval 0.682-0.894). The best cut-off point for the value of CIMT was 0.88mm (Fig. 3).

CAD was detected at any level (grade 1-4) in 23% of the patients with 0 calcium score and stenotic disease

was detected in 0,8% of the patients with 0 calcium score. The average value of CIMT in patients with grade 0 CAD was 0.71mm, the average value of CIMT in patients with CAD at any level (grade 1-4) was 0.72mm. No statistically significant difference was detected between the two groups.

Discussion

Studies show that, 40-60% of the patients are being classified wrong with using the traditional risk determining methods (7). For this reason, alternative risk determining methods are investigated and CIMT measurement and coronary calcium scoring methods are among emphasized. Differently from the other methods, both of them are direct indicators of subclinical atherosclerosis (8).

In our study, we compared the value of coronary artery calcium scoring and CIMT predicting the presence and severity of coronary artery disease identified via CT angiography. We found a positive correlation between the presence and severity of coronary artery disease, with both CIMT and CACS. CACS had a quite good correlation ($r=0.816$), however a moderate correlation ($r=0.499$) was found between CIMT and the severity of the disease. Terry et al. (9) had found the similar results in their study in which they investigated the value of CIMT and CACS determining the prevalent coronary artery disease using helical CT. Also Sees et al. (10) compared the CACS detected via Electron-beam CT (EBCT) and presence of carotid plaque to determine coronary heart disease. They have found that CACS is more valuable in predicting coronary artery disease.

In many publications, CIMT is stated as a reference method that can be used to determine the extent of atherosclerosis, and is now also being used in a wide range of radiological and clinical trials [11-13]. Salonen et al. (14) were detected

11% increase in the risk of acute myocardial infarction for each 0.1mm increase in CIMT. In our study, CIMT had been found valuable in the sense of predicting the presence and severity of coronary artery disease. The best cut-off point for stenotic disease was 0.88mm. Coskun et al. (15) studied 100 patients with stable angina pectoris and they found that the mean value of CIMT was significantly higher in patients with stenotic CAD and the best cut-off point for stenotic disease was 1mm. We found CIMT valuable in predicting prevalent disease, although the correlation between CIMT and severity of the disease was moderate. Adams et al. (16), found a weak correlation ($r<0.30$) between CIMT and CAD in their cross-sectional study similar to our results.

Large patient populations are available about the prognostic value of CIMT and calcium score and they have found calcium score more valuable than CIMT predicting coronary events, similar to our results. As an example, Newman et al. (17) evaluated 559 adults, between the ages of 70-99. They studied CACS detected via EBCT and IMT measured from internal carotid artery (ICA) and external carotid artery (ECA). They followed-up these patients for 5 years. A total of 127 cardiovascular events had been occurred in this population and cardiovascular event incidence was significantly higher in the group that calcium scores and CIMT measures were high. However, ICA-IMT and cardiovascular events were not associated. CIMT was found to be valuable in predicting stroke, but calcium score was found more valuable in predicting myocardial infarction. Multiethnic Study of Atherosclerosis group (MESA) made a study with the total number of 6698 asymptomatic individuals between the ages of 45-84 (18). They compared CACS and CIMT in terms of predicting cardiovascular disease and CACS was found more closely associated with CAD. They suggested that, CACS is more valuable than CIMT in the moderate risk group, according to the FRS.

Zero score cannot exclude CAD completely. CAD, at any stage, was identified in 23% of patients with zero calcium score in our study. CIMT may have an important role in patients with zero calcium score. However, in our study, when we evaluated the patients with zero calcium score, we found the average CIMT 0.72mm in the group of CAD, and the average CIMT was 0.71 mm in the group of non-CAD. There was no significant difference between groups. Lester et al. (1) examined 89 patients with zero calcium score, between the ages of 36-59. In their study, CIMT could demonstrate coronary atherosclerosis in 47% of the patients with zero calcium score. They suggest that, though CACS and CIMT are both indicators of subclinical atherosclerosis, calcification is of a later stage. Because of this reason, especially in the young age group zero

calcium score is not reliable and CIMT is more decisive in this group. The difference among the results can be attributed to the fact that the patient population in our study is elder than Lester et al.'s population. Moreover, number of patients existing CAD with zero calcium score in our study is limited.

There are some limitations of our study. It is a small cross-sectional study. Patients' demographic characteristics are based on only the history taken from the patients.

In conclusion, CACS and CIMT measurements are valuable in determining extension and severity of CAD, however CACS has a better correlation. In addition, coronary artery disease can be existing in patients with zero calcium score, and, to our results, CIMT is not valuable in predicting CAD in patients with zero calcium score.

Table 1: Evaluation of demographic and clinical characteristics of patients with CAD and without CAD

	CAD grade 0	CAD grade 1-2-3-4	p
Age (mean)	48,4	59,8	<0,001
Ca score			
Mean(min-max)	0(0-0)	139(0-1064)	<0,001
CIMT			
Mean(min-max)	1,71(0,38-1,2)	0,87(0,51-1,51)	<0,001

CAD Coronary artery disease

CIMT Carotid intima-media thickness

Table 2: Comparison of demographic and clinical characteristics of patients with stenotic CAD

	CAD grade 0-1-2	CAD grade 3-4	p
Age (mean)	53,2	62,2	<0,001
Calcium score			
Mean(min-max)	41,6(0-940)	312(0-1064)	<0,001
CIMT			
Mean(min-max)	0,77(0,38-1,41)	0,99(0,59-1,51)	<0,001

CAD Coronary artery disease

CIMT Carotid intima-media thickness

Table 3: Comparison of the groups of CAD grade 0-1-2 and CAD grade 3-4 with multivariate logistic regression analysis

	Wald	p
Age	0,486	0,486
Gender (Male)	4,241	0,039
CIMT	4,527	0,033
Calcium score	7,716	0,005

CIMT Carotid artery intima-media thickness

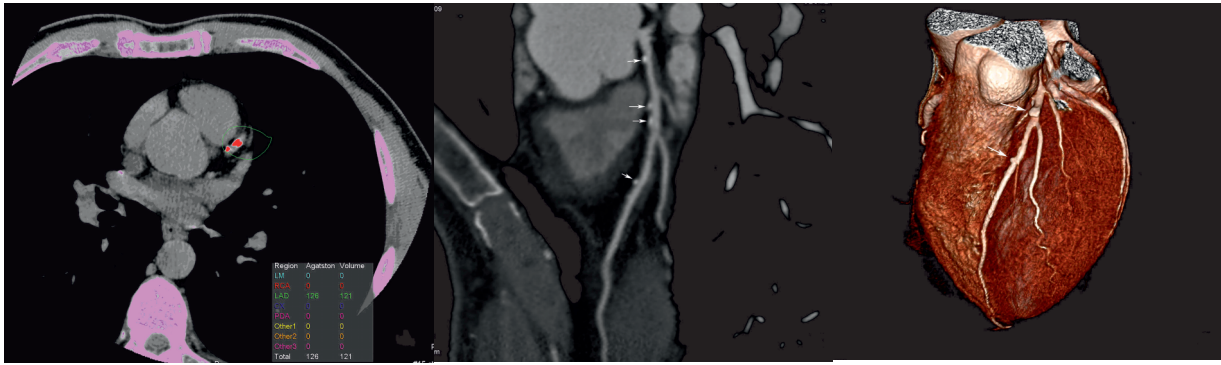


Fig. 1. a -c. 45 year -old male patient’s calcium score measurement (a) and coronary CT angiography examination CPR (b) and 3D VR (c) images. Calcium score measurement shows the total calcium score of 126. There is multipl calci fic plaque formations in LAD (white arrows). Patient’s CIMT was 0.7mm.

CPR Curved planar reformation

VR Volume rendering

LAD Left anterior desending

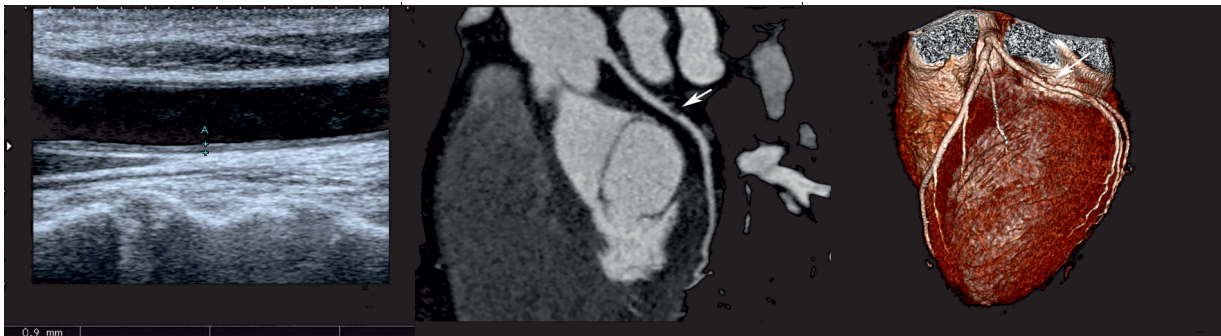


Fig. 2. a-c. 52 year-old male patient’s CIMT measurement (a) and coronary CT angiography examination CPR (b) and 3D VR (c) images. Patient’s CIMT is 0.9mm. There is a noncalcified plaque in circumflex artery (white arrows). Calcium score of this patient was 82.

CPR Curved planar reformation

VR Volume rendering

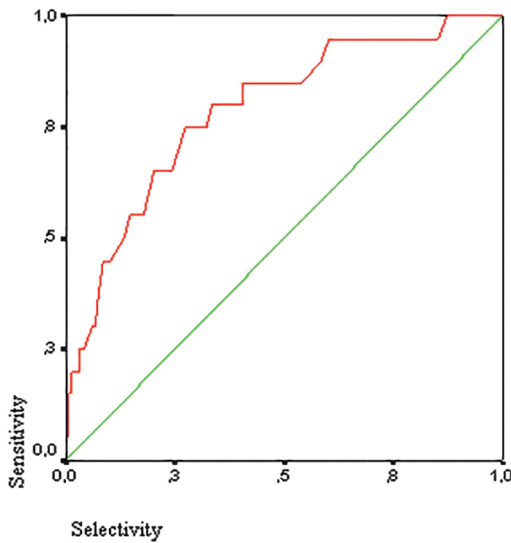


Fig. 3. Roc curve of CIMT predicting stenosis

References

- 1- Lester SJ, Eleid MF, Khandheria BK, Hurst RT. Carotid Intima-Media Thickness and Coronary artery Calcium Score as Indications of Subclinical Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(3):229-33
- 2- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18):1837-47
- 3- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. SCORE Project group Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 24(11):987-1003
- 4- Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92:2157-2162
- 5- O'Leary DH, Polak JF. Intima- Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90:18-21
- 6- Gaemperli O, Valenta I, Schepis T et al. Coronary 64-slice CT angiography predicts outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur Radiol* 2008; 18:1162-1173
- 7- Santosa R D, Nasir K. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: Should we treat subclinical atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2009; 205:349-356
- 8- Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001; 141:694- 703
- 9- Terry JG, Carr JJ, Tang R et al. Coronary artery calcium outperforms carotid artery intima-media thickness as a noninvasive index of prevalent coronary artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(8):1723-8.
- 10- Seese B, Brandt-Pohlmann M, Moshage W, Achenbach S, Schwarz T, Bachmann K. Evaluation of the Association Between Coronary Calcification Detected by Electron Beam Computed Tomography and Atherosclerosis of Extracranial Carotid Arteries In Vivo. *Int J Angiol* 1998; 7(4):301-6
- 11- Burke GL, Evans GW, Riley WA et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adult The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26:386-391
- 12- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-1249
- 13- Chambless LE, Folsom AR, Davis V et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155:38-47
- 14- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(SupplIII):56-65
- 15- Coskun U, Yıldız A, Esen O.B. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings:a prospective study. *Cardiovascular Ultrasound* 2009; 7:59
- 16- Adams MR, Nakagomi A, Keech A et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92:2127-34
- 17- Newman AB, Naydeck BL, Ives DG et al. Coronary artery calcium, carotid artery wall thickness and cardiovascular disease outcomes in adults 70 to 99 years old. *Am J Cardiol* 2008; 101(2):186-192
- 18- Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008; 168:1333-1339

Akut ST Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü Hastalarında Magnezyum Tedavisi ve P Dalga Dispersiyonu

Magnesium Treatment and P wave Dispersion in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction

Mehmet Baran Karataş¹, Barış Güngör¹, Ender Özgün Çakmak², Göktürk İpek¹, Tolga Onuk¹, İbrahim Halil Altıparmak³, Kazım Serhan Özcan⁴, Yiğit Çanga⁵, Gündüz Durmuş⁶, Osman Bolca¹

¹Siyami Ersek GKDC Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

²Koşuyolu Kalp Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

⁴Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli

⁵Kartal Yavuz Selim Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

⁶Arnavutköy Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Yazışma adresi: Mehmet Baran Karataş, Siyami Ersek GKDC Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji kliniği Tıbbiye Caddesi, Üsküdar, 34087, İstanbul/Turkey Tel: 0 532 375 62 15 E-mail: karatasbaran@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.02.2015

Kabul tarihi / Accepted: 26.04.2015

Öz

Amaç: Miyokard infarktüsünün (MI) akut fazında gelişen atriyal fibrilasyon (AF) hastane içi ve sonrasında uzun dönemdeki mortalitenin önemli göstergelerinden biridir. Bu çalışmanın amacı, primer perkütan koroner girişim uygulanmış akut anterior ST yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarında MgSO₄ infüzyonunun en uzun p dalga süresi(Pmax), en kısa p dalga süresi(Pmin), p dalga dispersiyonu (Pdd) ve bunun AF ile ilişkisi üzerine etkisini araştırmak olarak belirlenmiştir.

Metod: Çalışmaya akut anterior ST yükselmeli miyokard infarktüsü tanısıyla hastaneye yatırılan ve primer perkütan koroner girişim uygulanmış 55 hasta (yaş ortalaması 55.1 ± 6.7) ile kontrol grubu olarak 47 normal birey (yaş ortalaması 54.1 ± 7.2) prospektif olarak alındı. Bütün hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Hasta grubunda Mg tedavisi uygulanan 25 hasta ile Mg tedavisi uygulanmayan 30 hastanın, başvuru sırasında ve PKG sonrası 5.saatte elektrokardiyografileri çekilerek Pmax, Pmin ve Pdd süreleri ölçüldü.

Bulgular: Akut MI hastalarında Pmax. ve Pdd, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (sırasıyla 118.7 ± 6.3 msn vs. 107.1 ± 3.4 msn, p = 0.01 ve 40.5 ± 4.8 msn vs. 30.2 ± 3.3 msn; p = 0.01). Magnezyum tedavisi alan hastaların PKG sonrası 5.saat EKG'sindeki Pmax. ve Pdd değerleri, başvuru EKG'sine göre karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla 121.4 ± 7.1 vs. 109.6 ± 4.1 msn, p= 0.01 ve 41.3 ± 4.7 vs 30.7 ± 2.9 msn, p = 0.01). Magnezyum tedavisi almayan hastaların ise PKG sonrası 5.saat EKG' sineki sadece Pmax değeri başvuru EKG' sine göre anlamlı olarak düşük bulundu (116.6 ± 4.7 vs 114.7 ± 4.2 msn, p = 0.04). Tedavi sonrası Pdd azalışı, Mg (+) grupta Mg (-) gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (10.6 ± 5.1 vs 2.1 ± 1.4 msn, p = 0.01).

Sonuç: Akut anterior MI nedeniyle primer PKG uygulanan hastalarda Mg tedavisi Pdd' da belirgin azalma sağlamaktadır. Bu sonuç, özellikle AF gelişme riski yüksek olan hasta grubunda Mg tedavisinin yararlı olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut anterior ST yükselmeli miyokard infarktüsü, Magnezyum, P dalga dispersiyonu

Abstract

Backgrounds: Atrial fibrillation (AF) occurring in the acute phase of Myocardial Infarction (MI) is an important predictor of in-hospital and long-term mortality. The aim of this study is to investigate the effect of MgSO₄ therapy on the maximum P wave duration (P max), minimum P wave duration (P min), P wave dispersion (PWD) and its relationship with AF in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients treated with primary percutaneous coronary interventions (PCI).

Methods: Fifty-five patients (mean age 55.1 ± 6.7) who were hospitalized with diagnosis of STEMI and 47 normal individuals (mean age 54.1 ± 7.2 years) were prospectively enrolled. Percutaneous coronary intervention was performed to all MI patients with conventional methods. All patients' demographic and clinical features were recorded. In STEMI patients group, admission and fifth-hour electrocardiographic parameters (P max, P min, PWD) were measured in patients with Mg therapy (n=25) and patients without Mg therapy (n=30).

Results: P max and PWD values were higher in acute MI patients than the control group. (118.7 ± 6.3 msn vs. 107.1 ± 3.4 msn, 40.5 ± 4.8 msn vs. 30.2 ± 3.3 msn; p = 0.01 and p = 0.01, respectively). In Mg(+) group, P max and PWD values were significantly lower on fifth-hour ECGs compared to admission ECGs (121.4 ± 7.1 vs 109.6 ± 4.1 msn, 41.3 ± 4.7 vs 30.7 ± 2.9 msn, p = 0.01 and p = 0.01). In Mg(-) group, only P max values were significantly lower on fifth-hour ECGs compared to admission ECGs (116.6 ± 4.7 vs 114.7 ± 4.2 msn, p = 0.04). PWD decrease after treatment was significantly higher in Mg (+) group than Mg (-) group (10.6 ± 5.1 vs 2.1 ± 1.4 msn, p = 0.01).

Conclusions: Mg treatment causes significant reduction in PWD values in patients with acute anterior ST-elevation MI after primary PCI. This result suggests that Mg treatment may be useful especially in high-risk patients in terms of developing AF.

Key Words: Acute anterior ST-elevation myocardial infarction, Magnesium, P wave dispersion

Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF), klinik pratikte en çok görülen ritm bozukluğudur (1). Myokard infarktüsünün akut fazında gelişen AF, hastane içi ve uzun dönem mortalitenin önemli göstergelerindedir (2,3,4). 12 derivasyonlu elektrokardiyografideki (EKG) p dalga anormallikleri, sol atriyumla ilişkili kalp hastalıklarında önemli bilgiler verebilir (5,6,7). Elektrokardiyografideki p dalga dispersiyonu

(Pdd) bunlardan biridir. P dalga dispersiyonu sinus düğümü kaynaklı iletilerin atriyumda homojen olmayan ve kesilmiş iletimiyle ilişkilidir. Uzamış interatrial ve intra-atrial iletim zamanı ve sinuzal uyarımın homojen olmayan iletimi, AF'ye yatkınlık oluşturmada ve bu da iki basit EKG parametresi (P max ve Pdd) ile gösterilebilmektedir (8,9). Maksimum P dalga süresi ve P dalga dispersiyonu; değişik hasta gruplarında paroksizmal AF gelişimini

öngörmede kullanılmıştır (8,9,10,11,12). Ayrıca iskeminin P dalga süresini ve Pdd'yi arttırdığı da bilinmektedir (5,13,14). Dolayısıyla Pdd, AF gelişme riski yüksek olan iskemik kalp hastalarını ayırmada kullanılabilir bir parametre olarak düşünülebilir (13).

Mg, insan vücudunda önemli elektrolitlerden biridir. Supraventriküler taşikardilerde kalp hızını yavaşlatmada ve normal ritmine döndürmede Mg'nin etkinliğini gösteren bazı çalışmalar vardır (15,16). Yine yakın zamanda yapılan çalışmalarda koroner arter hastalarında kardiyak cerrahi sonrası Mg infuzyonunun AF sıklığını azalttığı gösterilmiştir.(17,18) Ama Mg tedavisinin akut MI'daki AF üzerine olan etkisi henüz kanıtlanmamıştır. Bu çalışmada, akut MI hastalarında , erken Mg tedavisinin P dalga süresi ve AF gelişimi üzerine olan etkisi araştırıldı.

Materyal Metod

Çalışma popülasyonu: Akut Anterior ST elevasyonlu MI tanısıyla acile gelen ve başarılı primer perkütan koroner girişim (PKG) yapılan 55 hasta (yaş ortalaması 55.1 ± 6.7) ile kontrol grubu olarak non invaziv testlere göre iskemisi olmayan sağlıklı 47 birey (yaş ortalaması 54.1 ± 7.2) çalışmaya dahil edildi. Digoxin , beta bloker , kalsiyum kanal blokeri veya anti aritmik ilaç kullanan hastalar, daha önceden MI öyküsü olan hastalar, Koroner arter bypass greftleme öyküsü olan hastalar, daha önceden AF'si olan hastalar, ciddi kapak hastalığı, perikardiyal effüzyon, tiroid hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik renal yetmezlik, preeksitasyon EKG' si olan, ciddi kalp yetmezliği olan, Killip 2 ve üzerinde olan, post MI mekanik komplikasyonu olan, PKG sonrası TIMİ 3 akım sağlanamayan ve başarısız koroner anjiyoplasti yapılan hastalar çalışma dışı olarak kabul edildi.

Çalışma için etik kurul onayı ve bütün hastalardan primer PKG öncesi Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak imzalı aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışma protokolü: Çalışma grubu ile kontrol grubu bireylerinin demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri, ekokardiyografik özellikleri kaydedildi. Bütün hastalara PKG öncesi ve sonrası 5.saatte olmak üzere iki kez, kontrol grubu bireyelerine ise bir kez 12 derivasyonlu EKG çekilerek elektrokardiyografik parametrelerin ölçümleri yapıldı.

Venöz kan örnekleri; MI hastalarından acil servise başvuru sırasında ve PKG sonrası 5.saatte, kontrol grubu bireyelerinden ise poliklinik başvurusu sırasında, antekubital venden alınıp kalsiyum EDTA tüpüne konuldu ve otomatik analizler da çalışıldı (Cell-dyn 3700 Abbott, USA). Perkütan koroner girişim öncesi bütün hastalara oral aspirin (300 mgr), klopidogrel (600mg) ve intravenöz bolus heparin (100 İU/ kg) verildi. Bütün hastalara konvensiyonel metodlarla primer PKG işlemi uygulandı. Perkütan koroner girişim sırasında çekilen anjiyografik pozlar, uzman kardiyolog tarafından yeniden değerlendirilerek kaydedildi. Başarılı primer PKG, <%30 rezidüel darlık ve TIMI-3 akım olarak belirlendi.

Çalışma grubunda PKG uygulanmış 25 hipomagnezemik hastaya (Grup Mg+), 2 gram Mg 15 dakikada iv bolus sonrasında 10 gram $MgSO_4$ 5% dekstrozu solüsyonu (Tamponize) içerisinde 5 saat infüzyon şeklinde verildi. Perkütan koroner girişim uygulanmış diğer 30 normal hastaya (Grup Mg-) ise %5 dekstrozu tamponize halde 5 saat infüzyon olarak verildi.

EKG kayıtları (40 Hz, 50 mm/s, 10 mm/mV Cardiofax GEM; Nihon Kohden Corp., Tokyo,

Japan) dinlenme halinde supin pozisyonda alındı. Bu kayıtlarda P dalga süresi hastaların durumundan habersiz uzman kardiyolog tarafından 3 kez ölçülerek ortalama değeri kaydedildi. Daha hassas ölçüm olması için elektronik kumpas kullanıldı. En az 8 derivasyonda ölçülebilen P dalgası süresi olan hastalar alındı. P dalga başlangıcı p dalga defleksiyonun başladığı nokta , P dalga sonu ise defleksiyonun bittiği ve izoelektrik hatta döndüğü nokta olarak belirlendi. P dalga dispersiyonu (Pdd), en uzun p dalga süresi (Pmax) ile en kısa p dalga süresi (Pmin) arasındaki fark olarak tanımlandı.

Bütün hastalara PKG sonrası 5. günde transtorasik ekokardiografi (Vivid 7 General Electric-Vingmed 2.5 MHz probe) Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuzlarına uygun olarak yapıldı.

Hipertansiyon sistolik kan basıncı >140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı >90 mmHg ya da antihipertansif ilaç kullanımı olarak, diabetes mellitus açlık kan şekeri düzeyi >126 mg/dl ve/veya anti-diabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Hiperlipidemi total kolesterol seviyesi >240 mg/dL ve/veya antihiperlipidemik ilaç kullanımı olarak belirlendi. Akut anterior ST yükselmeli MI tanısı, Avrupa Kalp Cemiyetinin 'Myokardiyal Infarktüsün 3. Universal Tanımlaması' kılavuzuna göre yapıldı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz, SPSS 18,0 programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Numerik değişkenler ortalama \pm standart deviasyon olarak bildirildi. Bağımsız gruplar için sayısal parametrelerini karşılaştırmak için student's t-testi ve oranlar arasındaki farkı belirlemek için ki-kare testi kullanıldı. Magnezyum infüzyonun P dalga dispersiyonu

üzerine etkisini incelemek amacıyla başvuru ve 5. saatte kaydedilen EKG parametreleri eşleştirilmiş t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$ olarak kabul edildi..

Bulgular

Hasta ve kontrol grubu bireylerinin demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Her iki grup yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı risk faktörlerinin varlığı ve sol atriyal çap açısından benzerdi. Pmax ve Pdd değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (118.7 ± 6.3 msn vs. 107.1 ± 3.4 msn, 40.5 ± 4.8 msn vs. 30.2 ± 3.3 msn; $p = 0.01$ ve $p = 0.01$). Ortalama sol ventrikül EF sağlıklı kontrol grubunda hasta grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (60.1 ± 3.6 vs. 44.9 ± 8.1 % , $p = 0.01$)

Çalışmada Mg tedavisi alan altgrupta 25 hasta , Mg tedavisi almayan altgrupta 30 hasta bulunmaktaydı. İki alt grubun demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir. Her iki altgrup yaş, koroner arter hastalığı risk faktörleri, başvuru serum Ca seviyeleri, sol atriyal çap, sol ventrikül EF, total iskemik süre ve kapı-balon zamanı açısından benzerdi. Mg değişim miktarı ise Mg(+) grupta Mg (-) gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (0.73 ± 0.42 vs. 0.17 ± 0.16 mg/dl, $p = 0.01$). Hastane yatışı boyunca Mg tedavisi alan hastalardan hiç birisi AF geliştirmezken, Mg tedavisi almayan hastalardan 2 tanesinde AF gelişti. Fakat fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.49$)

Tablo 3'de, çalışma hastalarından magnezyum infüzyon tedavisi alan ve almayan altgruplarda, başvuru ve 5. saatte ölçülen EKG parametrelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Mg (+) grupta, Pmax. ve Pdd'nin başvuru anındaki değerleri, PKG ve infüzyon sonrası değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanırken Pmin. değerleri arasında

istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (121.4 ± 7.1 vs. 109.6 ± 4.1 msn, 41.3 ± 4.7 vs. 30.7 ± 2.9 msn, 79.4 ± 4.6 vs. 78.1 ± 5.5 msn, $p=0.01$, $p=0.01$, $p=0.33$). Mg (-) grupta PKG öncesi Pmax değeri, PKG sonrasına göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, Pdd ve Pmin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (116.6 ± 4.7 vs 114.7 ± 4.2 msn, 38.9 ± 4.8 vs 37.9 ± 5.2 msn, 76.6 ± 6.0 vs 77.4 ± 5.8 msn, $p=0.04$, $p=0.12$, $p=0.29$, sırasıyla). Mg (+) grupta PKG ve infüzyon sonrası kalp hızı, öncesine göre anlamlı olarak düşük saptanırken, Mg (-) grupta PKG öncesi ve sonrası kalp hızları arasında fark saptanmadı (69 ± 11 vs 64 ± 6 /dk, 68 ± 14 vs 67 ± 7 /dk, $p=0.01$, $p=0.42$). PKG sonrası her iki alt grupta da Pdd sayısal olarak azalırken, Pdd azalışı, Mg (+) grupta Mg (-) gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (10.6 ± 5.1 vs 2.1 ± 1.4 msn, $P=0.01$).

Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde, tekli korelasyon analizine göre, 5. saat ve başvuru Mg seviyeleri arasındaki artış Pmax değişimi ile negatif korele ($r=-0.79$, $p=0.01$); Pdd değişimi ile negatif korele ($r=-0.81$, $p=0.01$) saptandı. Magnezyum tedavisi verilen altgrupta, tekli korelasyon analizine göre, 5. saat ve başvuru Mg seviyeleri arasındaki artış Pmax değişimi ile negatif korele ($r=-0.69$, $p=0.01$); Pdd değişimi ile negatif korele ($r=-0.72$, $p=0.01$) saptandı. Pmin değişimi ile korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-0.32$, $p=0.07$). Ancak Mg tedavisi almayan grupta Mg seviyelerindeki fark ile EKG parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tartışma

AF, akut MI' daki en sık ritm bozukluklarından biridir. İleri yaş, hipertansiyon, daha önceden MI öyküsü, geniş enfarktüs, konjestif kalp yetmezliği, yüksek Killip skoru, yüksek kalp hızı, yüksek

kardiyak biyobelirteç değerleri akut MI' da AF gelişimi için bilinen risk faktörleridir (3,8). Yakın zamanda yapılan birçok çalışma Pdd' nin atriyal fibrilasyonu öngördürebileceğini göstermiştir. Roziak ve arkadaşları, Pdd'nin akut MI da AF gelişimi için öngördürücü bir faktör olduğunu bildirmişlerdi (19). Yine, Çelik ve arkadaşları primer PKG sonrası AF hastalarında Pdd ve Pmax değerlerinin AF olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalarda anjinal atak sırasında P dalga süresi ve Pdd' nin arttığı gözlenmiştir (13,20). Çalışmamızda da benzer olarak akut MI hastalarında Pmax ve Pdd değerlerinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Myositlerdeki Kalsiyum (Ca^{+2}) gradiyenti Mg bağımlı Ca^{+2} -ATPase enzim sistemi ile gerçekleştirilmektedir. Mg eksikliği bu enzim sisteminin çalışmamasına ve hücre içi Ca^{+2} miktarının azalmasına neden olacaktır. Ca^{+2} miktarının azalması atriyal fibrilasyonun temelinde yatan atriyal kasılma bozukluğuna sebep olabilir (21,22).

Parenteral Mg infüzyonu Atriyoventriküler nodun iletim süresini ve refraktörlüğünü arttırmakla birlikte EKG de PR intervalini de uzatmaktadır (23). Bu değişiklikler Mg'nin bazı atriyal aritmilerdeki pozitif etkisini açıklayabilir. Bununla birlikte yapılan bir başka çalışmada kardiyoversiyonla normal sinus ritmi sağlanmış persistan AF' li hastalarda oral Mg tedavisi veya Mg ve sotalol tedavisinin AF tekrarlama sıklığını azaltmadığı görülmüştür (24).

Abraham ve arkadaşları , MI hastalarında serum Mg seviyelerinde belirgin düşüş olduğunu ve Mg seviyesinin 5-12 günde normale geldiğini bildirmesine rağmen akut MI hastalarında aritmileri önlemek için Mg tedavisinin yararlılığı halen

tartışmalı durumdadır (25). Yaptığımız bu çalışmada akut MI hastaları, yaş, cinsiyet, ve diğer risk faktörleri açısından eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, serum Mg seviyeleri MI hastalarında daha düşük düzeyde bulunmuştur. Flink ve arkadaşları serum Mg seviyelerindeki düşüşü, Mg'nin hücre içi birikimi ve katekolaminler nedeniyle lipolize uğrayan yağ asitleriyle reaksiyonuna bağlamışlardır (26).

Literatürde, akut MI' da SVT ve AF gelişimi üzerine Mg'nin etkisini araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bir tanesi Mg tedavisi alan ve almayan grup arasında fark bulamamışken, diğer iki çalışmada Mg' nin akut MI sırasında AF sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir (27,28). Bununla birlikte, literatürde, Mg'nin supraventriküler taşikardide kalp hızını azaltabileceğini ve sinus ritmini sağlayabileceğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (17,18,29). AF' yi önlemek için Mg'nin en sık kullanımı, ameliyat sonrası dönemde olup; Mg infüzyonunun kardiyak cerrahi sonrası AF gelişimini azalttığı gösterilmiştir (19,20,30). Yine Khalil MA ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada lobektomi öncesi Mg infüzyonunun ameliyat sonrası atrial fibrilasyon sıklığını azalttığını göstermişlerdir (31). Mg' nin iskemi ve doku hasarına karşı koruyuculuğu, antiaritmik ve kalsiyum kanalını indükleyici, potasyum kaybını azaltıcı, platelet agregasyonunu inhibe edici, vasodilator etkisi ve serbest radikallerin indüklediği hasara karşı koruyucu etkisine bağlanmıştır (32). Bu bilgiler çalışmamızda, Mg' nin Pdd üzerine olan etkisini açıklayabilir. Nitekim bizim çalışmamızda da Mg (+) grupta PKG sonrası Pmax. ve Pdd anlamlı olarak azalırken Mg(-) grupta PKG sonrası sadece Pmax değerinin istatistiksel olarak azaldığı görülmüştür.

Ayrıca Pdd' deki azalışın Mg (+) grupta Mg (-) gruba göre daha fazla olduğu görüldü. Bununla birlikte serum Mg seviyesindeki değişimin Pdd ile korele olduğu saptandı. Bu bulgular Mg tedavisinin Pdd değerini, dolaylı olarak da AF sıklığını azaltabileceğini düşündürmektedir.

Abigail May Khan ve arkadaşlarının 2013 Circulation dergisinde yayınladıkları çalışmasında, 3530 bireyin 20 yıla yakın takibinde düşük serum Mg seviyelerinin AF gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (33). Bu çalışma, Mg ile AF arasındaki muhtemel kuvvetli ilişkiyi ortaya koymuş ve bizim çalışmamıza da dayanak oluşturmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda, Mg tedavisinin Pdd' yi anlamlı ve belirgin şekilde azalttığı görülmüştür. Bu bulgu, AF gelişimi açısından yüksek riskli hasta gruplarında Mg tedavisinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı hasta sayısının az olması olarak görülmektedir. Daha geniş popülasyonlarda çalışmanın uygulanması, PKG' de Mg tedavisi ile AF gelişimi arasındaki ilişkinin daha net ortaya konulması açısından önemli olabilir. Ayrıca diğer Mg ile yapılan çalışmalarda olduğu gibi serum Mg seviyesinin hücre içi Mg düzeylerini tam manasıyla yansıtmaması da çalışmamızdaki kısıtlılıklardan birisidir.

Tablo1. Akut MI hastaları ile kontrol grubu arasındaki demografik ve klinik özelliklerinin ve P dalga sürelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Akut MI hastaları (n=55)	Kontrol Grubu (n=47)	P değeri
Yaş, yıl	55.1 ± 6.7	54.1 ± 7.2	0.45
Erkek cinsiyet, n(%)	39 (71)	35(74)	0.82
DM, n(%)	13 (24)	8 (17)	0.47
HT, n(%)	23 (42)	15 (32)	0.31
HL, n(%)	25 (45)	19 (40)	0.69
Pmax., msn.	118.7 ± 6.3	107.1 ± 3.4	0.01
Pmin., msn.	77.9 ± 5.5	77.2 ± 4.2	0.45
Pdd, msn.	40.5 ± 4.8	30.2 ± 3.3	0.01
LA çap, mm.	32.3 ± 2.9	31.2 ± 2.8	0.11
EF, %	44.9 ±8.1	60.1 ± 3.6	0.01

DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi; Mg, magnezyum; Pmax, en uzun P dalga süresi; Pmin, en kısa P dalga süresi; Pdd, P dalga dispersiyonu; LA, sol atriyum; EF, ejeksiyon fraksiyonu.

Tablo 2. Mg tedavisi alan ve almayan iki grup arasındaki demografik ve klinik özellikler ile AF prevalansının karşılaştırılması

Değişkenler	Mg (+), (n= 25)	Mg (-), (n=30)	P değeri
Yaş, yıl	56.3 ± 5.8	54.1 ± 7.3	0.23
DM, n (%)	7 (28)	6 (20)	0.54
HT, n (%)	11 (44)	12 (40)	0.79
Erkek cinsiyet, n(%)	18 (72)	21 (70)	0.91
HL, n (%)	11 (44)	14 (47)	0.95
Mg değişim miktarı, mg/dl	0.73 ± 0.42	0.17 ± 0.16	0.01
Ca seviyesi, mg/dl	2.33 ± 0.14	2.42 ± 0.32	0.21
LA çapı, mm	32.7 ± 1.6	31.1 ± 3.2	0.13
EF, %	44.9 ± 7.1	45 ± 9.1	0.99
Total iskemik süre, saat	2.7 ± 0.8	2.8 ± 0.9	0.39
Kapı balon zamanı, dakika	35.9 ± 6.6	36.8 ± 11.3	0.28
AF, %	0 (0)	2 (7)	0.49

DM, Diabetes mellitus; HT, Hipertansiyon; HL, Hiperlipidemi; Mg, magnezyum; Ca, kalsiyum; LA, sol atriyum; EF, Ejeksiyon fraksiyonu; AF, atriyal fibrilasyon.

Tablo 3. Mg tedavisi alan ve almayan gruplarda işlem öncesi (a) ve sonrası (b) kalp hızları ve P dalga sürelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Mg (+) Grup	P ₁ değeri	Mg (-) Grup	P ₂ değeri
Pmax a	121.4 ± 7.1	0.01	116.6 ± 4.7	0.04
Pmax b	109.6 ± 4.1		114.7 ± 4.2	
Pmin a	79.4 ± 4.6	0.33	76.6 ± 6.0	0.29
Pmin b	78.1 ± 5.5		77.4 ± 5.8	
Pdd a	41.3 ± 4.7	0.01	38.9 ± 4.8	0.12
Pdd b	30.7 ± 2.9		37.9 ± 5.2	
Kalp hızı a	69 ± 11	0.01	68 ± 14	0.42
Kalp hızı b	64 ± 6		67 ± 7	

Pmax, en uzun P dalga süresi; Pmin, en kısa P dalga süresi; Pdd, P dalga dispersiyonu.

P₁ ve P₂ değerleri başvuru anında ve başvuru sonrası 5. Saatte bakılan parametrelerin, eşleştirilmiş örneklem t-testi ile karşılaştırılması sonucu elde edilmiştir.

Kaynaklar

- 1- Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982; 306: 1018-1022
- 2- Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000; 101: 969-074.
- 3- Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 406-413.
- 4- Goldberg RJ, Seeley D, Becker RC, Brady P, Chen ZY, Osganian V. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J.* 1990; 119: 996-1001
- 5- Dilaveris PE, Andrikopoulos GK, Metaxas G, Richter DJ, Avgeropoulou CK, Androulakis AM et al. Effects of

- ischemia on P wave dispersion and maximum P wave duration during spontaneous anginal episodes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999; 22: 1640-1647.
- 6- Levy D, Peter W, Wilson F. Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Textbook of Cardiovascular Medicine. In Topol EJ (ed). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998; pp.14.
- 7- Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health.* 1957; 47: 4-24.
- 8- Sugiura T, Iwasaka T, Koito H, Kimura Y, Inada M, Spodick DH. Supraventricular arrhythmias in the late hospital phase of acute Q-wave myocardial infarction. *Supraventricular arrhythmia in myocardial infarction.* *Chest* 1987; 92: 282-286.
- 9- Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M et al. Simple electrocardiographic markers for prediction of idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998; 135: 733-738.
- 10- Tukek T, Yildiz P, Akkaya V, Karan MA, Atilgan D, Yilmaz V et al. Factors associated with the development of atrial fibrillation in COPD patients; the role of P - wave

- dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002; 7: 222-227.
- 11- Ozer N, Aytemir K, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç K et al. P wave dispersion in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23: 1859-1862.
- 12- Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç K et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23: 1109-1112.
- 13- Ozmen F, Atalar E, Aytemir K, Ozer N, Açıl T, Ovünç K et al. Effect of balloon-induced acute ischaemia on P wave dispersion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Europace* 2001; 3: 299-303.
- 14- Kidwell GA, Chung MK. Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1996; 995-1012.
- 15- Wesley RC Jr, Haines DE, Lerman BB, DiMarco JP, Crampton RS. Effects of intravenous magnesium sulfate on supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1989; 63: 1129-1131.
- Cybulski J, Budaj A, Danielewicz H, Maciejewicz J, Ceremuzynski L.

- 16- A new-onset atrial fibrillation: the incidence of potassium and magnesium deficiency. The efficacy of intravenous potassium/magnesium supplementation in cardioversion to sinus rhythm. *Kardiol Pol.* 2004; Jun;60(6):578-81
- 17-Wan-Jie Gu, Zhen-Jie Wu, Peng-Fei Wang, Lynn Htet Htet Aung, Rui-Xing Yin. Intravenous magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a metaanalysis of 7 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials. *Gu et al. Trials* 2012, 13:41
- 18-Toraman F, Karabulut EH, Alhan HC, Dagdelen S, Tarcan S. Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1256-1262.
- 19-Rosiak M, Bolinska H, Ruta J. P wave dispersion and P wave duration on SAECG in predicting atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002; 7: 363-368.
- 20-Celik T, Iyisoy A, Kursaklıoğlu H, Kilic S, Kose S, Amasyali B et al. Effects of primary percutaneous coronary intervention on P wave dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;Jul 10(3):342-7
- 21-Fazekas T, Scherlag BJ, Vos M, Wellens HJ, Lazzara R. Magnesium and the heart: antiarrhythmic therapy with magnesium. *Clin Cardiol.* 1993;16:768-774.
- 22-Schotten U, Verheule S, Kirschhof P, Goette A. Pathophysiological mechanism of atrial fibrillation-a translational appraisal. *Physio Rev* 2010.
- 23-Kulick DL, Hong R, Ryzan E, Rude RK, Rubin JN, Elkayam U et al. Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J.* 1988;115:367-73.
- 24-Frick M, Darpo B, Ostergren J, Rosenqvist M. The effect of oral magnesium, alone or as an adjuvant to sotalol, after cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2000;21:1177-1185.
- 25-Abraham AS, Eylath U, Weinstein M, Czaczkes E. Serum magnesium levels in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997; 296: 862-863.
- 26-Flink EB, Brick JE, Shane SR. Alterations of long chain free fatty acid and magnesium in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 1981;141:441-443.
- 27-Roffe C, Fletcher S, Woods KL. Investigation of the effects of intravenous magnesium sulphate on cardiac rhythm in acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1994;71:141-145.
- 28-Rasmussen HS, Gronbaek M, Cinton C, Balsløv S, Nørregård P, McNair P. One-year death rate in 270 patients with suspected acute myocardial infarction, initially treated with magnesium and placebo. *Clin Cardiol.* 1998;11:377-381.
- 29-Ravn HB, Vissinger H, Kristensen SD. Magnesium inhibits platelet activity - an in vitro study. *Thromb Haemost.* 1996;76:88-93.
- 30-Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, Loebel H, Zahavi I, Chenzbraun A et al. Magnesium therapy for torsades de pointes. *Am J Cardiol.* 1984;53:528-530.
- Khalil MA
- 31-Al-Agaty AE, Ali WG, Abdel Azeem MS. A comparative study between amiodarone and magnesium sulfate as antiarrhythmic agents for prophylaxis against atrial fibrillation following lobectomy. *J Anesth.* 2013 Feb;27(1):56-61.
- 32-Rasmussen HS, Suenson M, McNair P, Nørregård P, Balsey S. Magnesium infusion reduces the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction. A double-blind placebo-controlled study. *Clin Cardiol.* 1987;10:351-356.
- 33-Abigail May Khan, Steven A. Lubitz, Lisa M. Sullivan, Jenny X. Sun, Daniel Levy, Ramachandran S. et al. Low Serum Magnesium and the Development of Atrial Fibrillation in the Community: The Framingham Heart Study *Circulation.* 2013 January 1; 127(1): 33-38.

Hereditör spastik paraparezi:Fenotipik heterojenite ve SPG11 lokusunun doğrulanması

Hereditary Spastic Paraparesis: Phenotypic Heterogeneity and Confirmation of the SPG11 Locus

Zulfikar Arlier

Departments of Neurology, Baskent University Adana Research and Training Center, Adana

Yazışma adresi: Zulfikar ARLIER, Baskent University Adana Research and Training Center, ADANA ,Turkey Tel 03223272727 E-mail: zarlier@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 02.03.2015

Kabul tarihi / Accepted: 09.03.2015

Abstract

Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a genetically and clinically heterogeneous group of upper motor neuron disorders. Although the primary feature of HSP is lower extremity weakness (“uncomplicated” form), sequelae and clinical features of this disorder may include other neurological deficits such as dementia, neuropathy, retinopathy, mental retardation, and seizures (“complicated” form). To date, more than 56 different genetic loci and 41 HSP-related genes have been described as causative for autosomal dominant, recessive or X-linked HSP. One such locus on chromosome 15q, also known as locus SPG11 (OMIM 604360), has been shown to link to a complicated autosomal recessive form of disease known as HSP with thin corpus callosum (HSP-TCC).

Herein we describe the identification and clinical presentation of a new family from Eastern Turkey with autosomal recessive HSP associated with mental retardation, epilepsy and a thinned corpus callosum on MRI. Using array-based SNP genotyping, we demonstrate linkage to the SPG11 locus on chromosome 15q13-15. Array-based copy number variation (CNV) analysis was also performed. Our results not only expand the phenotypic heterogeneity associated with the SPG11 locus to include an earlier age of onset with epilepsy, but also confirm the linkage to a 13 Mbp interval on chromosome 15q. This data, when added to those previously reported, support the notion that SPG11 is a phenotypically and genetically heterogeneous disorder.

Key Words: SPG11, Chromosome 15, Linkage analysis, hereditary spastic paraparesis, Microarray

Öz

Hereditör spastik paraplejiler (HSP) üst motor nöron hastalıklarının genetik ve klinik olarak heterojen bir grubudur. HSP' nin temel özelliği alt ekstremitelerde güçsüzlüğü olmasına rağmen (komplike olmayan tip), bu hastalığın sekelleri ve klinik özellikleri demans, nöropati, retinopati, mental retardasyon ve nöbetler gibi diğer nörolojik bozuklukları kapsayabilir (komplike tip). Günümüze kadar, HSP'nin sorumlu nedeni olarak otozomal resesif, otozomal dominant veya X'e bağlı 56'dan fazla farklı genetik bölge ve 41 HSP ilişkili gen tanımlanmıştır. Kromozom 15q'daki aynı zamanda SPG11 (OMIM 604360) olarak bilinen bir çeşit bölgenin, hastalığın ince korpus kallozumlu HSP (HSP-TCC) olarak bilinen komplike otozomal resesif formuyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

Bu araştırmada, mental gerilik, epilepsi ve MRG' de ince korpus kallozumun eşlik ettiği otozomal resesif kalıtım gösteren HSP li Türkiyenin doğusundan yeni bir aile tanımlanmış ve klinik özellikleri tarif edilmiştir. Chip temelli SNP genotiplemesi kullanarak, kromozom 15q13-15' da SPG11 bölgesine bağlantı saptanmıştır. Aynı zamanda chip temelli kopya sayısı değişkenliği (CNV) analizi uygulanmıştır. Sonuçlarımız sadece SPG11 bölgesi ile ilişkili erken yaşta epilepsi ile başlayan fenotipik heterojeniteyi genişletmemiş, aynı zamanda 15q kromozomunun 13 Mbp aralığına bağlantıyı da doğrulamıştır. Bu veri, daha önceki çalışmalara eklendiğinde, SGP11'in fenotipik ve genotipik olarak heterojen hastalık olduğu gerçeğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Herediter spastik paraparezi-Mikro-chip-SPG11-kromozom 15-Bağlantı analizi

Introduction

The hereditary spastic paraplegias (HSP), also known as familial spastic paraparesis (FSP), are a genetically and clinically heterogeneous group of neurological disorders characterized by progressive lower extremity spasticity. HSPs can be associated with other neurological sequelae including neuropathy, retinopathy, dementia, ichthyosis, mental retardation, deafness and seizures (“complicated” form), or by upper motor neuron findings including lower-extremity spasticity and neurogenic bladder alone (“uncomplicated” form). The diagnosis is confirmed through neurological testing, muscle biopsy, EMG, MRI, and detailed genetic history. The majority of HSP familial forms reported to date, up to 80%, demonstrate autosomal dominant patterns of expression, while the remainder demonstrate autosomal recessive and X-linked recessive inheritance patterns (1-3).

The first association of HSP with mental retardation and epilepsy, designated “SPERM” (OMIM 182610), was reported as a novel genetic disorder with an autosomal dominant pattern of inheritance (4). The family described was excluded from 8 previously described autosomal dominant HSP loci by linkage (5). Other families with complicated forms of HSP have been

reported including an autosomal recessive form with a relatively constant clinical presentation of pyramidal tract signs in the lower extremities which progress to the upper extremities, gradual cognitive impairment, an onset before age 20, and radiographic findings of thinning of the corpus callosum (CC) and cortical atrophy known as HSP-TCC, or SPG11 (OMIM 604360)(6-12). Herein we describe a new family from Eastern Turkey with autosomal recessive HSP associated with early-onset mental retardation, epilepsy and a variably thinned corpus callosum on MRI demonstrating linkage to the SPG11 locus at 15q13-15. This data, when added to those previously reported, support the notion that SPG11 is a phenotypically and genetically heterogeneous disorder.

Material and Methods

Family Identification and Phenotype Assignment

The family was identified in Southeastern Turkey after the index case, a product of a consanguineous marriage, presented to medical attention with spastic paraparesis, mental retardation, and epilepsy. Clinical testing included magnetic resonance imaging (MRI), electromyography (EMG), electroencephalogram (EEG), cerebrospinal fluid analysis, and other specific laboratory examinations such as routine blood work, blood thyroid hormone, ammonium, lactate levels, urine analysis.

Collection of Blood Samples and Isolation of Genomic DNA

This study was approved by the Yale HIC/IRP (protocol number: 7680) and The Istanbul University Ethics Committee. Blood samples were collected from all available family members after the attainment of informed consent. Total genomic DNA was isolated as previously described (13,14).

Single Nucleotide Polymorphism Genotyping

Genotyping was performed using the GeneChip Mapping 50K XbaI Array (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA) containing 56,860 single nucleotide polymorphism (SNP) markers for genome-wide linkage analysis, according to the company's protocols. Affymetrix Micro-Array Suite 5.0 software was utilized to obtain raw microarray feature intensities, the results of which were processed to derive SNP genotypes using the Affymetrix Genotyping Tools software package.

Genechip Data Analysis

The Genome Analysis programs provided by Affymetrix were used for basic analysis of the Genechip data. Multipoint linkage analysis was performed using our previously described, UNIX-based program (Chunky) (15) followed by the Allegro software (DeCode Genetics, Inc) (16). We assumed an autosomal recessive inheritance pattern and assigned a 70% penetrance and a phenocopy rate 0.001. Allele frequencies for the GeneChips SNPs were obtained from Affymetrix.

Confirmation of Linkage Using Microsatellite Short Tandem Repeat Markers

Genomic regions with LOD scores approaching the theoretical maximum were further characterized and verified using microsatellite short tandem repeat (STR) markers within said regions according to the physical map data from

the University of California at Santa Cruz (UCSC) Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/index.html?org=Human>, May 2004). All available members of the family, both affected and unaffected, were genotyped. This strategy is often referred to as a 2-stage design in linkage analysis (17). All genotyping for microsatellite analysis was performed using PCR, with detection of fluorescent products on an ABI 3700 sequencer equipped with the Genescan and Genotyper software (ABI, Norwalk, CT). STS markers used include: D15S994, D15S641, D15S780, D15S783, D15S659, D15S1032 and D15S1016.

Candidate Gene Mutational Analysis

Exon-intron boundaries of the candidate genes SPATA5L1 and SEMA6D within the linked interval were determined based on the University of California at Santa Cruz (UCSC) Genome Browser (NCBI Build 36.1). PCR primers were designed using PRIMER3 (http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi). Exon amplicons were amplified and sequenced using standard techniques.

Array CGH for Copy Number Analysis

Isolated DNA from the patients V-1 and V-2 were submitted for whole genome and chromosome 15-specific array-based comparative genomic hybridization (aCGH) analysis by high-resolution, tiled microarray (NimbleGen Systems, Madison, WI) to determine copy number variations (CNVs). These arrays employ 385,000 probes spanning all non-repetitive regions of the human genome on a single chip, tiling the full genome at a median probe spacing of 6,000 bp. The chromosome 15-specific aCGH contains 385,000 oligomeric probes of lengths between 45–85mers with a median probe spacing of 10 bp.

Array Data Analysis

All arrays were scanned with a GenePix 4000B

Scanner (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, California) and normalized using QSPLINE (18) within the NimbleScan software package (Nimblegen Inc., Madison, WI).

The normalized intensities were subsequently analyzed with the Circular Binary Segmentation (CBS) algorithm (19) to determine the significant breakpoints in \log_2 intensities along the chromosomes. Using average window sizes of 1X, 5X, 10X, and 20X (X=the median inter-probe distance), we determined the possible segments of the genome that were different between our patients and pooled, population-matched control samples. A segment (y) was considered to be significant if $y > 0.3$ or $y < -0.3$.

The normalized intensities were also analyzed with our Seed algorithm (Mason et al., in prep.), which creates windowed 5-probe averages along the genome after removing outlier data points (Dixon test) (20) to detect additional small CNVs occasionally missed by CBS. Two patients with large-scale, known duplications in their genome were used to empirically determine a threshold for the Seed algorithm that kept sensitivity above 90% and specificity above 99.99%. We considered segment (y) to be significant in Seed if $y > 0.22$ or $y < -0.22$.

Results

Phenotype Assessment

Parents of the affected children were normal and consanguineous, providing evidence for an autosomal recessive inheritance pattern. Affected status was assigned after clinical documentation of prominent lower followed by upper extremity paraparesis with long (pyramidal) tract signs (spasticity, hyperreflexia, and bilateral Babinski sign), and epileptic discharges on electroencephalogram (EEG) (Figure 1).

Case 1 (V-1)

The index case is a four year-old female, a product of a consanguineous marriage, who presented with neurological decline. The patient was neurologically normal until the age of 6 months when parents became concerned with the child's lack of interactivity. By the age of 9 months, the child developed seizures which were controlled medically. On neurologic examination, the patient demonstrated motor and mental retardation, spasticity in the lower limbs, hyperreflexia, and an inability to sit without support. An MRI revealed a thinned corpus callosum on coronal T2 and sagittal T1 imaging (Figure 2a-c).

Case 2 (V-2)

The second affected is the brother of the index case, a twelve year-old male. The patient developed normally but, as with Case 1, began having seizures at 10 months of age. He also suffered from mental retardation, spasticity in lower and upper limbs, aphasia, hyperreflexia, and an inability to sit without support (imaging unavailable).

Case 3 (V-3)

The third affected individual is a first cousin of the index case, also a product of a consanguineous marriage. This ten-year-old boy also presented with seizures and mental retardation at age 6 months. He has difficulty swallowing solid food. Neurological examination revealed mental retardation, spasticity in the lower limbs, hyperreflexia, and inability to sit without support. MRI revealed mild, diffuse atrophy of grey and white matter with a thinned corpus callosum (Figure 2d-f).

In all 3 patients, EEG studies showed myoclonic generalized epileptic discharges. Laboratory values provided no evidence for a lysosomal, mitochondrial, or peroxisomal disorder or a disturbance of amino acid or organic acid metabolism. CSF analysis was unremarkable.

Single Nucleotide Polymorphism Genotyping

We performed array-based genotyping on all available affected individuals and their parents (n=7). The 50K SNP arrays provide estimated information with a mean marker distance of 26 kb with an average of 53970 genotypes scored per subject (SNP call-rates ranged between 92%–97%). Multipoint linkage analysis demonstrated a mean LOD score of >3 (maximum: 3.6287) within a 9.8 cM region between markers rs10518676 and rs2129773 on chromosome 15q15.1-q21.3 (Figures 3 and 4).

Linkage Using Microsatellite Short Tandem Repeat Markers

The linkage interval was verified and confirmed using seven highly polymorphic di- and tetranucleotide microsatellite repeats across our linkage interval. As expected, the parents were heterozygous for the affected haplotype while the children with the HSP-TCC phenotype were homozygous for the affected haplotype (Figure 1).

Mutation screen

Screening of the candidate genes within the linkage interval, SPATA5L1 and SEMA6D failed to reveal any polymorphisms that segregated with the phenotype (data not shown).

Array CGH for Copy Number Analysis

Whole genome aCGH and chromosome 15-specific aCGH identified several copy number variations throughout the genome. None of these variations, however, were within the linkage interval and none segregated with the disease. (Figure 5)

Discussion

In this manuscript, we report a new family from Eastern Turkey with autosomal recessive HSP, epilepsy, mental retardation, and a thinned corpus callosum on MRI demonstrating linkage to the

SPG11 locus at 15q15.1-q21.3, a region between 38.1-51 Mb.

The clinical criteria for HSP-TCC are defined as normal motor development followed by a slowly progressive spastic paraparesis, mental retardation, and a very thin corpus callosum on imaging (10-12). Other clinical signs that have been reported include extrapyramidal signs, hyperreflexia, dysphagia, dysarthria, amyotrophy, urinary incontinence, muscle atrophy, and peripheral neuropathy with cortical atrophy and white matter changes on imaging (6-9). The average age of onset has been reported to be in the second decade (6).

Significant phenotypic variability exists within affected members of families with respect to clinical signs and radiographic signs. For example, some affected patients demonstrate various degrees of thinning of the CC on MRI, thought to represent a progressive finding of neuronal loss (6, 8-10). The family reported here differs from those previously reported with respect to the uniformly early onset of disease (in the first year of life) including epileptic seizures and a mildly-thinned CC on MRI, further expanding the phenotype. Interestingly, no cases of epilepsy were reported in any of the families demonstrating linkage to SPG11. The only prior reported case of HSP with epilepsy was from the family with the so-called autosomal dominant “SPERM” syndrome, (4) though others have reported affected patients with seizures late in disease progression (21).

Linkage analysis of the SPG11 locus was first reported by Martinez Murillo et al. (12) in 7 families from Italy and North America, between markers D15S1007 and D15S1012 on chromosome 15q13-15, a region of approximately 6.9 cM corresponding to 5 Mb on chromosome 15 (Figure 6). This linkage region was subsequently expanded (11) to between

markers D15S971 and D15S117, a region of 26.7 cM corresponding to 23 Mb in 10 Japanese families with HSP-TCC. Originally described in the Japanese population, (21-23) there have been several reports in the literature of families with HSP-TCC from different ethnicities, with the majority of families appearing to originate from the Mediterranean region (6-9,12). Genetic linkage results in many of these families have confirmed or narrowed the SPG11 locus (6, 8-10). A recently published paper by Olmez et al. reported linkage in 4 Turkish families in a region between markers D15S968 and D15S132. The authors argue that their results narrow the centromeric end of the region and, in effect, exclude the region defined by Martinez Murillo et al. (7,12) Our linkage data confirm the results of Olmez et al., also excluding the first reported interval (Figure 6).

Chromosomal copy number alterations can lead to overactivation or inactivation of genes in humans leading to cancer or disease phenotypes. Comparative Genomic Hybridization (CGH) is a method to detect chromosomal copy number by comparing hybridization intensity of a patient's DNA to a control DNA sample (24) and has become an important tool in rapid identification of functional mutations within linkage intervals (25-27). We hypothesized that CNVs within the linkage interval might be causative of the disease phenotype. We performed array-based whole-genome and chromosome 15-specific CGH in the family reported here. Analysis of the array results did not show any CNV within the linkage interval in affected patients. Furthermore, mutational analysis of the potential candidate genes SPATA5L1 and SEMA6D in this region did not reveal any causative mutations (6,9).

Another congenital neurological disorder demonstrates linkage to the same interval as SPG11. Amyotrophic lateral sclerosis type 5 (ALS5) is characterized by gait disturbance, spasticity, mental retardation, and severe bulbar and pseudobulbar findings and demonstrates linkage between markers D15S146 and D15S123 (28). It is possible that this phenotype is a part of the same spectrum of neurological disorders as HSP-TCC, caused by different mutations within the same gene (that ALS5 is an allelic disorder to HSP-TCC) supporting the idea that HSP-TCC represents a syndrome with broad phenotypic and genetic heterogeneity. This hypothesis isn't entirely impossible as it was previously demonstrated that ALS2 is allelic to infantile ascending hereditary spastic paralysis (IAHSP) (29). More compelling is the fact that many families with autosomal recessive HSP-TCC (families with affected members fitting the clinical criteria of the syndrome) exclude by linkage the reported SPG11 locus (6,8,10). This clearly argues in favor of genetic heterogeneity of the disorder.

Our results confirm previously published linkage analysis in families demonstrating linkage to the SPG11 locus on 15q and demonstrate the absence of CNV within the linkage interval in this family. The phenotype reported here adds to the broad spectrum of clinical findings within the HSP-TCC syndrome. These results, when dovetailed with those previously published, demonstrate phenotypic heterogeneity of a common clinical entity with a common genetic cause. The explanation of phenotypic variation within patients linking to the SPG11 locus is likely multifactorial and a combination of non-genetic, compound genetic, and mutation-specific causes.

Figure 1

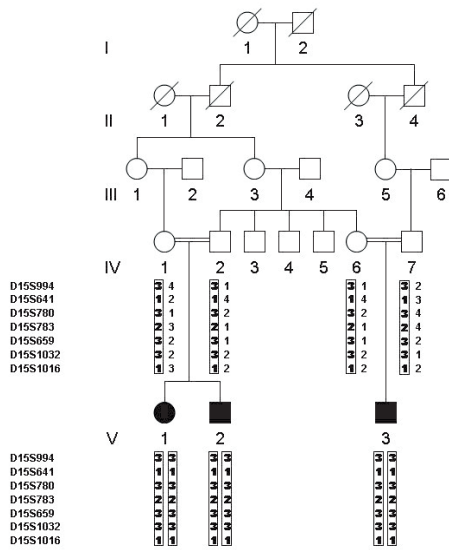


Figure 1: Family Pedigree with STS marker haplotypes. Filled symbols show affected individuals, males are represented with square symbols, females with circles. The pattern, given the consanguinity, suggests autosomal recessive inheritance. Below affected family members V1-3 and their respective parents note the haplotype as determined by STS marker genotyping between markers D15S994 and D15S1016.

Figure 2

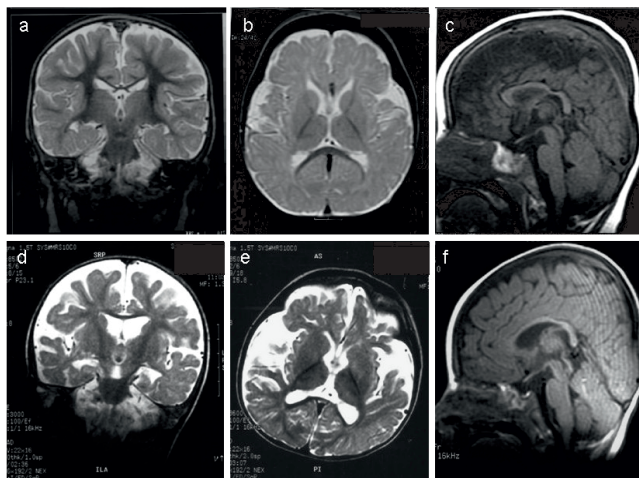


Figure 2: Representative MRI images from V1 and V3.

Patient V1(a-c). a Coronal and b. axial T2-weighted MRI images through the thalamus and 3rd ventricle demonstrate diffuse enlargement of the subarachnoid spaces along the convexities likely due to gray and white matter loss. Note the thinned corpus callosum. c. Midline sagittal T1 weighted MRI demonstrates the thinned corpus callosum. The cerebellum, pons, and medulla appear normal. Patient V3(d-f). d. coronal and e. axial T2- weighted MRI images through the thalamus and 3rd ventricle again demonstrate diffuse enlargement of the subarachnoid spaces along the convexities likely due to gray and white matter loss at similar sections to a. and b. f. Midline sagittal T1 weighted MRI similarly demonstrates the thinned corpus callosum.

Figure 3

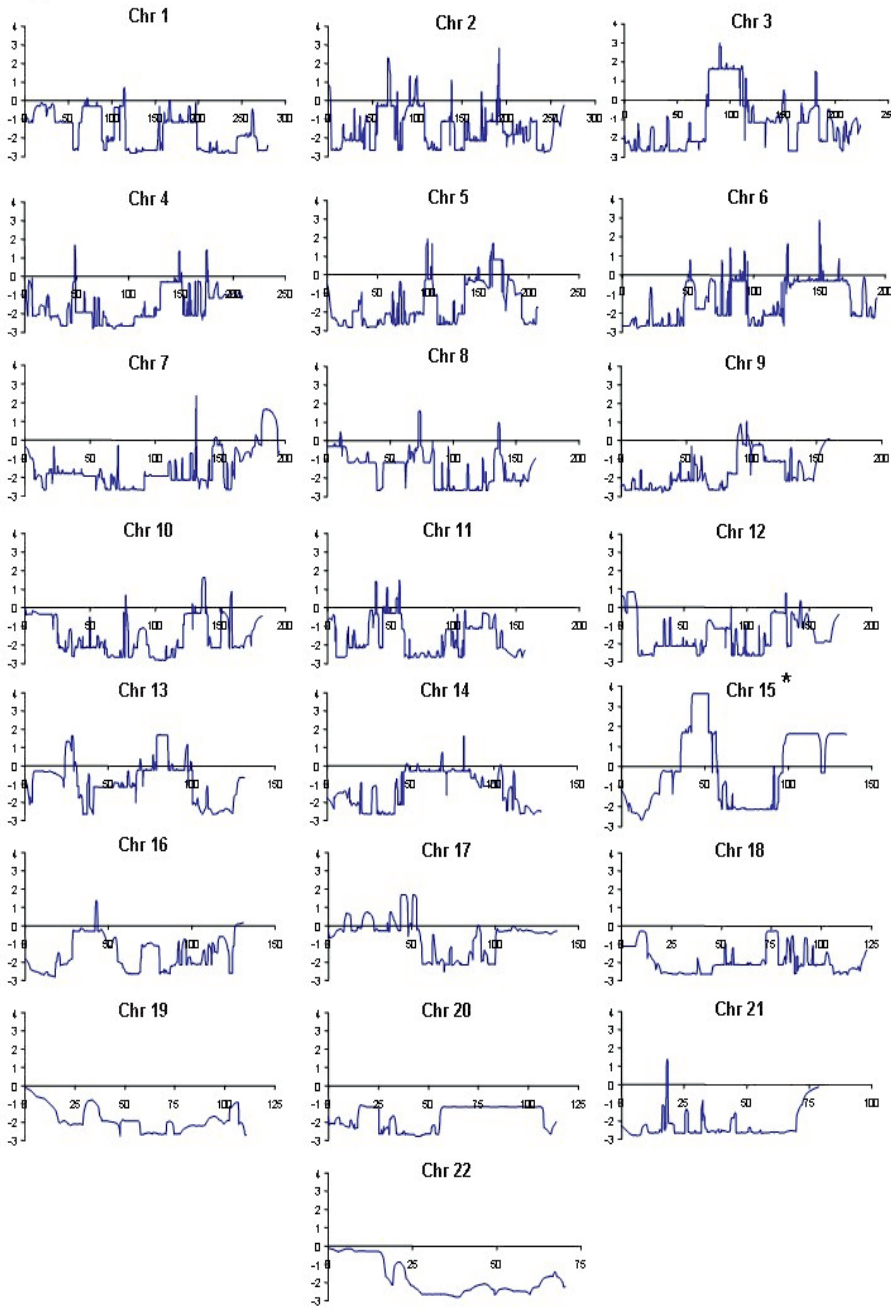


Figure 3: Results of Array-Based SNP genotyping

Genotyping results using the GeneChip Mapping 50K XbaI Array. Figure demonstrates multipoint linkage analysis plots for each chromosome. X axis = cM distance along the chromosome. Y axis = LOD score. Results are plotted after analysis using Chunky followed by the Allegro software. * denotes chromosome 15 results.

Figure 4

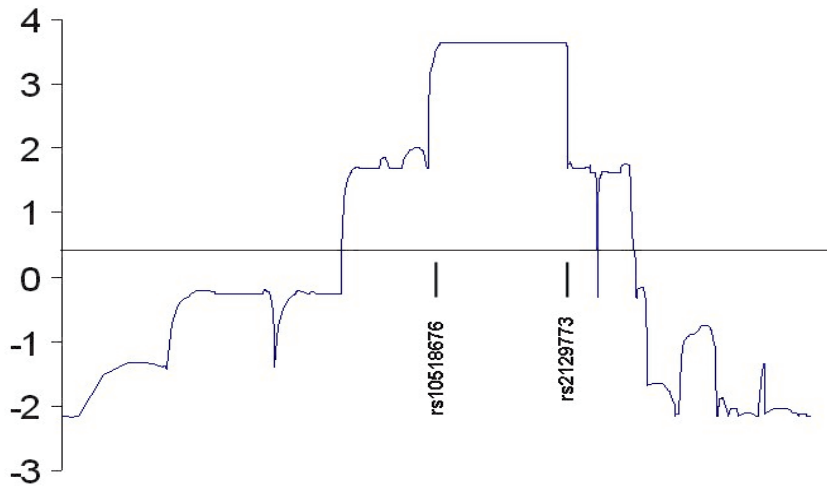


Figure 4: Validated Linkage Interval of 15q15.1-q21.3

Graphical demonstration of multipoint linkage analysis demonstrating a LOD score of >3 (maximum: 3.6287) within a 9.8 cM region between markers rs10518676 and rs2129773 on chromosome 15q.

Figure 5

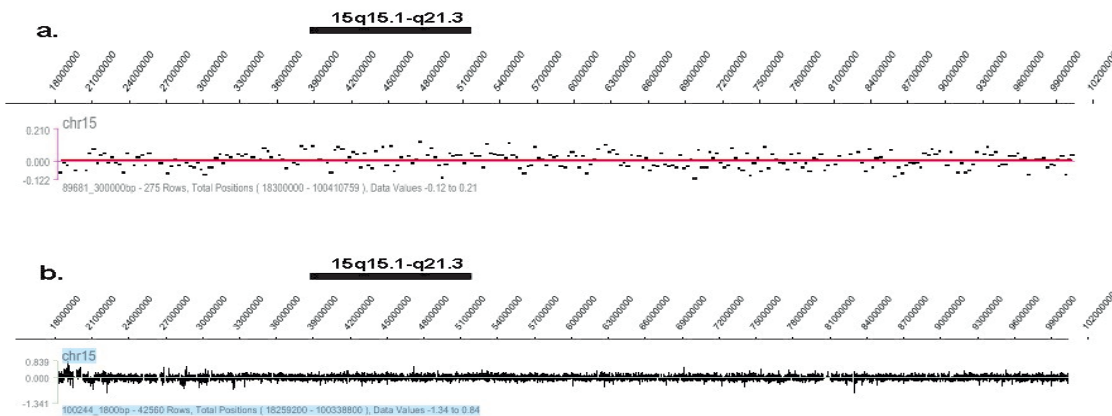


Figure 5: Whole-Genome and Chromosome 15-specific aCGH

Graphical representation of a Whole-Genome and b. Chromosome 15-specific copy number variation (CNV) analysis using array-based comparative genomic hybridization (aCGH). Detailed analysis did not demonstrate any CNVs within the sensitivity of the assay.

Figure 6.

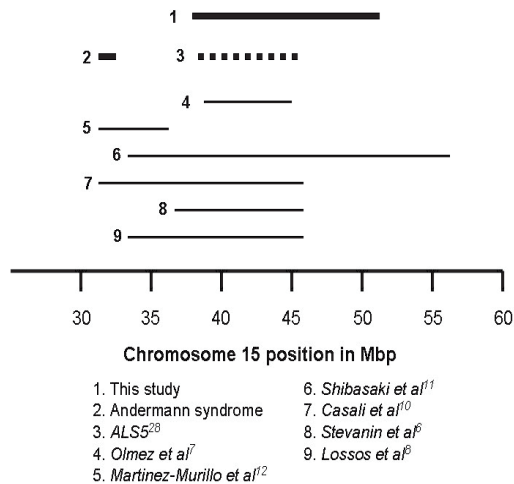


Figure 6: Schematic of Chromosome 15 Linkage Results for SPG11

X-axis designates the distance and position along chromosome 15q in million base pairs. The top bar represents the linkage interval reported in this study (3). The remainder of the linkage intervals reported for SPG11 are shown (4-9) as are the two known neurological syndromes within the region (Andermann syndrome and ALS5; 1,2).

References

1) Reid E. Many pathways lead to hereditary spastic paraplegia. *Lancet neurology* 2003;2(4):210.

2) Fink J.K. Hereditary spastic paraplegia. *Current neurology and neuroscience reports* 2006;6(1):65-76.

3) Fink J.K. The hereditary spastic paraplegias: nine genes and counting. *Archives of neurology* 2003;60(8):1045-9.

4) Gigli G.L, Diomedei M, Bernardi G, et al. Spastic paraplegia, epilepsy, and mental retardation in several members of a family: a novel genetic disorder. *Am J Med Genet* 1993;45(6):711-6.

5) Lo Nigro C, Cusano R, Gigli G.L, et al. Genetic heterogeneity in inherited spastic paraplegia associated with epilepsy. *Am J Med Genet A* 2003;117(2):116-21.

6) Stevanin G, Montagna G, Azzedine H, et al. Spastic paraplegia with thin corpus callosum: description of 20 new families, refinement of the SPG11 locus, candidate gene analysis and evidence of genetic heterogeneity. *Neurogenetics* 2006;7(3):149-56.

7) Olmez A, Uyanik G, Ozgul R.K, et al. Further clinical and genetic characterization of SPG11: hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neuropediatrics* 2006;37(2):59-66.

8) Lossos A, Stevanin G, Meiner V, et al. Hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum: reduction of the SPG11 interval and evidence for further genetic heterogeneity. *Archives of neurology* 2006;63(5):756-60.

9) Winner B, Uyanik G, Gross C, et al. Clinical progression and genetic analysis in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum in spastic gait gene 11 (SPG11). *Archives of neurology* 2004;61(1):117-21.

10) Casali C, Valente E.M, Bertini E, et al. Clinical and genetic studies in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology* 2004;62(2):262-8.

11) Shibasaki Y, Tanaka H, Iwabuchi K, et al. Linkage of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum to chromosome 15A13-15. *Ann Neurol* 2000;48(1):108-12.

12) Martinez Murillo F, Kobayashi H, Pegoraro E, et al. Genetic localization of a new locus for recessive familial spastic paraparesis to 15q13-15. *Neurology* 1999;53(1):50-6.

13) Bell G.I, Karam J.H, Rutter W.J. Polymorphic DNA region adjacent to the 5' end of the human insulin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78(9):5759-63.

14) Laurans M.S, DiLuna M/L, Shin D, et al. Mutational analysis of 206 families with cavernous malformations. *Journal of neurosurgery* 2003;99(1):38-43.

15) Nahed B.V, Seker A, Guclu B, et al. Mapping a Mendelian form of intracranial aneurysm to 1p34.3-p36.13. *American journal of human genetics* 2005;76(1):172-9.

16) Gudbjartsson D.F, Jonasson K, Frigge M.L, Kong A. Allegro, a new computer program for multipoint linkage analysis. *Nature genetics* 2000;25(1):12-3.

17) Elston R.C, Guo X, Williams L.V. Two-stage global search designs for linkage analysis using pairs of affected relatives. *Genet Epidemiol* 1996;13(6):535-58.

18) Workman C, Jensen L.J, Jarmer H, et al. A new non-linear normalization method for reducing variability in DNA microarray experiments. *Genome biology* 2002;3(9):research0048.

19) Olshen A.B, Venkatraman E.S, Lucito R, Wigler M. Circular binary segmentation for the analysis of array-based DNA copy number data. *Biostatistics: Oxford, England* 2004;5(4):557-72.

20) Dixon W.J. Analysis of extreme values. *Annals of Mathematics and Statistics* 1950;21(4):488-506.

21) Nakamura A, Izumi K, Umehara F, et al. Familial spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum. *J Neurol Sci* 1995;131(1):35-42.

22) Ueda M, Katayama Y, Kamiya T, et al. Hereditary spastic paraplegia with a thin corpus callosum and thalamic involvement in Japan. *Neurology* 1998;51(6):1751-4.

23) Iwabuchi K, Kubota Y, Hanihara T, Nagatomo H. [Three patients of complicated form of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia associated with hypoplasia of the corpus callosum]. *No to shinkei* 1994;46(10):941-7.

24) Kallioniemi A, Kallioniemi O.P, Sudar D, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992;258(5083):818-21.

25) Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nature genetics* 1998;20(2):207-11.

26) Pollack J.R, Perou C.M, Alizadeh A.A, et al. Genome-wide analysis of DNA copy- number changes using cDNA microarrays. *Nature genetics* 1999;23(1):41-6.

27) Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, et al. Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes, chromosomes & cancer* 1997;20(4):399-407.

28) Hentati A, Ouahchi K, Pericak-Vance M.A, et al. Linkage of a commoner form of recessive amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 15q15-q22 markers. *Neurogenetics* 1998;2(1):55-60.

29) Eymard-Pierre E, Lesca G, Dollet S, et al. Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis is associated with mutations in the alsin gene. *American journal of human genetics* 2002;71(3):518-27.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi'nde Yatan Hastaların Akılcı İlaç Kullanımı İle İlgili Davranışlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Attitudes of The Inpatients Related to Rational Drug Use in Gaziantep University Sahinbey Research and Practice Hospital

Elif Oğuz¹, Belgin Alaşehirli², Abdullah Tuncay Demiryürek²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Yazışma adresi: Elif Oğuz, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenişehir Kampüsü, 63300 Şanlıurfa, Tlf: 0414 3183130 Email: elifoguz73@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 17.04.2015

Kabul tarihi / Accepted: 23.04.2015

Bu çalışmanın kısmen Türk Farmakoloji Derneği 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi'nde (1-7 Kasım 2013, Antalya) sunulmuştur.

Öz

Amaç: Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran hastaların akılcı ilaç kullanımı ile ilgili davranışlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesinde yatan 296 hasta dahil edildi. Veriler Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel müdürlüğü Akılcı İlaç Kullanımı Şubesi'nden sağlanmış olan anket formları ile toplandı. Bu formlarda hastaları tanımlayıcı ve akılcı ilaç kullanımı ile ilgili tutumlarını belirleyici sorular bulunmaktaydı. Veriler SPSS (SPSS, version 11.5, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak sıklık, yüzde ve ki kare testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların % 27.7'si 18-30 yaş aralığında,% 59.5'i kadın ve % 48'i ilkokul mezunu idi. Katılımcıların evde ilaç bulundurma ve bunları saklama davranışları değerlendirildiğinde % 38.5'inin tedavi sonrası arta kalan ilaçları sakladığını, % 63.2'si üzerinde saklama koşulları ile ilgili herhangi bir uyarı bulunmayan ilaçları buzdolabında ve % 75.7'si soğuk zincir ilaçlarını buzdolabı kapağında sakladığını belirtti. Evdeki ilaçları kullanırken % 70.6'sı son kullanma tarihine dikkat ettiğini ve bunları tekrar kullanmak istediklerinde % 42.2'si hekimden bilgi aldığını bildirdi. İlacın kullanımı ile ilgili bilgileri ve olası yan etkilerini öğrenmek için % 47.6'sının prospektüsten faydalandığı ve %79.1'inin herhangi bir yan etki ile karşılaştığında hekime başvurduğu görüldü.

Tartışma: Bu çalışmanın sonuçları hastaların akılcı ilaç konusundaki bilgilerinin yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır. Akılcı ilaç kullanımına yönelik eğitim programlarının artırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, anket, hasta.

Anahtar Kelimeler: Aile, Sağlık, Hemşirelik

Abstract

Aim: In this study we aimed to evaluate the attitude of the patients who about rational drug use applied to Gaziantep University Medical Faculty Research and Practice Hospital.

Material and methods: Two hundred and ninety six patients in Gaziantep University Medical Faculty Research and Practice Hospital were included in the study. The data obtained from patients by questionnaire generated by the Rational Drug Use Unit of Turkish Ministry of Health General Directorate of Pharmaceuticals and Pharmacy. The data were determined as count, percentage and Chi-square test by SPSS (SPSS, version 11.5, Chicago, IL, USA).statistical package program.

Results: 27.7 % of the patients were in the 18-30 age, 59.5 % were female and 48% were primary school graduated.when home drug possession and storage behavior of the participants were evaluated we have seen that 38.5 % of them were keeping the rest of the treatment drugs in refrigerator if there is not any warning about storage conditions and 75.7 % of them kept the cold chain drugs in the refrigerator door. 70.6 of them said that they pay attention to the expiration date of the drugs and 42.2% of them reported that they received information from the physician when they want to use them again. 47.6 % of them reported that they have information about usage and possible side effects of the drugs by using prospectus and 79.1 % of them applied to the physician if any side effects were seen.

Conclusions: This study reveals that the knowledge of the patients about rational drug use is not enough. It is necessary to increase the training programs for rational drug use.

Key words: Rational drug use, patient, questionnaire.

Giriş

Akılcı ilaç kullanımı (AİK) Dünya Sağlık Örgütü tarafından 'kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozajda, en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri' olarak tanımlanmıştır (1). Bunun sağlanması için reçetenin uygun yazılmasının yanında, hastanın ilacı nasıl kullanacağı hakkında bilgilendirilmesi ve tedavinin izlenmesi gerekmektedir (2). İlaçlı tedavi hizmetlerinde başarısızlık nedenlerine bakıldığında ilaçların yanlış seçilmesinin yanında düzenlenen tedavinin tam ve doğru olarak uygulanmamasının da önemli rolü olduğu göze çarpmaktadır (3).

İlaç kullanımı ile ilgili rastlanan en önemli problemler, gereğinden fazla sayıda ilacın kullanılması (polifarmasi), hastalara gereksiz ilaç

reçete edilmesi, hastaların belirlenen ilaç tedavisine uymaması, yanlış doz ya da doz aralığında kullanılması, oral kullanım yeterli iken enjektabl formunun kullanılması, o hastalık için doğru ilacın seçilmemesidir (4).

Akılcı olmayan ilaç kullanımı, ölümle de sonuçlanabilen birçok sağlık sorununa sebep olmanın yanı sıra, sağlık harcamalarına önemli bir yük getirmektedir (5). AİK'de hastanın ilacı doğru ve uygun kullanması büyük önem taşımaktadır. Hastanın kendisine doktor veya sağlık personeli tarafından yapılan ilaç kullanımı önerilerine uyması gerekmektedir. İlaçların doğru kullanımı için hem hastaların hem de sağlık personelinin eğitilmesi, bu eğitimin herkese hitap eden bir eğitim olması ve süreklilik göstermesi önemlidir (3).

Türkiye'de AİK ile ilgili yapılan çalışmalar bu konu ile ilgili önemli sorunlar olduğunu ortaya

koymaktadır (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Biz bu çalışmamızda uygulamış olduğumuz anketle Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Arştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran hastaların AİK ile ilgili davranışlarını değerlendirmeye çalıştık.

Materyal Metod

Bu alışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Arştırma ve Uygulama Hastanesi'nde başvuran 296 hastada yapılmıştır. Hastalara AİK ile ve demografik bilgilerle ilgili soruların olduğu Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel M¼d¼rl¼ė¼ Akılci İlaç Kullanımı şubesi'nden temin edilen anket formu uygulanmıştır. Bu anket formu hastaların yaş, cinsiyet ve eğitim durumunu içeren demografik bilgileri sorgulayan ve bunun yanında hastaların AİK ile ilgili tutumlarını değerlendirmeye y¼nelik toplam 31 soru içermekteydi. Bu sorular evde ilaç bulundurma ve saklama, evde bulundurulan ilaçların kullanımı, reçete yazdırma ve ilaç temini ile ilgili tutumlarını, ilaç kullanımında nelere dikkat ettiklerini, ilaç ve olası yan etkiler ile ilgili hangi yollardan bilgi edindiklerini, hekimi kendilerine ait ¼nemli olabilecek durumlar açısından ne ¼l¼de bilgilendirdiklerini belirleyici nitelikteydi.

Hastalardan elde edilen veriler SPSS for Windows (11.5) kullanılarak sayı, y¼zdelik ve Ki-kare uygunluk testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların % 27.7'si 18-30, % 19.6'sı 31-40, % 24.3'¼ 41-50, %20.3'¼ 51-64 ve % 8.1'i 65 ve ¼st¼ yaşlarındaydı. Hastaların % 59.5'i kadın ve % 40.5'i erkek idi. Eğitim durumları değerlendirildiğinde % 20.6'sının okuma yazma bilmediği, % 48.0'mın ilkokul, % 15.2'sinin lise ve % 14.5'inin y¼ksek ¼ėretim mezunu olduğu, %

1.7'lik gibi k¼¼k bir b¼l¼m¼n¼n ise y¼ksek lisans ya da doktora yaptığı g¼r¼ld¼ (Tablo 1).

Hastaların evde ilaç bulundurma ile ilgili davranışlarına bakıldığında, % 38.5'inin tedavi sonrasında kalan ilaçları gerektiği zaman kullanmak ¼zere sakladığı, bunu takiben % 25.7'lik bir oranının ise yine kullanılmak ¼zere tanıdıklarına verdikleri g¼r¼ld¼. Geri kalanların ise kalan ilaçların değerlendirilmesi için sağlık kuruluşuna (10.1) veya eczaneye (% 3.7) verdikleri, % 6.1'lik bir oranını ise bir şekilde imha yoluna gittiği g¼r¼ld¼ (Tablo 2).

Hastalara evde ilaç saklanmasına y¼nelik sorulara verilen cevaplara g¼re saklama koşulları ile ilgili bir uyarı yoksa çoğunun (% 63.2) buzdolabında saklamayı tercih ettiği, soğuk zincirde saklanması gereken ilaçları genellikle buzdolabının kapağına koymayı (% 75.3) tercih ettikleri kaydedildi (Tablo 3). Evde bulundurdukları ilaçları kullanırken % 71.6'sı son kullanma tarihine baktığını, % 48.5'i ise hastalığa uygunluğuna dikkat ettiğini belirtmiştir. Evde bulundurdukları ilaçları kullanırken % 42.2'si hekime, % 25.7'si ise eczacıya danıştığını belirtirken % 49,9'u hiç kimseye danışmadığını ifade etmiştir. (Tablo 4).

Çalışmaya katılan hastaların % 15.9'unun hasta olmadan ilaç yazdırdığı ve en çok ağrı kesici (% 91.5) ilaç yazdırma eğiliminde oldukları tespit edildi. Hastaların % 22.3'¼ hekime muayene olmadan ilaç temin ettiğini ve % 22'si de komşu ve/veya yakın tavsiyesi ile ilaç aldığını belirtmiştir. Hastaların % 55.1'inin reçete ile ağrı kesici temin ederken, % 24.7'sinin eczaneden reçetesiz temin ettiği, % 16.2'sinin bakkaldan ya da marketten ve % 4.1'inin komşu veya yakınından temin yoluna gittiği g¼r¼ld¼ (Tablo 5).

Hastalandıkları zaman hastaların % 86.8'sinin hekime danıştığı, % 4.4'¼n¼n evde bulunan ilaçlarla tedavi olduğu, % 3.4'¼n¼n eczacıya danıştığı g¼r¼ld¼

(Tablo 6).

Hastaların ilaç kullanımı ile ilgili davranışları değerlendirildiğinde şikayeti geçene kadar kullananlarla hekim/eczacının önerdiği sürede kullananların eşit oranda olduğu (% 33.4) , % 332.8'inin ise ilaç bitene kadar kullanmayı tercih ettiği görüldü (Tablo 7). Grip, nezle, soğuk algınlığı gibi şikayetlerde hastaların % 52'si muayene olmadan ilaç kullanmadığını, % 36.1'i muayene olmadan ilaç kullandığını, % 11.8'i ise muayene olmadan kullanıp iyi hissedince ilacı kestiğini belirtmiştir. Hastaların % 65'i düzenli vitamin kullanmadığını belirtirken, % 22'si belirli aralıklarda, % 12.5'i ise sadece kendini kötü hissedince vitamin kullandığını söylemiştir (Tablo 7).

Hastaların % 47.6'sı ilaç ve olası yan etkisi ile ilgili bilgi edinmek için ilaç prospektüsünden faydalanırken, % 32.4'ü hekime, % 16.6'sı eczacıya danıştığını belirtmiştir (Tablo 8). Bunun yanında hastaların % 94.3'ü kullandığı ilaç veya kronik hastalıklar ve % 85.5'i besin veya ilaç alerjisi hakkında hekimleri bilgilendirdiklerini söylemişlerdir (Tablo 9).

Hastaların AİK ile ilgili davranışlarının yaş, cinsiyet ve eğitim durumlarına göre karşılaştırılması yapıldı (Tablo 10).

Çalışmaya katılan hastaların yaş grupları ile aldığı ilacın reçetede ilaç olup olmadığını kontrol etme ve düzenli vitamin, mineral desteği kullanmaları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p0.05). Aldığı ilacın reçetede ilaç olup olmadığını kontrol etmeme davranışının yaş düştükçe azaldığı, 18-30 yaş arasında olan hastalarda (fark yaratan grup) diğerlerine göre anlamlı olarak daha az olduğu görüldü..

Diğer taraftan, düzenli vitamin, mineral desteği kullanma açısından fark yaratan grubun 51 ve↑ yaş

grubunun olduğu ve bu grubun diğerlerine oranla daha fazla düzenli vitamin, mineral desteği aldığı görüldü (Tablo 10).

Hastaların eğitim durumları ile hasta olmadan ilaç yazdırıp/ satın alıp evde bulundurma, hekime muayene olmadan eczaneden ilaç alma, aldığı ilacın reçetede ilaç olup olmadığını kontrol etme davranışları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p0.05). Hasta olmadan ilaç yazdırıp/ satın alıp evde bulundurma davranışının eğitim seviyesi arttıkça daha fazla görüldüğü ve bu oranın en fazla yükseköğretim mezunu ve /veya yüksek lisans /doktora yapanlarda (fark yaratan grup) olduğu tespit edildi. Aldığı ilacın reçetede ilaç olup olmadığını kontrol etmeyenlerin oranının eğitim düzeyi yükseldikçe düştüğü ve en az yükseköğretim mezunu ve /veya yüksek lisans /doktora yapan (fark yaratan grup) grupta olduğu görüldü. Hekime muayene olmadan eczaneden ilaç alma durumlarının ise en az okur-yazar olmayanlarda (fark yaratan grup) olduğu ve eğitim seviyesi arttıkça bu davranışın da arttığı görüldü (Tablo 10).

Tartışma

AİK öncelikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, tüm ülkelerde her kesimi ilgilendiren ve üzerinde dikkatle durulması gereken bir konudur. DSÖ tarafından yayımlanan bildirimlerde dünya genelinde ilaçların %50'sinden fazlasının uygun olmayan biçimde reçete edildiği, hazırlandığı veya satıldığı, bunun yanında hastaların yarısından fazlasının da ilaçlarını doğru şekilde kullanmadığını bildirmiştir (13, 14).

Gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerin sağlık harcamalarına ayrılan bütçelerinin büyük bir kısmı ilaca ayrılmakta olup ülkemizde de bu oran azımsanamayacak kadar büyüktür. Türkiye'de 2000 yılında yapılmış olan ilaç ve diğer tıbbi sarf malzemesi harcamalarının toplam sağlık

harcamalarının yaklaşık üçte birini oluşturduğu bildirilmiştir (15).

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran hastaların AİK ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların evde ilaç bulundurma ile ilgili davranışlarını belirlemek amacıyla sordığımız sorulara verilen cevaplarda, % 38.5'lik gibi yüksek bir oranının tedavi sonrasında kalan ilaçları gerektiği zaman kullanmak üzere sakladığı, bunu takiben % 25.7'lik bir oranının ise yine kullanılmak üzere tanıdıklarına verdikleri görüldü. Toplam olarak bakıldığında % 64.2'lik bir oranda tedavi sonrasında kalan ilaçlar bir şekilde tekrar kullanılmaktadır. Türkiye'deki 11 ili kapsayan bir çalışmada (16) çalışmasında da katılımcıların % 52.9'u evinde şu anda kullanmadığı bir ilaç olduğunu söylemiştir.

Çalışmaya katılan hastaların % 15.9'unun hasta olmadan ilaç yazdırdığı ve en çok ağrı kesici (% 91.5) ilaç yazdırma eğiliminde oldukları tespit edildi. Hastaların % 22.3'ü ise hekime muayene olmadan ilaç temin ettiğini belirtmiştir. Bizim çalışmamıza benzer olarak Yılmaz ve ark'nın (10) kadınların AİK ile ilgili davranışlarının değerlendirdiği bir çalışmada kadınların %13.9'unun ilacını reçetesiz aldığı belirlenmiştir. Bu konu ile ilgili diğer çalışmalarda ise bu oranların daha yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Ankara'da AİK'ye yönelik yapılan bir pilot çalışmada bireylerin %75.5'nin hekimine danışmadan ilaç kullandığı (17). yine Ankara'da birinci basamakta yapılmış başka bir çalışmada, hastaların %31,9'unun hekime gitmeden eczaneden ilaç aldığı (18), İstanbul'da 1999

yılında birinci basamakta çocuklarına solunum yolu enfeksiyonu tanısı konmuş ebeveynlerle yapılmış bir çalışmada, ebeveynlerin %60.2'sinin hekime başvuru öncesi çocuğuna ilaç verdiği (19), Ankara'da üniversite öğrencileri arasında yapılmış bir çalışmada, katılımcıların %90.2'sinin hekime gitmeden ilaç kullandığı (17),. Isparta'da 2003 yılında birinci basamakta yapılmış bir çalışmada, hastaların %42.9'unun sağlık ocağına başvuru öncesi ilaç kullandığı ve eğitim düzeyi arttıkça ilaç kullanım sıklığının arttığı (20), Adana'daki çalışmada ise hastaların % 46.9'unun hekime danışmadan ilaç kullandığı bildirilmiştir (11). Türkiye'deki 11 ili kapsayan bir diğer çalışmada ise hastaların % 44.3'ü hastalandığınızda hekime gitmeden eczaneden ilaç alırmısınız sorusuna evet cevabını vermiştir.

Bu çalışmada hastaların % 9'u her gün düzenli vitamin kullandığını belirtmiştir. Bu bulguya paralel olarak bir çalışmada ilaç yazdırma amacıyla hekime başvuran hastaların % 11.4'ü vitamin, mineral içeren ilaçları yazdırma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (16). Çalışmamızın bulgularına göre grip, nezle, soğuk algınlığı gibi şikayetlerde muayene olmadan ilaç kullananların %36.1, muayene olmadan kullanıp iyi hissedince kesenlerin % 11.8 oranında olduğu görüldü. Karataş ve ark. çalışmasında katılımcıların % 16,7'si sıklıkla, % 77.6'sı bazen grip-soğuk algınlığı gibi durumlarda doktora sormadan antibiyotik kullandıklarını söylemişlerdir. Toplam olarak bakıldığında bizim çalışmamızda grip, nezle, soğuk algınlığı gibi şikayetlerde muayene olmadan ilaç kullanma oranı daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların % 22'si komşu ve/veya yakın tavsiyesiyle ilaç yazdırdığını ve % 5.1'i evde buldukları ilaçları tekrar kullanırken tanıdık, komşu ya da akrabadan bilgi aldığını belirtmiştir. Bizim çalışmamıza benzer olarak Adana'daki

çalışmada da komşu katılımcıların % 14.8'inin akraba, arkadaş, komşu tavsiyesiyle ilaç kullandıkları, % 17.2'sinin akraba, arkadaş, komşularına ilaç tavsiye ettikleri kaydedilmiştir (11). Bunun yanında bu konu ile ilgili diğer çalışmalarda hastaların ilaç kullanırken çevreden etkilenme oranının nispeten daha yüksek olduğu görülmektedir. Yılmaz ve ark.'nın (11) kadınların ilaç kullanımını değerlendirdiği çalışmasında katılımcıların %24,7'sinin başkasına iyi gelen ilacı kullandığını, %29.6'sının başkasına ilaç önerdiği kaydedildi. Bir diğer çalışmada ise hastaların %54.5'inin hastalandığında yakınlarının kendilerine ilaç tavsiye ettiği, %30.8'inin de hastalandığında yakınlarından ilaç aldığı belirlenmiştir (16).

İlacın uygun koşullarda saklanması AİK'yi etkileyen bir faktördür. Çünkü ilaçlar birçok kimyasal madde ihtiva ettiği için uygun saklama koşullarında muhafaza edilmediği takdirde çok zararlı şekillere dönüşebilirler. Bu çalışmada katılan hastaların % 63.2'si saklama koşulları ile ilgili bir uyarı yoksa buzdolabında saklamayı tercih ettiği, soğuk zincirde saklanması gereken ilaçları genellikle buzdolabının kapağına koymayı (% 75.3) tercih ettikleri kaydedildi. Karataş ve ark.'nın çalışmasında katılımcıların % 53.1'i ilaçları buzdolabında, % 9.1'i ilaç dolabında, % 26.3'ü serin bir yerde, % 11.5'i uygunsuz koşullarda (sıcakta, güneşte vb.) sakladıklarını belirtmişlerdir (11). Özyiğit ve ark.'nın üniversite öğrencilerini kapsayan çalışmasında katılımcıların % 33.6'sının ilaçları uygun koşullarda saklamadıkları tespit edilmiştir. Belçika'da yapılan bir çalışmada da benzer olarak ilaç kullanıcılarının 1/3 lük bir kısmının ilaçları uygunsuz koşullarda sakladığı ve bu konuya yeterince önem verilmediği vurgulanmaktadır

(21).

Bizim çalışmamızda evde bulundurulmuş ilaçları tekrar kullanırken dikkat edilen noktalar sorulduğunda % 71.6'sı son kullanma tarihine baktığını belirttiler. Karataş ve ark.'nın çalışmasında da ilaçları kullanmadan önce son kullanma tarihine bakar mısınız sorusuna katılımcıların % 87.6'sı evet, % 7.1'i bazen, % 5.3'ü hayır cevabını vermişlerdir (11).

Çalışmamızda hastaların % 86.8'i hastalandıkları zaman hekime danıştığını, % 4.4'ü evde bulunan ilaçlarla tedavi olduğunu, % 3.4'ü eczacıya danıştığını beyan etti. Evde bulundurdukları ilaçları kullanırken % 42.2'si hekime, % 25.7'si ise eczacıya danıştığını belirtirken % 49.9'u hiç kimseye danışmadığını belirtti. Mollahaliloğlu'nun (16) Türkiye'deki 11 ili kapsayan çalışmasında hastaların %51.4'ü hastalandıklarında ilk olarak hekime gittiğini, %37.4'ü evdeki ilaçlarını kullandığını beyan etmiştir. Ankara'da 1999-2000 yılları arasında birinci basamakta yapılan çalışmada ise hastaların rahatsızlandıklarında %24'ünün ilk olarak hekime gittiği, %65.5'inin ilk olarak evdeki ilaçları kullandığı (18), Erzurum'da 2005 yılında yürütülen bir çalışmada hasta olduklarında katılımcıların %63.5'inin ilk olarak evdeki ilacı kullandığı, %25'inin ise hekime başvurduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, orta/yükseköğrenim mezunu katılımcıların hastalandıklarında hekime başvurma oranının, okuryazar olmayanlara göre iki kat fazla olduğu ve bu farklılığın anlamlı olduğu bildirilmiştir. (8). Özçelikay'ın Ankara'da bir eğitim hastanesinde yaptığı bir çalışmada katılımcıların %56.6'sı (9), yine Ankara'da bir üniversite hastanesinde yürütülmüş bir çalışmada katılımcıların %69.5'i hasta olduklarında hekime başvurduklarını bildirilmiştir (22). Bu çalışmalarla kıyaslandığında bizim çalışmamızda hastalanma durumunda öncelikle hekime danışma

oranı daha yüksektir.

Çalışmamızda hastaların ilaç kullanımı ile ilgili davranışları değerlendirildiğinde hekim/eczacının önerdiği sürede kullananların % 33.4 gibi düşük bir oranda olduğu görüldü. Özçelikay ve arkadaşlarının çalışmasında öğrencilerin %13.1'nin kendilerini iyi hissettikleri zaman ilacı bıraktığını belirtmişlerdir (17). Bir diğer çalışmada ise bu oranın çok daha yüksek olduğu, daha önce hekimin önerdiği ilaçları kullanılması gereken süreden önce bıraktığınız oldu mu sorusuna katılımcıların % 27'si evet, % 43.5'i bazen olarak (toplamda % 70.5) bildirdiği kaydedilmiştir (16). Özyiğit ve ark.'nın çalışmasında ise üniversite öğrencilerinin % 67.8'i hekimin önerdiği süreye kadar ilacı kullandıklarını belirtmişlerdir. Akılcı İlaç kullanımında, hekimin önerdiği sürede ilaç kullanma tedavi için gerekliliktir. Özellikle antibiyotik kullanımı esnasında bu konuya gereken önem verilmemekte, hekimin önerdiği dozdan daha az sürede ilaç kullanılmakta ve ilaca karşı direnç gelişimi süratlendirilmektedir.

Hastaların ilaç ve olası yan etkisi ile ilgili bilgi edinme yolu sorulduğunda % 32.4'ü hekime, % 16.6'sı eczacıya danıştığını ve % 47.6'sı ise ilaç prospektüsünden faydalandığını belirtmiştir. Karataş ve ark çalışmasında ise yan etki görüldüğünde veya ilaçtan yarar görmüyorsanız doktora başvurur musunuz sorusunu katılımcıların % 89.0'u evet, % 6.7'si bazen, % 4.3'ü ise hayır şeklinde yanıtlamıştır (11). Bir diğer çalışmada ise reçetede ilaçların hepsinin veya bir kısmının nasıl kullanılacağını hastaların % 80.2'sinin "reçeteyi yazan hekimden", %17.4'ünün "eczacıdan" öğrendiğini kaydetmiştir. (16).

Bu çalışmada hastaların yaş, cinsiyet ve eğitim

durumları ile AİK ile ilgili davranışları arasındaki ilişki de değerlendirildi. Hastaların aldığı ilacın reçetede ilaç olup olmadığını kontrol etmeme durumları ile eğitimleri arasında ilişki vardı. Bu davranışı en az gösteren ve farklılık yaratan grubun yükseköğretim ve/veya y. lisans/doktora mezunu olanların olduğu görüldü. Yılmaz ve arkadaşlarının bir grup kadın hastada yapmış olduğu çalışmada da kadınların reçeteyi okuma ve ilacı zamanında almaları ile hem eğitim durumları, hem de yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu kaydedilmiştir. Çalışmamızda aynı zamanda hastaların hasta olmadan ilaç yazdırıp/ satın alıp evde bulundurma, hekime muayene olmadan eczaneden ilaç alma ve eğitimleri arasında ilişki olduğunu ve bu davranışı en fazla gösteren ve farklılık yaratan grubun yükseköğretim ve/veya yüksek lisans/doktora mezunu olanların olduğunu gördük. Mollahaliloğlu'nun (16) çalışmasında da hastaların hekime gitmeden, eczaneden ilaç alma durumları ile eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ve bu davranışı en fazla üniversite ve üzeri mezunlarının sergilediği görülmektedir. Vançelik ve ark. ise hastaların evde var olan ilacı kullanma yüzdeleri ile eğitim düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğunu, okur-yazar olmayan ve ilköğretim mezunu olan kişilerin evde var olan ilacı kullanma yüzdelerini daha yüksek olduğunu kaydetmiştir. Bizim çalışmamızda aynı zamanda düzenli vitamin, mineral desteği kullanma ile hastaların yaşları arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. 51 yaş ve üstü olanların diğerlerine göre yaklaşık olarak 2 kat daha fazla bu davranışı sergilediği görüldü. Bizim çalışmamız ve yapılan diğer çalışmalar bazı noktalarda birbirinden farklılıklar göstermekle beraber, hastaların AİK ile ilgili bilgi ve tutumlarının eğitim düzeyi ve yaş durumundan etkilenebildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma hastaların AİK ile ilgili bilgi ve tutumlarında bazı noktalarda geçmiş yıllarda yapılan çalışmalara göre düzelmeler olduğunu göstermekle beraber birçok yanlışlıkların da olduğunu ve hastaların akılci ilaç

konusundaki bilgilerinin yetersizliğini ortaya koymaktadır. AİK'in yaygınlaştırması için farmakoloji bölümlerinden de destek sağlanarak topluma yönelik bilgilendirme çalışmalarının yapılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tablo 1. Hastaların demografik zellikleri

Demografik zellikler		N (%)
Yaş	18 -30	82 (27.7)
	31-40	58 (19.6)
	41-50	72 (24.3)
	51-64	60 (20.3)
	65 ve zeri	24 (8.1)
Cinsiyet	Kadın	176 (59.5)
	Erkek	120 (40.5)
Eğitim durumu	Okuma yazma bilmiyor	61 (20.6)
	İlköğretim	142 (48.0)
	Lise	45 (15.2)
	Yükseköğretim	43 (14.5)
	Yüksek lisans/doktora	5(1.7)

Tablo 2. Hastaların evde ilaç bulundurma ile ilgili davranışları

		N(%)
Aile bireylerinin tedavi sonrasında arta kalan ilaçlarına yapılan işlem	Gerektiği zaman kullanmak üzere saklayanlar	114 (38.5)
	Sağlık kuruluşuna verenler	47 (15.9)
	Eczaneye verenler	30 (10.1)
	İsteyen tanıdıklara verenler	11 (3.7)
	Çöpe atanlar	76 (25.7)
	Tuvalete atanlar	2 (0.7)
		16 (5.4)
Evde hiç kullanılmamış veya yarım kalmış ilaç bulundurma	Hiç bulundurmayan	125 (42.2)
	1-5 kutu	118 (39.9)
	6-10 kutu	28 (9.5)
	10'dan fazla kutu	25 (8.4)
Kutusu bile açılmadan son kullanım tarihi geçtiği için ilaç atma	1-3 kutu	61 (20.6)
	4-7 kutu	25 (8.4)
	8-10 kutu	16 (5.4)
	10 kutudan fazla	18 (6.1)
	Hiç atmayan	176 (59.5)

Tablo 3. Hastaların evde ilaç saklanması ile ilgili tutumları

		N (%)
Saklama koşulları ile ilgili uyarı bulunmayan ilacın saklanması	Buzdolabında	187 (63.2)
	Buzlukta /derin dondurucuda	5 (1.7)
	Oda sıcaklığında, serin ve kuru yerde	104 (35.1)
Soğuk zincir ilacının saklanması	Buzdolabının kapağı	224 (75.3)
	Buzdolabının rafı	69 (23.7)
	Buzluk/derin dondurucu	3 (1)

Tablo 4. Hastaların evde bulundurulan ilaçların kullanımı ile ilgili davranışları

		N (%)
Evde bulundurulan ilaçlar tekrar kullanırken dikkat edilen noktalar*	Hastalığa uygunluğu	144 (48.6)
	Son kullanım tarihinin dolmuş olması	212 (71.6)
	Şurup,süspansiyon, göz damlası gibi ilaç formlarının kullanma tarihindeki süreleri aşmamış olması	24 (8.1)
	Ambalajın bozulmamış olması	26 (8.8)
	Hiçbirine dikkat etmeme	5 (1.7)
Evde bulundurulan ilaçlar tekrar kullanırken bilgi alınan kişi	Hekim	125 (42.2)
	Eczacı	76 (25.7)
	Hemşire, sağlık görevlisi	9 (3.0)
	Tanıdık/komşu/akraba	15 (5.1)
	Hiç kimse	59 (19.9)
	Diğer	12 (4.1)

*Birden fazla cevap vardır

Tablo 5. Hastaların reçete yazdırma ve ilaç temini ile ilgili davranışları

	N (%)
Hasta olmadan ilaç yazdıranlar	47 (15.9)
Hasta olmadan yazdırılan ilaçlar	
Ağrı kesiciler	43 (91.5)
Soğuk algınlığı ilaçları	4 (8.5)
Hekime muayene olmadan eczaneden ilaç alanlar	66 (22.3)
Komşu ve/veya yakın tavsiyesiyle ilaç yazdıranlar	65 (22.0)
Ağrı kesici temin yolu	
Reçete ile eczaneden alanlar	163 (55.1)
Reçetesiz eczaneden alanlar	73 (24.7)
Komşudan tanıdıktan alanlar	12 (4.1)
Bakkaldan, marketten alanlar	48 (16.2)

Tablo 6. Hastaların hastalık durumundaki davranışları

	N
Hekime danışanlar	257 (86.8)
Eczacıya danışanlar	10 (3.4)
Hemşire, sağlık memuru veya sağlık personeline danışanlar	9 (3.0)
Tanıdık/komşu/akrabaya danışanlar	1 (0.3)
Bitkisel tedavi yöntemlerini deneyenler	3 (1.0)
Evde bulunan ilaçlarla tedavi olanlar	13 (4.4)
Aynı hastalığı geçirmiş olanlara soranlar	3 (1.0)

Tablo 7. Hastaların ilaç kullanımı ile ilgili davranışları ve etkileyen faktörler

		N (%)
İlaç bitene kadar kullananlar		97 (32.8)
Şikayeti geçene kadar kullananlar		99 (33.4)
Hekimin verdiği ilacı		
kullanma süresi	Hekim/eczacının önerdiği sürede kullananlar	99 (33.4)
	Diğer	1 (0.3)
Grip, nezle, soğuk algınlığı gibi şikayetlerde ilaç kullanımı		
	Muayene olmadan kullananlar	107 (36.1)
	Muayene olmadan kullanıp iyi hissedince kesenler	35 (11.8)
	Muayene olmadan ilaç kullanmayanlar	154 (52.0)
Düzenli vitamin kullanımı		
	Hergün	27 (9.2)
	Haftada 2-3 kez	22 (7.4)
	Ayda 3-4 kez	16 (5.4)
	Sadece kendini kötü hissedince	37 (12.5)
	Hiç kullanmayan	194(65.5)
İlaç kullanırken tercih edilen uygulama şekli		
	Enjektabl tercih eden	186 (62.8)
	Ağızdan almayı tercih eden	78 (26.4)
	Hap yutmak istemeyen	32 (10.8)

Tablo 8. Hastaların ilaç ve olası yan etkisi ile ilgili bilgi edinme yolu

Bilgi edinme yolu	N (%)
Hekim	96 (32.4)
Eczacı	49 (16.6)
Yardımcı sağlık personeli	8 (2.7)
İlaç prospektüsü	141 (47.6)
İnternet	2 (0.7)

Tablo 9. Hastaların hekimleri kendilerine ait önemli olabilecek durumlar açısından bilgilendirmeleri

	N (%)
Kullandığı ilaç veya kronik hastalıkları hakkında hekimleri bilgilendirme	
Evet	279 (94.3)
Hayır	17 (5.7)
Besin veya ilaç alerjisi varsa hekim ve ilgili sağlık personelini bilgilendirme	
Evet	253 (85.5)
Hayır	19 (6.4)
Hekim sorarsa	24 (8.1)

Tablo 10. Hastaların akılcı ilaç kullanımı ile ilgili davranışlarının yaş, cinsiyet ve eğitim durumlarına göre dağılımı.

Hastaların akılcı ilaç kullanımı ile ilgili bazı davranışları								
Demografik özellikler	Hasta olmadan ilaç yazdırıp/satın alıp evde bulunduran	Komşu/yakın tavsiyesiyle ilaç alan	Tanıdıklarına ilaç tavsiyesinde bulunan	Hekime kullandığı ilaç/rapor/kronik hastalıkla ilgili bilgi vermeyen	Grip, nezlede muayenesiz antibiyotik kullanan	Hekime muayene olmadan eczaneden ilaç alan	Aldığı İlacın reçetede ilaç olup olmadığını kontrol etmeyen	düzenli vitamin, mineral desteği kullanan
Yaş								
18-30	15 (18.5)	19 (23.5)	20 (24.7)	6 (7.4)	32 (39.5)	22 (27.2)	29 (35.8)	12 (14.8)
31-40	9 (15.5)	6 (10.3)	11 (10.3)	6 (10.3)	18 (31.0)	10 (17.2)	24 (41.4)	11 (18.0)
41-50	10 (13.7)	18 (24.7)	18 (19.0)	2 (73.0)	33 (45.2)	17 (23.3)	26 (82.2)	13 (17.8)
51 ve ↑	13 (15.5)	22 (26.1)	18 (21.4)	3 (78.6)	24 (28.6)	17(20.2)	40 (35.6)	29 (34.5)
Test	$\chi^2 = 0.694$ P= 0.874	$\chi^2 = 5.859$ P= 0.119	$\chi^2 = 0.717$ P= 0.869	$\chi^2 = 0.201$ P= 4.63	$\chi^2 = 0.125$ P= 5.737	$\chi^2 = 2208$ P= 0.530	$\chi^2 = 11.88$ P= 0.011	$\chi^2 = 11.88$ P= 0.011
Cinsiyet								
Kadın	30 (17.0)	36 (17.0)	36 (17.0)	13 (7.4)	59 (33.5)	42 (23.9)	78 (44.3)	36 (33.5)
Erkek	7 (14.02)	29 (20.5)	30 (25.0)	4 (3.3)	48 (40.0)	24 (20.0)	41 (34.2)	29 (24.2)
Test	$\chi^2 = 0.443$ P= 0.506	$\chi^2 = 0.574$ P= 0.449	$\chi^2 = 0.851$ P= 0.356	$\chi^2 = 2.165$ P= 0.141	$\chi^2 = 1.297$ P= 0.255	$\chi^2 = 0.615$ P= 0.433	$\chi^2 = 3.059$ P= 0.080	$\chi^2 = 1.297$ P= 0.255
Eğitim durumu								
Okur-yazar değil								
İlköğretim	5 (8.2)	12 (19.7)	12 (19.7)	4 (6.6)	20 (32.8)	10 (16.4)	32 (52.5)	17 (27.9)
Lise	20 (14.1)	33 (23.2)	32 (22.5)	9 (6.3)	49 (34.5)	28 (29.7)	60 (42.3)	29 (20.4)
Yükseköğretim, y. lisans/doktora	8 (17.8)	5 (11.1)	6 (13.3)	2 (4.2)	16 (35.6)	10 (22.3)	14 (31.1)	12 (26.7)
	14 (29.2)	15 (31.3)	16 (33.3)	2 (5.7)	22 (45.8)	18 (37.5)	13 (27.1)	7 (14.6)
Test	$\chi^2 = 9.504$ P= 0.023	$\chi^2 = 5.830$ P= 0.120	$\chi^2 = 5.709$ P= 0.127	$\chi^2 = 0.528$ P= 0.913	$\chi^2 = 2.422$ P= 0.490	$\chi^2 = 8.716$ P= 0.043	$\chi^2 = 9.044$ P= 0.029	$\chi^2 = 3.544$ P= 0.315

Kaynaklar

1. World Health Organization, "The Rational Use of Drugs" Report of the Conference of Experts, Nairobi 25-29 November 1985.
2. de Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to good prescribing a practical manual. World Health Organization, Geneva, 1997.
3. Gökalp O, Mollaoğlu H. Uygun suz ilaç kullanımı. SDÜ Tıp Fak Derg. 2003; 10(2): 17-20.
4. Le Grand A, Hogerzeil HV, Haaijer-Ruskamp FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. Health Policy Plan. 1999; 14(2):89-102.
5. Aydın B, Gelal A. Akılci ilaç kullanımı: yaygınlaştırılması ve tıp eğitiminin rolü. DEÜ Tıp Fak Derg. 2010; 26(1): 57-63.
6. Akıcı A, Uğurlu MÜ, Gönül N ve diğerleri. Pratisyen hekimlerin akılci ilaç kullanımı konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2002; 11(7):253-6.
7. Arslan ř, Atalay A, Gökçe-Kutsal Y. Yaşlılarda ilaç tüketimi. Geriatri 2000; 3(2):56-60.
8. Vançelik S, alıkoğlu O, Güraksın A, Beyhun E. Erzurum il merkezindeki erişkinlerin ilaç kullanım davranışları ve ilişkili faktörler. Toplum Hek. Bult 2006; 5(2):33-38
9. Özçelikay G. Akılci ilaç kullanımı üzerinde bir pilot alışma. Ankara Ecz Fak Derg 2001; 30(2):9-18.
10. Yılmaz M, Güler N, Güler G, Kocataş S. Bir grup kadının ilaç kullanımı ile ilgili bazı davranışları: Akılci mı? Cumhuriyet Tıp Derg 2011; 33: 266-277.
11. Karataş Y, Dinler B, Erdoğdu T, Ertuğ P, Seydaoğlu G. ukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi'ne Başvuran Hasta ve Hasta Yakınlarının İlaç Kullanım Alışkanlıklarının Belirlenmesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Cukurova University Faculty of Medicine) 2012; 37(1):1-8
12. Özyiğit F, Arıkan İ. Kütahya ilinde üniversite öğrencilerinin akılci ilaç kullanımı hakkında bilgi, tutum ve davranışları. University Students' Attitudes and Behaviors on Rational Drug use Knowledge, in Kütahya province. Bozok Tıp Derg 2015; 5(1):47-52 Bozok Med J 2015; 10(1):47-52
13. World Health Organization (WHO). Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicines no 5. WHO/EDM/2002.3. Geneva, WHO, 2002.
14. Holloway K, van Dijk L. The World Medicines Situation 2011-Rational use of medicines. WHO, Geneva, 2011.
15. Mollahaliloğlu S, Özbay H, Özgen H ve ark. Türkiye Ulusal Sağlık Hesapları eds. Türkiye Ulusal Sağlık Hesapları. Hane halkı sağlık harcamaları 2002-2003. Ankara. Alban Yayınları. 2006. p. 1-92.
16. Mollahaliloğlu S, Toplumun Akılci İlaç Kullanımına Bakışı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü Ankara, 2011. ISBN NO: 978-975-590-394-1
17. Özçelikay G, Asil E, Köse K. A study on seeing a physician and self-medication habits of the students of Ankara University. J Fac Pharm. 1996; 24(1):21-31.
18. Mollahaliloğlu S. Ankara İl Merkezinde Bulunan Sağlık Ocaklarında Yazılan Reçetelerin Değerlendirilmesi, Halk Sağlığı Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, 2000, Ankara
19. Akıcı A, Kalaa S, Uğurlu MU, Oktay S. Prescribing habits of general practitioners in the treatment of childhood respiratory-tract infections. Eur J Clin Pharmacol. 2004; 60(3):211-6.
20. Uskun E, Uskun SB, Öztürk M, Kişiğoğlu AN. Sağlık ocağına başvuru öncesi ilaç kullanımı. Sted 2004; 13(12): 451-454.
21. Sorensen L, Stokes JA, Purdie DM, Woodward M, Roberts MS. Medication management at home: medication-related risk factors associated with poor health outcomes. Age Ageing. 2005; 34(6):626-32.
22. Özkan S, Özbay OD, Aksakal FN, İlhan MN, Aycan S. Bir üniversite hastanesine başvuran hastaların hasta olduklarındaki tutumları ve ilaç kullanım alışkanlıkları. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2005; 4: 223-37.

Romatoid artrit'te kemik sintigrafisi bulguları, DAS28 skoru ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Bone scintigraphy, DAS 28 score and biochemical parameters in patients with Rheumatoid Arthritis

Seyhan Karaçavuş¹, Mehmet Uçar², Mehmet Fatih Geçer³, Özlem Balbaloğlu², Ömer Nas⁴, Ümit Sarp⁴

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Yozgat

²Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Yozgat

³Yozgat Devlet Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü, Yozgat

⁴Yozgat Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Yozgat

Yazışma adresi: Seyhan KARACAVUŞ, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD, Yozgat Tel: +90 505 267 82 09 E mail: seyhankaracavus@bozok.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 19.04.2015

Kabul tarihi / Accepted: 26.04.2015,

Öz

Amaç: Romatoid artrit (RA), eklemlerde ilerleyici hasarla karakterize kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada RA'lı hastalarda klinik, biyokimyasal ve sintigrafik bulguların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre RA tanısı almış 62 hasta (K/E: 44/8, yaş ortalaması 51,8±11,1; yaş aralığı 31-77) dahil edilmiştir. Tüm hastalar DAS28 (Disease Activity Score) skorlamasına göre hastalar iki gruba ayrıldı; DAS28 skoru $\geq 3,2$ olanlar hastalık aktivitesi yüksek (Grup 1), $< 3,2$ olanlar hastalık aktivitesi düşük (Grup 2) olarak tanımlandı. Tüm hastalara Tc99m-MDP ile yapılan kemik sintigrafisi yapıldı. Kan havuzu ve geç statik fazda izlenen artmış aktivite tutulumları pozitif bulgu olarak değerlendirildi. Ayrıca hastaların serum biyokimyasal enflamatuvar belirteçlerine (CRP, sedimentasyon, RF) bakıldı. Klinik bulgular Health Assessment Questionnaire (HAQ) ve Ritchie articular index (RAI) ile değerlendirildi.

Bulgular: DAS28 skoru yüksek olan Grup 1'de skoru düşük olan Grup 2'ye göre daha fazla sayıda periferik eklem tutulumu (11/8 eklem) gözlemlendi ($p < 0.05$). Hastalık aktivite skoru yüksek olan grupta klinik skor arttıkça eklem tutulumu sayısı ($r = 0.5, p = 0.019$) ve biyokimyasal parametrelerde artış izlendi ($r = 0.7, p < 0.001$). DAS28 skoru düşük bulunan 13 hastanın 6'sında ise kemik sintigrafisinde klinik skoru yüksek olan gruptakine benzer sayıda periferik eklem tutulumu saptandı.

Sonuç: Romatoid artrit tanılı hastalarda, tüm vücut kemik sintigrafisi, aktif hastalığın bulunduğu periferik eklemlerin tek seansta değerlendirilmesinde ve henüz belirgin klinik bulgu göstermeyen eklemlerin tespitinde, klinik yaklaşıma önemli katkıda bulunan, ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, DAS28 skoru, kemik sintigrafisi, biyokimyasal parametreler.

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory and autoimmune disease characterized by progressive damage of joints. In this study, we investigated the relationship between the disease activity

scores and bone scan findings and biochemical parameters in patients with RA.

Method: Sixty two patients (F/M: 44/8, age 51,8±11,1; range 31-77) diagnosed with RA according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria were included in the study. All patients were divided to two groups regarding their DAS28 score; Group 1 was DAS28 score \geq 3,2 and Group 2 was DAS28 score $<$ 3,2. The whole body bone scintigraphy with Tc99m-MDP (TVKS) was performed all subject. A increased uptake on any joint in blood pool phase and late static phase of bone scan was evaluated as a positive result. Laboratory data including the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were recorded. The clinical parameters were assessed by the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Ritchie articular index (RAI).

Results: The mean number of peripheral joint involvement was higher in Group 1 than in Group 2 (11/8; $p<0.05$). Number of joint involvement ($r=0.5, p=0.019$) and biochemical parameters ($r=0.7, p<0.001$) were increased with clinical score in Higher disease activity score group. In 6 of 13 patients of lower DAS28 group, number of peripheral joint involvement were similar to high DAS28 group.

Conclusion: Whole body bone scintigraphy is a cheap and easy method, that contributes a lot to the clinical approach in patients with rheumatoid arthritis, in the evaluation of peripheral joints in a single session and determining the joints those not expressing significant clinical findings yet.

Key words: Rheumatoid arthritis, DAS28 index, bone scintigraphy, biochemical parameters

Giriş

Romatoid artrit (RA), ilerleyici eklem deformitesi ile seyreden, osteoporoza ve erken ölüme sebep olabilen, multipl organda hasara yol açan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Ağrı ve eklem aşınması sebebiyle önemli oranda hareket kaybına yol açabilir. Tipik olarak periferik eklemleri, en sık da el bileği, metakarpaofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemler ile ayak bileği ve metatarsofalangeal eklemleri tutmaktadır (2). RA'lı hastalarda meydana gelecek eklem aşınmalarını önlemek ve bu erozyonların yol açacağı fonksiyonel kısıtlamaların önüne geçmek için erken tanı ve tedavi şarttır.

RA tanısında çeşitli klinik skorlamalar, biyokimyasal belirteçler ve radyografi, sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (3,4). Tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) tek seansta tüm eklemlerin değerlendirilmesinde oldukça yardımcı, eklem hastalığını göstermede

düşük spesifitesine rağmen sensitivitesi yüksek bir görüntüleme yöntemidir (5-7). Ayrıca kan havuzu fazında eklemlerde gözlenen aktivite tutulumunun, RA'nın erken bir bulgusu olan sinovitle korele olduğu gösterilmiştir (3). Bu nedenle RA'lı hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularına ilaveten TVKS görüntüleme metodunun kullanılmasının erken tanıya yardımcı olacağı belirtilmektedir (8). Bu çalışmada RA'lı hastalarda klinik, biyokimyasal ve sintigrafik bulguların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Çalışmaya RA tanısı almış 62 hasta dahil edildi. RA tanısı Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) kriterlerine göre konuldu (4). Yerel etik kurul onayı alınarak tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip, yazılı onam formları alındı.

Hastaların demografik özellikleri, şiş eklem sayıları (ŞES), hassas eklem sayıları (HES) (28 eklem üzerinden), Vizüel ağrı skalası (VAS) ile laboratuvar

verilerinden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH, mm/saat) ve C-reaktif protein (CRP, mg/dL) düzeyleri kaydedildi. Ayrıca Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire -HAQ) yapıldı. Ritchie artiküler indeksi (RAİ) değerlendirildi ve DAS28 skoru hesaplandı.

Hastalık aktivite skoru

DAS28 (Disease Activity Score) skorlaması şu şekilde hesaplandı (9).

$$DAS28=(0.56X HES 112)+(0.28 X \text{ŞES } 1/2)+(0.7 X ESH)+(0.014 X VAS)$$

Bu klinik skorlamaya göre hastalar iki grupta incelendi; DAS28 skoru $\geq 3,2$ olanlar hastalık aktivitesi yüksek (Grup 1), $< 3,2$ olanlar hastalık aktivitesi düşük (Grup 2) olarak tanımlandı.

Sağlık Değerlendirme Anketi

Romatizmal hastalıkları değerlendirmek için geliştirilen Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite (madde) yi içerir. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işleri sorgular. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir (10). **Ritchie Artiküler İndeks (RAİ)** Eklem hassasiyetinin sayısal ölçümü için geliştirilmiş bir indekstir. Eklem pasif hareketi sırasında eklem basınca maruz kalıp hastanın yaşadığı rahatsızlık hissine verdiği tepkinin nicel değerlendirme sayısıdır. 4 skorlu bir ölçektir; hiçbir hassasiyet yoksa (0), hasta ağrıdan şikayetçi (1), hasta ağrıdan şikayetçi olup beraberinde hasta irritasyonu varsa (2), hasta ağrı ve irritasyon beraberinde geri çekiliyorsa (3) puan olarak değerlendirilir. Sonuçta eklem hassasiyet ile yapılan klinik değerlendirme endeksi ögeleri toplanmasıyla alınan toplam puan kaydedilir (11).

Sintigrafik değerlendirme

Tüm hastalara ^{99m}Tc -MDP intravenöz yoldan

diphosphonate (^{99m}Tc -MDP) intravenöz yoldan verildi. Radyofarmasötik enjeksiyonundan 10 dk sonra tüm vücut kan havuzu ve 3 saat sonra tüm vücut geç statik faz görüntülemeleri elde edildi. Ayrıca geç statik fazda gerekli bölgelerden spot imajlar alındı ve periferik eklem bölgelerindeki aktivite tutulumları değerlendirildi. Kan havuzu ve geç statik fazda izlenen artmış aktivite tutulumları eklem hastalığı açısından pozitif bulgu olarak düşünüldü.

İstatistiksel analiz

Bulguların değerlendirilmesinde SPSS for Windows, version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) program kullanıldı. Elde edilen parametreler ortalama±standard deviasyon olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırma için Student-t test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Altmışiki hastadan oluşan çalışma grubunun yaş ortalaması $51,8\pm 11,1$; yaş aralığı 31-77; K/E: 44/18 idi. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmektedir. DAS28 skoru yüksek olan 39 hastada, skoru düşük olan gruba göre daha fazla sayıda periferik eklem tutulumu (ortalama 11/8 eklem) tespit edildi ($p<0.05$) (**Tablo 2**).

Hastalık aktivite skoru yüksek olan grupta klinik skor arttıkça eklem tutulumu sayısı ($r=0.5, p=0.019$) ve biyokimyasal parametrelerde artış izlendi ($r=0.7, p<0.001$). DAS28 skoru düşük bulunan 13 hastanın 6'sında ise kemik sintigrafisinde kan havuzu ve geç statik fazlarda klinik skoru yüksek olan gruptakine benzer sayıda periferik eklem tutulumu saptandı. Bu 6 hastada biyokimyasal parametrelerin değişkenlik gösterdiği gözlemlendi.

Tartışma

Romatoid artrit için etkin tedavisi için erken tanı gereklidir. Eklemlerde gelişen hastalığın ilk belirtileri kemik erozyonları ve akut enflamatuvar

değişiklikler yani sinovittir. Yapılan çalışmalarda bu değişiklikleri göstermek için çeşitli görüntüleme modaliteleri kullanılmıştır (12). Konvansiyonel direk grafinin sadece geç lezyonları tespit edebildiği, erken enflamatuar sinoviyal değişiklikleri göstermede etkin olmadığı bilinmektedir. Ultrasonografi (USG) ve Magnetic Rezonans görüntülemenin (MRG) eklem hasarını göstermede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (13). Bununla birlikte USG ve MRG görüntülerinin değerlendirilmesinde okuyucular arası farklılık gözlenmektedir ve yöntemin standardize edilmesi zordur. Ayrıca tüm periferik eklemlerin değerlendirilmesi oldukça zaman alıcı ve özellikle MRG pahalı bir işlemdir.

Daha önce yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda TVKS kullanımının klinik pratiğe olan katkısı gösterilmiştir (14). Özellikle kan havuzu fazında tutulum gösteren eklemlerin enflamatuar sinovit açısından değerlendirilmesiyle erken tanıya olanak sağlaması mümkün olabilmektedir. Ayrıca TVKS destekli RA tanısı koymanın, daha yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (15). TVKS, tek seansta tüm vücut eklemlerini değerlendirmeye olanak tanıyan, kolay ulaşılabilen ve kolay uygulanabilen, maliyeti düşük bir tetkiktir. Hibrid görüntüleme modalitelerinin gelişmesiyle (single photon emission computed tomography/computed tomography, SPECT/CT) anatomik ve fonksiyonel görüntülemenin bir arada yapılabilmesi ve eklemlerde gözlenen metabolik değişikliklerin altında yatan yapısal bozuklukların da tespit edilmesi imkanı doğmuştur (16). Böylece kemik sintigrafisinin spesifitesinde artış sözkonusu olmuştur.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Ezziddin ve ark., eklemlerdeki aktivite tutulumuna göre bir

skorlama sistemi yapmış, Psöriatik artritli ve RA'lı hastalarda periferik eklem tutulumlarını değerlendirmişlerdir. Periferik poliartritli hastalarda eklem tutulumunun karakterinin klinik olarak önemini vurgulamışlardır (17). Sunulan çalışmada DAS28 skoru yüksek olan RA'lı hastalarda, düşük olanlara göre daha fazla periferik eklem tutulumunun olduğu gözlenmiştir (ortalama 11/8 eklem; $p<0.05$). Bu hastaların DAS28 skorları biyokimyasal parametreler ile de pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0.7, p<0.001$). Bununla birlikte DAS28 skoru düşük bulunan 13 hastanın 6'sında (% 46) ise kemik sintigrafisinde klinik skoru yüksek olan gruptakine benzer sayıda periferik eklem tutulumu saptanmıştır. Bu hastalarda biyokimyasal parametrelerde de artış gözlenmiş olup radyoaktivite tutulumu olan eklemlerde aktif hastalık tanısı düşünülmüştür. Yıldırım ve ark., hastalık aktivite skorları (DAS28) ile biyokimyasal parametreler (ESR ve CRP) arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RA'lı hastalarda ESR ve CRP değerlerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (18). Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olup, klinik pratikte RA tanısında kemik sintigrafisi tek başına tanı koydurucu bir modalite olamasa da, klinik bulgular, biyokimyasal belirteçler ve çeşitli görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanımı ile erken ve doğru tanı koyma olasılığını artırdığı sonucuna varılmıştır.

Romatoid artrit tanılı hastalarda, tüm vücut kemik sintigrafisi, aktif hastalığın bulunduğu periferik eklemlerin tek seansta değerlendirilmesinde ve henüz belirgin klinik bulgu göstermeyen eklemlerin tespitinde, klinik yaklaşıma önemli katkıda bulunan, ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir.

Tablo 1. Hastalara ait demografik veriler (n=62)

Cinsiyet (K/E)	44/18
Yaş (yıl, ortal±std)	51,8 ± 11,1
Kilo (kg, ortal±std)	78.0 ± 16.4
Boy (cm, ortal±std)	165.1 ± 9.7
Vücut kitle indeksi (kg/m ² , ortal±std)	27.2 ± 4.1
Hastalık süresi (yıl, ortal±std)	7.4 ± 4.2

Tablo 2. Hastaların DAS28 skorlarına göre klinik özellikleri

	DAS28≥3.2	DAS28<3.2	p
Hasta sayısı	39	23	
Cinsiyet (K/E)	21/8	23/10	0.08
Yaş	52.8 ± 8.9	49.9 ± 11.1	0.06
Hastalık süresi (yıl, ortal±sd)	8.1 ± 2.3	6.8 ± 4.6	0.04
CRP (mg/dl)	11.2 ± 2.8	9.7 ± 3.4	<0.001
ESH(mm/saat)	26.8 ± 11.6	13.8 ± 7.9	<0.001
HAQ	1.85 ± 0.65	1.65 ± 0.40	<0.001
VAS	48.5 ± 16.2	34.8 ± 9.2	0.01
RAI	19.5 ± 5.1	13.8 ± 2.6	0.04
HAS	7.6 ± 3.1	4.1 ± 2.8	0.02
ŞES	5.4 ± 3.9	3.1 ± 2.6	0.03
TVKS'de tutulan eklem sayısı	11 ± 4	8 ± 3	0.02

DAS-28: Hastalık aktivite skoru **CRP:** C-Reaktif Protein **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı **HAQ:** Sağlık Değerlendirme Anketi **VAS:** Vizüel Ağrı Skalası **RAI:** Ritchie Artiküler İndeksi **HAS:** Hassas Eklem Sayısı, **ŞES:** Şiş Eklem Sayısı **TVKS:** Tüm vücut kemik sintigrafisi

Kaynaklar

- 1- Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radio*. 1998;27(1):18-24
- 2-Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2003;42(2):11-6
- 3-Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester GR, Bollow M. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1232-45
- 4-Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):37-42
- 5-Papathanassiou D, Bruna-Muraille C, Jouannaud C, Gagneux-Lemoussu L, Eschard JP, Liehn JC. Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases. *Joint Bone Spine* 2009;76:474-80
- 6-Holder LE. Radionuclide bone-imaging in the evaluation of bone pain. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64:1391-6
- 7-Fisher BA, Frank JW, Taylor PC. Do Tc-99m-diphosphonate bone scans have any place in the investigation of polyarthralgia? *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1036-7
- 8- Kim JY Cho SK, Han M, Choi YY, Bae SC, Sung YK. The role of bone scintigraphy in the diagnosis of rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria. *J Korean Med Sci* 2014;29(2):204-9
- 9- Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1845-50
- 10- Fries J, Spitz P, Kraines R, Holman H. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1980;23(2):137-45
- 11- Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakas TG, Grieveson P, Buchanan WW. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968;37(147):393-406
- 12-McQueen FM, Ostergaard M. Established rheumatoid arthritis - new imaging modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(1):841-56
- 13- Ostergaard M, Gideon P, Sorensen K, Hansen M, Stoltenberg M, Henriksen O, et al. Scoring of synovial membrane hypertrophy and bone erosions by MR imaging in clinically active and inactive rheumatoid arthritis of the wrist. *Scand J Rheumatol* 1995;24(1):212-8
- 14- Duncan I, Dorai-Raj A, Khoo K, Tymms K, Brook A. The utility of bone scans in rheumatology. *Clin Nucl Med* 1999;24(1):9-14
- 15-Kim JY, Cho SK, Han M, Choi YY, Bae SC, Sung YK. The role of bone scintigraphy in the diagnosis of rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria. *J Korean Med Sci* 2014;29(2):204-9
- 16-Papathanassiou D, Bruna-Muraille C, Jouannaud C, Gagneux-Lemoussu L, Eschard JP, Liehn JC. Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases. *Joint Bone Spine* 2009;76(1):474-80
- 17-Ezziddin S, Khalaf F, Seidel M, Al Zreiqat A, Wilsmann-Theis D, Simon B, Biersack HJ, Sabet A. Introduction of a metabolic joint asymmetry score derived from conventional bone scintigraphy. A new tool to differentiate psoriatic from rheumatoid arthritis. *Nuklearmedizin* 2015;13;54(4) [Epub ahead of print]
- 18-Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, et al. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:423-6

Kan Kültürlerinden İzole Edilen Maya Türlerinin Vitek 2 Sistemi ile Tanımlanması ve Antifungal Duyarlılıkları

Distribution and Antifungal Susceptibilities with VITEK 2 system of Yeast Isolated from Blood Cultures

Fatma MUTLU SARIGÜZEL¹, Ayşe Nedret KOÇ², Selma KARAGÖZ¹

¹Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Yazışma adresi: F. Mutlu Sarıgüzel, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji 38010 Kayseri, Türkiye +90 352 3368884/1234 Email: fmutluguzel@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 24.02.2015

Kabul tarihi / Accepted: 06.03.2015

1.Mikoloji Kongresi 23-26 Eylül' de poster olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç: Bu çalışmada Ocak 2012-Haziran 2014 tarihleri arasında Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen kan kültürlerinden izole edilen maya suşlarının tam otomatik VITEK 2 Compact® sistemi ile tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır

Metod: Çalışmaya BACTEC 9240 cihazı ve BACTEC™ Fx cihazı (Becton Dickinson, ABD) ile kan kültürlerinden izole edilen 175 maya suşu alınmıştır. İzolatlar tam otomatik VITEK 2 Compact® sisteminde YST ID kartı (Biomerieux, France) ile tanımlanmışlardır. Suşların amfoterisin B, kaspofungin, flusitozin, flukonazol ve vorikonazol için antifungal duyarlılık durumu VITEK 2 Compact® AST YS06 kartı (BioMérieux, France) ile belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 175 maya suşunun 68'inin *Candida albicans*, 107'sinin *C.albicans* dışı *Candida* türü olduğu saptanmıştır. *C.albicans* dışı maya suşlarının 67'si *Candida parapsilosis*, 13'ü *Candida glabrata*, sekizi *Candida famata*, altısı *Candida tropicalis*, beşi *Candida krusei*, üçer tanesi *Candida lusitaniae* ve *Candida kefyr*, iki tanesi *Candida guilliermondii* olarak tanımlanmıştır. *C.albicans* suşlarının % 5.8'i amfoterisin B' ye, % 2.9'u flukonazol'e dirençli olarak bulunurken diğer antifungallere direnç saptanmamıştır. *C.albicans* dışı *Candida* suşlarının %8.4'ü amfoterisin B, %1.8'i flusitozine, %7.4'ü flukonazole, %2.8'i vorikonazole dirençli, %17.7'si flukonazole doza bağlı duyarlı olarak bulunmuştur. VITEK 2 AST YS06 kartı ile *C.famata* suşları için eşik değer bulunmadığı için antifungal duyarlılığı çalışılmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, *C.albicans* dışı *Candida* türlerinin izolasyon sıklığının yüksek bulunması *Candida* suşlarının tür düzeyinde tanımlanmasının önemli olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte mayalarda tür düzeyinde tanı konması ve invitro antifungal duyarlılık sonuçlarının bildirilmesi, tanı ve tedavi politikalarında yol gösterici olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Antifungal duyarlılık, *Candida* spp., otomatize sistem, tanımlama **Abstract**

Backgrounds: The aim of this study is to investigate the identification and antifungal susceptibilities with

VITEK 2 Compact® automated system (BioMérieux, France) of yeast strains isolated from blood cultures in Microbiology Laboratory, Kayseri Education and Research Hospital between January 2012-June 2014.

Methods: A total of 175 yeast strains isolated from blood cultures by BACTEC 9240 and BACTEC™ Fx automated system (Becton Dickinson, ABD) were included the study. The strains were identified by VITEK 2 Compact® automated system YST ID card (BioMérieux, France) and antifungal susceptibilities for amphotericin B, caspofungin, flucytosine, fluconazole and voriconazole were determined with automated system VITEK 2 Compact® AST YS06 card (BioMérieux, France).

Results: A total of 175 strains were included in the study, 68 of them being *C. albicans* and 107 non-*albicans Candida*. The identification of 107 non-*albicans* yeast isolates were as follows: 67 *Candida parapsilosis*, 13 *Candida glabrata*, eight *Candida famata*, six *Candida tropicalis*, five *Candida krusei*, three *Candida lusitaniae* and *Candida kefyr*, two *Candida guilliermondii*. The resistance rates for fluconazole and amphotericin B among *C. albicans* strains were 2.9 % and 5.8 %, respectively. However, no resistance were detected against other antifungals. The resistance rates for amphotericin B, flucytosine fluconazole and voriconazole in non-*albicans Candida* strains were 8.4 %, 1.8 %, 7.4 % and 2.8 %, respectively. The rate of fluconazole dose-dependent susceptible non-*albicans Candida* strains were % 17.7. The antifungal susceptibility of *C. famata* strains could not be determined by Vitek 2 AST card.

Conclusions: This study points out the importance of identifying yeast isolates to species level, because of the high frequency of non-*albicans* yeasts isolated from blood cultures. Species identification and reporting in vitro antifungal susceptibility results might help to direct diagnosis and treatment policies

Key Words: antifungal susceptibilities, automated systems, *Candida* spp., identification

Giriş

Candida türleri hastane kökenli kan dolaşımı infeksiyonlarının etkeni olarak koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü sırada yer almakta ve yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (1). İnvazif *Candida* infeksiyonu insidansının artış sebepleri arasında geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı; yoğun bakım ünitelerinde kalan hasta sayısının, hastalara uygulanan invazif işlemlerin ve immünosupresif tedavi alan hasta sayısının artması; hiperalimentasyon ve yapay protezlerin kullanımının artması gösterilmektedir (2,3).

İnfeksiyon kontrol stratejilerine ve antifungal kullanıma bağlı olarak *Candida* türlerinin dağılımı

ve duyarlılık durumları ülkeden ülkeye, hatta hastaneler arasında bile farklılıklar gösterebilmektedir (4). Kandidemilerde en sık etken *Candida albicans* olmakla birlikte *C. albicans* dışı maya türlerinin görülme sıklığı da giderek artmaktadır (5,6).

C. albicans dışı *Candida* türlerinde *Candida krusei* flukonazole dirençli olmakta, *Candida glabrata* flukonazole dirençli yada doza bağlı duyarlı olabilmekte ve *Candida lusitaniae* suşlarında amfoterisin-B direncine daha sık rastlanmaktadır (7,8). Kandidemilerde tedavinin belirlenebilmesi için etkenin tür düzeyinden tanımlanması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada Ocak 2012-Haziran 2014 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen kan kültürlerinden izole edilen maya suşlarının tam otomatik VITEK 2 Compact® sistem (BioMérieux, France) ile tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2012-Haziran 2014 tarihleri arasında çeşitli servis ve yoğun bakım ünitelerinden (YBÜ) gönderilen kan kültürleri retrospektif olarak incelenmiştir. Yetişkin ve çocuk yaş gruplarındaki tüm hastalardan steril şartlarda alınan kan örnekleri BACTEC besiyeri şişelerine konularak BACTEC 9240 cihazı veya BACTEC™ Fx cihazında (Becton Dickinson, ABD) yedi gün inkübe edilmiştir. Her hastaya ait bir epizodda aynı türden bir suş çalışmaya dahil edilmiştir. İnkübasyonu takiben pozitif üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama yapılmıştır. Gram boyamada maya görülen şişelerden Sabouraud dekstroza agar (Oxoid, İngiltere) ve % 5 koyun kanlı agar (BioMérieux, Fransa) pasaj yapılmıştır. İzole edilen maya suşları germ tüp testi yapılmıştır ve tam otomatik VITEK 2 Compact® sistem (BioMérieux, France) ile tanımlanmıştır. Suşların amfoterisin B, kaspofungin, flusitozin, flukonazol ve vorikonazol için antifungal duyarlılıkları VITEK 2 Compact® sistem AST YS06 kartı (BioMérieux, Fransa) ile çalışılmıştır ve sonuçlar üretici firmanın önerileri doğrultusunda yorumlanmıştır (9,10). Üretici firmada Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-S4 klavuzunda belirtilen sınır değerleri baz almıştır. Buna göre amfoterisin B için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ≤ 1 µg/ml, kaspofungin için ≤ 2 µg/ml, flusitozin için ≤ 4

µg/ml, flukonazol ≤ 8 µg/ml ve vorikonazol ≤ 1 µg/ml olan suşlar duyarlı kabul edilmiştir. Çalışmada kontrol suşu olarak *C.albicans* ATCC 90028, *C. parapsilosis* ATCC 22019 ve *C. krusei* ATCC 6258 kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışma süresince kan kültürlerinde üreyen 175 maya suşu gözlenmiştir. Kan kültüründe maya üremesi saptanan 175 olgunun 112'sinin (%64) erkek, 63'ünün (%36) kadın; 19'unun (%10.8) 0-16 yaş aralığında, 64'ünün (%36.5) 17-64 yaş aralığında ve 92'sinin (%52.5) 65 yaş üstünde olduğu belirlenmiştir. Suşların 141'i (%80.5) yoğun bakım hastalarından, 29'u (%16.5) dahili servislerden ve beşi (%2.8) cerrahi servislerden izole edilmiştir. *Candida* türlerinin yaşa ve klinik servislere göre dağılımı Tablo 1 gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 175 maya suşunun 68'i *C.albicans*, 107'si *C.albicans* dışı *Candida* olarak tanımlanmıştır. En sık gözlenen *C.albicans* dışı *Candida* türü 67 suş ile *Candida parapsilosis* olmuştur.

Yoğun bakım üniteleri ve cerrahi servis olgularında gelişen kandidemilerde en sık saptanan türün *C.albicans*, dahili servislerde ise *C.parapsilosis* olduğu gösterilmiştir.

C.albicans suşlarının %5.8'i amfoterisin B'ye %2.9'u flukonazol'e dirençli olarak bulunurken diğer antifungallere direnç saptanmamıştır. *C.albicans* dışı *Candida* suşlarının %8.4'ü amfoterisin B, %1.8'i flusitozine, %7.4'ü flukonazole, %2.8'i vorikonazole dirençli, %17.7'si flukonazole doza bağlı duyarlı olarak bulunmuştur. *Candida* türlerinin in vitro antifungal duyarlılık profilleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Vitek 2 otomatize sisteme göre tüm *Candida* spp. suşları için amfoterisin B minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) $\leq 0.25-16$ µg/mL

aralığında bulunmuştur. *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* ve *C.guilliermondii* suşlarında en yüksek MİK 1 µg/mL olduğu görülmüştür. *C.albicans* suşlarının dördünde, *C.parapsilosis* suşlarının altısında, iki *C.krusei* ve bir *C.kefyr* suşlarında MİK 1 µg/mL'den büyük bulunmuştur. Tüm *Candida* spp. suşları için kaspafungin MİK aralığı ≤0.25 µg/mL, bir *C.guilliermondii* suşunda 2 µg/mL olarak bulunmuştur.

CLSI M27-S4 klavuzunda *Candida famata* suşları için önerilen eşik değeri olmadığı için VITEK 2 AST YS06 kart bu türün antifungal duyarlılığı ile ilgili yorum yapamamaktadır. Bundan dolayı bu çalışmada, *Candida famata* suşları için antifungal duyarlılığı ile ilgili sonuçlar yoktur.

Tartışma

Çalışmamızda 30 aylık dönemde kandidemi olgularının demografik verileri ve izole edilen suşların tür ve antifungal duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Bu olguların 112'si (%64) erkek, 63'ü (%36) kadındır. Yapılan çalışmalarda kandidemi saptanan olgularda erkeklerin yüzdesi % 50'den yüksek oranda olduğu bulunmuştur (11,12).

Yoğun bakım ünitelerindeki tüm nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarının %10-20'si *Candida* türleri tarafından oluşturulmaktadır ve YBÜ'de *Candida* insidansı dahili ve cerrahi servislerden daha fazladır (11,13). Gültekin ve ark.(14) 71 olgudan 58'nin yetişkin olduğunu bildirmiş ve yaş ortalamasını 60.48±14.46 olarak bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada *Candida* suşlarını en çok 60 yaş üzerindeki olgulardan izole ettiklerini raporlamışlardır. Bu çalışmaya dahil edilen olguların yarısından fazlası 65 yaş üstü hastalar olduğu ve izole edilen 175 suşun 141'ini yoğun bakım ünitesinde yatan olgulardan geldiği gözlenmiştir. Bu durum normal vücut florasında

bulunan *Candida* türlerinin yoğun bakım hastalarında uygulanan kateter, endotrakeal tüp, hiperelimityasyon kullanımı, yoğun geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve immünosupresif tedaviler sonucu doğal bariyerleri geçerek infeksiyona neden olduğunu düşündürmektedir (2,3).

Kandidemili olgularda etken olarak en sık *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *Candida tropicalis* ve *C.krusei* izole edilmektedir. Görülme sıklığı bölgelere, hastanelere göre değişmekle birlikte tüm bölgelerde en fazla izole edilen tür *C.albicans*'tır (2,11,13,15-18). Çalışmamızda izole edilen 175 suşun 68'i *C.albicans*, 107'si *C.albicans* dışı *Candida* türü olarak tanımlanmıştır. *C.albicans* dışı *Candida* suşlarının 67'si *C.parapsilosis*, 13'ü *C.glabrata*, sekizi *C.famata*, altısı *C.tropicalis*, beşi *C.krusei*, üçer tanesi *C.lusitaniae* ve *Candida kefyr*, iki tanesi *Candida guilliermondii* olarak tanımlanmıştır. Atalay ve ark.(15) ise 97 suşun 66'sını *C.albicans*, 14' nün *C.parapsilosis*, dokuzunu *C.glabrata*, dördünü *C.krusei*, üçünü *C.tropicalis* ve birini de *Candida pelliculosa* olarak tanımlamışlardır. Kateter bulunan hastalarda daha sık görülebilen (19) ve hiperelimityasyon sıvılarıyla bulaştığı bilinen *C.parapsilosis* suşlarının *C.albicans* dışı *Candida* türleri arasında en sık saptanan tür olduğu bildirilmektedir (19). Bu çalışmada olduğu gibi yurt dışında ve ülkemizde yapılmış çalışmalarda da ikinci en sıklıkla izole edilen tür *C.parapsilosis*'tir (11,14,15,19-21). *C.glabrata* izolasyonun yaş ilerledikçe arttığını bildiren çalışmalarla uyumlu şekilde bu çalışmada üçüncü sırada izole edilen 13 *C.glabrata* suşunun 11 tanesi 65 yaş üstü olgulardan izole edilmiştir (22,23). Ülkemizde Kayseri bölgesi dışında

yapılan bazı çalışmalarda üçüncü en sık etken *C.tropicalis* olarak bulunmuştur (14,24). Bu çalışmada ise *C.tropicalis* beşinci en sık kandidemi etkeni olarak saptanmıştır. Koç ve ark. (25) 1999 yılında bölgemizde yaptıkları çalışmada ikinci en sık, Atalay ve ark.(15) 2012 yılında yaptıkları çalışmada üçüncü en sık kandidemi etkeni olarak *C.glabrata* türünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda dördüncü sıklıkta kandidemi etkeni olarak *C.famata* bulunurken bunu *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.lusitania*, *C.kefyr* ve *C.guilliermondii* takip etmektedir. Nadir görülen türler sık etken olarak izole edildiğinde aklımıza hastalar arası geçişin olup olmadığı yada tanımlamanın doğru yapılıp yapılmadığı soruları gelmektedir. Çalışmamızda dördüncü sıklıkta kandidemi etkeni olarak *C.famata* sekiz hastadan izole edilmiştir. Hastaların farklı YBU'de olması, ortak çalışan personelin bulunmaması ve izolasyon tarihlerinin yakın olmamasından dolayı bu durumun salgın kaynaklı olmadığını düşündürmüştür. Otomatize sistemler tanımlamada kolaylık sağlamakla birlikte nadir görülen türler izole edildiğinde konvansiyonel yöntemlerle tür tanımlaması doğrulanmalıdır. *C.albicans* dışı *Candida* türlerinin görülme sıklığı yaş, coğrafi bölge, alta yatan hastalık, infeksiyon bölgesi gibi birçok faktörden etkilendiği için her çalışmada farklı bir sıralama görülmektedir.

İn vitro antifungal duyarlılık testi olarak Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından sıvı dilüsyon yöntemi önerilmektedir (9,10,26). Fakat bu yöntem zaman alıcı ve emek yoğun olduğu için pratik yöntemler cazip hale gelmektedir. Bu çalışmada antifungal duyarlılık testi olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile %90'dan fazla uyum

gösteren tam otomatize VITEK 2 Compact® maya duyarlılık sistemi kullanılmıştır (27,28).

YBÜ'lerinde kandidemi riski bulunan olgulara profilaktik antifungal kullanımının artması antifungallere dirençli suşların oluşmasına neden olmaktadır. Garnacho-Montero ve ark.(29) önceden flukonazol tedavisi almış olmanın flukonazole dirençli kandidemiler için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Diekema ve ark.'nın (30) çalışmasında, 148 *C.albicans* ve 28 *C.tropicalis* suşunda flukonazol direnci saptamamışlar. Fakat, 51 *C.glabrata* suşunda %9.8 oranında flukonazol direnci olduğunu bildirmişlerdir. Pfaller ve ark.(31) 12 yıllık çalışmalarında kandan izole edilen 6082 *Candida* türünde flukonazol duyarlılığını %90, doza bağlı duyarlılığı %7 olarak bulmuşlardır. Altay ve ark. (15) 97 kandidemi etkeni suşun antifungal duyarlılıklarını E-test yöntemi ile çalışmışlar ve tüm suşların amfoterisin B'ye duyarlı olduğunu bildirirken, flukonazole duyarlılıklarına bakıldığında ise altı doza bağlı duyarlı, bir tane dirençli *C.glabrata* suşu dışında tüm suşların duyarlı olduğunu saptamışlar. Toprak ve ark. (32) kan kültüründen izole ettikleri *Candida* suşlarının tümünü, makrodilüsyon yöntemi ile amfoterisin B'ye duyarlı bulmuşlar, flukonazole doğal dirençli kabul edilen *C.krusei* dışındaki tüm *Candida* suşlarının da flukonazole duyarlı bulmuşlardır. Çalışkan ve ark.(11) VITEK 2 maya duyarlılık otomatize sistemle antifungal duyarlılığını çalıştıkları 33 *C.albicans*, sekiz *C.parapsilosis* suşunun tamamının flukonazole duyarlı, altı *C.glabrata* ve sekiz *C.tropicalis* suşundan birer tanesinde flukonazole doza bağlı duyarlılık, üç *C.guilliermondii* suşunun birinde flukonazole direnç göstermişlerdir. Aynı çalışmada amfoterisin B'ye orta derecede duyarlı iki

C.albicans suşu ve dirençli bir *C.guilliermondii* suşu, flusitozin' e orta derecede duyarlı bir *C.glabrata* suşu olduğunu bildirirken tüm türlerin vorikonazole duyarlı olduğunu raporlamışlardır.

Çalışmamızda *C.albicans* suşlarının %5.8'i amfoterisin B' ye %2.9'u flukonazol' e dirençli olarak bulunurken diğer antifungallere direnç saptanmamıştır. *C.albicans* dışı *Candida* suşlarının %8.4'ü amfoterisin B, %1.8'i flusitozine, %7.4'ü flukonazole, %2.8'i vorikonazole dirençli, %17.7'si flukonazole doza bağlı duyarlı olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, *Candida* suşları için elde edilen amfoterisin B ve flukonazol direncinin yüksek olduğu görülmektedir. Amfoterin B için kabul edilmiş bir eşik değer bulunmamaktadır. CLSI M27-A3 de ve referans yöntemle yapılan çalışmalarda amfoterisin B MİK değerinin 0.25 ve 1.0 µg/mL' de kümelenildiği belirtilmiştir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda amfoterisin B için dirençli izolatların, referans yöntemle yapılan in vitro MİK değeri 1.0 µg/mL' den büyük olduğu gösterilmiştir (9,10). CLSI M27-S4'e göre amfoterisin B ve flusitozin için eşik değer olmadığı için bir değerlendirme yapılamaz. Kaspofungin için suşlara göre eşik değer verilmiş ama laboratuvarlar arasında sonuçların çok değişik olmasından dolayı problem çözülmeye kadar sonuç verilmemesi tavsiye edilmektedir (10). Tam otomatize VITEK 2 Compact® maya duyarlılık sisteminde CLSI M27-S4 klavuzunda belirtilen sınır değerlere göre antifungal duyarlılık sonuçları verilmektedir ama amfoterin B, flusitozin, kaspofungin ve referans sistemde duyarlılığı belirtilmeyen suşlar için antifungal duyarlılık sonuçları verilmektedir. Bu, tam otomatize VITEK 2 Compact® maya duyarlılık sisteminde sadece CLSI M27-S4 değil

aynı zamanda CLSI M27-S3'ünde kullanıldığını düşündürmektedir. Otomatize sistemlerde antifungal sonuçlarını raporlarken beklenmeyen yada nadir görülen bir duyarlılık sonucu ile karşılaşıldığında, sonuçların referans bir yöntem ile çalışılması ve sonuçların buna göre raporlanması gerekmektedir. Bu çalışmada, sonuçların referans yöntemle doğrulanmaması bu çalışmayı sınırlamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada *C.albicans* dışı *Candida* türlerinin izolasyon sıklığının yüksek bulunması *Candida* suşlarının tür düzeyinde tanımlanmasının önemli olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte klinik suşlarının tür tanısı ve invitro antifungal duyarlılık sonuçlarının bildirilmesi, tanı ve tedavi politikalarında yol göstermesi bakımından önemlidir.

Tablo 1. Candida türlerinin yaşa ve klinik servislere göre dağılımı.

	<i>C.albicans</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.famata</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.krusei</i>	<i>C.lusitaniae</i>	<i>C.kefyr</i>	<i>C.guilliermondii</i>
0-16 yaş	11	1	-	2	2	1	1	1	-
17-64 yaş	22	33	2	3	1	1	-	-	2
>65yaş	35	33	11	3	3	3	2	2	-
Klinik	54	52	11	7	6	5	3	2	1
Servis	10	15	2	1	-	-	-	-	1
Cerrahi	4	-	-	-	-	-	-	1	-

*YB: Yoğun Bakım

Tablo 2. Tam otomatik VITEK 2 Compact® sisteme göre Candida türlerinin in vitro antifungal duyarlılık profilleri

Antifungal	<i>C.albicans</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.krusei</i>	<i>C.lusitaniae</i>	<i>C.kefyr</i>	<i>C.guilliermondii</i>
	<i>n:68</i>	<i>n:67</i>	<i>n:13</i>	<i>n:6</i>	<i>n:5</i>	<i>n:3</i>	<i>n:3</i>	<i>n:2</i>
	<u>S</u> ¹ <u>S-DD</u> ²	<u>S</u> <u>S-DD</u> <u>R</u>	<u>S</u> <u>S-DD</u>	<u>S</u> <u>S-DD</u>	<u>S</u> <u>S-DD</u>	<u>S</u> <u>S-DD</u>	<u>S</u> <u>S-DD</u> <u>R</u>	<u>S</u> <u>S-DD</u> <u>R</u>
	<u>R</u> ³		<u>R</u>	<u>R</u>	<u>R</u>	<u>R</u>		
Amfoterisin B	64 - 4	61 - 6	13 - -	6 - -	3 - 2	3 - -	2 - 1	2 - -
Kaspofungin	68 - -	67 - -	13 - -	6 - -	- - -	3 - -	- - -	2 - -
Flusitozin	68 - -	67 - -	13 - -	6 - -	3 - 2	3 - -	- - -	2 - -
Vorikonazol	68 - -	58 6 3	13 - -	6 - -	5 - -	3 - -	3 - -	2 - -
Flukonazol	66 - 2	44 16 7	10 3 -	6 - -	- - -	3 - -	2 - 1	2 - -

1.S: Duyarlı. 2.S-DD: Doza bağlı duyarlı. 3. R: Dirençli, *İntrensek flukonazole dirençli

Kaynaklar

- 1- Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2006;20(3):485-506.
- 2- Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996;9(4):499-511.
- 3- Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal Disease in Europe. Mycoses 2009;52(3):197-205.
- 4- Cheng MF, Yu KW, Tang RB et al. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia from 1996 to 1999. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;48(1):33-7.
- 5- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007;20(1):133-63.
- 6- Tan TY, Tan AL, Tee NW, Ng LS, Chee CW. The increased role of non-albicans species in candidaemia: results from a 3-year surveillance study. Mycoses 2010;53(6):515-21.
- 7- Baddley JW, Patel M, Jones M, Cloud G, Smith AC, Moser SA. Utility of real-time antifungal susceptibility testing for fluconazole in the treatment of candidemia. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;50(2):119-24.
- 8- Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. Clin Microbiol Infect 2001;7(2):1-7.
- 9- Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI). 3th. Reference method for broth dilution anti-fungal susceptibility testing of yeasts (M27-A3). Wayne, PA, (2008a).
- 10- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; 4th informational supplement. CLSI document M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- 11- Çalışkan E, Dede A, Biten Güven G. Kan kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM Derg 2013;27(1):25-30.
- 12- Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. Mycoses 2006;49(2):134-8.
- 13- Kuzucu Ç, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Erciyes Tıp Derg 2007;29(2):115-9.
- 14- Gültekin B, Eyigör M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. ANKEM Derg 2010;24(4):202-8.
- 15- Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve amfoterisin B ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. Selçuk Tıp Derg 2012;28(3):149-51.
- 16- Aydın F, Bayramoğlu G, Güler NC, Kaklıkkaya N, Tosun I. Bloodstream yeast infections in a university hospital in Northeast Turkey: a 4-year survey. Med Mycol 2011;49(3):316-9.
- 17- Ener B. *Candida* enfeksiyonları Türkiye'de mantar epidemiyolojisi: İzolatların klinik önemi, I. Klinik Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, s.104-8, Antalya (2011).
- 18- Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MGet al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol 2005;43(12):5848-59.
- 19- Almirante B, Rodriguez D, Park BJ et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2005;43(4):1829-35.
- 20- Bedini A, Venturelli C, Mussini C et al. Epidemiology of candidemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. Clin Microbiol Infect 2006;12(1):75-80.
- 21- Spiliopoulou A, Vamvakopoulou S, Bartzavali C, Dimitracopoulos G, Anastassiou ED, Christofidou M. Eleven-year retrospective survey of candidemia in a University Hospital in Southwestern Greece. Clin Microbiol Infect 2010;16(9):1378-81.
- 22- Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. J Clin Microbiol 2001;39(9):3254-9.
- 23- Tortorano AM, Peman J, Bernhardt Het al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Hospital-based Surveillance Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(4):317-22.
- 24- Celebi S, Hacimustafaoğlu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidemia in children: results of a 9-year study. Mycoses 2008;51(3):248-57.
- 25- Koç AN, Erdem F, Çetin N. Kan kültürlerinde üreyen mayaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve antifungal duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1999;29(3-4):177-82.
- 26- Rodriguez-Tudela JL, Arendrup MC, Barchiesi F. EUCAST Definitive Document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. Clin Microbiol Infect 2008;14(4):398-405.
- 27- Bourgeois N, Dehandschoewercker L, Bertout S, Bousquet PJ, Rispail P, Lachaud L. Antifungal susceptibility of 205 *Candida* spp. isolated primarily during invasive candidiasis and comparison of the Vitek 2 system with the CLSI broth microdilution and Etest methods. J Clin Microbiol 2010;48(1):154-61.
- 28- Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Comparison of the Vitek 2 yeast susceptibility system with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of fluconazole and voriconazole against *Candida* spp., using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;77(1):37-40.
- 29- Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, GarciaCabrera E et al. Risk factors for fluconazole resistant candidemia. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(8):3149-54.
- 30- Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of lowa organisms study. J Clin Microbiol 2002;40(4):1298-302.
- 31- Pfaller MA, Diekema DJ. The International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. Clin Microbiol Infect 2004;10(Suppl 1):11-23.
- 32- Toprak NÜ, Erdoğan S, Çelik C, Johansson C. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* suşlarının Amfoterisin B ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33(3):252-6.

Geçici Görme Kaybı Olgularında Optik Koherens Tomografi İle Retina Sinir Lifi Ve Makülanın Değerlendirilmesi

Evaluation Of The Retinal Nerve Fiber Layer And Macular Thickness In Patients With Transient Monocular Blindness

Tuğba Göncü¹, Halit Oğuz¹, Ali Akal¹, Sevim Çakmak¹, Fatih Mehmet Adıbelli¹, Özcan Kocatürk²¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa**Yazışma Adresi:**

Dr. Tuğba Göncü

Adres: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenişehir Kampüsü, 63320, Şanlıurfa

Tel: 532. 490 81 02 Faks: 414. 318 31 92

e-mail: drtgoncu@hotmail.com

Bu çalışmamız yapılırken HÜBAK tarafından desteklenmiştir (Proje no: 13082).

ÖZET

Amaç: Geçici iskemik atak olgularında kronik serebral hipoperfüzyonu saptanmıştır. Takip edebilecek iskemik serebrovasküler hastalık gelişimini engellemek için geçici iskemik atağın erken tanısının konması ve gerekli müdahalenin yapılması önemlidir. Geçici görme kaybı (GGK) geçici iskemik atakların %25'ini oluşturmaktadır. İskemiye bağlı oluşan GGK de internal karotid arterin perfüzyon alanında olup serebral iskemi için risk oluşturmaktadır. Geçici görme kaybı hastalarının %27-67'sinde zeminde karotis arter hastalığı vardır ve iskemik serebrovasküler hastalık açısından önemli bir risk oluşturur. Optik koherens tomografi (OKT), oftalmolojide yaygın olarak kullanılan retina sinir lifi kalınlığı (RSLK) ve maküler hacmin ölçüldüğü noninvasif, kolay bir yöntemdir.

Çalışmamızda GGK tanısı alan olguların OKT ile RSLK, santral foveal kalınlık ve maküla hacminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya 14 GGK hastası ve kontrol grubu olarak 16 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Her iki gruba da rutin oftalmolojik muayeneyi takiben OKT kullanılarak RSLK, maküla hacmi ve santral foveal kalınlık ölçümleri alınmıştır.

Bulgular: Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,60$ ve $p=0,71$). Çalışma grubunda total RSLK, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,008$). Fakat sektörlere göre RSLK değerlendirildiğinde hiç bir sektör için iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Kontrol grubunun ortalama maküla hacmi $8,6\pm 0,2$ mm³ iken çalışma grubunda bu değer $9,0\pm 0,6$ mm³ idi ($p<0,001$). Ortalama santral foveal kalınlık kontrol grubunda

264,2±32,9 µm iken çalışma grubunda 309,2±64,9 µm idi ($p<0,001$).

Sonuç: Bu çalışmada GGK hastalarında total RSLK, total maküla hacminin ve santral foveal kalınlığın anlamlı bir şekilde artmış olduğu izlenmiştir. Daha geniş hasta serilerinde GGK tanısı alan olguların OKT verilerinin değerlendirilmesi daha detaylı bilgi sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Geçici İskemik Atak, Geçici Görme Kaybı (Amarozis Fugaks), Optik Koherens Tomografi

ABSTRACT:

Background: Chronic cerebral hypoperfusion was observed in patients with transient ischemic attack. In order to prevent a subsequent ischemic stroke, early diagnosis and proper management of transient ischemic attack are essential. Transient monocular blindness (TMB) accounts for 25% of transient ischemic attacks. Ischemic TMB occurs in the internal carotid territory and is a risk for ischemic stroke. Among patients with TMB, 27-67% of them had carotid artery stenosis and associated with a risk of ischemic stroke. Optical coherence tomography (OCT) which is widely used in ophthalmology is a noninvasive and easy technique that allows imaging of the retinal nerve fiber layer thickness (RNFT) and macular volume.

In the present study, we aimed to evaluate the OCT findings of RNFT, central foveal thickness (CFT) and macular volume of patients with TMB.

Methods: This is a prospective, comparative study of the 14 patients with TMB and 16 age and sex-matched healthy subjects. After routine eye examination; RNFT, macular volume and CFT measurements were performed by OCT.

Results: There was no significant difference between two groups in respect of age and sex ($p=0,60$ and $p=0,71$ respectively). In our study group, the mean total RNFT was significantly higher in comparison to the control ($p=0,008$). In respect to sectoral evaluation, RNFT did not differ significantly between the study and the control group ($p>0,05$). The mean macular volume was 8,6±0,2 mm³ in the control group and it was 9,0±0,6 mm³ in the study group and this was significantly higher ($p<0,001$). Similarly, the CFT was 264,2±32,9 µm in the control group and it was 309,2±64,9 µm in the study group and this was significantly higher ($p<0,001$).

Conclusion: In the present study, the total RNFT, macular volume and CFT were found to be higher in patients with TMB compared to the controls. Further studies with larger sample size in which OCT findings of patients with TMB are evaluated would be beneficial to obtain detailed information.

Keywords: Transient Ischemic Attack, Transient Monocular Blindness (Amaurosis Fugax), Optical Coherence Tomography

GİRİŞ:

Geçici iskemik atak (GİA), geçici santral sinir sistemi hipoperfüzyonuna bağlı kalıcı olmayan nörolojik bozukluk olarak tanımlanır ve önemli bir nörolojik acildir (1-4). GİA ve iskemik serebrovasküler hastalık, akut serebrovasküler sendrom spektrumunun farklı uçlarında yer alan iki durumdur (3,5,6). GİA hastalarının çoğu ilk 48

saatte iskemik serebrovasküler hastalık geçirebilmektedir (3,4). İskemik serebrovasküler hastalık öncesi %12-30 olguda GİA izlenmektedir (3,4). Geçici iskemik atak ve iskemik serebrovasküler hastalık sebepleri aynıdır ve en sık aterotrombotik hastalığa bağlı emboli ve tromboza bağlı oluşur (1,5,7). Geçici iskemik atak olgularının yaklaşık yarısında kronik hipoperfüzyonu

düşündüren ekstrakraniyel ve intrakraniyel büyük arterlerde tıkanıklık ve darlık saptanmıştır (1,2,7,8). Takip edebilecek iskemik serebrovasküler hastalık gelişimini engellemek için GİA'nın erken tanısının konması ve gerekli müdahalenin yapılması son derece önemlidir. Amorozis fugaks olarak da isimlendirilen geçici görme kaybı (GGK) GİA'ların %25 gibi önemli bir kısmını oluşturmaktadır (9). İskemiye bağlı oluşan GGK de internal karotid arterin perfüzyon alanındadır (10). Amorozis fugaks hastaların %27-%67'sinde zeminde karotis arter hastalığı vardır ve iskemik serebrovasküler hastalık açısından önemli bir risk oluşturur (10-12).

Optik koherens tomografi (OKT), oftalmolojide retina hastalıkları ve glokom için yaygın olarak kullanılan retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLK) ve maküler hacmin ölçüldüğü noninvasif, kolay bir uygulamadır (13,14). Anterior iskemik optik nöropati, papillödem, optik nevrit, multiple sklerozis ve nörodejeneratif gibi bazı nörolojik hastalıklarda OKT bulguları değerlendirilmiştir (1). Bu hastalıklarda yalnızca OKT bulguları ile tanıya gitmek çok mümkün olmasa da bazı karakteristik bulgular izlenebilmektedir (1). Literatürde iskemik serebrovasküler hastalıklarda retinal damarlarda değişiklikler ve OKT bulguları değerlendirilmiştir fakat GGK olgularının OKT bulguları hakkında bir çalışma yapılmamıştır (1,2,6,7,8,15).

Çalışmamızda GGK tanısı alan olguların OKT ile RSLK, santral foveal kalınlık (SFK) ve maküla hacminin kontrol hastaları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD:

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları Anabilim Dalı'na Şubat 2014-Haziran 2015 tarihleri arasında, retinal iskemiyeye bağlı GGK ile başvuran hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Geçici görme kaybı bir

gözde aniden başlayan, genellikle saniyeler-dakikalar süren ve 24 saatte tamamen düzelen tam veya kısmi görme kaybı olarak tanımlanmıştır (16,17). Sistemik taramasında nörolojik bozukluk, hematolojik problem, temporal arterit, idiopatik intrakraniyel hipertansiyon, migren, emboli kaynağı olabilecek kalp hastalığı, perfüze olmamış retinal arter embolisi, diyabetik retinopatisi, retinal ven tıkanıklığı ve oküler hipertansiyon tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak Harran Üniversitesi etik kurul onayı sonrası tüm hastalarda imzalı onam formu alınarak yapılmıştır. Kontrol grubu ise benzer cinsiyet ve yaşta olan bilinen nörolojik ve oftalmolojik problemi olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur.

Tüm olgulara kapsamlı bir oftalmolojik muayene yapıldı. Görme keskinlikleri, ışık refleksleri, renkli görme muayenesi, göz hareketleri, çift görme değerlendirilmesi, ön segment ve dilate fundus muayeneleri yapıldı. Tüm olgularda görme alanı konfrontasyon veya görme alanı testi ile değerlendirildi.

Ölçümler hastaların klinik detaylarını bilmeyen tecrübeli bir personel tarafından OKT (Heidelberg Spectralis OCT, Software Version 5.1.2, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) kullanılarak yapıldı. RSLK için yüksek rezolüsyonlu RSLK modu kullanıldı. Maküla ölçümleri için ise maküla tarama modu kullanılarak maküla hacmi ve SFK değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarında çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki farklılık Mann-Whitney testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Farklar $p \leq 0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Bütün analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD)

17.0 versiyonu kullanılarak yapıldı.

BULGULAR:

Çalışmaya 14 GGK tanısı alan hasta ile 16 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışma grubunda 8 erkek ve 6 kadın olgu, kontrol grubunda 7 erkek ve 9 kadın olgu vardı ($p=0,71$). Ortalama yaş çalışma grubunda $35,5\pm 12,5$ yıl (18-53 yıl) iken kontrol grubunda ortalama yaş $37,0\pm 5,9$ yıl (26-46 yıl) idi ($p=0,60$).

Optik koherens tomografi ile yapılan RSLK analizlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma grubunda total RSLK'nin anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,008$). Fakat RSLK sektörlerine ayrılarak değerlendirildiğinde hiç bir sektörde iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Yalnızca alt temporal sektörde ortalama RSLK kalınlığı çalışma grubunda $162,2\pm 62,4$ μm iken kontrol grubunda $146,8\pm 16,1$ μm idi ($p=0,06$) ve bu fark her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en belirgin farkın bu segmentte olduğu görüldü. (Tablo 1)

Optik koherens tomografi ile yapılan maküla analizlerinde kontrol grubunun ortalama maküla hacmi $8,6\pm 0,2$ mm^3 iken çalışma grubunda bu değer $9,0\pm 0,6$ mm^3 idi ve bu fark anlamlı idi ($p<0,001$). Santral foveal kalınlık değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama SFK $264,2\pm 32,9$ μm iken çalışma grubunda bu değer $309,2\pm 64,9$ μm idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

TARTIŞMA:

Geçici görme kaybı, GİA ve iskemik serebrovasküler hastalık sebepleri aynıdır ve en sık

aterotrombotik hastalığa bağlı emboli ve tromboza bağlı oluşur (1,5,7,16). Takip edebilecek iskemik serebrovasküler hastalık gelişimini engellemek için GİA ve GGK'nın erken tanısının konması ve gerekli müdahalenin yapılması son derece

önemlidir. Bu çalışmada, iskemiyeye bağlı GGK tanısı alan olguların OKT ile RSLK, SFK ve maküla hacmi kontrol hastaları ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, çalışma grubunda total RSLK'nin anlamlı olarak daha fazla olduğu; fakat RSLK sektörlerine ayrılarak değerlendirildiğinde hiç bir sektörde iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Yalnızca alt temporal sektörde ortalama RSLK arasındaki farkın her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en belirgin bu segmentte olduğu görüldü. Maküla analizlerinde ise hem maküla hacmi hem de SFK çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış izlendi.

Optik koherens tomografi son yıllarda özellikle nörodejeneratif hastalıklarda kullanılmış ve tanı koymaya yardımcı bulgular elde edilmiştir. Multiple sklerozisli hastalarda optik nevrin olup olmamasından bağımsız OKT'de aksonal hasara bağlı RNLK kalınlığında azalma gözlenmiştir (18-20). Yine multiple sklerozisli hastalarda total maküla hacminin nöronal kaybın bir göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (21). Benzer şekilde Alzheimer hastalığının erken evrelerinde retina kalınlığında değişiklikler tespit edilmiştir (22,23). Parkinson hastalarının da OKT ile incelenmesi sonucunda RSLK incelmeye bildirilmiştir (24,25).

Serebrovasküler iskemili olguların OKT analizlerinde gangliyon hücre tabakasında incelmeye gösterilmiştir (15). İskemiyeye bağlı GGK ve iskemik serebrovasküler hastalık sebepleri benzerdir ve GGK sonrasında serebral iskemiyeye görülme riski %27-67 değerleri arasında bildirilmektedir (11,12,16). Literatürde GGK olgularının OKT bulguları hakkında bir bilgi yoktur (1,2,6-8,15). Takip edebilecek iskemik serebrovasküler hastalık gelişimini engellemek için ve bazı durumlarda tanı koymanın çok zor olduğu GGK olgularını değerlendirilmiştir ve bu

olgularda total RSLK, maküla hacminde ve SFK'de

anlamli bir artış olduğu izlenmiştir. İskemiye bağlı GGK'nın nadir görülen ya da nadiren tespit edilen bir problem olması ve bu nedenle çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve hastaların hepsinin nörolojik görüntülemesinin olmaması bu çalışmanın zayıf yönleri olarak sayılabilir.

Sonuç olarak 14 GGK'li olgunun değerlendirildiği bu çalışmada total RSLK, total maküla hacminin ve SFK'nın istatistiksel olarak anlamli bir şekilde artmış olduğu izlendi. Daha geniş hasta serilerinde GGK tanısı alan olguların OKT verilerinin değerlendirilmesi daha detaylı bilgi sağlayacaktır.

Tablo 1. Çalışma Ve Kontrol Gruplarında Retina Sinir Lifi Kalınlığının Karşılaştırılması

	Çalışma grubu n=14	Kontrol grubu n=16	p değeri*
Total RSLK	107,8±23,9	102,1±8,5	0,008
Üst Nazal RSLK	119,0±38,3	110,6±20,8	0,39
Nazal RSLK	75,8±21,1	74,6±15,8	0,52
Alt Nazal RSLK	122,8±35,7	124,5±30,9	0,75
Alt Temporal RSLK	162,2±62,4	146,8±16,1	0,06
Temporal RSLK	85,8±30,7	74,3±11,7	0,22
Üst Temporal RSLK	138,8±37,7	142,7±18,1	0,32

RSLK (Retina sinir lifi kalınlığı)

*Mann–Whitney U testi

KAYNAKLAR:

- Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, Wofford MR, Sharrett AR. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet*. 2001;358(9288):1134–1140.
- Ikram MK, de Jong FJ, Bos MJ, Vingerling JR, Hofman A, Koudstaal PJ, de Jong PT, Breteler MM. Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2006;66(9):1339–1343.
- Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6(12):1063–72.
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A ve ark. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370(9596):1432–42.
- Bild DE, Bluemke DA, Burke GL ve ark. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871–881.
- Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. 2005;206(4):319–348.
- Mitchell P, Wang JJ, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR. Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. *Neurology*. 2005;65(7):1005–1009.
- Baker ML, Hand PJ, Wang JJ, Wong TY. Retinal signs and stroke: revisiting the link between the eye and brain. *Stroke*. 2008;39(4):1371–1379.
- Brown RD, Petty GW, O'Fallon WM, Wiebers DO, Whisnant JP. Incidence of transient ischemic attack in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *Stroke* 1998;29(10):2109–13.
- Fisher M. Transient monocular blindness associated with hemiplegia. *Arch Ophthalmol* 1952;47(2):167–203.
- Smit RLM, Baarsma GS, Koudstaal PJ. The source of embolism in amaurosis fugax and retinal artery occlusion. *Int Ophthalmol* 1994;18(2):83–6.
- Ellenberger C, Epstein AD. Ocular complications of atherosclerosis: what do they mean? *Semin Neurol* 1986;6(2):185–93.
- Castillo MM, Mowatt G, Lois N, Elders A ve ark. Optical coherence tomography for the diagnosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2014;28(12):1399–406.
- Grewal DS, Tanna AP. Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(2):150–61.
- Yamashita T, Miki A, Iguchi Y, Kimura K, Maeda F, Kiryu J. Reduced retinal ganglion cell complex thickness in patients with posterior cerebral artery infarction detected using spectral-domain optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(5):502–10.
- Benavente O, Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Barnett HJ, Meldrum H. Prognosis after transient monocular blindness associated with carotidartery stenosis. *N Engl J Med* 2001;345(15):1084–90.
- Batoğlu F. Geçici görme kaybı ve karotis arter hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(14):93–98.
- Petzold A, de Boer JF, Schippling S ve ark. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):921–932.
- Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE ve ark. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(2):324–332.
- Costello F, Coupland S, Hodge W ve ark. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*. 2006;59(6):963–969.
- Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(11):1366–1372.
- Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2007;420(2):97–9.
- Iseri P, Altintas O, Tokay T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2006;26(1):18–24.
- Altintas O, Iseri P, Ozkan B, Caglar Y. "Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinsons Disease," *Documenta Ophthalmol*. 2006;116(2):137–146.
- Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C, Kiss S. "Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography," *Clinical Ophthalmology*, 2010;4(4):1427–1432.

Prematüre Retinopatisi Tarama ve Tedavi Sonuçları

Screening And Treatment Results Of Retinopathy Of Prematurity

Anıl Hanedar¹, Tuğba Göncü¹, Fatih Mehmet Adıbelli¹, Alpay Çakmak², Halit Oğuz¹

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Şanlıurfa

2, 2015 Yazışma Adresi: Dr. Tuğba Göncü Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenişehir Kampüsü, 63320, Şanlıurfa

Tel: 414. 318 2357 Faks: 414. 318 31 92

e-mail: drtgoncu@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 28.07.2015

Kabul tarihi / Accepted: 05.08.2015

Bu çalışma 49. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde poster bildiri olarak sunulacaktır. 4-8 Kasım 2015, İstanbul, Türkiye.

ÖZET

Amaç: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında prematüre retinopatisi riski nedeniyle muayene edilen bebeklerin tarama ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisinde takip edilen veya dışarıdan yenidoğan uzmanları tarafından yönlendirilen, prematüre retinopatisi riski nedeniyle danışılan prematüre bebeklerin dosyaları retrospektif olarak tarandı. Doğum haftası 37 haftanın ve doğum ağırlığı 3500 gramın altında olan bebekler çalışmaya dahil edildi. Prematüre retinopatisi gelişen hastalar kaydedildi. Tedavi gerektiren hastalara fotokoagülasyon tedavisi uygulandı.

Bulgular: Çalışma kriterlerini karşılayan 219 bebek çalışmaya dahil edildi. Bebeklerden 112'si erkek (%51,1), 107'si kız (%48,9) olup; ortalama gestasyon yaşı 31,8±2,5 hafta (24-37) idi. Çeşitli evrelerde prematüre retinopatisi bebeklerin 52'sinde (%23,7) izlendi. Olguların 22'sinde (%42,3) evre 1, 14'ünde (%26,9) evre 2, 15'inde (%28,8) evre 3 prematüre retinopatisi tespit edildi. Bir olguda (%1,9) ise agresif posteriyor prematüre retinopatisi izlendi. Prematüre retinopatisi gelişen bebeklerin doğum ağırlığı 1492,9±303,9 gr ve gestasyon yaşı 30,5±2,1 hafta idi ve bu değerler prematüre retinopatisi gelişmeyen bebeklere göre anlamlı olarak daha düşüktü (her iki değerlendirme için $p<0,001$). Tedavi gerektiren 15 bebeğe indirekt diod lazer fotokoagülasyon uygulandı. Agresif posteriyor prematüre retinopatisi olan bebeğe ise lazer öncesinde anti-VEGF enjeksiyonu yapıldı. En son kontrollerinde tedavi uygulanan tüm gözlerin retinası yatışık izlendi. Lazer sonrası takiplerde 2 olgunun birer gözünde görülen minimal preretinal hemoraji dışında herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

Sonuç: Bu çalışma bulgularına göre bölgemizde 34 hafta ve daha küçük prematüre bebeklerin prematüre retinopatisi açısından taranması uygun görülmektedir. Prematüre bebeklerde düşük gestasyonel yaş ve doğum ağırlığının prematüre retinopatisi gelişimi için önemli riskler olduğu görüldü. Bu seride uygulanan diod lazer tedavisi tüm olgularda etkili sonuç verirken tedaviye bağlı hiçbir olguda ciddi komplikasyon izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Prematürite, prematüre retinopatisi, lazer koagülasyon

SUMMARY

Aim: To present the screening and treatment results of newborns who were evaluated for retinopathy of prematurity in Harran University Medical Faculty, Ophthalmology Department.

Metod: Medical records of premature newborns who were evaluated for retinopathy of prematurity between June 2013 and June 2015 were reviewed retrospectively. The newborns were being followed in Pediatrics Department of our hospital or referred for risk of retinopathy of prematurity from other centers. The newborns with gestational age less than 37 weeks and birth weight less than 3500 gr were included. The infants with retinopathy of prematurity who needed treatment were treated with indirect laser photocoagulation.

Results: A total of 219 newborns who met study criteria were included in the study. The mean gestational age was 31,8±2,5 weeks (24-37 weeks) and of these cases, 112 (%51,1), were male and 107 (%48,9) were female. Retinopathy of prematurity with various stages was present in 52 (%23,7) of the cases. Of these, 22 (%42,3) were in grade 1, 14 (%26,9) were grade 2, 15 (%28,8) were grade 3. Aggressive posterior retinopathy of prematurity was observed in one case (%1,9). The mean birth weight and gestational age of newborns who developed retinopathy of prematurity were 1492,9±303,9 gr and 30,5±2,1 weeks and these values were significantly less than those of newborns without retinopathy of prematurity ($p<0,001$ for both). Diode laser photocoagulation was performed in 15 newborns. Anti-VEGF injection was performed prior to laser treatment for the case with aggressive posterior retinopathy of prematurity. At final visit, favorable outcome was achieved in all cases who were treated. No complication was observed except mild preretinal hemorrhage in two eyes of two patients.

Conclusion: According to our results, screening the premature newborns with a gestationa age equal or less than 34 weeks appears to be appropriate for this region. Lower birth weight and gestational age were important risk factors for retinopathy of prematurity. Diode laser photocoagulation was an effective in all cases without significant complication.

Key words: Prematurity, retinopathy of prematurity, laser coagulation

GİRİŞ

Prematüre Retinopatisi (PR), prematüre bebeklerin gelişimini henüz tamamlamamış olan retina damarlarında anormal proliferasyon gelişmesiyle karakterize bir problemdir. İlk kez

1940'larda tanımlanmış ve düşük doğum ağırlıklı bebekler arasında önde gelen görme kaybı nedenlerinden biridir (1,2). Gelişim sırasında prematüre doğum sonrasında normal vaskülarizasyonu bozan faktörler sonucunda

patolojik neovaskularizasyon gelişmektedir. Patogenez iki faz üzerinden incelenmektedir. Faz 1 hiperoksi ve azalmış vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile karakterize postmenstrual 22-30 haftalarda gelişen retina damarlarında vazooobliterasyon olduğu dönemdir. Faz 2 ise hipoksi ve artmış VEGF ile ilişkili postmenstrual 31-44 haftalarda görülen patolojik neovaskularizasyonla karakterize dönemdir (3-6). Ayrıca son yıllarda patogenezde oksijen saturasyonundan bağımsız olarak inflamasyon, oksidatif stres ve kilo kazanımında gerilik üzerinde durulmaktadır (5,7-9). Prematüre retinopatisi gelişiminde belirgin rol oynayan risk faktörleri prematürite, düşük doğum ağırlığı ve oksijen tedavisi olmasına karşın, kan transfüzyonu, respiratuvar distres sendromu, perinatal asfiksi, sepsis, intraventriküler kanama, apne atakları, asidoz gibi pek çok risk faktörü retinopati gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (1-3,9,10). Doğum ağırlığı 1250 gr altında olan bebeklerde tedavi gerektiren PR yaklaşık %5'inde görülmekte ve tedaviye rağmen bu bebeklerin %10-15'i kör olmaktadır (11,12). Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin önemli sorunu olan PR, özellikle gestasyonel yaşının küçük olan bebeklerde taranmaktadır. Türkiye'de kabul edilmiş ulusal tarama kriterleri mevcut değildir. Ülkemizde Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin yayınladığı tarama kriterleri kabul görmüştür. Buna göre doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan veya gebelik haftası 32 haftadan küçük olan tüm yenidoğanların PR açısından taranması önerilmektedir. Ayrıca doğum ağırlığı 1500-2000 gr arasında olup veya gebelik yaşı 32 haftadan

büyük olup, klinik durumu stabil olmayan, neonatolog tarafından yüksek riskli olarak değerlendirilen yenidoğanlar için de PR taraması önerilmektedir (13).

Bu çalışmada Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıklarında prematüre retinopatisi riski nedeniyle değerlendirilen bebeklerin muayene ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Haziran 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisinde takip edilen veya dışarıdan yenidoğan uzmanları tarafından yönlendirilen, PR riski nedeniyle danışılan prematüre bebeklerin dosyaları retrospektif olarak tarandı. Doğum haftası 37 haftanın ve doğum ağırlığı 3500 gramın altında olan bebekler çalışmaya dahil edildi. Prematüre retinopatisi gelişen hastalar kaydedildi. Göz muayenesi topikal anestezi ile yapıldı. Pupil dilatasyonu için %2,5 fenilefrin ve %1 tropikamid veya % 0,5 siklopentolat kullanıldı. İndirekt oftalmoskopi, +20 ve +28 dioptrilik lensler kullanılarak yapıldı. Skleral çökertme yardımıyla tüm periferik retina tarandı. Muayene bulgularına göre bebekler uygun aralıklarla (3 gün-3 hafta) takip edildi. Hastaların takip muayeneleri, retinal vaskularizasyon tamamlandığında veya PR'nin gerilediği iki ardarda yapılan muayenede tespit edildiğinde veya eşik öncesi PR bulgusu izlenmemişken postmenstrual 45.haftaya ulaşıldığında sonlandırıldı. Tedavi gerektiren hastalara diod lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Lazer fotokoagülasyon uygulaması, ET-ROP çalışması sonrası tanımlanan Tip 1 PR (Zone 1'de evreye bakılmaksızın artı hastalık var olması ya da artı hastalık olmaksızın Evre 3 var olması, Zone 2'de Evre 2 ya da Evre 3 ile birlikte artı hastalık var olması) olgularına uygulandı (12). Çalışma Helsinki

Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak planlandı ve yürütüldü.

BULGULAR

Çalışma kriterlerini karşılayan 219 bebek çalışmaya dahil edildi. Bebeklerden 112'si erkek (%51,1), 107'si kız (%48,9) olup; ortalama gestasyon yaşı $31,8 \pm 2,5$ hafta (24-37 hafta) idi. Olguların ortalama doğum ağırlığı ise $1743,6 \pm 476,0$ gr olarak bulundu. Çeşitli evrelerde PR, bebeklerin 52'sinde (%23,7) izlendi. Olguların 22'sinde (%42,3) evre 1, 14'ünde (%26,9) evre 2, 15'inde (%28,8) evre 3 prematüre retinopatisi tespit edildi. Bir olguda (%1,9) ise agresif posteriyor PR izlendi. Hiçbir bebekte evre 4 ya da 5 PR izlenmedi. Prematüre retinopatisi gelişen bebeklerin ortalama doğum ağırlığı $1492,9 \pm 303,9$ gr ve gestasyon yaşı $30,5 \pm 2,1$ hafta idi. Muayenede PR saptanmayan bebeklerin ise ortalama doğum ağırlığı $1821,9 \pm 493,3$ gr ve gestasyon yaşı $32,2 \pm 2,5$ hafta idi. Bu iki değer de PR gelişen bebeklerde anlamlı olarak daha düşüktü (her iki değerlendirme için $p < 0,001$).

Doğum ağırlıklarına göre PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. İki grup arasında doğum ağırlıklarının dağılımı anlamlı olarak farklı izlenmiştir ($p=0,009$). Doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan 13 bebeğin 4'ünde (%30,8), 1000-1250 gr arasındaki 20 bebeğin 9'unda (%45,0), 1251-1500 gr arasındaki 50 bebeğin 18'inde (%36,0), 1500 gramın üstünde kilosu olan 136 bebeğin 21'inde (%15,4) PR saptandı. Doğum haftasına göre PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir. İki grup arasında doğum ağırlıklarının dağılımı anlamlı olarak farklı izlenmiştir ($p=0,002$). Doğum haftası 28 ve altında olan 32 bebekten 11'inde (%34,4), doğum haftası 29-32 hafta

arasında olan 116 bebekten 33'ünde (%28,4), 32 hafta fazla olan 71 bebeğin 8'inde (%11,3) PR saptandı.

Tip 1 PR izlenen 15 bebeğin gözüne indirekt diod lazer fotokoagülasyon uygulandı. Tedavi planlanan ilk 4 hasta o dönemde kliniğimizde tedavi uygulama olanağımız olmadığı için tedavi için başka bir merkeze refere edilmişti. Bilateral agresif posteriyor PR olan bebeğe ise lazer öncesinde anti-VEGF enjeksiyonu yapıldı. En son kontrollerinde tedavi uygulanan tüm gözlerin retinası yatışık izlendi. Lazer sonrası takiplerde 2 olgunun birer gözünde görülen minimal preretinal hemoraji dışında herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

TARTIŞMA

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıklarında yapılan prematüre retinopatisi riski nedeniyle 219 bebeğin tarandığı bu çalışmada çeşitli evrelerde prematüre retinopatisi bebeklerin 52'sinde (%23,7) izlendi. Literatürdeki çalışmalarda PR insidansını tespit etmek ve karşılaştırmak, yenidoğan bakım olanaklarının farklı olması, çalışma dizaynlarındaki farklılık, dahil edilen gestasyonel yaşın farklı olması ve hayatta kalım oranlarının farklı olması gibi sebeplerden zor olmaktadır. Prematüre retinopatisinde kriyoterapi ile ilgili prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada (CRYO-ROP) doğum ağırlığı 1251 gr'dan küçük 4099 yenidoğan incelenmiş ve herhangi bir evredeki PR sıklığı %65,8 olarak bildirilmiştir (11). Daha güncel olan çok merkezli başka bir çalışmada (ET-ROP) ise doğum ağırlığı 1251 gr'dan az olan tüm yenidoğanlar için PR sıklığı %68 olarak bildirilmektedir (12). Literatürde doğum ağırlığı 1250 gr altında olan bebeklerde tedavi gerektiren PR yaklaşık %5'inde görülmektedir (6,7). Yenidoğan bakım şartlarının benzer olduğu gelişmiş Avrupa ülkelerinde 27-29 haftalık gestasyonel yaşı olan bebeklerde PR insidansı %33-73, ciddi PR insidansı %10-35 olarak

bildirilmiştir (14-17).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda PR görülme sıklığı %10-36,3 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir ve Tablo 1'de özetlenmiştir (18-25). Kavuncuoğlu ve ark yaptığı çalışmada PR tespit ettikleri olguların %50'sinde evre 1 PR ve sonrasında sırasıyla %36,7'sinde evre 2, %10'unda evre 3 ve sadece bir olguda (%1,3) evre 4 tespit etmişlerdir (24). Öner ve ark.'nın çalışmasında PR evrelerine göre dağılım ise evre 1 %76,5, evre 2 %20,3, evre 4-5 %3,2 olarak verilmiştir (25). Özcan ve ark. ise değerlendirdikleri PR saptanan bebeklerin 65 tanesinde (%46,1) evre 1, 35 tanesinde evre 2 (%24,8), 32 tanesinde (%22,7) evre 3, 6 tanesinde (%4,3) evre 4a, 6 tanesinde (%2,1) evre 5 PR olduğunu bildirmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda da bu verilere uyumlu olarak en sık olarak olgularımızın 22'sinde (%42,3) evre 1 PR izledik fakat bu verilerden farklı olarak 14'ünde (%26,9) evre 2, 15'inde (%28,8) evre 3 PR tespit edildi. Bizim çalışma grubumuzda evre 3 PR görülen olgular evre 2 olgulardan bir miktar daha fazla idi. Çalışmamızda sadece bir olgumuzda (%1,9) ise agresif posteriyor prematüre retinopatisi izlenirken hiçbir olguda evre 4 veya 5 PR izlenmedi.

Çalışmamızda PR gelişen bebeklerin doğum ağırlığı $1481,8 \pm 300,3$ gr ve gestasyon yaşı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) Cilt 12. Sayı 2, 2015 $30,4 \pm 1,9$ hafta idi ve bu değerler prematüre retinopatisi gelişmeyen bebeklere göre anlamlı olarak daha düşüktü. Türkiye'de yapılan çalışmalarda PR gelişen olgularının ortalama gestasyonel yaşını 27-32 hafta ve ortalama doğum ağırlığı ise 1122-1568 gr arasında bildirilmiştir (18-26).

Çalışmamızda muayene edilen bebeklerin %5,9'unda doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında, %9,1'inde 1000-1250 gr arasında, %22,8'inde 1251-1500 gr arasında ve %62,2'sinde 1500 gr'ın üstünde olduğu görüldü. Doğum haftasına göre ise bebeklerin %14,7'sinde doğum haftası 28 ve altında, %52,9'unda 29-32 hafta arasında, %32,4'ünde 32 haftadan fazla olduğu görüldü. Çalışmamızda yenidoğan uzmanları tarafından gelişmiş ülke kriterlerine göre daha matür ve yüksek doğum ağırlıklı bebeklerin PR taraması için yönlendirildiği görüldü (12,11,14-17). Bu durum oksijen saturasyonu takibi olmaksızın %100 oksijen tedavisinin verilmesine bağlı gelişmekte olan ülkelerde beklenenden daha matür bebeklerde ciddi PR görüldüğünün bildirilmesi ile ilişkili olabilir (27). Özellikle son yıllarda medikolegal açıdan da riskli olan PR hastalarında daha tedbirli olmak adına olabilir. Akman ve ark. Türkiye'de yaptıkları ve tarama kriterlerini tekrar değerlendirdikleri çalışmalarında PR tarama programlarının lokal şartlara göre değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (28). Aynı çalışma Türkiye'deki prematürelere için 34 haftadan küçük ve doğum ağırlığı 1850 gr'ın altında olanların taranması önerilmektedir (28). Benzer şekilde Kulaçoğlu ve ark. da PR'nin multifaktöryel bir hastalık olduğunu vurgulamış ve gestasyonel haftası 32 hafta üzerinde bile olsa bütün prematüre bebeklerin düzenli taranmalarını önermişlerdir (19). Bizim çalışmamızda da PR görülen olgular içerisinde doğum ağırlığının en fazla 2440 gr olduğu, doğum haftasının ise en büyük 34 hafta olduğu görüldü. Bizim çalışmamız için 34 hafta ve bundan daha küçük bebeklerin taranmasının uygun olduğu görüldü. Çalışma grubumuzdaki 34 haftadan daha büyük bebeklerin tamamı dış merkezlerden kliniğimize sevk edilmişti.

Çalışma grubumuzda tedavi gerektiren 15 bebeğe indirekt diod lazer fotokoagülasyon uygulandı. Bilateral agresif posteriyor prematüre retinopatisi olan bir bebeğe ise lazer öncesinde anti-VEGF enjeksiyonu yapıldı. En son kontrollerinde tedavi uygulanan tüm gözlerin retinası yatışık izlendi. Lazer sonrası takiplerde hiçbir olguda ciddi bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

Sonuç olarak, tedavi edilmediği takdirde prematüre bebeklerde görmeyi ciddi bir şekilde

tehdit eden PR uygun şekilde takip ve tedavi edilmelidir. Bölgemizde 34 hafta ve daha küçük prematüre bebeklerin PR açısından taranması uygun görülmektedir. Bu çalışmadaki prematüre bebeklerde de düşük gestasyonel yaş ve doğum ağırlığının prematüre retinopatisi gelişimi için risk olduğu görülmüştür. Bu seride uygulanan diod lazer tedavisi tüm olgularda etkili sonuç verirken tedaviye bağlı hiçbir olguda ciddi komplikasyon izlenmemiştir.

Tablo 1. Doğum ağırlığına göre prematüre retinopatisi görülme sıklığı

Doğum ağırlığı (gr)	PR (+) (%)	PR (-)(%)	Toplam
<1000	4 (%30,8)	9 (%69,2)	13 (%5,9)
1001-1250	9 (%45,0)	11 (%55,0)	20 (%9,1)
1251-1500	18 (%36,0)	32 (%64,0)	50 (%22,8)
>1500	21 (%15,4)	115 (%84,6)	136 (%62,2)
Toplam	52 (%23,7)	167 (%76,3)	219 (%100)

PR; prematüre retinopatisi

Tablo 2. Gestasyonel yaşa göre prematüre retinopatisi görülme sıklığı

Gestasyon yaşı	PR (+)	PR (-)	Toplam
≤ 28 hafta	11 (%34,4)	21 (%65,6)	32 (%14,7)
29-32 hafta	33 (%28,4)	83 (%71,6)	116 (%52,9)
> 32 hafta	8 (%11,3)	63 (%88,7)	71 (%32,4)
Toplam	52 (%23,7)	167 (%76,3)	219 (%100)

PR; prematüre retinopatisi

KAYNAKLAR:

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol.* 1942; 25(2):203-204.
2. Mc Namara JA, Tasman W. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990;3(3):413-427.
3. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica Suppl* 2002;91(437):26-8.
4. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;125(6):1483-1492.
5. Raghuvveer TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2011;100(2):116-129.
6. Asano MK, Dray PB. Retinopathy of prematurity. *Dis Mon.* 2014;60(6):282-91.
7. Wikstrand MH, Hard AL, Niklasson A, Smith L, Löfqvist C, Hellström A. Maternal and neonatal factors associated with poor early weight gain and later retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2011;100(12):1528-33.
8. Auten RL, Davis JM. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatr Res.* 2009;66(2):121-127.
9. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *JAAPOS* 2000;4(6):343-347.
10. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214(2):131-135.
11. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98(11):1628-640.
12. Early Treatment For Retinopathy Of Cooperative Group.: Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684-1694.
13. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2013;131(1):189-195. 2, 2015
14. Austeng D, Källén KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmström GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009;127(10):1315-19.
15. Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115(5):1289-98.
16. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H, for the EpiBel Study group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol* 2004;88(2):239-42.
17. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics* 2007;119(1):29-36.
18. Özcan E, Yenice Ö, Kazokoğlu H, Bavbek T, Toker E, Özek E. Prematür retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit* 2006;14(2):127-132.
19. Kulaçoğlu DN, Sertöz AD, Ateş O, Baykal O. Prematür retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit* 2005;13(1):33-37.
20. Özbek E, Genel F, Altıhan F, Güngör İ, Malatyalı R, Menteş J, Berk T. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2011; 1(1):7-12.
21. Gültaş E, Kutluk S, Önder F, Arsan S, Kural G. Prematüre Retinopatisi gelişmesinde Etkili Faktörler. *Ret-Vit* 1996;4(3):619-24.
22. Kavurt S, Yücel H, Hekimoğlu E, Baş AY, Demirel N, Türkbay D. Prematüre Retinopatisi gelişen olgularda Risk Faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012;55(3):125-131.
23. Yaman A, Çetin E, Berk AT, Kaynak S. *Ret-Vit* 2004;12(2):122-125.
24. Kavuncuoğlu S, Karaçorlu M, Andaşır Ö, Aras C, Yılmaz Ç, Arslan G, Palabıyık M, Öztürk H. Riskli prematürelde retinopati taraması ve sonuçları. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37(1):10-14.
25. Öner A, Özkırış A, Güneş T, Karaküçük S, Erkilic K, Çetin N. Prematüre retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005;27(3):104-109.
26. Ergenekon E, Turan Ö, Özdek Ş., Hirfanoğlu İ, Bozkaya D, Önal E, Türkyılmaz C, Koç E, Atalay Y. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010;53(1):4-9.
27. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013;382(9909):1445-57.
28. Akman I, Demirel U, Yenice O, Ilerisoy H, Kazokoğlu H, Özek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(5):931-937.

Altı Aylık Bir Çocukta Lumbosakral Herpes Zoster Enfeksiyonu

Lumbosacral Herpes Zoster Infection In A Six-Month-Old Infant

Habip Almiş, İbrahim Hakan Bucak, Mehmet Tekin, Çapan Konca, Mehmet Turgut
Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman Türkiye
Yazışma Adresi:

Yrd. Doç.Dr. Habip Almiş

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

02200 Adıyaman Türkiye

Tlf: 05055724495

e-mail: drhabipalmis@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 10.01.2015

Kabul tarihi / Accepted: 09.04.2015

*58. Milli Pediatri Kongresinde Poster Bildiri olarak sunulmuştur.

Özet

Herpes zoster enfeksiyonu, varisella zoster virüsü tarafından oluşturulan akut vezikülobüllöz bir cilt hastalığıdır. Hastalık ileri yaşlarda ve immün sistemi baskılanmış kişilerde daha sık görülmekle birlikte sağlıklı çocuklarda oldukça nadirdir. On yaşından küçük çocuklarda ise oldukça nadirdir. Bu hastalıkta, tipik tutulum bölgeleri sıklık sırasına göre; torakal, servikal, oftalmik ve lumbosakral bölgelerdir. Herpes zoster enfeksiyonunda döküntü öncesi ilgili dermatom bölgesinde ağrı ortaya çıkar ve ağrı sonrasında döküntü izlenir. Küçük çocuklarda huzursuzluk uyarıcı bir bulgu olabilir.

Bu yazıda 6 aylık bir kız çocuğunda saptanan lumbosakral bölge yerleşimli herpes zoster enfeksiyonu, bu yaş grubunda herpes zoster enfeksiyonunun nadir görülmesi ve huzursuzluk nedeni olabileceğini, tam bir fizik muayene yapılmaması durumunda gözden kaçabileceğini, vurgulamak amacıyla sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Herpes Zoster, Varisella Zoster, Çocuk

Abstract

Herpes zoster is caused by the varicella zoster virus and is an acute vesiculobullous cutaneous infection. Although this disease is commonly seen in adults and immunocompromised individuals, it is uncommon in healthy children and extremely rare in children younger than ten years old. Typical sites of involvement include the thoracic, cervical, ophthalmic, and lumbosacral regions. Herpes zoster is a painful neurocutaneous disease. Before the onset of a skin rash in herpes zoster infections, pain occurs along the dermatomes. Restlessness could be a warning sign of infection in young children.

We report the case of a six-month-old female infant with lumbosacral herpes zoster infection to emphasize the fact that it is rarely diagnosed in this age group. Patients can present with irritability; therefore, a complete physical examination is necessary in all patients with this symptom to prevent missed diagnoses.

Key words: Herpes Zoster, Varicella Zoster, Child

Giriş

Herpes zoster enfeksiyonu; Herpes virüs grubundan varisella zoster virüsü tarafından meydana getirilen vezikülobüllöz bir cilt enfeksiyonu olup dorsal kök ganglionlarını veya kranial sinir ganglionlarını tutar ve orada latent olarak kalır. Ara ara reaktivasyonlar gösterir (1-3). Bu yazıda; 6 aylık herpes zoster enfeksiyonlu bir kız çocuğu olgusu, bu yaşta herpes zoster enfeksiyonunun nadir görülmesi ve hastanın kendisinde, aile bireylerinden herhangi birinde suçiçeği enfeksiyonu geçirme veya temas hikâyesi olmaması nedeniyle sunulmuştur.

Olgu

Altı aylık kız hasta huzursuzluk ve sırtında döküntü yakınması ile hastanemize getirildi. Aralarında akrabalık bağı bulunmayan ebeveynlerin, 1. gebeliğinden yaşayan 1. çocuk olarak, miadında normal yolla 3400 gram doğduğu öğrenildi. Soy geçmişinde özellik saptanmadı. Yakın dönemde hastanın kendisinde ve aile bireylerinde herpes zoster veya suçiçeği geçirme, geçiren birey ile temas etme hikâyesinin olmadığı öğrenildi. Prenatal dönemde annenin suçiçeği veya herpes zoster geçirmediği öğrenildi. Olgunun yapılan fizik muayenesinde; genel durumu iyi, vücut sıcaklığı 36,8 oC, solunum sayısı 27/dakika, nabız 104/dakika, oksijen saturasyonu %95 olarak saptandı. Vücut ağırlığı 6770 g (10–25 p), boyu 65 cm (25–50 p) ve baş çevresi 42 cm (25–50 p) idi. Hastanın cilt muayenesinde lumbosakral bölgede eritemli zeminde grup yapmış vezikülobüllöz lezyonlar izlendi (Resim 1). Hastanın diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar olarak; varisella zoster Ig M pozitif olarak saptandı. Bunun dışında kan sayımı,

karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri normal olarak saptandı. Huzursuzluk yakınmasına yönelik yapılan batın US incelemesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Hastaya oral asiklovir tedavisi, 20 mg/kg/gün dozunda yedi gün süre ile verildi. Tedavi ile lezyonları gerileyen huzursuzluğu geçen hasta immün yetmezlik açısından takibe alındı.

Tartışma

Herpes zoster, bir veya birkaç sinir kökünü tutabilen veziküler ve büllöz döküntü ile karakterize bir cilt hastalığıdır (1,2). Sıklıkla erişkin yaşlarda görülen bu enfeksiyon on yaşından küçük çocuklarda oldukça nadirdir. Herpes zoster varisella zoster enfeksiyonunun bir sekonder enfeksiyonudur (1,3). Hastamız 6 aylık olup kendisi ve çevresinde herhangi bir yakını yakın zamanda suçiçeği veya herpes zoster geçirmemişti. Annede gebelik döneminde herhangi bir hastalık hikâyesi yoktu. Hastamız nedeniyle sorguladığımız aile bireyleri arasında suçiçeği ve/veya herpes zoster temas öyküsü olmamasına karşın bölgemizdeki sıkı akrabalık ilişkileri nedeniyle yakın temaslar daha sık olduğundan hastamızın bulgularının ulaşabildiğimiz literatür verileriyle uyumlu olarak bilinmeyen yakın temasa bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çocukluk çağında daha çok malignite, immün yetmezlik veya immünsupresif ilaç kullanımı durumlarına eşlik eder. Sağlıklı çocuklarda oldukça nadirdir (1-3). Olgumuzda eşlik eden herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır.

Herpes zoster enfeksiyonunda döküntü öncesi ilgili dermatom bölgesinde ağrı ortaya çıkar ve ağrı sonrasında döküntü izlenir. Döküntü ortaya çıktıktan sonrada ağrı devam edebilir (1). Bu yaş grubunda herpes zoster genellikle ağrısız olmasına karşın

olgumuzda huzursuzluk yakınması mevcut olup bu huzursuzluğun ağrıdan mı yoksa kaşıntıdan mı ileri geldiği anlaşılamamıştır.

Herpes zoster enfeksiyonunda tipik tutulum bölgeleri sıklık sırasına göre torasik, servikal, oftalmik ve lumbosakral bölgelerdir (4). Hastamızda lumbosakral tutulum mevcuttu.

Herpes zoster tanısı genellikle klinik bulgularla kolayca konulabilmektedir. Ancak arada kalınan, ayırıcı tanı yapılması gereken hastalarda serolojik testler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri ile tanı kesinleştirilmelidir (5). Hastamızda tanı, klinik bulgular ve varisella zoster Ig M pozitifliği ile konulmuştur.

Herpes zoster ayırıcı tanısında herpes simpleks ve büllöz hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (6). Herpes zoster sağlıklı çocuklarda genellikle 1–3 haftada sekel bırakmadan iyileşir. Destek tedavisi tek başına genellikle yeterli olup antiviral tedavi çoğunlukla gerekmez. Kranial sinir tutulumlu, yaygın ve şiddetli seyir gösteren, immün yetmezlik ve atopik dermatit ile beraber seyreden Herpes zoster olgularında antiviral tedavi önerilmektedir (2,7).

Herpes zoster enfeksiyonu immünsüpresyonu bulunmayan sağlıklı çocuklarda genellikle tedavisiz kendiliğinden iyileşmekle beraber nadiren komplikasyonlar gelişebilir. Herpes zoster enfeksiyonuna bağlı gözlenebilen komplikasyonlar meningoensefalit, konjonktivit,

üveit, Ramsay Hunt sendromu ve pnömonidir (4,8-10). Hastamızda herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Sonuç olarak; huzursuzluk ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda Herpes zoster enfeksiyonu göz önünde bulundurulmalı, çocuk soyularak tam bir fizik muayene yapılmalı ve Herpes zoster enfeksiyonunun her yaş grubunu etkileyebileceği unutulmamalıdır.



Resim 1: Lumbosakral bölgede vezikülobüllöz lezyonlar

KAYNAKLAR

1. Leung A.K, Robson W.L, Leong A.G. Herpes zoster in childhood. *J Pediatr Health Care* 2006;20(5):300-3.
2. Feder H.M Jr, Hoss D.M. Herpes zoster in otherwise healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(5):451-7.
3. Kurlan J.G, Connolly B.L, Lucky A.W. Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varisella zoster virus: four case report and a review of infantile herpes zoster. *Arch Dermatol* 2004;140(10):1268-72.
4. Yalaki Z, Öztürk A, Taşar M.A, Dallar Y. Herpes zoster infections in healthy children. *Çocuk Enf Derg* 2010;4:96-9
5. Sauerbrei A, Eichhorn U, Schacke M, Wutzler P. Laboratory diagnosis of herpes zoster. *J Clin Virol* 1999;14(1):31–36
6. Gross G, Doerr H.W. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society. *J Clinical Virology* 2003;27(3):308-9.
7. Kara A. Acyclovir Indication in Varisella Zoster Virus Infections. *Çocuk EnfDerg* 2007;1:162-6.
8. Petursson G, Helgason S, Gudmundsson S, Sigurdsson J.A. Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(10):905-8.
9. Grote V, von Kries R, Rosenfeld E, Belohradsky B.H, Liese J. Immunocompetent children account for the majority of complications in childhood herpes zoster. *J Infect Dis* 2007;196(10):1455-8.
10. Peña J.A, Pirics M.L, DiCaprio H.S, et al. Varisella reactivation presenting as shingles and aseptic meningitis in an immunocompetent 11-year-old boy. *Clin Pediatr* 2009;48(4):435-7

Bruselloza Bağlı Bir Septik Artrit Olgusu**A Case Of Septic Arthritis Due To Brucellosis**Şehmuz Kaya¹, Şafak Kaya², Habibe Çolak³, Remzi Toprak⁴, Tülün Türközü¹¹Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Ortopedi Kliniği, Van²Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır³Selahaddin Eyyübi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır⁴Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları, Van

Yazışma Adresi

Dr. Şafak Kaya

Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, 21 100 Diyarbakır

e-mail: ksafak76@gmail.com

Tel: 0 505 5395380

Geliş tarihi / Received: 28.11.2014**Kabul tarihi / Accepted:** 26.05.2015**Öz**

Bruselloz Türkiye'nin de dahil olduğu birçok ülkede yaygın zoonotik bir hastalıktır. Vücuttaki birçok organı etkileyebildiği için çok çeşitli semptomlarla kendini gösterebilir. Bu nedenle brusellanın tanısında zorluklar yaşanabilmektedir. Biz burada sadece sol dizde ağrı ve şişlik şikayeti ile ortopedi kliniğine başvuran bruselloza bağlı bir septik artrit vakası sunduk.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, Septik artrit, Sinovyal sıvı**Abstract**

Brucellosis is an endemic zoonotic disease in many countries including Turkey. Brucellosis is characterized by a variety of symptoms because it can affect many organs in the body. For these reasons, the diagnosis can be challenging. Here we presented a case of septic arthritis due to brucellosis who was admitted to orthopaedics clinics with only swelling and pain in the left knee. There were no more complaints.

Key words: Brucellosis, Septic arthritis, Synovial fluid**Giriş**

Bruselloz ülkemizin de içinde yer aldığı birçok ülkede endemik seyreden zoonotik bir hastalıktır. Çoğu gelişmiş ülkelerde kontrol altına alınmış olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sağlık problemidir (1). İnsanlara, kontamine et ve süt ürünlerinin sindirim yoluyla alınması, enfekte hayvan dokuları, kan ve vücut sıvılarının bütünlüğü bozulmuş deri veya

konjonktivaya direkt teması, enfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu ile bulaştığı bilinmektedir. Vücuttaki birçok organı, sistemi etkileyebildiği için kendini çeşitli belirtilerle gösterir. Bu nedenlerle tanısında zorluklar yaşanabilmektedir (2). Bu çalışmada ortopedi kliniğine sadece dizde ağrı ve şişlik şikayetiyle gelen ve başka şikayeti olmayan, brusella aglutinasyon titresi düşük olup alınan sinovyal sıvı kültüründe Brusella melitensis üreyen, tedavide geç

kalinmasına rağmen sekelsiz iyileşen bir septik artrit olgusu sunulmuştur.

Olgu

60 yaşında kadın hasta sol dizde şişlik ve ağrı şikayetiyle ortopedi polikliniğine başvurdu. Şikayetleri yaklaşık 1 aydır olan hasta daha önce doktora başvurmamıştı. Başka bir şikayet tariflemiyordu. Hasta köyden geliyordu ve hayvancılıkla uğraşıyordu. Altta yatan herhangi bir hastalığı yoktu ve ağrı kesiciler aldığını ifade ediyordu. Hastanın yapılan muayenesinde aksiller ateşi 36 0C idi. Ayrıca sol dizde şişlik, palpasyonla hassasiyet ve hareket kısıtlılığı mevcuttu. Laboratuvar değerleri incelendiğinde Hemoglobin 11.9 g/dl, C-reaktif protein 2,99 mg/dl, sedimentasyon 48 mm/saat olarak tespit edildi. Diğer tam kan ve biyokimya değerleri normaldi. İki yönlü diz grafisi normaldi. Brusella aglütinasyonu 1/80 pozitif. Hastanın dizinden ponksiyon yapıldı ve kültüre gönderildi. Alınan ponksiyon materyalinin makroskopik görünümü seröz idi. Ponksiyon materyalinin görünümünün seröz olması, brusella aglütinasyon titresinin düşük olması, başka bir şikayetinin olmaması üzerine hastaya antiinflamatuvar, ağrı kesici ilaç önerilerek aglütinasyon titresini tekrarı ve kültür sonucuyla kontrol önerildi. Hastanın 15 gün sonraki kontrolünde ağrısının azaldığı fakat şişliğinin devam ettiği gözlemlendi. Sinovyal sıvı kültüründe B. melitensis üredi. Brusella aglütinasyonu tekrarının da 1/80 olduğu görüldü. Hastaya doksisisiklin (2x100 mg) ve rifampisin (1x600 mg) tedavisi başlandı. 10 gün sonraki kontrolde şişliğin ve hassasiyetin gerilediği, CRP ve sedimentasyon değerlerinin normale döndüğü gözlemlendi. Tedavisi 3 aya tamamlanan hasta herhangi bir sekel kalmaksızın iyileşti. Tedavi bitiminden 6 ay sonra yapılan kontrolde relaps

gelişmediği görüldü.

Tartışma

Osteoartiküler bruselloz aktif brusellozun en sık görülen formudur. Tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette de görülebilmektedir. Tutulum en sık eklemlerde artrit şeklinde kendini gösterir. Brusella artritinin sıklığının %10 ile %56 arasında değiştiği bildirilmiştir (3, 4). Brusellozda görülen periferik eklem artrit septik veya reaktif olabilir. Steril bir reaktif artrit, sıklıkla gezici ve birden çok eklem tutulumu ile tanınır. Septik ve destrüktif artrit ise daha az görülür ancak brusella artritinin daha şiddetli formudur ve genellikle monoartiküler tutulum şeklindedir. En sık diz lokalizasyonu görülmektedir. (1,3,5,6).

Brusella hastalığının tanısı birçok sistemi etkilemesinden, değişik klinik görünümünden, mikrobiyolojik ve serolojik olarak negatif çıkabilecek sonuçlardan dolayı atlanabilmektedir. Klinik tablosu brusellozla uyumlu kişilerde 1/160 ve üzerindeki tüp aglütinasyon titreleri tanı koydurucu kabul edilmektedir. Tanı için kültür pozitifliği esastır; kan, kemik iliği veya diğer enfekte doku kültürlerinde mikroorganizmanın üretilmesiyle tanı doğrulanır. Bu açıdan eklem aspirasyonu tanı için oldukça değerlidir (7). Bizim hastamızın brusella aglütinasyon titresini 1/80 idi ve 15 gün sonra yapılan kontrolde titrede artış saptanmadı. Tanı, dizden aspire ederek alınan sinovyal sıvıdan B.melitensis' in üremesi sonucu konulabildi. Bu nedenle serolojik yöntemlerle beraber kültür alınması da önemlidir.

Brusellozun tedavisi, kullanılan antibiyotiklerin yan etkileri, nüks ve direnç gelişmesi nedeniyle güçtür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre hastaların tedavisinde doksisisiklin-streptomisin ya da doksisisiklin-rifampisin en sık uygulanan tedavi şeklidir ve ortalama tedavi süresi 6-8 haftadır. Bunun yanı sıra ciddi klinik bulguları olan hastalarda üçlü

antibiyotik kullanılmalı ve daha uzun süre uygulanmalıdır (1). Bizim hastamızda doksisisiklin-rifampisin tedavisi 3 aya tamamlandı ve sekelsiz iyileşme elde edildi.

Sonuç olarak, özellikle endemik bölgede yaşayan

ve izole artriti olan hastalarda bruselloz akla gelmelidir. Ayrıca brucella aglutinasyon testi negatif ya da düşük titrede pozitif olabileceği için sinovyal sıvı kültürü alınması tanı atlanmaması için çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Madkour MM. Madkour's brucellosis. 2nd ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2001
2. Young J.E. Brucella species. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:2669-74
3. Khateeb MI, Araj GF, Majeed SA, Lulu AR. Brucella arthritis: A study of 96 cases in Kuwait. Ann Rheum Dis 1990;49(12):994-8.
4. Gotuzzo E, Alarcón GS, Bocanegra TS, Carrillo C, Guerra JC, Rolando I, Espinoza LR. Articular involvement in human brucellosis: a retrospective analysis of 304 cases. Semin Arthritis Rheum. 1982;12(2):245-55.
5. Tasova Y, Saltoglu N, Sahin G, Aksu HSZ. Osteoarticular involvement of brucellosis in Turkey. Clin Rheumatol 1999;18(3):214-39.
6. Geyik MF, Gur A, Nas K, Cevik R, Sarac J, Dikici B, Ayaz C. Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: A study of 195 cases. Swiss Med Wkly 2002;132(7-8):98-105.
7. Ozan F, Eryuva V, Koyuncu Ş, Bora O A, Avcı M. El bileğinin brucella septik artriti. Ege J Med. 2013;52:61-65.

Perikard kist: Olgu Sunumu**Pericardial Cyst: A Case Report**

Muharrem ÇAKMAK, Mehmet Nail KANDEMİR

Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Diyarbakır.

Yazışma adresi: Dr. Muharrem ÇAKMAK, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Diyarbakır **Tlf:** 05333016897 **Email:** drcakmak@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 31.01.2015

Kabul tarihi / Accepted: 29.04.2015

Özet

Nonneoplastik mediastinal kistler primer mediastinal lezyonların yaklaşık %20'sini oluştururken, bunların %20-30'unu perikardial kistler oluşturur. Genelde konjenital olan bu lezyonlar 4 ve 5'inci dekatta semptomatik hale gelirler. Konjenital perikardial kistler genelde asemptomatik olup rutin akciğer grafilerinde tesadüfen saptanırlar. Genellikle kardiofrenik açıda, özellikle sağ tarafta yerleşirler. Nadiren sol kostofrenik açıda, hilusta, arkus düzeyinde ve üst mediastende görülürler. Diğer lezyonlarla sıklıkla karıştırılan bir hastalıktır. Çalışmamızda, sağ üst kadranda ağrı ve öne eğilmeyle artan nefes darlığı, göğüs ağrısı şikâyetiyle kliniğimize müracaat eden, bilgisayarlı toraks tomografisi ve magnetik rezonans görüntüleme hidatik kist ile diyafragma hernisi ayrımı yapılamayan ve torakotomide perikard kisti olduğu görülen 34 yaşında kadın hastayı sunmayı amaçladık. Perikard kisti göğüs ağrısı olan hastalarda ön tanılarda unutulmaması gereken bir patolojidir.

Anahtar kelimeler: Perikard Kisti, Toraks, Bilgisayarlı Tomografi, Magnetik Rezonans

Abstract

Nonneoplastic mediastinal cysts occupy approximately 20% of primer mediastinal lesions and pericardial cysts account 20-30% of mediastinal cysts. Generally these cysts have congenital origin and become symptomatic in the 4th or 5th decades. Patients with congenital pericardial cysts are usually asymptomatic and cysts are detected incidentally on radiographic examination. They are usually located in right cardiophrenic sinus and less frequently in left costophrenic sinus, hilus and upper mediasten. . Differential diagnosis of pericardial cyst is complicated. We aimed to present 34 years old female patient that referred to our clinic with right upper quadrant pain, dyspnea by leaning and chest pain. Patients was misdiagnosed as hydatic cyst or diaphragmatic hernie by magnetic resonance and computed tomography examination however thorcotomy revealed out pericardial cyst. Pericardial cyst should be taken into consideration in the differential diagnosis of mediastinal lesions.

Key words: Pericardial Cyst, Thorax, Computed Tomography, Magnetic Resonance

Giriş

İlk perikardial kist rezeksiyonu, 1934 yılında Pickhardt tarafından yapılmıştır (1). İlk perikardial kist tanımlaması ise Lillie ve arkadaşları tarafından, kalbi çevreleyen kistik lezyon olarak, 1940 yılında yapılmıştır (2). Lambert, 1940 yılında, perikardial kistin, embriyonik dönemde, lakünalardaki füzyon defektinden kaynaklandığını bildiren ilk yazardır (3). Konjenital orijinli olan bu lezyonlar genelde yetişkinlerde (4-5'inci dekatlarda) görülür. Ağrı, nefes darlığı, kardiyak basıya bağlı semptomlarla ortaya çıkabilir (4). Tanı akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi ve ekokardiyografi ile konur (5). Perikardiyal kistin tedavisi, basit bir aspirasyon şeklinde olabileceği gibi torakotomi ya da video yardımcı torakoskopik cerrahi yöntemiyle de yapılabilir (6).

Çalışmamızda, perikardial kist, bronkojenik kist, hidatik kist, diyafragmatik ya da hiatal herni ayrımı yapılamayan perikardiyal kisti dökümante etmeyi amaçladık.

Olgu

34 yaşında kadın hasta, sağ üst kadranda ağrı ve öne eğilmeyle artan nefes darlığı, göğüs ağrısı şikâyetiyle polikliniğimize müracaat etti. Fizik muayenede, her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor, dinlemekle bilateral akciğer sesleri doğaldı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Laboratuvar tetkikleri normal olan hastanın çekilen posteroanterior akciğer grafisinde, kalbin sağ kenar komşuluğunda, ventrikül ve diyafragma ile sınırları seçilemeyen, düzgün kontürlü opak görünüm mevcuttu. Hastaya çekilen kontrastlı bilgisayarlı toraks tomografisi, sağ kardiyofrenik sinüs lokalizasyonunda düzgün kontürlü 7,5 cm çapında hipodens sıvı (hidatik kist? diyafragma hernisi?),

sağ akciğer alt lobda 7 mm çapında düzgün kontürlü subpevral nodül şeklinde raporlandı (Resim 1). Radyoloji tarafından, lezyonların içeriğinin karakterizasyonu ve sınırlarının daha iyi gösterilmesi için manyetik rezonans görüntüleme tetkiki istendi. Manyetik rezonans görüntüleme tetkiki, sağ kardiyofrenik lokalizasyonda düzgün sınırlı 8,5x4,5 cm boyutta, T1A sekanslarda hipointens, T2A sekanslarda hiperintens, heterojen yapıda kistik görünüm ve bu kistik lezyonun, supradiafragmatik yerleşimli olup karaciğere süperiordan indentasyon (hidatik kist? diyafragma hernisi?) gösterdiği izlenmektedir şeklinde raporlandı (Resim 2).

Hastaya sağ posterolateral torakotomi yapıldı. Lezyonun perikard ile bağlantılı olduğu görüldü. Kist eksize edildi (Resim 3, 4). Patoloji sonucu perikardial kist olarak raporlandı.

Tartışma

Perikardial kistler, nadir görülen anomalilerdir. İnsidansı yüz binde birdir (7). Çoğunlukla yetişkin popülasyonda ve genellikle sağ anterior kardiyofrenik açıda görülen mediastinal kitlelerdir (8).

Bu kistler açık renkte, seröz sıvıyla dolu lezyonlardır. Malign değişim göstermezler, eğer lezyonda, zaman içinde radyolojik değişim gözlenir ya da semptomlara neden olursa rezekte edilirler (9). Bizim hastamızdaki lezyon, yaygın damar ağına sahip, içi sıvı ile dolu ve semptomatik bir lezyondur.

Perikardiyal kistlerin etiyojileri tam olarak belli değildir ama perikardiyumla ilişkili mezenkimal lakünalardaki füzyon defektinden kaynaklandığına inanılır. Bu kistler tek sıralı mezenkimal hücrelerden oluşan uniloküler, pürüssüz bir duvara sahiptirler ve çeşitli kalınlıklarda fibröz dokularla çevrelenmişlerdir (3).

Semptomlar, son derece nadirdir. Fakat büyük kistlerde, göğüs ağrısı, kardiyak tamponand ve

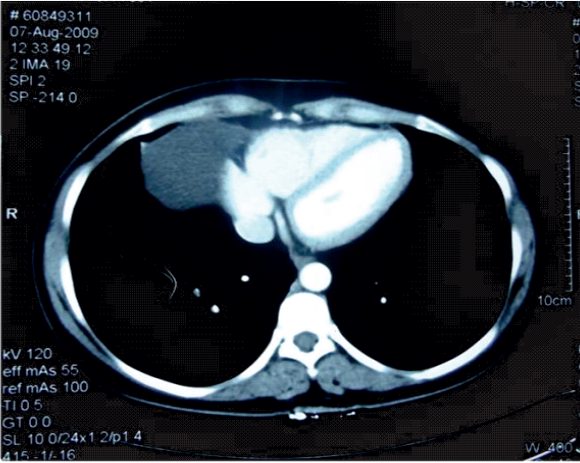
dispnenin olduğu bildirilmiştir (10, 11, 12). Ayrıca kist içine kanama, kist rüptürü, kalbe baskı sonucunda hemodinamik değişiklikler, bronş basıncı, ventrikül duvarında erezyon gibi perikardiyal kiste bağlı komplikasyonlarda bildirilmiştir (13,14, 15). Olgumuzda sağ üst kadranda ağrı, nefes darlığı, göğüs ağrısı mevcuttu. Herhangi bir komplikasyon yoktu.

Tanı, genelde tesadüfen konur. Lateral akciğer grafisinde, göz yaşı damlası görünümü karakteristiktir. Toraks tomografisi ile kiste ait özellikler daha rahat tanınır. Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle atipik lokalizasyonlu

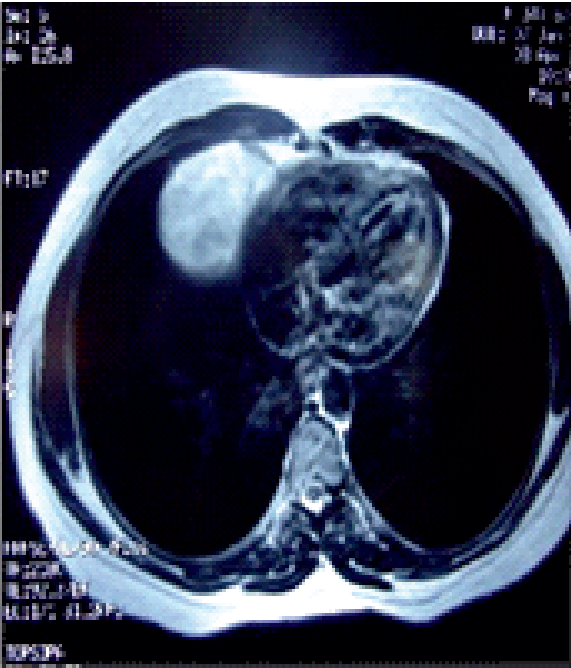
perikardial kistlerde, kistin tanı ve takibinde seçilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Ekokardiyografi ile kalp ve kist arasındaki sitrüktürler görülebilir (16).

Tedavide, perkütan aspirasyon semptomatik lezyonlar için düşünülebilir. Tanısı tam olarak konulamayan, semptomatik kistlerde posterolateral torakotomi ya da video yardımlı torakoskopik cerrahi, diğer tedavi yöntemleridir (11).

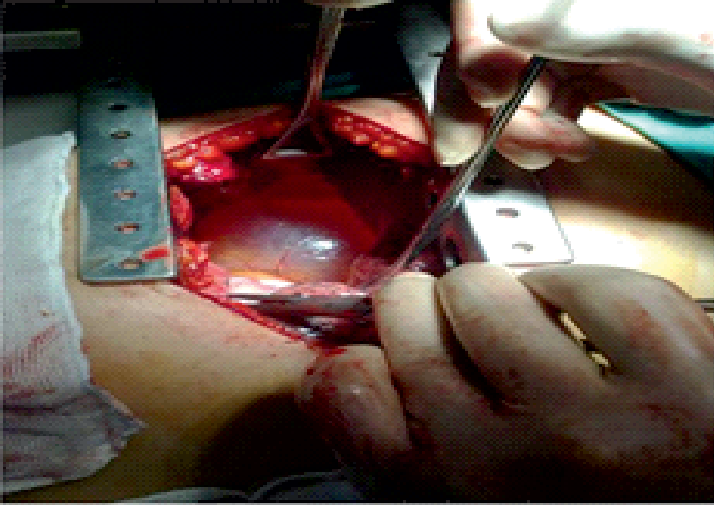
Sonuç olarak, perikardiyal kist, nadir görülmesine rağmen, göz önünde bulundurulması gereken, mediastinal bir lezyondur.



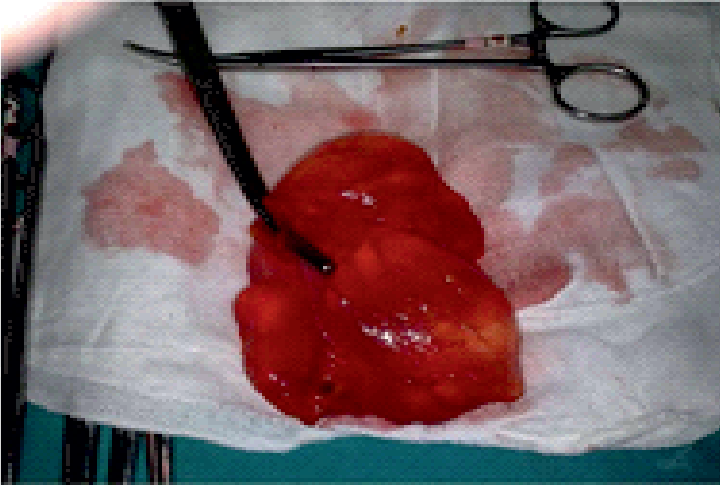
Resim 1: Sağ kardiyofrenik sinüs lokalizasyonunda düzgün kontürlü 7,5 cm çapında hipodens lezyon (hidatik kist? Diyafragma hernisi?), sağ akciğer alt lobda 7 mm çapında düzgün kontürlü subpevral nodül.



Resim 2: Sağ kardiyofrenik lokalizasyonda düzgün sınırlı 8,5x4,5 cm boyutta, T1A sekanslarda hipointens, T2A sekanslarda hiperintens heterojen içyapıda kistik görünüm izlenmektedir. Kist supradiafragmatik yerleşimli olup karaciğere süperiordan indentasyon (Hidatik kist? Diyafragma hernisi?) göstermektedir.



Resim 3: Lezyonun sağ posterolateral torakotomi ile eksplorasyonu



Resim 4: Eksize edilmiş perikard kisti

Kaynaklar

1. Pickhardt QC. Pleurodiaphragmatic cyst. *Ann Surg* 99:814, 1934.
2. Lillie WI, McDonald JR, Clagett OT. Pericardial celomic cysts and pericardial diverticula. A concept of etiology and report. *J Thorac Surg* 1950;20(3):494-504.
3. Lambert AVS. Etiology of thin-walled thoracic cysts. *J Thorac Surg* 10:1, 1940.
4. Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR. Primary mediastinal tumors Part II. Tumors of the Middle and Posterior Mediastinum. *Chest* 1997;112(5):1344-57.
5. Unverferth DV, Wooley CF. The differential diagnosis of paracardiac lesions: pericardial cysts. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1979;5(1):31-40.
6. Okubo K, Chino M, Fuse J. Life-saving needle aspiration of a cardiac-compressing pericardial cyst. *Am J Cardiol* 2000;85(4):521.
7. Le Roux B. Pericardial coelomic cysts. *Thorax* 1959;14:27-34.
8. Feigin D. Pericardial cysts. A radiologic-pathologic correlation and review. *Radiology* 1977;125(1):15-20.
9. Brown K, Aberle DR, Batra P, Steckel RJ. Current use of imaging in the evaluation of primary mediastinal masses. *Chest* 1990;98(2):466-73.
10. McLeod A, Dewhurst N. An unusual cause of chest pain. *Scott Med J* 2002;47(1):38-9.
11. Okubo K, Chino M, Fuse J, et al. Life-saving needle aspiration of a cardiac-compressing pericardial cyst. *Am J Cardiol* 2000;85(4):521.
12. Satur C, Hsin M, Dussek J. Giant pericardial cysts. *Ann Thorac Surg* 1996;61(1):208-10.
13. Borges AC, Gellert K, Dietel M. Acute right-sided heart failure due to hemorrhage into a pericardial cyst. *Ann Thorac Surg* 1997;63(3):845-847.
14. Klatte EC, Yüne HY. Diagnosis and treatment of pericardial cysts. *Radiology* 1972; 104(3):541-544.
15. Chopra PS, Duke DJ, Pellett JR, Rahko PS. Pericardial cyst with partial erosion of the right ventricular wall. *Ann Thorac Surg* 1991;51(5):840-842.
16. Vinec P, Stover B, Sigmund G. MR imaging of the pericardial cyst. *J Magn Reson Imaging* 1992;2(5):593-596.

Minör Tükürük Bezi Pleomorfik Adenomu: Olgu Sunumu**Minor Salivary Gland Pleomorphic Adenoma: A Case Report**

Dr. Oğuz Oğuzhan¹, Dr. Selman Sarıca², Dr. Yusuf Yıldırım³, Dr. Mücahit Altınışik², Dr. İlhami Yıldırım,
Dr. M. Akif Kılıç²

¹Siverek Devlet Hastanesi, KBB Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

²Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³Kahramanmaraş Şehir Devlet Hastanesi, KBB Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Adana, Türkiye

Yazışma adresi: Dr. Oğuz Oğuzhan, Siverek Devlet Hastanesi, KBB Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye,
Tel: 0 (414) 552 12 46, E-mail: oguz_oguz_han@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.02.2015

Kabul tarihi / Accepted: 04.04.2015

Öz

Minör tükürük bezleri, en sık oral kavite ve solunum yolu mukozasında daha az sıklıkta paranasal sinüsler, farenks, larenks, trakea ve bronşlarda bulunmaktadır. Pleomorfik adenomlar tükürük bezinin en sık görülen benign tümörüdür. Minör tükürük bezi pleomorfik adenomu en sık damak yerleşimlidir. Pleomorfik adenomlar iyi sınırlı, kapsüllü, soliter lezyonlardır. Her yaşta görülebilmelerine rağmen en sık orta-ileri yaşlarda karşımıza çıkarlar. Bu olguda genç yetişkin erkekte yumuşak damak yerleşimli pleomorfik adenomun tanı ve tedavisi anlatılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Pleomorfik adenom, Yumuşak damak, Tükürük bezi

Abstract

Minor salivary glands located in oral cavity and respiratory tract mucosa most commonly and less frequently in paranasal sinuses, pharynx, larynx, trachea, and bronchi. Pleomorphic adenomas are the most common benign tumor of the salivary glands. Minor salivary gland pleomorphic adenoma most commonly seen in palate. Pleomorphic adenomas are well-circumscribed, encapsulated, solitary lesions. They can encountered in middle-older ages eventhough occur at any age. In this case we represent diagnosis and the treatment of palatum molle located pleomorphic adenoma in a young adult male.

Key words: Pleomorphic adenoma, Palatum molle, Salivary gland

Giriş

Minör tükürük bezleri, en sık oral kavite ve solunum yolu mukozasında daha az sıklıkta paranasal sinüsler, farenks, larenks, trakea ve bronşlarda ve diğer üst solunum yolu bölümlerinde bulunmaktadır. Oral kavite

içerisinde en yoğun yerleşim yerleri sert ve yumuşak damaktır (1,2).

Minör ve majör tükürük bezi pleomorfik adenomları tükürük bezinin en sık görülen benign tümörüdür. Minör tükürük bezi pleomorfik adenomu en sık görülen intraoral yerleşimleri sıklık sırasına göre

palatinal, üst ve alt dudak, bukkal mukoza, gingiva ve diğer bölgeler olarak devam eder (3). Pleomorfik adenomlar iyi sınırlı, kapsüllü, soliter lezyonlardır ve yaklaşık %3 malign dejenerasyon gösterirler. Her yaşta olabildiği gibi sıklıkla hayatın 4-6. dekatında ortaya çıkarlar (4). İntraoral yerleşimli pleomorfik adenomlar erken semptom verdiklerinden çoğunlukla büyük boyutlara ulaşmadan tedavi edilmektedirler (5).

Bu olguda ağız içi kitle şikayeti ile başvuran 32 yaşındaki erkek hastanın yumuşak damakta minör tükürük bezi pleomorfik adenom tanısı ve tedavisi anlatılmaktadır.

Olgu Sunumu

32 yaşında erkek hasta. Hasta dış merkezde ÜSYE şikayeti ile yapılan muayenesinde fark edilen damakta kitle nedeni ile kliniğimize yönlendirilmiş. Yapılan oral muayenesinde orofarenks hijyeni bozuk, yumuşak damak sol tarafında lokalize, önde sert damak arkada sol tonsil üst kutupuna kadar uzanan yaklaşık 2*2 cm boyutlarında ağrısız kitle.(Resim-1) Hastanın diğer kulak burun boğaz muayenesi normaldi ve öz geçmişinde 15 yıl/gün paket sigara kullanma öyküsü bulunmaktaydı.

Hastadan kontrastlı boyun MR sonucu sol tonsil loju süperiorunda ve sert damak posteroinferior komşuluğunda lobüle sınırlı 27*21*18 mm boyutunda T1-2A kesitlerde izointens, gadolinum sonrası kontrastlanan solid yapıda kitle izlendi.(Resim-2) Kitleden alınan İİAB sonucu pleomorfik adenom geldi.

Hastaya genel anestezi altında Trendelenburg pozisyonunda kitle üzerindeki mukozaya horizontal insizyon yapılarak kitleye ulaşıldı ve kitle kapsülü ile beraber çevre dokulardan diseke edilerek çıkarıldı.(Resim-3) Hastanın postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyonu olmadı.

Patoloji sonucu pleomorfik adenom olarak bildirildi. Hastaya sigara alışkanlığının bırakılması tavsiye edildi. 1 yıllık takip döneminde nüks gözlenmedi.

Tartışma

Tükürük bezi tümörleri tüm baş boyun neoplazmalarının %2-6 sini oluşturmaktadır. Bu neoplazmaların büyük çoğunluğu majör tükürük bezlerinden meydana gelip, minör tükürük bezinden orjin alan tümörler %25 inden daha azını oluşturmaktadır (6).

Pleomorfik adenom tüm tükürük bezi tümörlerinin en sık görülenidir ve majör tükürük bezlerinden en sık parotiste izlenir. Minör tükürük bezi pleomorfik adenomun görülme yeri sıklık sırasına göre damak, üst ve alt dudak, bukkal mukoza, gingiva ve diğer bölgeler olarak devam eder (7,8). Pleomorfik adenom genellikle hayatın 4. – 6. dekatlarında görülmekte olup literatürde yaşamın çok erken safhalarında da görüldüğü bildirilmiştir (4). Bizim olgumuzda hasta 32 yaşında ve kitle önde sert damak, arkada sol tonsil üst kuptu ile komşu ve yumuşak damağın sol tarafını doldurmaktaydı.

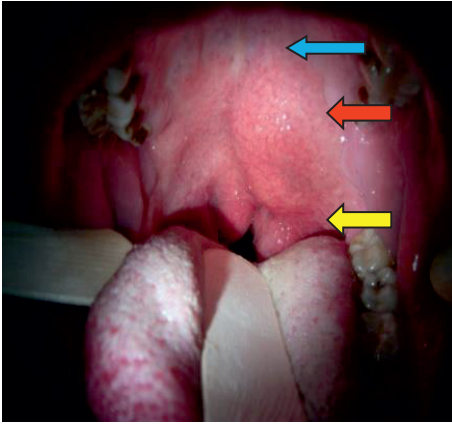
Pleomorfik adenom iyi sınırlı, kapsüllü, soliter mikst bir tümör olup yapısında epitelyal ve mezodermal elemanları da içermektedir. Yaklaşık % 3 malign dejenerasyon göstermektedir. Tümörün ince kapsülü olup psödopod adı verilen uzantıları bulunmaktadır. Psödopod postoperatif rekürrensten sorumludur (4,7,8). Ağız içi yerleşimli pleomorfik adenomlar submukozal olması, ağrısız, mobil, çok yavaş büyümesi ve büyük boyutlara varmaması gibi özelliklerinden dolayı hastaların bir kliniğe başvurmakta gecikmelerine neden olabilmektedir (7,8). Bizim olgumuz yumuşak damaktaki kitle kulak burun boğaz hekimi tarafından muayene sırasında fark edilerek Sütçü İmam Üniversitesi KBB Kliniğine yönlendirilmiş.

Pleomorfik adenomda tanısı İİAB ile konur ve

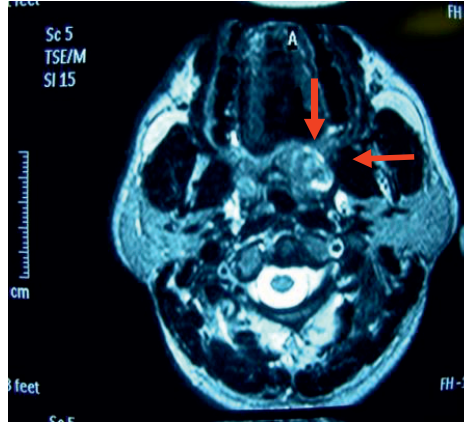
radyolojik değerlendirmede kitlenin uzanımı, derinliği, boyutu ve yerleşimi hakkında bilgi vermektedir. MRG ile kitlenin çevredeki yumuşak dokularla ilişkisi daha iyi değerlendirilirken, BT ile kemik yapılarla olan ilişkisi daha iyi değerlendirilebilmektedir (8,9). Bizim olgumuzda İİAB yapılarak pleomorfik adenom tanısı konuldu ve kontrastlı boyun MR çekilerek kitlenin çevre yumuşak dokular ile olan ilişkisi değerlendirildi. Pleomorfik adenom tedavisi total cerrahi eksizyondur. Tümörün palatal kemik tutulumu mevcutsa tutulan periosteum veya palatal kemik ile beraber geniş eksizyon planlanmalıdır (9).

Bizim olgumuzda damaktaki pleomorfik adenomun kemik tutulumu bulunmamakta olup kitle üzerinden insizyon ile kapsül bütünlüğü korunarak kitle eksize edildi. Postoperatif süreçte komplikasyon gelişmedi. Hastanın yapılan 1 yıllık takiplerinde rekürrens izlenmedi.

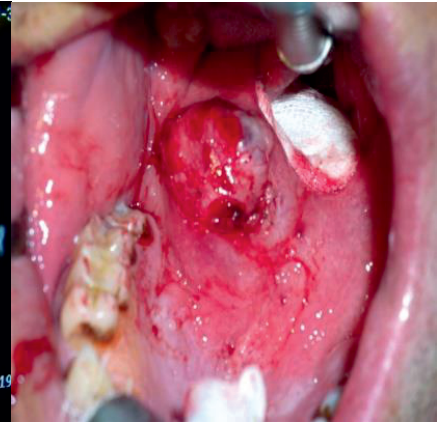
Pleomorfik adenomlar ağrısız olması, yavaş büyümesi nedeni ile ağız içi muayenelerde gözden kaçarak ileri boyutlarda karşılaşılabilmektedir. Bu nedenle ağız içinde kitle nedeni ile başvuran veya muayene sırasında rastlantısal olarak fark edilen kitlelerde minör tükürük bezi tümörleri ayırıcı tanıda düşünülmelidir.



Resim 1. Pleomorfik adenomun ağız içi görüntüsü. Kırmızı ok: kitle, Sarı ok: sol tonsil, Mavi ok: Sert damak



Resim 2. Pleomorfik adenom kontrastlı boyun MR görüntüsü. Kırmızı oklar kitleyi göstermektedir.



Resim 3. Pleomorfik adenomun İntraoperatif görüntüsü

Kaynaklar

- 1.Pothula, Vijay B, Mathews, John, Kent, S E. Pleomorphic adenoma of the tonsil. Australian Journal of Oto-Laryngology, May 2003.
- 2.Ü. Gök, Ş. Yalçın, İ. Kaygusuz, E. Keleş, T. Çetinkaya, HC. Alpay. Tükürük Bezi Kitleleri: 112 Olgunun Analizi. Türk ORL Arşivi, 2001; 39(2): 104-108.
- 3.Clauser L, Mandrioli S, Dallera V, Pleomorphic adenoma of palate, J Craniofac Surg 2004;6:1026-9

- 4.CUMMINGS C.W.: otolaryngology, Head and Neck Surgery; Missouri, Mosby-Year Book, Inc; VI. II;1092-42; 1993.
- 5.Gökçeer T, Toros SZ, Akkaynak Ç, Noshari HK, Zorlu A. A Case of Giant Pleomorphic Adenoma on Palate. KBB ve BBC Dergisi, 12 (2): 85-88, 2004.
6. Wal JE van der, Snow GB. Histological reclassification of 101 intraoral salivary gland tumors, J Clin Pathol 1992;45: 834-5

- 7.Lomeo P, Finneman J. Pleomorphic adenoma of the soft palate. Otolaryngol Head Neck Surg 125: 122, 2001;
- 8.Yıldırım İ, Okur E, Kanber Y, Çoban YK. Alıslımmamıs büyüklükte damak pleomorfik adenomu. Kulak Burun Bogaz İhtis Derg 11(2):52-55, 2003.
- 9.Austin JR, Crockett DM. Pleomorphic adenoma of the palate in a child. Head Neck 14(1): 58-61, 1992.

Kaynaklar

- 1- Michaeli J, Mogle S, Perlberg S, Heiman S, Caine M. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1984;131(2):203-8.
- 2- Pontin AR, Barnes RD, Joffe J, Kahn D. Emphysematous pyelonephritis in diabetic patients. *Br J Urol* 1995;75(1):71-4.
- 3- Kelly HA. Pneumaturia MCWG. *JAMA* 1898;31:375-81.
- 4- Mohsin N, Budruddin M, Lala S, Al-Taie S. Emphysematous pyelonephritis: a case report series of four patients with review of literature. *Ren Fail* 2009;31(7):597-601.
- 5- Tienza A, Hevia M, Merino I, Velis JM, Algarrá R, Pascual JJ, et al. Case of emphysematous pyelonephritis in kidney allograft: Conservative treatment. *Can Urol Assoc J* 2014;8(3-4):256-9.
- 6- Nasr AA, Kishk AG, Sadek EM, Parayil SM. A case report of emphysematous pyelonephritis as a first presentation of diabetes mellitus. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15(12):e10384
- 7- Demirtaş A, Sofikerim M, Caniklioğlu M, Şahin N, Erşekerçi E, Ekmekcioğlu O et al. Abscess Drainage by a Retroperitoneoscopic Technique in Emphysematous Pyelonephritis Treatment. *Erciyes Med J* 2012;34(3):148-50.
- 8- Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med* 2000;160(6):797-805.
- 9- Rodriguez-de-Velasquez A, Yoder IC, Velasquez PA, Papanicolaou N. Imaging the effects of diabetes in the genitourinary system. *Radiographics* 1995;15(5):1051.
- 10- Tang HJ, Li CM, Yen MY, Chen YS, Wann SR, Lin HH et al. Clinical characteristics of emphysematous pyelonephritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34(2):125-30.
- 11- Chan P-H, Kho VK-S, Lai S-K, Yang C-H, Chang H-C, Chiu B et al. Treatment of Emphysematous Pyelonephritis with Broad-spectrum Antibacterials and Percutaneous Renal Drainage: An Analysis of 10 Patients. *J Chin Med Assoc* 2005;68(1):29-32.
- 12- Falagas ME, Alexiou VG, Giannopoulou KP, Siempos II. Risk factors for mortality in patients with emphysematous pyelonephritis: a meta-analysis. *J Urol* 2007;178(3):880-5.
- 13- Lim SK, Park I. Bilateral emphysematous pyelonephritis. *Korean J Intern Med* 2012;27(3):366.
- 14- Arsene C, Saste A, Arul S, Mestrovich J, Kammo R, Elbashir M et al. A case series of emphysematous pyelonephritis. *Case Rep Med* 2014;2014:587926.

Ebegümeçi: Çocukluk yaş grubunda ilk kez belirlenen üst gastrointestinal sistem kanaması nedeni olabilir mi?

Common Mallow: Can it be the first time determined cause of upper gastrointestinal bleeding in childhood?

İbrahim Hakan Bucak¹, Habip Almış¹, Velat Çelik², Hasan Ögünç Apaydın³, Mehmet Turgut⁴

¹Yrd Doç Dr, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

²Uzm Dr, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

³Yrd Doç Dr, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi ABD

⁴Prof Dr, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Yazışma adresi: İbrahim Hakan BUCAK, Altınşehir Mah. 30143 Sk. AYG sitesi A-Blok Kat:4 No:9 PK: 02200 Merkez/ADİYAMAN, 05072372752, E-mail: ihbucak@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 10.02.2015

Kabul tarihi / Accepted: 07.04.2015

***Bu olgu sunumu 58. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 22-26 Ekim 2014 Belek/Antalaya'da poster bildirisi olarak sunulmuştur.**

Özet

Üst gastrointestinal sistem kanaması çocukluk çağında nadir görülen bir durumdur. Birçok durum ve hastalık üst gastrointestinal sistem kanamasına neden olabilmektedir. Türkiye'de ebegümeçi bitkisi (*Malva sylvestris*) halk arasında çeşitli nedenlerle sıkça tüketilen bir bitkidir. Malvaceae ailesi insanlar arasında güvenli olarak kabul edilmektedir. Ebegümeçi bitkisine bağlı üst gastrointestinal sistem kanaması henüz literatürde bildirilmemiştir. Beş yaşında erkek hasta, hastanemiz acil servisimize hematemez nedeniyle başvurdu. Olgu üst gastrointestinal sistem kanaması tanısı ile servisimizde takibe alındı. Hastaneye başvuru öncesinde ebegümeçi (*Malva sylvestris*) bitkisinin annesi tarafından kaynatılarak hastaya içirildiği öğrenildi. Servisimizde takibi sırasında ve poliklinik kontrolünde üst gastrointestinal sistem kanamasını açıklayacak altta yatan herhangi bir hastalık tespit edilemedi. Ebegümeçi (*Malva sylvestris*) bitkisine bağlı üst gastrointestinal sistem kanaması olduğu düşünüldü. Ebegümeçi (*Malva sylvestris*) bitkisi ile ilgili daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Halk arasında sıkça kullanılan bitkisel ürünlerin çocuklar üzerindeki etkileri önceden bilinmemektedir. Bu nedenle daha dikkatli olunmalı ve halkın bilinçlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ebe gümeçi; üst gastrointestinal sistem kanaması; çocukluk çağı.

Abstract

Upper gastrointestinal bleeding is a rare situation in childhood. Many conditions and diseases can cause upper gastrointestinal bleeding. In Turkey, *Malva sylvestris* (common mallow) is popularly consumed among the people for various reasons. Malvaceae family is generally considered to be safe for use. Upper gastrointestinal bleeding connected to the *Malva Sylvestris* (Common mallow) have not been reported in literature yet. Five years old male patient was admitted to our hospital emergency department with

hematemesis. Situation was diagnosed as upper gastrointestinal bleeding and patient was hospitalized. During his stay in our clinic, we found no other underlying reasons that could cause upper gastrointestinal bleeding in a child except his story of drinking common mallow tea prepared by his mother. Common mallow should be extensively researched for its effects and side effects. Commonly used herbal infusions among folks might yield unexpected results on children. For this reason, caution and awareness should be raised among folks for use of herbal infusions in children.

Key words: Common mallow; upper gastrointestinal bleeding; childhood.

Giriş

Üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması anatomik olarak Trietz ligamentinin üzerinde herhangi bir odaktan kaynaklanan, klinikte hematemez, kahve telvesi gibi kusma, melena, nadir olarak hematomatokezya ile karşımıza çıkan kanamalardır (1). GİS kanamalarının yaklaşık %20'si üst GİS kanamalarıdır (2). Üst GİS kanamalarının %80'i kendiliğindendurmakta fakat klinik olarak ebeveynlerinde ve sağlık çalışanlarında anksiyete oluşturmaktadır (3,4). Çocukluk çağında kusma, özofajit, gastrit, duodenit, gastro-ösefageal varisler, asetil salisilik asit, non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, yabancı cisimlere bağlı üst GİS kanaması görülebilmektedir (1). Ebegümece bitkisi (*Malva Sylvestris*); eski çağlardan günümüze hem ilaç hem de yiyecek olarak kullanılmış, kırsal kesimde yaşayanların daha fazla tükettiği bir bitkidir (5,6). Avrupa, kuzey Afrika ve Asya'da doğada yaygın olarak bulunmaktadır (6). Anti-oksidan, anti-inflamatuvar, anti-kanser, anti-ülserojenik etkileri bilinmektedir (6,7). Halk arasında bitkisel ilaçların, çayların, lokal kullanılan krem benzeri ürünlerin kulaktan kulağa yayılan ünleri bilinmektedir. Ebegümece bitkisi ile ilgili ise "Milenyumun bitkisel ilacı" olduğu ile ilgili yayınlar görsel ve yazılı medyada sıkça yer almaktadır.

Bu olgu sunumunda; literatürde daha önce bildirilmemiş, ebegümece bitkisine bağlı üst GİS kanaması olduğunu düşündüğümüz, beş yaşında erkek hastanın klinik bilgilerinin paylaşılması amaçlandı.

Olgu Sunumu

Beş yaşında erkek hasta çocuk acil servisimize kanlı kusma şikayeti ile başvurdu. Kusmanın hastaneye başvurmadan iki saat önce meydana geldiği ve taze kan da içerdiği aile tarafından belirtildi. Herhangi bir ilaç kullanımı (ibuprofen, parasetamol, asetil-salisilik asit gibi) ve travma öyküsü yoktu. Olgunun özgeçmişinde herhangi bir hastalığı yoktu. Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, kalp ve akciğer sesleri doğaldı. Olgunun ağırlığı 17,5 kg (25-50p), boyu 107 cm (25p), vücut ısısı 37 °C, kalp tepe atım hızı 100/dk ve tansiyonu 95/50 mmHg idi. Karın muayenesi normal idi. Orofarenksi hiperemikti, olgu sünnetsizdi ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Ortostatik hipotansiyon yoktu. Ağızdan beslenmesi kesildi, nazogastrik sonda (NGS) takıldı. Mide lavajı yapıldı herhangi bir kanama bulgusu görülmedi. Rutin kan tetkikleri yapıldı (Tablo 1). Olgunun beyaz küre sayısı ile C-reaktif protein yüksekliği mevcuttu. Protrombin zamanı (PT) ve international normalization ratio (INR) parametreleri normal sınırın üzerinde idi. Bu sonuç sonrasında aile tekrar sorgulandı ve annesi tarafından bugün "ebegümece" bitkisinin kaynatılarak hastaya içirildiği öğrenildi.

Olgu kliniğimizde üst GİS kanaması tanısı ile yatırıldı. Tedavisi intravenöz; sefuroksim 100 mg/kg/gün, ranitidine 3mg/kg/gün ve K vitamini 3 mg tek doz olarak düzenlendi. K vitamini uygulandıktan 6 saat sonra bakılan koagülasyon parametrelerinde düzelme olmayan olgunun gaitada gizli kan tetkiki pozitif idi. Olgunun klinik takibinde hipotansiyonu (80/40 mmHg) ve taşikardisi (kalp tepe atımı 155/dakika) oldu. İki defa melenası oldu. Tedavisine taze donmuş plazma (TDP) eklendi. TDP tedavisi sonrası 12. saatte sonra bakılan koagülasyon parametreleri normale döndü. NGS'den kanama kontrolü yapıldıktan sonra beslenmeye başlandı. Kalp tepe atım hızı ve tansiyon takipleri yaşına göre normale döndü. Melenası olmadı ve gaita rengi normaldi. Hastanemiz bünyesinde çocuk gastroenteroloji uzmanı bulunmaması nedeniyle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılamadı. Genel durumu iyi olan olgu yatışının beşinci gününde poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Olgunun 55 gün sonra poliklinik kontrolüne geldiği belirlendi. Poliklinik kontrolünde yapılan rutin tetiklerinde herhangi bir anormalliğe rastlanmadı. Olgu sorunsuz takip edilmektedir.

Tartışma

Üst GİS kanamaları treitz ligamentinin üstünde bir bölgeden kaynaklanan kanamalardır (1). Üst GİS kanamalarında etioloji de coğrafi dağılım, alta yatan herhangi bir hastalık, kullanılan ilaçlar gibi birçok etken rol oynamaktadır (1,3,4). NSAİ ilaçlar çocukluk yaş grubunda sıkça kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların başında günümüzde ibuprofen eski yıllarda ise asetil-salisilik asit gelmektedir. NSAİ ilaçlar siklooksijenaz enziminin aktivitesini azaltarak prostogladinlerin

(PG) sentezini engellemektedir (8). Etkilenen major prostoglandin; PG_s (özellikle PGE₂ ve PGI₂) olarak bildirilmektedir. PG_s gastrointestinal sistemde mukozal korunma ve tamir için en önemli rolü üstlenmektedir. PG_s sentezinin azalması ile birlikte gastrik asit ve safra gibi iritanlara karşı mukozal korunma zayıflamakta ve gastrointestinal kanama meydana gelmektedir (8). Ebegümece bitkisinin kimyasal yapısında; antosiyanin (renk pigmenti), malvidin 3-5 diglikozit, niasin ve folik asit olduğu bildirilmiştir (9). Ebegümece bitkisinin lokal anti-inflamatuvar etkisini araştıran bir çalışmada; kontrol grubuna ve klorheksidin ile karşılaştırıldığında ebe gümece bitkisinin oral mukoza iyileşmesinde anlamlı bir farkı olmadığı gösterilmiştir (10). Pırbalouti ve ark'nın yaptıkları çalışmada diyabetik ratlarda (alloksanla indüklenen) yara iyileşmesinin, ebe gümece bitkisinden elde edilmiş sıvı ile tedavisinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu bildirilmiştir (9). Mekanizması oldukça iyi bilinen NSAİ ilaçlara bağlı GİS kanamalarına rağmen karşı ebe gümece bitkisi ile ilgili literatürde bildirilmiş üst GİS kanaması olgusu bulunmamaktadır.

Protrombin (PT) zamanı ve international normalization ratio (INR) değerlerinde uzamanın tespit edilmesi (Tablo 1) ayırıcı tanıda alta yatabilecek bir koagülasyon bozukluğunu işaret ediyordu. Sadece PT'yi uzatan durum faktör VII eksikliği olabileceği düşünülmese rağmen faktör düzeyi ölçümü yapılamadı Hastanın tedavisinin başında uygulanan K vitamini sonrası sonuçlar normale dönmedi. Karaciğer işlevini gösteren diğer tahliller normaldi. Alta yatan metabolik hastalık düşündürülen öykü ve fizik muayene bulgusu ise yok idi. Taze donmuş plazma (TDP) tedavisi sonrası koagülasyon parametreleri normale döndü.

Hastamızın öyküsünde ebegümececinin kaynatılarak içirilmesi dışında herhangi bir neden belirlenemedi. TDP tedavisi uygulanması koagülasyon bozukluklarının tanısının ertelenmesine neden oldu. Üst GIS kanaması bulgusu olmayan hasta taburcu edildi. On gün sonra poliklinik kontrolünde yapılan rutin kan tetkikleri tamamen normal idi. Herhangi bir koagülasyon bozukluğu yok idi.

Topikal ve sistemik anti-inflamatuvar etkileri araştırılan ebegümece ile ilgili koagülasyon kaskadını bozan bir alt birime sahip olup olmadığının araştırılması gerekmektedir. Halk arasında popüler olan geleneksel uygulamaların her zaman iyi sonuçlar vermeyebileceği unutulmamalıdır. Geleneksel ilaç ve uygulamalar konusunda halkın bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Tablo 1: Olgunun tüm laboratuvar sonuçları.

	Hastaneye başvuru sırasında	K vitamini yapıldıktan 6 saat sonra	Taze donmuş plazma verildikten sonra	Poliklinik kontrolü
WBC (K/uL)	24.6	13.5	12.1	8.7
RBC (M/uL)	4.43	3.97	4	4.5
HGB (g/dl)	10,5	7,5	8,1	11.1
HCT (%)	30.8	20.1	27.8	33,5
MCV (fl)	84.2	85.8	86.7	85.8
PLT (K/ul)	291000	256000	266000	312000
Glukoz (mg/dl)	108	98	79	82
Na (mmol/L)	137	141	139	140
K(mmol/L)	4	4.3	3.9	4.5
Cl(mmol/L)	102			99
Üre (mg/dl)	27.9			21
Kreatin	0,3			0.25
ALT (U/L)	12	14	13	9
AST (U/L)	26	24	22	24
Total Bilirubin (mg/dl)	0.6	0,4	0.5	0.3
CRP (mg/dl)	7.93	5.84		0.07
PT (sn)	17.3	17.1	14.3	14.6
INR (0,8-1,2)	1.39	1.37	1.1	1.13
aPTT (sn)	31.5	28.2	27.7	33.3

ALT: Alanin aminotransferaz, **aPTT:** aktive parsiyel tromboplastin zamanı, **AST:** Aspartat amino transferaz,

CRP: C-Reaktif protein, **Hct:** Hematokrit, **Hgb:** Hemogloblin, **INR:** İnternational normalization ratio, **MCV:**

Ortalama eritrosit hacmi, **PLT:** Trombosit sayısı, **PT:** Protrombin zamanı, **WBC:** Beyaz küre sayısı.

Kaynaklar

1.Kramer RE. Upper Gastrointestinal Bleding. In: Bajaj L, Hambidge SJ, Kerby G, Nyquist A. Berman's Pediatric Decision Making. 5 th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2011:230-33.
 2.Kalyoncu D, Urganci N, Çetinkaya F. Etiology of Upper Gastrointestinal Bleeding in Young Children. Indian J Pediatr 2009;76(9):899-901.
 3.Cleveland K, Ahmad N, Bishop P, Nowicki M. Upper gastrointestinal bleeding in children: an 11-year retrospective endoscopic investigation. World J Pediatr 2012;8(2):123-8.
 4.Rafeey M, Shoaran M, Majidy H. Diagnostic Endos-

copy and Clinical Characteristics of Gastrointestinal Bleeding in Children: a 10-Year Retrospective Study. Iran Red Crescent Med J 2013;15(9):794-7.
 5.Prudente AS, Loddi AM, Santos AR, Pochapski MT, Pizolatti MG, Hayashi SS et al. Pre-clinical anti-inflammatory aspects of a cuisine and medicinal millennial herb: Malva sylvestris L. Food Chem Toxicol 2013;58:324-31.
 6.Gastparetto JC, Matrins CA, Hayashi SS, Otuky MF, Pontarolo R. Ethnobotanical and scientific aspects of Malva sylvestris L.: a millennial herbal medicine. J Pharm Pharmacol 2012;64(2):172-89.
 7.Tetik F, Civelek S, Cakilcioglu U. Traditional uses of

some medicinal plants in Malatya (Turkey). J Ethnopharmacol 2013;146(1):331-46.
 8.Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. World J Gastroenterol 2013;19(12):1861-76.
 9.Pirbalouti AG, Azizi S, Koohpayeh A, Hamed B. Wound healing activity of Malva sylvestris and Punica granatum in alloxan-induced diabetic rats. Acta Pol Pharm 2010;67(5):511-6.
 10. Kovalik AC, Bisetto P, Pochapski MT, Campagnoli EB, Pilatti GL, Santos FA. Effects of an Orabase Formulation with Ethanolic Extract of Malva sylvestris L. in Oral Wound Healing in Rats. J Med Food 2014;17(5):618-24.

Primary plasma cell leukemia: evaluation of a rare disease

Primer Plazma Hücreli Lösemi: Nadir Bir Hastalığın Değerlendirilmesi

Fatma MUTLU SARIGUZEL¹, Bilal AYGUN², Cigdem KARAKUKCU³, Vedat ARSAV⁴, Derya KOCER³, Ahmet GODEKMERDAN⁵

¹Department of Microbiology, Kayseri Education and Research Hospital, Kayseri

²Department of Hematology Kayseri Education and Research Hospital, Kayseri

³Department of Biochemistry Kayseri Education and Research Hospital, Kayseri

⁴Department of Patology, Kayseri Education and Research Hospital, Kayseri

⁵Department of Microbiology-Immunology Yıldırım Beyazıt University Medical School, Ankara

Corresponding Author: F. Mutlu Sariguzel, Department of Microbiology, Kayseri Education and Research Hospital, Kayseri, Turkey TR-38010 Kayseri, Turkey. Phone: +90 352 3368884/1234, Email: fmutluguzel@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.02.2015

Kabul tarihi / Accepted: 31.03.2015

Poster presentation: 2nd International molecular immunology & immunogenetics congress

Abstract

Plasma cell leukemia (PCL) is a rare and aggressive cancer involving plasma cells. There are two forms of PCL (with or without multiple myeloma). Although patients with primary and secondary PCL share several clinical features, important differences exist. We report on a case diagnosed with primary PCL. We analyzed the clinicopathologic and laboratory features of the disease. The aim of this report is to draw attention to PCL.

Keywords: Plasma cell, primary plasma cell leukemia, multiple myeloma

Öz

Plazma hücreli lösemi (PHL), plazma hücrelerini içeren agresif ve nadir görülen bir kanserdir. PHL, multiple myelomanın birlikte olduğu ve olmadığı şekilde iki formu (primer, seconder) bulunmaktadır. Primer ve seconder PHL'li olguların birçok klinik özellikleri benzer olsada önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu olgu sunumunda primer PHL'li bir hastanın klinik, patolojik ve laboratuvar bulguları incelenmiştir. Bu olgu sunumunun amacı PHL'e dikkat çekmektir.

Anahtar Kelimeler: Plazma hücresi, primer plazma hücreli lösemi, multiple myeloma diskoid

Introduction:

Plasma cell leukemia (PCL) is a rare cancer involving plasma cells. The primary (pPCL) form occur in patients without preceding multiple myeloma (MM) or monoclonal gammopathy of undetermined significance, and the secondary (sPCL) form arising as a leukemic transformation

of MM. The incidence of pPCL ranges less than 5% of malignant plasma cell (PC) diseases (1). The diagnostic criteria is based on the presence of more than 20% of plasma cells in the peripheral blood or an absolute number of plasma cells exceeding $2 \times 10^9 / L$ (2). There are some differences in clinical signs of primary and the secondary PCL. PCL is usually

progressive. For the patients previously received alkylating agents and became resistant to them develops, secondary PCL rarely responds to chemotherapy.

Due to the low frequency of this entity, most publications on PCL are based on case report, a few series with more than 20 patients can be found in the literature (1,3). We have analyzed clinic and laboratory characteristics of a case diagnosed with primary (de novo) PCL.

Case report

The 74-year-old male patient admitted to our hospital with complaints of anemia. General physical examination was unremarkable except for pallor. The outstanding laboratory findings were as follows: hemoglobin 8.7 g/dL, leukocyte count $10.33 \times 10^3/uL$, platelet count $56 \times 10^3/uL$, blood urea nitrogen 38 mg/dL, serum creatinine 2.2 mg/dL, uric acid 14.4 mg/dL, serum calcium 10 mg/dL, albumin 4.2g/dL, lactate dehydrogenase (LDH) 280 u/L and the erythrocyte sedimentation rate 32 mm/h. He didn't have any organomegaly. Skeletal survey demonstrated few lytic bone lesions by X-ray in the skull. As shown in Figure 1, bone marrow examination showed nearly 80% of plasma cell constitution. Serum protein electrophoresis showed a suspected monoklonal spike in gamaglobulin fraction. As shown in Figure 2, in immunfixation electrophoresis, free kappa chain was detected. Immunohistochemical examination of bone marrow showed diffuse staining with CD20, CD38, CD117 and kappa was positive. In immunophenotypic examination of bone marrow 55% CD38, 55% CD138, 55% CD19, 55% CD117 positive and kappa monoclonality in CD45 negative blast cells was observed. However, CD56 expression was not found. Based on overall

findings, the diagnosis was pPCL in light chain.

Discussion

The pPCL is a rare and aggressive subtype of PC dyscrasia. Primary PCL has been reported to be associated with prior exposure to chemotherapy or radiotherapy. But, this association is difficult to confirm due to low incidence (4). Secondary PCL develops from a preexisting plasma cell dyscrasia. Most clinical signs of myeloma are observed in PCL. In previously reported series, patients with pPCL have often extra osseous organ involvement, thrombocytopenia, increased frequency of renal failure and lactate dehydrogenase and rapid progression to the terminal stage. Lytic bone lesions are less (1,3,5,6). Anemia occurs more frequently in cases with PCL versus cases with MM (6). The clinical data observed in our case are concordant with previous report and bone marrow examination showed nearly 80% of plasma cell constitution. In medical history of our patient has not a preexisting plasma cell dyscrasia.

Flow cytometry (FC) is an important diagnostic tool for the evaluation of peripheral blood and bone marrow. PCs from PCL displayed a more immature phenotype than MM as assessed by the expression of the CD20 antigen, which is usually absent in MM. In addition, the immunophenotype of plasma cell leukemia differs typically from that of myeloma by lack of aberrant CD56 expression (6). However, the phenotypic differences do not allow a complete discrimination between PCL and MM. The phenotypic characteristics could help to explain the differences in survival. CD56 antigen expression has been associated with a good prognosis (7) and the CD20 antigen has been associated with a shorter survival (8). Co-expression of CD38 and CD138 was best combination to identify the PC by FC (9). In immunophenotyping of plasma cells in our patient

was compatible with these literature findings and as we detected 55% CD38, 55% CD138, 55% CD19, 55% CD117 positive expression and kappa monoclonality in CD45 negative blast cells. However, CD56 expression was not found. Immunohistochemical examination of bone marrow showed diffuse staining with CD20, CD38, CD117 and kappa was positive.

Both forms affect patients most commonly in the 6th decade of life and are usually progressive, especially in the primer. Patient's survival by more intensive chemotherapy is about 20 months (1).

The outcome of pPCL has improved with novel agents, including bortezomib and immunomodulatory. Bortezomib is probably the most important drug in pPCL because bortezomib-based therapy rapidly reduces tumor load and reverses complications, including renal failure (10). Our patient was initiated bortezomib combined with dexamethasone. He is in his eighth cure of treatment and the patient's general condition is good.

As the case showed a typical presentation for pPCL and a rare, aggressive type of cancer, we wanted to report the case.

References

- 1- Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R. Primary plasma cell leukemia. *Br J Haematol* 1994; 44: 754-9.
- 2- Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974; 133: 813-8.
- 3- Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, Taberero MD, Blade J, Moro MJ et al. Primary plasma cell leukemia: Clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; 93: 1032-37.
- 4- Candoni A, Tiribelli M, Fanin R. Plasma cell leukemia occurring in a patient with thrombocytopenia treated with hydroxyurea and busulphan. *Leuk Lymph* 2004; 45: 821-824.
- 5- Jain D, Singh T, Akhila L, Ghosh N. Primary plasma cell leukemia in a 30-year-old woman. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51: 456-7.
- 6- Van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Anderson KC, Richardson PG. How I treat plasma cell leukemia. *Blood* 2012; 120: 2376-89.
- 7- Van Camp B, Durie BGM, Spier C, De Waele M, Van Riet I, Vela E et al. Plasma cells in multiple myeloma Express a natural killer cell-associated antigen: CD56 (NKH-1, Leu-19). *Blood* 1990; 76:377.
- 8- San Miguel JF, Gonzalez M, Gascon A, Moro MJ, Hernandez JM, Ortega F et al. Immunophenotype heterogeneity of multiple myeloma: Influence on the biology and clinical course of the disease. *Br J Haematol* 1991; 77: 185.
- 9- Tembhare PR, Subramanian PG, Sehgal K, Yajamanam B, Kumar A, Gadge V et al. Immunophenotypic profile of plasma cell leukemia: a retrospective study in a reference cancer center in India and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2011; 54: 294-8.
- 10- Goyal M, Mohammad N, Palanki SD, Vaniawala SN. Primary plasma cell leukemia with light chain secretion and multiple chromosomal abnormalities: how successfully treated? A case report with review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2010; 31: 96-100.

Systemic Lupus Erythematosus Developed Under The Brucellosis Therapy

Bruselloz Tedavisi Altında Gelişen Sistemik Lupus Eritematozus

Meltem Vural¹, Cemal Bes², Kadriye Kart Yaşar³, Deniz Yılmaz⁴, Ferit Babaşov⁴

¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, İstanbul, Türkiye

²Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji, İstanbul, Türkiye

³Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye

⁴Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Meltem Vural, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Zuhuratbaba Mh. Tevfik Sağlam Cad. No:11, Bakırköy/İstanbul, Türkiye

e-mail: drmeltemvural@gmail.com

Telefon: (0212) 414 7171-7857, Faks: 0(212) 542 44 91

Geliş tarihi / Received: 24.01.2015

Kabul tarihi / Accepted: 26.04.2015

NOT: 14. Ulusal Romatoloji Kongresi, 11-15 Eylül 2013 tarihinde, Çeşme, İzmir'de EP155 numaralı e poster olarak bildirilmiştir.

ABSTRACT

Drug-induced lupus erythematosus is a disorder which is temporally related to continuous drug exposure and clinical findings resolve upon discontinuation of the offending drug. Its clinical and laboratory findings are similar to systemic lupus erythematosus (SLE). SLE induced by doxycycline, rifampicin or streptomycin are extremely rare. We present the case of a patient who developed arthralgia, leucopenia, lymphopenia and pleural effusion due to the doxycycline, rifampicin or streptomycin drugs treatment.

Keywords: Brucellosis, Doxycycline, Rifampicin, Streptomycin

ÖZET

İlaça bağlı lupus eritematozus, ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan ve ilacın kesilmesi sonrasında klinik bulguların gerilemesi ile karakterize bir bozukluktur. İlaç kaynaklı lupus eritematozusun klinik ve laboratuvar bulguları sistemik lupus eritematozusun (SLE) bulguları ile benzerdir. Doksisisiklin, rifampisin veya streptomisin ile tetiklenen SLE son derece nadirdir. Bu yazıda doksisisiklin, rifampisin veya streptomisin tedavisine bağlı artralji, lökopeni, lenfopeni ve plevral efüzyon gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, Doksisisiklin, Rifampisin, Streptomisin

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a prototypical autoimmune disease characterized by presence of autoantibodies and immune complexes (1,2). It is estimated that up to 10 % of SLE cases are drug-induced lupus erythematosus (DILE) (3). DILE is a syndrome with clinical manifestations and laboratory findings similar to SLE. It is temporarily related to continuous drug exposure which resolves after the offending drug is ceased. The drugs most commonly caused in the development of DILE are hydralazine, procainamide, quinidine, isoniazid, hydralazine, carbamazepine and chlorpromazine (4,5).

We present a case of a young male of DILE developed under the doxycycline, rifampicin and streptomycin drugs used for the treatment of brucellosis.

Case

An 18-year-old man was admitted to the infectious diseases outpatient clinic with complaints of fatigue, malaise, arthralgia and sweating. The diagnosis of brucellosis was made based on positive Brucella standard tube agglutination (STA) test results (titer>1/640) in the presence of clinical signs and symptoms suggestive of brucellosis. Antimicrobial therapy was initiated for brucellosis with doxycycline (200 mg/day), rifampicin (600 mg/day) for 6 weeks and streptomycin (1000mg/day) for 2 weeks.

The patient showed partial improvement of his arthralgia with the treatment however he complained of dyspnea. Symptoms have been developed at the third week of treatment. Chest radiograph showed bilateral pleural effusions, with more pleural fluid in the right side (picture 1). Pleural fluid was analyzed by polymerase chain reaction (PCR) for detecting Mycobacterium

tuberculosis and it has been found negative. Adenosine deaminase (ADA) activity was measured at normal levels. Pleural biopsy showed nonspecific pleuritis and fibrosis. The patient was referred to our rheumatology outpatient clinic to investigate the etiology of serositis. At the admission the white blood cell 3400/mm³, lymphocytes 1200/mm³, C-reactive protein (CRP) 1.99 mg/dl (normal range 0.1-0.82), erythrocyte sedimentation rate (ESR) 5 mm/h, serum complement protein 3 (c3) level 85.1 mg/dl (normal range: 90-180), serum complement protein 4 (c4) 11.6 mg/dl (normal range: 10-40) were detected. The antinuclear antibody (ANA) was positive at a titer of 1:320 with homogenous pattern. Anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibody was positive and anti-histone core antibody was negative. These parameters measured by indirect immunofluorescence. Blood biochemistry and urine analysis were within normal limits. As a result of clinical and laboratory findings, the patient was diagnosed with DILE. The medicaments for Brucellosis treatment were discontinued after DILE diagnosis and the treatment of methylprednisolone was started with a dose of 0.5mg/kg/day. Steroid dose was reduced to 5mg/day and hydroxychloroquine in dose of 200 mg/day was added at the 4 weeks of the treatment. Patient's symptoms were improved.

Discussion

DILE is a reversible disorder related with exposure to several drugs. Diagnosis of DILE is not easy and there are no standard diagnostic criteria for DILE. However, the resolution of both clinical and serological features following drug discontinuation is an important clue for the diagnosis of DILE (6). DILE was initially reported in patients treated with hydralazine. Later procainamide and anticonvulsant drugs were revealed to cause DILE (7). Recently, over 80 drugs have since been associated with

development of DILE. The etiopathogenesis of DILE is not exactly known. The chemical structure of drugs and genetic factors are thought to play a role in the pathogenesis. The symptoms and laboratory findings of DILE are similar to SLE. Myalgia and arthralgia were seen in the majority of cases. Renal and central nervous system involvement and malar rash are generally less frequent in DILE compared to SLE (4). Severe hematological findings are uncommon in DILE as laboratory findings. Anti-histone antibodies were found positive in most of the patients with DILE. Unlike idiopathic SLE, positive anti-dsDNA is rare in patients with DILE (6).

The first step in DILE therapy is to determine the drug causing the disease and cease its usage. In most of the patients the disease is regressed with the cease of the drug, while for some patients additional therapy may be needed. Therapy may differ according to the disease severity and the

affected organ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs or low-dose corticosteroids are sufficient for patients with musculoskeletal system complaints, while patients with severe renal involvement or vasculitis should be treated like idiopathic SLE (8). Doxycycline, rifampicin and streptomycin are frequently used in the treatment of brucellosis. Although some of the side effects of these drugs are well known to cause DILE, It has only been demonstrated in a limited number of case reports (9,10).

In our case, development of pleural effusion after Brucellosis therapy and non-existing typical SLE findings such as malar rash and photosensitivity lead us to diagnose DILE.

In conclusion, at the presence of SLE for patients without showing typical symptoms such as malar rash, discoid lesion, renal involvement; it has been of importance to investigate drugs used by the patients and to terminate drug usage causing DILE.

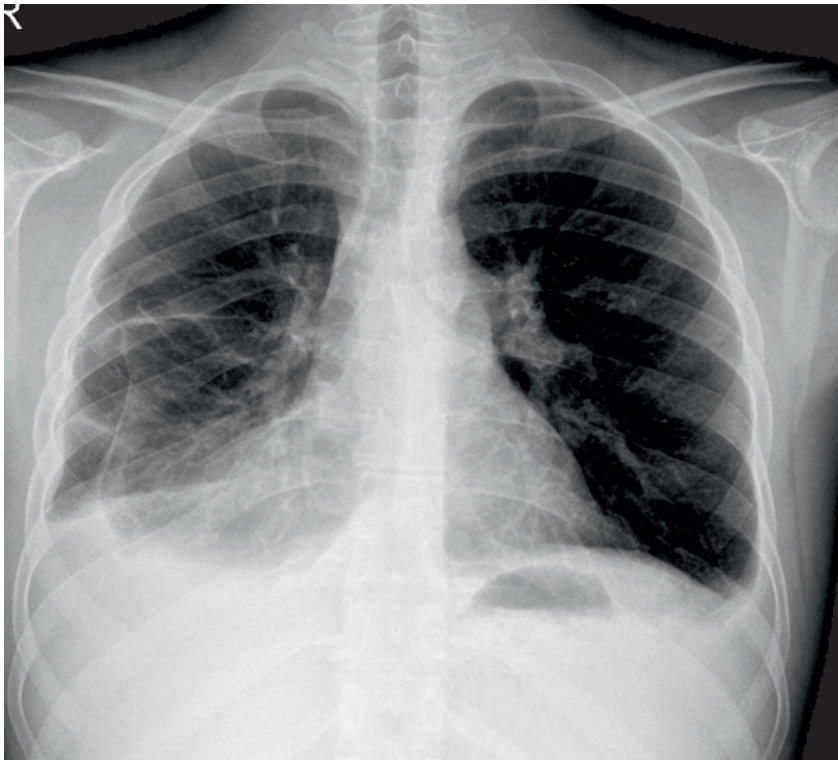


Figure 1. Posterior-anterior (PA) chest X-ray of the patient

References

1. Atwater BD, Ai Z, Wolff MR. Fulminant myopericarditis from phenytoin-induced systemic lupus erythematosus. *WMJ* 2008;107(6):298-300.
2. Weigert O, von Spee C, Undeutsch R, Kloke L, Humrich JY, Riemekasten G. CD4+Foxp3+ regulatory T cells prolong drug-induced disease remission in (NZBxNZW) F1 lupus mice. *Arthritis Res Ther* 2013;15(1):R35.
3. Dalle Vedove C, Simon JC, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF α agents. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(12):889-97.
4. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(7):716-720.
5. Liakou AI, Brunner M, Theodorakis MJ, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Recurrent subacute cutaneous lupus erythematosus following exposure to different drugs. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(5):586-7.
6. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009;301(1):99-105.
7. Fritzler MJ. Drugs recently associated with lupus syndromes. *Lupus* 1994;3(6):455-9.
8. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus* 2009;18(11):935-40.
9. Lewis-Jones MS, Evans S, Thompson CM. Erythema multiforme occurring in association with lupus erythematosus during therapy with doxycycline. *Clin Exp Dermatol* 1988;13(4):245-7.
10. Patel GK, Anstey AV. Rifampicin-induced lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(3):260-2.

Hybrid approach in two cases with hypoplastic left heart syndrome

Hibrid yaklaşımı uygulanan hipoplastik sol kalp sendromlu iki olgu

Savas Demirpence¹, Baris Guven², Ali Yıldırım³, Emin Alp Alayunt⁴, Vedide Tavli¹

¹Sifa University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology, Izmir

²Izmir University Faculty of Medicine, Medical Park Hospital, Department of Pediatric Cardiology, Izmir

³Şanlıurfa Children Hospital, Department of Pediatric Cardiology, Şanlıurfa

⁴Sifa University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Izmir

Corresponding Author: Savas Demirpence, Sifa University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology, Ankara street, Bornova/Izmir, Turkey, Zip code: 35100 Tel: +90 232 3434445-1421 Fax: +90 232 3435656 E-mail: savasdemirpence@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 03.07.2015

Kabul tarihi / Accepted: 20.07.2015

Abstract

Hypoplastic left heart syndrome (HLHS) encompasses a spectrum of congenital cardiac defects which mostly include left ventricular hypoplasia or atresia, mitral valve hypoplasia or atresia and ascending aortic hypoplasia and atresia. Hypoplastic left heart syndrome is a leading cause of neonatal mortality. In recent years, popularity of hybrid approach has increased. Hybrid procedures which requires close cooperations between paediatric cardiologists and cardiac surgeons includes a less invasive primary procedure; integrating interventional cardiology approaches and surgical techniques. Herein, we report two cases with hypoplastic left heart syndrome. We performed hybrid approach including ductal stenting and bilateral pulmonary banding on these patients.

Key words: Infant, newborn, hypoplastic left heart syndrome, treatment

Öz

Hipoplastik sol kalp sendromu; çoğunlukla sol ventrikül hipoplazisi veya atrezisi, mitral kapak hipoplazisi veya atrezisi ve çıkan aorta hipoplazisi veya atrezisini içeren doğumsal kalp defektleri spektrumunu kapsar. Hipoplastik sol kalp sendromu neonatal mortalitenin önemli bir nedenidir. Son yıllarda hibrid yaklaşımın popülaritesi artmıştır. Hibrid uygulama, pediatrik kardiyolog ve kalp cerrahı arasında yakın işbirliği gerektiren, girişimsel kardiyoloji yaklaşımları ve cerrahi teknikleri birleştiren ve daha az invaziv olan birincil bir uygulamadır. Bu yazıda, hipoplastik sol kalp sendromu olan ve duktal stent ve iki taraflı pulmoner arter bantlamayı içeren hibrid yaklaşımı uygulanan iki olguyu sunduk.

Anahtar kelimeler: Bebek, yenidoğan, hipoplastik sol kalp sendromu, tedavi

Introduction

Hypoplastic left heart syndrome (HLHS) encompasses a spectrum of congenital cardiac defects which mostly include left ventricular hypoplasia or atresia, mitral valve hypoplasia or

atresia and ascending aortic hypoplasia and atresia (1, 2). Postnatal clinical course of neonates with HLHS depends on the presence and magnitude of shunts-ductus arteriosus and foramen ovale (3). The first successful palliative surgical treatment of

neonates with HLHS was performed by Dr. William Iman Norwood and colleagues in 1981 (3). Norwood operation (stage I) connects right ventricle to both the systemic and pulmonary circulations. Bi-directional cavopulmonary anastomosis (BCPA) and Fontan procedures should be performed by 4-6 months and 2-4 ages, respectively to unload systemic right ventricle. During the last decade, alternative options such as hybrid palliation became available. Adequate interatrial communication with septostomy +/- stent, ensuring the patency of the ductus arteriosus to maintain systemic blood flow and protecting the pulmonary vascular bed by performing bilateral pulmonary arterial banding is aimed for this approach (4,5). In this report, we describe two neonate with HLHS who had hybrid approach.

Case 1

A 39-week neonate weighing 3815 gr was referred to our unit for the evaluation of tachypnea and low saturation. On physical examination, patient was cyanotic with a pulse oximeter reading 78%. His precordium was active with a hyperdynamic right ventricular impulse with normal peripheral pulses, and a grade 2/6 systolic ejection murmur heard along the mesocardiac area. A mild hepatomegaly was noted, and lung auscultation was normal. An echocardiogram showed a hypoplastic left ventricle, large secundum atrial septal defect and patent ductus arteriosus. Left ventricular end diastolic dimension was 7 mm, aortic valve annulus was 4 mm, isthmus and descending aorta was 5.5 mm and 7 mm, respectively. There were also mitral and aortic valve atresia. There was no antegrade flow in the aorta, but retrograde flow from the ductus to arcus aorta and its branches. We measured the annulus of atretic aortic valves. Prostaglandin E1 infusion and diuretic therapy

was begun, and decision of hybrid approach was made. Cardiac catheterisation supported the findings of echocardiography. Bidirectional shunt through atrial septal defect with a 9 mm and dilated pulmonary artery three times aorta and Krichenko type C ductus with a 6 mm diameter were noted. 8x16 mm balloon-expandable stent (RX Herculink Elite) was deployed in the ductus. Afterwards, bilateral pulmonary banding procedure was performed. No complications were noted after procedure. Tracheostomy was needed for optimal respiratory care. After one week of procedure, patient had 32 mmHg gradient through the ductal stent showing restrictive blood flow. We did not perform angiography due to sepsis and deterioration in the clinical picture. Klebsiella pneumonia was isolated in blood culture. Cultures of urine, tracheal aspirate and tip of the catheter were negative. The patient was died on the 39th day postoperatively after sudden deterioration in general condition and hypotension low cardiac output due to possible septicaemia.

Case 2

A 38-week old neonate with a suspicion of congenital heart disease on obstetric ultrasound was referred to our unit. His birth weight was 3800 gr., baby was pallor with a heart rate of 174/min and respiratory rate of 55/min. Blood pressure was 54/31 mmHg. Patient had 3/6 systolic murmur with a pulse oximetry reading of % 95, and femoral pulses were bilaterally palpable. There was no abnormality in blood tests and biochemistry parameters. Transthoracic echocardiography revealed hypoplastic left heart syndrome, secundum atrial septal defect and patent ductus arteriosus. Left ventricular end diastolic diameter was 9 mm, aortic annulus was 4.5 mm, isthmus was 5 mm, and descending aorta was 7.5 mm. Inotropic support, diuretic and PGE1 infusion was started. We started

PGE1 infusion with a dose of 0.01 mcg/kg/min after immediately birth in case who prenatally diagnosed. On the second day of hospitalisation, patient was intubated due to tachypnea and respiratory acidosis in blood gas analysis. Since, this baby is term neonate; PGE1 infusion may lead to abdominal distention, biliary and bloody gastric residue, which developed on postnatal day 2. We decided to stop enteral feeding and start antibiotic therapy due to abdominal distention and biliary, bloody gastric residues. PGE1 infusions was also stopped because of necrotizing enterocolitis. The diagnosis of sepsis and disseminated intravascular coagulopathy were considered based on increase of acute phase reactants and alterations in blood diathesis tests. On day 11 of hospitalisation, the decision of hybrid approach was made. The length and diameter of the ductus were determined by echocardiography and angiography. The angiography showed atretic mitral and aortic valves, dilated pulmonary artery, tubular ductus with a 5 mm. There was bilateral shunt through ASD with a 7 mm diameter. The same procedures including 6x18 mm balloon-expandable ductal stenting (RX Herculink Elite) and bilateral pulmonary banding were applied in this patient, and no complications after procedures were observed. Postoperative echocardiography demonstrated 12 mmHg peak instantaneous gradient in stent area. *Candida glabrata* was isolated from blood, but urine and tracheal culture were negative. Patient was lost after 23 days of procedure due to sepsis with sudden onset of bradycardia and hypotension.

DISCUSSION

HLHS is a fatal neonatal congenital heart disease which accounts for 25% of deaths during the first

week of life (4). The first successful palliative surgery in patients with hypoplastic left heart syndrome has been succeeded by Norwood et al. in 1981 (3). Stage I Norwood includes atrial septectomy, anastomosis of proximal pulmonary artery to aorta, and separation of pulmonary and systemic circulation using either a right ventricular to pulmonary artery conduit or a Blalock-Taussig shunt. Significant success has been recorded in three staged procedure during the last decade. However, general morbidity and mortality of the initial Norwood procedure and its influence on the long-term success of the following Fontan procedure remain suboptimal (6). Therefore, during the last decade, hybrid approach with bilateral pulmonary arterial banding, stenting of patent ductus arteriosus to restore unobstructed systemic output and creation of unobstructed atrial septal defect has been emerged as an alternative to Norwood operation in children with HLHS. The decision concerning the individual strategy in patients with HLHS has changed with increasing experience in making prenatal and postnatal diagnosis as well as in surgical palliations and is now based on medical and social considerations (7). Compared to almost 30 years of experience with the Norwood stage I operation the hybrid approach is relatively new. Originally reported in 1993, hybrid procedures for initial palliation of hypoplastic left heart syndrome were devised as an alternative to the stage 1 Norwood procedure. Hybrid procedures which requires close cooperation between the paediatric cardiologists and cardiac surgeons includes a less invasive primary procedure; integrating interventional cardiology approaches and surgical techniques (5).

Ductal stenting is generally recommended particularly in patients with restrictive ductus

arteriosus not responding to PGE1 therapy. In our institute, we do not prefer only Hybrid procedure; we have also experience on Norwood stage I with either a Sano shunt or modified BT shunt. We decided to perform Hybrid procedure in these cases. In our cases, hybrid approach was successful with no procedure related complications. We prefer Columbus approach, which has evolved with the cooperative modifications of Galantowicz and Chetham (8). The palliation is performed by intraoperative, off-pump, a stent in the arterial duct positioned through a sheath in the pulmonary trunk followed by placement of bands on both pulmonary arteries. Bands are placed surgically round the right and left pulmonary arteries. Bilateral pulmonary artery banding and ductal stent implantation were performed concomitantly. We did not use angiography to show ductus arteriosus in both cases. Ductus diameter was measured by epicardial 2D- echocardiography. The hybrid approach to palliation of hypoplastic left heart syndrome can be complicated by the development of neointimal formation and in-stent stenosis of the PDA. This may obstruct retrograde aortic arch flow, decrease systemic circulation, and lead to interstage interventional procedures (9). Ventricular functions, degree of tricuspid regurgitation and peak instantaneous gradient through ductus arteriosus and pulmonary artery bands should be evaluated by echocardiography during postoperative period.

We performed hybrid procedure in the sterile operating room. In the first case, tracheostomy, which was performed after 32nd day of procedure, could be the major contributing factor to sepsis. In the second case, there was clinical picture of necrotizing enterocolitis before the procedure that

may help the progression of sepsis in the postoperative period. We tried to extubate patients earlier postoperatively. Several authors suggest that full mechanical ventilation lessens the burden of respiratory effort of the patient, and accordingly eliminates the metabolic demand that spontaneous respiratory function imposes. However, after 1 month of follow-up, our cases were lost due to sepsis. Both patients were intubated and had clinical findings consistent with general septicaemia. Preoperative hemodynamic findings and the presence of aortic and mitral atresia concomitantly in both cases could be associated with this unfavourable outcome.

Initial reports regarding early results of the hybrid approach were restricted by small cohorts of patients with heterogenous diagnoses and risk stratification, short follow-up period and the effect of the learning curve of this new method. In recent years, reports have been focused on the management of hybrid approach for high risk patient with HLHS. The results of new reports from several centres comparing the risks of hybrid approach and Norwood stage 1 and 2 are promising (10, 11). Several investigators addressing the potential advantage of Hybrid approach that there may be a dramatic improvement of patient's neurological development by delaying the age of the bypass. However, there is no definite answer what effect of hybrid approach will have on neurodevelopmental outcomes in future (12). In the majority of cases, total cardiac output and systemic extraction of oxygen are the most important, most variable, and most manageable determinants of systemic delivery of oxygen in the acute post-operative period following the initial stage. Our both cases had mitral/aortic atresia, which is a severe form of HLHS; we may argue that the prognosis could be better if they had mitral

stenosis/aortic stenosis.

In conclusion, Hybrid approach is an alternative to the Norwood stage 1 for children with high risk congenital heart disease. In this report, we describe two cases with hypoplastic left heart syndrome who had hybrid approach. Hybrid approach which mandates multidisciplinary team

including paediatric cardiologists and cardiac surgeons will have potential for being a primary treatment modality for high risk HLHS infants, in future. However, it should also be noted that long-term and multicenter prospective studies are needed to determine the clinical benefits and risks of this approach.

References

1. Alayunt EA, Atay Y, Uç H: Hipoplastik Sol Kalp Sendromu. In: Duran E, ed. Kalp ve Damar Cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul; Çapa Tıp Kitabevi ve Yay. Hizmetleri, Ulus Matbaacılık 2004; 497-508.
2. Pizarro C, Derby CD, Baffa JM, et al. Improving the outcome of high-risk neonates with hypoplastic left heart syndrome: hybrid procedure or conventional surgical palliation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2008; 33 (4): 613-18.
3. Norwood WI, Lang P, Casteneda AR, Campbell DN. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1981; 82 (4): 511-9.
4. Hazan E, Şişli E. Hypoplastic left heart syndrome. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006; 2 (12): 64-7
5. Bacha E AM, Hijazi ZM. Hybrid Procedures in Pediatric Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2005; 78-85.
6. Ashburn DA, McCrindle BW, Tchervenkov CI, et al. Outcomes after the Norwood operation in neonates with critical aortic stenosis or aortic valve atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125 (5): 1070-82.
7. Brackley KJ, Kilby MD, Wright JG, et al. Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left-heart syndrome: a case series. *Lancet.* 2000; 356 (9236):1143-7.
8. Galantowicz M, Cheatham JP, Phillips A, et al. Hybrid approach for hypoplastic left heart syndrome: intermediate results after the learning curve. *Ann Thorac Surg* 2008; 85 (6): 2063-70.
9. Robert H. Anderson, Edward J. Baker, Daniel J. Penny, Andrew N. Redington, Michael L. Rigby and Gil Wernovsky. *Paediatric Cardiology.* 3rd edition. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010: 978-986. Nadorlik HA
10. Egan MJ, Hill SL, Cheatham JP, Galantowicz M, Kovalchin JP. Predictors of ductus arteriosus in-stent stenosis in the hybrid approach to hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34 (3): 656-60.
11. Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, et al. Stenting of the atrial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage 1 and 2 repair in hypoplastic left heart. *Circulation* 2002; 105 (9): 1099-103.
12. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137 (3): 529-36.

Laparoskopik Ürolojik Cerrahinin Güncel Literatür Eşliğinde Gastrointestinal Komplikasyonları

Gastrointestinal Complications Of Laparoscopic Urologic Surgery In View Of The Current Literature

Yiğit Akın¹, Işıl Başara Akın², Mehmet Oğur Yılmaz¹, Mehmet Demir¹, Mehmet Gülüm¹, Halil Çiftçi¹, Harun Aydoğan³, Ercan Yeni¹

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Yiğit Akın, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D. 63200-Şanlıurfa

Tel: 05065334999

e-mail: yigitakin@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 02.03.2015

Kabul tarihi / Accepted: 30.03.2015

Özet

Günümüzde gelişmiş cerrahi merkezlerde, ürolojik majör cerrahi işlemlerin çoğunda laparoskopi uygulamaları tercih edilmektedir. Şimdiye kadar yapılmış birçok çalışmada laparoskopik ürolojik cerrahinin çeşitli faydaları tarif edilmiştir. Klinisyenlerin bu cerrahi seçeneği daha çok tercih etmesine paralel olarak, hastalarda da bu cerrahi seçenek için bilinç oluşmaya başlamıştır. Birçok faydası olsa da laparoskopik ürolojik cerrahinin komplikasyonları mevcuttur ve özellikle de gastrointestinal komplikasyonları can sıkıcı olabilmektedir. Bu derlemede güncel literatür eşliğinde laparoskopik ürolojik cerrahinin gastrointestinal komplikasyonları ve tanı yöntemleri gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi, Komplikasyon, Laparoskopi.

Abstract

Recently, laparoscopic urologic surgical procedures have been preferred for most of the major urologic surgical procedures in advanced surgical centers. Upto now, benefits of laparoscopic urologic surgeries have been presented in numerous studies. The consciousness has been appeared in patients parallel to clinicians preferred these surgical options. Although there are some benefits, there are complications in laparoscopic urologic surgery, notably gastrointestinal complications can annoy. In this review, we evaluated gastrointestinal complications of laparoscopic urologic surgery and its diagnosis methods in view of current literature.

Key Words: Complication, Laparoscopy, Surgery

1.Giriş

Laparoskopinin ürolojide ilk kullanımı nefrektomi ile başlamıştır (1). Ardından peşi sıra prostat kanserinde evreleme ve ilk radikal

prostektominin yapılması izlemiştir (2,3). Büyük merkezlerde eğitim programları sayesinde laparoskopik ürolojik cerrahi tüm dünyaya yayılmış ve halen yayılmayı sürdürmektedir (4).

Laparoskopik ürolojik cerrahi prosedürler zorluk derecesine göre gruplandırıldığında, laparoskopik böbrek kist dekortikasyonu gibi en kolay prosedürler bile mutlaka laparoskopik eğitim gerektirmektedir (5). Ek olarak sadece cerrahın değil operasyon ekibinin de eğitim alması önerilmektedir (5).

Laparoskopik ürolojik cerrahi prosedürlerin birçok faydası yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (6). Operasyon sırasında daha az kanama, optik ile büyütülmüş cerrahi saha, kısa hastanede kalış, operasyon sonrası daha az analjezik gereksinimi, erken toparlanma ve günlük yaşama hızlı dönüş bunlardan bazılarıdır (7). Açık cerrahi ile kıyaslandığında ek donanım, eğitim ve uzun öğrenme eğrisi gerektirebilmesi ise dezavantajlarından bazılarıdır (5). Ülkelerin ekonomileri geliştikçe ve eğitim programları çoğaldıkça bu dezavantaj gittikçe azalmaktadır (4).

Şimdilerde laparoskopik, ürolojide temel alanlardan biridir. Teknolojideki hızlı ilerlemelerin laparoskopik ürolojik cerrahiye katkısı büyük oldu. Özellikle operasyon süresini uzatan ve geleneksel cerrahinin de prensipleri arasında olan sırası ile dokuları diseke etme, yakma ve kesme işlemlerinin tümünü tek bir cihaz ile yapılabilmesi, laparoskopik ürolojik cerrahiye artık daha da tercih sebebi haline getirmiştir (8). Yenileyin, robot yardımcı laparoskopik ürolojik uygulamalar gündemdedir (9). En zor laparoskopik ürolojik prosedürler bile robotik kollar sayesinde kolayca uygulanabilmekte ve bu sayede yeni cerrahi teknikler bile tanımlanabilmektedir (10).

Yukarıda birçok faydası belirtilen laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik ürolojik cerrahi uygulamaların özellikle gastrointestinal

komplikasyonları can sıkabilmektedir. Komplikasyonlara tanı konulabilmesi ve sınıflanması, cerrahi teknikerin gelişmesi açısından köşe taşıdır. Ayrıca cerrahi ekibin eğitimi ve hasta bakımı açısından önem arz etmektedir. Bu derlemede laparoskopik ürolojik cerrahinin komplikasyonları güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmektedir. Ayrıca klinik tecrübelerimizde aktarılmaktadır.

2.Hasta seçimi

Liakakos ve ark. daha önceden açık batın cerrahisi geçiren hastalarda intraabdominal adezyon gelişmesinde artmış bir risk olabildiğini bildirdiler (11). Her ne kadar intraperitoneal adezyon varlığı girişim için caydırıcı ve işlem süresinin uzamasına sebep olabilese de, laparoskopik veya robot yardımcı laparoskopik ürolojik cerrahi geçirecek olan hastaların barsak komplikasyonları açısından artmış bir insidansa sahip oldukları yönünde herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Çeşitli çalışmalarda, önceden batın cerrahisi geçirmiş olup transperitoneal laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda batın cerrahisi geçirmeyen kontrol grup ile karşılaştırıldığında barsak komplikasyonu açısından herhangi bir artış olmadığı görüldü (11,12). Son zamanlarda, Nazemi ve ark. bu sorunu irdeledi ve öncesinde batın cerrahisi geçirmiş olup robotik cerrahi olan hastalarda geçirilmiş batın cerrahisi öyküsü olmayan kontrol grup hastalarla kıyaslandığında komplikasyonlar açısından herhangi bir artışın olmadığını gösterdiler (13). Biz klinik uygulamalarımızda, daha önceden batın cerrahisi geçirmiş hastalara retroperitoneal/ekstraperitoneal laparoskopik yaklaşımı tercih etmekteyiz. Bu yaklaşımın dezavantajları; cerrahi çalışma alanının dar olması, anatomik oryantasyonda zorluk, cerrahi işlemin yaklaşık 90dk.'yı geçtiği durumlarda dokulardan emilen karbondioksitin parabolik artması, uzun eğitim süreci gerektirmesi olarak

sayılabilir. Tüm bunlara rağmen retroperitoneal alan ürologların daha aşına olduğu anatomik oluşumları içermektedir ve bu sayede retroperitoneal laparoskopide açık cerrahi prosedürlerin teknik özellikleri laparoskopik cerrahinin avantajları ile uygulanabilir.

3. Anestezi

Özellikle üst üriner sistemi ilgilendiren girişimlerde, hastada barsak distansiyonunu önlemek için bir orogastrik veya nazogastrik tüp rutin olarak yerleştirilmelidir. Nitrik oksit (NO), analjezik etkisi, ucuz olması, etkisinin hızlı ortaya çıkması ve kardiyak-solunumsal depresyona sebep olabilen diğer anestezi ajanlarının konsantrasyonunu azaltabilme özelliği nedeni ile kullanışlı bir inhale anestezi ajandır. Ne yazık ki, NO'nun kullanımı operasyon esnasında çalışma alanını güçleştirebilecek barsak distansiyonuna sebep olabilir. Bu konuda birbiri ile çelişen çalışmalar mevcuttur. de Menezes Ettinger JE ve ark. laparoskopik cerrahi serilerinde NO'nun çalışma alanını daraltacak kadar barsak distansiyonu yapmadığını bildirdiler (14). Buna karşılık ise El-Galley ve ark. laparoskopik donör nefrektomi yapılan bir seride NO alan hastaların %50'sinde hafif-orta şiddette barsak distansiyonu geliştiğini belirttiler (15). Bu çalışmalarında barsak distansiyonunun laparoskopik cerrahi prosedür sırasında komplikasyonundan bahsedilmese de, ciddi barsak distansiyonu barsak yaralanma riskini ve operasyon sonrasında barsak onarımı için ek cerrahi girişimler gerektirebilir. Biz klinik uygulamalarımızda genel prensip olarak laparoskopik ve robot yardımıyla laparoskopik ürolojik cerrahi prosedürlerde anestezi uygulamalarında NO kullanmıyoruz.

4. Komplasyonların tanımlanmasında radyolojinin rolü

Laparoskopik ürolojik cerrahi öncesinde hastanın değerlendirilmesi ve uygulanması düşünülen cerrahi prosedürün planlanması aşamasında radyolojik tanı araçları oldukça yardımcıdır (16). Radyoloji pratiğinde Ürolojik laparoskopik cerrahi sonrası komplikasyonların değerlendirilmesinde primer tanı aracı kullanım ve erişim kolaylığı açısından ultrasonografidir. Operasyon lojundaki kanama, mesane etrafındaki idrarın varlığı, mesanedeki sondanın yerinin gösterilmesi, üreteropelvik bileşen darlık operasyonlarında dj stentin yerinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca bilgisayarlı tomografi kesitleri daha detaylı bilgi verebilmektedir (17). Özellikle operasyon sonrası kanamanın değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır (18) Matsushita ve ark. laparoskopik nefrektomi sırasında konulan kliplerin tomografi kesitlerinde radyo opak olarak görüntülediğini bildirmişlerdir (19). Laparoskopik ürolojik cerrahiden sonra geç komplikasyonlar da tanımlanmıştır (20). Kullanılan radyolojik tanı araçları yapılan vaka çeşidine ve ön görülen komplikasyona göre değişiklik gösterebilse de, önemli olan komplikasyondan şüphelenilmesi ve vakit geçirmeden hastanın bu duruma göre sevk ve idaresidir.

5. Laparoskopik girişten kaynaklanan komplikasyonlar

Laparoskopik transperitoneal/retroperitoneal girişimlerde yeterli çalışma alanı oluşturulması için en sık karbondioksit (CO₂) insüflasyonu kullanılmaktadır. Bunun için çeşitli teknikler tanımlanmıştır; veres iğnesi kullanımı, Hasson tekniği, direk trokar girişi ve STEP prosedürü bunlardan birkaçıdır (21). Laparoskopik ürolojik cerrahideki giriş komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflanabilir. Akut komplikasyonlar o anda görülenlerdir ve hemen tedavi edilebilirler; küçük cilt/cilt altı kanamalar ve cilt altı/ekstraperitoneal

insuflasyon gibi minör komplikasyonları içerir. Majör komplikasyonları ise damar yaralanmaları, gastrointestinal organ yaralanmaları, üreter veya mesane yaralanmaları, solid organ yaralanmaları ve gaz embolisini içerir. Majör komplikasyonlar nadir görülür ve iyi çalışılmıştır. Laparoskopik giriş teknikleri ile ilgili bir meta-analize göre kapalı teknikler ile girişte mezenter yaralanmaları vakaların %0.29'unda, damar yaralanmaları ise vakaların %0.13'ünde olduğu, açık prosedürlerde giriş ise sırasıyla %0.04 ve 0.02 olarak bulundu (21).

Laparoskopik transperitoneal girişlerde en sık Veress iğnesi ile giriş yapılır. Esnek obturatorlu kör bir iğnedir ve peritoneal kavite içerisine kör bir şekilde yerleştirilir. En sık göbek-üstü veya göbek-altı yerleştirilir. Peritoneal kavite ile barsak/damar sistemi arasında mesafe yaratmak ve cilt üzerinde gerginlik oluşturmak için bir sütür veya çamaşır klempleri ile cilt ve cilt altı dokular kaldırılabilir. Veress iğnesi yerleştirilir yerleştirilmez serum fizyolojik ile damla testi yapılır. Steril serum fizyolojik ile yarı dolu 5 cc'lik bir enjektör veress iğnesine yerleştirilir ve kan mı yoksa vücut sıvısı mı olduğunu kontrol etmek amacı ile içerik aspire edilir. Eğer herhangi bir şey aspire edilemez ise, steril SF kavite içerisine verilir. Serbestçe kaviteye giderse peritonda olma muhtemeldir. Sonrasında batın CO₂ ile şişirilir. Yerleştirme işlemi doğru yapılmışsa başlangıç karın içi basınç düşük olmalı – 9 mmHg'dan az. Bu değer morbid obez hastalarda daha yüksek tutulabilir. İğne ekstraperitoneal veya cilt altına da yerleştirilebilir. Eğer damla test enjektörü aspire edildiğinde kan gelirse veress iğnesi çıkarılır ve doğru yerleştirilinceye kadar yeniden yerleştirilir. Operasyon sırasında da damarsal yapılar ve barsak mezenterisi aktif kanama veya hematoma açısından

kontrol edilir. Eğer aspirasyon sonrası vücut sıvısı gelirse, herhangi bir kuvvet uygulamadan iğne çıkarılır ve tekrar düzgün bir şekilde yerleştirilir. Ardından yaralanma alanı kontrol edilir. Sıvı içeriğinin gözle görülür bir şekilde geldiği bir enterotomi yoksa, yaralanmaya konservatif yaklaşıp vakaya devam edilebilir. Eğer büyük bir yaralanma veya gelen içerikte gayta olursa, yaralanma açık veya laparoskopik olarak onarılmalıdır. Enjektör ile lavajın kolayca yapılamadığı durumlar Veress iğnesinin cilt altı veya ekstraperitoneal yerleşimini destekler. İşlem pozitif bir serum fizyolojik damla testi gerçekleşinceye kadar tekrarlanır. Başarısızlığın önüne geçmek için Veress iğnesi önceki cerrahi alanlara uzak yerleştirilmelidir. Orta hat veya göbek çevresinde yara izi varlığında paramedian (rektus kaslarına paralel) ile sağ ve sol üst kadran yerleşimleri primer veya sekonder yerleşim olarak uygulanabilir.

Hasson 1971'de peritoneal kaviteye giriş tekniğini tanımladı (22). Bu teknikte genellikle cilt ve cilt altı dokuya fasya ile karşılaşılınca kadar 10-12 mm'lik bir kesi yapılır. Tasarlanan insizyon alanının her iki kenarına uzunlamasına fasyal kapama sütürlerinin atılması önerilir. Peritoneal kaviteden fasyayı uzak tutmak ve önceden yerleştirilmiş fasyal kapama sütürleri olarak sütürlerin iki amacı vardır. Fasya açılır açılmaz, peritoneal kavite izlenir ve insizyona yakın herhangi bir adezyonun olmadığını garantiye almak için fasya kenarlarını parmak kullanılarak taranır. Kör uçlu bir laparoskopik trokarı peritoneal alana direk yerleştirilir ve sütürler ile sabitlenir. Özellikle geçirilmiş batın cerrahisi olan, batın içi yapışıklık riski yüksek olan hastalarda ve obezlerde bu teknik kullanılır. Hasson tekniği birçok laparoskopik ve robotik cerrah tarafından birincil teknik olarak kullanılır. Bizde klinik pratiğimizde öncelikle bu tekniği tercih etmekteyiz. Tüm bunlara

ek olarak eldeki laparoskopik cihazlar kullanarak ekstraperitoneal alan giriş için yeni teknikler geliştirildiği laparoskopi alanında çok deneyimli merkezden daha önce yayınlanmıştı (23).

Radyal olarak genişleyen giriş sistemi (STEP, Inner Dyne, Sunnyvale, CA, USA) Hasson ve Veress tekniğine bir alternatif olarak geliştirilmiştir. Kısaca, STEP sisteminde dışarıda polimerik bir kılıfı olan pnömoperitoneum iğnesi kullanılır. İğne düzgün bir biçimde yerleştirilir yerleştirilmez, Veress'e çok benzer bir şekilde iç iğne çıkarılır ve dış kılıf istenilen ölçüde dilate edilir. Teorik olarak daha az doku travması olur ve damar-barsak yaralanması riski ve doku travması açısından daha düşük bir riske sahiptir. Bıçaksız optik trokar 5 veya 10 mm lenslere uyan bir iç kılıf-el sistemi olan bir trokarın kullanıldığı entegre çoklu bileşimli bir sistemdir. Bıçaksız optik trokar şiş olmayan batın içerisinde giriş sahasına yerleştirilir ve cerrah peritoneal kaviteyi tanımlanıp girilinceye kadar çeşitli doku katlarını gözlemleyebilir. Bıçaksız optik trokarın, zaman kazanımı, daha az doku travmasına sebep olması, daha az barsak ve damar yaralanmasına sebep olması ön görülebilir (22).

Girişle ilgili majör komplikasyonlar nadirdir ancak ciddi komplikasyonlardır. Özellikle Veress iğnesi ile pnömo peritoneum sonrasında kör trokar girişleri sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Majör solid organ, damar ve barsak yaralanma riskine karşın, ilk kamera girişinde çevre dokular mutlaka incelenmelidir. Ardından güven ile operasyon devam edilebilir.

6.Laparoskopik ve robotik yardımcı laparoskopik ürolojik cerrahi sırasında solid organ ve gastrointestinal yaralanmalar

Robotik yardımcı laparoskopik ve laparoskopik ürolojik cerrahi sırasında barsak yaralanması

operasyon sırasında tanımlanıp tamir edilmez ise hayatı tehdit edici olabilir. Operasyon sonrası periyotta hastanın klinik durumu tamamen kötü olmadan barsak yaralanmasının tanınması zor olabilir. Schwartz ve ark. 1073 hastalık serilerinde, 8 hastada (%0.75) barsak yaralanması bildirdiler (24). Laparoskopik cerrahide barsak yaralanma nedenleri Veress iğnesi ile girişte, trokar yerleştirme sırasında, koterleme işlemi sırasında direk/indirek hasar, direk diseksiyon olarak verilebilir. Genellikle transperitoneal girişimlerde beklenen barsak yaralanması, retroperitoneal girişimlerde de tarif edilmiştir. Meraney ve ark. retoperitoneal laparoskopik ürolojik serinden %0.25 barsak yaralanması ve %1.7 vasküler yaralanma bildirdiler (25). Parsons ve ark. 894 hastalık serilerinde 9 barsak yaralanması bildirdiler (26). Bu hastalardan 1'i multi organ yetmezliği nedeniyle ex olmuştu.

Giriş esnasında barsak yaralanması ve tanınması yukarıda belirtildi. Diseksiyon esnasında olan tanımlanmış bir barsak yaralanması laparoskopik olarak tedavi edilebilir. Önemli istisna ise elektrokoter ile oluşan termal yaralanmalardır. Eğer elektrokoter ile enterotomi olursa primer onarımdan önce geniş bir doku eksize edilmelidir. Eğer yaralanma alanının renginde solukluk varsa, enterotomi olmadıysa veya sadece yüzeysel serozal yaralanma olduysa, canlı doku ile karşılaşınca kadar etkilenen alan eksize edilmeli ve hemen sonrasında dikilmelidir.

Laparoskopik ve robotik cerrahide bilinmeyen gözden kaçan barsak yaralanması kendine özgü bir durumdur. Hem cerrahi geçiren, hem de acil servislerde görülen hastalarda barsak yaralanmalarının geleneksel tanısı ileus ve rijidite ile seyreden abdominal karın ağrısını içerir. Hastanın genelde ateşi ve lökositozu vardır; acil resusitasyon gerekebilir. Bishoff ve ark. laparoskopik cerrahi

serilerinde klinik tablonun barsak yaranmasının sebep olduğu geleneksel akut batından tamamen farklı olduğunu buldular (27). Biri hariç tespit edilemeyen barsak yaranması olan tüm hastalarda lökositoz mevcuttu. Hastaların çoğunda düşük derece ateş mevcuttu. Üstelik ileus sadece bulantı-kusma gibi non-spesifik semptomlar ile seyrediyordu. Birçok kere hasta normal barsak seslerine sahipti, diarezi vardı ve periton irritasyon bulguları yoktu. Barsak yaranmasına en yakın trokar alanında aşırı hassasiyet dikkat çekici olmalıdır (28). Eğer klinisyenin ciddi şüphesi varsa, hasta laparotomi, yıkama ve onarım için hızlıca ameliyata alınmalıdır. Eğer tanı yeteri kadar açık değilse hastaya oral kontrastlı tomografi çekilebilir (29).

Laparoskopik ve robotik cerrahide pankreas, dalak ve karaciğerde de yaranma olabilir. Bu yaranmaların çoğu gerektiğinde laparoskopik cerrahi sırasında onarılabilir ve/veya konservatif tedavi edilebilir (30). Pankreas yaranmaları sık değildir ancak anlamlı morbiditeye neden olabilir. Bu durum en sık laparoskopik sol adrenaektomi, nefrektomi ve parsiyel nefrektomide olur. Yaranmayı onarmak için bir Endo GIA ultra (Covidien, USA) stapler kullanılabilir. Operasyon sonrası fark edildiğinde genellikle tanısı gecikir ve semptomlar başladığında hastalar sıklıkla evde olur. Hastanın sırta yansıyan epigastrik ağrısı, bulantı ve kusma gibi yakınmaları olur. Hastalarda lökositoz belirir ve serum amilazı yükselir. Parenteral sıvı ile hidrasyon, nazogastrik tüp, parenteral beslenme, somatostatin yönetimi ve drenaj gerektirebilir. Varkarakis ve ark. 890 hastalık serilerinde 4 hasta (0.44%) olarak bildirmişlerdir (31). Bu yaranmalardan 1'i operasyonda diğerleri ise operasyon sonrası dönemde fark edildi. Bir hastada uzayan

pankreatik fistül tomografi eşliğinde boşaltıldı. Operasyon sırasında fark edilen yaranma cerrahi olarak onarıldı ve sekelsiz iyileşti. Eğer cerrahta ciddi bir şüphe uyanırsa, operasyon sonunda pankreas lojuna bir dren yerleştirilebilir ve hastada semptomlar olduğu zaman gelen sıvıdan amilaz çalışılabilir. Günlük drenen gelen 50 cc'nin altına düştüğünde dren çekilebilir ve hasta düşük yağlı diyetle başlayabilir. Pankreas fistülü gelişebilir ve bunun iyileşmesi yaklaşık 3 haftayı bulabilir. Dalak yaranmaları laparoskopik girişimlerin yaklaşık %3'ünde olur. Dalak yaranmaları daha çok retroperitonu açığa çıkarmak için splenik fleksurayı yerinden oynatınca olur. Eğer hastada adezyonlar var ise bu durum için hastada artmış bir risk söz konusudur. Eğer yaranma küçük ise sıklıkla basit bir fulgarizasyon ile yönetilebilir. Eğer kontrolü zor bir kanama ise argon ışınli koagülatör kullanılabilir. Büyük yaranmalar ve aşırı kanamalar için splenektomi kayıtlarda mevcuttur ve nadiren yapılır (30). Karaciğer yaranmaları sık görülmez ve bu yaranmalara dalak yaranmalarında olduğu gibi yaklaşılr. Çoğunlukla rastlantısal olması ve elektrokoter ile kontrol edilmesi nedeni ile karaciğer yaranmaları oranını tahmin etmek zordur. Bazen de karaciğerin vücut içindeki pozisyonu laparoskopik prosedürü etkileyebilir. Chien ve ark. Riedel'in sağ lobu varlığında sağ laparoskopik nefrektomiyi tanımladılar (32). Dalak yaranmalarında olduğu gibi bir argon ışınli koagülatör karaciğer yaranmalarından kaynaklanan aşırı kanamaları kontrol etmek için kullanılabilir. Kanama kontrolünün zor olduğu durumlarda yaranma bölgesine sekiz sütürü atılması gerekebilir.

7.Laparoskopik ve robotik yardımcı laparoskopik ürolojik cerrahide trokar alanı fitikleri

Trokar alanından barsak fitikleri laparoskopik ve robotik cerrahide sık oluşan durumlardan değildir.

İlk trokar alanı fitiği jinekolojik literatürde 1968'de yayınlanan geniş bir seride diagnostik prosedürlerde rapor edilmiştir (33). O zamandan beri birçok trokar alan fitiği rapor edilmiştir. Genel cerrahi literatüründe insidans %0.63'den %2.8'e kadar değişmektedir (34). Olduğundan daha az beyan edilmelerinden dolayı trokar alanı fitikleri gerçek insidansı daha fazla olabilir Chennamsetty ev ark. robot yardımcı laparoskopik ürolojik cerrahide trokar yerinden herni oranlarının prostat hacmi ile orantılı olabileceğini ve literatürde düşük oranda gözlendiğini ve bununda raporlamadaki eksiklikten kaynaklandığını bildirdiler (35). Daha büyük trokarlar öngörülebilir bir şekilde fasyal defekt kapatılsın veya kapatılmasın fitik oluşumuna daha bir yatkınlık gösterirler. Fasyal defektlerinin mi, yoksa belirli büyüklükteki trokar alanlarının mı kapatılması gerektiği ile ilgili tartışma konusu olmuştur. Son olarak 8 mm'lik DaVinci trokar (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA, USA) kullanımı sonrası barsakların trokar kesi yerinden herniasyonu rapor edildi (35). Bu fasyal defektlerin kapatılmak zorunda olmadığı genel kabul görse de, raporlar bir araya getirildiğinde, 8 mm'lik fasyal defektlerin kapatılmasının yaralı olacağı desteklenmektedir. Yamamoto ve ark. 5mm'lik trokar yerlerinin kapatılmasında fasyal kapatmayı cerrahın tercihine bırakmışlardır (36). Stout ve ark. laparoskopik cerrahi sonrası, ince barsakların fasya defektinden girdiği ve ince barsak obstrüksiyonuna yol açtığı bir vaka bildirmişlerdir (37). Yazarlar fasya kapatılmasını önermişlerdir. Ayrıca birçok fasyal defekt kapatılması sonrası oluşan trokar alan hernilerinin kısmi kapama ve düzgün olmayan sütür tekniklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bıçaksız trokar kullanımından sonra robot

yardımlı laparoskopik ürolojik cerrahide fasyal onarım gerekmeyebilir (38). Buna karşılık Kabua ve ark. 12mm'lik bıçaksız trokar kullanımı sonrası trokar yerinden herni bildiler (39). Jinekolojik literatür 12 mm'lik bir fasyal defektin kapatılmasının trokar alan fitiği gelişimini anlamlı bir şekilde azalttığı göstermektedir (40). Kapalı yöntem ile girişin, açık (Hasson) yöntemine göre daha yüksek bir trokar alan fitik oranına sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca ve bu durumun kapalı giriş yapılan serilerde daha yüksek yara yeri enfeksiyon oranına katkıda bulunmaktadır (41). Göbek çevresi bölgenin fitiklerin en sık geliştiği alan olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu alanın doğal zayıflığı vardır ve anterior fasyal yapraklar arasındaki kaslar ile olan posterior fasyal tabaka yokluğuna katkıda bulunmaktadır. Fasyal alanın gerilmesine ve fasyal kesinin uzamasına sebep olan göbek veya göbek çevresinin ekstraksiyon alanı olarak kullanılması, trokar alanı fitik insidansının artmasına sebep olabildiği bulunmuştur. Obezite, zayıf beslenme, diyabet, steroid kullanımı ve bunlarla birlikte olan yara enfeksiyonu gibi hastaya bağlı faktörler değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılığa ulaşılmasa da trokar alan fitiği oluşmasında artışa katkıda bulunabilirler (28).

Trokar kesi yerinden herni; genellikle bu alanda karın ağrısı ve ince barsak obstrüksiyonu şeklinde karşımıza gelir. Bir kısım hasta asemptomatiktir. Tüm trokar alan fitikleri ince barsak obstrüksiyon, inkarserasyon ve barsak nekrozunu engellemek için hızlı bir şekilde tanınıp onarılmalıdırlar. İleus bulguları ile gelen hastalara öncelikle ayakta direk batın grafisi çekilmesi daha uygundur. Özellikle trokar alanı etrafında hava sıvı seviyeleri patogonomiktir. Direk grafinin tanı için yetersiz kaldığı hastalarda oral opaklı bilgisayarlı tomografi çekilir. Bu tetkikler sonrasında genellikle tanı

konulur. Tanı sırasında doppler ultrasonografi herni alanına giren barsaktaki kan dolaşımını gösterebilir. Yeterli kan dolaşımı olmayan ve iskemik bulguları olan hastalar vakit geçirmeden operasyona alınmalıdır. Diğer yandan klinik bulguları nispeten daha sili ve barsak dolaşımında problemi olmayan hastalar öncelikle konservatif tedavi ile klinikte izlenebilir ve ardından elektif cerrahi ile defekt alanı kapatılmalıdır.

Bird ve ark. özellikle ekstraksiyon alanı yerinin ilk olarak değerlendirildiği çalışmalarında yüksek vücut kitle indeksli hastalarda, paramedian insizyonun insizyonel herni oluşumu için en yüksek risk faktörü olduğu yayınladılar (42).

Klinik deneyimimizde özellikle 10mm ve üzeri trokar kullanımlarında primer fasyal kapatma uygulamaktayız. Yedi yüzün üzerindeki laparoskopi ve robot yardımcı laparoskopi hastalarımızda en sık transperitoneal laparoskopik uygulanan hastalarda göbek çevresindeki trokar yerinden fıtık geliştiğini belirledik. Retroperitonoskopi yapılan hastaların hiçbirinde trokar yerinden herni gelişmedi.

8. Spesifik girişimlerde barsak komplikasyonları

8.1. Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik adrenaletomide komplikasyonlar

Laparoskopik adrenaletomi göreceli olarak daha az sıklıkla uygulanan bir prosedürdür ve bir akademik laparoskopik programda prosedürlerin %2'sini oluşturur. Günümüze kadar laparoskopik adrenaletomi komplikasyonlarını değerlendiren en büyük serilerde %7.5'lik bir komplikasyon oranı rapor edilmiştir. Komplikasyonlar hematoma oluşumu (en sık), dalak yaralanması, pankreas yaralanması, perioperatif kanama, pnömotoraks

ve derin ven trombozunu içerir (43). Daha önce yayınlanan bir seride ise açık cerrahiye geçiş vakalarının %2'inde olmuştur (44). Bu büyük serilerde herhangi bir barsak komplikasyonu yaşanmamıştır.

Robot yardımcı laparoskopik adrenaletomi ile ilgili yeterli veri yoktur. Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik adrenaletomiyi karşılaştıran iki çalışmada komplikasyon oranlarının eşit olduğu gösterilmiştir. İki prosedür arasındaki tek anlamlı farklılık robot yardımcı laparoskopik adrenaletominin daha pahalı olması ve ameliyat süresinin daha uzun olmasıdır (45). Kliniğimizde hem transperitoneal hem de retroperitoneal adrenaletomi uygulamaktayız. Operasyon prosedürü adrenal bezdeki kitlenin yerleşimi ve boyutları ile ilgili değişebilmektedir. Özellikle 6cm'den büyük kitlelerde transperitoneal laparoskopik yaklaşımı tercih etmekteyiz.

8.2. Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik nefrektomi komplikasyonları

Laparoskopik nefrektomi gelişmiş merkezlerde standart nefrektomi prosedürü olarak uygulanmaktadır (46). Elsamra ve Pareek ve ark. laparoskopik renal cerrahide minör komplikasyon oranını %6-17 ve majör komplikasyon oranını ise %1-6 olarak vermektedirler (47). Vallencien, laparoskopik böbrek cerrahisinde barsak yaralanmalarını da içeren serisinde majör komplikasyon oranını %1.3 olarak rapor etti (48). Gill ve ark. 200 hastalık bir değerlendirmede laparoskopik parsiyel nefrektomi grubunda 1 hastada barsak yaralanması bildirdi (49). Pareek ve ark. yaptığı meta-analizde ise laparoskopik parsiyel nefrektominin yüksek komplikasyon oranına dikkat çekmekte idi (50). Ayrıca laparoskopik nefrektomide ince barsak komplikasyon oranı %0.6, kolon yaralanma insidansı ise %1.5'tur. El yardımcı laparoskopik nefrektomide ince barsak yaralanma

oranı %0.5 ve %0.5'lik bir insizyonel herni oranı açıklandı.

Robot yardımcı laparoskopik nefrektomilerde hiç barsak yaralanması görülmedi. Elsamra el ve ark. yardımcı laparoskopik ve robotik yardımcı laparoskopik parsiyel nefrektomi hastalarını karşılaştırdılar (51). Daha doğru sonuçlar için ise daha fazla hasta serili çalışmalara ihtiyaç görülmektedir.

Desai ve ark. transperitoneal ve retroperitoneal laparoskopik nefrektomi yapılan hastaları karşılaştırdılar (52). Transperitoneal yaklaşım daha büyük bir çalışma alanı ve bilinen anatomik işaret noktaları sağlarken, retroperitoneal yaklaşım peritoneal kavite ile ilişkiliyi engellemesinden dolayı tam barsak fonksiyonlarına daha hızlı geri dönüşünde teorik bir avantaja sahiptir. Retroperitoneoskopik cerrahinin bir başka avantajı daha önce karın cerrahisi geçiren hastalarda peritoneal kavitedeki adezyonlarla mücadeleye gerek yoktur. Bahsi geçen çalışmada komplikasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Transperitoneal grupta minör bir barsak yaralanmasını içeren % 10'luk bir genel komplikasyon oranı vardı. Retroperitoneal grupta hiç barsak komplikasyonunun olmadığı %7.7'lik bir genel komplikasyon oranı vardı. Her ne kadar transperitoneal grupta bir barsak yaralanması gerçekleştiyse de iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Son olarak Fan ve ark. transperitoneal ve retroperitoneal laparoskopik radikal nefrektomi yapılan hastaları değerlendirdikleri meta-analizlerinde; barsak komplikasyonlarının transperitoneal serilerde olmasına rağmen operasyon sonrası için her iki grupta herhangi istatistiksel anlamlı farklılık saptamamışlardır (53).

8.2.1. Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik parsiyel nefrektomi

Laparoskopik parsiyel nefrektomi üroloji pratiğindeki zor vakalardandır. Böbrek pedikülüne kanama kontrolü için damar klemplerinin yerleştirilmesi için kibar ve dikkatli diseksiyon yapılmalıdır. Kitlenin pozisyonu kitlenin çıkarılması ve defektin kapatılmasını çok zor bir hale getirebilir. Ayrıca böbrek nefronlarının korunması adına bunun olabildiğince hızlı yapılması gerekir. Choi ve ark. laparoskopik ve robotik parsiyel nefrektomi yapılan hastaların karşılaştırıldığı 23 çalışmada toplam 2240 hastayı değerlendirmişler (54). Robotik serilerde daha az açık cerrahiye geçme, daha az sıcak iskemi süresi, daha az radikal cerrahiye geçme, daha iyi böbrek glomerüler filtrasyon değerleri, daha kısa hastanede kalma olarak göze çarpmakta idi.

Robot yardımcı laparoskopik parsiyel nefrektomi, dördüncü bir kol ile cerrahın böbreği kontrol edebilme kabiliyeti, daha hızlı rekonstrüksiyona izin veren robotik araçların daha fazla serbestliği ve bundan dolayı daha kısa iskemi zamanı sebebiyle robotik prosedürlere iyi uyarlanmış görünmektedir. Wu ve ark. 2661 hastayı inceledikleri meta-analizde açık ve robotik parsiyel nefrektomileri karşılaştırdılar (55). Operasyon sırasındaki komplikasyon oranının her iki grupta benzer olduğunu buldular.

8.2.2. Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik nefroüretrektomi

Laparoskopik nefroüretrektomi (LNÜ) ve el yardımcı laparoskopik nefroüretrektomi (EYLNÜ) üst üriner sistem transizyonel hücre karsinomunun tedavisi için standart bir minimal invaziv prosedürdür (56). LNÜ'nin en sık komplikasyonu kitlenin çıkartıldığı alandan kesi yeri fitiğidir. Bu durum distal üreteri çıkartmak için paramediyan insizyonada sekonder olabilir. Buna karşılık

mesanesinde tümör olmayan hastalarda endoskopik olarak da üreter mesane içerisinde tamamen mesane dışına kadar insize edilip retroperitoneal alana ulaşmak için gibson insizyon yapılarak tüm materyal dışarı alınabilir. Wolf ve ark. EYLNÜ ile % 37'lik bir genel komplikasyon oranında; %19'u majör %39'u minör komplikasyonlar oluşturdu (57). En sık majör komplikasyon el port alanında insizyonel fitik idi. Kan transfüzyonu hastaların % 17'inde gerekti. Trudeau ve ark 715 robotik yardımcı LNÜ hastasını, 1199 LNÜ hastası ile karşılaştırmışlar (58). Barsak komplikasyonu rapor etmemişlerdir.

8.3.Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik pyeloplasti

Üteropelvik bileşke darlığının altın bir standart tedavisi laparoskopik pyeloplastidir (59). Rassweiler ve ark. 189 laparoskopik pyeloplasti deneyimini ele aldılar ve büyük merkezlerde laparoskopik pyeloplasti yapılan 601 hastalık grup geliştirmek için birkaç başka büyük seriden oluşan bir meta-analiz yaptılar (60). Komplikasyonlar için Clavien sınıflamasını kullandılar. İntraoperatif komplikasyonlar %2.3 idi. Anastomozu tamamlayamama ve üretero pelvik bileşene erişimde yetersizlik sebebiyle vakaların %0.5 ve %5.5'inde açık cerrahiye geçildi. İdrar kaçağı, hematoma, barsak yaralanması ve taş oluşumunu içeren operasyon sonrası komplikasyonlar %5.4 ile %15 arasındaydı. Altı yüz bir hastanın 4'ünde kolon yaralanması oldu. Rekürren üretero pelvik bileşen darlığı vakaların %3.5-%4.8'inde oldu. Bu komplikasyonların birçoğunun öğrenim sürecinde olduğuna dikkat edilmelidir.

Robot yardımcı laparoskopik pyeoplasti daha fazla cerrahi alan serbestliğe sahip olduğu için popülerite kazanmıştır. Çok merkezli bir analizde

Mufarrij ve ark. %7.1 majör ve %2.9 minör komplikasyon oranı bildirdiler (61). En sık komplikasyon tekrar pozisyone etme ve yerleştirme gerektiren stent migrasyonu idi. Bu serilerde hiç barsak yaralanması yaşanmadı. Rekürren obstrüksiyon %4.3 olarak rapor edildi. Bufi ve ark. robotik yardımcı tek port laparoskopik pyeloplasti serilerinde %6.7'lik rekürrens bildirdiler (62). Hiçbir barsak yaralanması bildirmedi.

8.4.Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu

Laparoskopik retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu (LRPLND) evre 1 non-seminomatöz germ hücreli tümörlerin tedavisi için son yıllarda kullanılmaya başlamıştır. Steiner ve ark. LRPLND'unun uzun dönem sonuçlarını gözden geçirdiler (63). Renal arter ve tespit edilen kolon yaralanmasını içeren %1.1 lik bir majör komplikasyon oranı vardı. Minör komplikasyonları şilöz asit (%4.8) ve lenfosel (%8.5) oluşturuyordu. Hastaların %1.3'ünde transfüzyon ihtiyacı gerekti ve prosedürlerin %2.6'sında kanamadan dolayı açığa geçildi. Kemoterapi sonrası LRPLND komplikasyon oranı %50 daha yüksek idi (64). Robot yardımcı LRPLND'nin etkinlik ve güvenliğini değerlendiren çeşitli vaka raporları ve birkaç küçük seri mevcuttur. Robot yardımcı LRPLND güvenli bir yöntemdir ve hiç majör komplikasyon oluşmamıştır ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8.5.Laparoskopik ve robotik yardımcı laparoskopik radikal sistektomi

Laparoskopik sistektomi açık cerrahiye göre daha az kan kaybı, erken toparlanma ve erken oral gıda alımının başlaması ile bilinmektedir (65). Şuan robot yardımcı laparoskopik sistektomi gündemdedir. Ancak açık radikal sistektomi mesanenin kasa invaze transisyonel hücreli karsinomunun tedavisinde halen altın standarttır (66). Daha geniş çeşitli çalışmalar

laparoskopik radikal sistektomiye komplikasyonları ile değerlendirdi (66-70). Bu serilerde en sık gastrointestinal problem postoperatif ileus idi. Ayrıca rektal yaralanma ve barsak fitiklaşması vakaların %1'inden azında karşılaşıldı. Robot yardımlı laparoskopik radikal sistektomiye değerlendiren çok sayıda seri mevcuttur. Toplamda 13 çalışma; 418 robotik sistektominin ve 539 kontrol hastasının değerlendirildiği bir meta-analizde robotik seride belirgin komplikasyon az idi (71). İleus sık görülen barsak komplikasyonu idi fakat 6 çalışmada barsak fistülü görüldü. Parastomal barsak hernisi de görülmekte idi. Coughlin ve Orr ileal conduitten herni olan barsağın laparoskopik redüksiyonu bildirdiler (72).

8.6.Laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi

Açık, laparoskopik ve robot yardımlı radikal prostatektomi ilişkili en sık ve korkulan barsak komplikasyonu Denonvillier fasyasının iki yaprağı ve perirektal yağ tabakasından ayrıldığı esnada oluşan rektal yaralanmadır. Önceki radyasyon öyküsü, önceki cerrahiden kaynaklanan skar, enfeksiyon ve büyük bir prostat dokusu rektal yaralanmalar için risk faktörlerini içerir. Prostat kanseri Avrupa'daki erkeklerde görülen en sık non-kütanöz kanser olmasından dolayı, laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomide barsak komplikasyonları insidansını değerlendirmek önemlidir. Rassweiler ve Alman laparoskopik çalışma grubu laparoskopik radikal prostatektomi yapılan yaklaşık 5824 hastayı değerlendirdi (73). Rektal yaralanma hastaların %1.5-%2.5'inde oldu. Bu kadar büyük sayıda hastada başka anlamlı barsak komplikasyonu yoktu. Daha önceden yayınladığımız 347 laparoskopik radikal

prostatektomi (LRP) hastasını içeren 601 laparoskopik ürolojik cerrahi serisinde 1 hastada (% 0.1) operasyon sırasında fark edilmeyen sonradan görülen rektovezikal fistül bildirdik (5). Bu hastaya kolostomi açıldı ve daha sonra fistül tamiri yapıldı. Daha sonraki takiplerinde kolostomi kapatıldı ve ek sorun bildirilmedi. Robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi (RALP) hızlı bir şekilde kabul gördü ve komplikasyonlarının iyi dökümanete edildiği çeşitli büyük seriler mevcuttur. Badani ve ark. 2766 RALP serilerinde 4 tane barsak yaralanması (% 0.1) ve 4 port alanı hernisi (% 0.1) bildirdiler (74). Bu barsak yaralanmalarını rektal yaralanmalar olup olmadığı spesifik olarak edilmemiştir. Uzun süreli ileusun olduğu bir vaka vardı. Tewari ve ark. 167184 açık radikal prostatektomi, 57303 LRP ve 62389 RALP yapılan hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri meta-analizde, rektal yaralanma oranının yayınlanan çalışmalarda RALP'da LRP'ye göre 3'te 1 istatistiksel anlamlı az olduğunu buldular (75). Diğer barsak yaralanma yüzdeleri <%1 şeklinde 3 cerrahi modalitede de daha az izlendi.

Sonuç

Laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik uygulamaları ürolojik cerrahi içerisinde hızla geleneksel açık cerrahinin yerini almaktadır. Laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik minimal invaziv, cerrahi sahada optik büyütme, hastada daha erken toparlanma süresi ve tüm açık cerrahi prosedürlere benzer cerrahi sonuçları ile gelişmiş merkezlerde birçok ürolojik prosedürde tercih edilmektedirler. Ne yazık ki komplikasyonları da mevcuttur. Özellikle gastrointestinal olanları can sıkıcıdır. Cerrahların bu komplikasyonları operasyon sırasında fark etmeleri ve gerekli müdahalede bulunmaları esastır. Geç fark edilen gastrointestinal komplikasyonlar hayati tehlike arz edebilir. Tüm bunların yanında komplikasyonların rapor edilmesi

ve sınıflanması da cerrahi tekniğin, hasta bakımının ve literatürün gelişmesine katkısı büyüktür. Ürolojik laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik cerrahi modalitelerin

gastrointestinal komplikasyonlarının daha iyi değerlendirilebilmesi için çok sayıda vaka içeren standardizasyonu daha iyi yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1- Clayman RV, Kavoussi LR, Figenshau RS, Chandhoke PS, Alcala DM. Laparoscopic nephroureterectomy: initial clinical case report. *J Laparoendosc Surg* 1991;1(6): 343-9.
- 2- Janetschek G, Hobisch A, Peschel R, Bartsch G. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. *Urology*. 2000;55(1):136-40.
- 3- Guillonnet B, Vallencien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. *J Urol* 2000;163(6):1643-9.
- 4- Gozen AS, Akin Y. Are structured curriculums for laparoscopic training useful? A review of current literature. *Curr Opin Urol*. 2015;25(2):163-7.
- 5- Akin Y, Ates M, Celik O, Ucar M, Yucel S, Erdogru T. Complications of urologic laparoscopic surgery: a center surgeon's experience involving 601 procedures including the learning curve. *Kaohsiung J Med Sci* 2013;29(5):275-9.
- 6- Klingler HC, Remzi M, Janetschek G, Marberger M. Benefits of laparoscopic renal surgery are more pronounced in patients with a high body mass index. *Eur Urol* 2003;43(5):522-7.
- 7- Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003;169(5): 1689-93
- 8- Arslan M, Akin Y, Ates M, Gözen AS, Tunç L, Güven S. Comparison of Laparoscopic Vessel Sealing Devices in a Porcine Model;Turkurolap Group Study. *Kuwait Medical Journal* 2013;16(3):389-91.
- 9- Akin Y, Avci E, Gulmez H, Akand M, Akif Ciftcioglu M, Bassorgun I, Erdogru T. Indications for intraoperative frozen section in robot assisted radical prostatectomy: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(18):2523-9.
- 10- Tunc L, Gumustas H, Akin Y, Atkin S, Peker T, Erdem O, Bozkirli I. A novel surgical technique for preserving the bladder neck during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *J Endourol* 2015;29(2):186-91.
- 11- Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001;18(4):260-73.
- 12- Parsons JK, Jarrett TJ, Chow GK, Kavoussi LR. The effect of previous abdominal surgery on urological laparoscopy. *J Urol* 2002; 168(6):2387-90.
- 13- Nazemi T, Galich A, Sterrett S, Klingler D, Smith L, Balaji KC. Radical nephrectomy performed by open, laparoscopy with or without hand-assistance or robotic methods by the same surgeon produces comparable perioperative results. *Int Braz J Urol* 2006; 32(1):15-22.
- 14- de Menezes Ettinger JE, Santos-Filho PV, Oliveira PD, Azaro E, Mello CA, do Amaral PC, Fahel E. Laparoscopic gastric banding in the rat model as a means of videolaparoscopic training. *Obes Surg* 2006;16(7):903-7.
- 15- El-Galley R, Hammontree L, Urban D, Pierce A, Sakawi Y. Anesthesia for laparoscopic donor nephrectomy: is nitrous oxide contraindicated? *J Urol* 2007;178(1):225-7.
- 16- Hora M, Stránský P, Trávníček I, Urge T, Eret V, Kreuzberg B, Baxa J, Mirka H, Petersson F, Hes O, Ferda J. Three-tesla MRI biphasic angiography: a method for preoperative assessment of the vascular supply in renal tumours: a surgical perspective. *World J Urol* 2013;31(5):1171-6
- 17- Quek LH, Pua U. Inadvertent ureteric ligation: diagnosis using multidetector computed tomography. *Urology* 2009;74(5):1015-6.
- 18- Inoue S, Shiina H, Arichi N, Mitusi Y, Hiraoka T, Wake K, Sumura M, Honda S, Urakami S, Igawa M. Rare complication of a sigmoid colon perforation after a kidney transplant with an artificial vascular graft. *Exp Clin Transplant*. 2011;9(3):207-10.
- 19- Matsushita K, Matsubara S, Tsumura K, Taguchi I, Kawabata G. Computed tomography appearance of Hem-o-lok clips in patients who have undergone laparoscopic nephrectomy or nephroureterectomy. *JSLs* 2011;15(4):517-9.
- 20- Balzarro M, Rubilotta E, Sarti A, Curti P, Artibani W. A unique case of late complication of rectum mesh erosion after laparoscopic sacrocolpopexy. *Urol Int*. 2014;92(3):363-5.
- 21- Ahmad G, O'Flynn H, Duffy JM, Phillips K, Watson A. Laparoscopic entry techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD006583.
- 22- Hasson HM. A modified instrument and method for laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;110(6):886-7.
- 23- Gözen AS, Akin Y, Akgul M, Yazici C, Klein J, Rassweiler J. A novel practical trocar placement technique for extraperitoneal laparoscopy and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy in patients with lower midline abdominal incisions. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014;24(6):417-21.
- 24- Schwartz MJ, Faiena I, Cinman N, Kucharczyk J, Meriggi JS, Waingankar N, Richstone L, Kavoussi LR. Laparoscopic bowel injury in retroperitoneal surgery: current incidence and outcomes. *J Urol*. 2010;184(2):589-94.
- 25- Meraney AM, Samee AA, Gill IS. Vascular and bowel complications during retroperitoneal laparoscopic surgery. *J Urol* 2002;168(5):1941-4.
- 26- Parsons JK, Varkarakis I, Rha KH, Jarrett TW, Pinto PA, Kavoussi LR. Complications of abdominal urologic laparoscopy: longitudinal five-year analysis. *Urology* 2004;63(1):27-32.
- 27- Bishoff JT, Allaf ME, Kirkels W, Moore RG, Kavoussi LR, Schroder F. Laparoscopic bowel injury: incidence and clinical presentation. *J Urol* 1999;161(3):887-90.
- 28- Putman SS, Bishoff JT. Visceral and Gastrointestinal Complications of Laparoscopic and Robotic Urologic Surgery. In: R. Ghavamian, eds. *Complications of Laparoscopic and Robotic Urologic Surgery*. New York: Bronx, 2010: 73-90.
- 29- Reich H. Laparoscopic bowel injury. *Surg Laparosc Endosc*. 1992;2(1):74-8.
- 30- Chung BI, Desai MM, Gill IS. Management of intraoperative splenic injury during laparoscopic urological surgery. *BJU Int* 2011;108(4):572-6.
- 31- Varkarakis IM, Allaf ME, Bhayani SB, Inagaki T, Su LM, Kavoussi LR, Jarrett TW. Pancreatic injuries during laparoscopic urologic surgery. *Urology* 2004; 64(6):1089-93.
- 32- Chien GW, Orvieto MA, Galocy RM, Sokoloff MH, Shahav AL. Technical considerations for laparoscopic right renal surgery in presence of Riedel's lobe of the liver. *J Endourol* 2005;19(3):300-2.
- 33- Montz FJ, Holschneider CH, Munro MG. Incisional hernia following laparoscopy: a survey of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. *Obstet Gynecol* 1994; 84(5):881-4.
- 34- Duron JJ, Hay JM, Msika S, Gaschard D, Domergue J, Gainant A, Fingerhut A. Prevalence and mechanisms of small intestinal obstruction following laparoscopic abdominal surgery: a retrospective multicenter study. *Arch Surg* 2000;135(2):208-12.
- 35- Chennamsetty A, Hafron J, Edwards L, Pew S, Poushanchi B, Hollander J, Killinger KA, Coffey MP, Peters KM. Predictors of incisional hernia after robotic assisted radical prostatectomy. *Adv Urol*. 2015;2015:457305.
- 36- Yamamoto M1, Minikel L, Zaritsky E. Laparoscopic 5-mm trocar site herniation and literature review. *JSLs* 2011;15(1):122-6.
- 37- Stout L, Laub DJ, Zimmern PE. Small bowel obstruction at the site of introduction of the trocar: an unusual complication of laparoscopy. *J Urol (Paris)*. 1994;100(3):151-4.
- 38- Kang DI, Woo SH, Lee DH, Kim IY. Incidence of port-site hernias after robot-assisted radical prostatectomy with the fascial closure of only the midline 12-mm port site. *J Endourol* 2012;26(7):848-51
- 39- Kouba EJ, Hubbard JS, Wallen E, Pruthi RS. Incisional hernia in a 12-mm non-bladed trocar site following laparoscopic nephrectomy. *Urol Int* 2007;79(3):276-9.
- 40- Montz FJ, Holschneider CH, Munro MG. Incisional hernia following laparoscopy: a survey of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. *Obstet Gynecol* 1994; 84:881-4.
- 41- Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, Laberge PY, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Laparoscopic entry: a review of techniques, technologies, and complications. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(5):433-65.
- 42- Bird VG, Au JK, Sandman Y, De Los Santos R, Ayyathurai R, Shields JM. Comparison of different extraction sites used during laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2009;181(4):1565-7
- 43- Henry JF, Defechereux T, Raffaelli M, Lubrano D, Gramatica L. Complications of laparoscopic adrenalectomy: results of 169 consecutive procedures. *World J Surg*. 2000;24(11):1342-6.
- 44- Arslan M, Akin Y, Ates M, Degirmenci T, Kozacioglu Z, Ors B, Gunlusoy B. Changing surgical approaches for laparoscopic adrenalectomy: single-surgeon data of a 6-year experience. *Urol Int*. 2013;91(3):304-9
- 45- Wu JC, Wu HS, Lin MS, Chou DA, Huang MH. Comparison of robot-assisted laparoscopic adrenalectomy with traditional laparoscopic adrenalectomy - 1 year follow-up. *Surg Endosc* 2008;22(2):463-6.
- 46- <http://uroweb.org/guideline/robotic-and-single-site-surgery-in-urology/> Son erişim: 27.02.2015
- 47- Elsamra S, Pareek G. Complications of laparoscopic renal surgery. *Int J Urol* 2010;17(3):206-14.
- 48- Vallancien G, Cathelineau X, Baumert H, Doublet JD, Guillonnet B. Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1,311 procedures at a single center. *J Urol* 2002;168(1):23-6.

- 49- Gill IS, Matin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E, Thornton J, Sherief MH, Strzempkowski B, Novick AC. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 2003;170(1):64-8.
- 50- Pareek G, Hedican SP, Gee JR, Bruskewitz RC, Nakada SY. Meta-analysis of the complications of laparoscopic renal surgery: comparison of procedures and techniques. *J Urol* 2006;175(4):1208-13.
- 51- Elsamra SE, Leone AR, Lasser MS, Thavaseelan S, Golijanin D, Haleblan GE, Pareek G. Hand-assisted laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: comparison of short-term outcomes and cost. *J Endourol* 2013;27(2):182-8.
- 52- Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, Kaouk JH, Gill IS. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005;173(1):38-41.
- 53- Fan X, Xu K, Lin T, Liu H, Yin Z, Dong W, Huang H, Huang J. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2013;111(4):611-21.
- 54- Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;67(5):891-901
- 55- Wu Z, Li M, Liu B, Cai C, Ye H, Lv C, Yang Q, Sheng J, Song S, Qu L, Xiao L, Sun Y, Wang L. Robotic versus open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94878.
- 56- Merseburger AS, Herrmann TR, Shariat SF, Kyriazis I, Nagele U, Traxer O, Liatsikos EN; European Association of Urology. EAU guidelines on robotic and single-site surgery in urology. *Eur Urol*. 2013;64(2):277-91.
- 57- Wolf JS Jr, Dash A, Hollenbeck BK, Johnston WK 3rd, Madii R, Montgomery JS. Intermediate followup of hand assisted laparoscopic nephroureterectomy for urothelial carcinoma: factors associated with outcomes. *J Urol* 2005;173(4):1102-7.
- 58- Trudeau V, Gandaglia G, Shiffmann J, Popa I, Shariat SF, Montorsi F, Perrotte P, Trinh QD, Karakiewicz PI, Sun M. Robot-assisted versus laparoscopic nephroureterectomy for upper-tract urothelial cancer: A population-based assessment of costs and perioperative outcomes. *Can Urol Assoc J* 2014; 8(9-10):E695-701.
- 59- Ates M, Ozgok Y, Akin Y, Arslan M, Akand M, Hoscan MB. Laparoscopic Stepwise-Cut Double Initial Stay Suture Pyeloplasty: Our Novel Surgical Technique. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015;25(3):228-33.
- 60- Rassweiler JJ, Teber D, Frede T. Complications of laparoscopic pyeloplasty. *World J Urol* 2008;26(6):539-47.
- 61- Mufarrij PW, Woods M, Shah OD, Palese MA, Berger AD, Thomas R, Stiefelman MD. Robotic dismembered pyeloplasty: a 6-year, multi-institutional experience. *J Urol* 2008;180(4):1391-6.
- 62- Buffi NM, Lughezzani G, Fossati N, Lazzeri M, Guazzoni G, Lista G, Larcher A, Abrate A, Fiori C, Cestari A, Porpiglia F. Robot-assisted, single-site, dismembered pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction with the new da Vinci platform: a stage 2a study. *Eur Urol* 2015;67(1):151-6
- 63- Steiner H, Peschel R, Janetschek G, Hörtl L, Berger AP, Bartsch G, Hobisch A. Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a single-center 10-year experience. *Urology* 2004;63(3):550-5.
- 64- Permpongkosol S, Lima GC, Warlick CA, Allaf ME, Varkarakis IM, Bagga HS, Kohanim S, Kavoussi LR. Postchemotherapy laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: evaluation of complications. *Urology*. 2007;69(2):361-5.
- 65- Akin Y, Celik O, Ates M, Nuhoglu B, Erdogru T. Evaluation of open and laparoscopic radical cystoprostatectomy combined with orthotopic neobladder: a single-surgeon experience. *Urol Int* 2013; 90(3):348-53.
- 66- <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/son> erişim 27.02.2015
- 67- Hemal AK, Kolla SB. Comparison of laparoscopic and open radical cystoprostatectomy for localized bladder cancer with 3-year oncological followup: a single surgeon experience. *J Urol* 2007; 178(6):2340-3.
- 68- Abraham JB, Young JL, Box GN, Lee HJ, Deane LA, Ornstein DK. Comparative analysis of laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion. *J Endourol* 2007;21(12):1473-80.
- 69- Haber GP, Crouzet S, Gill IS. Laparoscopic and robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. *Eur Urol* 2008;54(1): 54-62.
- 70- Huang J, Lin T, Xu K, Huang H, Jiang C, Han J, Yao Y, Guo Z, Xie W, Yin X, Zhang C. Laparoscopic radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder: a report of 85 cases. *J Endourol* 2008;22(5):939-46.
- 71- Tang K, Xia D, Li H, Guan W, Guo X, Hu Z, Ma X, Zhang X, Xu H, Ye Z. Robotic vs. open radical cystectomy in bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(11):1399-411.
- 72- Coughlin LM, Orr DP 2nd. Laparoscopic management of a small bowel herniation from an ileal conduit: report of a case and review of the literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23(2):e81-3.
- 73- Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbé J, Hofmockel G, John H, Janetschek G, Fehr JL, Hatzinger M, Probst M, Rothenberger KH, Poulakis V, Truss M, Popken G, Westphal J, Alles U, Fornara P. Laparoscopic radical prostatectomy--the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 2006;49(1):113-9.
- 74- Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. *Cancer* 2007; 110(9):1951-8.
- 75- Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(1):1-15.

Entübe Hastada Nazokomiyal Oral Miyasiz Olgusu Nosocomial Oral Myiasis Case In Intubated Patient

Hüseyin SERT¹, Mahmut Alp KARAHAN¹, Hasan Hüsnü YÜCE¹, Ahmet KÜÇÜK¹,

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Mahmut Alp KARAHAN, İletişim Bilgileri: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı 63000 Şanlıurfa/Türkiye Tel: 05053717536 E-mail: mahmutalp_k@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 18.03.2015

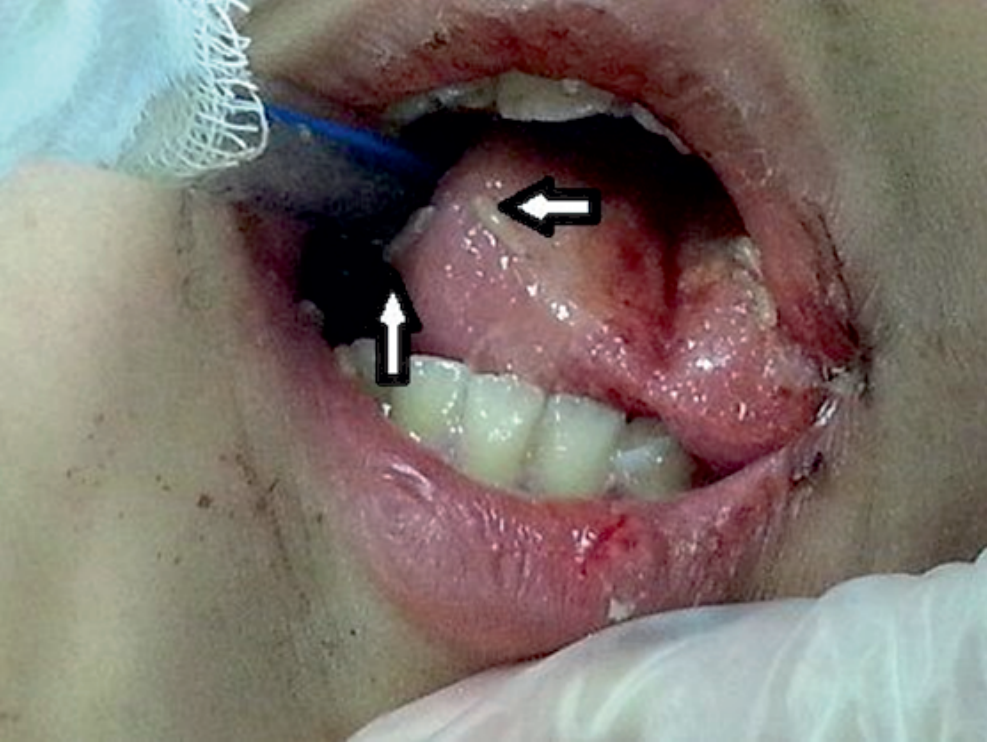
Kabul tarihi / Accepted: 25.03.2015

Olgu sunumumuz 48. Ulusal Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Miyaz terimi Latince kökenli olup sinek anlamına gelen “myia” ve hastalık anlamına gelen “iasis” kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Miyaz, canlı insanların ve omurgalı hayvanların ölü veya canlı dokularından, vücut sıvılarından veya hazmettiği gıdalardan beslenen, Diptera türünden sinek larvalarının (kurtçukları) oluşturduğu infestasyondur. Yumurta veya larvaları için konak olarak insan bedenini kullanması sonucu oluşmaktadır (1). Çoğunlukla dişi sinekler, larvalarının gelişimi için leş, çöp, lağım gibi ayrışmakta olan organik yapıları tercih etmektedir. Ayrıca canlı üzerinde bulunan ve larvaları için uygun beslenme alanı olarak kullanabileceği vücut kısımlarına, irinleşmiş, ayrışmış organik içerikten zengin, yaralı dokulara da larva veya yumurta bırakabilmektedirler. İnsanlarda genellikle fakültatif ve rastlantısal miyaz tipleri görülmektedir. Deri, göz, ağız, ürogenital bölge, nazofarengeal bölge ve intestinal bölge infestasyonun sık olduğu yerlerdir (2). Bu yazımızda dış merkezden sevk edilen nazokomiyal oral miyasis enfestasyonuna sahip entübe erkek hastayı görüntüleriyle sunmayı amaçladık. 10 yaşında ateşli silah yaralanması sonucu bilateral hemotoraks ve subaraknoid kanaması olan ve iki gün dış merkezde mekanik ventilasyonda takip edilen erkek hastanın yoğun bakım ünitemize kabulü sırasında yapılan değerlendirmede genel durumunun kötü olduğu, oryantasyon ve kooperasyonun olmadığı, glaskow koma skorun ise 3 olduğu tespit edildi. Ayrıca mekanik ventilasyonda takip edilen ve bilateral göğüs tüpünün takılı hastanın kötü ağız hijyeninin olduğu ve ağız hizasında endotrakeal tüpün etrafında larvaların bulunduğu görüldü (Resim 1). Özellikle dilin orta ve sol kenarında travmaya bağlı yaralanma mevcut olup larvalar bu bölgede yoğunlaşmıştı. Hasta enfeksiyon hastalıkları bölümüne konsülte edildi. Bölge eter solüsyonu ile temizlenip larvalar o bölgeden uzaklaştırıldı. Larvaların tamamen çıkarılmasından sonra lezyonlu bölgeler ılık tuzlu su solüsyonu ile yıkandı. İki gün boyunca ağız bakımında larva görülmedi.

İnsan miyazı, çoğunlukla kötü hijyeni olan, kırsal kesimde yaşayan, düşük sosyo ekonomik seviyeye sahip ya da zeka geriliği olan hastalarda görülmektedir (1). Oral miyaz ise diş ekstraksiyonu, psikiyatrik hastalarında, nazokomiyal enfeksiyonlarda, uyuşturucu bağımlılarında, tropikal ülkelerini ziyaret edenlerde ve skuamöz hücreli karsinom gibi kronik çürük lezyonlarda daha sık tespit edilmektedir. (3). Özellikle

entübe ve genel durumu kötü hastalarda ağız bölgesi incelemelerinde miyaz gibi daha az yaygın hastalıklar ayırıcı tanıda mutlaka dikkate alınmalıdır. Sonuç olarak yoğun bakım ünitelerinde miyazdan korunmak için hastalarda iyi bir ağız hijyeni oluşturmak ve uzun dönem mekanik ventilasyon tedavisi alacak hastalarda trakeostomi açılması erken dönemde planlanmalıdır.



Resim 1: Entübe hastada oral miyaz

Kaynaklar

1)Ülkümen B, Artunç B, Kaplan Y. Gebe Hastada Aural Miyaz. J Kartal TR 2013;24(3):187-190

2)Yazar S, Dik B, Yalçın Ş, Demirtaş F, Yaman O, Öztürk M, Şahin İ. Nosocomial Oral Myiasis by Sarcophaga sp. in Turkey. Yonsei Medical Journal 2005;3(46) :431-34

3)Ramli R, Abd Rahman R. Oral myiasis: case report. Malays J Med Sci. 2002;9(2):47-50.

Nöroleptik Malign Sendromlu Hastada Elektrokonvulzif Tedavisinde Rokuronyum ve Sugammadex Kombinasyonu Rocuronium and Sugammadex Combination for Management of Electroconvulsive Therapy in a Patient with Neuroleptic Malignant Syndrome

Şaban Yalçın¹, Harun Aydoğan¹, Ahmet Küçük¹, Hasan Hüsni Yüce¹, Tekin Bilgiç²,
Mahmut Alp Karahan¹

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Sağlık Bakanlığı Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği, Şanlıurfa

Olgu sunumumuz 45. Ulusal Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde poster olarak
sunulmuştur.

Presentation at a meeting: Turkish Society of Anaesthesiology and Reanimation 45th National Congress
Antalya / TURKEY October 2011

Corresponding Author: Dr. Mahmut Alp Karahan,

Department of Anesthesiology and Reanimation, Harran University Faculty of Medicine, Şanlıurfa,
TURKEY.

Telephone Number:+905327808997 E-mail: mahmutalp_k@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 17.03.2015

Kabul tarihi / Accepted: 26.03.2015

Dear Editor;

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a relatively rare, unpredictable, and potentially fatal complication caused by neuroleptics and other drugs that affect dopaminergic transmission. The syndrome is characterized by mental status changes, muscle rigidity, hyperthermia, autonomic dysfunction, leukocytosis and elevation of Creatine Kinase (CK)

level. NMS includes some clinical similarities with malignant hyperthermia (MH), therefore anesthetic management is important (1). We want to report successful anesthesia managements of a patient undergoing four electroconvulsive therapy (ECT) sessions for treatment of NMS with rocuronium and sugammadex combination.

A 23-year-old male, of weight 50 kg, with a history of bipolar mood disorder was admitted to hospital with high fever, muscle rigidity, inability to urinate, unconsciousness, muscle aches and stiffness. He had been taking the lithium for a period of 5 months prior to hospital admission. Patient presented with; fever: 38,5°C, blood pressure 135/86 mm Hg, heart rate 105 beats/min, and respiratory rate 22/min. The laboratory analysis revealed CK: 2886 U/L and leukocyte result was 19700/mm³. Performed to rule out other pathologies electrocardiogram and computed tomography of the brain were normal. The patient hospitalized in the intensive care unit with the diagnosis of NMS. Patient was monitored and all of the medications in use were discontinued. Cold applications and peripheral oxygen by

face mask (2-4 l/min) administration was begun. He was started with bromocriptine 7.5 mg/day in divided doses. After 7 days, due to the normalization of clinical and laboratory findings, patient was admitted to the psychiatric ward. In addition to drug therapy four sessions ECT was planned. All ECT procedures were performed in the operating room with standard monitoring. Anaesthesia was induced with propofol (1 mg/kg) and rocuronium (0.6 mg/kg). The patient was hyperventilated by face mask with 100% O₂. Two minutes after the administration of rocuronium and deep blockade confirmed with a neuromuscular monitor, the ECT stimulus was applied and it produced an ensuing seizure. Following the end of the convulsion completely sugammadex 8 mg/kg resumed spontaneous breathing and eye opening was seen in 5 minutes. The patient was hemodynamically stable and ECT was performed safely and effectively in all treatments.

Although NMS and MH result from different pathophysiological mechanisms, they have some common clinical features. Electroconvulsive therapy used to in the treatment of psychotic symptoms with NMS. Succinylcholine (SCC) is usually used muscle relaxant to reduce the muscle contractions and minimize injury and pain associated with ECT. However, even small dose of SCC can produce side effects such as myalgia, hyperthermia and hyperkalemia (3). NMS and malignant hyperthermia, the possibility that patients with a history of NMS may be vulnerable to developing malignant hyperthermia is an important factor when considering general anaesthesia, especially succinylcholine administration immediately before electrical stimulation for ECT (2). Therefore, an ultra-short-acting non depolarizing muscle relaxant would be an alternative addition. Rocuronium is a non- depolarizing neuromuscular blocking drug and has a specific reversal agent, sugammadex. At a dose of 0,9-1,2 mg/kg onset time of rocuronium has been shown to be similar to that of

SCC. Sugammadex can easily and rapidly reverse profound neuromuscular block at doses greater than 2mg/kg (4). Kadoi et al. compared recovery times from rocuronium-induced muscle relaxation after reversal with three different doses of sugammadex with succinylcholine during ECT. They specified that 8 mg/kg sugammadex produces equally rapid recovery from rocuronium muscular relaxation compared with spontaneous recovery from 1 mg/kg SCC during ECT (5).

We submit that the combination of rocuronium and sugammadex offers a serious alternative to succinylcholine in patients with neuroleptic malignant syndrome for ECT.

References:

1. Buggenhout S, Vandenbergh J, Sienaert P. Electroconvulsion therapy for neuroleptic malignant syndrome. *Tijdschr Psychiatr.* 2014;56(9):612-5.
2. Arasteh M, Shami S, Nasseri K. Propofol-remifentanyl combination for management of electroconvulsive therapy in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *Case Rep Med.* 2012;2012:585713.
3. Tsutsumi YM, Tomiyama Y, Horikawa YT, Sakai Y, Ohshita N, Tanaka K, et al. General anesthesia for electroconvulsive therapy with Brugada electrocardiograph pattern. *J Med Invest.* 2011;58 (3-4):273-6
4. Chiu CL, Jaais F, Wang CY. Effect of rocuronium compared with succinylcholine on intraocular pressure during rapid sequence induction of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999;82 (5):757-60
5. Kadoi Y, Hoshi H, Nishida A, Saito S. Comparison of recovery times from rocuronium-induced muscle relaxation after reversal with three different doses of sugammadex and succinylcholine during electroconvulsive therapy. *J Anesth.* 2011;25(6):855-9

Beyin Ölümü Tanısı ve Son Değişiklikler Diagnosis of Brain Death And Recent changes

Ahmet Küçük, Mahmut Alp Karahan

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Yazışma Adresi: Dr. Mahmut Alp Karahan, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Şanlıurfa, Türkiye. Tel:+905327808997 E-mail: mahmutalp_k@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 17.04.2015

Kabul tarihi / Accepted: 30.04.2015

Sayın Editör;

Beyin ölümü; beyin, beyin sapı ve serebellumun tüm aktivitelerinin kalıcı ve geri dönüşümsüz kaybı olarak tanımlanmaktadır. Bu işlemin hızlı ve doğru bir şekilde yapılması gerek tıbbi gerekse hukuki önemli bir sorumluluktur. Beyin ölümü tanısı konan hastaların potansiyel donör adayı olmasından dolayı organ bekleyen hastalar için bir umut ışığı oluşturması da bu konunun önemini daha da arttırmaktadır.

Beyin ölümü, içerik olarak ilk kez 1959 yılında Mollaret ve Goulon tarafından “coma dépassé” terimini kullanarak tanımlanmıştır. Ancak Coma dépassé; beyin ölümü değil, “yaşamla ölüm arasında bir sınır” anlamına gelir (1).

Ülkemizdeki beyin ölümündeki son değişiklikler

Ülkemizde, “beyin ölümü” ve “kadavradan organ nakli” konusundaki ilk resmi belge, 29/05/1979 tarihinde yayınlanmış olan, “Organ ve Doku Alınması, Aşılması ve Nakli Hakkındaki 2238 nolu kanun”dur (2). Bu kanun; tıbbi ölüm hali, bilimin ülkede ulaştığı düzeydeki kuralları ve yöntemleri uygulamak suretiyle, biri kardiyolog, biri nörolog, biri nöroşirürjiyen ve biri de anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanından oluşan 4 kişilik hekimler kurulunca oy birliği ile saptanır şeklindedir.

20/08/1993 tarihinde Resmi Gazete’de yayınlanan “Organ Nakli Merkezleri Yönetmeliği”nin “Geri Dönüşümsüz Komanın Bulguları”(3) anlatırken 2000, 2002 ve 2012 yıllarında Türkiye’deki beyin ölümü kriterleride güncellenmiştir.

Tüm gelişmiş ülkelerde beyin ölümü tesbiti 2 hekimle yapılmaktadır. Ülkemizde de beyin ölümü tespitinde dünyada gelişmiş ülkelere benzer düzenlemeler 02.01.2014’de 2238 sayılı kanunda yapılmıştır. Bu kanunda “biri kardiyolog, biri nörolog, biri nöroşirürjiyen ve biri de anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanından 4 kişilik hekimler kurulunca oy birliği ile saptanır” ifadesinin 11. maddesi değiştirilmiş ve “Tıbbi ölümün gerçekleştiğine, biri nörolog veya nöroşirürjiyen, biri de anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim tarafından kanıta dayalı tıp kurallarına uygun olarak oy birliği ile karar verilir.” şeklinde ifade edilmiştir.

Donörün organlarının alınmasının zamana karşı bir yarış olduğunu ve yeni düzenlemeyle bu gereksiz zaman kaybı önlenecek, süreç daha kısa zamanda tamamlanabilecektir.

Beyin ölümü tanısı için ön şartlar

Beyin ölümü düşünülen hastada tanı sürecinin başlatılabilmesi için ön şartların mutlaka yerine Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) Cilt 12. Sayı 2, 2015 getirilmiş olması gereklidir. Bu ön şartlar şunlardır. A-Hastada beyin ölümüne yol açan irreversibl ağır yapısal beyin hasarının tanısı kesin olmalıdır bir görüntüleme yöntemi (BT veya MRG) ile mutlaka gösterilmelidir. Beyin hasarına yol açan durumun tedavisi olmamalı veya yapılan girişimlerine yanıtızsızlık bulunmalıdır. B-Sistolik kan basıncı; 18 yaş ve üstü olgularda ≥ 100 mmHg olması gerekir. Kan basıncı önkoşulu vazopressör destek ile de sağlanabilir. C- Santral vücut sıcaklığı ≥ 36 °C olmalıdır. D-Beyin sapı reflekslerinin alınmasını engelleyecek düzeyde elektrolit dengesizliği ve/veya metabolik bozukluk olmamalıdır. Elektrolit dengesizliklerinin veya metabolik bozuklukların sürece katkısından emin olunamadığı durumlarda serebral kan dolaşımını değerlendiren destekleyici testlere başvurularak beyin ölümü tanısı konulabilir. E-Hasta sedatif, anestezik, bilinç düzeyini etkileyebilecek analjezik, nöromusküler bloke edici veya benzeri ilaçların etkisinde olmamalıdır. Bu ilaçları almış olan hastalarda eğer ilaç düzeyi bakılabiliyorsa ilaç serum düzeyinin terapötik aralığın altına inmesi beklenmelidir. İlaç düzeyi bakılamıyor ve böbrek ile karaciğer fonksiyonları normal ise ilacın eliminasyon yarı ömrünün 5 katı kadar bir süre beklenmelidir. Böbrek veya karaciğer fonksiyonları normal olmadığında, ilaç eliminasyon yarı ömrünün 5 katı kadar bir sürenin beklenemeyeceği durumlarda veya bahsedilen ilaçların verilip verilmediğinden emin olunamayan olgularda serebral kan dolaşımını değerlendiren destekleyici testlere başvurularak beyin ölümü tanısı konulabilir. F-Kardiyopulmoner resüsitasyon veya benzeri hipoksik iskemik akut beyin hasarına neden olan olaylardan hemen sonra gerçekleştirilen nörolojik muayene bulguları beyin ölümü tanısı için güvenilir değildir; beyin ölümünün üç temel klinik muayene bulgusunun (koma, beyi sapı reflekslerinin kaybı, apne testi) değerlendirilmesine başlanması için en az 24 saat beklenmeli ve muayene bulguları serebral kan dolaşımını değerlendiren testler ile desteklenmelidir(4).

Beyin Ölümü Temel Bulguları

Beyin ölümü klinik tanısının 3 temel bulgusu derin koma durumu, beyin sapı arefleksisi ve pozitif apne testidir.

Glasgow koma skalası skoru 3 olmalıdır. Herhangi bir ağırlı uyarana karşı spinal refleksler ve otomatizmalar dışında yanıt alınmamalıdır. Olguda terleme, kızarma, taşikardi, ateş, farmakolojik destek olmaksızın normal kan basıncının devam etmesi veya ani yükselme ataklarının olması, foramen magnum seviyesinin altındaki reflekslerin varlığı (derin tendon refleksi, Babinski işareti, yüzeysel refleksler, Lazarus ve benzeri komplike spinal refleksler ve otomatizmalar, vb.) veya diabetes insipitus gelişmemiş olması beyin ölümü tanısını dışlamaz. Her iki gözde pupiller orta hatta ve dilate olmalı ve parlak ışığa reaksiyon vermemelidir. Supraorbital çentik veya temporomandibular ekleme baskı şeklinde uygulanan ve dört ekstremiteden verilen ağırlı uyarana ile yüzde (fasiyal ve orofaringeal kasları içeren bulbar kaslarda) herhangi bir yanıt olmamalıdır. Kornea refleksi olmamalıdır. Okülosefalik ve okülovestibüler reflekslerde tam kayıp olmalıdır. Öğürme, öksürme, emme ve aranma reflekslerinde tam kayıp olmalıdır (4).

Apne testi kanunda belirtilen uzmanlık alanlarından bir hekim tarafından gerçekleştirilir ve dökümanite edilir. Uzman hekimler veya konsültan branşlar ayrı ayrı, tekrar tekrar apne testi yapmamalı, en uygun

koşullarda, muayene bulgusu olarak koma ve tüm beyin sapı reflekslerinin tam kaybı kriterlerini karşılayan hastalarda, tek bir defa ve tanı koydurucu bir apne testi yapmayı hedeflemelidirler. Apne testi yapılabilmesi için normotermi, normotansiyon ve normovolemi ön koşulları sağlanır. Bu koşullarda hastaya uygun mekanik ventilasyon yaklaşımı ile PaCO₂'nin 35-45 mmHg ve PaO₂'nin 200 mmHg üzerinde olması sağlanmalıdır. (5) Test öncesi alınan arter kan gazı örneğinde pH ve PaCO₂ değerlerinin normal sınırlarda olması amaçlanmalı, ancak KOAH ve benzeri akciğer patolojilerine bağlı hiperkarbinin düzeltilemediği olgularda apne testinin pozitif olarak kabul edilmesi için başlangıç düzeyine göre en az 20 mmHg artış kuralı uygulanmalıdır. Teste başlamadan önce hasta 5-10 dakika süre ile %100 oksijen ile ventile edilmelidir. Yeterli oksijenasyon sağlandıktan sonra hasta mekanik ventilatörden ayrılmalı ve entübasyon/trakeotomi tüpünün içinden karina seviyesine ilerletilen bir sonda yardımıyla 6-8 L/dakika oksijen verilmelidir. Test süresince bir yandan hastanın spontan soluma çabası gözlenirken diğer yandan da kalp hızı, kan basıncı ve oksijen saturasyonu sürekli izlenmelidir. Hasta ventilatörden ayrıldıktan 8 dakika sonra arter kan gazında PaCO₂ ölçümü yapılmalıdır. Eğer hastanın klinik durumu stabil ise ve hedeflenen PaCO₂ değerlerine ulaşılmadıysa test süresi uzatılarak 2 dakikada bir kan gazı örneği alınmasına devam edilmelidir; bu tip bir durumda hedef PaCO₂ düzeylerine ulaşıncaya test sonlandırılır. Apne testinin pozitif (beyin ölümü ile uyumlu) olarak yorumlanması için test sonunda PaCO₂ ≥60 mmHg olmasına ve başlangıç değerine göre ≥20 mmHg artış göstermesine rağmen hastada herhangi bir soluma çabası olmamalıdır. Test sırasında hastada herhangi bir spontan soluma çabasının gözlenmesi durumunda test beyin ölümü ile uyumlu değildir (apne testi negatif) ve derhal sonlandırılır. Apne testi sırasında hastada hemodinamik bozulma veya hipoksemi olması durumunda test hemen sonlandırılmalıdır. Bu sonlandırma işlemi öncesi hedef PaCO₂ düzeylerine ulaşılmış olma ihtimaline yönelik bir kan gazı örneği alınması tavsiye edilir. Hemodinamik bozulma veya başka bir nedenle PaCO₂ kriterinin karşılanamaması durumunda apne testi sonuçsuz (tamamlanamamış veya yorumlanamaz) olarak kabul edilir. Bu durumda uygun koşullar sağlandıktan sonra apne testi tekrarlanmalıdır. Apne testi önkoşullarının sağlanamaması durumunda veya testin çeşitli nedenler ile hedef PaCO₂ düzeylerine ulaşılamadan sonlandırılması halinde serebral kan dolaşımı değerlendiren destekleyici testlere başvurularak deklarasyon sürecine devam edilebilir(4).

Beyin ölümü temel bulgularının mevcudiyeti dökümanete edildikten sonra geri dönüşsüzlük kriterinin sağlanması için bu bulguların belirlenen süre (bekleme süresi) sonunda değişmediği gösterilmelidir. Bekleme süresi 2 aydan küçük bebeklerde 48 saat, 2 aydan büyük ile 1 yaş arası çocuklarda 24 saat, 1 yaş üzerindeki çocuklarda ve yetişkinlerde 12 saat ve kardiyopulmoner resüsitasyon veya benzeri hipoksik iskemik akut beyin hasarı olgularında 24 saat olmalıdır. İlk muayenede üç temel muayene bulgusunun beyin ölümü ile uyumlu olduğu vakalarda, serebral kan dolaşımını değerlendirmeye yönelik destekleyici test ile serebral kan akımının olmadığı gösterilmesi durumunda bekleme süresinin tamamlanmasına ihtiyaç yoktur(4).

Beyin ölümü klinik tanısı serebral kan dolaşımı veya beyin elektriksel aktivitesi hakkında bilgi veren testler ile desteklenmelidir. Elektroensefalografi, duyuşal uyarılmış potansiyeller, transkranyal Doppler ultrasonografi, radyonüklid serebral sintigrafi (SPECT), BT anjiyografi ve kateter serebral anjiyografi destekleyici testlerdir(4).

Kaynaklar

- 1- Pallis C. Whole brain death reconsidered-physiological facts and philosophy, J Med Ethics 1983;9:32-7.
- 2-03/06/1979 tarihli resmi gazetede yayımlanan 29/05/1979 tarihli 2238 sayılı, Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkındaki Kanun (<http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/16655.pdf>, son erişim tarihi 20/10/13)
- 3-20/08/1993 tarihli 21674 sayılı resmi gazetede yayımlanan Organ Nakli Merkezleri Yönetmeliği , Ek-1 Beyin Ölüm Kriterleri, (<http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/21674.pdf>, son erişim tarihi 20/10/13)
- 4-Türk nöroloji derneği beyin ölümü tanı kılavuzu. (15/10/2014)
- 5- Organ Ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği Resmi Gazete:01.02.2012 - 28191