



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. Nezir 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.Sözür - 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, ElektronischeZeitschriftenbibliothek, 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, ElektronischeZeitschriftenbibliothek, Researchgate, JournalSeek, Türkiye Atf Dizini, Index Copernicus and Socholar.

TASARIM

Neytullah ALTUNDAĞ

0543 373 71 06 - 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 bildirimleri 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

Yazarların 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 1, 2015

İçindekiler / Index

Araştırma makalesi / Original Article

- 1- Anne ve Babanın Gözü ile Şanlıurfa Merkez Aile Profili
Family Profile of The Center of Şanlıurfa Through The Eyes of Mother and Father
Sayfa: 01-08
Selma Kahraman
- 2-Şanlıurfa İlinde Kadınların Aile Planlamasına İlişkin Tutumlarının Belirlenmesi
Key Factor For Achievement of Breastfeeding; Providing Father Support And Roles Of Nurses
Sayfa: 09-15
Fatma GÖZÜKARA, Feray KABALCIOĞLU, Fatma ERSİN
- 3- Is External Fixation Effective in Pediatric Femur Fractures?
Eksternal Fiksasyon Pediyatrik Femur Kırıklarında Etkili Bir Tedavi Metodu mudur?
Sayfa: 16-22
Mustafa Isik, BurcinKarsli, VahapSaricicek, FethiBilgin, Abbas Kaya
- 4- İnsan Metilentetrahidrofolat Redüktaz Enziminin Kristal Yapısı İçin Bir Model
A Model for the Crystal Structure of the Human Methylenetetrahydrofolate Reductase Enzyme
Sayfa: 23-30
Müzeyyen İzmirli, Atilla Akdemir, Bülent Gögebakan, Davut Alptekin
- 5- Sağlık Çalışanlarında Staphylococcus aureus Burun Taşıyıcılığı ve Antibiyotik Duyarlılığının Araştırılması
Investigation of Nasal Carriage and Antibiotic Susceptibility of Staphylococcus aureus in Healthcare Staff
Sayfa: 31-37
Gülhan Yağmur, Melek İnci
- 6- Vajinal Doğum Sonrası Gelişen Fekal İnkontinans Olgularında Geç Dönem Sfinkteroplasti
Operasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi
Evaluation of Effectiveness of the Late Term Sphincteroplasty Operation in Faecal Incontinence Cases that Growing After Vaginal Parturition
Sayfa: 38-43
Yusuf Yücel, Ahmet Şeker, Abdullah Özgönül, Alpaslan Terzi, Orhan Gözeneli.
- 7- Sıçanlarda, Subhipnotik Doz Kronik Desfluran Maruziyetinde, DNA Hasarının Araştırılması
Investigation of DNA Damage in Rats in Chronically Exposed to Sub-Hypnotic Dose Desflurane
Sayfa: 44-52
Nuray Altay, Zeynep Baysal Yıldırım
- 8-Plevral Sıvı Yönetiminde Lokal ve Genel Anestezi ile Torakoskopi Deneyimlerimiz
Thoracoscopy Practices through Local and General Anesthesia in Pleural Fluid Management
Sayfa: 53-57
Şamil Günay, İrfan Eser, Aydemir Koçarslan, Mahmut Özbey, Mehmet Açar, İbrahim Can Kürkcüoğlu
- 9- ICAM-1 E469K ve E-Selectin S128R Polymorphisms with Non-Diabetic Metabolic Syndrome
Non-Diabetic Metabolic Sendromda ICAM-1 E469K ve E-Selektin S128R Polimorfizmleri
Sayfa: 58-66
Halit Akbas, Elif Oğuz, Suzan Tabur, Mahmut Balkan, Hakan Korkmaz, Belgin Alasehirli
- 10- Acil Servise Penetran Travma ile Başvuran Hastaların İncelenmesi
Evaluation of Patients Applied to Emergency room with Penetrating Trauma
Sayfa: 67-72
Hasan Büyüksan, Yusuf Yücel, Halil Kaya, Mehmet Tahir Gökdemir, Ahmet Şeker
- 11- Meme Kitlelerinde Tru-Cut Biyopsinin Yararlılığı
The Benefit of Tru-Cut Biopsy in Breast Masses
Sayfa: 73-77
Önder Yeniçeri, Önder Özcan, Neşat Çullu, Mehmet Deveer
- 12-Normal Gebe Populasyonda İntrakardiyak Ekojenik Foküs Sıklığı ve Anomaliler ile İlişkisi
The Relationship between the Frequency of Intracardiac Echoegenic Focus and Anomalies in Normal Pregnancies
Sayfa: 78-81
Önder Yeniçeri, Neşat Çullu, Mehmet Deveer, Burcu Kasap, Emine Neşe Yeniçeri
- 13- Akut femur çisim kırıklarında traksiyon masası kullanmadan elle traksiyon yapılarak mini-açık intramedüller çivileme
Mini-open intramedullar nailing of acute femoral shaft fractures using manual traction without a fracture table
Sayfa: 82-89
Cemil ERTÜRK, Mehmet Akif ALTAY, Metin YAPTI, Ali LEVENT, Baki Volkan ÇETİN, Nuray ALTAY, Kemal YÜCE
- 14- Endometrial Polip Tanısı Konulan Olgularda Ghrelin'in Serum ve Doku Düzeyi Seviyelerinin Araştırılması
Sayfa: 90-97
Investigation of Plasma and Tissue Ghrelin Levels in Diagnosed Endometrial Polyps
Ömer Faruk Doğan
- 15- Semptom ve Bulgulara Eklenen Kan Sayımı Demir Eksikliği Anemisi Tanısı İçin Özgül ve Duyarlıdır
Blood Count Added to Symptoms and Signs Are Sensitive and Specific for The Diagnosis of Iron Deficiency Anemia
Sayfa: 98-102
Mahmut Demir
- 16- Erken gebelik kayıplarının değerlendirilmesinde ultrasonografi
Pruritic arciform erythematous plaque on the cheek: A case of Jessner-Kanof Disease
Sayfa: 103-110
Aysun Camuzcuoğlu, Cüneyt Eftal Taner

Olgu sunumu / Case Report

- 1- Yanakta kaşıntılı arkiform eritemli plak lezyon: Jessner-Kanof Hastalığı
Pruritic arciform erythematous plaque on the cheek: A case of Jessner-Kanof Disease
Sayfa: 111-114
Enver Turan, Yavuz Yeşilova, Osman Tanrıku
- 2- Erişkin Still Hastalığı Teşhisiyle İzlenen Hastada Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişimi
Occurrence Macrophage Activation Syndrome At the patient following Adult Still Disease
Sayfa:115-118
İsmail Boyraz, Selma Yazıcı, Yunyamin Koc, Ahmet Yıldız, Umud Güven



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Cilt 12, Sayı 1, 2015

İçindekiler / Index

- 3- Transkater Mitral Balon Valvuloplasti Esnasında Gelişen Sağ Süperior Pulmoner Ven Rüptürünün Cerrahi Tedavisi
Right Superior Pulmonary Vein Rupture Occurred The Surgical Treatment During Transcatheter Mitral Balloon Valvuloplasty
Sayfa: 119-121
Ali Kemal Gür, Nurettin Yüzkat, Dolunay Odabaşı, Ayşegül Kunt, Alper Sami Kunt
- 4- Amfizematöz piyelonefrit: Bir olgu sunumu
Emphysematous pyelonephritis: A Case Report
Sayfa: 122-125
Adem Altunkol, Ediz Vuruşkan, Umüt Ünal, Deniz Abat, Erbay Tümer, Nevzat Can Şener, Durmuş Alparslan Demirci
- 5- A Rare Cardiac Mass: Late Diagnosis of a Giant Intracardiac Thrombus
Nadir Kardiyak Kitle: Geç Tanı Konulan Dev İntrakardiyak Trombus.
Sayfa: 126-130
Mustafa Abanoz, Deniz Demir, Ümit Halıcı, Mustafa Kaplangöray, Selçuk Baysal
- 6- Multipl Açıl-Koa Dehidrojenaz Eksikliğinde Uyguladığımız TIVA Anestezisi
The TIVA Anesthesia For In A Patient With Multiple Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency
Sayfa: 131-133
Nureddin Yüzkat, Lokman Soyoral, M. Bilal Çeğin, Yasemin Işık, Uğur Göktaş
- 7- Derin submandibular bölge yerleşimli lipom olgusu
A case of lipoma of the deep submandibular space
Sayfa: 134-137
Mehtap Beker Acay, Abdulkadir Bucak, Ebru Ünlül, Elif Hocaoğlu, Nazan Okur
- 8- Heavy Marcain Allerjisi
Sayfa: 138-140
Şirali Oba, Cemil Gülücü
- 9- Gebe Hastada Organofosfat Zehirlenmesi: Olgu Sunumu
Organophosphate Poisoning in Pregnant Patients: A Case Report
Sayfa: 141-145
- 10- Yenidoğanda Ciddi Kalp Yetersizliğinin Nadir Bir Nedeni: Galen Ven Malformasyonu
Neonate With Severe Heart Failure Related To Vein Of Galen Malformation
Sayfa: 146-150
Ali Yıldırım, Savaş Demirpençe, Bülent Koca, Hasan Tolga Çelik, Sena Ünverdi
- 11- Hafif form Poland sendromu: Bir olgu sunumu
Mild form of Poland syndrome: Case report
Sayfa: 151-153
Mahmut Özbey, Şamil Günay, İrfan Eser, Mehmet Açar, İbrahim Can Kürkcüoğlu

Derleme

- 1- Hemofagositik lenfositosisozda santral sinir sistemi komplikasyonları
Central nervous system complications in hemophagocytic lymphohistiocytosis
Sayfa: 154-164
Mervan Bekdaş, Sevil Bilir Göksüğü, Fatih Demircioğlu
- 2- HtrA1 Geni ve İşlevleri
HtrA1 Gene and Functions
Sayfa: 165-172
Feridun Akkafa

Image Presentation / Görüntü Sunumu

- 1- Anomalous Right Coronary Artery Originating From Distal Left Circumflex Artery In A Patient With Acute Coronary Syndrome
Akut Koroner Sendromlu Bir Hastada Sirkümfleks Distalinde Çıkan Sağ Koroner Arter Anomalisi
Sayfa: 173-174
M. Emre ERKUS, İ Halil ALTIPARMAK, Zekeriya KAYA, Recep DEMIRBAG

Latter to Editor

- 1- Cervico-Isthmic Pregnancy With Placenta Percreta In The First Trimester
Sayfa: 175-176
Aysun Camuzcuoğlu, Neşe Gül Hilali, Adnan İncebiyık
- 2- Bel Ağrısının Sık Görülmeyen Bir Nedeni: Radyasyon Osteiti
Right Common Carotid and Left Internal Carotid Artery Stenosis
Sayfa: 177-178
Koc Bunyamin, İsmail Boyraz, Hakan Sarman

Anne ve Babanın Gözü ile Şanlıurfa Merkez Aile Profili

Family Profile of The Center of Şanlıurfa Through The Eyes of Mother and Father

Selma Dinç Kahraman

Harran Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Selma KAHRAMAN, Harran Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Halk Sağlığı

Hemşireliği Anabilim Dalı 63050 İpekyol / Şanlıurfa Telefon: 0.414. 351 30 60 Faks : 0.414. 351 27 00,

E mail: selmadinc@mynet.com

Geliş tarihi / Received: 24.12.2012

Kabul tarihi / Accepted: 14.01.2015

Öz

Amaç: Bu araştırma, Şanlıurfa Merkez'de bulunan ailelerin yapısını belirlemek, mahalleler arasında farklılıkları belirlemek ve sağlıklı ve sağlıklı olmayan aileleri belirlemeyi amaçlamıştır.

Metod: Araştırmanın örneklemini toplam 638 hane ve 1276 kişi oluşturmuş ve verileri ise son literatür ışığında hazırlanan bir anket formu ve Aile Değerlendirme Ölçeği ile toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS paket programında tanımlayıcı istatistik ve ilişki testi olarak kıkare kullanılmıştır.

Bulgular: Şanlıurfa merkez ailesinin daha çok çekirdek aile yapısında olduğu görülmüştür. Aile değerlendirme ölçeğinden aldıkları toplam puan incelendiğinde ailelerin çoğunluğu % 62,2'sinin sağlıklı çıktığı, sağlıklı ailelerin ise çoğunlukta Haliliye İlçesinde olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Sağlıklı ailelerin ise daha çok erkek baskın aile özelliğine sahip olduğu belirtilmiştir($p<0,05$).

Sonuç: Araştırma bulgularına göre Şanlıurfa Merkeze bağlı ilçelerde ailelerin genellikle genç aile olduğu, eğitim seviyesinin düşük, gelirin yetersiz olduğu saptanmıştır. Babanın ve annenin aile değerlendirmesinde aynı olduğu görülmesi, babanın aile içinde daha fazla sorumluluk aldığı belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aile, Sağlık, Hemşirelik

Abstract

Backgrounds: research was aimed that determine the structure of families in Central Şanlıurfa, the differences between neighborhoods and identify healthy and unhealthy families.

Methods: A total of 638 households and 1276 people is created and data were collected with a questionnaire and the Family Assessment. In evaluating the data mean, standard deviation, median, minimum and maximum values and percentile numbers have been used

Results: Considering the dimensions of the Family Assessment majority of families that %62,2 appear unhealthy, healthy families in the district where the majority Haliliye was observed ($p <0.05$). Unhealthy families mostly male dominated family owned property is specified ($p <0.05$).

Conclusions: According to research findings; parents of center of Şanlıurfa usually identified to young families, low level of education and income was found to be insufficient Father's and mother's family in the assessment to be seen to be the same, more responsible for my father's family have been implicated. Şanlıurfa more centers family that was be seen to have an immediate family.

Key Words: Family, Healthy, Nursing

Giriş

Birey dünyaya geldiğinde herhangi bir donanıma sahip değildir. Bireysel ve toplumsal planda ihtiyaç duyacağı kazanımları sağlamada bireyin üzerinde ailenin ağırlıklı bir etkisi bulunmaktadır. Her toplum aile yapısının güçlü olmasını kendi varlığını önemli görerek aileyi korumak, desteklemek ve aile yapısını korumayı teşvik etmek için uygun gördüğü çeşitli önlemleri almalıdır. Devlet Planlama Teşkilatı (DPT)'nin aile tanımına göre; kan bağılılığı, evlilik ve diğer yasal yollardan aralarında akrabalık ilişkisi bulunan, çoğunlukla aynı evde yaşayan bireylerden oluşan ve bireyin cinsel, psikolojik, sosyal ve ekonomik ihtiyaçlarının karşılandığı, topluma uyumların sağlandığı ve düzenlendiği temel bir toplumsal birimdir (1-11). Aile bir birim olarak toplumda birçok sosyo-kültürel, demografik, ekonomik faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Aile bu toplumsal değişim süreci içinde ayak uydurmak zorunda kalmaktadır. Ailelere yönelik koruyucu önleyici ve geliştirici nitelikteki hizmetler planlamalı ve işler hale getirilmelidir.

İşlevlerini bir bütünlük ve beraberlik içinde yerine getiremeyen aileler, sağlıklı ailelerdir. Bir grubun ideal bir şekilde tüm işlevlerini yerine getirebilmesi, grubun iç dinamiğine bağlı olduğu kadar, dış dünya ile ilişkilerine de bağlıdır. Ailenin sağlıklı ve sağlıklı olması sosyo-ekonomik özelliklerine, toplumdaki hizmet ve olanaklara, aile üyelerinin genetik özelliklerine, kişiliklerine, aile içi ilişkilerin dinamik yapısına bağlıdır. Sağlıklı ailenin temelinde birbiri ile anlaşamayan, farklı ego ideallerine sahip olan, aralarında iyi bir iletişim ve etkileşim kuramamış olan eşlerin bulunması söz konusudur. Sağlıklı aile göstergeleri olarak, karşılıklı saygı, işbirliği, eve, çocuklara ve yakın dostlara karşı sorumlu davranma konuları üzerinde durulmuştur. Aileye hizmetinin başlıca amacı; uyumlu aile ilişkilerine

katkıda bulunmak, aileyi bir arada tutan bağları kuvvetlendirmek ve aile üyelerinin kişiliklerinin sağlıklı biçimde gelişmesine ve toplumsal yaşama uyumlarına yardım etmektir (6-15).

Bir bütün olarak ailenin demografik, sosyal, ekonomik nitelikleri ve yaşam döngüsü arasındaki ilişkileri konu eden çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Şanlıurfa Merkez'de, hangi aile yapısının çoğunlukta olduğunu, aile işlevlerinin neler olduğunu ve bu işlevlerinin sağlıklı olup olmadığını irdeleyen bu araştırmada çıkacak bulgulardır. Ayrıca anne ve babanın gözüyle ailelerin değerlendirilmesi bu araştırmaya ayrı bir önem kazandırmaktadır. Böylece Aile merkezci yaklaşımın benimsenmesinde farkındalığının oluşturacağı, Şanlıurfa için sağlık ve sosyal planlamalarda önemli bir kaynak olacağı düşünülmektedir. Sağlıksız olarak belirlenen ailelerin sektörler arası işbirliği ile aile yapısını geliştirerek ailenin yaşam kalitesi yükselecektir. Böylece bölge içi gelişme farkı azalacaktır

Bu araştırma, Şanlıurfa merkezde bulunan ailelerin yapısını saptamak, mahalleler arasında farklılıkları ortaya çıkarmak ve sağlıklı, sağlıksız aileleri belirlemeyi amaçlamıştır. Ayrıca bu araştırmada aynı sorular hem anneye hem de babaya sorularak toplumsal cinsiyet faktörlerini ya da anne ve babanın ailesini değerlendirebilme farklılıklarını ortaya çıkarmak amacıyla yapılmıştır.

Materyal Metod

Araştırmanın Şekli; Şanlıurfa merkezde bulunan ailelerin yapısını saptamak, mahalleler arasında farklılıkları ortaya çıkarmak ve sağlıklı, sağlıksız aileleri belirlemek amacıyla tanımlayıcı ve kesitsel olarak yapılmıştır.

Araştırmanın Evreni; Araştırmanın evreni Şanlıurfa merkeze bağlı tüm haneler oluşturmuştur. Şanlıurfa Merkez'e bağlı 3 ilçe bulunmaktadır. Bu ilçelere bağlı 2012 yılı verilerine göre 68 mahalle ve toplam 130458 hane bulunmaktadır.

Araştırmanın Örneklemi; Araştırmanın örneklemi evren sayısı bilinen ve $\alpha = 0,01$ formüle göre

örneklem büyüklüğü bulunmuştur. Tabakalı örneklem yöntemi kullanılarak her ilçenin mahallelerinin sahip olduğu hane sayısı bulunmuştur. Buna göre Karaköprü ilçesi haneleri diğer ilçelere göre daha az olduğu için örneklemeden çıkarılarak Eyyübiye ve Haliliye ilçeleri kapsayacak şekilde 583 hane ve 1169 kişi ile yapılmıştır. Mahalledeki aileler ise anketör tarafından kartopu örnekleme yöntemine göre basit rastgele örnekleme yöntemi ile belirlenmiştir. Araştırmacılar aile ile ilk görüşmede çalışmanın adı, katılan kurumlar, araştırmacı amacı ve kendisi hakkında kısa bir açıklamadan sonra sözlü onam almıştır. Verilerin toplanmasında anne ve babanın birbirinden etkilenmemesi, doğru veri alabilmek amacıyla aynı günde yapılmaya dikkat edilmiştir.

Verileri Toplama Araçları; Araştırmanın verileri araştırmacı tarafından, ailelerin sosyo-demografik özelliklerini belirlemek için bir anket formu ve aile işlevlerini belirlemek için Aile Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır.

Anket formu; ailelerin sosyo-demografik özelliklerini belirlemek amacıyla yaş, eğitim, çocuk sayısı, gelir, evlilik şekli gibi sorulardan oluşmak üzere toplam 11 sorudan oluşmuştur.

Aile Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) (Ek 2): Bir bütün olarak aile sisteminin çeşitli boyutları hakkında bilgi toplamak ve bu bilgiyi direkt olarak aile üyelerinden almayı amaçlayan bir ölçektir. ADÖ, daha önce geliştirilmiş olan Mc Macter Aile İşlevleri Modelinin klinik olarak aileler üzerinde uygulanmasıyla elde edilmiştir. Ölçeğin Türkçe formunun geçerlilik güvenilirlik çalışması Bulut ve ark.'ı tarafından (1990) yapılmıştır. Bu ölçek ailenin yapısal ve örgütsel özelliğinin ve aile üyeleri arasındaki etkileşimi, 'sağlık' ve 'sağlıksızlık' olarak ayırt edebilecek şekilde tanımlamıştır. ADÖ, problem çözme (6 madde) , iletişim (9 madde) , roller (10 madde) , duygusal

tepki verebilme (7 madde) , gereken ilgiyi gösterme (7 madde) , davranış kontrolü (9 madde) ve genel fonksiyonlar (12 madde) olmak üzere yedi alt ölçekten oluşan 60 sorulu bir öz bildirim ölçeğidir. Her madde için cevap seçenekleri; aynen katılıyorum (1), büyük ölçüde katılıyorum (2), biraz katılıyorum (3), hiç katılmıyorum (4). Tüm maddelerde 1 puanı sağlıklı cevabı, 4 puanı ise sağlıksız cevabı simgelemektedir. Her ölçek için hesaplanan puan ortalamaları 4.00'e yaklaştıkça o işlev açısından sağlıksızlığın arttığı yolunda bir yorum yapılmakla beraber literatürde 2.00'ı ayırt edici nokta olarak kabul edilerek çalışmada 2.00'ın üzeri sağlıksız kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik Boyutu; Araştırmacı için Şanlıurfa Valiliği'nden, GAP Bölge Müdürlüğü'nden, Sağlık İl Müdürlüğü'nden gerekli olan izinler alınmıştır. Araştırmaya katılan ailelerden sözlü onam alınmıştır. Araştırmanın Değerlendirilmesi; Verilerin değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler ve yüzdelik sayılar kullanılmıştır. İlişki testi olarak kikare testi kullanılmıştır. Ailelerin ADÖ puanlarının normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Shapiro ve Kolmogorow-Smirnov testleri uygulanmıştır. Aile değerlendirme ölçeği için cronbach alfa güvenirlik katsayısı kullanılmıştır.

Bulgular

Araştırmanın verileri değerlendirildiğinde; ilk olarak annenin ve babanın verdiği bilgiler arasında fark olmadığı, ailesi hakkındaki verilerin hemen hemen aynı olduğu saptanmıştır. Ailede genel durumun, işleyişin ve problemlerin farkına varılması, mevcut sorunların aile bireylerine daha fazla zarar vermesini önlemeyi ve yardım edebilmeyi sağlar. Yapılan araştırmalara göre babanın ailesi hakkındaki bilgi durumunun anneye göre daha geri planda olduğu ve aile içi problemlerin daha az farkında olduğu saptanmıştır. (17). Oysa bu çalışmada babanın ve annenin aile değerlendirmesinde farklılık

görülmemesi, babanın aile içinde daha fazla sorumluk aldığını göstermektedir.

Tablo-1 Ailerin Bulunduğu İlçelere Göre Anne ve Babanın Sosyo-Demografik Özellikleri

Değişkenler	Eyyübiye		Haliliye		X2	P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
Babanın yaşı						
16-25	21	44,7	24	55,3	0,315	0,987
26-35	180	45,5	204	54,5		
36-	382	45,9	426	54,1		
Annenin yaşı						
16-25	91	49,2	90	50,8	6,951	0,131
26-35	183	40,9	252	59,1		
36-	296	47,1	310	52,9		
Babanın eğitimi					96,671	0,000
Okuma yazma yok	103	60,2	68	39,8		
Okuma yazma var	97	64,2	54	35,8		
İlkokul	242	48,8	232	46,8		
Ortaokul	38	31,7	80	66,7		
Lise	88	40,7	120	55,6		
Üniversite	16	13,1	100	82,0		
Annenin eğitimi					96,466	0,000
Okuma yazma yok	314	59,6	203	38,5		
Okuma yazma var	73	45,3	88	54,7		
İlkokul	148	37,9	227	62,1		
Ortaokul	22	28,2	52	71,8		
Lise	20	23,8	58	76,2		
Üniversite	6	17,6	26	82,4		
Babanın doğduğu yer					14,558	0,024
Şanlıurfa merkez	401	47,4	417	52,6		
Şanlıurfa köy	135	45,3	159	54,7		
Şanlıurfa dışı	48	37,5	78	62,5		
Annenin doğduğu yer					8,276	0,219
Şanlıurfa merkez	416	46,4	454	53,6		
Şanlıurfa köy	129	47,3	138	52,7		
Şanlıurfa dışı	38	36,5	62	63,5		
Babanın Mesleği					60,595	0,000
Serbest	392	50,5	362	49,5		
Memur	54	30,3	112	69,7		
İşçi	96	40,5	136	59,5		
İşi yok	42	48,8	44	51,2		
Aylık gelir					47,782	0,000
0-600	268	55,9	199	45,1		
601-1000	227	43,7	277	56,3		
1000-2000	77	35,3	134	65,7		
2000 ve üzeri	12	20,0	44	80,0		
Annenin mesleği					14,227	0,027
Ev hanımı	576	46,3	630	53,7		
İşi var (Çalışıyor)	8	33,3	24	77,7		

Tablo 1'de ailelerin bulunduğu ilçelere göre anne ve babanın sosyo-demografik özellikleri verilmiştir. Veriler incelendiğinde; baba ve annelerin hemen hemen yarısı 36 yaş ve daha üstü olduğu, yaşın ilçelere göre istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Anne ve babanın eğitim durumları incelendiğinde; Eyyübiye ilçesinde annelerin % 59,6'sının, babaların % 60,2'sinin okuma yazmasının olmadığı, Haliliye ilçesinde ise kadınların daha düşük olmakla birlikte hem annelerin hem de babaların okuryazarlık oranların Eyyübiye ilçesine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Eğitim durumu ile ilçeler arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) Anne ve babanın doğduğu yere bakıldığında araştırmaya katılan kişilerin çoğunluğun Urfa merkezde doğduğu görülmüştür. Ailelerin çalışma durumuna bakıldığında ise Haliliye ilçesinde % 69,7'si babaların memur olarak, annelerin ise % 77,7'sinin herhangi bir yerde çalıştıkları, Eyyübiye ilçesinde ise hem annede hem babada çalışma oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. İlçeler arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Şanlıurfa Merkezde bulunan ailelerin genellikle anne ve baba yönünden genç aile tipine sahip olduğunu ve babaların annelere göre daha büyük olduğu söylenebilir. Bu sonuç Örneklem kapsamına alınan ailelerin genç olması olumlu bir sonuçtur. Çünkü bireylerin genç yaşta daha çabuk öğreneceği, istenen değişimi daha çabuk kabul edeceği, daha üretken olacağını ve sağlıklı aile özelliklerini taşıyacağı düşünebilir. Ayrıca genç ailelere yönelik yapılan hizmetler bireyler tarafından daha fazla kabul edilerek sağlıklı aile yapısını oluşturacaktır. Böylece toplumun gelişmişlik düzeyi daha da artacaktır(1,2,3,4,5).

Gelişmişlik düzeyini gösteren bir diğer etken de eğitim durumudur. Genel olarak babaların çoğunluğunun ilköğretim mezunu, annelerin ise okuma yazması olmadığı saptanmıştır. İlçeler arasında fark düşünüldüğünde Haliliye İlçesinin eğitim seviyesinin Eyyübiye ilçesine göre daha yüksek olduğu bu araştırmadan çıkan sonuçtur.

Şanlıurfa merkez ailelerin şehrin yerlisi olduğu, bu şehirde doğanların yine bu şehirde kaldığı ve yerleştiği söylenebilir. Kadınların çalışma hayatına katılmadığı, erkeklerin ise serbest mesleği daha çok tercih ettikleri görülmüştür. Ailelerin aylık geliri olarak da Haliliye ilçesinin daha iyi gelire sahip olduğu, özellikle 1000 TL'den daha fazla gelire sahip olan ailelerin çoğunlukta olduğu belirtilmiştir ($p<0,05$).

Yaş ve eğitim, Türk toplumunda çoğu zaman bireylerin kabul görmesinde, toplumda belli bir yer edinmesinde önemlidir. Modernleşme teorisine göre eğitim ise, kişinin yaşam tarzının önemli bileşenlerindedir. Buna göre eğitim düzeyi yükseldikçe modern yaşam tarzı görülme olasılığı artmaktadır. Eğitim düzeyinin ailenin geleneksel-modern özelliğini taşıdığı bir göstergesi olarak düşünüldüğünde bireylerin hareket alanlarını daralttığı, yapabileceği şeyleri azalttığı ve dolayısıyla bağımlılıklarını arttırdığı ve sağlığını olumsuz etkilediği açıkça görülmektedir.(18,19,20).

Eğitim durumu, yaş ve gelir seviyesi ailelerin sağlıklı olarak kabul etmek için önemli faktörlerin olduğu, bu yüzden bu faktörleri kötü olan ailelerin daha çok sağlıksız olduğu, aralarında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı çıktığı saptanmıştır ($p<0,05$). Bu yüzden özellikle Eyyübiye ilçesinde sağlıklı aile yapısına sahip olabilmek için bu faktörlerin iyileştirilmesi gerekmektedir.

Tablo-2 İlçelere Göre Ailenin Durumu İle Özellikler

Değişkenler	Eyyübiye		Haliliye		X ²	P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
Ailelerin sahip olduğu çocuk sayısı						
4 çocuk ve daha fazla	320	54,3	247	45,7	38,159	0,000
4 çocuktan az	264	38,4	407	61,6		
Evin durumu						
Kira	220	46,5	233	53,5	7,282	0,122
Kendilerine ait	304	45,0	353	55,0		
Diğer	60	46,9	68	53,1		
Aile yapısı						
Geniş aile	81	53,8	68	46,2	55,458	0,000
Çekirdek aile	503	44,8	586	55,2		
Aile Şekli						
Baba ya da erkek baskın	297	50,3	268	49,7	19,802	0,000
Kadın erkek eşit	287	41,9	386	58,1		
Evlilik şekli						
Severek	95	40,9	131	59,1	14,558	0,025
Görücü usulü ile isteyerek	326	46,0	368	54,0		
Görücü usulü ile istemeyerek	42	46,2	45	53,8		
Akraba evliliği	121	49,4	110	51,6		
Evlilik süresi						
0-1 yıl	12	60,0	8	40,0	14,445	0,025
1-5 yıl	41	33,3	78	66,7		
6-10 yıl	123	52,8	104	47,2		
10 ve üzeri	408	45,3	464	54,7		

İlçelere göre ailenin durumu ile ilgili özellikler Tablo 2'de verilmiştir. Bu verilere bakıldığında 4 çocuktan daha az çocuğa sahip olan ailelerin çoğunlukla Haliliye İlçesinde olduğu (% 61,6) görülmüştür. 4 çocuktan fazla çocuğa sahip olmanın anne ve baba arasındaki iletişimi azalttığı, çocuklara ayrılan zamanı ve niteliği etkilediği bu yüzden daha sağlıklı aile profili olacağını yapılan araştırmalar göstermiştir (6,14). Bu araştırma, literatürü destekleyecek şekilde 4 çocuk daha fazla çocuğa sahip olan ailelerin daha sağlıklı olduğunu göstermiştir (p<0,05). Çekirdek aile yapısına sahip olan ailelerin % 55,2'sinin Haliliye , % 44,8'inin Eyyübiye ilçesinde

olduğu saptanmıştır. Aile yapısı ile ilçeler arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Şanlıurfa merkez ailesinin daha çok çekirdek aileye sahip olduğu bu araştırmadan çıkan sonuçtur. Oysa bu bölgede yapılan bir başka araştırmada çıkan sonuç geniş ailenin daha çok olduğunu göstermiştir. Bu bulgu Şanlıurfa ailesinin geniş aileden çekirdek aileye dönmüş olması düşündürülebilir. Çekirdek ailenin özelliklerine bakıldığında aile içi rollerin eşit olduğu, daha kaliteli iletişimin olduğu, problemlerin daha akıllıca çözüldüğü söylenmektedir Hane halkı özellikleri genellikle hane halkı üyelerinin faydalanacakları kaynakların dağılımını, hane halkı

üyelerinin refah ve sağlığını etkilemektedir. Kalabalık hane halkı sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (20,21,22). Bu araştırmada aile yapısı ile aile değerlendirme ölçeğinden aldıkları puanlar arasında ilişkiye bakıldığında, çekirdek ailenin geniş aileye göre özellikle iletişim, aile içi roller ve davranış kontrolünde daha fazla sağlıksız olduğu görülmüştür. Aile yapısı ile ölçek puanı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu durum literatürle ters düşmekle birlikte çekirdek aile yapısını sağlıksız hale getiren unsurlar belirlenmeli ve tartışılmalıdır.

Araştırmaya alınan ailelerin % 50,3'ü Eyyübiye'de, % 49,7'si Haliliye İlçesinde olmak

üzere erkek baskın aile tipine sahiptir. Erkek, ailenin içinde ve dışında tüm yaşam alanlarını denetleyen kişidir. Kadın ve erkeğin bir aile kurmasında bilinçli olması, bireylerin sağlıklarını özellikle ruh sağlığını etkilemektedir. Öncelikle sağlıklı aile kurmanın ilk basamağı eşlerinin birbirini tanıması ve beklentilerini ortaklaştırmasıdır (22,23). Oysa burada Haliliye ve Eyyübiye İlçelerinde bireylerin yaklaşık yarısı görücü usülü ile istemeyerek evlenerek bireyler eşlerini hiç görmemiş ve tanımamıştır. Aile kurulmadan önce bireylerin yaşadığı baskı ve otoriteye karşı gelememesi bunun sonucu olarak istemediği birisi ile evlenmesi ruh sağlıklarını olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Tablo 3- Ailelerin Bulunduğu İlçelere Göre Aile Değerlendirme Ölçeğinin Alt Boyutları

Değişkenler	Eyyübiye		Haliliye		χ^2	P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
Problem çözme						
Sağlıklı	326	39,7	472	60,3	37,482	0,000
Sağlıksız	258	57,2	179	39,7		
İletişim						
Sağlıklı	195	39,2	279	60,8	20,724	0,000
Sağlıksız	389	50,0	375	50,0		
Aile içi roller						
Sağlıklı	209	40,7	291	59,3	11,343	0,003
Sağlıksız	329	49,5	312	50,5		
Duygusal tepki verebilme						
Sağlıklı	257	42,0	328	58,0	13,036	0,001
Sağlıksız	327	49,2	326	50,8		
Gereken ilgiyi gösterme						
Sağlıklı	112	53,2	95	56,8	4,919	0,085
Sağlıksız	471	44,4	559	55,6		
Davranış kontrolü						
Sağlıklı	192	46,0	216	54,0	1,444	0,486
Sağlıksız	392	45,6	438	54,4		
Genel fonksiyonlar						
Sağlıklı	334	42,1	439	57,9	9,018	0,011
Sağlıksız	209	49,4	197	50,6		

Ailelerin bulunduğu ilçelere göre aile değerlendirme ölçeğinin alt boyutları Tablo 3'te verilmiştir. Aile değerlendirme ölçeğinin alt boyutları incelendiğinde ailelerin çoğunluğu sağlıksız çıktığı, sağlıklı ailelerin ise çoğunlukta Haliliye İlçesinde olduğu saptanmıştır. Aile değerlendirme ölçeğinin alt boyutları olan gereken ilgiyi gösterme ve davranış kontrolü puanları ile ilçeler arasındaki istatistiksel fark anlamlı

çıkmadığı ($p>0,05$), genel fonksiyonlar, duygusal tepki verebilme, aile içi roller, iletişim ve problem çözme alt boyut puanlarının ilçelere göre anlamlı çıktığı görülmüştür ($p<0,05$). Bu sonuç Haliliye ilçesinin eğitimi düzeyi, gelir durumu, aile yapısı..vb unsurların Eyyübiye ilçesine göre daha iyi olmasından dolayı, ailenin sağlıklı olmasında etkili olduğunu göstermiştir.

Kaynaklar

- 1- Becvar J.R ve Becvar S.D. Systems Theory And Family Therapy, University Press Of America.1982; 22-64.
- 2- Boss P.G. Sourcebook Of Family Theories And Methods, A Contextual Approach.. New York. Plenum Pressi,1993; 3-30.
- 3- Özgür, E. M. "Xxi. Yüzyılın Başında Türkiye Nüfusu", A.Ü. Türkiye Coğrafyası Arş ve Uyg. Merk Dergisi: Ankara: 2003; 1 (1): 47.
- 4- Carter B. ve McGoldrick M. The Changing Family Life Cycle: A Framework For Family Therapy, Printed İn The United States Of America, Second Edition,1989; 4-80.
- 5- Duyan V. Sağlıkta Psiko-Sosyal Boyut (Tıbbi Sosyal Hizmet), TDFO Ltd.Şti Ankara: 1996; 72.
- 6- Fişek, G. "Türk Ailesinin Dinamik Ve Yapısal Özellikleri Üzerine Düşünceler ve Konuya İlişkin Bir Ön Çalışma". Aile Yazıları: Birey Kişilik Ve Toplum. Ankara. Başbakanlık Aile Araştırma Kurumu Yayinevi, 1992; 40-75.
- 7- Goldenberg I ve Goldenberg H. Family Therapy: An Overview. California. Third Edition,1990; 25-41.
- 8- Kadın Ve Sosyal Hizmetler Müsteşarlığı. 1 Uluslararası Aile Yılı Özel İhtisas Komisyon Raporları. Ankara. Kılıçsarı Matbaacılık Sanayi Ltd. Şti, 1994; 82: 15-51.
- 9- Terkelsen K.G. Toward A Theory Of The Family Life Cycle. E.A. Carter Ve McGoldrick (Eds.) The Family Life Cycle.: Gardner Press. Ak. Gülerce Türkiye'de Ailelerin Psikolojik Örüntüleri, İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, 1996; 32-64.
- 10- Turan N. Sosyal Kişisel Çalışma: Birey Ve Aile İçin Sosyal Hizmet, Ankara. Mn Ofset, 1992; 18-48.
- 11- Ünal T. "Türkiye'de Çekirdek Aileler." Nüfusbilim Dergisi, Ankara: 1988; 10: 51.
- 12- Özgür M. Türkiye Nüfus Coğrafyası, Ankara. Gmc Basın-Yayın Ltd. Şti, 1998; 59.
- 13- Bulut I. Aile Değerlendirme Ölçeği El Kitabı.. Ankara. Özgüneliş Matbaası, 1990: 5-20
- 14- Çiftçi O. "Çocuğun Sosyalleşmesinde Ailenin Rolü", T.C. Başbakanlık Aile Ve Toplum Dergisi, Ankara: 1991; 2: 19-23
- 15- Doğan H. Z. "Aile Yapısının Durumsal Çözümlemesi"; T.C. Başbakanlık Aile Toplum Dergisi, Ankara: 1981; 1: 23-35
- 16- Benek S. Gap'ın Şanlıurfa İlinin Sosyo-Ekonomik Yapısında Meydana Getirdiği Değişme/Gelişmeler Marmara Coğrafya Dergisi. 2005; 11: 123-147
- 17- Abalı O, Durukan M....ark. Aile Değerlendirme Ölçeğinin Çocuk Psikiyatrisindeki Uygulaması Ve Değerlendirmesi. Türk Aile Hekimi Dergisi. 2006; 10(3):108-110
- 18- Heisse L. Violence Against Women; The Hidden Health Burden. World Health Statistic Quarterly 1993; 46: (1): 78-85.
- 19- Demren Ç. Kadınlık Dolayısıyla Erkeklik Özelliği. C.Ü. Sosyal Bilimler Dergisi 2008; 32: (1): 73-92
- 20- Demirkıran Y S, Ersöz A, Şen B R ve ark. Boşanma Nedenleri Araştırması. T.C. Başbakanlık Aile ve Sosyal Araştırmalar Genel Müdürlüğü. Haziran Ankara, 2009: 1-68
- 21- Tanrıverdi G. Cinsiyetin Sağlıkla İlgili Bazı Davranış Ve Görüşler Üzerindeki Etkisi. Korumucu Hekimlik Dergisi 2007; 6 (6): 435-440
- 22- Lindsey L L. Gender Roles A Sociological Perspective (4nd Ed), United States of America, Prentice Hall International Limited, 1990: 7-81
- 23- Worsley A, Worsley A J. Women's Views of Womens Roles: A Survey of South Australian Women. Journal of Consumer Studies and Home Economics 1990; 14: (3): 229-237.

Şanlıurfa İlinde Kadınların Aile Planlamasına İlişkin Tutumlarının Belirlenmesi

Determining the attitudes of woman towards family planning in Şanlıurfa

Fatma GÖZÜKARA, Feray KABALCIOĞLU, Fatma ERSİN

Harran Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Fatma GÖZÜKARA, Harran Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu İpekyol / ŞANLIURFA

Telefon: (542) 724 02 12 Fax: (414) 318 32 03E-mail:fgozukara18@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 17.12.2013

Kabul tarihi / Accepted: 06.12.2014

Çalışma 16. Ulusal Halk Sağlığı Kongresinde Poster Bildiri olarak sunulmuştur

Öz

Amaç: Aile Planlaması (AP) yöntemlerine ilişkin kadınların tutumlarının belirlenmesi, bölgede verilecek AP hizmetlerinin planlanmasında önemlidir. Çalışma Şanlıurfa ilinde bir hastanenin aile planlaması polikliniğine başvuran kadınların aile planlamasına ilişkin tutumlarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve metod: Araştırma tanımlayıcı olarak yapılmıştır. Araştırmanın örneklemini Ekim-Aralık 2012 tarihleri arasında aile planlaması polikliniğe başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden, evli ve Türkçe konuşabilen 89 kadın oluşturmuştur. Veriler, kadınların sosyo-demografik ve obstetrik özelliklerini içeren soru formu ve Aile Planlaması Tutum Ölçeği ile yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistikler ve T testi, Varyans analizi, Mann whitney U testi ve Kruskall Wallis analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmada, kadınların genel Aile Planlaması Tutum Ölçeği (APTÖ) puan ortalamasının 124.20 ± 27.34 olduğu; 17-34 yaş grubundaki kadınların, sosyal güvencesi olanların, eğitim düzeyi yüksek olanların APTÖ puanlarının daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca gebelik sayısı, yaşayan çocuk sayısı ve düşük sayısı yüksek olanlarda APTÖ puan ortalamasının düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Sonuç: Kadınların aile planlamasına karşı tutumlarının olumlu olduğu ancak istendik düzeyde olmadığı belirlenmiştir. Kadınların aile planlamasına ilişkin tutumlarının davranışa dönüşebilmesi için aile planlaması eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin planlanması ve uygulanması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Aile planlaması, doğurganlık, kadın.

Abstract

Backgrounds: Determining the attitudes of women towards family planning is of vital importance in planning the family planning services to be provided in the region. This study was conducted in order to determine the attitudes of women in Şanlıurfa towards family planning methods.

Methods: The research is a descriptive study. Sample of the research consisted of 89 married women who can speak Turkish, resorted to the family planning polyclinic between October - December 2012. Data were collected through face-to-face interview method by using the question form and the Family Planning Attitude Scale (FPAS). Descriptive statistics, T test, Variance analysis, Mann Whitney U test and Kruskall Wallis analysis were used in the evaluation of the data.

Results: It was determined that general FPAS score average of participating was 124.20 ± 27.34 of the women; 17-34 age group, social security, high levels of education were FPAS score average higher and this finding was statistically significant ($p < 0.05$). Furthermore, number of pregnancies, number of children and abortions is lower in those with higher mean scores of FPAS and this difference was found to be statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusions: Study was found that positive attitude of the women about family planning but was not desirable level. In order to turn this attitude into practice with high rate, family planning education and consultancy services must be planned and implemented.

Key Words: Family planning, fertility, woman.

Giriş

Doğurganlık özellikleri kadın sağlığını etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Doğurganlık hızının yüksek olması beraberinde riskli gebelik ve doğumları getirmekte, dolayısıyla anne-bebek ölüm risklerini artırmaktadır. Aile Planlaması (AP) hem istenmeyen gebelikleri, hem de aşırı doğurganlığı önleyerek anne ve bebek sağlığına olumlu katkıda bulunan, dolayısıyla toplumun sağlık düzeyinin yükselmesinde rol oynayan önemli bir sağlık hizmetidir (1).

Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması 2008 sonuçlarına göre Türkiye'de genel doğurganlık hızı 2.16 iken herhangi bir aile planlaması yöntemi kullanım hızı %73'dür. Ancak bu oranlar doğuya doğru gidildikçe değişim göstermektedir. Şanlıurfa'nın da yer aldığı Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde genel doğurganlık hızı 3.47'ye yükselirken, herhangi bir aile planlaması kullanma hızı %58 düşmektedir (2). Bu veriler Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde AP hizmetlerine ağırlık ve öncelik verilmesi gerektiğini göstermesi bakımından önem taşımaktadır. AP yöntem kullanımını etkileyen pek çok faktör vardır. Bunlardan bazıları; yöntemin güvenilirliği, yöntemin yanlış kullanımı ve yönteme ilişkin yanlış inanışlar, toplumun beklentileri, bireyin ve ailenin tutumu olarak sıralanabilir (3-6). AP hizmetlerinin etkili sunumu için, AP yöntemlerinin kullanım durumunun ve etkileyen

faktörlerin, ayrıca AP'ye karşı olan tutumun belirlenmesi gerekmektedir. Doğurganlık hızının yüksek olduğu Şanlıurfa'da, AP yöntemlerine ilişkin kadınların tutumlarının belirlenmesi, bölgede verilecek AP hizmetlerinin planlanmasında ayrıca bu konuda yapılacak eğitim ve danışmanlık hizmetlerinde yol gösterici olabilir. Bu nedenle bu çalışma Şanlıurfa ilinde bir hastanenin aile planlaması polikliniğine başvuran kadınların aile planlamasına ilişkin tutumlarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Materyal Metod

Araştırma tanımlayıcı nitelikte olup Şanlıurfa'da bir hastanenin Aile Planlaması Polikliniğinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın örneklemini Ekim-Aralık 2012 tarihleri arasında aile planlaması polikliniğe başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden, evli ve Türkçe konuşabilen 89 kadın oluşturmuştur.

Veriler, kadınların sosyo-demografik ve obstetrik özelliklerini içeren soru formu ve *Aile Planlaması Tulum Ölçeği* (APTÖ) ile toplanmıştır. APTÖ, Örsal ve Kubilay (2006) tarafından geliştirilen, likert tipinde ve 34 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçekteki her bir ifade 1'den 5'e kadar puanlanmaktadır. "Tamamen Katılıyorum" yanıtı "1 puan", "Katılıyorum" "2 puan", "Kararsızım" "3 puan", "Katılmıyorum" "4 puan", "Tamamen Katılmıyorum" yanıtı "5 puan" almaktadır. Ölçekte tersine kodlanması gereken ifade bulunmamaktadır.

Ölçekten en az 34, en fazla 170 puan alınabilmektedir. Ölçek "*Toplumun Aile Planlamasına İlişkin Tutumu*", "*Aile Planlaması Yöntemlerine İlişkin Tutum*" ve "*Doğuma İlişkin Tutum*" olmak üzere 3 alt boyuta sahiptir. Ölçeğin "*Toplumun Aile Planlamasına İlişkin Tutumu*" alt boyutu 15 maddeden oluşmaktadır ve bu alt boyuttan en az 15 en fazla 75 puan alınabilir. Ölçeğin "*Aile Planlaması Yöntemlerine İlişkin Tutumu*"nu alt boyutu 11 maddeden oluşmaktadır ve bu alt boyutundan en az 11 en fazla 55 puan alınabilir. Ölçeğin "*Doğuma İlişkin Tutum*" alt boyutunun madde sayısı 8'dir ve bu alt boyuttan en az 8 en fazla 40 puan alınabilir. Ölçeğin alfa korelasyonları ile saptanan iç tutarlık ve homojenlik katsayıları toplam APTÖ için 0.90 olarak bulunmuştur (3).

Çalışmanın uygulanabilmesi için ilgili kurumdan ve çalışmaya katılacak kadınlardan yazılı izin alınmıştır. Çalışmanın verileri haftanın beş günü ve 08:00-16:00 saatleri arasında, yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistikler ve T testi, Varyans analizi, Mann whitney U testi ve Kruskall Wallis analizi kullanılmıştır.

Bulgular

Araştırmaya katılan kadınların sosyo-demografik özellikleri incelendiğinde; yaş ortalamalarının 30.12 ± 7.33 olduğu belirlenmiştir. Kadınların %23.7'sinin okur-yazar olmadığı, %47.4'ünün ise ilkokul mezunu olduğu; yarısından fazlasının (%77.3) herhangi bir gelir getiren işte çalışmadığı ve %62.9'unun ilde yaşadığı, evde en çok Türkçe (%47.4) ve Kürtçe (%25.8) konuştukları belirlenmiştir. Kadınların %86.6'sı sosyal güvencesinin olduğunu belirtmişler ve ekonomik durumlarını orta (%39.2) ve kötü (%32.0) olarak değerlendirmişlerdir. Kadınların doğurganlık özellikleri incelendiğinde ise; ortalama ilk gebelik

yaşının 19.74 ± 3.81 , gebelik sayısının 3.93 ± 2.69 , yaşayan çocuk sayısının 3.14 ± 2.19 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kadınların %96.7'si en az bir modern aile planlaması yöntemi duyduğunu ve %69.7'si en az bir modern aile planlaması yöntemi kullandığını belirtmiştir.

Çalışmada kadınların Aile Planlaması Tutum Ölçeği'nin "*Toplumun Aile Planlamasına İlişkin Tutumu*" alt boyutundan 54.75 ± 14.10 , "*Aile Planlaması Yöntemlerine İlişkin Tutumu*" alt boyutundan 38.87 ± 8.20 ve "*Doğuma İlişkin Tutumu*" alt boyutundan 29.70 ± 5.96 puan aldıkları; genel APTÖ puan ortalamasının ise 124.20 ± 27.34 olduğu belirlenmiştir. Bu sonuca dayanarak kadınların aile planlamasına karşı tutumlarının olumlu olduğu ancak istendik düzeyde olmadığı söylenebilir. Apay ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında da benzer şekilde kadınların genel APTÖ puan ortalamalarının istendik düzeyden düşük olduğu belirtilirken (7); Ayaz ve Efe'nin (2009) çalışmasında ise AP tutumlarının oldukça yüksek olduğu belirtilmektedir (8).

Tartışma

Araştırmada 17-34 yaş grubundaki kadınların APTÖ puanlarının (108.93 ± 36.85), 35 ve üstü yaş grubundaki kadınların puanından (92.10 ± 34.91) yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1). Bu sonuç 35 ve üstü yaş grubundaki kadınların aile planlamasına karşı tutumlarının daha olumsuz olduğunu göstermesi, dolayısıyla bölgedeki ileri yaş gebeliklerin fazla olmasını destekler bir bulgu olması açısından önemlidir. Abedi'nin Norveç'te yaptığı bir çalışmada ise 31-45 yaş grubundaki kadınların (%59.5) aile planlamasına karşı tutumlarının olumlu olduğu, ancak 20-30 yaş grubundaki kadınların (%53.0) aile planlamasına karşı tutumlarının olumsuz olduğu belirtilmektedir (9). İki çalışma arasındaki bu farklılığın bu bölgelerde yaşayan

kadınların sosyo-demografik özellikleri ve doğurganlığa bakış açılarındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kadınların eğitim düzeyi yükseldikçe APTÖ puan ortalamalarının yükseldiği ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 1). Bu sonuç araştırmaya katılan kadınların eğitim düzeyi arttıkça aile planlamasına karşı tutumlarının da olumlu yönde geliştiğini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda kadınların eğitim düzeyi yükseldikçe aile planlaması yöntemi kullanma oranlarının da arttığı belirtilmektedir (7,10-12). TNSA 2008'de kadınların eğitim düzeyleri yükseldikçe aile planlaması yöntemi kullanım oranlarının yükseldiği; yöntem kullanımının eğitimi olmayan ya da ilkokulu bitirmemiş kadınlarda %61, lise mezunu veya daha yüksek eğitimi olan kadınlarda %77 olduğu belirtilmektedir (2). Benzer şekilde Apay ve arkadaşlarının (2010) (7), Altıparmak ve Adıgüzel'in (2006) (10), Şimşek ve arkadaşlarının (2003) (11), Ayaz ve Efe'nin (8) çalışmalarında eğitim düzeyi yükseldikçe aile planlaması yöntemi kullanım oranlarının yükseldiği belirtilmektedir.

Çalışmada sosyal güvencesi olan kadınların APTÖ puan ortalamalarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 1). Bu sonuç, sosyal güvencenin olmasının sağlık hizmetlerine ulaşımı ve kullanımını artırdığı gerçeği göz önüne alındığında beklenen ve olağan bir sonuçtur. Çalışmada ayrıca çekirdek aile yaşayan kadınların APTÖ puan ortalamalarının geniş ailede yaşayan kadınlara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 1). Ayaz ve Efe'nin (8) çalışmasında aile tipinin aile planlaması tutumunu etkilemediği saptanmıştır. Bölgenin kültüründe

aile büyüklerinin özellikle kayınvalidenin kararlarda etkili olması, geniş ailede yaşayan kadınların diğer kararlarda olduğu gibi aile planlaması konusunda da bağımsız karar vermesini ve tutumunu etkilediği düşünülmektedir.

Kadınlar obstetrik özelliklerine göre incelendiğinde; gebelik sayısı, yaşayan çocuk sayısı ve düşük sayısı ile APTÖ puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 2). Gebelik ve çocuk sayısı yüksek olanlarda APTÖ puanlarının düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuç Apay ve arkadaşlarının çalışması (2010) ile benzerlik göstermektedir (7). Literatürden farklı olarak çalışmada kürtaj ve ölü doğum sayısı ile APTÖ puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen kürtaj yaptırmayanların ve ölü doğum yapmayanların APTÖ puan ortalamaları yüksek görünmektedir. Ortalamaların yüksek çıkması aile planlaması tutumlarının kadınların doğurganlık davranışlarına olumlu yansıdığını düşündürülebilir.

Sağlık hizmetlerinin sunumunda yaşanan sorunlar, aile planlaması yöntem bilgisi, aile tipi, eğitim durumu, sosyal güvencenin olup olmaması, geleneksel ve dini inançlar aile planlaması yöntemlerinin kullanımını etkilemektedir. Bu çalışmada kadınların AP kullanma özelliklerine göre APTÖ Puan Ortalamaları incelendiğinde; AP kullanma durumu ve modern yöntem kullanma durumu ile APTÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 3). Bu çalışmanın sonuçlarından farklı olarak Apay ve arkadaşlarının çalışmasında (2010), yöntem kullanma durumu ve modern yöntem kullanma durumu ile APTÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirtilmektedir (7). Mao'nun Hindistan'da yaptığı (2006) çalışmada da benzer şekilde kadınların

%60'nın AP tutumlarının olumlu olduğu ve bu kadınların aile planlaması yöntemi kullanım oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (12). Chopra and Dhaliwal'ın (2010) çalışmasında ise kadınların tutumlarının pozitif yönde olmasına rağmen uzun dönem aile planlaması yöntemi kullanım durumlarının düşük olduğu ifade edilmiştir (13). Çalışmada aile planlaması yöntemi kullanmayanlarda ve modern yöntem kullanmayanlarda APTÖ puan ortalamalarının daha yüksek olması, kadınların aile planlaması tutumlarını aile planlaması yöntemi kullanma ve özellikle modern yöntem kullanma davranışına dönüştüremediğini göstermektedir. Bu durumda kadınların yaşadığı bölgenin kültürel özelliklerin etkisinin olduğu, kadınların birçok konuda olduğu gibi doğurganlıkları konusunda da yeterince söz sahibi olmadığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmada yöntem kendisi ve eşi birlikte karar veren kadınların APTÖ puan ortalamalarının daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 3). Bu sonuç eşlerin yöntem birlikte karar verdiği durumlarda, AP tutumlarının daha olumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmadan elde edilen bulgular sonucunda; Kadınların aile planlamasına karşı tutumlarının olumlu olduğu ancak istendik düzeyde olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca 17-34 yaş grubundaki kadınların, sosyal güvencesi olanların, eğitim düzeyi yüksek olanların, çekirdek ailede yaşayanların, gebelik, yaşayan çocuk ve düşük sayısı az olanların, yöntem kendisi ve eşi birlikte karar verenlerin APTÖ puan ortalamalarının daha yüksek ve aile planlaması tutumlarının olumlu olduğu saptanmıştır. Aile planlaması yöntemi ve modern yöntem kullanmayanlarda APTÖ puan

ortalamalarının daha yüksek ve aile planlaması tutumlarının olumlu olduğu, ancak bunu doğurganlık özelliklerine yansıtamadıkları görülmüştür.

Bu sonuçlar doğrultusunda;

Kadınların aile planlamasına ilişkin tutumlarının yüksek oranda davranışa dönüşebilmesi için aile planlaması eğitim programları ve danışmanlık hizmetleri planlanması ve uygulanması, bu eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin sadece kadına değil aynı zamanda eşine de verilmesi,

Eşlerin aile planlamasına ilişkin tutumlarını ve altında yatan nedenleri belirlemeye yönelik niteliksel çalışmaların planlanması ve yapılması,

Bölgede hizmet veren sağlık profesyonellerinin hizmetiçi eğitimler ile bilgilerinin güncellenmesi ve konuya duyarlılıklarının artırılması önerilir.

Tablo 1. Sosyo-Demografik Özelliklere Göre AP Tutum Ölçeği Puan

Ortalamalarının Karşılaştırılması				
Sosyo- Demografik				
Özellikler	Sayı	APTÖ		İstatistiksel Analiz
		%	Ortalama±SS	
Yaş				
17-34	59	66.3	108.93±36.85	0.041*
35 ve üstü	30	33.7	92.10±34.91	
Eğitim Durumu				
Okur yazar değil	23	25.8	112.17±26.72	0.000**
İlköğretim	50	56.2	122.32±24.53	
Lise ve üstü	16	18.0	147.38±23.84	
Sosyal güvencesi				
Var	85	95.5	126.91±27.88	0.036***
Yok	4	4.5	116.43±24.69	
Yaşanılan Aile Tipi				
Çekirdek	59	66.3	125.54±23.45	0.008*
Geniş aile	30	33.7	109.36±18.87	

* T testi yapılmıştır.

** Kruskal Wallis analizi yapılmıştır.

*** Mann whitney U testi yapılmıştır.

Tablo 2. Obstetrik Özelliklere Göre AP Tutum Ölçeği Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

Obstetrik Özellikler	Sayı	%	APTÖ Puan Ortalaması	İstatistiksel Analiz
Gebelik Sayısı				
Gebelik yok	6	6.7	112,17±26,72	
1-2	23	25.8	122,32±24,53	0.020*
3-4	31	34.8	124,42±28,34	
5 ve üstü	29	32.6	114,83±26,76	
Yaşayan Çocuk Sayısı				
Yaşayan çocuk yok	10	11.2	144,60±25,90	
1-2	33	37.1	127,24±26,41	0.015*
3-4	24	27.0	122,29±25,04	
5 ve üstü	22	24.7	112,45±27,12	
Kürtaj Sayısı				
Var	15	16.9	121.81±29.61	
Yok	74	83.1	125.48±26.23	0.380**
Düşük Sayısı				
Var	6	6.7	115,75±26,83	
Yok	83	93.3	128,28±26,86	0.046**
Ölü Doğum				
Var	14	15.7	120.93±29.12	
Yok	75	84.3	124.81±27.17	0.569**

* Kruskal Wallis analizi yapılmıştır.

** Mann whitney U testi yapılmıştır.

Tablo 3. AP Kullanma Özelliklerine Göre AP Tutum Ölçeği Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

AP Kullanma Özellikleri	Sayı	%	APTÖ Puan Ortalaması	İstatistiksel Analiz
AP Kullanma durumu				
Evet	69	77.5	122.91±27.42	0.520*
Hayır	20	22.5	128.65±27.33	
Modern yöntem kullanma durumu				
Evet	62	66.3	122.98±26.82	0.734*
Hayır	27	33.7	127.00±28.85	
Yönteme Karar Veren Kişi				
Eşi	10	24.50	111.30±19.01	0.016**
Eşi ve kendisi	37	40.11	131.41±24.76	
Kendisi	20	27.45	110.50±31.75	

* Mann whitney U testi yapılmıştır.

** Kruskall Wallis analizi yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Aile Planlamasında Temel Bilgiler. İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı Yayınları, Damla Matbaacılık. İstanbul 2002.
2. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (Yayın No: NEE-HÜ.09.01). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2008.
3. Örsal Ö, Kubilay G. Aile Planlaması Tutum Ölçeği Geliştirilmesi. İstanbul Üniversitesi Florence Nihitingale Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2007;15(60): 155-164.
4. Erol N, Ergin I, Döner B ve ark. İzmir Konak Doğumunda İstemi Düşük İçin Başvuran Kadınların Doğurganlık Öyküleri ve Aile Planlaması Davranışları. Ege Tıp Dergisi 2003;42(3):155-160.
5. Şahin HG, Şahin HA, Zeteroğlu Ş ve ark. Van İli Yöresinde Aile Planlaması Yöntemleri Kullanmama Nedenleri. Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetri Dergisi 2002;12(3):265-268.
6. Göz F, Babadağlı B, Altınsoy N ve ark. Evlilik Öncesi Dönemdeki Genç Kızların Aile Planlaması İle İlgili Bilgi ve Düşünceleri. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2005;8(3): 47-55.
7. Apay SE, Nazik E, Özdemir F, Pasinlioğlu T. Kadınların Aile Planlamasına İlişkin Tutumlarının Belirlenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2010;13 (3): 39-45.
8. Ayaz S, Efe ŞY. Family Planning Attitudes of Women and Affecting Factors. Journal Turkish-German Gynecol Assoc 2009; 10: 137-41.
9. Abedi, A. Knowledge, Attitude and Practice survey of Family Planning among South Asian Immigrant women in Oslo, Norway. Faculty of Medicine, University of Oslo, Master Thesis 2010, Oslo.
10. Altıparmak S, Adıgüzel Z. Manisa'da Yaşayan 15-49 Yaş Grubu Evli Kadınlarda Aile Planlaması Yöntemleri İle İlgili Bilgi, Tutum ve Davranışları; Kırsal Alan Örneği. Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetri Dergisi 2006;20(3): 142-149.
11. Şimşek Z, Kurçer MA, Ersin A ve ark. Şanlıurfa Tıfındır Sağlık Ocağı Bölgesindeki 15-49 Yaş Arası Evli Kadınların Aile Planlaması Yöntemleri Hakkında Bilgileri ve Yöntem Kullanımını Etkileyen Faktörler. Sağlık ve Toplum 2003; 13(1): 75-80.
12. J Mao. Knowledge, Attitude and Practice of Family Planning: A Study of Tezu Village, Manipur (India). The Internet Journal of Biological Anthropology. 2006 Volume 1 Number 1.
13. Chopra S, Dhaliwal L. Knowledge, Attitude and Practices of Contraception in Urban Population of North India. Arch Gynecol Obstet 2010; 2: 273-277.

Is External Fixation Effective in Pediatric Femur Fractures?

Eksternal Fiksasyon Pediatrik Femur Kırıklarında Etkili Bir Tedavi Metodu mudur?

Mustafa Isik¹, BurcinKarsli¹, VahapSaricicek², FethiBilgin¹, Abbas Kaya¹

¹University of Gaziantep, Department of Orthopedics

²University of Gaziantep, Department of Anesthesia and Reanimation

Yazışma adresi: Mustafa Işık Department of Orthopedics, University of Gaziantep. Üniversite Bulvarı, Şahinbey Hastanesi Ortopedi Polikliniği Gaziantep / TURKEY

E-mail: drmustafaisik@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 24.02.2014

Kabul tarihi / Accepted: 08.10.2014

Abstract

Backgrounds: Pediatric femur fractures comprise a major portion of fractures that are repaired in emergency rooms. Treatment options include conservative methods, and surgical methods. Different problems such as angulation, malrotation and shortening may be observed both treatment methods.

Methods: In this study twenty-two pediatric femoral fractures which treated with external fixators in past five years were evaluated retrospectively. Advantages, and disadvantages of external fixation were investigated.

Results: Results were satisfactory. In conclusion, external fixator application is an easy to perform and quick method.

Conclusions: Despite some disadvantages, it may be one of the treatment methods that should be considered in the first plan in pediatric femoral fractures due to reasons such as short length of hospital stay, early mobilization, ease of family care, rapid child and family compliance, early return to school, and reduced treatment costs.

KEYWORDS: External Fixation, Femur, Closed Fractures, Child

Öz

Amaç: Pediatrik femur kırıkları acil servislerde karşılaşılan kırıkların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Tedavi seçenekleri arasında konservatif yöntemler ve cerrahi yöntemler bulunmaktadır. Açılanma, malrotasyon ve kısalık gibi farklı sorunlar her iki tedavi yönteminde de görülebilir.

Metot: Bu çalışmada son beş yıl içinde eksternal fiksasyonla tedavi edilen 22 pediatrik femur kırıklı hasta retrospektif olarak değerlendirilip, eksternal fiksator tedavisinin avantajları ve dezavantajları incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmada elde edilen sonuçlar tatmin edici idi. Eksternal fiksator uygulaması kolay ve hızlı bir yöntemdir.

Sonuç: Bazı dezavantajlarına rağmen, hastanede kalış süresinin kısa olması, erken mobilizasyon, aile bakımı, çocuk ve aile uyumu, kısa sürede okula geri dönebilme ve maliyet etkin bir yöntem olması gibi nedenlerle çocuk femur kırıklarında ilk planda uygulanabilir bir tedavi yöntemi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Eksternal Fiksasyon, Femur, Kapalı Kırıklar, Çocuk

Introduction

Pediatric femur fractures comprise a major portion of fractures that are repaired in emergency rooms (1, 2). Most of these fractures are caused by falls and traffic accidents, while a minority is due to child abuse and non-traumatic causes (3). Today, a variety of treatment methods are used, while these fractures were previously treated conservatively until the last 20 years (4-7). Treatment options include conservative methods such as direct pelvipedal casting, pelvipedal casting following bed rest with skin or skeletal traction and external fixation as well as several internal fixation methods (4, 8-17).

Problems such as angulation, malrotation and shortening may be observed, particularly following traction and cast treatments and the correction of these problems can sometimes be very difficult. Today, surgical treatment has become the major management option for both early mobilization and reduction in length of hospital stay and treatment costs. Surgical treatment has become more preferred in recent years due to reasons such as family and patient compliance, costs, efficacy, and early return to school (3, 18).

Titanium elastic nailing procedures (TEN) has been the treatment method of choice in children between 6-12 years of age for the last 15-20 years (19), although external fixator applications still remain popular due to reasons including associated tissue defect, compartment syndrome, the need to provide early fixation or temporary fixation and the ease of access to implants (4).

In this study, pediatric femoral shaft fractures managed with external fixation and followed-up at our clinic over the past five years were retrospectively evaluated and the advantages and disadvantages of this method were investigated.

Materials And Methods

The study was initiated after receiving approval from the local ethics committee of Gaziantep

University. Twenty-two pediatric femoral fractures treated with external fixators at the Orthopedics and Traumatology Clinic of Gaziantep University between January 2007 – December 2012 were retrospectively evaluated. Among the etiological factors, traffic accidents were the most common with a rate of 45.5%, traumas that occurred during sports and playtime activities were the second most common with a rate of 40.9%, falling from a height was the third most common with a rate of 9.1%, and gunshot wounds were the fourth most common with a rate of 4.5%. The mean age of the patients was 8 years (range, 3-13 years). Seventeen patients were male and five patients were female. Nine patients had right femoral fractures and 13 had left femoral fractures. Six (27.3%) fractures were in the proximal 1/3, two (9.1%) were in the distal 1/3 and 14 (63.6%) were in the femoral shaft. Nine (40.9%) of the fractures were transverse fractures, nine (40.9) were oblique fractures and four (18.2%) had a complex fracture pattern. Seven fractures were open fractures (31.8%). Open fractures were classified according to the Gustilo Anderson classification. Of the open fractures, one was Type I (Figure I), four were Type II, and two were Type III. The subtype of one of the Type III open fracture cases was IIIC and vascular repair was performed concurrently with bone fixation in this case. The other case was type IIIB and repeated debridements were done following emergency bone fixation. Free flap was performed when it was feasible. The growth plates of all patients were open.

Surgical Technique: Patients were administered prophylaxis with Cefazolin Na in the preoperative period. The operation began with the patient under general anesthesia and in the supine position in all cases. The surgical area was cleaned with 10% povidone iodine solution. Reduction was done underoscopic control and through 5mm incisions opened lateral to the femur with scalpel, three Schanz Screws were inserted in the proximal and distal regions of the fractures of each (Figure II). Attention was paid to

avoid shortening and rotation during reduction and fixation was achieved with one unilateral external fixator. The pin tracts were sterilely covered and the operation was terminated. Parenteral antibiotherapy was continued for 24 hours postoperatively in patients with closed fractures and for 72 hours postoperatively in patients with open fractures. During hospitalization, caregivers received training on cleaning the external fixator and the pin tracts. Passive and active joint movements were commenced on the first postoperative day. Mobilization was started as soon as the patient could tolerate it. The implants were removed when adequate union was established on the x-ray images of the patients returning for control visits (Figure III).

Evaluation of Results: Times to surgery, operation times, lengths of hospital stay, the problems encountered during follow-up, union times, refracture rates, length imbalances following union and final functional status of the patients were evaluated. Student's t-test was used for statistical analysis.

Results

Time to operation was ≤ 12 hours in five patients (22.7%), 12-24 hours in six patients (27.3%), 1-3 days in ten patients (45.5%) and >3 days in one patient (4.5%).

The mean duration of surgery was 46.4 minutes (range, 27 – 68 minutes). The mean length of hospital stay was 8.5 days (range, 5 – 50 days).

No complications were observed in 16 patients (72.7%) during the follow-up period. The most common complication was pin tract infection and it was found in only two (9.1%) patients. Osteomyelitis was observed only in one patient (4.5%) with open fracture.

Refracture was observed in one patient (4.5%) and one patient (4.5%) had malunion. Re-reduction was performed in one patient (4.5%) after loss of position was observed. No patients had implant

failure. No technical complications occurred during or after the operations.

Implants were removed in cases with union on their control x-rays. The mean time to implant removal of the patients was 73 days (range, 50-180 days). For implant removal, 14 patients (63.6%) required sedation, while sedation was not required in eight patients (36.4%).

Knee and hip joint range of motion was full in all patients during the control visit on the 15th day following implant removal.

Discussion

Until the last 15 years, conservative treatment methods were commonly preferred treatment methods in pediatric patients. In recent years, however, surgical treatments began to be preferred due to the increasing popularity of child- and family-focused treatment options and the cost of hospital stay. Among these surgical techniques, plating, intramedullary fixation techniques and external fixator applications have become more popular. The disadvantages of conservative treatment methods may include prolonged hospital stay, reduction loss, joint stiffness due to immobilization, difficulty of family and child compliance with treatment, and difficulty of cast care (20, 21). Intramedullary nailing, plating and TEN procedures provide good reduction. However, there is an increased risk of femoral head avascular necrosis after nailing (22). Moreover, disadvantages may include increased infection rates following intramedullary nailing, TEN and plating procedures, and the need for general anesthesia and an additional surgical procedure during implant removal (23). In our study, pin tract infection was found only in one patient and considered to be due to inappropriate care by the family.

External fixator application is preferred as a cost-effective method due to no need for additional anesthetic intervention for implant removal, longer intervals between x-ray controls, and short

length of hospital stay (20, 24, 25).

External fixator applications are preferred in multitraumas and patients with grade 2-3 open fractures (26-28) and accompanying vascular-nerve injuries (17, 29-31), as well as in cases with isolated closed fractures (4, 14, 16, 27, 32). Among the 22 patients in the current study, 15 (68.2%) had isolated closed femoral fracture. Seven patients (31.8%) had open fractures. In only two of those seven patients, external fixator application was required as the definitive first option due to extensive tissue defect and vascular injury. However, external fixator application was also preferred in the other patients.

In their study, Weinberg et al. reported that the mean length of hospital stay of 121 children was 5.1 days (4). Platz A. et al. reported a mean length of hospital stay of 9.1 days for 30 pediatric patients who were treated with external fixator (33). Aranson et al. reported in their study a mean length of hospital stay of 6.9 days in 139 patients with femoral shaft fractures who were treated with external fixators (14). In the current study, the length of hospital stay was 8.5 days (range, 5-50 days). We thought that the longer than expected hospital stay in our study was due to the fact that the length of hospital stay was 50 days in one of our patients who required prolonged debridement and flap and 40 days in one of our patients who required prolonged follow-up.

Some studies report longer follow-up times in the hospital for pediatric femoral fractures treated with other methods (34, 35). This period was reported to be longer in cases undergoing traction followed by casting (34, 36). It is likely that a shorter length of hospital stay causes external fixator applications to be a more preferable option. In the study of Hanne Hedin et al., it was reported that 83 of 98 (85%) pediatric femoral shaft fracture cases were operated on within 24 hours (37). In the current study, time to operation was ≤ 12 hours in five patients (22.7%), 12-24 hours in

six patients (27.3%), 1-3 days in ten patients (45.5%) and >3 days in one patient (4.5%) due to additional systemic problems.

In their study, Weinberg et al. reported that the mean operation time was 66 minutes, the mean number of control x-rays was 4.3 and the mean length of scopic control was 1.2 minutes (4). In the current study, the mean operation time was 46.4 minutes (range, 27-68 minutes), the total intraoperative scopic control duration was 1.4 minutes and the mean number of control x-rays until implant removal was five (range, 3-8). While this difference in operation time is related to surgery experience and fracture localization, it is also caused by open reduction procedures that may be required in some cases (38).

The proponents of plate fixation reported that they minimized scopic exposure as far as possible (39). Previous studies in the literature report that the mean number of x-rays performed during the control period range from 5-15 regardless of the surgical method (34). This number may be even greater than 20, especially in patients undergoing closed reduction and casting.

The advantages of external fixator applications include a more rigid fixation, earlier mobilization, faster patient compliance, and shorter length of hospital stay (25, 30). The disadvantages include pin tract infection (24-26), slow union, refracture, and scarring (17, 39).

One of the most important reasons for the decrease in the popularity of external fixators is pin tract infection (24-26, 40). Weinberg et al. reported a rate of pin tract infections of 7.4% in 121 pediatric femoral fracture patients who were treated with external fixators (4). Blasier et al. reported that this rate was 36% in 139 patients (24). In their study, Aranson et al. reported that this rate was 36% in 139 patients with femoral shaft fractures who were treated with external fixator application (14). In the current study, however, only two patients (9.1%) had pin tract infection and

recovered with oral antibiotherapy. In their studies, Weinberg et al. (4) and Blasier et al. (24) reported no cases of osteomyelitis. In the current study, osteomyelitis was observed in only one patient; this was the patient with Type 3C open fracture

External fixation method has little similarity to the other surgical methods in terms of implant removal. Weinberg et al reported that they removed external fixators after a mean period of 55.3 days (range, 36-94 days) (4). In the current study, the median time to implant removal was 73 days (range, 5-180 days). External fixator replacement was performed on one patient due to loss of position within one week. During implant removal, 63.6% of the patients required no medication, while 36.4% of the patients were administered sedation. All patients were discharged on the same day of the procedure.

The cultural level of the patient and family should be considered in determining the time to allow full weight-bearing on the extremity with fracture after external fixator applications. Weinberg et al. switched to full weight-bearing in week 2. Particularly in patients in the learning period, exercises were administered to recover knee and hip movements and increase the muscle strength in the lower extremities in the first 3 weeks (4). We switched to full weight-bearing in the postoperative 3rd week.

Consolidation time may vary depending on the fracture type, whether it is an open or closed fracture and the reduction and fixation method. Weinberg et al. reported that the consolidation time was 57.6 ± 21.1 days in 52 cases with transverse fracture pattern and 44.8 ± 23.3 days in 50 cases with oblique fracture pattern and there was no statistically significant differences between the two groups (4). Schmittenbecher et al. reported that the consolidation time ranged from 50-65 days in cases in which they performed intramedullary fixation (38). In their study,

Weinberg et al. reported a consolidation time of 55.3 ± 22.8 days. Klein et al. reported similar results in their study (41). It was reported that the mean consolidation time was 6-8 weeks in patients that underwent plate fixation (34). In the current study, the mean consolidation time was 75.5 days (range, 50-180 days). The consolidation time in the current study was 101.9 ± 31.3 days in eight transverse fracture cases, while it was 80.6 ± 37.7 days in nine oblique fracture cases. No significant differences were observed between transverse and oblique fractures in terms of fracture pattern ($p=0.227$, *t*-test). Among the cases in the current study, the mean consolidation time was 97.6 ± 36.8 days in open fractures and 95.5 ± 41.7 in closed fractures. The lack of difference in consolidation times between open fractures and closed fractures to the low number of our cases ($p=0.227$, *t*-test).

The refracture rate was 3% in the study by Weinberg et al. (4) and 2.9% in the study by Aranson et al. (14). In the current study, re-fracture was observed in only one case (4.5%). The fact that the implant of the patient was removed after 50 days and re-fracture occurred within one week of implant removal suggested that early implant removal significantly increases the re-fracture risk (4).

In their study, Blasier et al. reported that they did not observe nonunion in any their patients treated with external fixators and found extremity imbalance in only 18 patients (24). They reported that 15 of these patients had overgrowth (8.7 mm) and 3 had shortening (7.7 mm). None of these patients required additional surgical treatment for their extremities during the following years. The current study revealed lower extremity imbalance in a total of 11 cases among 22 children and 9 of these had overgrowth (7 mm) and 2 had shortening (8.4 mm). None of the patients required additional surgical intervention.

Angulation values lower than 15 degrees are not

clinically significant (33, 42) and values between 10-25 degrees can be tolerated during the recovery (42); however, angulations of ≥ 25 degrees require surgical correction. Malkawi et al. reported that angulations on the sagittal plane have a faster remodeling capacity compared to angulations on the frontal plane (36). Long-term follow-up revealed malangulation of < 15 degrees in 10 patients (45.5%) and none of these cases required additional surgical intervention. Only one patient (4.5%) had a sagittal malangulation of 20 degrees and this case was monitored.

Scarring of the pin tracts is another complication that may develop following external fixator applications (37). The current study revealed scarring in one patient (4.5%) with pin tract infection but no surgical intervention was

required.

Conclusion

In conclusion, external fixator application is an easy to perform and quick method. External fixator application is the first option particularly in segmental, complicated and open fractures, in fractures with accompanying vascular-nerve injury, and in patients with polytrauma, while it can also be reliably preferred in isolated closed pediatric femoral fractures. Despite several disadvantages, it may be one of the treatment methods that should be considered in the first plan in pediatric femoral fractures due to reasons such as short length of hospital stay, early mobilization, ease of family care, rapid child and family compliance, early return to school, and reduced treatment costs.



Figure I: Radiographic Image of Femoral Shaft Fracture (preoperatively)



Figure II: Radiographic Image of Femoral Shaft Fracture



Figure III: Radiographic Image After Removing Implants. Adequate Union was Established.

References

- 1) Heyworth BE, Galano GJ, Vitale MA, Vitale MG. Management of closed femoral shaft fractures in children, ages 6 to 10: national practice patterns and emerging trends. *J Pediatr Orthop* 2004; 24(5):455-9.
- 2) Galano GJ, Vitale MA, Kessler MW, Hyman JE, Vitale MG. The most frequent traumatic orthopaedic injuries from a national pediatric inpatient population. *J Pediatr Orthop* 2005; 25(1):39-44.
- 3) Loder RT, O'Donnell PW, Feinberg JR. Epidemiology and mechanisms of femur fractures in children. *J Pediatr Orthop* 2006; 26(5):561-6.
- 4) Weinberg A.M, Leitner A, Lampert C, Laer L. External Fixation of Pediatric Femoral Shaft Fractures: Treatment and Results of 121 Fractures. *European Journal of Trauma* 2000; 26:25-32.
- 5) Domb BG, Sponseller PD, Ain M, Miller NH. Comparison of dynamic versus static external fixation for pediatric femur fractures. *J Pediatr Orthop* 2002; 22(4):428-30.
- 6) Canale, S.T. and V.T. Tolo, Fractures of the femur in children. *Instr Course Lect* 1995; 255-73.
- 7) McCartney D, Hinton A, Heinrich SD. Operative stabilization of pediatric femur fractures. *Orthop Clin North Am* 1994; 25(4):635-50.
- 8) Kasser, J.R. Femur fractures in children. *Instr Course Lect* 1992; 403-8.
- 9) Guttman GG, Simon R. Three-point fixation walking spica cast: an alternative to early or immediate casting of femoral shaft fractures in children. *J Pediatr Orthop* 1988; 8(6):699-703.
- 10) Herndon WA, Mahnken RF, Yngve DA, Sullivan JA.

Management of femoral shaft fractures in the adolescent. *J Pediatr Orthop* 1989; 9(1):29-32.

11) Yandow SM, Archibeck MJ, Stevens PM, Shultz R. Femoral-shaft fractures in children: a comparison of immediate casting and traction. *J Pediatr Orthop* 1999; 19(1):55-9.
12) Aronson DD, Singer RM, Higgins RF. Skeletal traction for fractures of the femoral shaft in children. A long-term study. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69(9):1435-9.
13) Beaty, J.H. Femoral-Shaft Fractures in Children and Adolescents. *J Am Acad Orthop Surg* 1995; 3(4):207-217.
14) Aronson J, Tursky EA. External fixation of femur fractures in children. *J Pediatr Orthop* 1992; 12(2):157-63.
15) Evanoff M, Strong ML, MacIntosh R. External fixation maintained until fracture consolidation in the skeletally immature. *J Pediatr Orthop* 1993; 13(1):98-101.
16) Gregory RJ, Cubison TC, Pinder IM, Smith SR. External fixation of lower limb fractures in children. *J Trauma* 1992; 33(5):691-3.
17) Miner T, Carroll KL. Outcomes of external fixation of pediatric femoral shaft fractures. *J Pediatr Orthop* 2000; 20(3):405-10.
18) Ogden, J.A. Skeletal injury in the child. 2nd ed. Philadelphia, 1990; 930.
19) Wall EJ, Jain V, Vora V, Mehlman CT, Crawford AH. Complications of titanium and stainless steel elastic nail fixation of pediatric femoral fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(6):1305-13.
20) Newton PO, Mubarak SJ. Financial aspects of femoral shaft fracture treatment in children and adolescents. *J Pediatr Orthop* 1994; 14(4):508-12.
21) Probe R, Lindsey RW, Hadley NA, Barnes DA.

Refracture of adolescent femoral shaft fractures: a complication of external fixation. A report of two cases. *J Pediatr Orthop* 1993; 13(1):102-5.

22) Chung SM. The arterial supply of the developing proximal end of the human femur. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58(7): 961-70.
23) Kesemenli CC, Subasi M, Kirkgöz T, Necmioğlu S, Kapukaya A. Comparison of external fixation and pelvic cast treatments in closed femur diaphysis fractures in children. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2000; 34(34):40-44.
24) Blasler RD, Aronson J, Tursky EA. External fixation of pediatric femur fractures. *J Pediatr Orthop* 1997; 17(3):342-6.
25) Kapukaya A, Subasi M, Necmioğlu S, Arslan H, Kesemenli C, Yildirim K. Treatment of closed femoral diaphyseal fractures with external fixators in children. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117(6-7):387-9.
26) Alonso JE, Horowitz M. Use of the AO/ASIF external fixator in children. *J Pediatr Orthop* 1987; 7(5):594-600.
27) Kirschenbaum D, Albert MC, Robertson WW Jr, Davidson RS. Complex femur fractures in children: treatment with external fixation. *J Pediatr Orthop* 1990; 10(5):588-91.
28) Robertson P, Karol LA, Rab GT. Open fractures of the tibia and femur in children. *J Pediatr Orthop* 1996; 16(5):621-6.
29) De Sanctis N, Gambardella A, Pempinello C, Mallano P, Della Corte S. The use of external fixators in femur fractures in children. *J Pediatr Orthop* 1996; 16(5):613-20.
30) Kesemenli CC, Subasi M, Arslan H, Tüzüner T, Necmioğlu S, Kapukaya A. Is external fixation in pediatric femoral fractures a risk factor for refracture? *J Pediatr Orthop* 2004; 24(1):17-20.
31) Hull JB, Bell MJ. Modern trends for external fixation

of fractures in children: a critical review. *J Pediatr Orthop B* 1997; 6(2):103-9.

32) Van Tets WF, van der Werken C. External fixation for diaphyseal femoral fractures: a benefit to the young child? *Injury* 1992; 23(3):162-4.
33) Platz A, Käch K. Management of unstable shaft fractures of the lower extremity in children using the external fixator. *Swiss Surg* 1996; 2(2):284-289.
34) Greene WB. Displaced fractures of the femoral shaft in children. Unique features and therapeutic options. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 353:86-96.
35) Ligier JN, Metaizeau JP, Prévot J, Lascombes P. Elastic stable intramedullary pinning of long bone shaft fractures in children. *Z Kinderchir* 1985; 40(4): 209-12.
36) Malkawi H, Shannak A, Hadidi S. Remodeling after femoral shaft fractures in children treated by the modified blount method. *J Pediatr Orthop* 1986; 6(4):421-9.
37) Hedin H, Hjorth K, Rehnberg L, Larsson S. External fixation of displaced femoral shaft fractures in children: a consecutive study of 98 fractures. *J Orthop Trauma* 2003; 17(4):250-6.
38) Schmittenebecher PP. Standardindikation zur intramedullären Osteosynthese im Wachstumsalter. Erfahrungen bei 100 Patienten. *Akt Chir* 1995; 30(30):171-179.
39) Krettek C, Haas N, Walker J, Tschern H. Treatment of femoral shaft fractures in children by external fixation. *Injury* 1991; 22(4):263-6.
40) Tolo VT. External fixation in multiply injured children. *Orthop Clin North Am* 1990; 21(2): 393-400.
41) Klein W, Pennig D, Brug E. Use of unilateral external fixation in pediatric femur shaft fracture within the scope of polytrauma. *Unfallchirurg*, 1989; 92(6):282-6.
42) Wallace ME, Hoffman EB. Remodelling of angular deformity after femoral shaft fractures in children. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74(5):765-9.

İnsan Metilentetrahidrofolat Redüktaz Enziminin Kristal Yapısı İçin Bir Model

A Model for the Crystal Structure of the Human Methylene-tetrahydrofolate Reductase Enzyme

Müzeyyen İzmirli¹, Atilla Akdemir², Bülent Gögebakan¹, Davut Alptekin³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Hatay

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Moleküler Farmakoloji AD, İstanbul

⁴Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Adana

Yazışma adresi: Müzeyyen İzmirli, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, 31034, Hatay, Türkiye Tel: (+90) 326 221 33 17- 3175, Fax: (+90) 326 221 33 17

e-mail: muzeyyenizmirli@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 17.03.2014

Kabul tarihi / Accepted: 06.11.2014

Öz

Amaç: Ökaryotik metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi (MTHFR) olarak bilinen ve total olarak 656 aminoasitten oluşan bu enzim homodimer yapıdadır. Her ünitesi katalitik ve düzenleyici bölgelerden oluşmaktadır. MTHFR enziminin katalitik olarak aktivite gösterebilmesi için flavin-adenin dinükleotid (FAD)'in MTHFR'ye nonkovalent olarak bağlanması gerekmektedir. İnsan MTHFR enziminin geni kromozom 1p36.3'te lokalizedir. Genin dördüncü ekzonunda yerleşmiş olan *MTHFR* 677 C>T polimorfizmi, proteinin 222. kodonundaki alaninin valine (Ala222Val) dönüşümüne neden olmaktadır. İnsan MTHFR proteini için, proteinin kristal yapısının ortaya koyulması ile ilgili bir çalışma olmaması nedeniyle, bu çalışma ile MTHFR proteininin kristal yapısı hakkında bir model oluşturmayı amaçladık. Ayrıca *MTHFR*677 C>T polimorfizmi neticesinde ortaya çıkan Ala222Val değişikliğinin insan MTHFR enziminin kristal yapısında oluşturduğu değişiklikleri ortaya koymayı hedefledik.

Metod: Bu amaçla, moleküler modelleme teknikleri olarak MOE bilgisayar programı (versiyon 2013.0801, Chemical Computing Group Inc., Montreal, Kanada) kullandık.

Bulgular: İnsandaki MTHFR enzimi ile FAD arasındaki bağların Tyr50, Gly108, Asp109, Tyr149, Arg107, Ala127, Lys169 Tyr126, His153 ve His165 aminoasitleri üzerinden olduğunu, Tyr126 ve His165 arasındaki çift bağı FAD'ı sıkıştırma özelliği olabileceğini gördük.

Sonuç: Sonuç olarak, insan MTHFR enziminin kristal yapısı hakkında bir model ortaya koyuldu ve Ala222Val değişikliğinin FAD bağlanma durumunu etkilemesi yüzünden, enzim aktivitesine etki ettiği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: 5,10 metilentetrahidrofolat, 5,10 metilentetrahidrofolatredüktaz, Flavin-adenine dinükleotid

Abstract

Backgrounds: The enzyme known as eukaryotic methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and consists of 656 amino acids, has a homodimer structure. Each units of this enzyme consists of catalytic and regulator areas. For the catalytic activity of this enzyme, FAD must be connected with MTHFR by noncovalent bonds. The gene of human MTHFR enzyme is localized at chromosome 1p36.3. A C>T transition at nucleotide position 677 is located in the fourth exon of the MTHFR gene which results the conversion of alanine to valine at codon 222 of the protein. We aimed to form a model about the crystal

structure of MTHFR because of there is no study about the crystal structure of the protein that put forth. In addition, we aimed to put forth the changes in the crystal structure of MTHFR by Ala222Val change as a result of MTHFR 677C>T polymorphism.

Methods: To this end, we used MOE computer programme as molecular modeling techniques (version 2013.0801, Chemical Computing Group Inc., Montreal, Canada).

Results: We saw that the bonds between MTHFR enzyme in human and FAD are over the amino acids Tyr50, Gly108, Asp109, Tyr149, Arg107, Ala127, Lys169 Tyr126, His153 and His165 and the double bond between Tyr126 and His165 may be because of the compression feature.

Conclusions: Consequently, a model has set forth about the crystal structure of MTHFR in human and because of the Ala222val changes affect the status of the FAD binding, to influence the enzyme activity was determined.

KEYWORDS: 5,10 methylenetetrahydrofolate, 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase, Flavin-Adenine Dinucleotide

Giriş

Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi (MTHFR; EC 1.5.1.20), homosistein yolağı, DNA metilasyonu, folik asit ve nükleotid sentezi metabolizmasında görev yapan çok önemli bir proteindir. Bu enzim, 5,10-metilentetrahidrofolat'ın (5,10-MTHF), 5-metiltetrahidrofolata (5-THF) dönüşümünü irreversible olarak katalizler (1). Yapısal özelliklerine baktığımızda, ökaryotik MTHFR enzimi, her bir alt ünitesi yaklaşık 70 kDa olan iki alt üniteden meydana gelen homodimer yapıda bir proteindir. Bu ünitelerden her biri katalitik ve düzenleyici bölgeleri içermekte ve protein total olarak 656 aminoasitten oluşmaktadır (2). MTHFR'nin katalitik olarak aktivite gösterebilmesi için flavin-adenin dinükleotid (FAD)'in MTHFR'ye nonkovalent olarak bağlanması gerekmektedir (1). FAD molekülü kompleks bir yapıya sahip olan büyük bir moleküldür (Şekil 1). Ağırlığı 785.55 gr/mol olan, 9 adet hidrojen bağı donörü, 20 adet hidrojen bağı akseptörü, 13 adet dönebilen kovalent bağ sayısı ve 7 adet kiral merkezi bulunan FAD MTHFR'ye nonkovalent olarak bağlanır ve NADPH'a bağımlı olarak indirgenir (3). Sonuç olarak, 5,10-MTHF'nin 5-THF'e dönüşümü gerçekleşir (1). Bu

güne kadar domuz, maya, *E.coli* ve insandan izole edilen MTHFR enzimlerinin normal olarak kabul edilen sıcaklık aralığında (24-37°C) aktif olduğu gösterilmiştir (4-8).

İnsan MTHFR enzimini kodlayan genin, genetik haritada lokalize olduğu bölge 1p36.3 olarak bildirilmiştir. İnsan MTHFR cDNA'sı ilk kez 1994'te izole edilmiş ve cDNA sekansının yaklaşık 2.2kb büyüklüğünde olduğu ve 11 ekzon içerdiği saptanmıştır (9). Yapılan çalışmalar neticesinde, MTHFR enziminin farklı varyantlarının olduğu tespit edilmiştir. Bunlardan enzim aktivitesini en çok etkileyenler, 677 C>T, 1298 A>C, 1059 T>C, 1317 T>C, 1793 G>A polimorfizmleridir. Bu varyantlardan en çok çalışılmış olanı ve enzim aktivitesini en fazla etkileyen 677 C>T polimorfizmidir (10). Genin dördüncü ekzonunda yerleşmiş olan *MTHFR* 677 C>T polimorfizmi, proteinin 222. kodonundaki alaninin valine (Ala222Val) dönüşümüne neden olurken yedinci ekzondaki *MTHFR* 1298 A>C polimorfizmi ise 429. kodondaki glutamatın alanine (Glu429Ala) dönüşümüne neden olmaktadır. *E.coli* bakterisi MTHFR enzimi ile yapılan çalışmalar sonrasında Ala222Val değişikliğinin FAD kofaktörünün eksikliğine neden olduğu ve bu durumun alt ünitelerin ayrışması sonucunda ısıya karşı enzimin

hassasiyetinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, bu aminoasitlerin enzimin katalitik aktivitesinde önemli olduğu saptanmış, ancak bu konu tamamen aydınlığa kavuşturulamamıştır (11-13).

Bu güne kadar insan MTHFR enziminin yapısı ve aktivite durumunun belirlenmesi ile ilgili biyokimyasal çalışmalar yapılmıştır. “PUBMED protein structure” internet sayfasında MTHFR proteini tarandığında, *E.coli* ve *T. thermophilus* haricinde hiçbir organizmada bu proteinin kristal yapısının ortaya konmadığı görülmektedir.

İnsan MTHFR proteini ile ilgili böyle bir çalışmanın olmaması yüzünden, bu çalışma ile MTHFR proteininin kristal yapısı hakkında moleküler modelleme teknikleri ile bilgi edinmeyi amaçladık. Ayrıca *MTHFR* 677 C>T polimorfizmi neticesinde ortaya çıkan Ala222Val değişikliğinin insan MTHFR enziminin kristal yapısında oluşturduğu değişiklikleri ortaya koymayı hedefledik.

Materyal ve Metod

MTHFR kristal yapısının elde edilişi

İnsan MTHFR enziminin üç boyutlu kristal yapısı “RCSB Protein Data Bank” veri bankasında (PDB veri bankası) mevcut değildir. Bu enzime en çok benzerlik gösteren ve PDB veri bankasında mevcut olan protein yapısını elde etmek için “National Center for Biotechnology Information” (NCBI) veri bankasını kullanarak BLAST araması yapıldı (standart arama ayarları). En çok benzerlik gösteren protein yapısı bilgisayara PDB dosyası olarak indirildi.

MTHFR kristal yapısının hazırlanması ve incelenmesi

Elde edilen MTHFR yapısına, MOE bilgisayar programı (versiyon 2013.0801, Chemical Computing Group Inc., Montreal, Kanada) kullanılarak, öncelikle hidrojen atomları eklendi. Daha sonra ligand ve enzim ile bağ kurmayan tüm

su molekülleri, çözeltili molekülleri, tampon molekülleri ve iyonlar silindi.

MTHFR enzimleri arasında amino asit dizi analizi

Elde edilen insan MTHFR amino asit dizileri, MOE bilgisayar programı kullanılarak birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular

MTHFR kristal yapısının elde edilişi

Yapılan BLAST taraması sonrası insan MTHFR enzimine (NCBI giriş kodu: NP_005948.3) en çok benzerlik gösteren proteinin *T.thermophilus HB8* MTHFR enzimi (PDB: 3APT) olduğu ortaya çıkmıştır (amino asit dizisinde %39 benzerlik). Bu protein yapısının yüksek çözünürlüğü (1.85 Å) bulunmaktadır. Bu protein yapısı PDB dosyası olarak indirilmiştir.

T. thermophilus HB8 MTHFR kristal yapısının hazırlanması ve incelenmesi

T. thermophilus HB8 MTHFR enziminin de memeli MTHFR enzimi gibi homodimer olduğu düşünülmektedir ve kristal yapısı da homodimer olarak elde edilmiştir (Şekil 2). Enzimin bir bağlanma bölgesinde (binding pocket) FAD, diğerinde ise asetat iyonu bulunmaktadır. Buna göre FAD'ın MTHFR enzimine bağlanması, şu şekilde gerçekleşmektedir (Şekil 3). FAD molekülünün flavin kısmı MTHFR'nin Tyr50, Gly108, Asp109 ve Tyr149 aminoasitleri ile bağ kurarken molekülün fosfat köprüsü ise MTHFR'nin Arg107, Ala127 ve Lys169 aminoasitleri ile hidrojen bağı kurmaktadır. FAD'ın adenin kısmı ise, Ser156 ile hidrojen bağı ve Tyr126, His153 ve His165 ile hidrofobik bağ kurmaktadır. Özellikle Tyr126 ve His165 ile kurulan hidrofobik bağ önemlidir, çünkü bu iki amino asit adeninin purin halkasını aralarında π - π ilişkisi ile sıkıştırmaktadır.

İnsan ve T. thermophilus HB8 MTHFR enzimleri arasında amino asit dizi analizi

İnsan ve *T. thermophilus HB8* MTHFR enzimlerinde

mevcut olan FAD bağlanma bölgelerini oluşturan amino asitlerin büyük çoğunluğu aynı fakat bazı farklılıklar da mevcuttur. Bu farklılıklar Tablo 1' de gösterilmiştir.

T. thermophilus HB8 MTHFR kristal yapısında Tyr50 ve Gly51 birbirine komşudur fakat insan MTHFR enziminde Tyr95 ve Gly99 arasında 3 başka amino asit bulunmaktadır. Dolayısıyla Tyr95 ve Gly99 amino asitlerin bağlanma bölgesindeki pozisyonları *T. thermophilus HB8* MTHFR kristal yapısına göre farklı yerdedir.

T. thermophilus HB8 MTHFR kristal yapısında Leu174 ve FAD arasında Leu106, Ala147 ve Lys169 bulunmaktadır ve dolayısıyla FAD ve Leu174 arasında herhangi bir temas yoktur. İnsan MTHFR enziminde Leu174 yerine Ala222 mevcuttur ve bu amino asit ile FAD arasında Leu156, Ala195 ve Lys217 bulunduğu görülmektedir (Şekil 4). Büyük olasılıkla Ala222Val mutasyonu nedeniyle bölgesel amino asit ve protein yapısı değişmektedir ve bu değişiklik FAD bağlanma gücünü ve bağlanma dinamiğini değiştirmektedir.

Tartışma

İnsan MTHFR enziminin kristal yapısının daha önceden gösterilmemiş olması nedeni ile *E.coli* ve *T. thermophilus HB8* MTHFR enzimleri insan enzimi için biyokimyasal ve yapısal olarak bir model olarak gösterilmiştir. Bu sebeple, biz de insan MTHFR enziminin kristal yapısının nasıl olabileceğini ve Ala222Val süstitüsyonunun, proteinin yapısında oluşturduğu muhtemel değişikliği göstermeyi amaçladık.

T. thermophilus HB8 ile yapılan çalışmalar neticesinde proteinin dimer yapıda olduğu ve bu özelliği ile memeli MTHFR'sine benzediği belirtilmiştir. Flavın eksikliğinde bu enzimin konformasyonel yapısının dramatik bir şekilde değiştiği ve bu değişikliğin enzimin dimer olarak paketlenmesini etkileyerek enzimin katalitik

aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca Igari ve ark.'larının yaptığı bu çalışmada dimerlerden her birinin FAD ile birleştiği ve S-adenozilmetiyonin ile indüklendiği gösterilmiştir (8).

E.coli MTHFR enzimi, 33 kD'luk, 296 aminoasitten oluşan homotetramer yapıdadır. Bu bakteri memeliler için model organizma olması bakımından önemlidir fakat memelilerden de oldukça farklı özelliklere sahiptir. Örneğin, MTHFR enzimi katalitik aktivite olarak, memelilerdeki gibi işlev görür ancak S-Adenozil Metiyonin (SAM) regülatör bölgesi yoktur ve memeli MTHFR enziminde oldukça küçüktür (14). Genetik olarak değerlendirildiklerinde, *E.coli* MTHFR enzimi ile insan MTHFR enziminin N terminal bölgeleri yaklaşık % 25 oranında benzerlik göstermektedir (9). Sheppard ve arkadaşları *E.coli* MTHFR enzim yapısının katalitik bölgesinin N-terminal olduğu ve bu bölgenin de α ve β olmak üzere 8 adet fiçı yapının üzerinde bulunduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, Ala177Val polimorfizminin N-terminal bölgede meydana geldiği bildirilmiştir. Bu çalışmada insandaki Ala222Val polimorfizminin *E.coli*'deki karşılığının Ala177Val, *T. thermophilus HB8* karşılığının ise Ala174Val olduğu rapor edilmiştir (3). Bizde bu değişikliğin böyle olduğunu gördük (Tablo1). $\alpha 5$ ve $\beta 6$ yapılarının arasındaki sıkı bağlantı alanin aminoasiti tarafından sağlanmaktadır. Ala222Val^{Human} (= Ala177Val^{E.coli} ve Ala174Val^{T.thermophilus}) mutasyonunda, buradaki amino asitin valine dönüşmesi neticesinde, $\alpha 5$ heliks yapının yanlış yerleşimine sebep olmaktadır. Buda bize FAD'ın bu bölgeye bağlanmasının sorunlu hale getirdiğini düşündürmektedir.

Biz, MTHFR ve FAD'ın etkileştiği bir diğer nokta olarak Tyr126 ve His165 olduğunu gösterdik. Çalışılan organizmalarda bu bölge ile ilgili bir bilgi verilmemiştir. Tyr126 ve His165 arasındaki çift bağ (π - π) FAD molekülünü aralarında sıkıştırmaktadır.

T. thermophilus HB8 MTHFR enziminde, Glu28'in

Gln değişikliğinin, enzimin fonksiyonunu azalttığı bildirilmiştir. Aynı alışmada Asp109'un, FAD'ın izoalloksazinin N1-C2=O'sunun üzerinde yer aldığı da gösterilmiştir. Asp rezidüsü, folatın bağlanması için önemlidir ve substratın 5-iminium kation formunu stabilize eder (8). Trimmer ve ark. (12) *E.coli*'de Asp rezidüsü değişikliğinin folat bağımlı reaksiyonu azalttığını bildirmişlerdir. *E.coli*' de FAD'ın ribitil zincirinin O4 pozisyonu ile Asp119'un Oe'u arasındaki mesafe, ortam pH'sı 6 olduğunda 3.63-4.60 Å, pH7.3 olduğunda (bu pH'da NADH bağlanır) 2.59-2.66 Å, pH 7.4 olduğunda (bu pH'da CH3-H4 folat bağlanır) 3.98-4.22 Å değişiklikler gösterir (12). *T. thermophilus* MTHFR'sinde Asp rezidüsü ile FAD'ın O4 arasında, pH 8'de 2.58-2.71 Å mesafe mevcuttur. Asp109 pozisyonunda folat bağımlı reaksiyonlarda *T. thermophilus* MTHFR enziminde azalma görülmektedir (8). Bizim yaptığımız çalışmada, insanda bu noktaya karşılık gelen aminoasitin Asp159 olduğu grlmüştur. Fakat oluşan boşluğun ne kadar olduğu hakkında bir ölçüm gerçekleştirilmemiştir. Bu çalışmaların neticesinde, ikiside prokaryatik olan organizmalar için bile oluşan bu bağ farklılıklarının ve mesafe farklılıklarının, insan MTHFR'si içinde geçerli olduğunu göstermektedir.

Diğer taraftan yapılan bazı çalışmalar, insan MTHFR enziminin katalitik ve regülatör olmak üzere iki bölgeden oluştuğunu ortaya koymuştur. Katalitik bölgenin, yapı olarak bakteri MTHFR'sindeki β 8 α 8 fii yapısına homoloji gösterdiği belirtilmiştir. Bu bölge, SAM'ın bağlandığı bölge olduğu ve reaksiyonun kontrol edilmesinde görev yaptığı tespit edilmiştir. Enzimin SAM bağlanma bölgesindeki konformasyonel değişikliklerin de enzim aktivitesini %10-20 kadar düşmesine neden olduğu bildirilmiştir (8).

Homosisteinin metiyonine dönüşümü, nükleotid

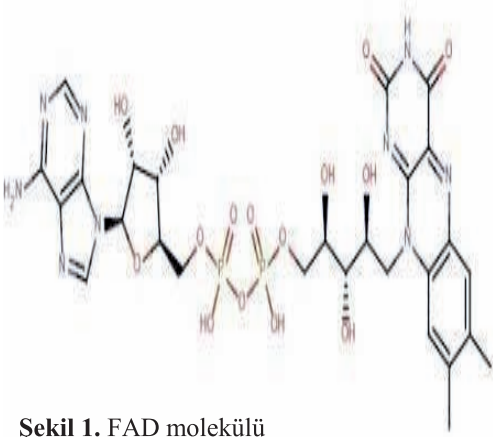
sentezi (DNA ve RNA biyosentezi) ve metilasyon reaksiyonlarının kavşak noktasında bulunan MTHFR enzimi, görev yaptığı yer açısından oldukça önemli bir noktada bulunmaktadır. Enzimin yapısındaki, bağlar arasındaki mesafenin bile enzim aktivitesini değiştirdiği göz önünde bulundurulduğunda, polimorfizmler ve mutasyonlar neticesinde oluşan aminoasit değişikliklerinin (zellikle missense olanlar) enzim aktivitesinde neden olduğu değişikliklerin önemli olduğu, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok patolojinin mekanizmasına nasıl neden olduğu daha da iyi anlaşılacaktır (16-17).

Sonuç olarak, MTHFR enziminin biyokimyasal yapısı ortaya koyulmuş olsa da, proteinin kristal yapısı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu sebeple, bizde insan MTHFR'sinin kristal yapısı hakkında bir model oluşturduk. Fakat, bu çalışmanın biyokimyasal ve genetik taraği eksik kalmıştır. Bu yüzden enzimin kristal yapısındaki değişikliklerin biyokimyasal ve gen ekspresyonu ile olan ilişkisinin de araştırılması gerekmektedir. Yapılacak ilave çalışmalar konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

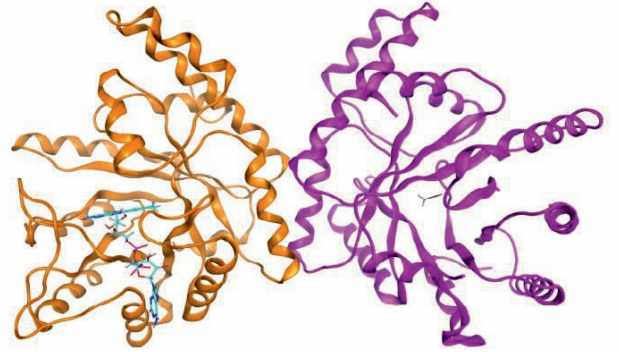
Tablo 1. İnsan ve *T. thermophilus* HB8 MTHFR proteinin FAD bağlanma bölgesindeki amino asit karşılıkları.

<i>T. thermophilus</i> HB8 MTHFR	İnsan MTHFR
Glu18	Glu63
Thr49	Thr94
Tyr50	Tyr95
Gly51	Gly99
His77	His127
Thr79	Thr129
Leu104	Met154
Ala105	Ala155
Leu106	Leu156
Arg107	Arg157
Gly108	Gly158
Asp109	Asp159
Arg125	Asn173
Tyr126	Tyr174
Ala127	Ala175
Ala128	Val176
Ala147	Ala195
Ala148	Gly196
Tyr149	Tyr197
His153	His201
Glu155	Glu203
Ser156	Ala204
Asp162	Asp210
His165	His213

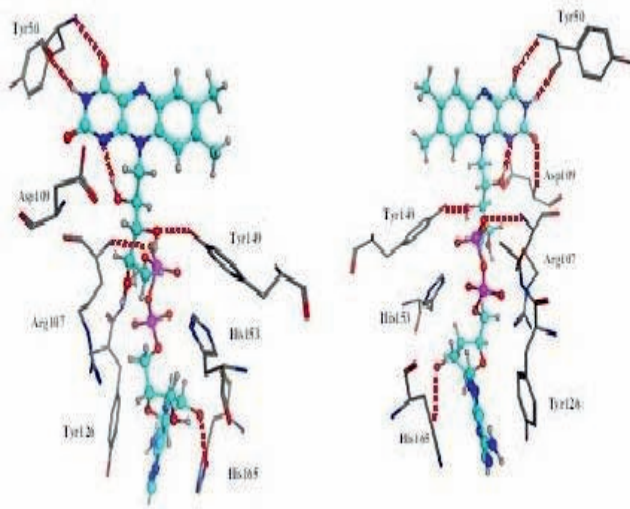
Lys169	Lys217
Leu174	Ala222
Ile178	Ile226
Thr179	Thr227
Gln180	Gln228
Leu181	Leu229
His270	His319
Tyr272	Tyr321



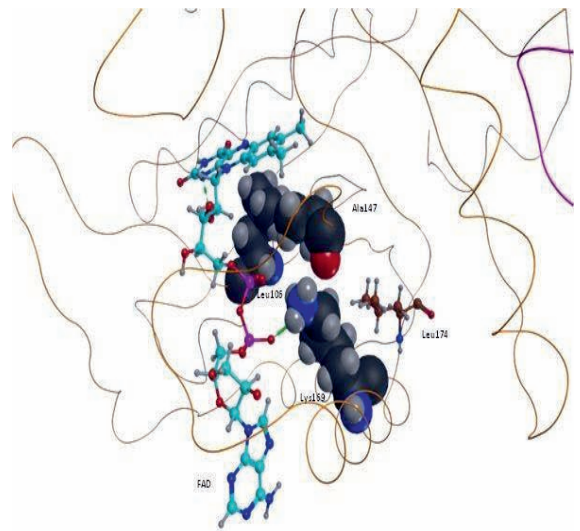
Şekil 1. FAD molekülü



Şekil 2. *T. thermophilus* HB8 MTHFR enziminin dimer yapısı ve FAD'ın bağlanma bölgesinin bulunduğu yer



Şekil 3. FAD'ın *T. thermophilus* HB8 MTHFR enzimine bağlanma şekilleri (önden ve arkadan bakış). Hidrojen bağları kırmızı kesik çizgiler ile gösterilmiştir.



Şekil 4. *T. thermophilus* HB8 MTHFR yapısına bağlanmış FAD ve Leu174 arasında Leu106, Ala147 ve Lys169 bulunmaktadır.

Kaynaklar

- 1) Disability Prevention and Rehabilitation World Health Organization 1981 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_668.pdf. Erişim Tarihi: 03.04.2013.
- 2) World Report on Disability World Health Organization 2011. www.who.int Erişim Tarihi: 03.04.2013.
- 3) Türkiye Özürlüler Araştırması 2002, Devlet İstatistik Enstitüsü. <http://kutuphane.tuik.gov.tr/pdf/0014899.pdf> Erişim Tarihi: 03.04.2013.
- 4) Sen E, Yurtsever S. Difficulties experienced by families with disabled children. JSPN 2007; 12(4): 238-52.
- 5) Veisson M. Depression symptoms and emotional states in parents of disabled and non-disabled children. Social Behavior and Personality: an International Journal 1999; 27(1): 87-91.
- 6) Al-Eithan MH, Robert AA, Al-Saeed AH. Mood problems of mothers with disabled children in Saudi Arabia. A preliminary prospective study. Saudi Med J 2010; 31(10): 1161-65.
- 7) Singer GHS, Floyd F. Meta-analysis of comparative studies of depression in mothers of children with and without developmental disabilities. American Journal on Mental Retardation 2006; 111(3): 155-9.
- 8) Dereli F, Okur S. Engelli çocuğa sahip olan ailelerin depresyon durumunun belirlenmesi. Yeni Tıp Dergisi 2008; 25: 164-8.
- 9) Uğuz Ş, Toros F, Yazgan İnanç B, Çolakkadıoğlu O. Zihinsel ve/veya bedensel engelli çocukların annelerinin anksiyete, depresyon ve stres düzeylerinin belirlenmesi. Klinik Psikiyatri 2004; 7: 42-47.
- 10) Bahar A, Bahar G, Savaş HA, Parlar S. Engelli çocukların annelerinin depresyon ve anksiyete düzeyleri ile stresle başa çıkma tarzlarının belirlenmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2009; 4(11): 97-112.
- 11) Demir G, Özcan A, Kızılırmak A. Zihinsel engelli çocuğa sahip annelerin depresyon düzeylerinin belirlenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2010; 13(4): 53-8.
- 12) Küllü Z. Özürlü çocuğa sahip ebeveynlerde depresyon durumunun değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 2008.
- 13) Yıldırım Sarı H, Başbakkal Z. Depression among mothers of children and adults with an intellectual disability in Turkey. Int J Nurs Pract 2010; 16(3): 248-53.
- 14) Bumin G, Günel A, Tükel Ş. Anxiety, depression and quality of life in mothers of disabled children. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg 2008; 15(1): 6-11.
- 15) Ergin D, Şen N, Eryılmaz N, Pekuslu S, Kayacı M. Engelli çocuğa sahip ebeveynlerin depresyon düzeyi ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2007; 10(1): 41-8.
- 16) Savaşır I, Şahin NH. Beck Depresyon Envanteri (BDE). Bilişsel davranışçı terapilerde değerlendirme: sık kullanılan ölçekler kitabı. Editörler: Işık Savaşır, Nesrin H Şahin, Türk Psikologlar Derneği Yayınları No 9, Özyurt Matbaacılık, Ankara, 1997, 23-38.
- 17) Akgül, A. Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri SPSS Uygulamaları (3. basım). Ankara: Emek Ofset, 2005.
- 18) Yıldırım F, Conk Z. Zihinsel yetersizliği olan çocuğa sahip anne/babaların stresle başa çıkma tarzlarına ve depresyon düzeylerine planlı eğitimin etkisi. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2005; 9(2): 1-10.
- 19) Natan K. Zihinsel engelli çocuğu olan ve zihinsel engelli çocuğu olmayan annelerin depresyon ve kaygı düzeyleri. Maltepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2007.
- 20) Şengül S, Baykan H. Zihinsel engelli çocukların annelerinde depresyon, anksiyete ve stresle başa çıkma tutumları. Kocatepe Tıp Dergisi 2013; 14(1): 30-9.
- 21) Ayyıldız T, Şener DK, Kulakçı H, Veren F. Zihinsel engelli çocuğa sahip annelerin stresle baş etme yöntemlerinin değerlendirilmesi. Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi 2012; 11(2): 1-12.

Sağlık Çalışanlarında *Staphylococcus aureus* Burun Taşıyıcılığı ve Antibiyotik Duyarlılığının AraştırılmasıInvestigation of Nasal Carriage and Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* in Healthcare StaffGülhan Yağmur¹, Melek İnci²¹İstanbul Adli Tıp Kurumu, Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul²Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay**Yazışma adresi:** Gülhan YAĞMUR, İstanbul Adli Tıp Kurumu, Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı Kımız Sok No:1 Bahçelievler /İstanbul 34196, Tel: 0212 4541500/1465- 0505 6088246 Email: gyagmur1970@hotmail.com**Geliş tarihi / Received:** 22.08.2014**Kabul tarihi / Accepted:** 26.12.2014**Bu çalışma 2009 yılında yapılan 3. Avrasya İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.****Öz****Amaç:** *Staphylococcus aureus* hastane enfeksiyonlarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. *S. aureus*'un burun taşıyıcılığı enfeksiyonların gelişiminde bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı hastanemizdeki sağlık çalışanlarının burunlarında *S. aureus* taşıyıcılığının araştırılması ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi idi.**Materyal ve Metod:** Çalışmaya Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde çalışan 203 sağlık çalışanı dâhil edildi. Çalışanların burunlarından steril eküvyonla sürüntü örnekleri alındı. Numuneler %5 koyun kanlı agara ekildi ve 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İzolatların tanımlanması konvansiyonel yöntemler ve *S. aureus* latex aglütinasyon kiti kullanılarak yapıldı. *S. aureus* olarak tanımlanan izolatların metisilin direnci ve antibiyotiklere duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterlerine göre belirlendi.**Bulgular:** *S. aureus*'un burun taşıyıcılığı 43 kişide (%21.2) saptandı. İzolatların 2'sinde (%4.7) metisiline direnç bulundu. Tüm izolatlar gentamisin, vankomisin, teikoplanin ve trimetoprim-sülfometaksazole duyarlı bulunurken, yalnızca 1 izolatın (%2.3) hem eritromisin ve hem de klindamisine dirençli olduğu belirlendi.**Sonuç:** Hastane personelinde burunda *S. aureus* varlığının araştırılması ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi, özellikle de metisilin direnci saptanarak bu kişilerin tedavi edilmesi ve hastanenin daha uygun birimlerinde çalıştırılması açısından önemlidir.**Anahtar kelimeler:** *Staphylococcus aureus*, Taşıyıcılık durumu, Sağlık personeli, Enfeksiyon kontrolü**Abstract****Objective:** *Staphylococcus aureus* has been a major cause of morbidity and mortality in nosocomial infections. Nasal carriage of *S. aureus* has been suggested as a risk factor for the development of infections. The purpose of this study was to determine the prevalence of nasal carriage of *S. aureus* in healthcare staff in our hospital and analyse antibiotic susceptibility profile.**Methods:** 203 healthcare staff working in Kayseri Obstetric and Children Hospital was included in the study. The samples were collected from both nasal cavities of healthcare staff with sterile cotton swabs. The nasal

swabs were cultured on %5 sheep blood agar plates and incubated at 37°C for 24-hour. Identification of the isolates was carried out using conventional methods and *S. aureus* latex agglutination kit. The identified *S. aureus* strains were tested for methicillin resistance and sensitivity to antibiotics by the Kirby-Bauer disk diffusion method according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results: Nasal carriage of *S. aureus* was defined in 43 (21,2%) personnel. 2 (4.7%) of them nasal carriage of Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was found positive. All the isolates of *S. aureus* were sensitive to gentamycin, vancomycin, teicoplanin and trimethoprim-sulphamethoxazol. One of the isolates (2.3%) was resistant to erythromycin and clindamycin.

Conclusions: Investigation of the presence of nasal carriage of *S. aureus* in the healthcare staff and determination of antibiotic susceptibility is important because of detecting and treating methicillin resistance and transferring carrier to more appropriate unit in the hospital.

Key Words: *Staphylococcus aureus*, Nasal carriage, Health personel, Infection Control

GİRİŞ

Staphylococcus aureus insanlarda birçok farklı infeksiyonlara neden olabilen bir mikroorganizmadır. Özellikle hastane infeksiyonlarının en önemli etkenleri arasında yer almaktadır (1-3). Tüm dünyada metisiline dirençli *S. aureus*'un neden olduğu hastane infeksiyonlarının oranının her geçen gün artıyor olması, bu infeksiyonların önemini daha da arttırmıştır (3). Bu infeksiyonların epidemiler yapması, çoğunlukla antibiyotiklere dirençli olması tedavide sorun teşkil etmektedir (4). Hastane infeksiyonlarında en önemli kaynağın hastanede hizmet veren personelin elleri olduğu, ellerdeki taşıyıcılık için de burun taşıyıcılığının önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (5, 6). Yapılan birçok çalışmada sağlık çalışanlarının burunda *S. aureus* taşıyıcılığı açısından yüksek insidansa sahip olduğu bildirilmektedir (7-10).

Özellikle yoğun bakım ünitesi gibi riskli ünitelerde çalışan sağlık personeli burada yatan hastalar için bazı infeksiyon etkenlerini bulaştırabilmeleri bakımından risk grubunu oluşturabilmektedir. Bu nedenle riskli üniteler başta olmak üzere hastanede çalışan personelde *S. aureus* taşıyıcılarının saptanıp, gerekli infeksiyon kontrol önlemlerinin alınması bu infeksiyonların

önlenmesinde önemli bir adım olacaktır (5-8).

Bu çalışmada; hastanemizde çalışan sağlık personeline burunda *S. aureus* kolonizasyon oranının ve izolatların antibiyotik duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs-Haziran 2009 tarihlerinde Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde çalışmakta olan 203 sağlık çalışanı dâhil edildi. Çalışanların her iki burun deliğinden steril serum fizyolojikle ıslatılmış steril eküvyonla sürüntü örnekleri alındı ve taşıma besiyerinde laboratuvara ulaştırıldı. Numuneler %5 koyun kanlı ağara (Biomerièux, Fransa) ekildi ve 37°C'de 24 saat inkübasyon sonrası değerlendirildi.

İzolatların tanımlanması koloni morfolojisine, Gram boyamadaki görünümüne, katalaz ve koagülaz testlerinin pozitifliğine göre yapıldı. Ayrıca tanımlamada *S. aureus* latex aglütinasyon kiti (Slidex Staph Plus, Biomerièux, Fransa) kullanıldı. *S. aureus* olarak tanımlanan izolatların çalışılan antibiyotiklere duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterlerine göre (11) belirlendi. Metisilin direncini belirlemek için sefoksitin diski kullanıldı. İzolatlardan Mac Farland 0.5 bulanıklığında süspansiyon hazırlanıp Mueller-

Hinton agara (Biomerièux, Fransa) sürüldü. Besiyerine 30 µg sefoksitin (Oxoid) diskleri konularak 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Zon çapı ≤21 mm saptananlar metisilin dirençli olarak kabul edildi. Test edilen antibiyotikler eritromisin, klindamisin, gentamisin, vankomisin, teikoplanin ve trimetoprim-sülfometaksazol'dan (Oxoid) oluştu.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 203 kişi dahil edildi. Yüz altmışı (%78.8) kadın, 43'ü (%21.2) erkek olan personelin 16'sı (%7.9) doktor, 101'i (%49.8) ebe-hemşire, 36'sı (%17.7) teknisyen, 28'i (%13.8) temizlik personeli, 22'si (%10.8) sekreter ve mutfak çalışanı idi (Tablo 1). Burun kültürlerinin 43'ünde (%21.2) *S. aureus* saptandı. Meslek gruplarına göre bakıldığında en az taşıyıcılığın ebe-hemşirelerde (%17.8), en fazla taşıyıcılığın ise temizlik personelinde (%32.1) olduğu görüldü (Tablo 2).

Sağlık çalışanlarından izole edilen 43 *S. aureus* suşunun 41'i (%95.3) metisiline duyarlı bulunurken (MSSA), 2'si (%4.7) metisiline dirençli (MRSA) idi. metisilin direncine meslek grupları açısından bakıldığında ebe-hemşire grubundan 1 hemşirede (%1) ve temizlik personellerinden 1 kişide (%3.6) MRSA taşıyıcılığı saptanırken, diğer tüm meslek gruplarındaki *S. aureus* taşıyıcılarının MSSA olduğu belirlendi (Tablo 3). MRSA taşıyıcısı olan 2 kişi enfeksiyon kontrol komitesine bildirildi ve mupirosin tedavisi önerildi. Yoğun bakım ünitesinde çalışan bu kişiler enfeksiyon kontrol komitesinin tavsiyesi üzerine yoğun bakımdan çıkarılıp hastanenin daha az riskli birimlerinde istihdam edildi. Mupirosin tedavisi sonrası kontrol kültürleri alınmadı. Tüm *S. aureus* izolatları gentamisin, vankomisin, teikoplanin ve trimetoprim-sülfometaksazole duyarlı bulunurken, yalnızca 1 izolatın (%2.3) eritromisin

ve klindamisine dirençli olduğu belirlendi (Tablo 4).

TARTIŞMA

S. aureus son yıllarda nozokomiyal enfeksiyonların önemli etkenleri arasında yer almaya başlamıştır (12). Metisiline dirençli *S. aureus* enfeksiyonlarının oranının her geçen gün artmaya başlaması bu enfeksiyonların tedavisini daha da güçleştirmektedir (13). Hastanelerde meydana gelen metisiline dirençli *S. aureus* salgınlarında taşıyıcı olan sağlık çalışanlarının katkısının olabileceği bildirilmektedir (5,6). Bundan dolayı hastaneden kazanılan stafilokok enfeksiyonlarının önlenmesi önem arz etmektedir. Erişkin bireylerde *S. aureus*'un en sık kolonize olduğu bölgelerden biri burundur (8,9). Ülkemizde sağlık çalışanlarında *S. aureus*'un burun taşıyıcılığının araştırıldığı pek çok çalışma yapılmış, taşıyıcılık ve metisilin direnç oranlarında farklılıklar olduğu görülmüştür (8,9,10,15,16,17).

Kökoğlu ve ark. (8) Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde 204 sağlık personelinde *S. aureus*'un burun taşıyıcılığını araştırmışlar; sağlık personelinin %32.4'ünde, sağlıklı kontrol grubunun ise %26'sında taşıyıcılık saptamışlardır. Hastane personelinin %39.4'ünde, kontrol grubunun %15.4'ünde MRSA varlığı bildirmişlerdir. İzolatların antibiyotiklerden, ofloksasine %75.8, rifampisine %69.2, gentamisine %64.8, ampisilin-sulbaktama %60.5, tetrasikline %56, eritromisine %52.7 trimetoprim-sülfometoksazole (TMP-STX) %32.9, sefazoline %27.5, klindamisine %21.9 oranında duyarlı olduğu saptanmıştır. Ayrıca tüm izolatlar vankomisine duyarlı bulunurken, penisilin G ve ampisiline dirençli olarak bildirilmiştir. Gündüz ve ark.nın (9) Manisa Devlet Hastanesi personeli olan 162 kişide yaptığı çalışmada %21.6 oranında nazal taşıyıcılık saptanmıştır. Meslek grupları

arasında taşıyıcılık açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Taşıyıcıların %14.2'sinde metisilin direnci belirlenmiştir. İzole edilen suşların antibiyotiklerden amoksisilin klavulanik asite (AMC) %54.2, eritromisine %28.5, tetrasikline %57.1, rifampisine %40, klindamisine %28.5, siprofloksasine %17.1, vankomisine %0, penisiline %100, TMP-STX'e %25.7 ve gentamisine %42.8 oranında dirençli olduğu bildirilmiştir.

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi personeli olan 483 kişide yapılan bir çalışmada MRSA'nın burun taşıyıcılığı %5.8 olarak bildirilmiştir. MRSA oranı mesleklere göre değerlendirildiğinde doktorlarda %6.3, hemşirelerde %6.7, yardımcı personelde %9.1 oranında bulunurken, pre-klinik alanda çalışan laboratuvar teknisyenlerinde ve tıbbi olmayan personelde MRSA taşıyıcılığına rastlanmamıştır (15). Eskişehir'de hastane personeli olan 500 kişinin dahil edilerek yapıldığı bir çalışmada, burun kültürlerinin %13.8'inde *S. aureus* saptanmıştır. Bunların %13'ünde MRSA belirlenmiştir. Taşıyıcılık erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Mesleklere göre bakıldığında *S. aureus* taşıyıcılığının en fazla hemşireler dışındaki yardımcı sağlık personelinde (%16.2) saptandığı görülmüştür (16).

Konya'da 310 sağlık çalışanında yapılan bir çalışmada; %8.7 oranında *S. aureus* burun taşıyıcılığı saptandığı bildirilmiştir. İzole edilen *S. aureus*'ların %11'inin MRSA olduğu belirlenmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık testinde; AMC, sefazolin, sefoksitin, klindamisin, fusidik asit, levofloksasin, moksifloksasin, mupirosin, ofloksasin, rifampisin, teikoplanin, tetrasiklin ve vankomisine direnç saptanmamıştır (17). Bozkurt ve ark. (10)Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde çalışan farklı meslek

gruplarına dâhil 326 sağlık personelinin %20.8'inin burunda *S. aureus* taşıdığını, MRSA oranının ise %5.9 olduğunu bildirmişlerdir. *S. aureus* taşıyıcılığına en az hemşirelerde (%15.7), en fazla sağlık teknisyenlerinde (%26.9) rastlandığı bildirilmiştir.

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi personelinde nazal *S. aureus* taşıyıcılığı %6.7 olarak saptanmış, yardımcı sağlık personeli içerisinde sağlık memurlarında %37.5 ile en fazla taşıyıcılık oranına sahip olduğu bulunmuştur (18).

Bizim çalışmamızda ise sağlık çalışanlarının nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranında ülkemizdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yurdumuzdaki bazı çalışmalarla uyumlu olarak sunulan çalışmada meslek grupları içerisinde en düşük taşıyıcılık oranının hemşirelerde bulunduğu saptanmıştır. İzolatlarımızın birçok bölgedeki izolatlarla kıyasla antibiyotiklere daha duyarlı olduğu belirlenmiştir. MRSA taşıyıcılık oranımızın ise yurdumuzdaki birçok çalışmaya göre daha düşük olduğu görülmüştür. MRSA taşıyıcılığı az sayıda kişide saptandığı için meslek grupları açısından diğer çalışmalarla kıyaslama yapılamamıştır.

Sonuç olarak; hastanede çalışan personelde burunda *S. aureus* varlığının ve suşların antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi ayrıca izolatlarda metisilin direncinin belirlenmesi önemlidir. Bu durum özellikle metisilin direnci saptanan kişilerin belirlenip tedavi edilmesi ve gerekirse daha uygun birimlerde çalıştırılması açısından önem arz etmektedir.

Tablo I. Sağlık çalışanlarının cinsiyete göre dağılımı.

Meslekler	Cinsiyet	
	Kadın n (%)	Erkek n (%)
Doktor (n:16)	12 (75)	4 (25)
Ebe-hemşire (n:101)	100 (99)	1 (1)
Teknisyen (n:36)	22 (61.1)	14 (38.9)
Temizlik personeli (n:28)	13 (46.4)	15 (53.6)
Diğer* (n:22)	13 (59)	9 (41)
Toplam (n:203)	160 (78.8)	43 (21.2)

*Sekreter ve mutfak çalışanları

Tablo II. Mesleklere göre burunda *S. aureus* taşıyıcılık oranları

Meslekler	<i>S. aureus</i> n (%)
Doktor (n:16)	5 (31.2)
Ebe-hemşire (n:101)	18 (17.8)
Teknisyen (n:36)	7 (19.4)
Temizlik personeli (n:28)	9 (32.1)
Diğer* (n:22)	4 (18.2)
Toplam (n:203)	43 (21.2)

*Sekreter ve mutfak çalışanları

Tablo III. MSSA ve MRSA taşıyıcılığının mesleklere göre dağılımı

Meslekler	MSSA n (%)	MRSA n (%)
Doktor (n:5)	5 (100)	-
Ebe-hemşire (n:18)	17 (94.4)	1 (5.5)
Teknisyen (n:7)	7 (100)	-
Temizlik personeli (n:9)	8 (88.9)	1 (11.1)
Diğer* (n:4)	4 (100)	-
Toplam (n:203)	41 (95.3)	2 (4.7)

*Sekreter ve mutfak çalışanları

Tablo IV. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotikler	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Eritromisin	42 (97.7)	1(2.3)
Klindamisin	42 (97.7)	1(2.3)
Gentamisin	43 (100)	-
Vankomisin	43 (100)	-
Teikoplanin	43 (100)	-
Trimetoprim-sülfometaksazol	43 (100)	-

KAYNAKLARI. Archibald L, Phillips L, Monnet, DJ, McGowan E, Tenover F, Gaynes R: Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and out-patients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 211.

2. Cespedes C, Miller M, Quagliariello B, Vavagiakis P, Klein RS, Lowy FD: Differences between *Staphylococcus aureus* isolates from medical and nonmedical hospital personnel. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2594.

3. Kocagöz S, Öztöp AY. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Turkey. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(10): 659-60.

4. Veldhuijzen IK, Bronzwear SLAM, degen J, Kool J: European Antimicrobial Resistance Surveillance System: *Staphylococcus aureus* susceptibility test results. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 209.

5. Emmerson M. Nosocomial staphylococcal outbreaks. *Scand J Infect Dis* 1994; 93 (Suppl): 47-54.

6. Coello R, Jiménez J, García M, Arroyo P, Minguez D, Fernández C, Cruzet F, Gaspar C. Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outbreak affecting 990 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 74-81.7. Wertheim HFL, Meles DC, Vas MC, VanLeeuwen W, VanBelkum A, Nouwen JL. The role of

nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(12): 751-62.

8. Kökoğlu ÖF, Geyuk MF, Ayaz C, Uçmak H, Hoşoğlu S. Dicle Üniversitesi Hastanesi sağlık çalışanları ve diyaliz hastalarında *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2003; 17 (4): 443-446.

9. Gündüz T, Akgül S. Hastane çalışanlarında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34:220-223.

10. Bozkurt H, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Berktaş M.Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi personelinde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ile metisiline

direnç oranlarının araştırılması. Van Tıp Dergisi 2007; 14 (2):52-56.

11. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 16th Informational Supplement. M100-S16, 2006. CLSI, Wayne, PA.

12. Çetinkaya Y, Ünal S. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları: Epidemiyoloji ve kontrol. Flora 1996; 1 (Ek 3): 3-16.

13. Vos A, Doebbeling BN. The world-wide prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 1995; 5: 101-6.

14. Tuazon CU. Skin and skin structure infections in the

patient at risk: Carrier state of *Staphylococcus aureus*, Am J Med 1984; 76: 166-71.

15. Kurutepe S, Gaz H, Sürücüoğlu S, Aktaş E, Özbakkaloğlu B. Klinik ve pre-klinik hastane personeline metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılık oranları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35: 178-182.

16. Naz H, Çevik FÇ, Aykın N. Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi personeline burunda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. ANKEM Derg 2006; 20(3):141-144.

17. Kurtoğlu MG, Güzelant A, Kaya M, Keşli R, Baysal B. Sağlık çalışanlarında *Staphylococcus aureus* burun kolonizasyonu, antimikrobiyal duyarlılıkları ve

mupirosin etkisinin araştırılması. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2009; 23 (3):127-131.

18. Marım F, Taban Ö, Ergin Ç. Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde görevli personelde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının araştırılması. Pam Tıp Derg 2009; 2(1):20-23.

Vaginal Doğum Sonrası Gelişen Fekal inkontinans Olgularında Geç Dönem Sfinkteroplasti Operasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Effectiveness of the Late Term Sphincteroplasty Operation in Faecal Incontinence Cases that Growing After Vaginal Parturition

Yusuf Yücel¹, Ahmet Şeker¹, Abdullah Özgönül¹, Alpaslan Terzi¹, Orhan Gözeneli¹, Adnan İncebıyık², Reşit Çiftçi¹, Ali Uzunköy¹

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Yusuf Yücel, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Tel: 05052515309 Email: dryusufyucel@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 30.09.2014

Kabul tarihi / Accepted: 20.10.2014

Öz

Amaç: Vaginal doğum sonrası fekal inkontinans gelişen olgularda geç dönemde yapılan overlapping sfinkteroplasti ameliyatının etkinliğini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: 2010-2014 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde fekal inkontinans tanısıyla ameliyat edilen 11 olgu retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların dosya kayıtlarından; demografik özelliklerinin yanı sıra, uygulanan cerrahi girişim, postoperatif komplikasyonlar ve operasyonun başarı oranları not edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 39 yıl, ortalama doğum sayısı 7 idi. Yedi hastaya doğum sırasında epizyotomi yapılırken, dört hastada ise epizyotomi işleminin yapılmadığı tespit edildi. Altı hastanın gaz-sıvı, 5 hastanın ise gaz-sıvı-katı gaita inkontinansı şikayeti ile başvuru yaptığı saptandı. Tüm hastalara fekal inkontinansı gidermek amacıyla overlapping sfinkteroplasti işlemi uygulandı. Postoperatif komplikasyon olarak hastaların 2'sinde yara enfeksiyonu, 2'sinde ise ameliyat sonrası şiddetli ağrı gelişti. Tüm hastalarda ameliyat sonrası erken dönemde katı ve sıvı gaita inkontinansı kayboldu. Gaz inkontinansında bütün hastalarda belirgin düzelme gözlemlendi. Jorge-Wexner inkontinans skoruna (JWİS) göre; hastaların ameliyat öncesi inkontinans skoru ortalama 10.45 (8 -15), ameliyat sonrası ortalama 1. ayda 3.64 (3-5), 6. ayda 4.12 (4-5), 12. ayda 4.25 (4-5) idi. Hastaların % 72. 5'i ameliyat sonrası sonucu mükemmel/iyi olarak tanımladı.

Sonuç: Doğum sonrası fekal inkontinans gelişen olgularda geç dönemde yapılan overlapping sfinkteroplasti fekal inkontinans semptomlarının azalmasında ve hayat kalitesinin artmasında önemli katkı sağlayan basit, etkin cerrahi bir yöntem olarak kabul edilebilir.

Anahtar kelimeler: Fekal inkontinans, Vaginal doğum, Overlapping sfinkteroplasti.

Abstract

Background: To evaluate the efficacy of the patients with faecal incontinence after vaginal parturition which made overlapping sphincteroplasty surgery in the late period.

Material and Method: We analyzed the eleven patients retrospectively that operated between 2010 and 2014 with the diagnosis of faecal incontinence in Harran University School of Medicine, General Surgery Clinic. From the records of patients; in addition to demographic characteristics; surgical intervention, postoperative complications and success rate of the operation were noted.

Results: The mean age of the patients was 39 years, the average number of birth was 7. Episiotomy was executed to seven patients during parturition, whereas was not executed four patients. It was detected that six patients was admitted from gas and liquid, five patients was admitted from gas, liquid and solid incontinence. All patients was performed overlapping sphincteroplasty procedure to eliminate faecal incontinence. It was developed as postoperatively complication was wound infection in two patients, and developed severe pain in two patients. Solid and liquid faecal incontinence disappeared in the early postoperative period in all patients. Gas incontinence significantly improved in all patients. According to Jorge-Wexner incontinence score; patients' average incontinence score before the operation was 10.45 (8-15); after the operation in first month was 3.64 (3-5), 6th month was 4.12(4-5), 12th month was 4.25(4-5). 72.5% of patients described excellent / good as a result of surgery.

Conclusion: Late term applied overlapping sphincteroplasty may be considered effective, simple surgical procedure to reduce fecal incontinence symptoms and contributing to the improvement of quality of life from developing fecal incontinence after parturition

Key Words: Fecal incontinence, vaginal parturition, overlapping sphincteroplasty.

Giriş

Fekal inkontinans; gaz, sıvı ve/veya katı gaitanın boşaltma kontrol yeteneğindeki azalma veya kaybolma, ya da 3 yaşından büyük bireylerin, sürekli veya aralıklı en az ayda bir kez 10 ml den fazla gaita kaçırmaları olarak tanımlanmaktadır (1-3). Kadınlarda fekal inkontinansın en sık nedeni obstetrik anal sfinkter kompleks yaralanmasıdır (4). Ayrıca nörojenik defisitler ve konjenital defektlerde nedenler arasında sayılabilir (5). Obstetrik anal sfinkter kompleks yaralanması zor vaginal doğum, epizyotomi, obstetrik forseps kullanımıyla ortaya çıkar. Kadınlarda fekal inkontinans prevalans % 2.2-24 arasında değişmektedir (1,6,7). Fekal inkontinans oranları ile doğum sayısı ile yakın bir ilişki mevcut olup primiparlarda %35, multiparlarda ise % 44'e kadar ulaşan oranlarda fekal inkontinans olgularına rastlanmaktadır (2,8,9).

Fekal inkontinans tedavisinde uygulanan cerrahi girişimler arasında; anal sfinkteroplasti (yan yana, overlapping), sakral sinir stimülasyonu, perineorafi, yapay anal sfinkter, posterior anal sfinkter tamiri, pelvik taban tamiri, graciloplasti

sayılabilir (2,5,14). Anal sfinkter kompleks yaralanmasında cerrahi onarımın ne zaman olacağı konusunda kesin bir zaman yoktur. Ancak bazı yayınlarda en uygun zamanın yaralanma sonrası 24 saat olduğu, bu zamanı geçiren hastalarda ise 3 ay sonra olması gerektiği şeklindedir (2, 14).

Çalışmamızın amacı; kliniğimizde fekal inkontinans nedeniyle geç dönemde overlapping sfinkteroplasti ameliyatı yapılan olguları retrospektif olarak analiz ederek sunmaktır.

Materyal ve Metod

2010-2014 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde vaginal doğum sonrası fekal inkontinans tanısı ile opere edilen 11 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastanemiz lokal etik komitesinden onam alındı. Hastaların yaşı, doğum sayısı, fekal inkontinans şekli, perine yırtığı derecesi (Tablo 1), yapılan cerrahi ameliyat, postoperatif komplikasyonlar, ameliyat öncesi ve sonrası kontinans durumu Jorge-Wexner inkontinans skoru (JWİS) ile değerlendirildi (Tablo 2) ve takip süreleri kaydedildi. Ateşli silah, kesici delici alet ve trafik kazası nedeniyle gelişen fekal inkontinans vakaları çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastaların spinal

anestezi altında litotomi pozisyonunda ameliyat edildiği ve hemostaz amaçlı rektovaginal alana lidokain enjekte edildiği saptandı. Operasyon tekniği olarak; anal sfinkter iz düşümüne gelecek şekilde semisirküler insizyon yapıldığı, vagen-rektum mukozasının diseke edildiği ve ardından sfinkterlerin uçları serbestleştirilerek overlapping tekniği ile 0 numara PDS kullanarak suture edildiği tespit edildi. Ardından vagen mukozası ters V şeklinde kesilerek 2/0 polyglactin (vicryl) ile vaginoplasti yapıldı. Cilt 3/0 vicryl ile kapatıldı. Postoperatif 2 ay süreyle hastalara cinsel ilişki yasaklandı. Hastalar 12 aylık takibe alındı.

Bulgular

Vaginal doğum sonrası fekal inkontinans gelişen ve kliniğimizde opere edilen 11 olgunun yaş ortalaması 39 (29 - 53) yıl ve ortalama doğum sayısı 7 (1 -10) idi.

Hastalarda fekal inkontinans hikayesi en az üç yıldır mevcuttu. Hastaların dördünün evde doğum, yedisinin ise hastanede doğum yaptığı tespit edildi. Hastanede doğum yaptırılan hastaların üçüne epizyotomi yapıldığı ancak kesi hattının anal sfinkteri içerek şekilde ilerlediği saptandı. Onbir hastanın ikisinin primipar, dokuzunun ise multipar olduğu görüldü. Hastaların 7'inde 3.derece, 4'ünde ise 4.derece perine yırtığı mevcuttu.

Hastaların 6'inde gaz-sıvı, 5'inde ise gaz-sıvı-katı gaita inkontinansı vardı. Overlapping sfinkteroplasti katı gaita inkontinansı olan hastaların % 100'de, ped ihtiyacı olan hastaların % 82'inde düzelme sağladı (Tablo 3).

Jorge-Wexner inkontinans skoruna (JWIS) göre; hastaların ameliyat öncesi inkontinans skoru ortalama 10.45 (8 -15), ameliyat sonrası ortalama 1.ayda 3.64 (3-5), 6.ayda 4.12 (4-5), 12.ayda 4.25 (4-5) idi.

Tüm hastalarda ameliyat sonrası erken dönemde

katı ve sıvı gaita inkontinansı kaybolurken, gaz inkontinansında ise belirgin düzelme gözlemlendi.

Hastalara ameliyat sonrası sonucun nasıl olduğu sorulduğunda % 18'i mükemmel, % 54.5'i iyi, % 27.5'i fena değil olarak tanımladı.

Postoperatif komplikasyon olarak hastaların 2'sinde cerrahi alan enfeksiyonu, 2'sinde ise ameliyat sonrası şiddetli ağrı gözlemlendi. Her iki komplikasyonun da medikal tedavi ile gerilediği tespit edildi.

Postoperatif 12 aylık takip sürecinde fekal inkontinans nüksünün gelişmediği görüldü.

Tartışma

Obstetrik anal sfinkter kompleks yaralanması 40 yaş altı kadınlarda görülen fekal inkontinansın en sık sebebidir (5,10). Bu yaralanmanın neden olduğu fekal inkontinans olgularında gizli yaralanmayı tespit etmek ultrasonoğrafi olmadan zordur (5,14). Ancak 3. ve 4. derece perine yırtığı tanısı fizik muayene ile belirlenebilir. Anal sfinkter kompleks yaralanmasında cerrahi onarımın ne zaman olacağı konusunda kesin bir zaman yoktur. Ancak bazı yayınlarda en uygun zamanın yaralanma sonrası 24 saat olduğu, bu zamanı geçiren hastalarda ise 3 ay sonra olması gerektiği şeklindedir (2,14). Bizim olgularımızın hepsi 3 yıldan fazla süredir fekal inkontinans hikayesi olan hastalardı. Hastalarımızın % 72,5'i ameliyat sonrası sonucu mükemmel/iyi olarak tanımladı. Bu sonuç literatürdeki başarı oranlarıyla uyumluydu.

Doğum sonrası fekal inkontinans riskini artıran nedenler arasında primipar, multipar, epizyotomi, yüksek doğum ağırlıklı bebek, baş-pelvis uyumsuzluğu, uzamış doğum ve doğumda forseps kullanımıdır (2, 5, 14). Bizim olgularımızın dokuzu multipardı ve yedi tanesine epizyotomi yapılmıştı.

Fekal inkontinans tedavisinde uygulanan cerrahi girişimler arasında; anal sfinkteroplasti (yan yana, overlapping), sakral sinir stimülasyonu, perineorafi, yapay anal sfinkter, posterior anal sfinkter tamiri,

pelvik taban tamiri, graciloplasti sayılabilir (2,5) Anatomik defekt tespit edilen olgularda cerrahi işlem yapılabilir. İki çeşit sfinkteroplasti ameliyatı vardır. Birincisi yan yana sfinkter tamiri, ikincisi ise overlapping (üst üste) sfinkter tamiridir. Travmatik anterior sfinkter yaralanmalarında en sık kullanılan cerrahi tekniktir (14). Bazı otörler tarafından yan yana sfinkteroplasti önerilse de genel cerrahların tercih ettiği teknik overlapping sfinkteroplastidir. Bu tekniğini tercih etmelerinin sebebi anal sfinkter kompleksinde yaralanmanın oluşturduğu defekt alanını kapatmasıdır (7, 13). Bizde kliniğimizde 11 olguya overlapping sfinkteroplasti tekniğini uyguladık. Her iki sfinkteroplasti yönteminin cerrahi başarısı birbirine yakındır (11, 12). Fekal inkontinansın semptomlarının düzelmesinde overlapping

sfinkteroplastinin erken dönem başarısı % 70-90, uzun dönem başarısı ise % 20-80 arasında değişmektedir (1, 10, 13) Bu teknik olgularımızda erken dönem ve 12 aylık süreçte katı gaita inkontinansı olan hastalarda % 100, ped kullanan hastalarda ise % 82 başarı sağladı. Ayrıca gaz-sıvı gaita inkontinansı olan hastalarda da belirgin düzelme sağladı (Tablo 3).

Sonuç olarak; vaginal doğum sonrası ortaya çıkan anal sfinkter yaralanmasının tamirinde geç dönemde yapılan overlapping sfinkteroplasti basit, kolay, başarılı bir tekniktir. Bu tekniğin uygulandığı hastalarda kısa ve uzun vadede anal inkontinans semptomları azalır ve hayat kalitesi düzelir. Ancak geç dönemde yapılan overlapping sfinkteroplastinin etkinliğini daha doğru şekilde ortaya koymak için hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara gerek vardır.

Tablo 1: Perine Yırtığı Klasifikasyonu.

Perine Yırtığı Derecesi	Tanım
1	Sadece perine cildinde yırtık
2	Perineal kaslardaki yırtık (anal sfinkter sağlam)
3a	Eksternal Anal Sfinkterde < %50 yırtık
3b	Eksternal Anal Sfinkterde > %50 yırtık
3c	İnternal ve Eksternal Anal Sfinkter Yırtığı
4	Perine, İnternal ve Eksternal Anal Sfinkter Yırtığı

Tablo 2. The Jorge-Wexner inkontinans skoru

İnkontinans Tipi	Sıklığı				
	Asla	Ender	Bazen	Genellikle	Daima
Katı	0	1	2	3	4
Sıvı	0	1	2	3	4
Gaz	0	1	2	3	4
Ped Kullanımı	0	1	2	3	4
Hayat Tarzı Değişikliği	0	1	2	3	4

Asla = 0; Ender = <1/ay; Bazen = <1/hafta yada >1/ay

Genellikle = <1/gün yada>1/hafta; Daima = >1/gün.

Tablo 3: Perine Yırtığı Derecesi ve JWİS’na Göre Hastaların Kontinans Değerlendirilmesi.

Hastalar	Perine yırtığı derecesi	Gaz		Sıvı		Katı		Ped kullanımı		Hayat Tarz Değ.		Toplam (JWİS)	
		Prp	Psp	Prp	Psp	Prp	Psp	Prp	Psp	Prp	Psp	Prp	Psp
1	3b	3	1	3	1	0	0	1	0	1	0	8	3
2	3c	4	2	4	1	0	0	1	0	1	0	8	3
3	3b	4	1	3	1	0	0	1	0	1	0	9	3
4	3c	4	1	4	1	0	0	2	0	1	0	9	3
5	3c	4	2	4	1	0	0	1	0	1	0	10	4
6	3c	4	1	3	2	0	0	2	0	1	0	10	3
7	3b	4	2	3	1	0	0	1	0	1	0	10	4
8	4	4	2	4	1	1	0	2	0	1	0	11	4
9	4	4	2	4	1	1	0	2	0	1	0	12	4
10	4	4	2	4	1	1	0	2	1	2	0	13	4
11	4	4	2	4	2	3	0	2	1	2	0	15	5

Prp: Preoperatif, Psp: Hastaların postoperatif 1. aydaki kontrol değerleridir.

Kaynaklar

- 1) Rezvan A, Jakus-Waldman S, Abbas MA, Yazdany T, Nguyen J. Review of the Diagnosis, Management and Treatment of Fecal Incontinence. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*. 2014;2.
- 2) Akın Önder ZA, Murat Kapan, Fatih Taşkesen, Abdullah Büyük, Celalettin Keleş. Outcomes of surgical treatment in women with anal incontinence secondary to trauma of delivery. *Dicle Medical Journal*. 2011;38(4):432-5.
- 3) Roslani AC, Ramakrishnan R, Azmi S, Arapoc DJ, Goh A. Prevalence of faecal incontinence and its related factors among patients in a Malaysian academic setting. *Bmc Gastroenterol*. 2014;18;14.
- 4) Wheeler TL, 2nd, Richter HE. Delivery method, anal sphincter tears and fecal incontinence: new information on a persistent problem. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(5):474-9.
- 5) Nevler A. The epidemiology of anal incontinence and symptom severity scoring. *Gastroenterology report*. 2014;2(2):79-84.
- 6) Lowder JL, Burrows LJ, Krohn MA, Weber AM. Risk factors for primary and subsequent anal sphincter lacerations: a comparison of cohorts by parity and prior mode of delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(4):344 e1-5.
- 7) Öztürk E, Kutlar İ, Balat Ö, Uğur MG, Cebesoy FB, Dikensoy E. Analysis of seconder anal sphincter repair in patient with faecal incontinence. *J Turk Soc Obstet Gynecol*. 2012;9(1):55-8.
- 8) Fenner D. Anal incontinence: relationship to pregnancy, vaginal delivery, and cesarean section. *Semin Perinatol*. 2006;30(5):261-6.
- 9) Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *The New England journal of medicine*. 1993;329(26):1905-11.
- 10) Dorcaratto D, Martinez-Vilalta M, Pares D. [Current indications, surgical technique and results of anterior sphincter repair as a treatment of faecal incontinence]. *Cirugia espanola*. 2010;87(5):273-81.
- 11) Garcia V, Rogers RG, Kim SS, Hall RJ, Kammerer-Doak DN. Primary repair of obstetric anal sphincter laceration: a randomized trial of two surgical techniques. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(5):1697-701.
- 12) Tjandra JJ, Han WR, Goh J, Carey M, Dwyer P. Direct repair vs. overlapping sphincter repair: a randomized, controlled trial. *Diseases of the colon and rectum*. 2003;46(7):937-42.
- 13) Lamplin G, Bouvier P, Damon H, Chabert P, Moret S, Chene G, Mellier G. Long-term outcome after overlapping anterior anal sphincter repair for fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis* 2014; 384(14):2005-9.
- 14) Goetz LH, Lowry AC. Overlapping sphincteroplasty: Is It The standart of Care? *Clinic in Colon and Rectal Surgery* 2005; 1(18): 22-31.

Sıçanlarda, Subhipnotik Doz Kronik Desfluran Maruziyetinde, DNA Hasarının Araştırılması

Investigation of DNA Damage in Rats in Chronically Exposed to Sub-Hypnotic Dose Desflurane

Nuray Altay¹, Zeynep Baysal Yıldırım²

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Diyarbakır

Yazışma adresi: Nuray Altay, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa **E-mail:** nurayaltay@ymail.com

Geliş tarihi / Received: 01.10.2014

Kabul tarihi / Accepted: 05.11.2014

Bu çalışma Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği 41. Ulusal Kongresi 25-28 Ekim 2007 Antalya'da sözlü sunu olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, subhipnotik dozda, kronik desfluran gazına maruz kalan sıçanlardaki DNA hasarının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve metod: Deneysel çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu izni sonrasında aynı fakültenin Farmakoloji Laboratuvarında yapıldı. Çalışma için 200-230gr ağırlığında 18 adet dişi Wistar türü albino sıçan kullanıldı. Sıçanların çalışma öncesi ve sonrasındaki beslenme ve bakımları, Harran Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapıldı. Sıçanlar randomize 2 gruba ayrıldı (Grup I=Desfluran, Grup II= Kontrol). Anestezik gaz verme sistemi için, özel olarak tasarlanmış plastik kaplar kullanıldı. Grup I' de sıçanlara, Datex-Ohmeda Tec6 Plus vaporizatörü ile hipnoz oluşturmayacak dozlarda (%0.5-1) desfluran verildi. Grup II'de de aynı düzenek kullanıldı, ancak desfluran vaporizatörü kapalı tutuldu. Her iki grupta deney düzeneğine %50 oksijen-hava karışımı 5 litre /dakika taze gaz akışı hızında verildi. Ortamdaki desfluran ve oksijen konsantrasyonları bir anestezik gaz monitörü (Criticare ®) ile sürekli olarak ölçüldü. Çalışma gazlarına maruz kalma durumu 5 gün boyunca günde 1 saat olacak şekilde tekrarlandı. Deney dışındaki saatlerde sıçanlar kendi kafeslerinde oda şartlarında bakıldılar. Beşinci günün sonunda 50 mg/kg intraperitoneal pentothal ile anestezisi sağlanan sıçanlar, supin pozisyonunda ekstremitelerden masaya tespit edildi. Sıçanlardan intrakardiyak girişimle kan örnekleri alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktararak özel bir kap içerisinde, soğuk ortamda, en kısa sürede Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırıldı. Deney hayvanları kan alındıktan sonra kurban edilip, üzerlerine kireç kaymağı dökülüp toprağa gömüldüler. Alınan kanlardaki mononükleer lökositlerinden Comet Assay yöntemi ile DNA hasarları ölçüldü. Ayrıca aynı kan örneklerinden, antioksidan kapasite ve oksidatif stress indeks değerleri analiz edildi.

Bulgular: Deneysel çalışma sırasında hiçbir sıçanda genel anestezisi durumu oluşmazken, tüm sıçanlar 5 gün boyunca normal aktivitelerini sürdürdüler. Kan örneklerinden çalışılan DNA hasarı, antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeks değerleri, her iki grupta benzer bulundu.

Sonuç: Kronik olarak desflurana maruz kalan sıçanlarda, kontrol grubuna göre, belirgin bir DNA hasarının oluşmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Desfluran, kronik maruziyet, DNA hasarı.

Abstract

Background: In this study the aim was to research the DNA damage in rats whose chronic desfluran gases exposed.

Methods: This experimental study, after the Ethic Committe permission was made in Harran University Medical Faculty Farmacology Department. For the study 200-230 gr 18 female albino wistar rats were used. After and before the study care and the feeding of the rats were made in the Harran University experimental animal laboratory. Rats divided in two groups (Group I: Desfluran, Grup II: Control). For the anaesthesia pump system we used special planned plastic plate. Datex Ohmeda Tec 6 plus vaporizator was used to Group I rats to whom hypnotic doses desflurane was given (% 0,5-1). İn the second group same mechanism was used but the desflurane vaporizator was closed. Each group %50 O2 and desflurane gas mixture was given in the 5lt/minute speed. In the environment the desflurane and the O2 concentration were measured continuously by the anaesthesia gases monitor (criticare). The condition of exposing to the gases, again 1 hour in 5 days. Outside of experiment, rats waited in room condition and in their cages. At the end of fifth day, 50mg/kg with pentotal sodium, general anaesthesia was made and their extremities were fixed in the supine position fixing to the table. Blood samples were taken from intracardiac undertaking. The blood samples were taken heparinized tubes and put in cold condition in the special plate. Then sent to the Harran University Medical Faculty Biochemical Department. The experimental rats sacrificed and then burried with lime. DNA damage was measured in taken bloods mononuclear leukocytes with Comet Assay method. İn addition, in same blood samples were measured antioxidant capacity and oxidative stress.

Results: During the study, general anaesthesia conditions in any rat were not seen and rats were continued their normal activity. DNA damage, antioxidant capacity and oxidative stress were similar in both groups.

Conclusions: It was concluded that not occur in a significant DNA damage, compared to the control group in rats exposed chronically desflurane

Key Words: Desflurane, chronic exposure, DNA damage.

Giriş

Genel anestezi vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir (1). İdeal bir genel anestezi uygulamasında amaç; organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına en az zarar verecek koşulları sağlamaktır. Günümüzde kullanılan anestetik ajanlar bu şartları tam anlamıyla yerine getiremediğinden yeni ajanlar geliştirilmekte ve bu ajanların organizmaya olan etkileri araştırılmaktadır. Genel anestetik maddeler hastaya, sıklıkla gaz veya buhar halinde

solutularak ya da intravenöz (iv) enjeksiyonla verilir. Genel anestezi vücut için bir stres ve travma kaynağıdır. Bu olay oksidatif cevabı arttırmakta, organizmada varolan oksidan-antioksidan kapasite arasındaki dengeyi oksidan kapasite lehine değiştirmektedir. Antioksidan kapasitenin azalması hücrelerin yaralanmasına, buna bağlı olarak DNA hasarına ve mutasyonlara zemin hazırlayabilir. Bu etkinin tekrarlayan dozlarda olması oluşan hasarın kesin ve kalıcı olmasına sebep olabilir. Kalıcı yanıtın oluşabilmesi için hücre çekirdeğinin zedelenmesi

ve DNA hasarının oluşması gerekmektedir. Tüm bunların sonucunda proteinlerin yapı ve fonksiyonları değişecek, karsinogenezisin başlamasına katkıda bulunacak ve organizma geri dönüşümü olmayan bir yola girecektir. Mutasyonlar genetik bilginin değişimi ile gelecek kuşaklara aktarılır. Germ hücrelerinde tamir edilemeyen mutasyonlar kuşaktan kuşağa geçiş yapar. Somatik hücrelerde tamir edilemeyen mutasyonlar kanserleri de içine alan hastalıklara sebep olur. Dört tip mutasyon tanımlanmıştır; temel çift mutasyonu, şekil değiştirme mutasyonları, kopmalar ya da kromozom segmentlerinde yeni düzen ve ikiz kromatid değişimi (2).

Çeşitli nedenlerle inhalasyon anesteziğinin genotoksisite potansiyelleri merak edilip incelenmiştir. İnhalasyon anesteziğinin genotoksik kalıntılara sebep olup olmadığı tartışmalıdır (3). İnhalasyon anesteziği ile ilgili yapılan çalışmalarda isofluran ve sevofluranın periferik kan lenfositlerinde genotoksisiteye neden oldukları bildirilmektedir (4).

Bu konuda desfluranla ilgili yapılmış yeterli bir çalışma bulunmamaktadır. Desfluran günümüzde anesteziğin popülerite kazanmasıyla birlikte 1990'lı yıllardan beri inhalasyon anesteziği olarak kullanılmaktadır. Hızlı etki başlangıcı ve anestezi den derlenmenin çabuk olması nedeniyle kullanımı yaygınlaşmıştır (5,6,7,8).

Bu çalışmada subhipnotik dozda uygulanan kronik desfluran maruziyetinde DNA hasarı, total oksidan seviye (TOS), total antioksidan kapasite (TAK) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra deneysel çalışmaya başlandı. Araştırma için 200-230gr ağırlığında 18 adet dişi Wistar türü albino sıçan kullanıldı.

Hayvanlar bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı tarafından Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden alınmış olup çalışma öncesinde hiçbir işlem görmemiş sağlıklı hayvanlardı. Deneysel hayvanları standart pellet yemle ve çeşme suyu ile beslendi. Deneysel süresi boyunca Harran Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında bakımları yapıldı. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Laboratuvarında yapıldı. Anestezi gazı Eczacıbaşı-Baxter firması tarafından üretilen Datex-Ohmeda Tec6 Plus desfluran vaporizatörü ile verildi ve gaz çıkışına konulan bir örnek hat ile ortama geri çıkan anestezi gazı, oksijen ve karbondioksit konsantrasyonları ölçüldü. Sıçanlar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Grup I (desfluran) %50 0,5 MAC'dan desfluran gazına maruz bırakıldı. Grup II'ye (kontrol), %100 O₂ verildi. 5 gün boyunca aynı saatte olmak üzere birer saat bu işlem tekrar edildi. Hayvanlar 2 ya da 3 erli gruplar halinde yaklaşık ebatları 20 x 25 cm olan plastik bir kutuya konuldular. Çalışmanın yapılacağı kutuya 2 x 2cm çapında bir delikten gaz girişi sağlanırken kutudaki diğer aynı boyutlardaki delik vasıtasıyla da içerideki gazın atılması sağlandı. Deneysel dışındaki saatlerde sıçanlar kendi kafeslerinde oda şartlarında bakıldılar. Beşinci günün sonunda kan alma işlemi sırasında ağrı duymamaları için tüm sıçanlara 50 mg/kg pentotal sodyum periton içine insülin enjektörüyle uygulanarak derin anestezi sağlandı. Sıçanlara anesteziye ilave olarak kas gevşetici veya narkotik analjezik gibi başka bir farmakolojik ajan verilmedi. Operasyon masasına alınan sıçanlar supin pozisyonunda ekstremitelerinden masaya tespit edildi. Kan alma işlemi için gerekli olan sterilite sağlandıktan sonra toraks ve batin üzerindeki cilt ve kas dokuları sağ ve sol tarafa açılarak kostalara kadar serbestleştirildi. İntrakardiyak girişimle kan

örnekleri alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktarılarak özel bir kap içerisinde, soğuk ortamda, en kısa sürede Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırıldı. Deney hayvanları kan alındıktan sonra sakrifiye edilip, üzerlerine kireç kaymağı dökülüp toprağa gömüldüler. Deney hayvanlarının DNA hasarları mononükleer lökositlerinden Comet Assay yöntemi ile değerlendirildi. Ayrıca antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksleri ölçüldü. SPSS 11.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Gruplar demografik özellikleri açısından benzerdi. Cinsiyet, yaş, ağırlık ve anestezi süreleri bakımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)(Tablo I). Çalışma süresince kaybedilen sıçan olmadı.

Comet Assay yöntemi ile ölçülen DNA hasarı bakımından gruplar arasında fark gözlenmedi(Tablo II).

Gruplar arasında antioksidan kapasite sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo III).

Gruplar arasında oksidatif stres sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo IV).

Oluşan DNA hasarları görüntülendi (Resim 1).

Tartışma

Genel anestezide kullanılmakta olan anestezi maddeler ve anestezi süresi, cerrahi travmanın oluşturduğu stresle birlikte, vücudun immünolojik ve antioksidan savunma sistemlerini bozan önemli faktörlerdendirler(9,10,11,12).

İnhalasyon anesteziğinin genotoksitesiteleri ile ilgili en erken çalışmayı 1977 yılında Rosenberg ve arkadaşları yapmışlardır. Operasyon

odasındaki hemşirelerle, cerrahi hemşirelerin kan lenfositleri arasında kromozomal hata sayılarını araştırmışlar ve anlamlı bir fark bulamamışlardır. Sonuç olarak 312 ay ve fazlasında anestezi gazlara maruz kalan personelin lenfositlerinde kromozomal hata ya da ikiz kromatid değişimi riskini yüksek bulmamışlardır (13). 1990 ve 1992 yıllarında yapılan iki ayrı klinik çalışmada ise anestezi gazlara maruz kalan operasyon odası personeline sitogenetik hasar açıkça gösterilmiştir (14).

Hoerauf ve arkadaşları inhalasyon anesteziğinden isofluran ve nitroz oksit genotoksik potansiyelini *in vitro* ortamda çalışmışlardır. İkiz kromatid değişimi (SCE) kontrol ve karşılaştırmalı hücreler arasındaki farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Sonuç olarak, isofluran ve nitroz oksit subanestezi konsantrasyonlarının, periferik lenfositlerde *in vitro* olarak genetik hasar meydana getirdiğini göstermişlerdir (3).

Yine Hoerauf ve arkadaşları ameliyathane odasındaki sağlık personellerinin düşük doz anestezi ajanlarına kronik/subkronik maruziyetini çalışmışlardır. Çalışmada sağlık personellerinin kan lenfositlerinden elde edilen kültür kromozomlarında ikiz kromatidler arasındaki sayı değişikliklerini değerlendirmişlerdir. Etkilenen mutajenlerde SCE değişikliklerinin sayı olarak arttığını bulmuşlardır. Sonuç olarak yüksek konsantrasyonlarda halotan ve nitroz oksite maruz kalan ameliyathane odasındaki personellerinde SCE oranında artış tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre düşük konsantrasyonlarda bile inhalasyon anesteziğine maruz kalma genetik hasar riskini arttırmaktadır. Ameliyathane çalışanlarında anestezi gazlara bağlı gelişen kronik maruziyet DNA mutasyonlarına neden olabilmektedir. Artan morbiditenin altında genetik hasarın rolünün olup olmadığı ise henüz gözlemlenememiştir (15).

Tomasz ve arkadaşları desfluranın insan lenfositlerinde genotoksitesitelerini *in vitro* olarak

comet assay yöntemi ile çalışmışlardır. Bu çalışmada göstermişlerdir ki desfluran DNA fragmentasyonuna kadar uzanan potansiyel genotoksisiteye neden olmaktadır. Bu DNA fragmentasyonu sonucu genotoksik ajanlar direkt olarak hücre ölümüne yol açmaktadırlar. Diğer anestezi ajanlarından halotanın genotoksisite yaptığını pozitif kontrolle saptamışlardır. Bu çalışmada görülmüştür ki desfluranın genotoksisitesi halotanla karşılaştırılabilir düzeydedir. Bununla beraber her iki ilacın farmakodinamisi göz önüne alındığında, sağlık çalışanlarında desfluranın genotoksisitesinin daha az olduğunu bildirmişlerdir (16).

Karabiyik ve arkadaşları isofluran ve sevofluranın genotoksisitesini *in vivo* comet assay yöntemi ile çalışmışlardır. İnsan lenfositlerinde anestezi öncesi, anestezi sırasında ve sonrasında genotoksisiteyi *in vivo* çalışmışlardır. Her iki ajanın genotoksik aktivitesini ölçmüşlerdir. Venöz kan örneklerini anestezi indüksiyonu öncesi ve anesteziyi takip eden 60 ve 120.dakikalarda ve 1,3 ve 5. günlerde alarak DNA hasarını değerlendirmişlerdir. Anestezi sonrası 120.dakikada DNA hasarının belirgin bir şekilde arttığı fakat postoperatif 5. günde tamama yakın onarıldığını gözlemlemişlerdir (4).

Krzyztof ve arkadaşları sevofluranın genotoksisitesini *in vivo* ve *in vitro* araştırmışlardır. Bu çalışmayı sevofluranın potansiyel genotoksisitesini araştırmak, halotan ve isofluran ile karşılaştırmak amacıyla planlanmışlardır. Bu üç ajanın insan periferik lenfositlerindeki etkilerini *in vitro* comet assay yöntemiyle değerlendirmişlerdir. Sevofluranın DNA imigrasyonunu etkilemediğini bulmuşlardır. Sonuç olarak sevofluranın genotoksik etkisinin olmadığını *in vivo* ve *in vitro* şartlarda göstermişlerdir (17).

Bilban ve arkadaşları operasyon odasında kronik

inhalasyon ajan maruziyetinin oluşturduğu sitogenetik etkiyi araştırmışlardır. Sağlık sektöründe ameliyathane personeli operasyon ve uyanma odasında, ayaktan tedavi kurumlarında çalışanlara göre daha yüksek oranda kronik anestezi ajan maruziyetine uğramaktadır. Sitogenik analiz çalışmasını(yapısal kromozomal hata, ikiz kromatid değişimi ve mikronukleus test) anestezi uzmanları, anestezi gazlarla çalışan diğer personel, ara sıra iyonize radyasyon odasında çalışanlarla, radyoloji uzmanlarında yapmışlardır. Genotoksik ajanlara (inhalasyon anesteziikleri ve x-ray radyasyon) kronik maruz kalanlarla, ara sıra düşük dozlarda karşılaşanlar arasında somatik hücrelerde kromozomal hata oranını daha fazla bulmuşlardır (18).

Natarajan ve arkadaşları ise çalışma süresi ile kromozomal hata oranı üzerinde çalışmışlardır. Operasyon odasında çalışma süresi ile kromozomal hata görülme olasılığı arasında pozitif korelasyon olduğunu ve ikiz kromatid değişimi(SCE) riskinin de bununla doğru orantılı olarak arttığını göstermişlerdir (19). Husum ve arkadaşları operasyon odasında ve diğer anestezi gazlarla çalışanlarda ikiz kromatid değişimi(SCE) analizini çalışmışlardır. Uzun süre halotan ve nitroz oksit konsantrasyonları ile çalışan personellerde ikiz kromatid değişiminin arttığını göstermişlerdir (20). Hoerauf ve arkadaşları da uzun süre operasyon odasında çalışanlarla, anestezi gazlarla çalışanlarda yapısal kromozomal hatayı araştırmışlardır. Bu sağlık çalışanlarında ikiz kromatid değişim (SCE) sıklığının arttığını göstermişlerdir (21). Sardas ve arkadaşları inhalasyon anesteziikleri ile çalışanlarda DNA zincir hasarını araştırmışlar ve bu çalışanlarda DNA zincir hasar oranının arttığını gözlemlemişlerdir (22).

Bruce ve arkadaşları operasyon odasında çalışanlarda spontan abortus, konjenital malfomasyonlu bebek ve kanser riskini

araştırmışlardır. Geriye dönük yapılan bu çalışmada operasyon odasında çalışanlarda spontan abortus, konjenital anomalili bebek ve kanser riskinin arttığını bildirmişlerdir (23). Rozgaj ve arkadaşları anesteziğe maruz kalmanın kromozomal hasarı başlatıp başlatmadığını araştırmışlardır. Anesteziyolog, teknisyen ve ameliyathane hemşirelerinde kromozomal hata, kromatid değişiklikleri ve mikronukleus belirleme sıklığını incelemişlerdir. Anesteziğe maruz kalanlarda kromozom hasarlarını artmış olarak bulmuşlardır. Kromatid değişiklik sıklığı önemsizken, kromozomal hata ve mikronukleus sıklığı bayanlarda daha fazla olmak üzere, anlamlı olarak artmış olarak gözlemlemişlerdir (24). Reitz ve arkadaşları da isofluran ve nitroz oksidin periferik insan lenfositlerinde DNA hasarını araştırmışlardır. Bu ajanlara maruz kalan ameliyathane çalışanlarında DNA tekli bağ kırılmaları olduğunu göstermişlerdir (25).

Jaloszynski ve arkadaşları da halotan ve isofluranın insan lenfositlerinde genotoksitesini çalışmışlardır. Bu anesteziğe gazlara maruz kalan sağlık çalışanlarında insanların lenfositlerinde DNA migrasyonunun çok artmış olduğunu *in vitro* olarak gözlemlemişlerdir (26). Coate ve arkadaşları da farklı anesteziğlerle sitogenetik değişiklikleri araştırmışlardır. Memeli ve insanlarda *in vivo* ve *in vitro* olarak sitogenetik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir (27). Natarajan ve Santhiya ameliyathane hemşirelerinde kromozom hasarını araştırmışlar ve kromatid değişikliklerinin frekansının arttığını söylemişlerdir (28).

Chang ve arkadaşları da yine ameliyathane hemşirelerinde kromozom hasarı üzerinde çalışmalar yapmışlar ve bu grup sağlık çalışanlarında mikronukleus formasyonunun arttığını tespit etmişlerdir (29). Bigatti ve

arkadaşları da ameliyathane çalışanlarında kromozom hasarını araştırmışlar ve anesteziğe maruz kalanlarda kromozomal yapışikliklerin fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (30).

İnhalasyon anesteziğinin mekanik ventilasyon sırasında bronkopulmoner lavajda proinflamatuvar sitokinleri ve serbest radikal oluşumunu artırdığı bilinmektedir. Ayrıca deneysel çalışmalarla, inhalasyon anesteziğinin alveoler makrofajların sitotoksik kapasite ve fagositoz yanıtını baskılayıcı etkileri de gösterilmiştir (12,31,32).

Desfluran klinik kullanıma son yıllarda giren inhalasyon anesteziğidir. Kan ve dokulardaki çözünürlüğü düşük olduğundan hızlı induksiyon, yağda eriyebilirliği düşük olduğu için de çabuk derlenme sağlar. Bu yapısıyla desfluranın, ideal anesteziğe maddede bulunması gereken özelliklere sahip olduğu söylenebilir. Fakat desfluranla yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla pulmoner alveolo-kapiller membranlarda oksidatif strese bağlı doku hasarına yol açtığı ileri sürülmektedir (31,33). Oksidatif strese maruz kalan hücrelerde meydana gelen serbest radikaller, hücrenin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerini etkileyerek oksidatif hasar meydana getirirler (34,35). Johnson ve arkadaşları yaptıkları *in vitro* çalışmada klinikte sıkça kullanılan inhalasyon anesteziğinin pulmoner endotel hücrelerinde oksidatif hasarı artırdığını bulmuşlardır (36).

Allaouchiche ve arkadaşları propofol ve desfluranın akciğerlerde oksidatif stres cevaba olan etkilerini araştırmak amacı ile bronkoalveolar lavaj(BAL) örneklerinde MDA(Malonildialdehid), SOD(süperoksit dismutaz) ve GSH-Px(glutatyon peroksidaz) konsantrasyonlarını incelemişlerdir. Bu çalışmada desfluranın MDA değerlerini anlamlı derecede artırdığını ve GSH-Px değerlerini azalttığı gözlemlemişlerdir. Ayrıca propofolün MDA değerlerini azalttığı, GSH-Px değerlerini artırdığı, SOD değerlerinde ise gruplarda anlamlı değişiklik

bulunmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre desfluranın alveoler oksidatif stresi arttırdığını buna karşılık propofolün ise antioksidan etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir (37).

Köksal ve arkadaşları sevofluran ve desfluranın lipid peroksidasyonu üzerine olan etkilerini araştırmak amacı ile hastalardan alınan BAL örneklerinde MDA ve SOD değerlerini karşılaştırmışlardır. Desfluran grubunda MDA değerlerinin sevofluran grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, SOD değerlerinde ise anlamlı farklılık gözlenmediği, sonuç olarak desfluranın lipid peroksidasyonunu artırdığını bildirmişlerdir (38).

Dikmen ve arkadaşları desfluran ve sevofluranın enzimleri metabolize eden serbest radikallere etkilerini araştırmışlardır. Ratlarda yaptıkları bu çalışmada kontrol grubuna (grup I) hiçbir ajan vermemişler, grup II'e %2 sevofluran+hava/O₂, grup III'e %6 desfluran+hava/O₂, grup IV'e ise %100 O₂ vermişler. Bu işlemi üç gün boyunca 60 dk yapmışlardır. Ratlarda SOD, katalase (CAT), GSH-Px, glutathion-s-transferase (GST) ve thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) düzeyleri ölçülmüş ve elektron mikroskopundaki değişikliklerini araştırmışlardır. Desfluran ve sevofluran verilen gruplarda elektron mikroskopundaki değişiklikler benzer olmasına

rağmen, sevofluran grubunda enzimleri metabolize eden serbest radikal düzeylerinin arttığını ve daha fazla hücre hasarı oluşturduğunu gözlemlenmiştir (39).

Biz kendi çalışmamızda subhipnotik dozda uygulanan kronik desfluran maruziyetinde antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeks sonuçları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

Bizim yaptığımız çalışmada gruplar arasında DNA hasarı sonuçlarında anlamlı bir fark bulunmamasının maruziyet süresinin az olmasından kaynaklandığını düşündük.

Bu çalışmada, sıçanlarda, subhipnotik doz kronik desfluran maruziyetinde, DNA hasarı araştırıldı. Gruplar arasında DNA hasarı, antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksleri bakımından fark görülmediği için desfluran gazının güvenli bir inhalasyon anesteziği olduğunu düşünüyoruz.

Operasyon odasındaki genotoksisitenin anestezi gazlarına olduğu kadar çalışma ortamına, kimyasal ve fiziksel ajanlara da bağlı olduğunu göz önüne alarak daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu karar verdik.

Teşekkür

11.04.2011 tarihinde kaybettiğimiz ve bu çalışmamızda çok değerli katkıları olan tez danışmanım sayın Doç.Dr. Mustafa Cengiz hocamı saygı ve rahmetle anıyorum.

Tablo I : Grupların demografik verileri

Demografik veriler	Grup I (n=10)	Grup II (n=8)
Cinsiyet(K/E)	10/0	8/0
Yaş (ay)	3	3
Ağırlık (gr)	200 ± 30	200 ± 30
Anestezi süresi (dk)	60	60

Tablo II: Grupların DNA hasarı sonuçları

	Grup I	Grup II	
	(n=10)	(n=8)	
DNA hasarı	20,9 ± 8.21	15,2 ± 15.04	<i>p</i> > 0.05

Tablo III: Grupların Antioksidan Kapasite sonuçları

	Grup I	Grup II	
	(n=10)	(n=8)	
TAO1	1.30 ± 0.18	1.35 ± 0.20	<i>p</i> > 0.05
TAO3	1.14 ± 0.05	1.13 ± 0.11	<i>p</i> > 0.05

Tablo IV: Grupların Oksidatif stres sonuçları

	Grup I	Grup II	
	(n=10)	(n=8)	
LOOH	8.4 ± 3.95	10.85 ± 4.40	<i>p</i> > 0.05
TOS	12.8 ± 4.87	12.93 ± 6.10	<i>p</i> > 0.05

Kaynaklar

- 1) Kayhan Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997: 56.
- 2) Ronald D. Miller:Anesthesia, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000: 166.
- 3) Hoerauf K.H, Schröendorfer K.F, Wiesner G, Gruber M, Spacek A, Kress H.G and Rüdiger H.W. Sister chromatid exchange in human lymphocytes exposed to isoflurane and nitrous oxide in vitro. British Journal of Anesthesia 1999; 82(2):268-70.
- 4) Karabiyik L, Şardaş S, Polat U, Kocabaş N.A, Karakaya A.E. Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. Mutation Research 2001;497(1-2):99-107.De Hert SG
- 5) Van der Linden PJ, ten Broecke PW, Vermeylen KT, Rodrigus IE, Stockman BA. Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients. Anesthesiology 2001;95(2):357-63.
- 6) Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. Anesthesiology 1993;79(4):795-807.
- 7) Özatamer O, Alkış N, Batıslam Y. Fast-Tracking. Anestezi Güncel Konular, Ankara, 2002:417.
- 8) Patel SS, Goa KL. Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and

- its efficacy in general anaesthesia. Drug 1995;50(4):742-67.
- 9) Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. Am J Med 1991;91(3):14-22.
- 10) Kayhan Z. Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 270-91.
- 11) Muggli D. Physiological requirements of vitamin E as a function of the amount and type of polyunsaturated fatty acid. World Rev Nutr Diet 1994;75:166-8.Murphy PG
- 12) Bennett JR, Myers DS, Davies MJ, Jones JG. The effect of propofol anaesthesia on free radical-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes. Eur J Anaesthesiol 1993;10(4):261-66.Rosenberg PH
- 13) KallioH. Operating-theatre gas pollution and chromosomes. Lancet 1977;2(8035):452-3.
- 14) Ronald D. Miller:Anesthesia. Churchill Livingstone. Philadelphia, 2000, 167.HoeraufKH
- 15) Wiesner G, Schroegendorfer KF, Jobst BP, Spacek A, Harth M, Sator-Katzenschlager S, Rüdiger HW. Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel. British Journal of Anaesthesia 1999;82(5):764-66.
- 16) Karpinski T.M, Kostrzewska-Poczekaj M, Stachecki I, Mikstacki A, Szyfter K. Genotoxicity of the volatile anaesthetic desflurane in human lymphocytes in vitro established by comet assay. J.Appl Genet 2005;46(3):319-24.
- 17) Szyfter K, Szule R, Mikstacki A, Stachecki I,

- Rydzanicz M, Jalszynski P. Genotoxicity of inhalation anaesthetics:DNA lesions generated by sevoflurane in vitro and in vivo. J. Appl.Genet 2004;45(3):369-74.Bilban M
- 18) Jakopin CB, Ogrinc D. Cytogenetic tests performed on operating room personnel(the use of anaesthetic gases). Int Arch Occup Environ Health 2005;78(1):60-4.
- 19) Natarajan D, Santhiya ST. Cytogenetic damage in operation theatre personel. Anaesthesia 1990;45(7):574-77.
- 20) Husum B, Nieburh E, Wulf HC, Norgaard I. Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in lymphocytes in operating room personel. Acta Anaesthesiology Scand 1983;27(3):262-65.
- 21) Hoerauf K, Lierz M, Wiesner G, Schroegendorfer K, Lierz P, Spacek A, Brunberg L, Nusse M. Genetic damage in operating room personel exposed to isoflurane and nitrous oxide. Occup Environ Med 1999;56(7):433-37. Sardaş S
- 22) Aygün N, Gamli M, Unal Y, Unal N, Berk N, Karakaya AE. Use of alkaline comet assay to detect DNA damages in lymphocytes of operating room personel occupationally exposed to anaesthetic gases. Mutat Res 1998;418(2-3):93-100. Bruce DL
- 23) Eide KA, Linde HW, Eckenhoff JE. Causes of death among anesthesiologists: a 20-year survey. Anesthesiology 1968;29(3):565-9.
- 24) Rozdaj R, Kasuba V, Jazbec A. Preliminary study of cytogenetic damage in personel exposed to anaesthetic gases. Mutagenesis 2001;16(2):139-43. Reitz M

- 25) Antonini-Rumpf E, Lanz E. DNA single-strand breaks in peripheral human lymphocytes after anaesthesia with isoflurane-nitrous oxide-oxygen. *Arzneimittelforschung* 1993;43(12):1258-61. Jaloszyński P
- 26) Kujawski M, Wasowicz M, Szulc R, Szyfter K. Genotoxicity of inhalation anaesthetics halotane and isoflurane in human lymphocytes studied in vitro using the comet assay. *Mutat Res* 1999;439(2):199-206. Coate WB
- 27) Kapp RW Jr, Lewis TR. Chronic exposure to low concentrations of halotan-nitrous oxide; reproductive and cytogenetic effect in the rat. *Anaesthesiology* 1979; 50(4):310-8. Natarajan D
- 28) Santhiya ST. Cytogenetic damage in operation theatre personel. *Anaesthesia* 1990;45(7):574-7. Chang WP
- 29) Lee S, Tu J, Hseu S. Increased micronucleus formation in nurses with occupational nitrous oxide exposure in operating theaters. *Environ Mol Mutagen* 1996;27(2):93-7. Bigatti P
- 30) Lamberti L, Ardito G, Armellino F, Malanetto C. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in occupationally exposed workers. *Med Lav* 1985;76(4):334-9. Murphy PG
- 31) Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992;68(6):613-18.
- 32) Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J* 1990;265(3):659-65. Musacchio E
- 33) Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1991;69(1):75-77.
- 34) Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-26. Ansley DM
- 35) Sun J, Visser WA, Dolman J, Godin DV, Garnett ME, Qayumi AK. High dose propofol enhances red cell antioxidant capacity during CPB in humans. *Can J Anaesth* 1999;46(7):641-48. Johnson ME
- 36) Sill JC, Uhl CB, Halsey TJ, Gores GJ. Effect of volatile anesthetics on hydrogen peroxide-induced injury in aortic and pulmonary arterial endothelial cells. *Anesthesiology* 1996;84(1):103-16. Allaouchiche B
- 37) Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001;93(4):981-85. Koksall GM
- 38) Sayilgan C, Aydin S, Uzun H, Oz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(3):217-20. Dikmen B
- 39) Unal Y, Pampal HK, Nurlu N, Kurtipek O, Canbolat O, Ozoğul C, Kavutcu M. Effects of repeated desflurane and sevoflurane anaesthesia on enzymatic free radikal scavenger system. *Mol Cell Biochem* 2007;294(1-2):31-37.

Plevral Sıvı Yönetiminde Lokal ve Genel Anestezi ile Torakoskopi Deneyimlerimiz

Thoracoscopy Practices through Local and General Anesthesia in Pleural Fluid Management

Şamil Günay¹, İrfan Eser¹, Aydemir Koçarslan², Mahmut Özbey¹, Mehmet Açar¹, İbrahim Can Kürkçüoğlu¹

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Şamil Günay, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi ABD Yenişehir kampüsü Merkez/Şanlıurfa 63100 Tel: 04143180000 | TURKEY

Email: samilgunay@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 04.11.2014

Kabul tarihi / Accepted: 17.11.2014

Öz

Amaç: Torakoskopi görüntüleme ve istenildiğinde biyopsi alma imkânı sunan, tanı ve tedavi amaçlı kullanılabilen girişimsel bir işlemdir. Plevral efüzyonlu hastalarda kesin tanıyı elde etmek açısından belirgin kolaylık sağlamaktadır. Bu çalışmamızda torasentez ile tanı konulamamış, torakoskopi ile malign veya benign plevral efüzyon tanısı koyduğumuz 66 hastadaki deneyimlerimizi bilimsel literatür eşliğinde irdeleyerek paylaştık.

Metod: Ocak 2012 – Mayıs 2014 tarihleri arasında Harran üniversitesi tıp fakültesinde göğüs cerrahisi anabilim dalında torasentez ile tanısı konulamayan veya şüpheli tanısı olan, torakoskopi uygulanan plevral efüzyonlu 40'ı erkek 26'sı bayan toplam 66 hasta çalışmaya dahil edildi. Plevral efüzyon dışı tanısı olan torakoskopik girişimler çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Hastaların 34'üne benign, 32'üne malign efüzyon tanısı konuldu. Malign tanısı konan hastalarda en çok akciğer kanseri tanısı tespit edildi. Mortalite hiç görülmezken, 5 hastada aritmi ve 2 hastada akciğer ödemi gibi komplikasyonlar gelişti.

Sonuç: Kullanımı ve uygulaması deneyimli bir göğüs cerrahisi tarafından kolay olan bu yöntemin güvenli ve yüksek oranda tanı koyma özelliği bulunmaktadır; bu nedenle göğüs cerrahları arasında torakoskopinin yaygınlaşmasını temenni etmekteyiz

Anahtar Kelimeler: Torakoskopi, Plevral Efüzyon, Plörodezis

Abstract

Backgrounds: Thoracoscopy is an interventional operation, which can be used for diagnostic and medicinal purpose and enables thoracoscopic visualization and conducting biopsy when required. It provides a certain convenience in obtaining definitive diagnose for patients with pleural effusion. In this study, we shared our experiences on 66 patients, whose diseases could not be diagnosed through thoracentesis but diagnosed malign or benign pleural effusion through thoracoscopy.

Methods: 40 male and 26 female, totally 66 patients with pleural effusion, whose diseases could not be diagnosed through thoracentesis or diagnosed indefinably in Harran University Medical Faculty Department of Thoracic Surgery between the dates of January 2012 and May 2014, were included in the

study. Thoracoscopic interventions with diagnoses excepting pleural effusion were not included in the study.

Results: 34 of the patients were diagnosed benign and 32 were diagnosed malignant effusion. Mostly pulmonary ca was determined in patients with malignant diagnosis. While there was not any mortality, arrhythmias were developed in 5 patients and complications such as pulmonary edema were developed in 2 patients.

Conclusions: This method, which is easy to use and implement by experienced thoracic surgeons, has a feature of making reliable diagnoses in high rates; therefore, we wish the extensive use of thoracoscopy among thoracic surgeons.

KEYWORDS: Thoracoscopy, Pleural effusion, Pleurodesis

Giriş

Torakoskopi, klinisyene visceral ve paryetal plevrayı direk görüntüleme ve istenildiğinde biyopsi alma imkanı sunan; hem tanı, hemde tedavi amaçlı kullanılabilen girişimsel bir işlemdir. İlk kez 1910 yılında İsveç'te Hans Cristian Jacobaeus tarafından uygulanmaya başlayan bu yöntem özellikle tüberküloz ve plevral efüzyonu olan olgularında kullanılmıştır (1). Plevral hastalıkların kesin tanısını elde etmek günümüzde hala bazı zorluklar içermektedir. Torasentez ve/veya kapalı plevra biyopsisi uygulamalarına karşın %25-40 hastada kesin tanı elde edilememektedir (2). Torakoskopi bu hastalarda kesin tanıyı elde etmek açısından belirgin kolaylık sağlamaktadır. Malign plevral efüzyonun tespiti kötü prognozun habercisidir, bu nedenle MPV şüphesi olan hastalara tanı hızlı ve kesin bir yöntem olan torakoskopi ile konmalıdır (3). Torakoskopi özellikle plevral hastalıkların tanı ve tedavisinde oldukça değerli bir tanı yöntemidir. Biz bu çalışmamızda torasentez ile tanı konulamamış, torakoskopi ile malign veya benign plevral efüzyon tanısı koyduğumuz ve tedavi ettiğimiz hastalardaki deneyimlerimizi bilimsel literatür eşliğinde irdeleyerek paylaştık.

Materyal ve Metod

Ocak 2012 – Mayıs 2014 tarihleri arasında Harran üniversitesi tıp fakültesi göğüs cerrahisi anabilim dalında torasentez ile tanısı konulamayan veya

şüpheli tanısı olan, torakoskopi uygulanan plevral efüzyonlu hastalar çalışmaya dahil edildi. Plevral efüzyon dışı tanısı olan torakoskopik girişimler (sempatektomi, Plevral kitle vs) çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya 40 erkek 26 bayan toplam 66 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması erkeklerde 55,7 (16-90) iken kadınlarda 60,2 (33-78) oldu. Hastaların 34'üne benign, 32'üne malign efüzyon tanısı konuldu (Tablo 1).

Hastaların 13'üne (%19) sedasyon-sınırlı uyuşturma ile 53'üne (%81) genel anestezi altında çift lümenli endotrakeal tüp ile tek akciğer ventilasyonu sağlanarak torakoskopi uygulandı. Premedikasyonda 1mg/kg Pethidin HCl ve 0,5 mg Atropin, interkostal sinir blokajında ise Bupivakain kullanıldı. Torakoskopi yaparken sadece plevral biyopsi yapılacak ise 7. İnterkostal aralık orta aksiller hat kamera portu için seçildi. Kliniğimizdeki mevcut torakoskop hem görüntüleme hem de girişim yapma imkanı sunduğu için biyopsi gibi küçük işlemlerde sadece bir port açıldı. Eğer ikinci bir port açılması gerekiyorsa ön aksiller 5. veya 4. interkostal aralık seçildi. Lokal anestezi yapılacak hastalarda cilt ve cilt altı lokal anestezisinden sonra plevral biyopsi yapılacak yere lokal anestezi madde pompalı özel bir sistemle püskürtülerek anestezi sağlanmaya çalışıldı. Bu işlemten sonra ağrı hastalarda minimaldi. MPE tespit edilen hastalar tablo 2 de gösterilmiştir. En çok saptanan MPE akciğer

kanserinde ve sonrasında mezotelyomalarda görülmektedir. Kimyasal plöredezis oluşturmada ise; 4 gramlık porsiyonlar halinde hazırlanan ve kuru ısıda sterilize edilen, asbest içermeyen talk kullanıldı.

Bulgular

Bening hastalıklar arasında en çok patolojik tanı kronik inflamatuvar yangı olarak rapor edilirken malign plevral effüzyonlu hastalarda akciğer kanseri olarak rapor edildi. Hem bening, hem de malign plevral efüzyonlar literatürle uyumlu olarak sağ tarafta daha fazla görüldü. Her hastaya işlem sonrasında uygulanan göğüs tüpünün ortalama kalış süresi 4.7 gün oldu. Ortalama yatış süresi 5.5 gün oldu. Torakoskopi uygulanan 66 hastadan 23 hastaya plöredezis yapıldı. Torakoskopi yapılmadan önce 66 hastanın tümüne torasentez uygulandı. Torasentez sonucu malign şüpheli olarak bildirilen 17 vakanın tümünde malign tanı doğrulanırken diğer 15 hastanın malignite tanısı torakoskopi ile konuldu. Malignite saptanan hastaların birinci sırasında 15 hasta ile akciğer kanseri bulunmaktaydı. Bening patolojik tanısı olan 5 konjestif kalp yetmezlikli kronik effüzyonu olan hastaya torakoskopik kimyasal plöredezis uygulanırken 4 hastaya da mekanik plöredezis uygulandı. Tüm hastaların postoperatif takiplerinde semptom yaratacak kadar efüzyon gelişmemiş olup hastaların hiçbirine 2. kez torakoskopi veya açık cerrahi uygulanmadı. Torakoskopi uygulanan hastaların hepsinden 7 farklı bölgeden (2 mediastinal plevra, 2 lateral torakal duvar plevrası 2 diafragmatik plevra ve 1 apikal plevra) plevral biyopsi alındı. Torakoskopinin tanı için yeterli iken açık cerrahiye hiç ihtiyaç duyulmadı. Tüm hastalardan histopatolojik olarak sonuç alındı.

İşlemden sonra oluşan komplikasyonlar 5 hastada aritmi, 2 hastada ciddi olmayan pulmoner ödem, 1 hastada başka bir cerrahi gerektirmeden düzelen

persistan pnömotoraks, 2 hastada devamlı plevral sıvı üretimi, nadiren yara yeri enfeksiyonuydu. Peroperatif ve postoperatif herhangi bir mortalite oluşmadı.

Tartışma

H.C. Jacobeus 1910 yılında ilk olarak sistoskop aletlerini kullanarak torakoskopi yapmıştır (4). Takip eden yıllarda da kendi ismiyle anılan "İntra plevral pnömoliz" tekniğini geliştirmiş ve tüberküloz tedavisinde o yıllarda kullanılan artifisyel pnömotoraks ile kollaps tedavisinin başarılı bir şekilde uygulanmasını sağlamıştır (4). Daha sonraki yıllarda torakoskopinin kullanım alanı plevral hastalıkların teşhisi ve plöredez ile kısıtlı kalmıştır. Özellikle etyolojisi saptanamayan, tekrarlayan plevra efüzyonlar ve tüberkülozda tanı/tedavi amaçlı kullanılan torakoskopi, 90'ların başlarında ileri video teknolojisinin uyarlanması ile yeni bir boyut kazanmıştır (5). Günümüzde ise torakoskopik uygulamalar neredeyse açık cerrahinin uygulandığı tüm patolojilere uygulanabilmektedir. Torakoskopi daha düşük ağrı daha düşük komplikasyon oranına sahiptir. Ayrıca kozmetik olarak çok daha iyi sonuçları mevcuttur (6). Tüm bu sebeplerden dolayı her geçen gün önlenemez bir şekilde açık cerrahi yerini torakoskopik girişimlere bırakmaktadır. Kliniğimizde daha az invaziv yöntem olan torakoskopi deneyimlerimizi arttırarak hastalara hızlı bir şekilde tanı koymak ve tedavi etmek amacındayız.

Neragi ve arkadaşları çalışmada bu yöntemin başarılı ve güvenli olarak tanımlamışlardır (7). Hastalarımızda ölen olan yokken 5 hastada aritmi, 2 hastada ciddi olmayan pulmoner ödem, 1 hastada başka bir cerrahi gerektirmeden düzelen persistan pnömotoraks, 2 hastada devamlı plevral sıvı üretimi, nadiren yara yeri komplikasyonlarına rastlandı.

Tanısı konulamamış eksüdatif plevral efüzyonların %50-88 nedeninin malign olduğu bildirilmiştir (8) Bizim serimizde de 66 hastanın 32'si malign (%48)

iken 34 (%52) hasta benign olarak rapor edilmiştir. Malign ve benign plevral efüzyonların çoğu sağ tarafta görülürken kadınlarda malign efüzyonlar sağ ve solda eşit miktarda görüldü.

Torakoskopi yöntemi kısmi yapışıklıkların endokoter ve disseksiyonla ayrıştırılmasına olanak sağlamaktadır (9). Bu yapışıklıklar arkasında gizlenebilecek bir lezyonu ortaya çıkararak hastalara erkenden tanı konulabilmesine olanak sağlamaktadır. Biz de 8 olgumuzda künt ve keskin disseksiyon yaparak lezyonlara ulaştık. Bu işlem aynı zamanda akciğerin serbest yüzeyini arttırarak yapılacak bir plöredezinin başarı şansını arttırmaktaydı. Çok yoğun adezyonların varlığında torakoskopiye imkansız kılmaktadır. Aynı zamanda, yoğun plevral yapışıklıklar nedeniyle yetersiz görüntüleme lezyona ulaşmayı

engelleyerek yalancı negatif sonuçlara neden olabilmektedir (10). Biz de bir olgumuzda bu problemi yaşadık. Hastalarımızın hepsine çift lümenli entübasyon yapılmış olması akciğerlerin sönmesine ve eksplorasyonu rahat sağlamamıza plevral nodüllere rahat müdahale etmemizi sağladı. Sıkı yapışık bölümler makas ve huk yardımıyla diseke edildi. Disseksiyonda zorlanılan bölgelerde bir pompa yardımıyla içeri hava verilerek yapışıklıklar serbestleştirildi görüntü rahat sağlandı.

Sonuç: Kullanımı ve uygulaması deneyimli bir göğüs cerrahisi tarafından kolay olan bu yöntemin güvenli ve yüksek oranda tanı koyma özelliği bulunmaktadır; bu nedenle göğüs cerrahileri arasında torakoskopinin yaygınlaşmasını temenni etmekteyiz.

Tablo 1: Torakoskopi uygulana hastalarda tanı ve cinsiyet ayrımı

	Malign		Benign		Toplam
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	
Erkek	10	6	18	6	40
Kadın	8	8	8	2	26
Toplam	18	14	26	8	66

Tablo 2: Malign efüzyon tanısı konan hastalar.

Hastalık Adı	Hasta Sayısı	Oran %
Akciğer kanseri	15	%46
Malign mezotelioma	6	%18
Meme kanseri	4	%12
Gastrointestinal sistem tümörü	4	%12
Genitoüriner sistem tümörü	3	%10

Kaynaklar

- 1) Rodriguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J* 2006;28:409
- 2) Karasulu AL, Dalar L, Altın S, Nur Dilek Bakan ND, Sokucu SN. Plevral efüzyon tanısında semirijid torakoskopi: Türkiye'de ilk dört olgu Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2011; 59(2): 188-93
- 3) Ömer Önal Ö, Bilgin M, Hasdıraz L, Oğuzkaya F, Kahraman A, Erdoğan M. Malign Plevral Effüzyonun Video Yardımlı Torakoskopi ile Palyatif Tedavisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009;31(2):162-8
- 4) Doğusoy I, Tamer Okay T, Yıldırım M, et all. Videotorakoskopi 11 Vakamın Değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1994;2(1):43-7
- 5) Akal M, Özdemir N. Video Yardımlı torakoskopik Cerrahi. *Ankara Üniversite Tıp Dergisi* 1996;49(2): 97-103
- 6) Yıldızeli B, Yüksel M. Plevra Hastalıklarında Cerrahi Teknikler. *Türk Toraks Dergisi Ek – Plevral Sıvılara Cerrahi Yaklaşım* 2002; 3: 30-44
- 7) Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management *Lung Cancer*. 2006;54(1):1-9.
- 8) Radjenovic-Petkovic T, Pejicic T, Nastasijević-Borovac D, et all. Diagnostic value of CEA in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malign pleural effusion. *Med Arh*. 2009;63(3):14
- 9) Rozman A, Camlek L, Kern I, Malovrh MM. Semirigid thoracoscopy: an effective method for diagnosing pleural malignancies. *Radiol Oncol*. 2014;48(1):67-71.
- 10) Rodriguez P F. Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *Arch Bronconeumol* doi: 10.1016/j.arbres.2014.06.005.

ICAM-1 E469K and E-Selectin S128R Polymorphisms with Non-Diabetic Metabolic Syndrome

Non-Diabetik Metabolik Sendromda İCAM-1 E469K ve E-Selektin S128R Polimorfizmleri

Halit Akbas¹, Elif Oguz², Suzan Tabur³, Mahmut Balkan⁴, Hakan Korkmaz², Belgin Alasehirli⁵

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa

²Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa

³Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep

⁴Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakir

⁵Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep

Yazışma adresi: Halit Akbas, Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, Turkey. Telephone: + 90 533 5698953, E-mail: ehves3@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 12.11.2014

Kabul tarihi / Accepted: 20.11.2014

Abstract

Backgrounds: Metabolic syndrome (MetS) is a cluster of abdominal obesity linked to an excess of visceral fat, insülin resistance, dyslipidemia and hypertension. Inflammation biomarkers and endothelial dysfunction is associated with metabolic syndrome (MetS) and inflammatory condition. Recent studies suggest that genetic variation in inflammatory genes plays a pivotal role in MetS. We aimed to investigate the polymorphisms of two inflammatory genes, ICAM-1 and E-selectin with non-diabetic MetS in Turkish population.

Methods: The study included 132 patients with non-diabetic MetS. and 118 control subjects. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method were used to determine the E selectin S128R (561A>C;rs5361) and ICAM-1 E469K (1462A>G;rs5498) polymorphisms.

Results: There was no change in genotype and allele frequencies in both ICAM-1 E469K and E selectin S128R polymorphisms compared to control subjects.

Conclusions: The relationship between ICAM-1 and E-selectin polymorphisms and non-diabetic MetS was investigated firstly examined in this study. The data of this study suggest that ICAM-1 E469K and E-selectin S128R polymorphisms are not in susceptibility to non-diabetic MetS in the Turkish population.

Key words: Metabolic syndrome, ICAM-1, E-Selectin, gene polymorphism, Polymerase Chain Reaction

Öz

Amaç: Metabolik sendrom (MetS), abdominal obezite ile ilişkili viseral yağ, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi sistemik bozuklukların bir grubudur. İnflamasyon biyomarkırları ile endotelial disfonksiyon, metabolik sendrom ve inflamatuvar şartlarla ilişkilendirilmiştir. Son çalışmalar inflamatuvar genlerdeki genetik varyasyonların metabolik sendromda kilit rol oynadığını ileri sürmektedirler. Bu çalışmada non-diabetik MetS li hastalarda, inflamatuvar genlerden İCAM-1 ve E-selektin gen polimorfizmlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya non-diabetik MetS'li 132 hasta ve 118 kontrol örneği dahil edilmiştir. İCAM-1 E469K (1462A>G;rs5498) ve E-selektin S128R (561A>C;rs5361) gen polimorfizmlerini belirlemek için polimeraz zincir reaksiyonu- restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) tekniği uygulanmıştır.

Bulgular: Kontrol grubuna kıyasla, non-diabetik MetS'li hastalarda Hem ICAM-1 E469K hemde E selektin S128R polimorfizmlerinin genotip dağılımı ve allel frekanslarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışma, non-diabetik MetS'li hastalarda ICAM-1 E469K ve E selektin S128R polimorfizmlerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmadan elde edilen veriler, ICAM-1 E469K ve E selektin S128R gen polimorfizmlerinin Türk populasyonundaki non-diabetik MetS ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, ICAM-1, E-Selektin, gen polimorfizmi, Polimeraz zincir reaksiyonu.

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is a complex syndrome with clustering of multiple cardiovascular risk factors including central obesity, atherogenic dyslipidemia, hyperglycemia (1). Recently, important increase have been reported in the prevalence of MetS(2) especially in all western society and in Asia, where obesity is epidemic (3,4). In general, it has been estimated that approximately 10%-30% of the world's adult population has the MetS (5). At the molecular level, MetS is accompanied by dysregulation in the expression of adipokines (cytokines and chemokines) and is associated with activation of pro-inflammatory cytokines making metabolic syndrome an inflammatory condition (6,7). Patients with MetS and acute ischemic stroke are with a higher degree of immune-inflammatory markers compared to stroke controls without metabolic syndrome (8,9) reported that serum cellular adhesion molecule (sCAM)s are one of the reasonable markers for early metabolic abnormalities and endothelial activation leading to the MetS and atherosclerosis. Genetic susceptibility and environmental factors are involved in the progression of MetS (10). Genome-wide association studies (GWAS) have been applied in the search of gene variants for the MetS and several loci having pleiotropic effects on multiple MetS-related traits have been reported for the individual components of the MetS. Several single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been

shown to be associated with body mass index (BMI), other measures of obesity or fat distribution and metabolic syndrome (11,12).

Recent studies suggest that genetic variation in inflammatory genes plays a pivotal role in MetS. It was shown that ICAM-1 gene rs5491 (13) and TNF- α gene rs1800629 (14) associated with MetS. However, the association of ICAM-1 E469K (rs5498) and E-selectin S128R (rs5361) polymorphisms with non-diabetic MetS has not been studied yet. In this study, we aimed to investigate the role of these two polymorphisms in non-diabetic MetS in Turkish population.

Materials And Methods

One hundred and thirty two non-diabetic MetS patients and 118 age matched control subject without MetS enrolled in the study. A standard 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) was administered to all participants, and non-diabetic subjects included to the study according to their affected glucose metabolism.

The diagnosis of the MetS was done by clinicians according to the the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III criteria which is an acceptable and well-recognized criterion for MetS diagnosis (15, 16)

MetS is defined according to the criteria accepted in the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (15,16)

A metabolic syndrome diagnosis was made when a subject fulfilled three of the following five criteria: WC \geq 102 cm in men and \geq 88 cm in women,

triacylglycerol ≥ 150 mg/dL or treatment of dyslipidemia, HDL cholesterol < 40 mg/dL in men and < 50 mg/dL in women or treatment of dyslipidemia, systolic/diastolic BP $\geq 130/85$ mm Hg or antihypertensive treatment, and fasting blood glucose ≥ 100 mg/dL.

Control subjects were sex and age-matched, healthy and had no symptoms of both MetS and diabetes. Presence of coronary artery disease, peripheral occlusive arterial disease, coagulopathy, vasculitis, autoimmune disease, severe kidney and hepatic diseases, cancer, pregnancy and diabetes were exclusion criteria for control subjects. Age, weight, height, body mass index (BMI: body weight (kg)/height (cm)²), and systolic (SBP) and diastolic blood pressures (DBP) of all subjects were recorded.

The study was approved by the local ethics committee, and all participants gave signed informed consent.

Biochemical analysis

The venous blood samples of each subject after ≥ 8 h or overnight fasting samples were stored at -80°C until biochemical assay by blinded investigators. All routine chemistry was conducted by the standard laboratory techniques in the Clinical Biochemistry laboratory.

Genetic Analysis

Heparinised peripheral venous blood (2ml) was collected from each subject and stored at -20°C until the extraction of the DNA. Genomic DNA extraction was performed using GeneJET™ whole blood genomic DNA purification kit (Thermo Scientific, St. Leon-Rot, Germany) according to our previous studies (17).

Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method were used to determine the E selectin gene 561A>C (S128R;rs5361) and ICAM-1 gene 1462A>G (E469K;rs5498) polymorphisms with appropriate

primer sets and restriction enzyme as previously described (18). The primer sets and enzymes used in this study is shown in table 2.

The PCR reaction was carried out in a 20 μl reaction volume containing 1 \times PCR buffer, 2 mM MgCl₂, 0.2 mM each deoxynucleotide triphosphate (dNTPs; Fermentas, St. Leon-Rot, Germany), 80 ng of DNA, 0.2 μM of each primer (Bio Basic Inc., Markham, ON, Canada), and 1 unit of Taq DNA Polymerase (Fermentas). The PCR conditions were: 3 minutes of initial denaturation at 94°C , followed by 30 amplification cycles. Each cycle consisting of denaturation at 94°C for 30 seconds, 56°C or 58°C annealing for 30 second, (for annealing of E selectin S128R and ICAM-1 E469K respectively) and extension at 72°C for 30 second, with a final extension step of incubation at 72°C for 5min.

Genotyping of E-selectin gene S128R polymorphism

For Genotyping of E-selectin gene 561A>C (S128R) polymorphism, RFLP analysis was carried out by PCR-amplified products followed by *PstI* restriction enzyme digestion at 37°C overnight (18). The digested products were separated by 2% agarose gel along with a 100 to 1,500 bp DNA ladder (BioBasic Inc.) and stained with ethidium bromide. Ethidium bromide-stained gels analyzed using the AlphaImager Imaging System (AlphaInnotech, San Leandro, California, USA). The homozygous polymorphic RR genotype yielded one fragment of 357 bp, the homozygous wild SS genotype yielded digested two fragments of 219, and 138 bp, and the heterozygous SR genotype yielded 357, 219, and 138 bp (Fig. 1).

Genotyping of ICAM-1 gene E469K polymorphism

For Genotyping of ICAM-1 gene 1462A>G (E469K) polymorphism, RFLP analysis was carried out by PCR-amplified products followed by *BstUI* restriction enzyme digestion at 37°C overnight (18).

The digested products were separated by 3% agarose gel along with a 100 to 1,500 bp DNA ladder (BioBasic Inc.) and stained with ethidium bromide. Ethidium bromide-stained gels analyzed using the AlphaImager Imaging System (AlphaInnotech, San Leandro, California, USA). The homozygous EE genotype yielded one fragment of 223 bp, the polymorphic KK genotype yielded digested two fragments of 136 and 87 bp, and the heterozygous EK genotype yielded three fragment of 357, 219, and 138 bp (Fig. 2).

Statistical analysis

The differences in frequency of genotype and alleles of the E-selectin and ICAM, were analyzed by the chi-squared test. Deviation from Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) for genotypes was analysed. Statistical analyses were performed using SPSS software (version 11.5 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Fisher's exact test was used to analysis genotype and allele frequencies of the polymorphisms. Statistical significance was defined as $p \leq 0.05$ and all statistical tests were two-sided. The results were expressed as mean SD if the variables were continuous and as percentage if the variables were categorical.

Results

The genotype frequencies of both ICAM-1 E469K and E-selectin S128R polymorphisms in control group were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium. The genotype frequencies were not significantly different ($P > 0.05$) in ICAM-1 E469K polymorphism between the groups of patients with non-diabetic Mets and controls. Heterozygous EK genotype was 62,1% in non-diabetic Mets and 44,9% in control group. Polymorphic KK genotype was 9.1 % in non-diabetic MetS and 20.3 % in control group. There was also no significant difference in allele frequencies of this polymorphism ($P > 0.05$). K allele was 40% in patients and 42.4 % in healthy

controls. The distribution of the genotypes and allele frequencies of ICAM-1 E469K are listed in Table 3.

There was no statistically significant difference in both genotype and allele frequency for E-selectin S128R polymorphism between patients with non-diabetic MetS and control subjects ($P > 0.05$). The polymorphic homozygous RR genotype was 1.5% in patients and 0.84% in control group. The heterozygous SR genotypes were 27.3 % in patients and 23.9% in control group. The R allele was 15.2 % in patients and 12.7 % in control subjects. The distributions of genotype and allele frequencies of ICAM-1 E469K are presented in Table 4.

Discussion

The non-synonymous SNPs ICAM-1E469K (rs5498) and E-selectin S128R (rs5361) have been identified in patients with non-diabetic MetS and control subjects in a Turkish population in this study. This is the first study to investigate the association of two inflammatory genes, ICAM-1 and E-selectin with the risk of developing non-diabetic MetS to the best of our knowledge. We did not find any association between these polymorphisms and the disease.

In the present study polymorphic RR genotype frequency was very less, as seen only two patients of 132 and one control subject of 118 had RR genotype of E-selectin S128R similar to other studies (19,20) and in our previous study (unpublished data). Additionally, the heterozygous genotype was high for ICAM-1 E469K similar to that reported in earlier studies (21,18) and also in our previous study (unpublished data).

ICAM-1 E469K, a non-synonymous SNP of ICAM, resides in the fifth immunoglobulin-like domain, is essential for the structure and function of ICAM-1 (22). This polymorphism is common in all populations and is involved in several inflammatory diseases (23). It has been shown that ICAM-1 E469K influence the binding of ICAM-1 on endothelial cells and leukocyte function associated antigen-1 (LFA-1)

and macrophage adhesion ligand-1(Mac-1) on leukocytes (22).

In this study, we found that ICAM-1 E469K (rs5361) is not associated with the increased risk of development of non-diabetic MetS in Turkish population. Recently, Hsu et al. found that ICAM-1 rs5491 which another functional variant of ICAM-1 is associated with MetS in Taiwan population differently from our data. But their study group is different since we included the patients with non-diabetic MetS and also they studied a different SNP of ICAM from us (13). The results of the studies concerning ICAM-1 E469K in cardiovascular conditions that component of MetS are in fact controversial. Homozygous KK of ICAM-1 E469K had a higher risk of restenosis after coronary stenting, especially in the case of obese or hyperlipemia patients (24) and this polymorphism was related to ACS recurrence and cardiovascular mortality (25). It was reported that ICAM-1 E469K might increase the risk for coronary artery disease in males of Uygur patients (26). However Barresi et al (2014) found that ICAM-1 E469K is not associated with symptomatic peripheral artery disease, supporting our data (27).

E-selectin is a cytokine-inducible endothelial cell adhesion molecule that participates in the initial tethering and rolling of leukocytes before their extravasation at sites of inflammation. E-selectin S128R is of particular interest since it is functional that modifies ligand affinity and also causes increased adhesiveness of leukocytes to the endothelium. This polymorphism results into decreased binding specificity and increased affinity for additional ligands and provides a mechanistic link for the development of diseases such as atherosclerosis and stroke (28,29). We investigated firstly the association of E-selectin S128R in non-diabetic MetS and we found that it is not involved in the susceptibility of the disease.

Several previous studies have examined the relations of this polymorphism in hypertension and coroner arter disease, the components of the metabolic syndrome. Tripathy et al (19) supports our study, showing that E-selectin S128R is not a predictor of coronary artery disease in Indian population. However, it was reported that E-selectin S128R is strongly associated with essential hypertension in Han individuals but weakly associated in Uygur individuals (30) and might affect blood pressure in Chines (31).

There is a growing body of evidence suggesting inflammation is a key feature in MetS . Abdominal obesity, the important component of MetS is also associated with inflammation (32). Obesity itself can precipitate an inflammatory response and lead to free radical generation (33). The increase in oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and MetS (34, 35). Infiltration of monocyte-derived macrophages into adipose tissue has been associated with tissue and systemic inflammation. Adipocytes might also contribute to systemic chronic low-grade inflammation associated with human obesity (36). Obesity induces inflammation in adipose tissue (AT) by expressing many cytokines and chemokines resulting with insulin resistance, type 2 diabetes and cardiovascular disease (37). However, we didn't find an association between non-diabetic MetS and polymorphisms of ICAM-1 and E-selectin, the inflammatory genes, in this study. A more comprehensive study involving multiple ethnicity and larger study sample are required to validate these results. We also suggest to investigate polymorphisms of the other inflammatory genes associated with MetS to reveal new insights for pathophysiology of MetS.

Conclusion

In conclusion, our results did not show a predisposition to non-diabetic MetS in patients with the E-selectin S128R or ICAM-1 E469K polymorphisms in Turkish population. This is the

first study to investigate the involvement of E-selectin S128R or ICAM-1 E469K polymorphisms in susceptibility to non-diabetic MetS. Further studies in larger populations and other ethnic groups are needed to explain the role

of these polymorphisms in MetS.

Conflicts of interest

Author(s) disclose no funding sources and no potential conflicts of interest.

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of Metabolic Syndrome patients and controls

	Patients (n=132 , 29 M and 103 F)	Control (n=134, 34M and 100F)	P
Age (years)	41.15±12.16	4.93±9.49	0.05
Smoking(n, %)	25 (18.93)	28 (20.89)	0.05
Alcohol intake(n, %)	4 (2.8)	3	0.05
BMI (kg/m ²)	41.09±5.94	23.06±1.02	<0.0001
Waist circumference (cm)	118.58±11.98	82.54±6.29	<0.0001
Systolic BP (mm Hg)	132.05±14.80	116.19±9.09	<0.0001
Diastolic BP (mm Hg)	85.98±13.99	73.99±5.48	<0.0001
Fasting plasma glucose (mg/dl)	97.83±18.81	86.08±6.47	<0.0001
HbA1c (%)	5.8±0.57	-	
Total cholesterol (mg/dl)	198.88±44.98	149.98±16.08	<0.0001
LDL (mg/dl)	129.30±30.57	98.54±12.88	<0.0001
HDL (mg/dl)	48.53±12.83	44.10±5.84	<0.0001
TG (mg/dl)	167.99±74.49	123.15±26.6	<0.0001
Insulin (pmol/l)	20.60±11.34	-	

M, male; F, female; BMI, body mass index; HDL/LDL, high-density lipoprotein/low-density lipoprotein; MetS, metabolic syndrome; SBP/DBP, systolic blood pressure/diastolic blood pressure; TG, triglyceride; Waist-C, waist circumference.

*Data in which non-parametric tests were used and expressed as median (range).

P0.001: MetS versus control;

Table 2. gene polymorphisms, primer sequences, annealing temperatures, restriction enzymes and allele sizes used in this study.

Polymorphisms	Primer sequences	Annealing temp (°C)	Restriction enzyme	Allele size	NCBI SNP
E selectin S128R	5' ATGGCACTCTGTAGGACTGCT-3' 5'GTCTCAGCTCACGATCACCAT 3'	56	Pst I	A:357 C:219+138	rs5361
ICAM-1 E469K	5' GGAACCCATTGCCCGAGC -3' 5'GGTGAGGATTGCATTAGGTC-3'	58	BstUI	A:223 G:136+87	rs5498

Table 3. Genotype and allele frequencies of ICAM-1 E/K polymorphism in patient and control groups.

ICAM-1 (E/K)	Patients n=132	Healthy controls* n=118	P	OR (CI 95%)
Genotypes				
EE	38	41	1	
EK	82	53	0.07	1.66(0.95-2.92)
KK	12	24	0.13	0.53 (0.23-1.22)
Alleles				
E	158	135	1	
K	106	101	0.54	0.89 (0.62-1.28)

*Control group is consistent with HWE

Table 4. Genotype and allele frequencies of E-Selectin S/R polymorphism in patient and control groups.

E-Selectin (S/R)	Patients n=132	Healthy controls* n=118	P	OR (CI 95%)
Genotypes				
SS	94	89		1
SR	36	28	0.5	1.2(0.68-2.15)
RR	2	1	0.59	1.8(0.16-21.25)
Alleles				
S	224	234		1
R	40	34	0.43	1.2(0.73-2.04)

*Control group is consistent with HWE

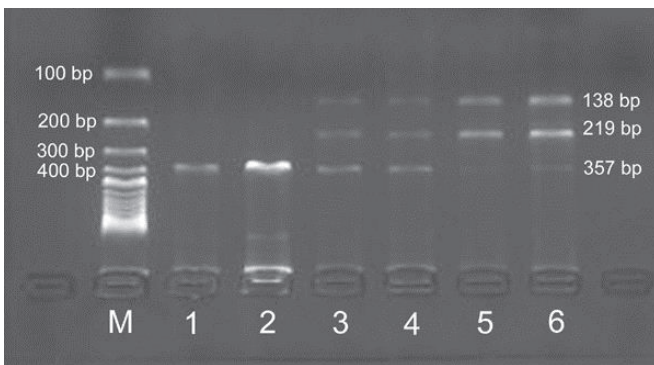


Figure 1. PCR-RFLP products of E-Selectin gene S128R polymorphism obtained by 2% agarose gel electrophoresis. Lane M shows 100bp DNA marker. Lanes 1,2 shows homozygous polymorphic RR alleles, lane 3,4 shows heterozygous SR alleles and lane 5,6 shows homozygous SS alleles.

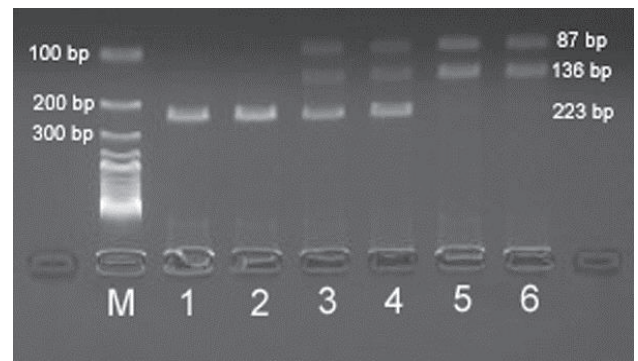


Figure 2. PCR-RFLP products of ICAM-1 gene E469K polymorphism obtained by 3% agarose gel electrophoresis. Lane M shows 100bp DNA marker. Lanes 1,2 shows homozygous EE alleles, lane 3,4 shows heterozygous EK alleles and lane 5,6 shows homozygous KK alleles.

References

1. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; 582 (1):97-105.
 2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120 (16):1640-5.
 3. Scholze J, Alegria E, Ferri C, Langham S, Stevens W, Jeffries D, Uhl-Hochgraber K. Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model. *BMC Public Health* 2010; 2 (10): 529.
 4. Shen J, Goyal A, Sperling L. The emerging epidemic of obesity, diabetes, and the metabolic syndrome in china. *Cardiol Res Pract* 2012;2012: 178675.
 5. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (4):629-636. Mensah GA
 6. Mokdad AH, Ford E, Narayan KM, Giles WH, Vinicor F, Deedwania PC. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin* 2004;22 (4):485-504.
 7. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111 (11):1448-54. Tuttolomondo A
 8. I. Pecoraro R, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Canino B, Arnao V, Buttà C, Della Corte V, Maida C, Licata G, Pinto A. Immune-inflammatory markers and arterial stiffness indexes in subjects with acute ischemic stroke with and without metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6 (1):28.
 9. Rubin D, Claas S, Pfeuffer M, Nothnagel M, Foelsch UR, Schrezenmeir J. s-ICAM-1 and s-VCAM-1 in healthy men are strongly associated with traits of

themetabolicsyndrome, becoming evident in the postprandial response to a lipid-rich meal. *Lipids Health Dis* 2008 1;7:32.
 10. McQueen MB, Bertram L, Rimm EB, Blacker D, Santangelo SL. A QTL genome scan of themetabolicsyndromeand its component traits. *BMC Genet* 2003;4 (1):S96.
 11. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2014;382 (1):740-57. Stančáková A
 12. Laakso M. Genetics of metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Aug 16. [Epub ahead of print]
 13. Hsu LA, Chang CJ, Wu S, Teng MS, Chou HH, Chang HH, Chang PY, Ko YL. Association between functional variants of the ICAM1 and CRP genes andmetabolicsyndromein Taiwanese subjects. *Metabolism* 2010;59 (12):1710-6. Gomez-Delgado F
 14. Alcala-Diaz JF, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Ortiz-Morales A, Rangel-Zuñiga O, Tinahones FJ, Gonzalez-Guardia L, Malagon MM, Bellido-Muñoz E, Ordovas JM, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P. Polymorphism at the TNF-alpha gene interacts with Mediterranean diet to influence triglyceride metabolism and inflammation status in metabolic syndrome patients: From the CORDIOPREV clinical trial. *Mol Nutr Food Res* 2014;58 (7):1519-27.
 15. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285 (19):2486-97.
 16. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109 (3):433-8.
 17. Akbas H, Uyanikoglu A, Aydogan T, Atay A.E., Dilmec F., Cerrah S., Akkafa F., Nar H., "E-cadherin (CDH1) gene -160C>A promoter polymorphism and Risk of Gastric and Esophageal Cancers", *Acta Medica Mediterranea* 2013 29; 671-676.

18. Shaker O, Zahra A, Sayed A, Refaat A, El-Khaiat Z, Hegazy G, El-Hindawi K, Ay-El Deen M. Role of ICAM-1 and E-selectin gene polymorphisms in pathogenesis of PAOD in Egyptian patients. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 4 (6):9-15. Tripathi R
 19. Singh PK, Tewari S, Tamhankar PM, Ramesh V, Agarwal S. Genetic predisposition of E-selectin gene (S128R) polymorphism in patients with coronary artery disease (CAD). *Indian J Med Res* 2009 130 (4):423-7. Roy S
 20. Das S, Danaboina R, Sharma V, Kaul S, Jyothy A, Munshi A. Association of E-selectin gene polymorphism (S128R) with ischemic stroke and stroke subtypes. *Inflammation* 2014;37 (2):599-603.
 21. Ma J, Zhang D, Brismar K, Efenic S, Gu HF. Evaluation of the association between the common E469K polymorphism in the ICAM-1 gene and diabetic nephropathy among type 1 diabetic patients in GoKinD population. *BMC Med Genet* 2008;27 (9): 47.
 22. Millern J, Knorr R, Ferrone M, Houdei R, Carron CP, Dustin ML. Interleukin-1 receptor-associated molecule-1 dimerization and its consequences for adhesion mediated by lymphocyte function associated-1. *J Exp Med*. 1995;182 (5):1231-41.
 23. Vallejo R, Fidalgo-Perez I, Malo C, Paredes MM, Kramer J, Spinal neuromodulation: a novel approach in the management of peripheral vascular disease. *Tech Reg Anesth Pain Mana* 2006,10 (1):3-6 Liu ZP
 24. Huo Y, Li JP, Zhang Y, Xue L, Zhao CY, Hong XM, Huang AQ, Gao W. Polymorphism K469E of intercellular adhesion molecule-1 gene and restenosis after coronary stenting in Chinese patients. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117 (2):172-5 Liu LZ
 25. Wu EP, Liu HL. Relation between K469E gene polymorphism of ICAM-1 and recurrence of ACS and cardiovascular mortality. *Asian Pac J Trop Med* 2013;6 (11):916-20. Lu CH
 26. Hwang CW, Chen NF, Liu WS, Wu WT. Association of intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphism in ischemic stroke patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2013 ;16 (3):380-3. Barresi V
 27. Signorelli SS, Musso N, Anzaldi M, Fiore V, Alberghina M. ICAM-1 and SRD5A1 gene polymorphisms in symptomatic peripheral artery disease. *Vasc Med* 2014;19 (3):175-181.

28. Rao RM, Haskard DO, Landis RC. Enhanced recruitment of Th2 and CLA-negative lymphocytes by the S128R polymorphism of E-selectin. *Journal of Immunology* 2002;169 (10): 860–865. Alessandro R
29. Seidita G, Flugy AM, Damiani F, Russo A, Corrado C, Colomba P, Gullotti L, Buettner R, Bruno L, De Leo G. Role of S128R polymorphism of E-selectin in colon metastasis formation. *Int J Cancer* 2007;121 (3):528-35. Wang Z
30. Xu Y, Chen S, Wang L, Ding H, Lu G, Wang D, Zhai Z, Duan J, Zhang W. A common missense single nucleotide polymorphism in the E-selectin gene is significantly associated with essential hypertension in the Han population but only weakly associated in the Uygur population. *Hypertens Res* 2012;35 (4):413-7.
31. Chen HL, Hua Q, Liu RK, Yang Z. Effect of E-selectin A561C (S128R) polymorphism on blood pressure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005;33 (7):603-7.
32. Klötting N, Büher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Oct 26. [Epub ahead of print]
33. Milagro F, Campión J, Martínez JA. Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity (Silver Spring)* 2006 ;14 (7):1118-23.
34. Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J* 2006 ;70 (11):1437-42.
35. Chung SW, Kang SG, Rho JS, Kim HN, Song IS, Lee YA, Heo SJ, Song SW. The Association between Oxidative Stress and Metabolic Syndrome in Adults. *Korean J Fam Med* 2013;34 (6):420-8. Bassols J
36. Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Peral B, Ricart W, Fernández-Real JM. Study of the proinflammatory role of human differentiated omental adipocytes. *J Cell Biochem* 2009 ;107 (6):1107-17. Meijer K
37. de Vries M, Al-Lahham S, Bruinenberg M, Weening D, Dijkstra M, Kloosterhuis N, van der Leij RJ, van der Want H, Kroesen BJ, Vonk R, Rezaee F. Human primary adipocytes exhibit immune cell function: adipocytes prime inflammation independent of macrophages. *PLoS One* 2011;6(3):e17154.

Acil Servise Penetran Travma ile Başvuran Hastaların İncelenmesi

Evaluation of Patients Applied to Emergency room with Penetrating Trauma

Hasan Büyükaslan¹, Yusuf Yücel², Halil Kaya¹, Mehmet Tahir Gökdemir¹, Ahmet Şeker², Ramazan Giden¹

¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Servis Bölümü, Şanlıurfa

² Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Bölümü, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Hasan Büyükaslan, Yrd. Doç. Dr, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Servis Bölümü, Şanlıurfa, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yenişehir Yerleşkesi, 63300, Şanlıurfa – Turkey Phone: +90 (414) 318 31 25 Fax: +90 (414) 31 31 92 E mail: hasanbuyukaslan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 27.11.2014

Kabul tarihi / Accepted: 08.12.2014

Öz

Amaç: Bu çalışmada acil servisimize başvuran penetran travmalı hastaların verilerini sunmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Harran Üniversitesi Acil servisine başvuran penetran travma vakaları retrospektif olarak incelendi. Bu, hastanenin digital veri tabanından 24 aylık süreyle toplanan verilerden elde edilen retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada mortalite hızını etkileyebilecek parametreler (yaş, cinsiyet, yaralanma şekli, penetran travmanın tipi) değerlendirildi.

Bulgular: Acil servise penetran travma ile başvuran 582'si (% 91, 65) erkek (yaş ortalaması: 25, 7 yıl, 53'ü (% 8.35) kadın (32, 07 yıl ortalama yaş) toplam 635 penetran travma hastası çalışmaya dahil edildi. Tüm yaş gruplarında penetran travmaya maruz kalan erkek cinsiyet Araştırma makalesi Acil Servis & Penetran Travma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) Cilt 11. Sayı 3, 2014 oranı kadınlara göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. En sık yaralanma nedeni ateşli silah yaralanması 368 (% 57, 95) olarak belirlendi. Olguların çoğu yapılan müdahale sonrası acil servisten taburcu edildi (%62, 83). Hastaneye yatış oranı %37.16 iken, mortalite oranı % 3.93 olarak saptandı.

Sonuç: Genç erişkin hastalar en sık penetran travmaya uğrayan gruptur. Bu çalışmanın, ülkemiz penetran travma epidemiyolojik verilerine katkı yapması açısından önemli olduğuna inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Penetran, Travma, Demografi, Acil Servis.

Background: We aimed in this study to present the data of patients applied to our emergency department with penetrating trauma.

Methods: Cases that applied to Harran University Emergency Department with penetrating trauma were retrospectively evaluated. This is a retrospective study for which we collected data from our hospital's digital database over a 24-month period. Parameters may be influenced the mortality rate (age, gender, cause of penetrating trauma, type of penetrant trauma) were evaluated in this study. (Gunshot, Stab).

Results: We evaluated 635 patients applied to our emergency department with penetrating trauma. 582 (%91.65) of patients were male (Mean age: 25, 72) and 53 female (mean age: 32, 07 year). In all age groups penetrating trauma-exposed males were more commonly affected than women. The most common cause of the injury was firearm injury 368 (% 57.95) Most of

the cases were discharged from emergency department as cured (%62, 83). The hospitalization ratio was %37.16, and the mortality rate was % 3.93

Conclusion: The most common group exposed open treating trauma was young adult males. We believe that this study is important because of it's contribution to the epidemiologic data of penetrating traumas in our country. Araştırma makalesi Acil Servis & Penetran Travma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) Cilt 11. Sayı 3, 2014

Key Words: Penetrans, Trauma, Demography, Emergency Department

Giriş

Dünyada, beklenen yaşam süresi uzun olan genç yaş grubundaki insanlarda (40 yaşın altında) en sık ölüm nedeni travmadır. Travmalar önemli bir sağlık sorunu olmasının yanısıra işgücü kaybına da neden olan bir sorundur (1-4). Travma ve yaralanmaya bağlı hasar, acil servise en sık başvuru sebeplerinden biridir. 1995 yılında ABD'de hastaların %37'si yaralanmaya bağlı hasar sebebiyle acil servise gelirken, tüm ölümlerin %6'sı ve taburcu olanların %8'i bu sebeple gelen hastaları kapsamaktadır (4). Penetran travmalar, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önemli nedenleridir (5). Etkenin özelliğine bağlı olarak; kesici, delici, kesici vedelici yada ateşli silah yaralanmaları (ASY) olarak karşımıza çıkarlar. Delici kesici alet yaralanmaları (DKAY), ASY'na göre üç kat fazla görülmesine rağmen ASY'nın mortalitesi daha yüksektir. Delici kesici alet yaralanmalarında karın içi organların yaralanma olasılığı %30-60 oranında değişmektedir (6, 7). Bu çalışmanın amacı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servis (AS)'ine başvuran penetran travma hastalarını inceleyerek başvuru anında özelliklerini saptamak ve ülkemiz travma verilerine katkı sunarak, acil servisler için sıkıntı olan penetran travmaları literatür eşliğinde tekrar gözden geçirmektir.

Gereç ve Yöntem

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servis (AS)'ine 1 Ocak 2012-31 Aralık 2013

tarihleri arasında başvuran penetran travma vakaları retrospektif olarak protokol defteri ve hasta dosyalarından incelendi. Travma hastalarının belirlenmesi için, hastanemiz Acil Servis Hasta Kabul ve Muayene Kartları'nda yer alan, adli vaka ve travma vakalarında işaretlenmesi zorunlu "Travma" bilgi kutuları kullanıldı. Penetran travma olduğu belirtilen, ancak kimlik bilgisi ya da dosya numarası olmayan, dosyası kayıp ya da hiç dosya açılmamış protokol defter kayıtları çalışmaya alınmadı. Hasta kayıtlarına travma ve klinik dosyalarından bakılarak 635 hastaya ulaşıldı; yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, etyoloji, olay yerinin neresi olduğu, operasyon bilgileri, yattığı klinikler, hastanede kalış süreleri,ölen hasta sayısı ve yaralanma yerleri ve yattığı klinikler, sonuçlanmaları ve kesin tanıları kaydedilmiştir. Veriler yüzde değer olarak hesaplandı.

Bulgular

İlk başlangıç ayı ve bitiş tarihini yaz. 1 Ocak 2012-31 Aralık 2013 tarihleri arasında iki yıllık sürede AS'e gelen penetran travmalı hasta sayısı 635 olup, bu olguların; erkek 582 (%91, 65), kadın 53 (% 8, 35) idi. Penetran travma hastalarının yaş ortalaması erkeklerde 25,72±... yıl , kadınlarda ise 32,07±...'dir. Erkek cinsiyetin daha sık penetran travmaya maruz kaldığı tespit edildi. Penetran travma hastalarının 368'i (% 25,8) ateşli silah yaralanması, 267'si (% 27,6) kesici delici yaralanmalardan oluşmaktaydı. Oluş nedenlerine göre en büyük grubu ateşli silah yaralanması olan hastalar oluşturdu (Tablo 1).

Çalışmamızdaki olguların önemli bir bölümü acil servisimizden tedavi ve müdahale sonrası taburcu edildi (%62, 83). Tıbbi tedavi olan 141, basit müdahale geçiren 238, ölen 20 vaka olarak aptandı. Hastaların 236'sı hastanede yatırıldı. Yatan hastaların 117'si opere edilmiş olup, 114'ü operasyon geçirilmeden yattığı servisten taburcu edildi. Yoğun bakımda yatan 5 hasta öldü. (Tablo 2).

Hastaların 236'sı hastanede yatırıldı. En sık yatışı yapılan klinikler genel cerrahi 67 (%10,55) ve göğüs cerrahi 49 (%7,71) servisleri oldu. Yatışı olan diğer klinikler sıklık sırasına göre ortopedi 39 (%6,14), göz 34 (%5,35), beyin cerrahi 24 (%3,37), kalp damar cerrahisi 7 (%1,10), çocuk cerrahi 6 (%0,94), üroloji 3 (%0,47), kulak burun boğaz 2 (%0,31) olarak saptandı (Tablo 3).

Çalışmamızdaki olguların önemli bir bölümü acil servisimize il merkezinden gelmekteydi 360 (%56, 69). Gelen hastaların diğer geliş merkezlerine göre Akçakale 58 (%9,13), Ceylanpınar 53 (%8,34), Siverek 48 (%7,55), Suruç 40 (%6,24), Harran 21 (%3,30), Bozova 11 (%1,73), Hilvan 7 (%1,10), Birecik 1 (%0,15) olarak saptandı (Tablo 4). Olguların %3,14'ü acil serviste, %0,78'i ise yoğun bakımda olmak üzere 25 vaka öldü. Hastalardan 20'si AS'de ve diğer 3 olgu ise kafa, toraks ve büyük damar yaralanması nedeniyle acilen alındığı operasyonda kaybedilmiş olup, 2 olgu ise yoğun bakımda olmak üzere toplam mortalite oranı %3,93'dür. Bu olgulardaki organ patolojilerine baktığımızda; AS'de ölen 20 olguda en sık kafa yaralanması olduğu görüldü. Diğer organ patolojilerine bağlı ölümler tablo 5 görülmektedir.

Tartışma

Günümüzdeki en ciddi problemlerden biri olan travma, genel nüfustaki mortalite ve morbidite sebepleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, 0-40 yaş grubunda, travma

ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (8, 9). Penetran yaralanmalar, günümüzde şiddetin artmasıyla beraber artış göstermektedir. DKAY'ları ASY'larından üç kat daha sık görülmekle birlikte mortaliteleri daha azdır (10). Chapdelaine ve ark.'nın yaptığı penetran travma çalışmasında hastaların çoğunun genç ve erkek olduğunu belirtmektedir (11). 1981-2003 yılları arasında Leyland İskoçya'da kesici ve delici aletlerle olan yaralanmalarda hastaların %53,7'sinin erkek olduğunu bildirmektedir (12). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların çoğunluğu erkeklerden oluşmaktaydı. Ancak literatür bilgisinin aksine bizim çalışmamızda ateşli silah yaralanması daha fazla bulundu (13-15). Biz bunu da sosyal yapıda aşiretlerin olması ve komşumuz olan Suriye'deki iç savaş sonucu direk olarak savaş alanından hastanemize gönderilen hastalara bağladık. Mortalite oranı Akoğlu ve ark. %1 iken Ateşçelik M ve ark. mortalite oranını %1,34 olarak bildirmişlerdir (16,15). Bizim çalışmamızda mortalite oranı %3,93 olarak tespit edildi. Bunun sebebi olarak da gene savaş silahları ile yaralanmaların fazlalığına bağladık. Ateşli silah yaralanmalarında ateşli silahlar enerjisine göre hafif, orta ve yüksek enerjili olarak 3 farklı gruba ayrılmaktadır. Savaş silahlarının tümüne yakını yüksek enerjili silahlar olup dokuda bıraktıkları etki hafif enerjili silahlara göre çok daha yıkıcıdır. Bu yüksek enerjili silahlarla olan yaralanmalara ve normale göre ateşli silah yaralanmalarının kesici delici alet yaralanmasından daha çok olmasına rağmen elde ettiğimiz bu mortalite oranının kabul edilebilir olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmalara göre penetran travmaları içeren farklı iki çalışmada ise mortalite oranları sırasıyla %5,63 ve %4 olarak belirtilmiştir (17,18). Bu çalışmalarda mortalite oranları bizim çalışmamızla benzerdir. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların il içi dağılımına bakıldığında beklenildiği üzere %56 ile en çok şehir merkezinden başvuru olduğu görülmektedir. Şehir

merkezini takiben Akçakale ve Ceylanpınar ilçelerinin Suriye sınırına yakın olması nedeniyle buradan nakledilen Suriye’li mülteciler nedeniyle yüksek orana sahip olduğunu düşünüyoruz. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki olguların önemli bir bölümü acil servisimizden tedavi ve müdahale sonrası taburcu edildi (%68,8). Ateşçelik M ve ark’nın yaptığı çalışmada (kliniklere göre hasta konsültasyonları yatışı değerlendirildiğinde beyin cerrahisi, ortopedi ve plastik cerrahinin ağırlıklı olduğu görülmektedir (15). Hastanemizde plastikcerrahi anabilim dalının olmaması nedeniyle bu bölüm konsültasyonu ve yatışı yapılamadı. Ayrıca ekstremitte yaralanması literatürdeki orandan daha az olarak tespit edildi. Bunun nedeninin de ateşli silah yaralanmasının DKAY 'dan daha fazla

olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç

ASY ve DKAY ile başvuran hastalarda hastaneye ulaşanlarda acil servis basamağı en önemli basamaktır. Çalışmamızda da görüldüğü üzere hastaların büyük çoğunluğu başka bir servise ihtiyaç duymaksızın acil serviste tedavi edilip taburcu edilebilmektedir. Ayrıca özellikle çoklu klinik gerektiren hastalarda acil servis bütün servisler arasındaki köprü ve bağlantı noktasıdır. Şanlıurfa ilindeki aşiret yapısı ve Suriye'deki iç savaş çalışmamızda kendini göstermiş olup normal literatür bilgisinin tersine ASY vaka sayısının KDAY vaka sayısında daha fazla olduğu ender çalışmalardan biri olmuştur. Travma skoru ile değerlendirilmesi: 734 hastanın prospektif incelemesi. Ulusal Travma Dergisi 1998;43: 176-9.

Tablo 1: Yaş ve cinsiyete göre hastaların dağılımı

	Hasta sayısı
Yaş ortalaması (E/K)	25/32.07
Cinsiyet (E/K)	582/ 53
Ateşli silah yaralanması/Kesici delici alet yaralanması	368/267

Tablo 2: Tedavilerine göre hastaların dağılımı

Acil Servisten taburcu	399	
E/K= 375/24	İlaç tedavisi	141
	Basit müdahale	238
	Eks	20
Hastaneye yatış	236	
E/K = 207/29	Ameliyat olan hastalar	117
	Ameliyat olmadan taburcu edilen hastalar	114
	Eks	5
Toplam	635	

Tablo 3: Yatırılan servise göre hasta dağılımı

Bölümler	Hasta sayısı
Genel Cerrahi	67
Göğüs Cerrahisi	49
KBB	2
Çocuk Cerrahisi	6
Kalp Damar Cerrahisi	7
Göz Hastalıkları	34
Ortopedi	39
Uroloji	3
Beyin Cerrahisi	24

Tablo 4: Hastaların geldikleri merkezlere göre dağılımı

Hastaların geldikleri merkezler	Hasta sayısı
Şanlıurfa Merkez	360
Siverek	48
Hilvan	7
Akçakale	58
Harran	21
Birecik	1
Ceylanpınar	53
Bozova	11
Suruç	40
Toplam	635

Tablo 5: Ölen hastaların ölüm nedenlerine göre dağılımı

Kafa yaralanması	14
Servikal yaralanma	2
Torakal yaralanma	5
Pelvis-ekstremitte yaralanması	1
Abdominal yaralanma	3

Kaynaklar

- 1) Kuhajda I, Zarogoulidis K, Kougioumtzi I, Huang H, Li Q, Dryllis Get al. Penetrating trauma review. J Thorax Dis 2014; 6:461-65
- 2) Richmond TS, Cheney R, Schwab CW. The global burden of non-conflict related firearm mortality. Inj Prev 2005; 116:348-52.
- 3) İpekçi F. İlk ve Acil Yardım. In: Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (editörler). Travma 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi 2005, 123-133.
- 4) Minino AM, Heron MP, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2004. Natl Vital Stat Rep. 2006;54(19):1-49
- 5) Macpherson A, Schull M. Penetrating trauma in Ontario emergency departments: a population-based study. Can J Emerg Med. 2007; 91:16-20.
- 6) Soybir GR. Travma Epidemiyolojisi. Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R (eds). Travma, 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005:29.
- 7) Güloğlu R, Yanar H. Karın Yaralanmaları. Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R (eds). Travma, 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005:876.
- 8) Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, Lawnick MM, Keast SL, Bain LW Jr et al. The major trauma outcome study: Establishing national norms for trauma care. J Trauma 1990;3011:1356-65.
- 9) Engberg A, Teasdale TW. Traumatic brain injury in children in Denmark; a national 15 year study. Eur J Epidemiol 1998;142:165-73,
- 10) Isenhour JL, Marx M. "Advances in Abdominal Trauma". Emerg Med Clin N Am. 2007; 253:713-33.
- 11) Chapdelaine A, Samson E, Kimberley MD, Viau L. "Firearm -related injuries in Canada: issues for prevention". CMAJ. 1991;14510:1217-23.
- 12) Leyland AH. "Homicides involving knives and other sharp objects in Scotland, 1981- 2003". Journal of Public Health. 2006;282:145-7.
- 13) Pekdemir M, Cete Y, Eray O, Atilla R, Cevik AA, Topuzoglu A. Determination of the epidemiological characteristics of the trauma patients. Ulusal Travma Dergisi 2000;64:250-4.
- 14) Gül M. Epidemiological analysis of trauma cases applying to emergency department, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;119:33-6.
- 15) Ateşçelik M, Gürger M.. Acil Servise Penetran Travma ile Başvuran Hastaların İncelenmesi. Konuralp Tıp Dergisi 2014; 61:40-46. (Ateşçelikten sonraki yazarların isminide yaz)
- 16) Akoğlu H, Denizbaşı A, Ünlüer E, Güneysel Ö, Onur Ö. Marmara Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran Travma Hastalarının Demografik Özellikleri. Marmara Medical Journal 2005;183:113-22.
- 17) Köksal Ö, Özdemir F, Bulut M, Eren Ş. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran Delici Kesici Alet Yaralanmalı Olguların Analizi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2009;35(2):63-7.
- 18) İhtiyar E, Ünlüoğlu İ, Şahin A, Yılmaz S, Çağa T, Karahüseyinoğlu E. Osmangazi Ü.T.F. Acil Servis'te multitravmalı hastaların Glasgow koma skalası, travma skoru, kısaltılmış

Meme Kitlelerinde Tru-Cut Biyopsinin Yararlılığı

The Benefit of Tru-Cut Biopsy in Breast Masses

Önder Yeniçeri¹, Önder Özcan², Neşat Çullu³, Mehmet Deveer³

¹Radyoloji Bölümü, Yücelen Hastanesi, Muğla

²Genel Cerrahi Bölümü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Muğla

³Radyoloji Bölümü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Muğla

Yazışma adresi: Neşat Çullu, Radyoloji Bölümü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Muğla, Türkiye, 48000 Tel.: (+90252) 211 10 00; Fax: (+90252) 223 92 80; E-mail: nesatcullu77@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.12.2014

Kabul tarihi / Accepted: 13.01.2015

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, meme kitlelerinde ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan tru-cut biyopsinin tanısal yararlılığını araştırmaktır.

Metod: Kasım-2009 ile Mayıs-2014 tarihleri arasında hastanemiz Radyoloji Bölümünde ultrasonografik ve mamografik olarak memede kitlesel lezyon saptanan ve ultrasonografi kılavuzluğunda tru-cut biyopsisi yapılan 103 ardışık kadın olgunun kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu lezyonlarda radyolojik-patolojik tanısal uyum ve memedeki yerleşimleri değerlendirildi.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 47 idi. Lezyon büyüklüğü 5 mm ile 80 mm arasında değişmekte olup ortalama boyut 20,45 mm'ydı. Kitlelerin %52,4'ü sağ memede, %47,6'sı sol memede olup en sık üst dış kadranda (%49,5) yerleşimliyd. Üst iç kadranda %18,4, alt iç kadranda %8,7, alt dış kadranda %18,4 oranda izlenirken, lezyonların sadece %4,9'u retroareolar bölgeye yerleşimliyd. Malign ve benign lezyonların memede yerleşimleri arasında istatistiksel fark izlenmedi. Histopatolojik değerlendirmede lezyonların 53'ü (%51,4) benign ve 50'si (%48,6) maligndi. Lezyonların radyolojik sınıflaması ile patolojik tanıları arasında BIRADS 3 ve BIRADS 5'te tam uyum mevcuttu. BIRADS 4 olarak sınıflandırılan 20 olgunun 9'u benign tanı alırken 11 tanesi malign tanı aldı.

Sonuç: Ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan tru-cut biyopsileri, hızlı uygulanan ve hızlı sonuç alınan, daha güvenilir preoperatif planlamaya olanak sağlayan, yüksek güvenilirlikli bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Meme tümörleri, biyopsi, ultrasonografi

Abstract

Backgrounds: To investigate the diagnostic benefit of tru-cut biopsy made under ultrasonography guidance in breast masses.

Methods: A retrospective review was made of the records of 103 consecutive female patients who underwent tru-cut biopsy under ultrasonography guidance for a mass lesion determined in the breast mammographically and ultrasonographically in our hospital Radiology Department between November 2009 and May 2011. Radiological and pathological conformity and location in the breast were evaluated in these lesions.

Results: The mean age of the patients was 47 years. The mean size of the lesion was 20.45mm (range, 5-80mm). The mass was located in the right breast in 52.4% of cases and in the left breast in 47.6% and most frequently in the upper external quadrant (49.5%). Location was observed in the upper internal quadrant in 18.4%, in the lower internal quadrant at 8.7% and the lower external quadrant at 18.4% with only 4.9% located in the retroareolar region. No statistically significant difference was determined between malignant and benign lesions in respect of location. In the histopathological evaluation, 53 (51.4%) lesions were benign and 50 (48.6%) were malignant. There was full conformity to BIRADS 3 and BIRADS 5 between the pathological diagnoses and the radiological grading of the lesions. Of 20 cases classified as BIRADS 4, 9 were diagnosed as benign and 11 as malignant.

Conclusions: Tru-cut biopsy made under ultrasonography guidance is a highly reliable method which can be quickly applied to give rapid results, allowing preoperative planning to be made more safely.

Key Words: Breast tumors, biopsy, ultrasonography

Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve en çok ölüme neden olan kanser türüdür. Son yıllarda başarılı tarama programları ve yüksek rezolüsyonlu radyolojik görüntüleme ile meme lezyonları nispeten küçük boyutlarda saptanabilmektedir (1).

Meme lezyonlarının histopatolojik değerlendirmesinde gerek hastaya getirdiği psikolojik ve fizyolojik stress ve gerekse de maliyeti nedeni ile günümüzde eksizyonel biyopsi ilk seçenek değildir (2, 3). Klinik ve radyolojik olarak memede kuşkulu bir lezyon saptandığında histopatolojik değerlendirmede ilk seçenek iğne biyopsileridir. Kolay uygulaması, ucuz ve hızlı sonuç veren yöntem olması avantajlarıdır. Fakat İİAB nin bazı limitasyonları vardır. Birincisi invaziv kanseri, karsinoma in situ'dan güvenilir şekilde ayırtma yetersizliğidir. Diğerleri ise yetersiz örnekleme ve tartışmalı rapor oranlarının yüksek olması tekrarlayıcı girişimlere ve cerrahi eksizyona neden olmasıdır (1, 4).

Tru-cut biyopsi (TCB), yüksek doğruluk oranları ve tartışmalı raporların düşük olması nedeni ile zamanla İİAB'nin yerini almıştır. 2002 yılında yapılan geniş seriye sahip bir çalışma da TCB'nin

sensitivitesi %97, spesifitesi %99 olarak bulunmuştur (5). Üstelik malignite tespit edildiğinde kanseri kategorize etmek daha kolaydır ve reseptör çalışmaları da kolaylıkla yapılmaktadır. Bu durum daha iyi bir preoperatif tedavi planlamasına olanak sağlar (5). BIRADS 3 meme lezyonlarına yaklaşımda tam bir fikir birliği yoktur. Birçok çalışmada BIRADS 3 lezyonların düşük malignite riski (<%2) taşınması nedeni ile sadece kısa aralıklar ile takibin yeterli olacağı bildirilmiştir (6-8). Fakat bazıları daha agresif davranıp görüntüleme eşliğinde biyopsi ve kesin tanı önermektedir (10, 11).

Bu çalışmanın amacı, meme kitlelerinde ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan tru-cut biyopsinin tanısal yararlılığını araştırmaktır.

Materyal Metod

Çalışma Populasyonu

Bu çalışmada Kasım-2009 ile Mayıs-2014 tarihleri arasında hastanemiz Radyoloji bölümünde klinik ve radyolojik olarak memede lezyon saptanan ve US kılavuzluğunda TCB yapılan 103 ardışık kadın olgunun kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya BIRADS 3, BIRADS 4 ve BIRADS 5 meme lezyonu tespit edilen ve tru-cut biyopsi yapılan olgular dahil edildi. Daha önce ince iğne biyopsisi yapılan ve patolojik açıdan yetersiz veya kuşkulu

sonuç rapor edilen olgular da çalışmaya dahil edilmedi. Biyopsi yapılan ve patolojik kayıtlarına ulaşılamayan olgular BIRADS kategorilerine bakılmaksızın çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Radyolojik Değerlendirme

Lezyonlar radyolojik olarak breast imaging reporting and data system (BI-RADS) kullanılarak radyolojik olarak BIRADS 3, BIRADS 4 ve BIRADS 5 olarak kategorize edildi. Tüm olgular yaşa göre 40 yaş altı (grup 1), 40-50 yaş (grup 2) ve 50 yaş üstü (grup 3) olarak gruplandı. Lezyonlar 2 cm altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldı. Lezyonun bulunduğu taraf sağ ve sol olarak, memedeki yerleşimi ise; üst dış kadran, üst iç kadran, alt iç kadran, alt dış kadran ve retroareolar bölge olarak gruplandı.

Tru-cut Biyopsi İşlemi

Biyopsiden önce tüm olgulara işlemin nasıl yapılacağı anlatıldı ve "bilgilendirilmiş olur" alındı. İşlem öncesinde profilaktik antibiyoterapi uygulanmadı. Biyopsilerde 5-10 Mhz lineer US problemleri kullanıldı. Biyopsi işlemi Bard Magnum marka (Tempe, USA) otomatik sistem ve buna uyumlu 16 G kalibrasyonda 15 cm ve 20 cm kesici iğneler kullanılarak yapıldı. Hastalara lezyonun yerleşimine göre uygun pozisyon verildikten sonra işlem bölgesi genişçe antiseptik solüsyon ile (Betadin) temizlendi ve dental iğne ile 1 ml %0.5'lik marcain ile lokal anestezi yapıldı. Cilde sivri uçlu bistüri ile iğnenin girebileceği kadar (2-3 mm) insizyon yapıldı ve iğne transducer uzun aksı boyunca real-time takip edilerek kitle kenarına dek ilerletildi. Ateşleme sırasında göğüs duvarına istenmeyen bir girişe engel olmak için iğne mümkün olduğunda göğüs duvarına paralel konumlandırıldı. İğne ucu lezyonun tam kenarında lezyona temas ederken ateşleme yapıldı. Her lezyondan en az iki adet, lezyon boyut

ve yerleşimine göre 15 mm veya 22 mm uzunlukta örnekler alındı. İşlem bitince işlem bölgesine yaklaşık 10 dakika kompresyon uygulandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS version 18.0 (SPSS, Chicago, IL) ile yapıldı. Veriler mean \pm standart sapma olarak belirtildi. Radyolojik ve patolojik sonuçları karşılaştırmak için ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Trucut biopsinin tanı koymadaki sensitivitesi ve spesifitesi belirlendi. Ultrasonografinin lezyonların benign malign ayrımını yapmadaki sensitivitesi ve spesifitesi belirlendi. İstatistiksel önem olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşı 47 (20-89) idi. Lezyon büyüklüğü 5 mm ile 80 mm arasında değişmekte olup ortalama boyut 20.45 mm idi. Tüm lezyonların %57'si 2 cm'den küçük ve %43'ü 2 cm'den büyüktü. Lezyonların %52.4'ü sağda, %47.6'sı soldaydı. Kitlelerin en sık yerleşim yeri meme üst dış kadranydı (%49.5). Diğer lokalizasyonlar sırasıyla üst iç kadran %18.4, alt iç kadran %8.7, alt dış kadran %18.4 ve retroareolar bölge %4.9 oranındaydı. Malign ve benign lezyonların memede yerleşimleri arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p > 0.643$).

Radyolojik değerlendirmede lezyonların 44 tanesi (%42) BIRADS III, 20 tanesi (%19) BIRADS IV ve 39 tanesi (%39) BIRADS V olarak sınıflandırıldı. Patolojik inceleme sonrasında ise lezyonların 53 tanesi (%51.4) benign, 50 tanesi (%48.6) malign bulundu. Benign lezyonların %41'i fibroadenoma, %28'i mikrokistik değişikliklerdi. Geriye kalan %31 olguda diğer patolojiler mevcuttu. Trucut biopsinin tanı koymadaki sensitivitesi %100 ve spesifitesi %100 olarak bulundu. Bu olgulara ek cerrahi işlem yapılmadı ve takibe alındı. Bu olguların takip süresi 6-56 ay arasında değişmekteydi (ortalama

31.34 ay). Malign olguların ise tümü invaziv duktal karsinomaydı. Bunlara definitif cerrahi ve ek tedaviler uygulandı. Radyolojik değerlendirme ile patolojik sonuçlar arasında yüksek derecede uyum mevcuttu. Radyolojik olarak 44 olguya BIRADS 3 tanısı konmuştu ve bunların hepsinin patolojisi benigni. BIRADS 3 lezyonlar için ultrasonografinin sensitivitesi %100, spesifitesi %100 olarak değerlendirildi. BIRADS 4 olarak sınıflandırılan 20 olgunun 10'u benign tanı alırken 10 tanesi malign tanı aldı. Radyolojik olarak BIRADS 5 olarak yorumlanan 39 olgunun tümü de malign tanı aldı (Tablo 1). BIRADS 5 lezyonlar için ultrasonografinin sensitivitesi %100, spesifitesi %100 olarak değerlendirildi.

Yaş grupları ile radyolojik BIRADS arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. BIRADS 3 lezyonlar düşük yaş gruplarında sık iken ve BIRADS 5 lezyonlar ileri yaş gruplarında sıklı. Benzer ilişki yaş grubu ile malign tanı arasında da mevcuttu (Tablo 2).

Tartışma

TCB meme lezyonlarını araştırmada günümüzde en yaygın kullanılan yöntemdir. Uygun alınan örneklerde patolojik değerlendirme yüksek doğrulukla yapılabilir. Bu yöntem preoperatif en uygun tedavi planlamasına olanak sağlamaktadır. Malignite tespit edildiğinde kanseri tiplendirmek daha kolaydır ve reseptör çalışmaları da kolaylıkla yapılır (6)

Tanısal olmayan TCB oranları tecrübeli ellerde %1 civarında veya daha azdır (6) Bizim çalışmamızda tanısal yetersiz olgu mevcut değildi. Bu nedenle tanı amaçlı tekrar biyopsi veya cerrahi eksizyon yapılmadı. Patoloji sonucu benign gelen olgulara ek cerrahi işlem yapılmadı ve bu olguların hepsi takibe alındı. Takipte bu olguların lezyonlarında malignite gelişmedi. Bir olguda takipte lezyon boyutunda büyüme saptanması nedeni ile 1. yılda yeniden biyopsi

yapıldı. Bunun sonucu da benign geldi.

Literatürde trucut biopsinin sensitivitesini %88-98, spesifitesini %94-100 ve doğruluğunu %93-99 arasında bildirilmektedir (12-14) Çalışmamızda radyolojik BIRADS kategorileri ile patolojik sonuçlar arasında tam bir uyum izlendi. Trucut biopsinin tanı koymadaki sensitivitesi %100 ve spesifitesi %100 olarak bulundu. Radyolojik olarak 44 olgu BIRADS 3 tanısı almıştı ve bunların hepsinin patolojisi benigni. BIRADS 3 lezyonlar için ultrasonografinin sensitivitesi %100, spesifitesi %100 olarak değerlendirildi. BIRADS 5 olarak yorumlanan 39 olgunun tümü de malign tanı aldı. BIRADS 5 lezyonlar için ultrasonografinin sensitivitesi %100, spesifitesi %100 olarak değerlendirildi. Bizim çalışmamızda radyolojik kategoriler ile TCB sonuçları arasındaki yüksek uyum mevcuttu.

Çalışmadaki bir diğer bulguda benign lezyonların 40 yaş altı grupta ve malign lezyonlarında 50 yaş üzeri grupta sık izlenmesiydi. Bu popülasyonda meme kanseri görülme sıklığı ile uyumludur. Meme kanseri genellikle yaşla sıklığı artan kanserlerdendir. Bu nedenle 40 yaşından küçük, risk faktörü taşımayan ve BIRADS 3 olarak kategorize edilen olgulara herhangi bir girişim yapılmadan takip önerilmektedir (15). Bu çalışmadaki BIRADS 3 olgulara TCB birkaç nedenle yapılmıştır. En önemli nedenleri, ailede meme kanseri öyküsü olması ve hastaya ait anksieteydi.

TCB'ye bağlı enfeksiyon, hematoma ve anevrizma gibi komplikasyonlar olabilir (16) Çalışmaya alınan olgularımızın hiçbirinde bu komplikasyonlar izlenmedi. Girişim öncesi profilaksi yapılmamasına karşın lokal hijyenik önlemlere uyulmasında bunun etkili olduğunu düşünmekteyiz. İşlem sırasında lezyon çevresinin US ve RDG ile değerlendirilerek büyük damarlardan kaçınılması ve işlem sonrasında

nispeten uzun süreli (10 dakika) kompresyonun hematoma gelişiminin önlenmesinde etkili olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Hasta sayısının nispeten az olması, retrospektif dizayn, ince iğne aspirasyon biopsisi ile karşılaştırmanın yapılmaması ve hastalara MRG

uygulanmaması gibileri başlıcalarıdır.

Ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan tru-cut biyopsileri, hızlı uygulanan ve hızlı sonuç alınan, daha güvenilir preoperatif planlamaya olanak sağlayan, yüksek güvenilirlikli bir tanı yöntemidir.

Tablo 1: Radyolojik BIRADS kategorileri ile patolojik sonuçların karşılaştırılması

Radyolojik BIRADS kategorisi				
Patolojik Sonuç	BIRADS 3	BIRADS 4	BIRADS 5	Toplam
Benign	44 (%81.5)	10 (%18.5)	0	54 (%100)
Malign	0	10 (%20.4)	39 (%79.6)	39 (%100)
Toplam	44 (%42)	20 (%19)	39 (%39)	103 (%100)

Tablo 2: Patolojik tanının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları				
Patolojik Sonuç	40 yaş altı	40-50 yaş	50 yaş üstü	Toplam
Benign	25 (%46.3)	16 (%29.6)	13 (%24.1)	54 (%100)
Malign	8 (%16.3)	13 (%26.5)	28 (%57.2)	49 (%100)
Toplam	33 (%32)	29 (%28.2)	41 (%39.8)	103 (%100)

Kaynaklar

- Menezes GL, Knuttel FM, Stehouwer BL, Pijnappel RM, van den Bosch MA. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J Clin Oncol* 2014;5(2):61-70.
- Smalenburg VVB, Nederend J, Voogd AC, Coebergh JW, van Beek M, Jansen FH, Louwman WJ, Duijm LE. Trends in breast biopsies for abnormalities detected at screening mammography: a population-based study in the Netherlands. *British Journal of Cancer* 2013;109(1):242-48.
- Hatmaker AR, Donahue RMJ, Tarpley JL, Pearson AS. Cost-effective use of breast biopsy techniques in a veterans health care system. *The American Journal of Surgery* 2006;192(5):37-41.
- Hukkinen K, Kivisaari L, Heikkilä PS, Von Smitten K, Leidenius M. Unsuccessful preoperative biopsies, fine needle aspiration cytology or core needle biopsy, lead to increased costs in the diagnostic workup in breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47(6):1037-45.
- Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, Koot VC, Borel Rinkes I, Mali WP, van Vroonhoven TJ.

- Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2000;82(5):1017-21.
- Radhakrishna S, Gayathri A, Chegu D. Needle core biopsy for breast lesions: An audit of 467 needle core biopsies. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013;34(4):252-56.
- Varas X, Leborgne F, Leborgne JH. Nonpalpable, probably benign lesions: role of follow-up mammography. *Radiology* 1992;184(2):409-14.
- Sickles EA. Nonpalpable, circumscribed, noncalcified solid breast masses: likelihood of malignancy based on lesion size and age of patient. *Radiology* 1994;192(2):439-42.
- Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196(1):123-34.
- Costantini M, Belli P, Lombardi R, Franceschini G, Mule A, Bonomo L. Characterization of solid breast masses: use of the sonographic imaging reporting and data system lexicon. *J Ultrasound Med* 2006;25(5):649-

59.

- Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *Am J Roentgenol* 2005;184(4):1260-65.
- Brunner AH, Sagmeister T, Kremer J, Riss P, Brustmann H. The accuracy of frozen section analysis in ultrasound-guided core needle biopsy of breast lesions. *BMC Cancer* 2009;24(9):341.
- Homesh NA, Issa MA, El-Sofiani HA. The diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology versus core needle biopsy for palpable breast lump(s). *Saudi Med J* 2005;26(1):42-46.
- Gukas ID, Nwana EJ, Ihezue CH, Momoh JT, Obekpa PO. Tru-cut biopsy of palpable breast lesions: a practical option for pre-operative diagnosis in developing countries. *Cent Afr J Med* 2000;46(5):127-30.
- Jung HK, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. Benign core biopsy of probably benign breast lesions 2 cm or larger: Correlation with excisional biopsy and long-term follow-up. *Ultrasonography* 2014;33(3):200-05

Normal Gebe Populasyonda İntrakardiyak Ekojenik Foküs Sıklığı ve Anomaliler ile İlişkisi

The Relationship between the Frequency of Intracardiac Echogenic Focus and Anomalies in Normal Pregnancies

Önder Yeniçeri¹, Neşat Çullu², Mehmet Deveer², Burcu Kasap³, Emine Neşe Yeniçeri⁴

¹Radyoloji Bölümü, Yücelen Hastanesi, Muğla

²Radyoloji Bölümü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Muğla

³Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Muğla

⁴Aile Hekimliği Bölümü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Muğla

Yazışma adresi: Neşat Çullu, Radyoloji Bölümü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Muğla, Türkiye, 48000 Tel.: (+90252) 211 10 00; Fax: (+90252) 223 92 80; E-mail: nesatcullu77@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.12.2014

Kabul tarihi / Accepted: 13.01.2015

Öz

Amaç: Hastanemizde takip edilen olgularda fetal intrakardiyak ekojenik foküs sıklığını belirlemek ve olası anomaliler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Metod: Ocak-2010 ile Ocak-2014 tarihleri arasında hastanemizde takip edilen ve anomali taraması için radyoloji bölümüne refere edilen 1542 gebenin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tüm olgulara 20. haftada ayrıntılı fetal değerlendirmesi yapılmıştır. Ultrasonografik incelemede İKEF tespit edilen olgularda, ekojenik foküsün yerleşim yeri ve boyutu, kardiyak ek anomaliler kaydedilmiştir. Trizomi 21'in potansiyel ekstrakardiyak bulguları açısından kranium, ekstremiteler, böbrek ve barsaklar dikkatlice değerlendirilmiştir. İntrakardiyak ekojenik foküs saptanan fetüslerin doğum sonu değerlendirmeleri bir çocuk hekimi tarafından yapılmıştır.

Bulgular: 1542 olgunun 38 tanesinde İKEF tespit edildi. İKEF görülme sıklığını %2.46 olarak hesaplandı. Ortalama gebe yaşı 28,21 (22-35) idi. Olguların 36 tanesinde İKEF sol ventrikül içerisinde ve ikisinde sağ ventrikül içerisinde gözlemlendi. Bir olguda sol ventrikül içerisinde iki adet İKEF mevcuttu. İKEF boyutu 2-3.9 mm arasında değişiyordu ortalama boyut 2.45 mm idi. 38 olgunun 24 tanesinde İKEF birinci gebelikte (%63), 12 tanesinde ikinci gebelikte (%31) ve 2 tanesinde (6) ise üçüncü gebelikte görülmüştü. İKEF'li 38 olgunun ikisi IVF gebelik olup bunlardan birisi ikiz diğeri ise üçüz gebelikti. İki eşinde ve üçüzdeki diğeri iki fetüste İKEF izlenmedi. İKEF saptanan fetüslerden sadece birisinde sol koroid pleksusta 8x6 mm'lik basit kist saptandı ve bu kist takiplerde kayboldu. İKEF'li olguların doğum sonu, neonatal dönem ve 2. ayda yapılan fizik muayenelerinde anomali düşündürücü patoloji saptanmadı.

Sonuç: İKEF çoğu kez önemli bir problemin parçası olarak speküle edilmekte ve özellikle gebelere anksiyete getirmektedir. Fakat çalışmamızda İKEF-Trizomi birlikteliğine ait kanıt bulamadık. Özellikle 35 yaş altı, üçlü tarama testleri negatif ve ultrasonografik olarak ek anomali izlenmeyen gebelerde izole ekojenik kardiyak foküslerde amniosentez gerekli olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, trizomi, ultrasonografi

Abstract

Backgrounds: To determine the frequency of intracardiac echogenic focus (ICEF) in a normal pregnant population and to investigate the relationship with anomalies.

Methods: A retrospective examination was made of 1542 pregnancy records where the patients were monitored at our hospital and referred to the Radiology Department for an anomaly scan between January 2010 and January 2014. A detailed fetal evaluation was made at 20 weeks for all patients. In patients determined with ICEF on ultrasonographic examination, a record was made of the echogenic focus location and size and additional cardiac anomalies. In respect of potential extracardiac findings of trisomy 21, the cranium, extremities, kidneys and intestines were carefully evaluated. Postnatal evaluations were made of fetuses determined with ICEF.

Results: Of 1542 cases, ICEF was determined in 38 (2.46%). The mean age of the pregnant patients was 28.21 years (range, 22-35 years). ICEF was observed in the left ventricle in 36 cases and the right ventricle in 2 cases. In 1 case, there were 2 ICEF in left ventricle. The mean size of the ICEF was 2.45mm (range, 2 – 3.9mm). Of the 38 cases, the ICEF was observed in the first pregnancy in 24 cases (63%), the second pregnancy in 12 (31%) and the third pregnancy in 2 (6%). Of the 38 cases with ICEF, 2 were IVF pregnancies; one delivered twins and the other, triplets. ICEF was not observed in the other twin or in the other two of the triplets. In only 1 of the fetuses determined with ICEF, a simple cyst of 8x6mm was determined in the left choroid plexus, which spontaneously disappeared during follow-up. No pathologies which could be considered anomalies were determined in the physical examinations made of the ICEF cases at birth, in the neonatal period and in the 2nd month.

Conclusions: Even though ICEF is considered as an indicator of trisomy anomalies, it may be seen in pregnant patients aged below 35 years, with negative triple scan tests and no additional anomalies observed ultrasonographically.

Key Words: Pregnancy, trisomy, ultrasonography

Giriş

Intrakardiyak ekojenik foküs (İKEF) sonografik bir terim olup kalp boşlukları içerisinde genellikle milimetrik parlak alanları tanımlama için kullanılır. Papiller kaslar ve korda tendinialarda fibrozis ve kalsifikasyonu temsil eden bu foküslerin myokardiyal disfonksiyon ya da kardiyak yapısal anomaliler ile ilişkisi yoktur (1, 2).

İKEF başlangıçta benign bir durum olarak rapor edilmiştir. 1990 yıllarda trizomi 21 başta olmak üzere bazı anomaliler ile ilişkili olduğuna dair raporlar bildirilmiştir (3, 4). Sonraki dönemlerde İKEF ve trizomi 21 arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (5, 6).

2003 yılında yapılan bir metaanalizde, İKEF'in normal fetüslerde %4-7, trizomi 21 olgularında ise %15-30 gözlemlendiği bildirilmiştir (7). Yeni kanıtlar başlangıçta yapılan çalışmalarda, ultrasonografik taramaya yönlendirilen olguların zaten yüksek riskli popülasyon olması ve artmış trizomi 21 riski taşıması İKEF'in bu grupta sık görülmesinin nedeni olabileceğini düşündürmektedir (1).

Bu çalışmadaki amacımız, Muğla bölgesinde takip edilen gebelerde İKEF sıklığını belirlemek ve İKEF'in anomaliler ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Method

Ocak-2010 ile Ocak-2014 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde

takip edilen ve anomali taraması için Radyoloji Bölümüne refere edilen 1542 gebenin kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya, tüm gebelik takiplerini ve doğumlarını hastanemizde yapan gebeler dahil edilmiştir. Her hangi bir nedenle bölgeden göç eden, takipsiz gebeler ve bölge içi göç ile gelen gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. 20. hafta incelemesi için hastanemize yönlendirilen gebeler, bu olguların bazıları mevcut İKEF nedeni ile anomali taraması için yönlendirildiğinden ve İKEF görülme sıklığında yalancı bir artışa neden olacağından çalışma dışı bırakılmıştır.

Ultrasonografik incelemeler, Radyoloji Bölümünde fetal ultrasonografi konusunda 10 yıllık deneyimi olan bir radyolog tarafından Medison Sonoage 8000 Live marka ultrasonografi cihazı ile 3.5-7 Mhz konveks prob kullanılarak yapılmıştır. Ultrasonografik incelemede İKEF tespit edilen olgularda, ekojenik foküsün yerleşim yeri ve boyutu, kardiyak ek anomaliler kaydedilmiştir. Trizomi 21'in potansiyel ekstrakardiyak bulguları açısından kranium, ekstremiteler, böbrek ve barsaklar dikkatlice değerlendirilmiştir

İKEF'li fetüslerin doğum sonrası muayeneleri bir çocuk hekimi tarafından yapılmış ve ek anomaliler kaydedilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan 1542 gebenin ortalama yaşı 29,13 yıldır (19-45 yıl). Ultrasonografi yapıldığı dönemde ortalama gestasyonel yaş 20 hafta 4 gündü (17-26 hafta). İncelenen olguların %54'nün ilk gebeliği, %31'nin ikinci gebeliği ve %10'nun 3. gebeliği ve %6'sının 4. gebeliği idi.

1542 olgunun 38 tanesinde İKEF tespit edildi. İKEF görülme sıklığını %2.46 olarak hesaplandı. İKEF'li gebelerin ortalama yaşı 28,21 yıldır (22-35 yıl). 34 olgu 35 yaş altında ve 4 olgu 35 yaşın üzerindeydi. 40 yaş üstü İKEF'li olgu yoktu.

Olguların 36 tanesinde İKEF sol ventrikül içerisinde ve ikisinde sağ ventrikül içerisinde gözlemlendi. Bir olguda sol ventrikül içerisinde iki adet İKEF mevcuttu. İKEF boyutu 2-3.9 mm arasında değişmekte olup ortalama boyut 2.45 mm' idi. 38 olgunun 24 tanesinde İKEF birinci gebelikte (%63), 12 tanesinde ikinci gebelikte (%31) ve 2 tanesinde (6) ise üçüncü gebelikte görülmüştü. İKEF'li 38 olgunun ikisi IVF gebelik olup bunlardan birisi ikiz diğeri ise üçüz gebelikti. İkiz eşinde ve üçüzdeki diğeri iki fetüste İKEF izlenmedi. İKEF saptanan fetüslerden sadece birisinde sol koroid pleksusta 8x6 mm'lik basit kist saptandı ve bu kist takiplerde kayboldu. Diğer olgularda taramada ek sorun izlenmedi.

İKEF'li olguların doğum sonu, neonatal dönem ve 2. ayda yapılan fizik muayenelerinde anomali düşündürülecek patoloji saptanmadı.

Tartışma

Çalışmamızda İKEF sıklığını %2.46 olarak bulduk. Bu genel olarak bildirilen oranlara göre alt sınıra yakın bir orandır. Literatürde %0.13 ile %20 arasında insidans bildiren yayınlar bulunmaktadır (5, 6, 8-11). Çalışmamızda elde edilen görece olarak düşük değerlere birkaç faktör etki etmiş olabilir. Birincisi; mevcut İKEF nedeni ile sadece bir kez incelemeye gönderilen dış merkez olguları çalışmaya alınmamıştır. İkincisi; hastanemizde serum marker çalışmaları ve ultrasonografik incelemelerin yaygın kullanımı ile anomali tespit edilip tahliyesi yapılan olguların bu döneme ulaşmaması olabilir. Üçüncüsü; yüksek insidans bildiren çalışmalardaki aşırı tanı olabilir. Bu tip çalışmalardaki yüksek risk taramanın 2. trimesterin erken döneminde yapılması, yüksek frekanslı transducer kullanılması veya nispeten küçük popülasyonlu gruplara bağlı olabileceği düşünülmüştür. Achiron ve ark, erken dönemde transvaginal inceleme ile tespit ettikleri ekojenik foküsleri 2. trimester geç dönemlerinde transabdominal yoldan değerlendirmişlerdir. İkinci incelemede ilk tespit ettiklerinin sadece %60'nı

gözlemleyebilmişlerdir (6). Biz ise bu tür yanlışlıklardan uzaklaşmak amacıyla ile değerlendirmelerimizi ortalama 20. gebelik haftasında yapmaktayız. Bu yüzden bizim bulduğumuz değerlerin gerçeğe daha yakın olduğunu düşünüyoruz.

Önceki çalışmalarda, genel popülasyonda İKEF ilk gebelikte daha fazla gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ilk trimesterde İKEF daha sık görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda, İKEF'li 38 olgunun ikisi in vitro fertilizasyon gebelik olup bunlardan birisi ikiz diğeri ise üçüz gebelikti. İkiz eşinde ve üçüzdeki diğeri iki fetüste İKEF izlenmedi.

62111 gebenin takip edildiği karışık risk grubu ve popülasyonun bulunduğu bir çalışmada 2223 fetüste İKEF tespit edilmiştir (%3.6). Bu 2223 olgunun 34 tanesi trizomi 21 izlenmiştir. Mixed

riskli bu grupta İKEF'li olgularda trizomi 21 insidansı %1.53 hesaplamıştır (1). Bizim çalışmamızda, İKEF tespit edilen çocukların hiçbirinde trizomi 21 izlenmedi. İKEF saptanan fetüslerden sadece birisinde sol koroid pleksusta 8x6 mm'lik basit kist saptandı ve bu kist takiplerde kayboldu.

Yapılan çalışmalarda, intrakardiyak ekojenik foküslerin en sık yerleşim yeri sol ventrikül olarak bulunmuştur (12). Bizim sonuçlarımızda literatür ile uyumludur. Olguların 36 tanesinde İKEF, sol ventrikül içerisinde ve ikisinde sağ ventrikül içerisinde gözlemlendi. Bir olguda sol ventrikül içerisinde iki adet İKEF mevcuttu.

İKEF, trizomi anomalilerinin bir habercisi olarak düşünülse de 35 yaş altı, üçlü tarama testleri negatif ve ultrasonografik olarak ek anomali izlenmeyen normal gebeliklerde de görülebilmektedir.

Kaynaklar

1. Shanks AL, Odibo AO, Gray DL. Echogenic intracardiac foci: Associated with increased risk for fetal trisomy 21 or not? *J Ultrasound Med* 2009;28(12):1639-43.
2. Tennstedt C, Chaoui R, Vogel M, Göldner B, Dietel M. Pathologic correlation of sonographic echogenic foci in the fetal heart. *Prenat Diagn* 2000;20(4):287-92.
3. Anderson N, Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(4):354-58.
4. Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristics of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992;23(10):1130-40.
5. Levy DW, Mintz MC. The left ventricular echogenic focus: a normal finding. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150(1):85-6.
6. Achiron R, Lipitz S, Gabbay U, Yagel S. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal heart echogenic foci: no correlation with Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;89(6):945-48.
7. Sotiridis A, Makrydimas G, Ioannidis JP. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. *Obs Gynecol* 2003;101(5):1009-16.
8. Bromley B, Lieberman E, Shipp T, Richardson M, Benacerraf B. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med* 1998;17(2):127-31.
9. Simpson JM, Cook A, Sharland G. The significance of echogenic foci in the fetal heart: a prospective study of 228 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8(4):225-8.
10. Schechter AG, Fakhry J, Shapiro LR, Gewitz MH. In utero thickening of the chordae tendinae cause of intracardiac echogenic foci. *J Ultrasound Med* 1987;6(12):691-5.
11. Bronshtein M, Jakobi P, Ofir C. Multiple fetal intracardiac echogenic foci: not always a benign sonographic finding. *Prenat Diagnosis* 1996;16(2):131-5.
12. Lim L, Aptekar L, Bombard A, Juliard K, Meenakshi B, Weiner Z. Ethnicity and Other Factors that May Affect the Prevalence of Echogenic Intracardiac Foci in the Fetus. *J Clin Ultrasound* 2006; 34(7):327-9.

Akut femur cisim kırıklarında traksiyon masası kullanmadan elle traksiyon yapılarak mini-açık intramedüller çivileme

Mini-open intramedullar nailing of acute femoral shaft fractures using manual traction without a fracture table

Cemil ERTÜRK¹, Mehmet Akif ALTAY¹, Metin YAPTI¹, Ali LEVENT¹, Baki Volkan ÇETİN¹, Nuray ALTAY², Kemal YÜCE¹

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Cemil ERTÜRK, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenişehir Kampüsü Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 63300, ŞANLIURFA, Tel: 0 532 2130920 e-mail: erturkc@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 08.12.2014

Kabul tarihi / Accepted: 12.12.2014

Öz

Amaç: Femur cisim kırıkları en sık karşılaşılan kırıklardan biridir. Femur cisim kırıklarında oymalı teknikte yapılan intramedüller (İM) çivileme klinik başarısı yüksek bir yöntemdir. Buna karşın bazı koşullarda, mini açık redüksiyon yöntemi iyi bir seçenek olabilir. Bu çalışmanın amacı, femur cisim kırıklarında mini açık İM çivileme yönteminin etkinliği, kolaylığı ve sonuçlarını değerlendirip; daha önceki yapılan çalışmalarla karşılaştırmaktır.

Materyal ve metod: 18 olgunun (15 erkek, 3 kadın, ortalama yaşı 30.8±14.1 yıl), 18 femur cisim kırığına mini-açık yöntemle İM çivileme yapıldı. 13 kırık sağ taraf, beş kırık ise sol taraftaydı. Kırıkların kaynama zamanı, radyolojik ve işlevsel sonuçları Klemm Borrner ölçütlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama izlem süresi 33.6±12.9 aydı. Kırıklar ortalama 21.9±3.5 haftada kaynadı. Kaynama gecikmesi iki (%11) olguda görüldü. Hiçbir olguda nörovasküler komplikasyon, infeksiyon, ve yanlış kaynama saptanmadı. Fonksiyonel olarak 15 olguda (%83) çok iyi, 3 olguda (%17) iyi sonuç elde edildi.

Sonuç: Femur cisim kırıklarında, mini açık teknik ile İM çivileme uygulaması literatür eşliğinde kapalı teknikte karşılaştırıldığında; kaynama zamanları arasında fark olmadığı, mini- açık redüksiyonun komplikasyon oranı ve morbiditeyi artırmadığı saptandı. Bu nedenle, mini açık yöntemle kilitli İM çivileme akut femur cisim kırıklarının cerrahi tedavisinde, kapalı redüksiyonla tedavinin uygun olmadığı koşullarda bir seçenek olabilir.

Anahtar kelimeler: Femoral kırıklar, Kırık sabitlemesi, intramedüller çivileme.

Abstract

Background: Fractures of the femoral shaft are one of the most common fractures. Reamed intramedullary (IM) nailing is a successful technique in the treatment of femoral shaft fractures. However, in certain situations, a mini-open reduction technique may be alternative and advantageous. The aim of the study is to evaluate the efficacy, convenience and outcomes of mini-open IM nailing for femur shaft fracture and to compare with the previously published reports.

Material and methods: We have treated 18 patients (15 males, 3 females; mean age 30.8±14.1 years) who had 18 femur shaft fractures by using mini-open IM nailing. Thirteen fractures were right leg and five were left leg. We followed up the patients for mean 33.6±12.9 months. We evaluated the union time of fractures,

radiological and functional results according to Klemm Borrner criteria.

Results: Mean follow-up periods of 33.6 ± 12.9 months. The fractures healed in mean 21.9 ± 3.5 weeks. Delayed union was seen in two (11%) patients. None of the patients had any complication like neurovascular damage, infection and malunion. Functionally, 15 patients (83%) have excellent and three patients (17%) have good results.

Conclusions: We noticed that there is no discrimination for union time in femur fractures which treated by intramedullary nailing with mini open or closed technique. The mini open technique was not increase complication rate and morbidity. Therefore, in cases where closed reduction is not possible mini open locked intramedullary nailing could be preferred in treatment of femur shaft fractures as an alternative of closed technique.

Key words: Femoral Fractures Fracture Fixation, Intramedullary nailing.

Giriş

Femur vücudun en güçlü, en geniş ve en uzun kemiğidir. Femur shaft kırıkları, genç hasta grubunda yüksek enerjili travmalar sonucu sık karşılaşılan yaralanmalardır. Günümüzde kapalı intramedüller (İM) oymalı çivileme erişkin femur shaft kırıklarında altın standart olarak kabul edilmektedir. Kapalı İM çivileme küçük insizyon, küçük disseksiyon, mükemmel kırık iyileşmesi ve hastanın hızla günlük işlevlerine dönmesinden dolayı altın standart olarak kabul edilmektedir (1-4). Etkin bir yöntem olan kapalı femur İM çivilemede %85 ile %100 arasında kaynama oranlarında kaynama oranları bildirilmiştir (5).

Femur cisim kırıklarında kapalı ve İM oymalı çivileme uygulanması her zaman mümkün olamaz. Kimi zaman ameliyat sırasındaki koşullardan doğmakla birlikte (traksiyon masasının ya da skopi cihazının sağlanamaması gibi); çoğu zamanda hastanın ameliyat sırasındaki durumu, kırığın tipi ve eşlik eden yaralanmaya bağlı (aşırı şişmanlık, yüzen diz, asetabulum kırığı veya spinal yaralanma gibi) tedavi seçenekleri değişmektedir (6). Bu nedenle akut femur cisim kırıklarında İM çivileme dışında diğer cerrahi seçeneklerin göz önüne alınması gerektiği gibi, İM çivileme yöntemlerinde de bir takım

seçenekler (antegrad-retrograde, oymalı-oymasız ve açık- kapalı gibi) kullanılabilir. Femur İM çivi uygulaması bazı zaman açık yöntem ile de kullanılmaktadır. Kapalı İM çivileme biyolojik tespit için ideal bir ortam sağlamakta olup; kırık çevresindeki yumuşak dokuların korunması ve kırık hematomunun boşaltılmaması ve kırık için gerekli damarsal yapıların zedelenmemesi gibi kırık iyileşmesini olumlu etkileyen faktörleri bulundurmaktadır (7). Buna karşın kırık redüksiyonu için traksiyon masasının gerekliliği, sürekli traksiyon uygulanması ve fazla radyasyona maruz kalma gibi birçok olumsuz yönü vardır (3,8,9). Bundan başka şişman ve çoklu travmalı hastalarda da kullanımı oldukça zordur. Kapalı redüksiyonu ışın geçiren masada eksternal distraktör yardımıyla yapma veya elle traksiyon yaparak uygulama ise teknik olarak çok zor ve uzun bir öğrenme eğrisi gerektirmektedir (10,11). Kapalı redüksiyonda daha kısa kaynama süresi ve daha az sayıda kaynamama elde edilmesine karşın daha fazla yanlış kaynama ve rotasyonel deformatelerle karşılaşmıştır (9,12). Geleneksel açık redüksiyonun ise kolay uygulanması, kısa ameliyat süresi ve iyi bir kırık redüksiyonu sağlamasına karşın; yüksek enfeksiyon oranı, yüksek gecikmiş kaynama ya da kaynamama ve kötü kozmetik sonuçlar gibi olumsuzlukları vardır (13).

Bu nedenle son yıllarda, kısa ameliyat süresi, kolay kırık redüksiyonu ve kısa öğrenme kolaylığı yönünden mini açık oymalı İM çivileme geleneksel açık redüksiyonun olumlu yönlerini taşımakla birlikte olumsuz yönlerinden kaçınılmak için tercih edilen bir seçenek olmuştur (3,14-16).

Geriye dönük olarak planlanan bu çalışmadaki amacımız akut femur cisim kırıklarında mini-açık intramedüller oymalı çivi uyguladığımız olguların fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal Metod

Yerel Etik Kuruldan onay alındıktan sonra Haziran 2010 - Eylül 2013 tarihleri arasında Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğine, femur cisim kırığı tanısıyla başvurup cerrahi olarak mini-açık antegrad oymalı kilitli İM çivi uygulanan ve en az bir yıl takibi yapılabilen 18 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların ortalama yaşı 30.8 ± 14.1 idi. 15 (%83)'i erkek ve 3 (%17)'i bayan hastaların, 13 (%72)'ünde sağ taraf, beşinde (%28) ise sol taraf femuru kırılmıştı.

Patolojik kırıklar, gecikmiş kırıklar, femurda anatomik deformiteler, çok instabil olan kırıklar (OTA sınıflaması 32B-3 ve 32C-1,2,3), önemli derecede açık kırıklar (Gustilo ve Anderson tip 2-3), femurun proksimal ve distalindeki metafizer bölge kırıkları, ekstremitenin dolaşımının sağlanması için vasküler tamir gerekenler, yoğun bakım takibi gerektiren çoklu yaralanmalı olgular, ileri derecedeki yaşlı osteoporotik kırıklar ve pediatrik yaş gurubundaki olgular çalışmaya alınmadı. Hastalar acil polikliniğimize ilk başvurularını takiben ilgili ekstremitenin kalça ve diz eklemi görülecek şekilde femur ön-arka ve yan grafi çekildi (Resim 1A). Açık kırığı olan hastalara tetanoz ve antibiyotik profilaksisi uygulandı. Antibiyotik profilaksisi ameliyat sonrası 48-72 saat süreyle sefazolin 1 gr 3x1 ve

açık kırıklarda ek olarak gentamisin 1x160 mg şeklinde uygulandı. Ek olarak tüm olgulara tromboemboli profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. Olguların yaralanma sonrasında ortalama cerrahi alınma süreleri 2.5 ± 1.6 gün idi. Kırık oluşumuna neden olan mekanizmalar değerlendirildiğinde altı olguda motosiklet kazası (%33), beş olguda araç dışı trafik kazası (%28), beş olguda basit düşme (%28), iki olguda ise yüksekten düşme (%11) vardı. İki (%11) olguda Gustilo tip I açık kırık vardı. Eşlik eden yaralanmalar değerlendirildiğinde; kafa travması (n=2), karaciğer laserasyonu (n=1), kosta ve vertebra kırığı (n=1), pelvis kırığı (n=1), aynı taraf femur boyun kırığı (n=1), radius distal uç kırığı (n=1) ve parmak kırığı (n=1). Olgularımızın AO sınıflamasına göre dağılımı Tablo 1 de sunulmuştur.

Cerrahi teknik

Tüm ameliyatlar ışın geçiren masada skopi eşliğinde ve supine pozisyonda yapıldı. Traksiyon masası hiçbir hastaya kullanılmadı ve redüksiyon elle sağlandı. Tüm hastalara oymalı antegrad kilitli İM çivi uygulandı. Etkilenen kalçaya büyük trokanterin tepesinden proksimale doğru 8 cm lik bir insizyon yapıp gluteus maksimusun fasyası geçilip lifleri arasından künt disseksiyon ile priformis fossa palpe edildi. Femoral awl yardımıyla medüller kanala girilip, klavuz tel femur medullasına gönderildi. Daha önceki yaptığımız bir çalışmadaki gibi (17), kırık hattına geldiği sırada femur lateralinde 3 cm lik cilt insizyonu ile bir parmak ya da kemik çengeli yardımıyla klavuz telin kırığın distal parçasının medullasına girmesine izin verecek şekilde açık redüksiyon uygulandı. Femur medullasını oyma işlemine geçmeden önce, yapılan mini insizyon kapatılıp, klavuz tel üzerinden femur medullası oyuldu. Böylece oyma işlemi sırasındaki endosteal greftin kırık sahasında kalması sağlandı. Proksimal kilit vidası enstruman üzerindeki klavuz yardımıyla gönderilirken, distaldeki iki kilit vidası ise skopi

eşliğinde “serbest el” tekniği ile gönderildi. Son pozisyon kontrol edildi. (Resim 2A ve B). Tüm olgularda (Ortopro, İzmir, Türkiye) marka oymalı statik kilitli İM çivi kullanıldı.

Tüm hastalar Ameliyattan 24 saat sonra kısmi yük verdirerek ayağa kaldırılmaya ve yürümeye özendirildi. Nazik ROM egzersizleri yatağında başlandı. Quadriseps kasını güçlendirici egzersizler yaptırıldı. İki hafta sonra tam ağırlık verdirilmeye çalışıldı. Ancak parçalı kırıklarda radyolojik olarak kallus görülene kadar ya da ortalama 6 hafta sonrasına kadar ertelendi. İzlem için, hastalar ilk iki ay için iki haftada bir, sonraki 4 ay için ise ayda bir kontrollerle çağrıldı. Aylık kontrollerde seri radyografiler sağlandı. Radyolojik ve klinik değerlendirmeler yapıldı. Kırığın kaynamasına karar vermek için; palpasyonda kırık bölgesinde ağrının olmaması ya da patolojik hareketin olmaması, kırık sahasında sıcaklığın hissedilmemesi, hastanın tam yük vermesi sırasında herhangi bir rahatsızlığın bulunmaması ve seri radyografilerde kırık hattı boyunca kemik trabeküllerinin çaprazlaşmasının izlenmesi gerekmektedir (Resim 3A ve B). Tedavi sonuçları Klemm ve Borner (18) fonksiyonel değerlendirme ölçütlerine göre değerlendirildi Tablo 2.

Bulgular

Ortalama izlem süresi 33.6 ± 12.9 idi. Ortalama ameliyat süresi 72.2 ± 14.3 dakikaydı. İki hastada İM çivileme sırasında kırık uçlarında yeni çatlaklar görüldü. Bunlar dikkatsiz oyma sırasında oluştu. Bu kırıklarda 1 cm den az kısalık gözlemlendi. İki hastamızda (%11) kaynama gecikmesi (ameliyat sonu 12. haftada yetersiz kallus bulunması) üzerine dinamizasyon başlandı. Dinamizasyon sonrasında, 20. ve 24. haftalar arasında kaynama saptandı. Kaynamama sorunu görülmedi. Ortalama kaynama süresi 21.9 ± 3.5 hafta idi.

Çalışmadaki hiçbir olguda ameliyat öncesi ve sonrasında nörovasküler patoloji saptanmadı. İzlemede yara yeri enfeksiyonu görülmedi. Ortalama izlem süresi 33.6 ± 12.9 ay idi. Tüm olguların son izlemlerinde ise radyolojik olarak dizilim sorunları açısından değerlendirildi. Olguların hiçbirinde anormal açılanma ya da rotasyonel deformite tespit edilmedi. Son kontrollerde tüm olgularda diz fleksiyon ve ekstansiyonunun tam olarak yapılabilirdiği saptandı. Klemm ve Borner (18) fonksiyonel değerlendirme ölçütlerine göre ise 15 (%83) olguda çok iyi, 3 olguda ise (%17) iyi sonuç elde edildi.

Tartışma

Akut femur cisim kırıklarında kapalı İM çivileme altın standart olarak kabul görmektedir. Açık çivilemede kırık hematomu dışarı boşaltılmakta ve böylece kırık iyileşmesi için gerekli olan büyüme faktörleri harcanmaktadır. Aynı zamanda kırık uçları atmosferle temas ettiği için açık kırık formuna dönüşüp ve enfeksiyona daha yatkın bir hale gelmektedir (19). Bunun yanında açık redüksiyon sırasında, periyost ve yumuşak dokular ek hasara uğramakla birlikte kemik uçlarının damarsal beslenmesi de riske edilmektedir. Bu olumsuz etkenler kırığın biyolojisini etkileyip kırık onarımını geciktirmekte ya da pseudoartroza zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle birçok çalışmada kapalı redüksiyonla çivilemenin açık redüksiyona göre daha hızlı kırık iyileşmesi sağladığı ve bunun yanında daha az enfeksiyona neden olduğu gösterilmiştir (7,9).

İyi bir kapalı redüksiyon için kırık traksiyon masası gereklidir. Ancak traksiyon masası kullanımına bağlı olan sorunlarda az değildir. Kompartman sendromu ve pudental sinir felci bunlardan bir kısmıdır (8,9). Ayrıca, son yıllarda 87 hastada yapılan ileriye dönük randomize bir çalışmada (20), traksiyon masası ile elle yapılan traksiyon sonucu femur İM çivileme sonuçlarını karşılaştırmışlar, traksiyon masası

kullanımında, redüksiyon kalitesi, ameliyat zamanı, komplikasyonlar ve hastanın fonksiyonel durumu açısından daha olumsuz sonuçlar almışlar. Wollinsky ve ark. (21) traksiyon masası kullanımında anestezi süresinin, total ameliyathanedeki zaman süresinin, ameliyat öncesindeki dreyleme süresinin elle traksiyona göre kıyaslanınca önemli derecede arttığını göstermişler. Bundan başka, çoklu travmalı hastalarda femoral İM çivileme sırasında başta yağ embolisi olmak üzere bir takım komplikasyonlara karşı korumasız olabilir (22). Kapalı redüksiyon sonucunda da bir takım komplikasyonlar görülmektedir. Özellikle iyi bir kırık redüksiyonu sağlanamamakta ve rotasyonel deformitelerle sık karşılaşılmaktadır (4,9,12). Mini açık yöntemle kırık sahasında çok az hasar yaratan İM çivileme son zamanlarda uygulanmaya başlayan bir yöntemdir. Kırık aralığına yapılan mini insizyonla yapılan oymalı femur İM çivileme ile kapalı redüksiyon ile yapılanlara benzer sonuçlar elde edilmiştir (3,14-16).

Bu çalışmada iki hastada (%11) görülen kaynama gecikmesi dışında tüm hastalarda zamanında tam kaynama saptanmıştır. Ortalama ameliyat süresi 72 dakika, ortalama kaynama süresi 22 haftada sağlanan 18 hastalık küçük serimizi daha önce bildirilmiş çalışmalarla karşılaştırmak istersek; biz de literatürdeki çalışmalara benzer sonuçlar aldık. Liao ve ark. (3) 76 olguluk serisinde, kaynamama %2.7, yanlış kaynama % 4.2 ve yüzeysel enfeksiyon %2.7 iken, izlem sırasındaki kaynama gecikmesinden hiç söz edilmemiştir. Mini açık tekniğe benzer yöntemi daha önce ülkemizde Özcan ve ark. (14) tanımlamış olup; 74 akut femur cisim kırıklı olguya uygulamışlar; kaynama süresini 21.8 hafta bildirirken, 11 hastada kaynama gecikmesi, 1 hastada kötü sonuç saptarken; kaynamama olgusu hiç bildirmemişler. Sever ve ark. (15) 16 olguluk küçük bir seride ise

kaynama süresini 24 hafta, toplam ameliyat süresini 80 dakika uygularken, tüm hastalarda kaynama elde etmişler. Son yıllardaki bir çalışmada Shetty ve ark. (16) ise 30 olguluk bir seride, iki hastada enfeksiyon, 4 hastada kaynama gecikmesi saptarken, ameliyat süresini 66.6 dakika ve kaynama süresini 17.6 hafta bildirmişler. Kapalı redüksiyonla yapılan ve en geniş hasta serilerinden Wollinsky ve ark. (5) ilk uygulamadan sonra %93.6 ve ek yöntemlerden sonra ise %97 kaynama oranı bildirmiştir. Mini açık yöntemle sağlanan kaynama oranlarının, kapalı yöntemlere yakın olması küçük insizyonla kırık aralığındaki periyost ve yumuşak dokuların fazla tahrip edilmemesi olabilir. Daha da önemlisi bizim de uyguladığımız gibi klavuz teli, kırık aralığından geçirdikten sonra kırık aralığındaki mevcut kesinin hemen kapatılıp oyma işlemine daha sonra geçmemiz olabilir. Böylece oyma sırasındaki kırık aralığında biriken endosteal parçacıkların doğal bir greft görevi görüp, kırık iyileşmesine olumlu katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda hiç enfeksiyonla karşılaşmadık. Bunun nedeni küçük bir alana parmak dışında dışarıdan hiçbir aletin sokulmaması, kemik parçaları çevresindeki damarsal beslenmenin fazla bozulmaması ve redüksiyondan sonra kesinin hemen kapatılması olabilir. Ameliyat sırasında, cerrahi kesi sahasının uzun süre açık bırakılması enfeksiyon yönünden risk taşıyacağı olasıdır.

Ameliyat süremiz ortalama 72 dakika civarındaydı. Ameliyat süresinin kısa olmasının nedeni olguların çok parçalı kırıklar olmaması olabilir. Diğer bir neden de hastayı ameliyata daha kısa sürede almış olmamız sayılabilir. Böylece kırık parçaları arasında daha az kontraktür gelişecek ve kırığın redüksiyonu daha kısa sürede ve kolay olacaktır. Bizim çalışmamızda ameliyata alınma süresi 2.5 gün idi. Bu süre yabancı literatüre göre uzun sayılsa da, daha önce ülkemizdeki yapılan bir çalışmada (23), hastaların hastaneye başvurusundan itibaren

amaliyata kadar geçen süre ortalama 10.7 gün bildirilmiş olup; bunun nedeni ise malzeme temininin gerek maddi gerekse bürokratik işlemler nedeniyle uzaması olarak gösterilmiştir. Günümüzde ise hem bu tür sorunların toplu malzeme alımlarıyla büyük ölçüde giderilmiş olmasından dolayı hem de ameliyathane ve anestezi olanaklarının iyileştirilmesinden dolayı hastaya ait tıbbi sorunlar yok ise olgularımızı en kısa zamanda ameliyata alabilmekteyiz.

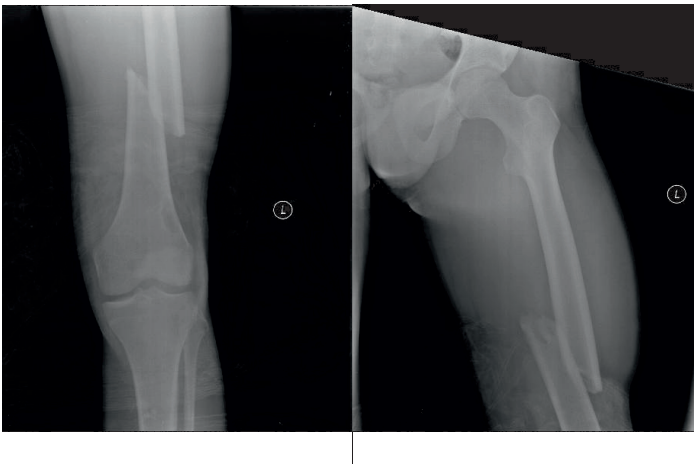
Bu çalışmada skopi kullanma süresini ölçme fırsatımız olmadı. Daha önceki bir çalışmamızda (17), çocuk femur diafiz kırıklarında kapalı redüksiyonla mini açık kör parmak tekniğini kullanarak elastik İM çivileme sonucu karşılaştığımızda; mini açık yöntemde daha az skopi süresi kullanılmıştı. Skopinin daha az kullanılması, hem ameliyathane personeli hem de hastanın daha az radyasyona maruz kalınması için oldukça önemlidir.

Bu çalışmanın zayıf yönlerini belirtecek olursak; Birincisi, olgu sayımızın küçük ve karşılaştırmalı bir çalışma olmayışı sayılabilir. İkinci olarak ise izlem sürelerimizin kısalığı sayılabilir. Bu noktada

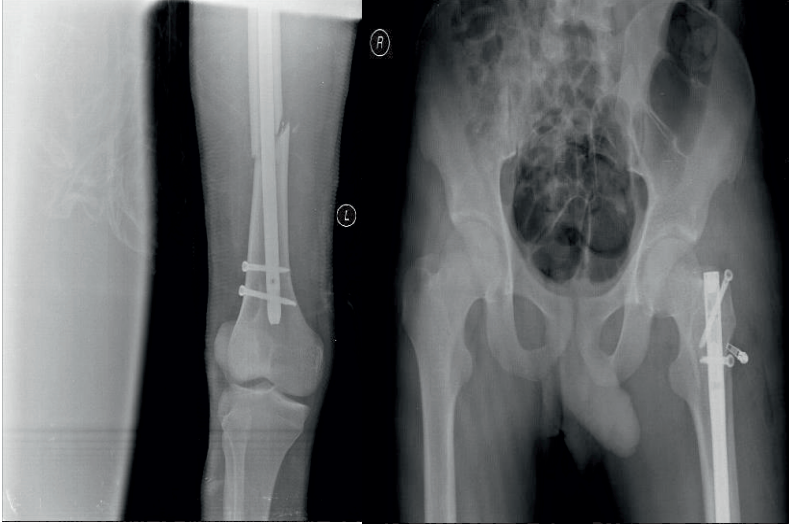
da özellikle genç erişkin hasta grubunu ilgilendiren bu tip kırıklarda hastaların günlük yaşam aktivitelerine döndükten sonra hastanelere başvuru gereksinimlerindeki azlık göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, mini-açık kesi ile oymalı femur İM çivileme kırık kaynaması üzerine herhangi bir olumsuz etkiye neden olmamaktadır. Cerrahi endikasyonda en önemli amaç, kırık iyileşmesi için en uygun cerrahi ortamın sağlanması olsa da; hastanın genel durumu göz önüne alınmalı, özellikle çoklu yaralanmalı hastalarda, anestezi kolaylığı açısından o andaki ameliyathane koşullarına göre en hızlı ve en basit yöntemler seçenek olarak kullanılmalıdır. Bu nedenle, mini açık yöntemle kilitli kanal içi çivi uygulaması; akut femur cisim kırıklarının cerrahi tedavisinde kapalı redüksiyonla tedavinin uygun olmadığı koşullarda, etkili ve güvenilir bir seçenek olabilir. Bölge şartlarına göre daha tanımlayıcı endikasyonların belirlenmesi için; çok merkezli ve ileriye dönük karşılaştırmalı çalışmaların yapılmasının daha yararlı sonuçlar ortaya çıkaracağı görüşüdeyiz.

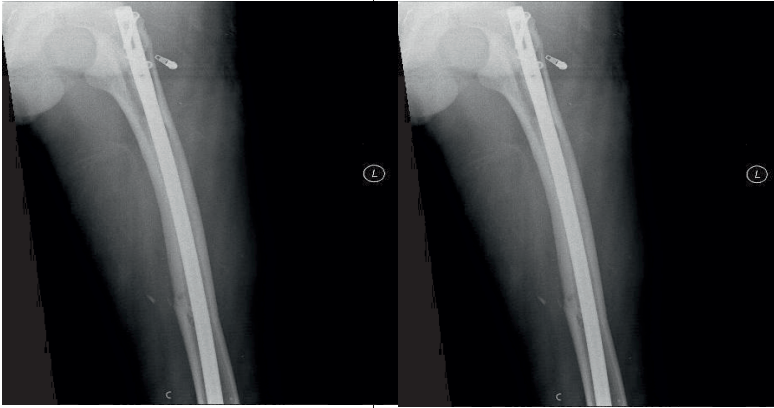
Resim 1: 20 y E, sol femur cisim kırığı cisim kırığı ön-arka (A) ve yan grafileri (B).



Resim 2: Aynı hastanın ameliyat sonrası erken dönemdeki ön-arka (A) ve yan grafileri (B).



Resim 3: Aynı hastanın ameliyat sonrası 20. ay ön-arka (A) ve yan grafileri (B).Yeterli kaynamanın olduğu görülmekte.



Tablo 1: AO sınıflamasına göre kırık tiplerinin dağılımı

	Hasta sayısı
32-A1	1 (%5)
32-A2	3 (%17)
32-A3	12 (%68)
32-B1	1 (%5)
32-B2	1 (%5)

Tablo 2. Klemm ve Borner fonksiyonel değerlendirme ölçütleri

Çok iyi	Tam eklem hareketi Atrofi yok Normal radyolojik dizilim Kısalık yok Topallama yok
İyi	Hafif eklem hareket kaybı Atrofi 2 cm'den küçük Açısal deformite 5 ⁰ 'den küçük Kısalık 1 cm'den küçük Hafif topallama
Orta	%25 eklem hareket kaybı Atrofi 2 cm'den büyük Açısal deformite 5-10 ⁰ Kısalık 1 cm'den büyük Artmış topallama

References

1) Whittle AP. Fractures of lower extremity. In: Canale ST, Beaty JH, editors. Campbell's operative orthopaedics, Vol. 3. Chapter:51. 11th ed. Mosby-Elsevier, Philadelphia;2008. P.3085-3236.
 2) Duman E, Ateş y. Femur cisim kırıkları. TOTBİD Dergisi 2008;7(1):1-7.
 3) Liao JC, Hsieh PH, Chuang TY, Su JY, Chen CH, Chen YJ. Mini-open intramedullary nailing of acute femoral shaft fracture: reduction through a small incision without a fracture table. Chang Gung Med J. 2003;26(9):660-8.
 4) Winqvist RA, Hansen ST Jr, Clawson DK. Closed intramedullary nailing of femoral fractures. A report of five hundred and twenty cases.. J Bone Joint Surg Am. 1984;66(4):529-39.
 5) Wolinsky PR, McCarty E, Shyr Y, Johnson K. Reamed intramedullary nailing of the femur: 551 cases. J Trauma. 1999;46(3):392-9.
 6) Köseoğlu E, Durak K, Bilgen MS, Küçükalp A, Bayyurt S. Comparison of two biological internal fixation techniques in the treatment of adult femur shaft fractures (plate-screws and locked intramedullary nail). Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2011;17(2):159-65.
 7) Pape HC, Giannoudis P. The biological and physiological effects of intramedullary reaming. J Bone Joint Surg Br. 2007;89(11):1421-6.
 8) Meldrum R, Lipscomb P. Compartment syndrome of the leg after less than 4 hours of elevation on a fracture table. South Med J. 2002;95(2):269-71.
 9) Karadimas EJ, Papadimitriou G, Theodoratos G, Papanikolaou A, Maris J. The effectiveness of the antegrade reamed technique: the experience and

complications from 415 traumatic femoral shaft fractures. Strategies Trauma Limb Reconstr. 2009;4(3):113-21.
 10) Karpos PA, McFerran MA, Johnson KD. Intramedullary nailing of acute femoral shaft fractures using manual traction without a fracture table. J Orthop Trauma. 1995;9(1):57-62.
 11) McFerran MA, Johnson KD. Intramedullary nailing of acute femoral shaft fractures without a fracture table: technique of using a femoral distractor. J Orthop Trauma. 1992;6(3):271-8.
 12) Kimmatkar N, Hemnani JT, Hemnani TJ, Jain SK. Diaphyseal femoral intramedullary nailing: closing or open intervention? International Journal of scientific study. 2014; 15):15-18. http://www.ijss-sn.com/uploads/2/0/1/5/20153321/ijss_feb-04.pdf
 13) Russell TA, Mir HR, Stoneback J, Cohen J, Downs B. Avoidance of malreduction of proximal femoral shaft fractures with the use of a minimally invasive nail insertion technique (MINIT). J Orthop Trauma. 2008;22(6):391-8.
 14) Özcan H, Tomak Y, Karaismailoğlu TN, Dabak N, Pişkin A. Erişkin femur cisim kırıkları ve psödoartrozlarının kilitli intramedüller çivileme ile tedavisi. Artroplastisi Artroskopik Cerrahi. 2003;14(2):81-88.
 15) Sever GB, Karaca SG, Dursun M, Gürkan V, Karaca S. Erişkin femur cisim kırıklarında sınırlı açık redüksiyon ile antegrad kilitli intramedüller çivileme uygulamasının sonuçları. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2006;18(2):77-81.
 16) Shetty S, Bangera VV, Bhandary B, Mangalore K. Mini-open intramedull interlocking nailing of fracture femur in a tertiary care center; our experience. RRJMHS.

2013;2(3):54 <http://www.rrmhs.com/jmhs/index.php/jmhs/article/viewFile/RRJMHS39/pdf>
 17) Altay MA, Ertürk C, Cece H, Isikan UE. Mini-open versus closed reduction in titanium elastic nailing of paediatric femoral shaft fractures: a comparative study. Acta Orthop Belg. 2011;77(2):211-7.
 18) Klemm KW, Börner M. Interlocking nailing of complex fractures of the femur and tibia. Clin Orthop Relat Res. 1986;(212):89-100.
 19) Altay MA, Ertürk C, Altay N, Öztürk IA, Baykara I, Sert C, Isikan UE. Comparison of intracompartmental pressures in a rabbit model of open and closed tibial fractures: an experimental study. Bone Joint J. 2013;95-B(1):111-4.
 20) Stephen DJ, Kreder HJ, Schemitsch EH, Conlan LB, Wild L, McKee MD. Femoral intramedullary nailing: comparison of fracture-table and manual traction. a prospective, randomized study. J Bone Joint Surg Am. 2002;84-A(9):1514.
 21) Wolinsky PR, McCarty EC, Shyr Y, Johnson KD. Length of operative procedures: reamed femoral intramedullary nailing performed with and without a fracture table. J Orthop Trauma. 1998;12(7):485-95.
 22) O'Toole RV, O'Brien M, Scalea TM, Habashi N, Pollak AN, Turen CH. Resuscitation before stabilization of femoral fractures limits acute respiratory distress syndrome in patients with multiple traumatic injuries despite low use of damage control orthopedics. J Trauma. 2009;67(5):1013-21.
 23) Ertürer E, Öztürk İ, Dirik Y, Uzun M, Aksoy B. Erişkinlerdeki cisim kırıklarında kilitli oymasız intramedüller çivi osteosentezinin radyografik ve fonksiyonel sonuçları Acta Orthop traumatol Turc 2005;39:381-6.

Endometrial Polip Tanısı Konulan Olgularda Ghrelin'in Serum ve Doku Düzeyi Seviyelerinin Araştırılması

Investigation of Plasma and Tissue Ghrelin Levels in Diagnosed Endometrial Polyps

Ömer Faruk Doğan

Özel Eyyübiye Tıp Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Dalı Merkezi, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Ömer Faruk Doğan, Özel Eyyübiye Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

63200 Sanliurfa TURKEY Fax:+90 (414) 316 0 308 Tel: +90 (414) 312 5 312

E-Mail:ektopik@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 18.12.2014

Kabul tarihi / Accepted: 15.03.2014

Öz

Amaç: Endometrial polipler infertiliteye neden olabilen endometriumun iyi huylu lezyonlarıdır. Bu çalışmada ghrelin miktarının endometrial polip gelişimindeki etkisi değerlendirildi.

Materyal ve metod: Endometrial polip tanısı konulan 9'u proliferasyon, 6'sı sekretuar fazda 15 olgunun doku ghrelin miktarı immünohistokimyasal metod, Enzim İmmünoassay (EIA) ve ELİSA ile değerlendirildi.

Bulgular: Ghrelin konsantrasyonu sekretuar fazda proliferatif faza göre daha yüksekti. Ghrelin konsantrasyonu endometrial polipte endometrium grubuna göre daha düşüktü.

Sonuç: Endometrial polip oluşumunda ghrelin salınımı önemli bir rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Ghrelin, Endometrium, Polip.

Abstract

Background: Endometrial polyps, which are benign growths of the endometrium, may be a factor in female subfertility. We aimed to evaluate the ghrelin expressions for the development of endometrial polyps.

Methods: Tissue ghrelin expressions of a total of 15 cases endometrial polyps, whom 9 had in the proliferation phase, 6 had in the sekretuar phase were examined using immunohistochemical method, Enzim İmmünoassay (EIA) and ELİSA.

Results: Ghrelin concentrations in the sekretuar phase group were higher compared to the proliferative phase. Ghrelin concentrations were lower in the endometrial polyps group as compared to the endometrium group in the sekretuar phase.

Conclusions: We think that ghrelin expression can be important in endometrial polyps formation.

Key Words: Ghrelin, Endometrium, Polyp.

Giriş

Endometriyal polipler, endometriyumun benign proliferatif lezyonları olup, daha çok rutin cerrahi patoloji inceleme ile tanısı konulmaktadır (1).

Endometriyal proliferasyon ve endometriyal farklılaşmada östrojen ve progesteronun etkileri bilinmektedir. Endometriyal poliplerdeki

glandüler epitelyal dokuda östrojen ve progesteron ekspresyonu, normal endometriyum dokusundan pek farklı değildir. Endometrial polip etyopatogenezinde çok çeşitli faktörler üzerinde durulmuş özellikle hormonal faktörler ve çeşitli büyüme faktörleri ilgi uyandırmıştır. Endometriyal proliferasyon ve endometriyal farklılaşmada östrojen ve

progesteronun etkileri bilinmektedir. EP gelişiminde ve büyümesinde östrojenin parsiyel bir etkinliği olduğu düşünülmektedir (2). Bu sebeple Endometriyal polipler gelişiminde ve büyümesinde östrojenin parsiyel bir etkinliği olduğu düşünülmektedir (3). Yumurtalıklardan salgılanan östrojen ve progesteron hormonlarının kandaki miktarları, beyinde yer alan hipofiz bezinden salgılanan folikül stimüle edici (FSH) ve luteinize edici (LH) hormonlar tarafından kontrol edilmektedir.

Ghrelin hormonu üremenin kontrolüne, üreme ile ilgili hormonların salınımı üzerinden etki edebilmektedir (4). Ghrelin ekspresyonu ve onun fonksiyonel reseptörü GHS-R özellikle hormon bağımlı tümörler başta olma üzere değişik kanser türlerinde tespit edilmiştir.

Bu çalışmada histopatolojik olarak endometrial polip tanısı konulan olgularda ghrelin ekspresyonunu araştırıp, bu peptidlerin endometrial polip etyopatogenezinde olası rolünü tartışmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışma protokolü için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Tüm olgular bilgilendirilerek onamları alındı. Bu çalışma histopatolojik olarak endometrial polip tanısı konulan 15 olgu üzerinde yürütüldü. Ayrıca kan örneklerinin karşılaştırılması için BMI indeksi çalışma grubu ile uyumlu 15 sağlıklı, gönüllü alındı.

Olguların seçiminde, yaş ve BMI (Body Mass Index) sınırlaması yapılarak 18-40 yaşları arasında BMI'i 18.5 - 24.9 kg/m² olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların, başlangıçta ayrıntılı medikal, cerrahi, obstetrik ve jinekolojik öyküleri alınıp, fizik muayenesinde; boy, kilo, kan basıncı ölçümleri yapılarak, Olguların tümü galaktore

yönünden değerlendirilip, tiroid bezi ve pelvik muayeneleri yapılarak kayıtları tutuldu.

Çalışmaya dahil edilen endometrial poliplit olgulardan, uterin leiomyomlu, adnexial kitlesi olan olgular, endometriozis veya endometrioma gibi over kisti ile uyumlu laparoskopik ve ultrasonografik bulguları olan ya da malignite şüphesi, Turner sendromu, tıkaçıcı uyku apnesi, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, fonksiyonel dispepsi, diyabet ya da gestasyonel diyabet öyküsü, gastrik yada intestinal cerrahi öyküsü, hepatik veya hematolojik hastalığı olanlar, son üç ay içinde herhangi bir nedenden dolayı medikal tedavi almış olanlar, Cushing Sendromu, 21 hidrokortizol eksikliği, konjenital adrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi gibi herhangi bir endokrin bozukluğu olan olgular çalışma dışında tutuldu.

Kontrol grubu olarak polip komşuluğundaki normal endometrium dokusu seçildi. Endometrial polip grup 1 ve komşu endometrial doku grup 2 diye sınıflandırıldı. Bu gruplarda proliferasyon ve sekretuar faza göre iki alt gruba ayrıldı.

Grup 1) Polip dokusu (n:15)

Grup 1a) Endometriumun proliferasyon dönemindeki polip dokusu (n:9)

Grup 1b) Endometriumun sekretuar dönemindeki polip dokusu (n:6)

Grup 2) Polip komşuluğundaki normal endometrium dokusu (n:15)

Grup 2a) Proliferasyon dönemindeki endometrium dokusu (n:9)

Grup 2b) Sekretuar dönemindeki endometrium dokusu (n:6)

Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması

Çalışma için bütün gruplardan operasyon öncesi 5 ml kan örnekleri bir gecelik açlık sonrası alınıp, alınan örnekler 4000 rpm 10 dk oda ısısında santrifüj edildikten sonra ghrelin miktarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml örnek için bir proteaz inhibitörü olan 20-30 µl aprotinin/ml (400

kallikrein inactivator units, KIU) ve 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Bu örnekler çalışılana kadar - 20 °C'de saklandı. Polip ile komşuluklarındaki normal endometrium doku örnekleri ise cerrahi olarak çıkarılıp histopatolojik olarak polip tanısı doğrulandıktan sonra her olgudan polip ve komşuluğundaki endometrium dokusu içinde yine aynı şekilde ayrı ayrı bir kısım örnek immunohistokimyasal boyama için formolde tespit edilerek saklandı. Yaklaşık 15 mg doku ise peptidlerin proteazlar tarafından parçalanmasını önlemek için 100 C0 de 5 dakika kaynatma işlemine tabii tutulduktan sonra doku; demir moldta ezilerek PBS (%5, w/v) içerisinde homojenize edildi. Homojenasyon 4000 rpm 10 dk oda ısısında santrifüj edilerek üstte kalan berrak (supernatant) kısım ghrelin miktarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml örnek için bir proteaz inhibitörü olan 20-30 µl aprotinin/ml (400 kallikrein inactivator units, KIU) ve 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Örnekler çalışılana kadar- 20°C'de saklandı.

İmmunohistokimyasal Yöntem

Çalışmaya dahil edilen polip ile komşuluğundaki endometrium doku örneklerinde ghrelin ekspresyonunu immunohistokimyasal yöntem ile belirlemek için formalin ile fikse olan tüm dokular parafine gömüldü. Ardından tüm dokulardan Poly-L- Lysine ile kaplı lamlara, minör modifikasyonlar (Lab Vision Corporation, USA) ile avidin-biyotin-peroksidaz kompleks (ABC) tekniği kullanılarak 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere 15 dakika etüvde 56°C'de bekletildi. 20 dakika içinde 5 ksilenden geçirilmek suretiyle devam eden deparafinizasyondan sonra yine 20 dakika içinde İnen alkol serilerinden (%96,%90, %80, %70) geçirilip rehidrate edildi. Distile suda 5 dakika yıkandı. Endojen peroksidaz aktivite % 3' lük Hidrojen Peroksit(H₂O₂) ile 10 dakika bloke

edildi. ABC üretim protokolüne uygun olarak hazırlandı. Doku kesitleri mikro dalga fırında Citrate Buffer (ph:6) içerisinde 800 W 5+5 dakika ve 640 W 5 dakika uygulama yapıldı. Mikrodalgadan sonra 20 dakika oda ısısında bekletildi. Sonra 0,01 M Fosfat Buffered Saline (PBS) (Ph:7,4) ile yıkandı. Kesitlerin etrafı kurularak cam kalemi ile çizildi. Nonspesifik antikor bağlanmasını önlemek için 10 dakika bloke edici ajan Ultra V Blok inkübe edildi. Ardından kesitlere rabbit anti-ghrelin (human)(1/400 dilüe)(Phoenix Inc.) primer antikor 38°C de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Ardından PBS 'de yıkanarak biotinylated Goat Antiserum (Lab Vision Corporation) ile 38°C de 10 dakika inkübe edildi. Tekrar PBS'de yıkandıktan sonra Streptavidin-Biyotin-Peroksidaz kompleks her kesite 10 dakika süre ile inkübe edildi. Kesitler iki 2 defa 5 dakika süre ile PBS 'de yıkandı. Kromogen olarak Aminoetil Karbazol (AEC) damlatılarak 10 dakika süre renk alınca kadar inkübasyona bırakıldı. Tüm kesitler çeşme suyunda yıkanarak zıt boyama sağlamak için Mayer Hematoksilende 1-2 dakika bekletildi. 5 dakika çeşme suyunda yıkandıktan sonra dokulara zarar verilmeden kenarları silindi. Kesitler Ultramount ile kapatıldı. Işık mikroskopu altında değerlendirildi.

Kesitlerdeki ghrelin imunhistokimyasal boyanması semikantitatif bir yöntem ile değerlendirildi. Endometrial polip ve endometrium dokuların değerlendirilmesinde stromal, glandüler ve luminal hücreler göz önüne alındı. Ghrelin stromal, glandüler ve luminal hücrelerdeki sitoplazmik immun boyanma şiddeti açısından;

0 boyanma yok

+ az boyanma

++ orta yoğunlukta boyanma

+++ kuvvetli yoğunlukta boyanma olarak değerlendirilmiştir.

Enzim İmmunoassay (EIA) ve ELİSA

Kan, endometrial polip ve komşuluğundaki

endometrium dokularından elde edilen örneklerden ghrelin düzeyleri; Millipore (Cat.EZGRA-88K) marka Human Ghrelin (Active)

ELİSA kiti kullanılarak [LOT No.1460610, determinasyonu 3,6-63.5 pikogram/mililitre (pg/ml), intra assay katsayısı %7.0, inter assay katsayısı %8.2] ve T-Ghr aynı firma tarafından üretilen (Cat.EZGRT-89K) Human Ghrelin (Total) ELİSA kiti [LOT No. Egt-2K, determinasyonu aralığı 170-352 pg/ml, intra assay katsayısı %6.3, inter assay katsayısı %7.0] kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışıldı. Deaçil ghrelin düzeyleri total ghrelin değerlerinden açıl ghrelin değerlerinin matematiksel olarak çıkarılması ile belirlendi. Endometrial polip ile komşuluğundaki endometrium dokularından elde edilen örneklerde belirlenen açıl ghrelin, desaçil ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak immunohistokimyasal boyama ile korelasyonu araştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama±standart deviasyon, şeklinde ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında One-Way ANOVA post hock test olarak tukey's testleri kullanıldı $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Endometrial polibi olan Grup 1 ve grup 2 demografik özelliklerine göre kıyaslandığında, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0.05$) saptandı.

Proliferatif ve sekretuar dönemdeki endometrial polip gruplarındaki hastaların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması anlamlı olarak farklı bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo1).

Endometrial polip komşuluğundaki endometrium

doku grubu proliferatif ve sekretuar döneme göre olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması anlamlı olarak farklı bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo2).

Endometrial polip grubu ile komşuluğundaki endometrium grubu proliferatif döneme göre olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ($P > 0.05$) (Tablo 3)

Endometrial polip grubu ile komşuluğundaki endometrium grubu sekretuar döneme göre olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında sekretuar dönemde proliferatif döneme göre anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 4).

Tüm gruplar arasında serum açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0.05$).

Yapılan immunohistokimyasal incelemeler sonucunda endometrial polip ve endometriumda hem proliferatif hem de sekretuar fazda ghrelin ekspresyonunun olduğu, ancak sekretuar fazda özellikle glandüler ve stromal hücrelerde belirgin olarak eksprese edildiği gözlemlendi (Resim 1,2).

Noyes kriterlerine göre endometrial tarihleme yapılarak grupların endometrial polip ve endometrium dokuları, proliferatif ve sekretuar faz olarak ayrıldığında proliferatif fazdan sekretuar faza doğru glandüler hücrelerde ghrelin ekspresyonunun arttığı daha güçlü (+++) boyanma şiddeti olduğu izlendi (Tablo5).

Tartışma

Endometrial polipler, endometrial dokudan köken alan, içinde farklı sayıda bez, stroma ve kan damarı içeren, üzeri epitelle kaplı lokal kitlelerdir (5). Endometriyal biyopsi ve histerektomi yapılan kadınlarda endometriyal polip prevalansı %10-24 arasındadır (6). Endometrial polip, prevalansı % 3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda

asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının % 10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (7). EP'in histolojik paterni, sıklıkla düzensiz proliferatif glandlara eşlik eden damar duvarı kalın fibrotik stroma şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Endometrial polipler soliter, multipl sayıda olabilirler. Bununla birlikte servikal polipler ile birliktelik gösterebilirler (1). Endometriyal proliferasyon ve endometriyal farklılaşmada östrojen ve progesteronun etkileri bilinmektedir. Poliplerdeki glandüler epitelyumyal dokuda östrojen ve progesteron ekspresyonu, normal endometriyum dokusundan pek farklı değildir. Bu sebeple Endometrial polipler gelişiminde ve büyümesinde östrojenin parsiyel bir etkinliği olduğu düşünülmektedir (2,3).

Ghrelin hormonu, Kojima ve arkadaşları tarafından 1999 yılında ilk defa midede keşfedilmiştir. Hormunun kimyasal yapısı, 28 amino asitten üçüncü serin amino asitine n-oktanoik asitin bağlanması ile meydana gelmektedir. Günümüzde ghrelin geni tarafından kodlanan üç hormon bilinmektedir; (obestatin, desaçil ghrelin ve biyoaktif peptid olarak da bilinen açıl ghrelin). Ghrelin hormonunun ana kaynağı midenin fundus ve piloris bölgelerindeki nöroendokrin hücrelerdir ve buralarda üretilerek dolaşıma katılmaktadır. Gastrik ghrelin üretimi hormonal ve besinsel faktörler tarafından düzenlenmektedir. Benzer şekilde bağırsaklardan (duodenum, ileum, sekum ve kolon) da sentezlenmektedir ve salgılanmaktadır (8). Yapılan çalışmalarda ghrelin hormonunun kan-beyin bariyerini de geçtiği tespit edilmiştir. Ghrelin mRNA yoğunluğuna beyinde, kalpte, akciğerde, karaciğerde, uterusu, böbrekte, bağırsakta, yağ dokuda, testiste, plasental dokuda, immün hücrelerde, pankreasta ve prostat dokusunda rastlanmaktadır (9).

Yumurtalıklardan salgılanan östrojen ve progesteron hormonlarının kandaki miktarları, beyinde yer alan hipofiz bezinden salgılanan folikül stimüle edici (FSH) ve luteinize edici (LH) hormonlar tarafından kontrol edilmektedir. Ghrelin hormonu üremenin kontrolüne, üreme ile ilgili hormonların salınımını etkileyerek iştirak edebilmektedir (4). Farklı çalışmalarda, ghrelin hormonu, farklı deney modellerinde LH'nun salgılanmasını luteinize edici hormonu salgılatıcı hormon (LHRH)'u inhibe ederek salgılanmasını engellediği belirtilmektedir. Aynı zamanda ghrelin, FSH'u da artırmaktadır (10). Üreme ile ilgili olarak, ghrelin hormonu ve bu hormonun reseptörünün de ovaryumda bulunması önem arz etmektedir.

Ghrelin ekspresyonu ve onun fonksiyonel reseptörü olan (GHS-R) değişik kanser türlerinde tespit edilmiştir (11). Özellikle hormon bağımlı kanserler olan prostat kanseri (12), meme kanseri (13), overyan ve endometrial dokunun hormona duyarlı kanserlerinde tespit edilmiştir (14). Ghrelin ve GHS-R'nin neoplastik hücrelerde görülmesi bunların kanser hücre proliferasyonunu otokrin ve parakrin yolla düzenlediği fikrine yol açmıştır (11).

Jeffery PL, ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada Meme biopsi kesitlerini RT-PCR ve immunohistokimyasal yöntemlerle çalışmışlar, normal meme dokusu olan olgularla 23 meme kanserli olguların meme dokusundaki ghrelin ve reseptörü olan GHS-R yi karşılaştırmışlardır. Çalışmaya göre ghrelin ve GHS-R normal meme dokusunda düşük immunreaktivite gösterirken, östrojen bağımlı bir tümör olan tüm meme kanserli olguların meme dokusunda güçlü ekspresyon göstermiştir. Hatta ghrelin ve GHS-R' nin meme kanserinde tanısal marker olabileceği görüşünü ortaya atmışlardır. Ghrelin ve GHS-R nin otokrin ve parakrin etki mekanizmaları aracılığıyla hücre proliferasyonunu stimule ederek meme kanserinde rolü olabileceği, alternatif olarak da ghrelinin meme

hücre epitelyumunda büyüme hormonu sekresyonunu stimule ederek kanser etyopatogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (15).

Karbonits ve arkadaşları ratlarda hipofiz hücrelerinde (16) ghrelinin eksprese edildiğini ve bu hücrelerde proliferatif etkisi olduklarını bulmuşlardır. Bu etkisinin mitojen aktive edici protein kinaz, tirozin kinaz ve protein C kinaz inhibitörleri tarafından inhibe edildiği de tespit edilmiştir.

Çalışmamızda menstruel siklusun fazlarına göre ghrelin ekspresyonunun en çok sekretuvar fazdaki endometrium ve endometrial polip dokusunda olduğunu tespit ettik.

Tawadros ve arkadaşları siklik ötopik endometrium doku biopsi örneklerinde semikantitatif RT-PCR ve immünohistokimya yöntemi ile çalışmışlardır. Endometrium doku biopsi örneklerinde GHS-R ve ghrelin mRNA semikantitatif RT-PCR yoluyla saptamışlardır. Menstrüal, midproliferatif ve midsekretuvar fazlara yönelik üç denek incelemişlerdir. dansitometrik analizler sonucunda ghrelin ve GHS-R ye yönelik bandların ana yoğunluğunun menstrüal siklusun sekretuvar fazında en yüksek artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Menstrüal siklusun üç fazı ($P < 0.05$) arasındaki farklılıklar önem teşkil etmiştir (17).

Bizim çalışmamızda ELİSA yöntemi ile endometrial polip ve çevre endometrium doku biopsi örneklerinde menstrüal siklusun proliferatif ve sekretuvar fazlarında ghrelin ekspresyonu araştırılmıştır. Grupların sekretuvar fazında proliferatif faza göre ELİSA yöntemi ile ekspresyonun anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal yöntem ile tüm grupların doku örneklerinde ghrelin ve obestatin ekspresyonu bakılmıştır. Proliferatif fazdan sekretuar faza doğru özellikle glandüler

hücrelerde ghrelin ekspresyon şiddeti artmış olarak gözlenmiştir. Çalışma bu yönü ile ghrelin açısından Tawadros ve arkadaşlarının (17), bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Tanaka ve arkadaşlarının (18) yaptıkları çalışmalarda proliferatif fazda ghrelin ekspresyonu tespit etmemişlerdir. Bizim çalışmamızda hem endometrium hem de endometrial polipte proliferatif fazda ghrelin ekspresyonun olduğunu, menstrüal siklusun proliferatif fazından sekretuvar fazına doğru ekspresyon şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gözlemledik. Literatür de birçok patolojik dokuda ghrelin ekspresyonu tespit edilmiş olmasına rağmen endometrial polip doku biopsi örneklerinde ghrelin ekspresyonu ilk olarak bu çalışmada tespit edilmiştir. Ghrelinin endometrium dokusunda ekspresyonunun gösterilmesi bu hücrelerde otokrin ve parakrin etki ile proliferasyona yol açıp polip gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada serum örneklerinde proliferatif ve sekretuvar fazlara göre endometrial polip olgularında açile ghrelin, desaçil ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Diğer araştırmacılardan farklı sonuçlar elde etmemizin nedeni; çalışmamızın tasarımının farklı olması ve demografik özelliklerinin farklı olması olabilir. Çalışmamızın en önemli eksiklerinden biri hasta sayımızın az olmasıdır.

Sonuç olarak endometrial polip etyopatogenezinde ghrelinin etkisi önemli olup; bunu aydınlatmak için moleküler düzeyde daha detaylı ve daha geniş parametrelili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1. Proliferatif ve sekretuar dönemdeki endometrial polip gruplarındaki olguların doku ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	Açile ghrelin (pg/ml)	Desaçile ghrelin (pg/ml)	Total ghrelin (pg/ml)
Grup 1a	9	238.88±66.78	1433.77±245.19	1672.66 ±267.26
Grup 1b	6	537.16±69.97	2443.00±48.96	2930.16±61.74
P değeri	15	.000	.000	.000

Tablo 2: Endometrial polip komşuluğundaki endometrium dokularında acile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin sekretuar ve proliferatif dönem açısından doku düzeyinde karşılaştırılması.

Gruplar	n	Açile ghrelin (pg/ml)	Desaçile ghrelin (pg/ml)	Total ghrelin (pg/ml)
Grup 2a	9	272.44±49.15	1439.66±231.49	1723.22±291.27
Grup 2b	6	941.00±102.41	3161.66±361.73	4105.00±462.90
P değeri	15	.000	.000	.000

Tablo 3: Proliferatif dönemdeki Endometrial polip ve endometrium gruplarının doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Proliferatif dönem (pg/ml)			
Örnekler	Grup 1a(n=9)	Grup 2a(n=9)	P değeri
Açile ghrelin	238.88±66.78	272.44±49.15	0.751
Desaçile ghrelin	1433.77±245.19	1439.66±231.49	1.00
Total ghrelin	1672.66±267.26	1723.22±291.27	0.984

Tablo 4: Sekretuar dönemdeki Endometrial polip ve endometrium gruplarının doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Sekretuar dönem (pg/ml)			
Örnekler	Grup 1b(n=6)	Grup 2b(n=6)	P değeri
Açile ghrelin	537.16±69.97	941.00±102.41	0.00
Desaçile ghrelin	2443.00±48.96	3161.66±361.73	0.00
Total ghrelin	2930.16±61.74	4105.00±462.90	0.00

Tablo 5: İmmünohistokimyasal olarak proliferatif ve sekretuar faza göre endometrial polip ve Endometrium gruplarında ghrelin bez epitellerinde ve stromada ghrelin ve obestatin pozitifliği ekspresyon derecesi.

Gruplar	Olgu sayısı	+ boyanan olgu	++ boyanan olgu	+++ boyanan olgu
Grup 1a	9	2	6	1
Grup 1b	6	1	1	4
Grup 2a	9	3	5	1
Grup 2b	6	0	1	5

Kaynaklar

1. Reslova T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vavrova I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. Arch Gynecol Obstet 1999;262:133-139.
2. Varras M, Akrivis Ch. Large endometrial polyp with sarcomatous stromal components following longterm tamoxifen treatment for breast cancer: a case report and review of the literature. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24:565-568.
3. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R: Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. Int J Gynecol Pathol 1996;15:345-348.
4. Barreiro, M.L, Tena-Sempere, M, Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility?,Molecular and Cellular Endocrinology 2004,226,1-2,1-9.
5. Peterson WF, Novak. Endometrial polyps Obstet Gynecol. 1956; 8: 40-49.
6. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. Obstet Gynecol. 1988;71:771-773
7. Shalev J,Meizner I. Predictive value of transvaginal sonography performed routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. Fertil Steril 2000;73:412-417.
8. Kojima, M, Hosoda, H, Date, Y, Nakazato, M, Matsuo, H, Kangawa, K, 1999, Ghrelin is growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach, Nature 402, 656-660.
9. Wang, G, Lee, H.M, Englander, E, Greeley, H.G, 2002, Ghrelin—not just another stomach hormone, Regulatory Peptides 105,75-81.
10. Tena-Sempere, M, Aguilar, E; Fernandez-Fernandez, R, Pinilla, L., 2004, Ghrelin inhibits prolactin secretion in prepubertal rats, Neuroendocrinology 79, 133-141.
11. Katargari SA, Milousis A, Pagonopoulou O, Asimakopoulos B, Nikolettos NK. Laboratory of Physiology, Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece. Endocrine Journal 2008;55:439-453.
12. Cassoni P, Ghè C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, Papotti M, Muccioli G.,Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and desacyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. Eur J Endocrinol. 2004; 150: 173-184.
13. Cassoni P, Papotti M, Ghè C, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1738-1745.
14. Jeffery PL, Herington AC, Chopin LK. The potential autocrine/paracrine roles of ghrelin and its receptor in hormone-dependent cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2003;14:113-122.
15. Jeffery PL, Murray RE, Yeh AH, et al. Expression and function of the ghrelin axis, including a novel preproghrelin isoform, in human breast cancer tissues and cell lines. Endocr Relat Cancer. 2005;12:839-850.
16. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:881-887.
17. Molecular Human Reproduction 2007;13:483-489
18. Tanaka et al. Ghrelin and Decidualization of Stromal Cells The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003;88:2335-2340.

Semptom ve Bulgulara Eklenen Kan Sayımı Demir Eksikliği Anemisi Tanısı İçin Özgül ve Duyarlıdır

Blood Count Added to Symptoms and Signs Are Sensitive and Specific for The Diagnosis of Iron Deficiency Anemia

Mahmut Demir

Özel Hayat Park Kadın Hastalıkları ve Doğum Dal Merkezi, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Mahmut Demir, MD. Özel Hayat Park Kadın Hastalıkları ve Doğum Dal Merkezi, Süleyman Demirel Mahallesi. Adnan Menderes Cad. No:123 63127 Harran Şanlıurfa, Türkiye Telefon: (+90)-505-6384484 Fax: (+90)-414-3174271 E-mail: mahdem81@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 19.12.2014

Kabul tarihi / Accepted: 23.12.2014

Öz

Amaç: Çoğu hastanede demir eksikliği anemisi (DEA) tanısı için serum demir (SD), demir bağlama kapasitesi (SDBK), ferritin gibi kan parametrelerine bakılmamaktadır. Her yerde bulunan daha basit ve ucuz yöntemlerle tanı koyabilme tedavi ve komplikasyonları engelleme açısından önemlidir. Bu çalışmada 6-24 ay arası çocuklarda Fe anemisinin tanısında kırmızı küre dağılım hacmi genişliği (RDW), eritrosit ortalama hacmi (MCV) ve klinik bulguların birlikte kullanıldığında DEA tanısına spesifitesini ve sensitivitesini araştırmayı amaçladık

Metod: Çocuk polikliniğine başvuran 6-24 ay arası ardışık 168 DEA olgusu ve benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip ardışık 152 anemisi olmayan çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyalarından başvuru sırasındaki şikâyetleri, fizik muayene bulguları, tam kan sayımı (TKS) parametreleri, SD, SDBK ve ferritin düzeyleri kaydedildi. Gruplar arası karşılaştırmalar independent sample t testi ile yapıldı. Daha sonra tek tek RDW, MCV, anemi semptom ve bulgularını katarak DEA tanısı için duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Cinsiyetin gruplar arasındaki farklılığı Ki Kare testi ile incelendi

Bulgular: İki grup arasında yaş ve cinsiyet benzerdi. Hemogloblin, hemotokrit, MCV, RDW, SD, SDBK, ferritin, anemi semptom ve klinik bulguları yönünden iki grup karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p < 0,05$). DEA tanısı için MCV'nin %57,18 duyarlılığa ve %79,75 özgüllüğe; RDW'nin %71,1 duyarlılığa ve %69,5 özgüllüğe sahip olduğu bulundu. Bu ikisi kombine edilince duyarlılık %74.02 ve özgüllük %80.74 olarak tespit edildi. Bu kombinasyona şikâyetler eklendiğinde duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla 77,15 ve 82,42 olduğu, klinik bulgularında bu parametrelere ilave edildiği takdirde 79,56 ve 85,62 olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Biz bu çalışma ile literatürde ilk defa DEA olan hastalarda TKS ve klinik bulguların da eklenmesi ile şartları en kötü sağlık kuruluşlarında bile çok yüksek doğrulukla tanı konulabileceğini gösterdik. Dolayısı DEA düşünülen hastaların çoğunda tanı için iyi bir sorgulama, fizik muayene ve TKS bakılmasının yeterli olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Demir Eksikliği, Ortalama Eritrosit Hacmi

Abstract

Backgrounds: Parameters of serum iron (SI), iron binding capacity (SIBC) and ferritin have not been checked in blood to diagnosis of iron deficiency anemia (IDA) in the most health organizations. We aimed to investigate the specificity and sensitivity for the diagnosis of IDA with using RDW, MCV and clinical

findings at children who was 6-24 months old.

Methods: Consecutive 168 patients who were 6-24 months old with IDA and non-consecutive 152 normal children, which were similar age and gender, admitted to the pediatric outpatient clinic, and they were included to the study. When the patients admitted, physical examination, complete blood count (CBC) parameters, SI, SIBC and ferritin levels and complaints of patients recorded. Independent sample t test used between groups for comparisons. Then, sensitivity and specificity values had calculated by adding symptoms and signs of anemia, MCV and RDW respectively for the diagnosis of IDA. Gender differences were analyzed by chi-square test between groups.

Results: Gender and age were similar between groups. In terms of symptoms and clinical signs of anemia, there were statistically significant differences at hemoglobin, hematocrit, MCV, RDW, SIBC, and ferritin levels between groups ($p < 0.05$). MCV and RDW possess for the diagnosis of IDA, and we found MCV sensitivity was 57.18% and specificity was 79.75%; RDW sensitivity was 71.1% and specificity was 69.5%, respectively. When we combine these two sensitivity and specificity values, we found sensitivity and specificity values were 80.74% and 74.02%, respectively. When the complaints, also, were added to this combination, sensitivity and specificity were %77.15 and %82.42, respectively. If the clinical signs were added to these values, sensitivity and specificity were calculated as %79.56 and %85.62, respectively.

Conclusions: We showed that using RDW and MCV parameters with clinical findings has very high accuracy for the diagnosis of IDA. So physical examination, taking history and checking the TBC counts are enough to IDA diagnosis for patients who are considered to have IDA.

KEYWORDS: Anemia, Iron-Deficiency, Mean Corpuscular volume.

Giriş

Hematokrit ya da hemoglobin düzeyinin benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı popülasyon ortalamasının 2 SD altına düşmesi anemi olarak tanımlanır(1-3). Ancak genel kabul hemoglobin için 11 g/dL'nin altında olması ve hematokrit değerinin %33'ün altında olması olarak klinik pratikte uygulanır (4). Çocukluk çağında en sık görülen anemi demir eksikliği anemisidir (DEA). Tüm yaş gruplarında görülse de en sık hayatın ilk iki yılında, özellikle 6–24. aylar arasında görülür. Ülkemizde 6-24 ay grubundaki DEA insidansı yaklaşık %30-60'dur (5). Çocukluk çağı biraz genişletilince bu insidansın % 30-70 civarında olduğu görülmektedir.

Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) kırmızı kan hücre volümlerinin standart ölçümlerin dışında dağılımı olarak tanımlanır. Kan hücreleri sıklıkla 6-8 µm çapındadır. Kemik iliğini (Kİ) etkileyen Kİ

kökenli ya da Kİ kökenli olmayan pek çok hastalık RDW değerlerini etkilerler. RDW artışı hücre büyüklüğü ya da anemi ile eşdeğer değildir. Gerek makrositer, gerekse mikrositer anemilerde RDW artabilir. Ancak mikrositer anemilerde (özellikle de demir eksikliği anemisinde) RDW'nin makrositer anemilere göre daha fazla arttığı gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalarda RDW ve MCV ile DEA tanının özgüllüğü ve duyarlılığına bakılmış ve birlikte değerlendirildiklerinde özgüllüğün ve duyarlılığın tek tek bakılmasına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir(4). Çoğu hastanede DEA tanısı için bakılan demir, demir bağlama kapasitesi (SDBK), ferritin gibi kan parametrelerine bakılamamaktadır. Basit ve her yerde bulunabilir bir test olan tam kan sayımı (TKS) ve klinik bulgular ile tanıya gitme hem maliyeti düşürecek ve hem de hastalara daha kolay demir eksikliği tedavisinin verilmesinin yolunu açacaktır.

Bu çalışmada 6-24 ay arası çocuklarda RDW, MCV ve klinik bulgularla DEA tanısındaki spesifikite ve sensitivitesini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Kliniğimize Nisan 2013-Ekim 2014 tarihleri arasında anemi semptomları ile başvuran ve DEA dışında herhangi bir patoloji saptanmayan ve Fe tedavisi başlanan ardışık 168 DEA olgusu ve benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip ardışık 152 anemisi olmayan hasta çalışmaya dahil edildi.

Bilinen kronik veya akut bir hastalığı olan, halen ya da son 3 ay içinde demir preparatı kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Hasta ve kontrol grubunun başvuru tarihindeki TKS'deki hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW değerleri dosyalarından kaydedildi. Ayrıca aynı tarihli serum demir (SD), SDBK, ferritin düzeyleri de kaydedildi. Hastaların halsizlik, çabuk yorulma, solukluk, irritabilite, huzursuzluk, iştahsızlık, PİCA varlığı, takipne, taşikardi, huzursuzluk, dikkat eksikliği, hiperaktivite sendromu, büyüme geriliği, uyku bozuklukları, nefes tutma nöbetleri ("breath holding spells") gibi DEA'ni çağrıştıran semptomlar ile konjunktivalarda solukluk, tırnak ve saçlarda kolay kırılma, kaşık tırnak, angüler stomatit, dil papillalarında atrofi, düz ve parlak dil varlığı gibi klinik bulgular kaydedildi. Semptom varlığı 1, klinik bulgu varlığı 1 puan olarak değerlendirildi. Bu klinik skor da hesaba katılarak DEA ve kontrol grubu arasındaki mevcut verilerden yola çıkarak karşılaştırmalar yapıldı. Ayrıca tek başına MCV, RDW varlığı bunlara eklenen semptom ve bulgularla DEA tanısında duyarlılık ve özgüllük bakıldı.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11,5 programı kullanıldı. Sürekli değişkenler

ortalama standart sapma, kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. Kolmogorow-Smirnow testi ile sürekli değişkenlerin dağılımı incelendi. Dağılımlarının normal olarak izlenmesi üzerine gruplar arası karşılaştırmalar independent sample t testi ile yapıldı. Daha sonra tek tek RDW, MCV, anemi semptom ve bulgularını katarak duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Cinsiyetin gruplar arasındaki farklılığı Ki kare testi ile incelendi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen DEA grubunda %61 kız ve ortalama yaş 18 ± 4 ay ve kontrol grubunda %55 kız ve ortalama yaş 17 ± 6 ay idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark yoktu. İki grup arasında hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW, SD, SDBK, ferritin, anemi semptom ve klinik bulguları yönünden anlamlı istatistiksel fark vardı (Tablo I).

MCV için cut off 73 fl olarak bulunmuştur. RDW için ise cut off %17,1 olarak saptanmıştır. Bu değerlerle yapılan istatistiksel çalışmalarda, DEA tanısı için MCV'nin %57,18 duyarlılığa ve %79,75 özgüllüğe sahip olduğu görüldü. RDW için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %71,1 ve %69,5 olarak bulundu. RDW ve MCV birlikte değerlendirildiğinde ise yine duyarlılık %74,02 ve özgüllük %80,74 olarak tespit edildi. Hastaların şikayetleri de MCV ve RDW'ye dahil edildiğinde duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla 77,15 ve 82,42 olduğu, klinik bulgularında bu parametrelere ilave edildiği takdirde 79,56 ve 85,62 olduğu gözlemlendi (Tablo II).

Tartışma

Biz bu çalışma ile literatürde ilk defa DEA olan hastalarda TKS ve klinik bulguları da katarak en basit sağlık kuruluşlarında bile % 80'e yakın doğrulukla tanı konulabileceğini gösterdik.

DEA çocukluk çağında görülen en sık anemi prezentasyonudur. Hızlı büyüme, yaş grubundaki ihtiyaca uygun olmayan miktarda demir alımı, emilimdeki problemler DEA'nın en sık sebepleridir. DEA, sağlık alanında ulaşılan teknolojiye, yapılan

çok önemli tanı ve tedavi metotlarına, bazı ülkelerdeki profilaktik demir tedavilerine rağmen halen en sık görülen halk sağlığı sorunlarından biridir(6,7). DEA psikolojik ve fiziksel gelişim, çalışma performansı ve davranış üzerindeki etkileri nedeniyle ciddi bir sorundur(8,9,10). Bu hastalığın tanısı ileri merkezlerde çok kolay olmasına rağmen hastalığın en sık ve en ağır formları ile karşılaştığı yer yaygın ancak laboratuvar şartları iyi olmayan sağlık kuruluşlarıdır. Basit, ucuz ve maliyeti çok az olan tam kan sayımı ve klinik bulgularla tanıyı koyabilme, tedaviyi daha erken başlama ve DEA'e bağlı gelişebilecek komplikasyonları engelleme açısından çok önemlidir.

Bu hususta yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. Örneğin bazı araştırmacılar, RDW ve MCV'nin demir eksikliği tanısı için duyarlı olduğunu bildirmişlerdir(11,12). Ülkemizde talesemi ve taşıyıcılığı fazla olduğundan bu durumun DEA ile ayrımı da önemlidir. Burada da RDW'nin ayırımı yüksek oranda duyarlılığı tespit edilmiştir(13). Bizim çalışmamız MCV ve RDW'nin DEA tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün yüksekliğini geçen çalışmalara benzer olarak gösterilmiştir.

Ancak ek olarak herhangi bir yada birkaç semptom ve klinik bulgunun varlığında duyarlılık ve özgüllüğün ciddi oranda arttığını göstermiştir. Dolayısı ile çalışmamız DEA tanısı için mutlaka ileri bir merkezde olunması, ileri tetkikler yapılması gerekmediği göstermiştir. İyi bir sorgulama ve fizik muayene TKS ile birlikte dikkatlice değerlendirildiği takdirde yüksek spesifite ve sensivite ile tanı konulabilir. Dolayısı ile çalışmamız çocukta semptom ve bulguların araştırılmasının gerekliliğini göstermiştir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan tedaviye yanıt değerlendirilememiştir. Eğer 1 aylık bir demir tedavisine rağmen yanıt alınamaması da bir kriter olarak alınsa idi muhtemelen duyarlılık ve özgüllük % 90'ları bulabilirdi.

Sonuç olarak; RDW ve MCV'nin DEA tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğü yanında bu parametrelere eklenen klinik bulgu ve semptomların duyarlılık ve özgüllüğü nasıl arttırdığı görüldü. Dolayısı DEA düşünülen hastalarda iyi bir sorgulama, iyi bir fizik muayene ile TKS bakılması DEA tanısında çoğu vakada yeterli olduğu görülmüştür. Ancak tedaviye yanıt ta önemli bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 1. DEA ve kontrol grubunda demografik, klinik ve tam kan sayımı verileri

Parametreler	DEA Grubu n:168	Kontrol Grubu n:152	p değeri
Yaş, ay	18±4	17±6	0,0640
Cinsiyet, Kız %	61	55	0,0780
Hb, gr/dL	9,8±3,2	12,9±1,2	0,0150
Hct, %	28	35	0,0014
MCV, µm³	69,5±21,2	77,1±24,1	0,0012
RDW, %	16,2±5,3	14,5±4,7	0,0010
Fe, mg/dL	28,5±8,32	83,5±18,44	0,0014
SDBK, µg/dL	365,48±64,5	325,4±45,44	0,0180
Semptom, +	0,95	0,10	0,0005
Klinik bulgu, +	0,70	0,5	0,0004
Ferritin, ng/L	6,8±2,4	31,5±10,1	0,0020

Tablo independent Sample T testi ve Ki kare testi verilerinden elde edildi. P<0,05 ise anlamlı kabul edildi.

Kısaltmalar: MCV, ortalama eritrosit hacmi; RDW, eritrosit dağılım genişliği ve SDBK, serum demir bağlama kapasitesi.

Tablo 2. MVC, RDW, semptom ve bulguların duyarlılık ve özgülüğü

Parametreler	Cut of	Duyarlılık	Özgülük
MCV	73	57,18	79,75
RDW	17,1	71,1	69,5
MCV + RDW	-	74,02	80,74
MCV + RDW + semptomlar	-	77,15	82,42
MCV + RDW + semptomlar + bulgular	-	79,56	85,62

Kısaltmalar: MCV, ortalama eritrosit hacmi ve RDW eritrosit dağılım genişliği.

References

- 1) Baker SJ, DeMaeyer EM. Nutritional anemia: its understanding and control with special reference to the work of the World Health Organization. *Am J Clin Nutr.* 1979;32(2):368-417.
- 2) Osborne CE, Thompson HC. Criteria for evaluation of ambulatory child health care by chart audit: development and testing of a methodology. Final report of the Joint Committee on Quality Assurance of Ambulatory Health Care for Children and Youth. *Pediatrics.* 1975;56:625-92.
- 3) Yazıcı S, Çelik T, Seyrek K. Çocukluk çağında anemi sıklığı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012;2(1):6-9.
- 4) Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Klavuzu II. Bölüm 2011.
- 5) Çakır Eren E. Çocuklarda yaş gruplarına ve cinslerine göre anemi ve demir eksikliği anemisi sıklığının incelenmesi. Uzmanlık tezi. 2008;40-50.
- 6) Bortolini GA, Vitolo MR. Relationship between iron deficiency and anemia in children younger than 4 years. *J Pediatr* 2010;86:488-92.
- 7) De Maeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *World Health Stat Q* 1995;38:302-3.
- 8) Pala E, Erguven M, Guven S ve ark. Psychomotor development in children with iron deficiency and iron deficiency anemia. *Food Nutr Bull.* 2010 Sep; 31: 431-5.
- 9) Osendarp SJ, Murray-Kolb LE, Black MM. Case study on iron in mental development--in memory of John Beard (1947-2009). *Nutr Rev* 2010;68:48-52.
- 10) Glazer Y, Bilenko N. Effect of iron deficiency and iron deficiency anemia in the first two years of life on cognitive and mental development during childhood. *Harefuah.* 2010;149:309-14.
- 11) Gulez P, Kayserili E, Tosun A, Eryılmaz N. Demir Eksikliği Anemisinde Eritrosit Parametrelerinin Karşılaştırılması. *Klinik Bilimler & Doktor* 1998;4:875-7.
- 12) Özgen Ü, Balat A, Turgut M ve ark. Demir eksikliği anemisinde RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW, MPV ve platelet sayısının tanılarda değerinin incelenmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1994;1:185-8.
- 13) Timur Ç, Ulukutlu L, Yüksel L, Ergeneman G, Yıldız İ. Demir eksikliği ile Beta talasemi taşıyıcılarının ayırıcı tanısında RDW'nin değeri. *Türk Pediatri Arşivi* 1999;34:39-42.

Erken gebelik kayıplarının değerlendirilmesinde ultrasonografi

Ultrasonography in the evaluation of early pregnancy loss

Aysun Camuzcuoğlu¹, Cüneyt Eftal Taner²¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa² İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir**Yazışma adresi:** Aysun Camuzcuoğlu, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Şanlıurfa Cep tel: 505 525 25 23, E-mail: aysuncamuzcuoglu@gmail.com**Geliş tarihi / Received:** 02.03.2015**Kabul tarihi / Accepted:** 06.03.2015**Öz****Amaç:** Erken gebelik kayıplarının ultrasonografik bulgularının incelenmesi**Metot:** Erken gebelik kaybı saptanan 6-12. gebelik haftaları arasındaki 196 hasta transvajinal sonografi ile değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri ve ultrason bulguları kaydedildi.**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 27.5 (14-41) idi. Özellikle inkomplet abortuslu hastalar olmak üzere 108 (%55) hastada vajinal kanama mevcuttu. 36 (%18.36) olguda sigara kullanımı öyküsü vardı. Gebelik haftası ilerledikçe gebelik kaybı oranı azalmış bulundu.

Fetal kalp atımı olmaksızın görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu 65 hastanın 21'inde (%32.3) yolk sac saptanmadı. 7 (%15.9) hastada yolk sac genişlemiş, 4 (%9) hastada oldukça küçük izlendi. 25 (%56.8) hastada ise yolk sac çapı normal sınırlar içerisinde bulundu. 8 (%18) hastada yolk sac hiperekojen band görünümünde idi. 11 (%25) hastada yolk sac şekli deforme olmuş olarak görüldü. 65 hastanın 27'sinde (%41.5) ortalama gestasyonel kese çapı CRL'ye göre küçük saptandı. Embriyo izlenmeyen 26 hastadan 17'sinde (%65.4) yolk sac görülemedi. 9 (%34.6) hastada yolk sac izlendi. Bir hastada yolk sac irregüler şekilli ve bir hastada da hiperekojen band şeklinde izlendi. Geri kalan 7 hastada yolk sac normal şekilde fakat oldukça farklı boyutlarda bulundu. Komplet abortuslu 31 hastanın ultrason incelemesinde; 6 (%19.35) hastada endometrium kalınlığı <10 mm, 25 (%80.65) hastada endometrium kalınlığı 10-15 mm arasında idi. İnkomplet abortuslu 74 hastanın ultrason incelemesinde 49 (%66.2) hastada endometrium irregüler, 25 (%33.8) hastada intrakaviter heterojen doku varlığı saptandı.

Sonuç: Transvajinal sonografi erken gebelik kayıplarının tanısında oldukça güvenilirdir. Erken gebelik kayıplarında yolk kesesinin erken regresyonu, şeklinin düzensiz ve hiperekojen görünümünde olması, düzensiz ve CRL'ye göre küçük gebelik kesesinin olması önemli ultrasonografik bulgulardır. Bunun yanında erken gebelik kayıplarının önemli kısmında yolk sac normal şekil ve büyüklükte olabilmektedir.**Anahtar Kelimeler:** Abortus, Birinci trimester, Ultrasonografi.**Abstract****Backgrounds:** Examination of the ultrasonographic findings of early pregnancy loss.**Methods:** 196 patients with early pregnancy loss who were detected between 6-12. Gestational age were evaluated by transvaginal sonography. Demographic characteristics and ultrasound findings were recorded.

Results: Mean age of patients was 27.5 (14-41). 108 patients (55%) had bleeding especially in patients with incomplete abortions. 36 patients have smoking history. Pregnancy loss rate was reduced with the increase of gestational week. Yolk sac was not detected in 21 (32.3) of 65 aborted patients with an embryo in whom fetal heart beat couldn't be seen. Yolk sac shape was deformed in 11 (25%) patients. In 27 of 65 patients (41.5%), mean gestational sac diameter obtained to be small compared to CRL. Yolk sac couldn't be seen in 17 (65.4%) of 26 patients in whom embryo was not seen. Yolk sac was seen in 9 (34.6%) patients. Irregular shaped yolk sac was observed in one patient and in one patient hyperechoic band was seen. In the remaining 7 patients yolk sac were found to be in normal shape but in very different sizes. In ultrasonographic evaluation of 31 patients with complete abortus; endometrium thickness was lower than 10 mm in 6 (19.35%) patients and it was found to be between in 10-15 mm in 25 (80.65%) patients. In ultrasonographic evaluation of 74 patients with incomplete abortus; endometrium was irregular in 49 (66.2%) patients and intracavitary heterogen tissue was observed in 25 (33.8%) patients.

Conclusions: Transvaginal sonography is highly reliable in the diagnosis of early pregnancy loss. Early regression, irregular shape, hyperechoic appearance of the yolk sac and irregular shape, small gestational sac according to CRL are important ultrasonographic findings early pregnancy loss. In addition, yolk sac shape and size can be normal in an important part of early pregnancy loss.

Key Words: Abortion, First trimester, Ultrasonography

Giriş

İnsan hayatındaki en kritik dönem plasenta ve embriyo oluşumunun gerçekleştiği gebeliğin birinci trimesteridir. Bu dönem, birçok patolojik durumun ortaya çıkabildiği ve embriyonun dış etkenlere karşı en duyarlı olduğu dönemdir. Abortusların %80'i gebeliğin birinci trimesterinde meydana gelmektedir. Abortusların başlıca etyolojik faktörleri; genetik, endokrin, anatomik ve immün nedenlerdir. Klinik olarak saptanan gebeliklerin yaklaşık %15'i abortus ile sonuçlanmaktadır (1-4).

Transvajinal Ultrasonografi (TVS) ile erken intrauterin gebelik tanısı ilk olarak 1967'de Kratochwil tarafından bildirilmiştir (5). Fetal fizyoloji ve anatomi, ultrasonografi teknolojisinde meydana gelen gelişmeler sayesinde implantasyondan sonraki 3. haftada incelenmeye başlamıştır. Serum veya üriner β -hCG konsantrasyonlarının, erken gebelik haftalarında tesbit edilmesinden sonraki 1-2 hafta içerisinde

TVS ile sırasıyla intrauterin gebelik kesesi ve fetal pol görülebilir. İntrauterin gebelik kesesinin varlığı, klinik gebelik olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, TVS gebeliklerin %18-20'sinde gebelik kesesinin varlığını saptamada başarısız olabilir. Bu durumda, erken gebelik kaybı veya gizli gebelik akla gelmelidir (6-8).

Özellikle TVS, erken gestasyonel sak'ın doğru görüntüsü, erken gebelik kaybının epidemiyoloji ve patofizyolojisi için çok önemli ipuçları sağlamaktadır. Ultrasonografi, intrauterin normal ve anormal gelişimin algılamasını sağlamanın yanı sıra, spontan abortuslara medikal yaklaşımı da değiştirmiştir.

Yapılan çalışmalarda gestasyonel sak, yolk sak, amniotik kavite ve fetal kalp atımlarının özellikleri ve normal fetal gelişme arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Spontan gebelik kaybını önceden belirleyebilmek için, median gestasyonel kese çapı (MD-GS) 8 mm ve görülebilen yolk sakın olmaması, MD-GS 16-20 mm ve fetal kardiak aktivitenin

yokluğu gibi bazı kriterler belirlenmiştir. Tüm bunlara ek olarak gestasyonel kese çapının küçük olmasının; yolk sak boyutunun artmış olması, erken regresyonu veya şeklinin bozulmasının kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir (9). Bu bulgular ışığında, erken gebelik haftalarında riskli hasta grubunda abortus gelişebilecek hastaları önceden saptayabilmek önem kazanmıştır.

Bu çalışmada amacımız, gebeliğin ilk üç ayında meydana gelen gebelik kayıplarında ultrasonografik bulguları incelemektir.

Materyal ve Metot

İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi jinekoloji servisine Ocak 2006-Ekim 2006 tarihleri arasında erken gebelik kaybı tanısıyla yatırılan 206 hasta incelendi. Dış gebelik şüphesi ile β -HCG takibi ve TVS yapılan 11 hastadan 5'inde, ektopik gebelik tespit edildi. 5 hasta dış gebelik, 3 hasta mol gebelik, 2 hasta abortus imminens nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 15-41 yaş arası, fertil, düzenli adet gören, tekiz gebelik ve spontan gebe kaldıkları saptanan, medikal bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, erken gebelik kaybı tespit edilmiş, 6-12 gebelik haftaları arasındaki 196 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma Lokal Etik Komite tarafından onaylandı. Ayrıca, çalışmaya katılan tüm hastalardan onam alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alındı. Maternal yaş, önceki gebeliklere ait öykü (gravida, parite, abort, küretaj), son adet tarihi (SAT), sigara içimi ve bu gebeliğe ait vajinal kanama öyküsü kaydedildi.

Gebe kadınların tümüne ultrasonografik incelemeler 5 MHz transvajinal prob (Logic 200 α , GE, Japon) ile, aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Önce mesane boşaltıldı, ardından gebe

dorsolitotomi pozisyonunda yatırıldı. Vajinal proba kondom ve jel yerleştirilerek transvajinal ultrasonografi uygulandı.

Ultrasonografi ile her hastada detaylı inceleme yapılarak, önce intrauterin gebeliğin varlığı ve gebelik kesesi içinde yolk sak, fetal pole ve fetal kardiak aktiviteye bakıldı. Ortalama gestasyonel kese çapının hesaplaması için kesenin iç duvarı koryonik sıvı yüzeyi hizasından itibaren uzunluğu, genişliği ve yüksekliği (3 ortogonal çap) milimetre cinsinden ölçülerek ortalaması alındı. Fetal kalp atımı, Doppler ultrasonografi ve real time B-mod görüntüleme yöntemleri kullanılarak incelendi. Sekonder yolk sak şekli ve ortalama çapı değerlendirildi. Ortalama yolk sak çapı hesaplaması için, kesenin dış yüzeyi hizasından itibaren uzunluğu, genişliği ve yüksekliği (3 ortogonal çapı) milimetre cinsinden ölçülerek ortalaması alındı. Ortalama yolk sak çapı 2.5-6 mm normal olarak kabul edildi.

Erken gebelik kaybı tanısı, aşağıdaki kriterlere göre konuldu:

1. Gestasyonel sak ölçümü > 20 mm, fetal pole veya yolk sak yok (veya < 20 mm, 7 gündür değişiklik yok)
2. Fetal pole > 6 mm, fetal kalp hareketleri yok (veya < 6 mm, 7 gündür değişiklik yok)
3. Endometrial kalınlık < 15 mm ve konsepsiyon ürünü retansiyonu yok
4. Endometrial ekoyu bozan heterojen doku varlığı

Sonuçlar

Tüm hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunuldu. Hastaların yaş ortalaması 27.5 (15-41) idi. Fetal kalp atımı olmadan görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu 65 (%33.2), görülebilir bir embriyo olmadan abortuslu 26 (% 13.3), inkomplet abortuslu 74 (%37.7) ve komplet abortuslu 31 (%15.8) olgu saptandı.

Embriyo izlenmeyen 26 hastanın 17'sinde (%65.4)

yolk sak görülemedi. Yolk sak izlenmeyen 3 hasta oldukça küçük gestasyonel keseye sahipti. 9 (%34.6) hastada ise yolk sak izlendi. Bir hastada yolk sak irregüler şekilli ve bir hastada da hiperekojen band şeklinde izlenirken, geri kalan 7 hastada yolk sak normal şekilde fakat oldukça farklı boyutlarda bulundu (Tablo 2).

Fetal kalp atımı olmadan görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu 44 (%67.7) hastada yolk sak izlenirken, 21 (%32.3) hastada yolk sak saptanmadı. 7 (%15.9) hastada yolk sak genişlemiş, 4 (%9) hastada oldukça küçük izlendi. 25 (%56.8) hastada ise yolk sak çapı normal sınırlar içerisinde bulundu. 8 (%18) hastada yolk sak hiperekojen band görünümde idi. 11 (%25) hastada yolk sak şekli deforme olmuş olarak görüldü. Sadece 3 hastada myometrium ile koryon arasında hipoekoik saha izlendi. 65 hastanın 27'sinde (%41.5) ortalama gestasyonel kese çapı CRL'ye göre küçük saptandı (Tablo 3).

Komplet abortuslu 31 hastanın TVS incelemesinde; 6 (%19.35) hastada endometrium kalınlığı <10 mm, 25 (%80.65) hastada endometrium kalınlığı 10-15 mm arasında idi. 10 (%32.3) hastada ise vajinal kanama şikayeti yoktu. İnkompakt abortuslu 74 hastanın ultrasonografi incelemesinde 49 (%66.2) hastada endometrium irregüler, 25 (%33.8) hastada intrakaviter heterojen doku varlığı saptandı. Tüm hastaların vajinal kanama şikayeti mevcuttu.

Tartışma

Günümüzde görüntüleme teknolojilerinde meydana gelen gelişmeler, erken gebelik haftalarında embriyo ve fetüsün daha iyi incelenebilmesine olanak sağlamıştır. Bu gelişmeler sayesinde, erken gebelik haftalarında yapılan ultrasonografi incelemesi sonucunda elde edilen bulgular, hangi gebeliğin devam edebileceğini hangi gebeliğin kaybedilebileceğini öngörmede oldukça önem kazanmıştır.

Gebeliğin ilk trimesterinde vajinal kanama ile gebelik kaybı arasındaki ilişki çok uzun zamandan bu yana bilinmektedir. Makrydimas ve arkadaşları, ilk trimesterde vajinal kanaması olan kadınlarda erken gebelik kaybı riskinin vajinal kanaması olmayanlara göre 2.6 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir (10). Bizim çalışmamızda hastaların %55.1'inde vajinal kanama mevcuttu. Vajinal kanama, inkompakt abortuslu hastaların tamamında, komplet abortuslu hastaların ise %67.7'sinde saptandı.

6337 erken gebeliğin incelendiği bir çalışmada, gebelik kaybı oranı 7. gebelik haftasında %9.6 iken, 14. gebelik haftasında %2.3 olarak bulunmuştur (10). Birinci trimesterde düşüklerin daha sık görülmesi, kromozomal anomaliye sahip embriyoların erken gebelikte kaybedilmesine bağlı olabilir (11).

Özellikle TVS ile erken gebelik kayıplarını değerlendiren birçok çalışma, sekonder yolk sak üzerine yoğunlaşmıştır. Yolk sak büyüklüğü, şekli, ekojenitesi ile ilgili anormalliklerde erken gebelik kaybı riskinin arttığını öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Deforme yolk sak ve yolk kesesinin görülememesi erken gebelik kaybının tipik bir işareti olarak bildirilmiştir (12,13). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar tarafından, anormal yolk sak boyutu ve fetal kayıp arasında önemli bir ilişki olmadığı iddia edilmektedir (10). Cho ve arkadaşları, normal şekil ve normal embriyonik kalp atımları ile beraber geniş bir yolk kesesinin kötü gebelik sonucunun bir belirleyicisi olmadığını belirtmiştir (9). Çalışmamızda, fetal kalp atımı olmadan görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu hastalarda yolk sak boyutu: ya normalden daha geniş, ya normal boyutlarda ya da yolk sak şekli deforme olmuş olarak saptandı. Sonuç olarak, yolk sakın erken regresyonu ve deformasyonu gebelik kaybının tespitinde önemli bir belirleyici olabilirken, yolk sak boyutunun normal olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Serimizde, fetal kalp atımı olmaksızın görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu 8 (%18) hastada yolk sak

ekojenik band şeklinde görüldü. Harris ve arkadaşları, yolk sak kalsifikasyonunun ölmüş hücresel materyalden oluşan distrofik değişikliklerden kaynaklandığını bildirmiştir (14). Yolk sak endoderminin kalsiyum bağımlı olduğu, hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Kalsiyum transport mekanizmasındaki bir defektin insanda da yolk sak hücresinde kalsiyum birikmesine yol açabileceği iddia edilmektedir (15). Çalışmamızda, görülebilir bir embriyo olmaksızın gebelik kaybı meydana gelen hastaların %34.6'sında yolk sak izlenmedi. Bu bulgular ışığında, yolk sak kalsifikasyonu ve/veya yolk sakın görülememesi erken gebelik kaybını gösterebilir. Literatürde, yolk sakın görülememesi, irregüler şekilde ve anormal boyutta olması gibi kriterlerin kötü gebelik sonuçlarını öngörmeye kullanılabileceği de iddia edilmiştir (16).

Bununla birlikte, anormal gebeliklerdeki sekonder yolk sak boyutu ve sonografisindeki varyasyonların, erken gebelik kaybının primer nedeninden daha çok, embriyonik ölüm veya yetersiz embriyonik gelişmenin olası bir sonucu olduğu ve bundan dolayı, erken gebelik kayıplarının sonuçlarını saptamada sekonder yolk sak ölçümünün değerinin sınırlı olduğu iddia edilmektedir (17). Çalışmamızda, fetal kalp atımı olmaksızın görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu hastaların %41.5'inde ortalama gestasyonel kese çapının CRL'ye göre küçük olduğu saptandı. Cunningham ve arkadaşları, 40 yüksek riskli gebeyi 5-12. gebelik haftaları arasında her hafta ultrasonografi ile değerlendirmiştir. Çalışmanın sonucunda, gebeliği abortus ile sonuçlanan 20 hastada, gebelik kesesinin 5. gebelik haftasından itibaren normal gebelik sonuçlarına sahip olan gruptan daha küçük olduğunu saptanmıştır. Bu hasta grubunda küçük gestasyonel kese çapının, küçük

amniyotik kese veya çöломik kavitenin bir sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (18).

Abortuslu hastalarda retansiyone konsepsiyon ürünleri tipik olarak plasental dokulardan meydana gelmektedir. TVS'de uterus içerisinde; heterojen kitle veya kavite içerisindeki koleksiyon, sadece pıhtılaşmış kan yada plasenta, nekrotik doku ve pıhtılaşmış kanın çeşitli kombinasyonları görülebilir (19). Çalışmamızda, inkomplet abortuslu hastaların sadece %33.8'inde intrakaviter heterojen doku saptanırken, %66.2'sinde endometrium irregüler izlendi. Uterin kavitede heterojen doku izlenmeyen, bununla birlikte endometrium düzensiz ve vajinal kanaması olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka abortus göz önünde bulundurulmalıdır.

Transvajinal ultrasonografi erken gebelik kayıplarının tanısında oldukça güvenilirdir. Erken gebelik kayıplarının TVS ile tanısında; yolk sak şeklinin düzensiz, hiperekojen görünümde olması ve yolk sakın erken regresyonu, gebelik kesesinin CRL'ye göre küçük ve düzensiz olması, uterus içerisinde heterojen kitle görülmesi önemli bulgulardır. Ayrıca, vajinal kanama ile birlikte endometriumun düzensiz izlenmesi durumunda, ayırıcı tanıda mutlaka abortus göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, erken gebelik kayıplarının bir kısmında yolk sak şekli ve büyüklüğünün normal olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

		Hasta sayısı (n)	(%)
Maternal yaş	<20 yaş	28	14.28
	21-34 yaş	137	69.9
	>35 yaş	31	15.82
	Toplam	196	
Son adet tarihine göre gebelik haftası	6 hafta	21	10.71
	7 hafta	39	19.9
	8 hafta	51	26.02
	9 hafta	32	16.33
	10 hafta	22	11.23
	11 hafta	17	8.67
	12 hafta	14	7.14
	Sigara içimi		38
Vajinal kanama öyküsü		108	55.10
Abortus öyküsü		12	6.12
Canlı doğum		92	46.93
Geçirilmiş D&C		6	3.06

Tablo 2: Görülebilir bir embriyo olmaksızın abortuslu hastaların yolk sak çapları

Gebelik haftası	Hasta sayısı (n)	Yolk sak çapı			Yolk sak hiperekojen bant şeklinde
		≥ 6.1 mm	2.5-6.0 mm	yolk sak yok	
6	2	0	0	2	0
7	3	0	1	1	1
8	5	1	2	2	0
9	6	0	1	5	0
10	3	0	1	2	0
11	5	1	0	4	0
12	2	1	0	1	0
Toplam	26	3	5	17	1

Tablo 3: Fetal kalp atımı olmaksızın görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu hastaların yolk sak çapları

Gebelik haftası	Hasta sayısı (n)	Yolk sak çapı				Yolk sak hiperokojen bant şeklinde
		≥ 6.1 mm	2.5-6.0 mm	≤ 2.4 mm	yolk sak yok	
6	4	0	3	1	0	0
7	10	0	4	1	3	2
8	15	1	7	1	4	2
9	10	3	3	1	2	1
10	11	0	4	0	6	1
11	6	1	2	0	2	1
12	9	2	2	0	4	1
Toplam	65	7	25	4	21	8

References

1. Barri PN. Perdida embrionaria preimplantatoria. In Carrera JM, Kurjak (eds), *Medicina del embrion*. Masson, Barcelona; 1997: pp 143-148.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(5):1103-11.
3. Liu Y, Liu Y, Zhang S, Chen H, Liu M, Zhang J. Etiology of spontaneous abortion before and after the demonstration of embryonic cardiac activity in women with recurrent spontaneous abortion. [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640713" \o "International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics."](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640713) *Int J Gynaecol Obstet* 2015 doi: 10.1016/j.ijgo.2014.11.012.
4. Nyberg DA, Filly RA. Opinion. Predicting pregnancy failure in "empty" gestational sacs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(1):9-12.
5. Kratochwil A, Eisenhut L. The earliest detection of fetal heart activity by ultrasound. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1967;27(2):176-180.
6. Zeadna A, Son WY, Moon JH, Dahan MH. A comparison of biochemical pregnancy rates between women who underwent IVF and fertile controls who conceived spontaneously. *Hum Reprod* 2015 doi:10.1093/humrep/dev024
7. Alfredsson J. Incidence of spontaneous abortion following artificial insemination by donor. *Int J Fertil* 1988;33(4):241-5.
8. Kolstad HA, Bonde JP, Hjollund NH, Jensen TK, Henriksen TB, Ernst E et al. Menstrual cycle pattern and fertility; a prospective follow-up study of pregnancy and early embryonal loss in 295 couple who were planning their first pregnancy. *Fertil Steril* 1999;71(3):490-6.
9. Cho FN, Chen SN, Tai MH, Yang TL. The quality and size of yolk sac in early pregnancy loss. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;46(5):413-8.
10. Makrydimas G, Sebire N, Lolis D, Vlassis N, Nicolaides KH. Fetal loss following ultrasound diagnosis of a live fetus at 6-10 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(4):368-72.
11. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal and gestational age specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995;10(6):356-67.
12. Lindsay DJ, Lovett IS, Lyons EA, Levi CS, Zheng XH, Holt SC et al. Yolk sac diameter and shape at endovaginal US: Predictors of pregnancy outcome in the first trimester. *Radiology* 1992;183(1):115-8.
13. Mara E, Foster GS. Spontaneous regression of a yolk sac associated with embryonic death. *J Ultrasound Med* 2000;19(9):655-6.
14. Harris RD, Vincent LM, Askin FB. Yolk sac calcification: a sonographic finding associated with intrauterine embryonic demise in the first trimester. *Radiology* 1988;166(1 Pt 1):109-10.
15. Burns ME, Kleeman E, Bruns DE. Vitamin D-dependent calcium-binding protein of mouse yolk sac. Biochemical and immunochemical properties and responses to 1,25-dihydroxycholecalciferol. *J Biol Chem* 1986;261(16):7485-90.
16. Jauniaux E, Johns J, Burton GJ. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(6):613-24.
17. Cunningham DS, Bledsoe LD, Tichenor JR, Opsahl MS. Ultrasonographic characteristics of first trimester gestations in recurrent spontaneous aborters. *J Reprod Med* 1995;40(8):565-70.
18. Paspulati RM, Bhatt S, Nohur SG. Sonographic evaluation of first-trimester bleeding. *Radiologic Clinics of North America* 2004;42(2): 297-314.

Yanakta kaşıntılı arkiform eritemli plak lezyon: Jessner-Kanof Hastalığı

Pruritic arciform erythematous plaque on the cheek: A case of Jessner-Kanof Disease

Enver Turan, Yavuz Yeşilova, Osman Tanrıkulu

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Enver TURAN, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 63200-Şanlıurfa Tel: +9005053323929 Fax: +900488 221 30 68 E-mail: enverturan@gmail.com**Geliş tarihi / Received:** 29.04.2014**Kabul tarihi / Accepted:** 17.07.2014**Öz**

Jessner'in lenfositik infiltrasyonu (JLİ) sıklıkla baş boyun bölgesinde yerleşim gösteren pembe-donuk kırmızı renkte papül, plak ya da nodüler lezyonlarla karakterize, asemptomatik, kronik seyirli lenfoproliferatif bir dermatozdur. Hastalığın farklı bir antite mi olduğu yoksa diskoid lupus eritematozus ya da polimorf ışık erüpsiyonu spektrumuna ait bir tablo mu olduğu net değildir. 34 yaşında bayan hasta yüzün sağ tarafında hafif kaşıntılı kızarıklık ve kabarıklık şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Klinik ve histopatolojik bulgularla hastaya Jessner'in lenfositik infiltrasyonu tanısı kondu. Bu olgu sunumunda Jessner'in lenfositik infiltrasyonunun klinik ve histopatolojik özellikleri vurgulanmakta, klinik ve histopatolojik olarak benzediği dermatozlar ile ayırt edici özellikleri tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Deri ve bağ dokusu hastalıkları, ilaç döküntüleri, lupus eritematozus, diskoid**Abstract**

Jessner's lymphocytic infiltration (JLI) is a skin condition of unknown aetiology characterized by the presence of red, tumid nodules, usually on the head, neck and upper back. It is not certain whether JLI is a different entity or it is a variant of discoid lupus erythematosus or polymorphous light eruption. 34 year-old female patient applied to our clinic with asymptomatic, nonscaling, erythematous plaques on her the right side of the face. The patient was diagnosed of JLI according to clinical and histopathological findings. In this case of presentation, the clinical and histopathological features of the JLI has been described and other similar dermatosis and their distinctive features have been excluded in the discussion.

Key words: Skin and connective tissue diseases, drug eruptions, lupus erythematosus, discoid**Giriş**

Jessner'in lenfositik infiltrasyonu (JLİ) sıklık baş boyun bölgesinde yerleşim gösteren kronik seyirli lenfoproliferatif bir dermatozdur. Lezyonlar özellikle alın, yanaklar ve boyun gibi güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar. Tipik lezyonlar pembe-kırmızı renkte plak ya da nodüler lezyonlarla karakterize olup kronik bir seyir gösterir. Nozolojik yeri tartışmalı olan tablonun

diskoid lupus eritematozus (DLE) ya da polimorf ışık erüpsiyonu (PMIE) spektrumuna ait bir tablo olabileceği öne sürülmüştür (1,2) Sıklıkla orta yaş erişkinlerde görülmektedir ve erkeklerde biraz daha sıktır. Çocuklarda nadiren görülür ve az sayıda ailesel olgu bildirilmiştir (3,5)

Olgu Sunumu

34 yaşında bayan hasta yüzün sağ tarafında yaklaşık bir aydır devam eden hafif kaşıntılı kızarıklık ve

kabarıklık şikâyeti ile başvurdu. Lezyon bir sivilce şeklinde başlamış daha sonra giderek büyümüştü. Öyküsünde daha önce benzer bir şikâyetinin olmadığı öğrenildi. Hastanın güneşe maruz kalma ve fotosensitivite öyküsü yoktu. Dermatolojik muayenede sağ zigomatik alanda yaklaşık 3 cm çapında deriden kabarık at nalı şeklinde parlak ve düzgün bir yüzeye sahip plak lezyon izlendi. Lezyonda soyulma, foliküler tıkaçlar ya da skar oluşumu izlenmedi.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Antinükleer antikor, anti ds-DNA, anti-Ro ve anti-La antikor düzeyleri normal sınırlardaydı. Sifiliz ve B. Burgdorferi'ye yönelik serolojik testler negatif saptandı. Güneş görmeyen bir deri alanından bakılan Lupus eritematozus hücre testi (lupus bant testi) negatif olarak saptandı.

Lezyon alanından alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde normal epidermis altında tüm dermisi infiltre eden ve subkütan yağ dokusuna ilerleyen yoğun matür lenfositlerden oluşan perivasküler ve peri adnexial lenfositik iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Bu bulgularla hastaya Jessner'in lenfositik infiltrasyonu tanısı kondu.

Tartışma

Jessner-Kanof hastalığı olarak da bilinen Jessner'in lenfositik infiltrasyonu (JLI) genellikle yüz ve boyun bölgesinde yerleşim gösteren eritemli plak ya da nodüler lezyonlarla karakterize kronik bir seyir gösteren benign lenfoproliferatif bir hastalıktır (1,2). Sıklıkla orta yaş erişkinlerde görülmektedir ve erkeklerde biraz daha sıktır. Çocuklarda nadiren görülür ve az sayıda ailesel olgu bildirilmiştir (3,5). Genellikle subjektif yakınmaya neden olmayan lezyonlar tek ya da çok sayıda pembe-donuk kırmızı renkte papül, plak ya da nodüllerdir. Alın, yanaklar ve boyun gibi

güneşe maruz kalan bölgeler hastalığın en sık yerleşim gösterdiği alanlardır. Lezyonlar periferde doğru yayılarak ya da merkezi iyileşme göstererek annüler, arkiform ya da sirsine bir görünüm kazanabilir. Aylar ya da yıllar içinde spontan gerileme göstermesine rağmen sıklıkla birkaç yıl içinde nüks etme eğilimindedir (6).

Hastalığın patogenezinin dair bilgiler sınırlıdır ancak T hücre fonksiyonu ile ilişkili bir bozukluk olduğu tahmin edilmektedir (4,7). Hastalığın yaz aylarında, özellikle de güneşe maruz kalan alanlarda ortaya çıkması hastalığın UV ışınlarının indüklediği fotosensitif bir dermatoz olduğu görüşünü desteklemektedir (8). Bununla birlikte hastalığın ayrı bir antite mi olduğu yoksa kutanöz lupus eritematozus ya da polimorf ışık erüpsiyonu spektrumuna ait bir tablo mu olduğu tartışma konusudur (9,10). Klinik ve histopatolojik özellikleri özellikle lupus eritematozus tumidus ile çakışmaktadır. Son karşılaştırmalı çalışmalarda iki tablonun birbirine oldukça benzediği, klinik ve histopatolojik özelliklerin örtüştüğü yönünde sonuçlar elde edilmiştir (3,11). Literatürde birkaç vakada *Borrelia burgdorferi* ile ilişkilendirilmiş (12) bir olguda da kontak dermatit ile ilişkilendirilmiştir (13). Bazı yazarlar benzer histopatolojik bulgulara sahip olması, bazı vakalarda tanımlanan fotosensitivite öyküsü ve antimalaryal ajanlara yanıt vermesi nedeniyle tablonun diskoid lupus eritematozusun (DLE) bir varyantı olduğunu öne sürmektedir (3) Bizim olgumuzda klinik olarak skar ya da atrofinin izlenmemesi, histopatolojik olarak hiperkeratoz ve foliküler tıkaçların yokluğu nedeniyle DLE olasılığı dışlanmıştır.

Jessner'in lenfositik infiltrasyonu polimorf ışık erüpsiyonu (PMIE) tablosundan da ayırt edilmelidir. Her iki tablo benzer klinik ve histopatolojik bulgulara sahiptir. PMIE'nin erken lezyonlarında izlenen papiller dermal ödem JLI'de görülmez (14). Hastalarda güneş maruziyeti öyküsü tanıda yardımcı

olabilir ise de JLI de güneş maruziyeti sonrası agreve olabilmektedir. Bu vakalarda provokatif fotoyama testi tanıda yardımcı olabilir.

Histopatolojik olarak epidermis ve papiller dermis normaldir. Özellikle orta dermiste perivasküler ve periadneksiyel alanlarda çoğunluğu matür T lenfositlerden oluşan “yen benzeri” yama tarzı infiltrasyon mevcuttur (15). Değişken derecelerde kollajende dejeneratif değişiklikler görülebilir. Epidermal atrofi, foliküler tkaçlar ve vakuoler dejenerasyona ise rastlanmaz (14). Epidermal bileşke ve foliküllerde interfaz dermatitinin izlenmemesi, bazı olgularda B hücrelerinin de inflamatuvar infiltratta izlenmesi lupus eritematozusta ayırmaya yardımcıdır. PMIE'den papiller dermisteki belirgin ödem ile ayrılır. Direkt immüno Floresan incelemede bazı olgularda

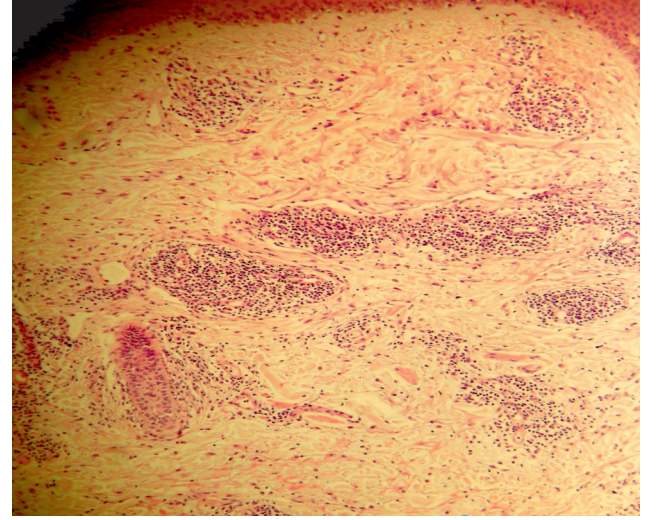
perivasküler alanlarda zayıf IgM ve C3 birikimi dışında bulgu yoktur (16).

Klinik olarak ayırıcı tanıda özellikle lupus eritematozus tumidus ve polimorf ışık erupsiyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Yanı sıra eritema anülare santrifüj, lenfoma, lenfositoma kutis ve sarkoidozun plak ve nodüler formlarıyla karışabilir.

Topikal ve intralezyonel streoidler sıklıkla ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir (17). Tedavide antimalaryaller, iyonize radyasyon, kriyoterapi ve topikal, intralezyonel veya sistemik kortikosteroidler kullanılmış ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yanıtız vakalarda talidomid, etretinat, dapson denenebilir (18) İzole plak lezyon ile seyreden olgumuzda topikal streoid tedavisi başlandı ve iki aylık takip sonucunda lezyonun sikatris bırakmadan iyileştiği gözlemlendi.



Resim 1: Sağ zigomatik alanda deriden kabarıklık at nalı şeklinde düzgün yüzeyli plak lezyon.



Resim 2: Retiküler dermiste iyi sınırlı çoğunluğu matür lenfositlerden oluşan periadneksiyel ve perivasküler lenfositik infiltrasyon (H.E. X 100)

Kaynaklar

- 1) Shakhnes IE, Malygina LA. [Jessner-Kanof lymphocytic infiltration]. Vestn Dermatol Venerol. 1985(2):66-8.
- 2) Pietrzykowska A, Smigla A. [Lymphocytic infiltration Jessner-Kanof]. Przegł Dermatol. 1967;54(3):361-8.
- 3) Lipsker D, Mitschler A, Grosshans E, Cribier B. Could Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin be a dermal variant of lupus erythematosus? An analysis of 210 cases. Dermatology. 2006;213(1):15-22.
- 4) Toonstra J, Wildschut A, Boer J, Smeenk G, Willemze R, van der Putte SC, et al. Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. A clinical study of 100 patients.

Arch Dermatol. 1989;125(11):1525-30.

- 5) Toonstra I, van der Putte SC, de la Faille HB, van Vloten WA. Familial Jessner's lymphocytic infiltration of the skin, occurring in a father and daughter. Clin Exp Dermatol. 1993;18(2):142-5.
- 6) Remy-Leroux V, Leonard F, Lambert D, Wechsler J, Cribier B, Thomas P, et al. Comparison of histopathologic-clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: Multicenter study of 46 cases. J Am Acad Dermatol. 2008;58(2):217-23.
- 7) Poenitz N, Dippel E, Klemke CD, Qadoui M, Goerdt S. Jessner's lymphocytic infiltration of the skin: a CD8+ polyclonal reactive skin condition. Dermatology.

2003;207(3):276-84.

- 8) Romanenko VN, Protsenko TV. [A case of Jessner-Kanof lymphocytic infiltration of the skin]. Vestn Dermatol Venerol. 1988(5):55-7.
- 9) Viljaranta S, Ranki A, Kariniemi AL, Nieminen P, Johansson L. Distribution of natural killer cells and lymphocyte subclasses in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and in cutaneous lesions of discoid and systemic lupus erythematosus. Br J Dermatol. 1987;116(6):831-8.
- 10) Tenhave-Opbroek AA. [Thoughts on the differential diagnosis of chronic discoid lupus erythematosus and "lymphocytic infiltration of the skin" (Jessner), among other things by using fluorescent microscopy]. Ned Tijdschr Geneesk. 1965;109(36):1677.

- 11) Schepis C, Lentini M, Siragusa M, Batolo D. ACE-inhibitor-induced drug eruption resembling lymphocytic infiltration (of Jessner-Kanof) and Lupus erythematosus tumidus. *Dermatology*. 2004;208(4):354-5.
- 12) Abele DC, Anders KH, Chandler FW. Benign lymphocytic infiltration (Jessner-Kanof): another manifestation of borreliosis? *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(4 Pt 1):795-7.
- 13) Caroli UM, Berner D, Schlegel C, Metzler G, Rocken M, Biedermann T. Lymphocytic infiltration of the skin Jessner-Kanof after treatment with a hydroquinone-containing bleaching cream. *Arch Dermatol*. 2006;142(12):1655-6.
- 14) Kuo TT, Lo SK, Chan HL. Immunohistochemical analysis of dermal mononuclear cell infiltrates in cutaneous lupus erythematosus, polymorphous light eruption, lymphocytic infiltration of Jessner, and cutaneous lymphoid hyperplasia: a comparative differential study. *J Cutan Pathol*. 1994;21(5):430-6.
- 15) Castri M, Silvestri T. [Clinical, histological and ultrastructural aspects of a case of Jessner-Kanof cutaneous lymphocytic infiltration]. *Pathologica*. 1980;72(1022):875-9.
- 16) Willemze R, Vermeer BJ, Meijer CJ. Immunohistochemical studies in lymphocytic infiltration of the skin (Jessner) and discoid lupus erythematosus. A comparative study. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(5 Pt 1):832-40.
- 17) Borges da Costa J, Boixeda P, Moreno C. Pulsed-dye laser treatment of Jessner lymphocytic infiltration of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(5):595-6.
- 18) Rai VM, Balachandran C. Multiple infiltrated nodules and plaques. Lymphocytic infiltrate of Jessner. *Dermatol Online J*. 2006;12(7):26.

Erişkin Still Hastalığı Teşhisiyle İzlenen Hastada Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişimi

Occurrence Macrophage Activation Syndrome At the patient following Adult Still Disease

Ismail Boyraz, Selma Yazıcı, Bunyamin Koc, Ahmet Yıldız, Umut Güven

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabitasyon Anbilim Dalı, Bolu

Yazışma adresi: İsmail Boyraz, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabitasyon Anbilim Dalı, Bolu, Tel 0 5054691728 Fax: 0 374 2629190

E-mail:boyraz@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 25.06.2014

Kabul tarihi / Accepted: 23.08.2014

Öz

Still hastalığı sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit (SOJİA) analogu olan sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) SOJİA'da görülen mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. 2 yıldır Still hastalığı teşhisi ile izlenen 20 yaşındaki bayan hasta methotrexate 15 mg/hafta, Plaquenil 200 mg, folbiol tb almaktaydı. Hasta alt ekstremitede yaygın cilt kızarıkları ve artralji şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Tetkiklerinde akut faz reaktanlarında yükselme vardı ve hastada Still aktivasyonu düşünülerek Salazopyrin tb eklendi. 1 hafta sonra 3-4 gündür devam eden boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü şikayetiyle tekrar kliniğimize başvurdu. Hastanın takibinde genel durumunda ve laboratuvar değerlerinde bozulma görüldü. Hastanın sonraki muayenesinde yaygın lenfadenopati, splenomegali saptandı, oral alımı kesilmişti. Bulantı, kusma ve ateşi devam ediyordu. Hastada Makrofaj Aktivasyon Sendromu düşünülerek hematoloji konsültasyonu istendi ve yatışından 1 hafta sonra teşhis amaçlı yapılan kemik iliği biyopsisi ile Hemofagositik sendrom teşhisi konuldu. Hastaya pulse steroid (1 gr/gün), İVİG ve Siklosporin 100 mg 2*1 tedavisi düzenlendi.

Anahtar Kelimeler: Artrit, Juvenil, Makrofaj aktivasyon Sendromu

Absract:

Still Disease is systemic inflammatory disease as a kind of Systemic Juvenil Rheumatoid Arthritis. Macrophage Activation Syndrome is a reason of mortality and morbidity at SOJIA. The 20 years old patient followed with the diagnosis of Still Disease for two years had been taking Methotrexate 15 mg/week, Plaquenil 200 mg/day. The patient turned to our clinic with complaints of common skin redness and arthralgia. In her test results, acute phase reactants were too high and when it was thought as illness activation, salazopyrine was added to the patient's treatment. The patient came to our clinic one week later with the complaints of throat pain lasting for 3-4 days and difficulty in swallowing. At the follow of the patient, deterioration of the patient's general condition and laboratory measures was found. We found during patient's physical examination common LAP and splenomegaly. Oral intake had stopped. Nausea, vomiting and temperature was going on. We wanted to consult to hematology department as to whether MAC syndrome diagnose was correct. Within a week of admitting the patient, bone marrow biopsy was made to correct MAC diagnosis and it proved to be true. The medical treatment was arranged as pulse steroid (1 gr/day), IVIG and Cyclosporin 100 mg 2*1.

Key Words: Arthritis, Juvenil, Macrophage Activation Syndrome.

Giriş

Still hastalığı sistemik başlangıçlı juvenil idiyomatik artrit (SOJİA) analogu olan sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. SOJİA tüm juvenil idiyomatik artritlerin (JİA) % 10-20'sini oluşturmaktadır. JİA'da görülen mortalitenin üçte ikisi SOJİA'da meydana gelmektedir. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) SOJİA'da görülen mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. SOJİA'da klinik görünüm ateş, geçici raş, karaciğer enzimlerinde yükselme, artrit, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve serozit tutulumu olabilir. Hastalığın erken safhalarında teşhis koymak zorken, hastalarda tanımlanan klinik tutulumlar daha komplike gidişat gösterebilir. Atipik vakaların sayısı tipik vakalardan fazla olabilmektedir. Hastalığın teşhisi klinik şikayetlere göre konulup, ayırıcı tanıda malignite, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon dikkate alınmalıdır (1). Hastalığın spesifik semptomlarının olmaması, spesifik laboratuvar markerlarının bulunmayışı teşhisi geciktirebilir ve yerleşmiş hastalığı olanlarda aktivite marker olmayışı hastalığın tedavisinin takibini sıkıntılı hale getirmektedir (2-5). Hastaların yaklaşık üçte biri solunum ve hepatik yetmezlik, dissemine intravasküler koagülasyon, perikardit, kardiak tamponad gibi komplikasyonların olduğu kronik hastalığa ilerlemektedir (6,7). Sistemik semptomlar klinik tabloya hakimse immünsupressif ilaçlarla beraber sistemik kortikosteroidler kullanılır (8). Dirençli vakalarda ise biyolojik ajanlar tercih edilebilir (9).

MAS sekonder hemofagositik sendrom (HPS) olarak tanımlanır ve insidansı % 6.7-13 arasında değişmektedir. MAS'ın insidansı aslında sanıldığından daha fazladır çünkü hafif MAS vakalarını teşhis etmek zordur, ağır vakaları ise aktif sistemik hastalıktan ayırt etmek zordur. Kemik iliğinde aktive makrofaj varlığı, NK hücre

disfonksiyonu, koagülopati gibi MAS'ta görülen laboratuvar bulgularının bazıları, MAS'ın klinik özelliklerinin görülmediği SOJİA'lı hastalarda görülebilmektedir. sCD25 ve sCD163 seviyeleri yeni başlangıçlı SOJİA'lı hastaların küçük bir kısmında artmış olabilir ve bunun subklinik MAS gelişimi için potansiyel markerlar olabileceği ileri sürülmektedir (10). SOJİA'lı hastada MAS'ı sistemik hastalıktan ayıran klinik özellikler sürekli ateş, peteşial veya purpurik tarzda beyazlaşmayan raş, hemoraji, ensefalopatidir. Laboratuvar olarak ise beyaz küre, nötrofil, platelet, hemoglobin, sedimentasyon, fibrinojen seviyelerinde düşme, AST, ALT, bilirubin, ferritin, D-dimer, sCD25, sCD163 seviyelerinde bir anda yükselme, PT, PTT değerlerinde artıştır. Teşhis için iki veya daha fazla klinik yada laboratuvar bulgusunun olması gerekir. Şüphelenilen vakalarda kemik iliğinde hemofagositozun gösterilmesi gerekir (11). Tedavi destekleyici tedavi olup, başta sistemik steroidler tercih edilir. Hastaların yaklaşık yarısı sadece steroidle tedavi edilebilmektedir. İkinci basamakta ise siklosporin A, etoposid ve iv immünglobulin tercih edilebilir (11).

Olgu

2 yıldır Still hastalığı teşhisi ile izlenen 20 yaşındaki bayan hasta methotrexate 15 mg/hafta, Plaquenil 200 mg, folbiol tb almaktaydı. Hasta alt ekstremitede yaygın cilt kızarıkları ve artralji şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Tetkiklerinde akut faz reaktanlarında yükselme vardı ve hastada Still aktivasyonu düşünülerek Salazopyrin tb eklendi. 1 hafta sonra 3-4 gündür devam eden boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü şikayetiyle tekrar kliniğimize başvurdu. Kan tetkiklerinde sedimentasyon 32 mm/s, Crp 320 mg/L↑, Ferritin 2000 ng/ml↑, Ast/Alt 64/31 IU/L, total bilirubin 0,93 mg/dL, LDH 1341 U/L, Trigliserid 217 mg/dL, LDL 100,4 md/dl, HDL 20,2 mg/dl, Wbc 10.600 /mm³, nötrofil 9590 /mm³, Hgb 10,8 g/dL, platelet 136.000 /mm³ idi ve hasta hospitalize edildi. Aynı gün 1 kez pembe renkli

tükürükle karışık ağızdan kan gelmesi ve kusması oldu. Yapılan acil endoskopide akut gastrit saptandı. Hastanın 1 gündür devam eden gittikçe şiddetlenen baş ağrısı olunca beyin diffüzyon MR çekildi ve MR T2A sekansta sağ frontal lobta nonspesifik milimetrik hiperintens sinyal görüldü. Tüm serolojik testleri negatif idi ve kan, idrar kültürlerinde üreme yoktu. Kulak burun boğaz ve göğüs hastalıklarına ateş (38.5°C), bulantı, boğaz ağrısı ve nefes darlığı açısından danışılan hastada üst solunum yolu enfeksiyon teşhisi konularak antibiyotik tedavisi (sefuroksim aksetil) başlandı ve 5 gün devam etti. Hastanın sonraki muayenesinde yaygın LAP, splenomegali saptandı, oral alımı kesilmişti. Bulantı, kusma ve ateşi devam ediyordu. Yapılan kan tetkiklerinde sedimentasyon 17 mm/s, Crp 38 mg/L, Ferritin 2463 ng/ml, Ast/Alt 90/111 IU/L, Total bilirubin 0,95 mg/dL, LDH 2333 U/L, Trigliserid 174 mg/dL, LDL 172 mg/dl, HDL 30,3 mg/dl, Wbc 31207 /mm³, nötrofil 2280 /mm³, Hgb 9,9 g/dL, Platelet 237.000 /mm³, Protrombin zamanı 14,8 sn, Protrombin aktivitesi 71 sn saptandı. Hastada MAS düşünülerek hematoloji konsültasyonu istendi ve yatışından 1 hafta sonra teşhis amaçlı yapılan kemik iliği biyopsisi ile Hemofagositik sendrom teşhisi konuldu. Hastaya pulse steroid (1 gr/gün), İVİG ve Siklosporin 100 mg 2*1 tedavisi düzenlendi. Wbc 0,70 /mm³ ve nötrofil değeri 0,02 /mm³ ye düşmesi üzerine ilave olarak etoposid eklendi. Hastanın genel durumu ve şikayetleri zamanla hızlı bir şekilde düzelme gösterdi.

Tartışma

MAS mortalite riski olan bir komplikasyondur. Medikal tedaviyle bu komplikasyon hızla tedavi edilebilir. MAS'ın çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları SOJİ aktivasyonu veya sepsisle karışabilmektedir. Ensefalopati, hemoraji, raş, ateş, pansitopeni, koagülasyon anomalileri, KC

enzim seviyelerinde yükselme, TG yüksekliği, ferritin yüksekliği gibi özel bulgular ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır. Kemik iliği biyopsisinde hemofagositik histiositlerin görülmesi tanıyı doğrulamaktadır (12).

Retiküloendotelyal sistemdeki makrofajların aşırı proliferasyon ve aktivasyonu sonucu sitokin fırtınası denilen ve enflamasyona yol açan bir tablo oluşur. Natürel killer ve sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonlarında kayıp yada azalma oluşur. MAS genetik veya primer ve sekonder veya reaktif olarak 2 grupta sınıflandırılabilir. Enfeksiyonla tetiklenen ve herhangi bir yaşta açığa çıkabilen bu sendrom her iki tipinde de mortaliteye yol açabilmektedir. Primer tip, X'e bağlı otozomal resesif geçiş göstermekte olup, ailesel yada immün sistem yetmezliği olanlarda görülebilir. Sekonder tip, HPS çoğu zaman immün defekti olmayan hastalarda çoğunlukla enfeksiyonu takiben açığa çıkmaktadır. Aynı zamanda otoimmün hastalıklar, gebelik, malignensi ve çeşitli ilaçlarda tetikleyebilir (12).

MAS'ın klinik olarak diğer hastalıklardan ayırımında ateş ve hepatomegalinin spesifitesinin çok yüksek olduğu ama sensitivitesinin çok iyi olmadığı, laboratuvar olarak ise rölatif platelet sayısındaki düşüşün önemli olduğu Ravelli ve ark'ları tarafından gösterilmiştir. Hiperferritineminin laboratuvar bulgusu olarak çok önemli olduğu bazı çalışmalarda ifade edilmiştir (13). Klinik bulgular geç saptanabildiğinden erken teşhiste laboratuvar anormallikler daha önemli olabilir. Kemik iliği aspirasyonu başlangıç evresinde hemofagositozu gösteremeyebilir.

Bir çalışmada 198 SOJİ hastasından 7 tanesinde MAS komplikasyonu geliştiği bildirilmiştir (14). Aikewa 10 yaşında sistemik JRA tanısıyla izlenen ve etanercept kullanan çocukta ilk kez pnömoni enfeksiyonunu takiben MAS geliştiğini gösterdi (15). Bir vakada EBV virüs ilişkili lenfoması olan hastada MAS gelişmiş ve yapılan medikal tedaviye

rağmen hasta kaybedilmiş (12). Stephan ve ark'ları 12 MAS vakasının 5'inde steroid tedavisiyle düzelme sağlarken, 7 hastada ise ikinci basamak tedavilere ihtiyaç duymuşlardır (16). MAS'taki mortalite oranı 2 pediatrik seride %8-22 arasında bildirilmiştir (16,17). MAS'ta geç teşhis, multiorgan tutulumu,

nötropeni, koagülopati, MSS tutulumu tedaviye cevap açısından kötü prognostik faktörlerdendir (11). MAS fetal bir komplikasyon olup erken teşhis edilip tedaviye başlanmalıdır. Hem teşhis hem tedavide hangi şartlara dikkat edilmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır.

References

1. Efthimiou P, Kadavath S, Mehta B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. *Clinical Rheumatology* 2014;33(3):305-14.
2. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70(2):118-36.
3. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14(6):1139-46.
4. Efthimiou P, Kontzias A, Ward CM, Ogden NS. Adult-onset Still's disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(6):328-35.
5. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, Karadeniz A, Inanc M et al. Adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract* 2009;63(7):1050-5.
6. Najam F, Fuchs HA. Cardiac tamponade: a life-threatening complication of Still's disease. *J Clin Rheumatol* 2001;7(2):97-101.
7. Biron C, Chambellan A, Agard C, Denis M, Germaud P, Hamidou MA. Acute respiratory failure revealing adult-onset Still's disease: diagnostic value of low glycosylated ferritin level. *Clin Rheumatol* 2006;25(5):766-8.
8. Bagnari V, Colina M, Ciancio G, Govoni M, Trotta F. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2010;30(7):855-62.
9. Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 2008;68(3):319-37.
10. Reddy VV, Myles A, Cheekatla SS, Singh S, Aggarwal A. Soluble CD25 in serum: a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis* 2014;17(3):261-7.
11. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(5):477-81.
12. Szyper-Kravitz M. The hemophagocytic syndrome/macrophage activation syndrome: a final common pathway of a cytokine storm. *Isr Med Assoc J* 2009;11(10):633-4.
13. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, Viola S, Martini A. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146(5):598-604.
14. Clovis Artur A. Silva, Carlos Henrique M. Silva, Tereza Cristina M. V. Robazzi, Ana Paola N. Lotito, Alfredo Mendroni Junior, Cristina M. A. Jacob, Maria Helena B. Kiss. Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(6):517-22.
15. Nadia EA, Carvalho JF, Bonfa E, Lotito AP, Silva CA. Macrophage activation syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Isr Med Assoc J* 2009;11:635-36.
16. Stephan JL, Kone-Paut I, Galanbrun C, Mouy R, Bader Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders: a retrospective study 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1285-92.
17. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421-26.

Transkateter Mitral Balon Valvuloplasti Esnasında Gelişen Sağ Süperior Pulmoner Ven Rüptürünün Cerrahi Tedavisi**Right Superior Pulmonary Vein Rupture Occurred The Surgical Treatment During Transcatheter Mitral Balloon Valvuloplasty**Ali Kemal Gür¹, Nurettin Yüzkat², Dolunay Odabaşı¹, Ayşegül Kunt¹, Alper Sami Kunt¹¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Van²Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Van

Yazışma adresi: Ali Kemal GÜR, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Van, Türkiye, Tel: +90505 868 96 89 E-mail: dralikemal@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 05.06.2014**Kabul tarihi / Accepted:** 12.06.2014**Öz**

Akut romatizmal ateş sonrası romatizmal kalp hastalıkları özellikle gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunudur. Mitral kapak romatizmal kalp hastalığı olgularının büyük kısmında etkilenmektedir. En sık görülen lezyon ise mitral stenozdur. Günümüzde mitral stenozun tedavisinde perkütan yöntemle valvuloplasti (Perkütan Transvenöz Mitral Kommissurotomi = PTMC) tekniği, bu hasta grubunda önemli bir tedavi seçeneğidir. Bu teknik daha az invaziv olması nedeniyle bu tür hastalarda öncelikli yapılması gereken işlemdir. Bu yazıda ileri mitral darlığı olan 32 yaşındaki kadın hastada perkütan valvuloplasti sırasında sol atriyum yaralanması gelişen ve acil cerrahi girişimde bulunulan bir olgu sunulması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Mitral Kapak darlığı, Pulmoner ven, Girişimsel işlemler, Yaralanmalar.**Absract:**

Rheumatic heart diseases followin Acut Rheumatic Fewer is stil an important health problem especially in growing countries. Mitral valve is affected in most cases of rheumatic heart diseases. Mitral stenosis is the mostly encountered entity. Nowadays in mitral stenosis thereapy percutaneous valvuloplasty technic (Percutaneous Transvenous Mitral Commisurotomy) in this patient group is an important therapy choice. This technique is less invasive because it needs to be done in such patients is a priority. In this study we intended to present a case report, 32 years old woman with advanced mitral stenosis during percutaneous valvuloplasty left atrium was injured and emergent surgical correction was applied.

Key Words: Mitral valve stenosis, Pulmonary vein, invasive procedures, Injuries.**Giriş**

Akut romatizmal ateş (ARA) ve takip eden romatizmal kalp kapak hastalığı gelişmiş ülkelerde bir miktar azalmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunu olarak yerini korumaktadır.(1) İlimizde ARA görülme sıklığı halen yüksektir. ARA sonrası kalp kapakları içerisinde en fazla etkilenen kapak mitral kapaktır ve en sık görülen lezyon mitral stenozdur. Mitral kapağa perkütan

valvuloplasti yapılabilmesi için Wilkins kapak eko skoru skorlaması yapılması gerekmektedir. Wilkins'in mitral darlığı eko skoru 8'den az olanlarda yapılan mitral valvotomiler de orta ve uzun vadeli başarı oranları yüz güldürücü iken, eko skoru 8'den yüksek olgularda cerrahi tedavi önerilmektedir. Bu skorlama mitral kapak lifletlerinin kalınlığı, hareketliliği, subvalvuler fibrozisin olup olmaması, kalsifikasyonun varlığının değerlendirilmesi ile elde edilen, 0 ile 4 arasında puanlar verilerek

yapılmaktadır.(2) Bu tekniğin sol atriumda trombüsü olanlarda, sol atrial yoğun spontan eko kontrast (SEK) olanlarda, kapak üzerinde masif kalsifikasyonu olanlarda, eski serebrovasküler hadise geçirmiş olanlarda, orta ve üstü mitral yetersizliği olanlarda ve kanama diatezi olanlarda yapılması önerilmemektedir.

Olgu

Otuziki yaşında kadın hasta son bir yıldır artan nefes darlığı ve çarpıntı şikayetleri ile hastanemize başvurdu. EKG'de yavaş ventrikül geçişli atrial fibrilasyon, çekilen önarka akciğer direkt filminde kardiyotorasik oran kalp lehine artmış ve pulmoner vaskülarite artmış olarak görüldü. Hastanın yapılan transtorasik Ekokardiyografisinde mitral kapağın hareketleri kısıtlanmış ve mitral kapak orifis alanının 0.9 cm² olduğu görüldü. Kapak üzerindeki gradient maksimum 32 mmHg, mean gradient 13 mmHg olarak ölçüldü. Hastanın kapak eko skoru Wilkins skorlaması ile 6 olarak hesaplandı ve hastaya transözefagial Ekokardiyografi yapıldı. Hasta PTMC işlemi uygulanmasına karar verildi. Anjiyografi ünitesinde sağ femoral ven yolu ile kataterizasyonu sağlanan hastanın atrial septostomi katateri ilerletilmesi sırasında hastanın genel durumunun bozulması üzerine yapılan transtorasik Ekokardiyografide perikardiyal effüzyon görülmesi sonrasında işlem sonlandırıldı ve hasta acil bir şekilde operasyon masasına alındı. Genel durumu kötü, bilinci kapalı olan hastanın tansiyon arteriyel: 60/30mmHg, nabız: 140/dk idi. Hasta acil bir şekilde entübe edildi ve gerekli operasyon temizliği optimum şartlarda sağlanarak median sternotomi ile mediastene girildi. Perikard açıldı ve yaklaşık 1000 cc hemorajik mayi boşaltıldı. Tansiyon arteriyel ve nabızı düzelen hastanın yapılan kardiyak eksplorasyonunda sağ superior pulmoner venin sağ atriuma birleşim yerinde rüptüre olduğu ve aktif kanama olduğu

görüldü (Resim 1). Gerekli onarım yapıldıktan sonra kardiyopulmoner baypas yardımı ile pompaya girildi. Sağ atrium ve interatrial septum aracılığı ile sol atriuma girildi ve stenotik mitral kapak rezeke edilerek yerine 29 numara St Jude (St Jude Medical Minneapolis) yapay mitral kapak implantasyonu yapıldı. Kardiyopulmoner baypastan sorunsuz bir şekilde çıkan hasta operasyon sonrası yoğun bakıma çıkarıldı. Hastanın bir haftalık takibi sonrası bir problemi olmaması üzerine gerekli İNR düzeyi ayarlanarak hasta şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Kalp damar cerrahi alanında kalp kapak hastalıkları halen mortalite ve morbiditenin önemli nedenleri arasında bulunmaktadır.(1) Kalp kapak hastalıkları gelişen teknoloji ile orantılı olarak uzayan insan ömrü ile artış göstermektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kalp kapak hastalıkları prevalansıda bu yönde artış göstermektedir. Ülkemizde halen ARA sonrası mitral darlığı görülme oranı yüksektir. ARA sonrası kalp kapaklarında daralma sonucu semptom oluşması genellikle 10-20 yıllık bir süre gerektirmektedir.

İlk defa 1984 yılında İnnoue ve arkadaşları tarafından altı hasta üzerine yapılan PTMC işlemi başarılı olmasından sonra tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. (3) Mitral stenozlu bir hastada girişimsel olarak perkutan valvuloplasti işlemi yapılabilmesi için kapak alanının 1.5 cm²'nin ve/veya 1 cm²/m²'nin altına inmiş olması ve Wilkins kapak eko skoru skorlaması yapılması gerekmektedir. Wilkins kapak eko skoru 8'den yüksek olgularda cerrahi tedavi önerilmektedir. Bu skorlama mitral kapak lifletlerinin kalınlığı, hareketliliği, subvalvuler fibrozisin olup olmaması, kalsifikasyonun varlığının değerlendirilmesi ile elde edilen, 0 ile 4 arasında puanlar verilerek yapılmaktadır.(2)

Balon kommisurotomi ile mükemmel erken hemodinamik etkinlik elde edildiği ayrıca cerrahi

kommisurotomiye nazaran düşük rezidü stenoz ve restenoz oranları izlendiği bildirilmiştir.(4) Düşük mortalite ve morbidite olması, sternotomi veya torakotomi yapılmaması, hastanede kalış süresinin düşük olması nedeniyle PTMC uygun hastalarda ilk yapılması gereken işlemdir.

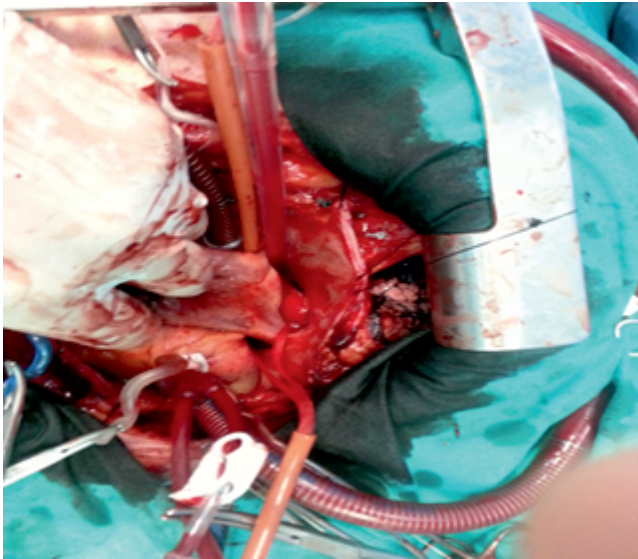
Günümüzde PTMC sağ femoral ven yolu ile kataterize edilerek sağ atrium ve interatrial septum yolu ile sol atriuma ve mitral kapağa ulaşılmaktadır. Buradan katater ve balon ilerletilerek İnoue tekniği ile valvuloplasti gerçekleştirilmektedir. İşlemdaki amaç füzyonu uğrayan kommissürlere kontrollü bir yırtık oluşturmaktır.

PTMC işleminin komplikasyonları az olmasına rağmen bunlar ciddi sorunlara neden olabilirler. Özellikle katater işlemi sırasında kardiyak rüptür ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.(5) Diğer komplikasyonları arasında kalp

odacıklarının rüptürü, korda ve papiller kas rüptürü, kapakçıkların laserasyonu, sepsis, kardiyak tamponad, ileri mitral yetersizliği ve serebrovasküler hadiseler sayılabilir. Papiller kas rüptürü akut ve subakut dönemde olabilir.(6)

İşlem sırasında kardiyak rüptür saptanırsa öncelikli olarak perkutan yolla perikardiyosentez yapılması gerekmektedir. Hastamızda ani hipotansiyon, taşikardi ve genel durum bozukluğu olması nedeniyle acil operasyona alınmıştır.

PTMC ve diğer girişimsel işlemler için işlem öncesi kardiyoloji ve kalp damar cerrahi ekibinin konsey yapması tüm hastaların operasyona hazırlık gibi hazırlık yapılması gerekmektedir. Tüm hastaların EUROSCORE risk skorlaması yapılmıştır.(7) İşlem sırasında ameliyathane odalarından birinin boş kalması ve cerrahi ekibin hazır bulunması gerekmektedir.



Resim 1: Sağ süperior pulmoner ven yaralanma yeri

Kaynaklar

- 1.Nkomo V.T, Gardin J.M, Skelton T.N, Gottdiener J.S, Scott C.G, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368:1005-11
- 2.Fassbender D, Schmidt H.K, Seggewiss H, Mannebach H, Bogunovic N, Diagnosis and differential therapy of mitral stenosis, Herz. 1998;23(7):420-8
- 3.Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F,

Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87:394-402

- 4.Reichert D.T, Sodian R, Zenker R, Klinner W, Schmitz C, Reichart B., Long-term (≤ 50 years) results of patients after mitral valve commissurotomy-a single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;143(4):96-8.
- 5.Harper R.W, Mottram P.M, McGaw D.J. Closure of secundum atrial septal defects with the Amplatzer septal

occluder device: Techniques and Problems. Catheter Cardiovasc Interv 2002;57:508-24.

- 6.Onsea K, Chamuleau S, Stella P. Subacute papillary muscle rupture following percutaneous mitral valvuloplasty. Acta Cardiol. 2012;67(3):355-8
- 7.Kaplan M, Kut M.S, Çimen S, Demirtaş M.M. EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. 2003;11(3):147-158

Amfizematöz piyelonefrit: Bir olgu sunumu**Emphysematous pyelonephritis: A Case Report**

Adem Altunkol, Ediz Vuruşkan, Umut Ünal, Deniz Abat, Erbay Tümer, Nevzat Can Şener, Durmuş Alparslan Demirci

Sağlık Bakanlığı, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Adana

Yazışma adresi: Dr. Adem Altunkol, Sağlık Bakanlığı, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Serinevler Mah. Ege Bagatur Bulvarı üzeri Yüreğir, Adana, Türkiye

Tel:+905076074572, E-mail: ademaltunkol@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 17.06.2014

Kabul tarihi / Accepted: 09.10.2014

Öz

Amfizematöz piyelonefrit renal parankim ve çevre dokularının akut, şiddetli, nekrotizan enfeksiyonudur. Renal parankim, toplayıcı sistem ve çevre dokularda gaz birimiyle sonuçlanır. Kliniğimize dahiliye servisinden 55 yaşında diyabetik bir hasta konsulte edildi. İncelemeler sonucunda amfizematöz piyelonefrit saptandı ve hastaya acil şartlarda nefrektomi yapıldı. Bu çalışmada, kliniğimizde tedavi edilen amfizematöz piyelonefrit hastasının klinik detayları, tedavi stratejileri ve sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Piyelonefrit; Mortalite; Nefrektomi

Abstract:

Emphysematous pyelonephritis is an acute severe necrotizing infection of the renal parenchyma and its surrounding tissues that results in the presence of gas in the renal parenchyma, collecting system or perinephric tissue. Our case was a 55-year-old diabetic woman who was referred to us from the internal medicine department. As a result of the investigation, patient was diagnosed with emphysematous pyelonephritis and nephrectomy was performed as an emergency.

In this study, we aimed to present the clinical details, the management strategies, and the outcome of patients of emphysematous pyelonephritis managed at our center.

Key Words: Pyelonephritis, Mortality, Nephrectomy

Giriş

Amfizematöz piyelonefrit renal parankimin akut ciddi nekrotizan enfeksiyonudur ve renal parankim, toplayıcı sistem veya perinefritik dokularda gaz varlığıyla sonuçlanır (1,2). Gaz formasyonlu ilk renal enfeksiyon vakası 1898 de Kelly ve MacCullum tarafından rapor edilmiştir. Ondan bu yana renal amfizem, pnömonefrit ve amfizematöz piyelonefrit gibi terimler gaz formasyonlu enfeksiyonlar için kullanılmaktadır (3). Gaz oluşturan organizmalar arasında en

yaygın *Escherichia coli* (*E. coli*), neden olmaktadır, buna ek olarak *Klebsiella*, *Clostridium*, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, ve *Amoeba* da etkenler arasındadır (4). Bu hastalık ateş, ağrı, akut böbrek yetmezliği, septik şok veya ölüme neden olabilir. Çok yüksek mortalite ile birlikte nadir bir hastalıktır. Risk faktörleri kontrolsüz diyabet, immünsüpresyon ve üriner obstruksiyondur (5). Bu yazımızda amfizematöz piyelonefritin etiyo-patogenezi, radyolojik ve klinik bulguları ile tedavisini tartıştık.

Olgu

55 yaşında kadın hasta acil servise halsizlik, kırınglık, ateş ve kusma şikâyeti ile başvurdu. Yapılan tetkiklerde WBC 13000/UL, kan glukoz düzeyi 425 mg/dL, üre 160 mg/dl, kreatin 4,9 mg/dL idi. Hasta dahiliye tarafından değerlendirilip yatırıldı. Hastanın öyküsünden 15 yıllık insülin bağımlı diyabetes mellitus hastası olduğu ve 3 yıl önce sol diz altından kapanmayan diyabetik yaralara bağlı amputasyon yapıldığı öğrenildi. Hasta aynı zamanda hipertansiyon hastasıydı ve ikili antihipertansif kullanmaktaydı. Fiziki muayenede diyabetik ayağa bağlı sol diz altından bacağının ampute olduğu görüldü. Sağ flank bölgesinde hafif bir hassasiyet dışında diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. İdrar kültürü çalışıldı. Daha sonra kontrolsüz hiperglisemi ile birlikte akut piyelonefrit düşünülerek hastaya üriner sisteme yönelik 3x1000 mg intravenöz meropenem ve sıvı resüsitasyonuna başlandı. İdrar ve kan kültüründe *Escherichia coli* üredi. Yüksek kan glukoz seviyelerinin regülasyonu için insülin aspart 3x10 ünite ve uzun etkili insülin glargine 1x20 ünite olarak hastaya uygulandı. Medikal tedavilere rağmen hastanın genel durumunda düzelme olmaması üzerine üroloji kliniğine konsülte edildi. Bilgisayarlı tomografide sağ böbrek parankiminde yaygın hava dansitesinin mevcut olduğu, ayrıca pararenal yağ doku dansitesinde kirlenme ve dansite artışı ile birlikte amfizematöz piyelonefrit düşünüldü. Ayrıca sağ böbrek medial komşuluğunda, retroperitoneal lokalizasyonunda, prevasküler mesafede, mezenterik yağ doku içerisinde ve aşağıda sağ üreter trasesi boyunca devam eden hava dansiteleri olduğu görüldü ve rapor edildi (Resim 1). Düşük hemoglobin seviyeleri nedeniyle iki ünite kan transfüzyonu sonrası acil şartlarda, subkostal insizyonla total nefrektomi yapıldı. Makroskopisinde 16x9x7 cm boyutlarında total nefrektomi materyalinin olduğu

bildirildi. Aynı zamanda doku dilimlendiğinde 8x8x7 cm'lik bir alanda düzensiz kistik boşluklar izlendiği rapor edilmekle birlikte böbrek dokusunda yer yer kirlili beyaz ve kanamalı alanlar gözlemlendiği bildirildi. Spesmenin mikroskopisi aktif kronik inflamasyon ve serbest kanama alanları ile karakterize abse ve nekroz formasyonları içeren böbrek dokusu olarak rapor edildi (Resim 2). Nefrektomi sonrası hastamızda yara eventrasyonu ve yara açılması olması üzerine açık yara pansumanlarına başlandı. Plastik ve rekonstrüktif cerrahi uzmanlarının görüşü üzerine bir haftalık düzenli pansuman sonrasında anestezi altında yara revizyonu ve yara kapatılması işlemi uygulandı. Hastanın takiplerinde WBC 8,100/UL üre 35 mg/dL kreatin değeri 0,9 mg/dL'a kadar gerilediği gözlemlendi. Hastanın genel durumu düzeldi, sağ ve sağlıklı bir şekilde taburcu edildi.

Tartışma

Amfizematöz piyelonefrit eğer tedavi edilmezse ölümcül bir hastalıktır. Medikal tedavi edilen hastalar %70, cerrahi olarak tedavi edilenler ise %30 oranında mortal seyrederek. Amfizematöz piyelonefrit için diyabetiklerde kontrolsüz hiperglisemi, glukozu fermente eden bakteri varlığı, zayıf böbrek perfüzyonu ile birlikte bozulmuş vasküler destek ve bozulmuş immünite predispozan faktörlerdir (6). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Amfizematöz piyelonefrit cerrahi bir acildir. Çoğu hastalarda septiktir ve sıvı resüsitasyonu ile birlikte geniş spektrumlu antibiyotik esastır. Eğer böbrek fonksiyone ise medikal tedavi düşünülmelidir. Tedaviden birkaç gün sonra düzelme olmayan hastalar için nefrektomi tavsiye edilir. Obstrüksiyonun rahatlatılmasıyla birlikte kombine medikal tedavi sonrası renal fonksiyonların korunduğu izole olgular olmasına rağmen çoğu vakada nefrektomi gereklidir (7).

Amfizematöz piyelonefritin bilgisayarlı tomografi bulguları olarak çizgili, çizgili ve benekli, çizgili ve kabarcıklı görüntü ile birkaç paternde tanımlanır. Gaz perinefrik bölge, renal ven veya inferior vena

kavaya uzanabilir (8). Radyolojik bulguların oluşumu üç evrede gerçekleşir. Başlangıç evresinde renal parankimde diffüz beneklenme vardır ve gaz renal piramidlere doğru yayılmıştır. İlerleme evresinde renal parankimde beneklenme ile birlikte daha ciddi nekroz ve Gerota fasyasında yarım şekline geniş gaz oluşumu vardır. Son evrede ise gaz Gerota fasyasını geçip retroperitona ulaşmış, enfeksiyon ve nekroz perinefritik alana yayılmıştır (9). Amfizematöz piyelonefritin iki tipi tanımlanmıştır. Tip 1 sıvı içeriği varlığı ile birlikte renal parankimal nekrozla veya çizgili /benekli gaz paterni varlığıyla karakterizedir. Fulminan seyrederek ve %18 oranında mortaldır. Tip 2 ise kabarcıklı gaz paterni veya toplayıcı sistemde gazın eşlik ettiği renal veya perirenal sıvı varlığıyla karakterizedir (10-12). Haung ve arkadaşları CT bulgularına dayanılarak ciddiyeti ile korele dört sınıftan oluşan modifiye evreleme sistemini rapor etmişlerdir (8).

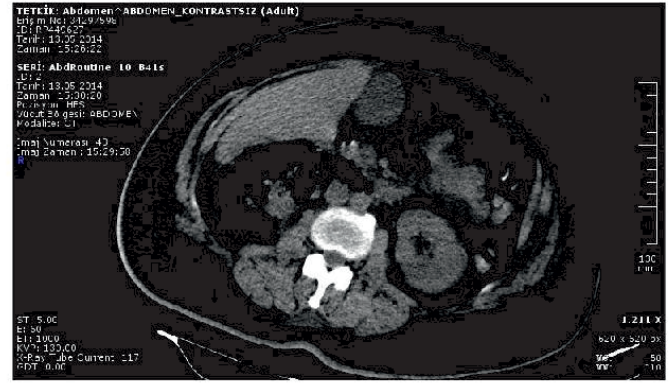
Lim ve arkadaşlarının 46 yaşında kontrolsüz glukozu olan, diyabetes mellitus tanısı almış, letarji ve genel durum bozukluğuyla acil servise başvuran hastalarında bilateral amfizematöz piyelonefrit tespit ettiklerini ve acil şartlarda bilateral nefrektomi yaptıklarını bildirmişler ve bir yıllık takiplerinde hastalarının dializ programına başladığı ve iyi durumda olduğunu rapor etmişlerdir (13).

Arsene ve arkadaşları beş vakalık amfizematöz piyelonefrit serilerini sundukları çalışmalarında amfizematöz piyelonefritin erken aşamalarında intravenöz antibiyotik, sıvı resüsitasyonu ile birlikte nefrostomi tüpü ve Double-j stent gibi minimal invaziv yaklaşımların nefrektomilere alternatif olabileceğini, medikal tedavi ve perkütan drenajlara rağmen fulminan seyreden dirençli olgularda nefrektomi endikasyonu olduğunu bildirmişlerdir (14).

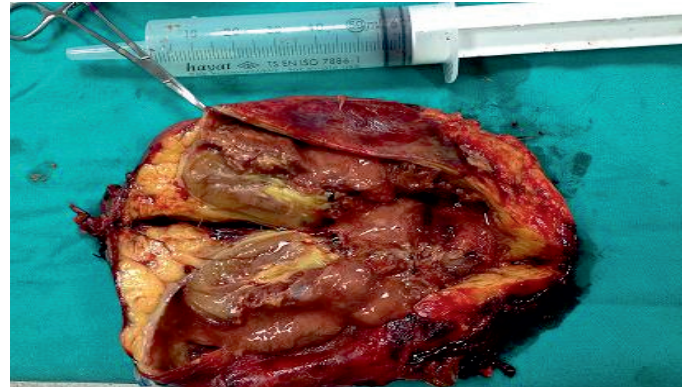
Kendi olgumuz medikal tedaviye yanıtız kalmış ve medikal tedavi verilmesi esnasında bile hızla

kötüleşen bir tablo ile seyretmiştir. Nefrektomi sonrasında ise hastanın genel durumunda hızlı bir düzelme gözlenmiş, tedavi yaklaşımımız ve sonuçlarımız literatürle benzer görülmüştür.

Sonuç olarak amfizematöz piyelonefrit kontrolsüz glukoz seviyeleri ile ilişkili, hayatı tehdit eden bir durumdur. Rutin piyelonefrit tedavisine cevap vermeyen bu hastalarda şüphelenmek gerekir. Amfizematöz piyelonefrit radyolojik bir tanıdır ve bilgisayarlı tomografi en iyi yöntemdir. Tedaviye rağmen amfizematöz piyelonefrit oldukça mortaldır. Bu yüzden diyabet tanısı olan ve uygun antibiyotik tedavisine cevap alınamayan piyelonefrit olgularında amfizematöz piyelonefrit mutlaka ilk planda düşünülmeli ve müdahalede geç kalınmamalıdır.



Resim 1: Tomografide renal parankimde gaz görünümü



Resim 2: Alınan böbreğin incelenmesinde amfizematöz piyelonefritten oluşan karakteristik görünüm.

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.

A Rare Cardiac Mass: Late Diagnosis of a Giant Intracardiac Thrombus

Nadir Kardiyak Kitle: Geç Tanı Konulan Dev İtrakardiyak Trombüs.

Mustafa Abanoz¹, Deniz Demir¹, Ümit Halıcı², Mustafa Kaplangöray³, Selçuk Baysal³

¹Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, Şanlıurfa, Türkiye

²Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, Samsun, Türkiye

³Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji, Şanlıurfa, Türkiye

Yazışma adresi: Deniz Demir, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Tel:05054571988, Email: denizzdr@msn.com

Geliş tarihi / Received: 22.10.2014

Kabul tarihi / Accepted: 06.12.2014

Absract:

Atrial masses are rarely seen and sometimes large thrombus could be mixed with cardiac tumors. Intracardiac thrombus produces different symptoms according to the localization; when the thrombus is localized in the right atrium, it causes pulmonary embolism, and when it is localized in the left atrium, it causes peripheral arterial embolism, stroke, and even death. A 56-year-old female patient was operated on with an initial diagnosis of a cardiac tumor. However, the neoplastic growth was not detected in the histopathological examination of the mass and the removed tissue was fibroblastic connective tissue, which developed secondary to the thrombus.

Key Words: Thrombus, Cardiac Surgical Procedures, Rare Diseases

Öz:

Atrial kitleler nadir görülmektedir ve bazen büyük trombüsler kardiyak tümörle karışabilir. İtrakardiyak trombüs bulunduğu yere göre değişik semptom verir; trombüs sağ atriumda olduğunda pulmoner emboliye neden olurken sol atriumda periferik arteriyel emboli, strok'a ve ölüme bile neden olabilir. 56 yaşındaki bayan hasta, kardiyak tümör ön tanısı ile opere edildi. Ancak kitlenin histopatolojik incelemesinde neoplastik oluşum saptanmadı ve organize trombüse sekonder geliştiği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Trombüs, Kardiyak Cerrahi işlemler, Nadir Hastalıklar

Introduction

Atrial masses are rarely seen and frequently develop due to tumors, vegetation, and thrombus. The thrombus material within the cardiac cavity could mimic a tumor (2,9).

Intracardiac thrombus material could lead to severe complications ranging from transient cerebrovascular events to sudden death due to thromboembolism. Thromboembolic events could be observed in 10-20% of the patients with mitral

stenosis (3). In the current report, a refugee to Turkey with a giant left atrial mass, which developed due to delayed diagnosis of mitral stenosis, is presented.

The patient was operated on with the initial diagnosis of a cardiac tumor. However, neoplastic growth was not observed in the histopathological examination. The mass was a non-neoplastic structure composed of fibroblastic connective tissue areas, which developed secondary to an organized thrombus.

Case report

A 56-year-old female patient was admitted to the cardiology clinic with complaints of dyspnea and palpitation. The preoperative trans thoracic echocardiography (TTE) revealed severe mitral stenosis (fibrocalcific changes were present in leaflets and mitral valve area was 1.01 cm²), intermediate-severe aortic insufficiency, intermediate-severe tricuspid insufficiency (pulmonary arterial pressure (PAP): 55mm Hg) were detected and the left ventricle ejection fraction (LVEF) was 55%, and the left atrium (LA) diameter was 5.35 cm. A calcified mobile mass of approximately 8x10 cm was detected in the left atrium. The patient was in sinus rhythm. The patient had no additional problems related to the other systems. Lymph nodes were normal. No pathology was observed in the chest radiography or abdominal ultrasonography. No critical coronary artery disease was detected in the preoperative coronary angiography of the patient. Informed consent was obtained from the patient before the operation.

Surgical technique

Median sternotomy was performed under general anesthesia. Bicaval cannulation was performed by placing an arterial cannula and an antegrade cardioplegia cannula in the aorta and two cannulas in the inferior and the superior vena cava. A pulmonary vent cannula was placed. Cardiopulmonary bypass was initiated and intermediate-degree hypothermia was achieved. Following aortic cross clamping, tricuspid annuloplasty was planned, and the right atriotomy was completed under total cardiopulmonary bypass. The left atrium was accessed using the transatrial approach. A mass of approximately 8x10 cm, which completely occupied the left atrium and was dense in calcified and fibrotic tissues was excised (Figure 1). The excised mass

was surrounded by a sac and the thickness of the sac was approximately 1 cm. The left atrium was debrided with serum physiologic and the mitral valve was assessed.

The mitral valve leaflets were severely fibrocalcific and mitral orifices were severely narrowed. It was determined that the mitral valve was not suitable for the repair and the mitral valve was resected by placing a posterior leaflet. The mitral valve was replaced by a mechanical heart valve (CarboMedics, Inc.; Austin, Tx, no: 27) with single-layer polyester pledgeted suture; the atrial septum was closed and the tricuspid valve was assessed. There was severe insufficiency in tricuspid valve. Kay's annuloplasty was done to the tricuspid valve. The tricuspid valve was controlled intraoperatively and no leakage was observed. The right atrium was closed and the aortotomy was completed. The aortic valve was in the tricuspid structure and the valvular structure was not disturbed. There was no dilatation in the aortic root. A commissuroplasty was done on the aortic valve with pledgeted sutures. No insufficiency was observed during the intraoperative control. The patient was transferred to the intensive care unit at the end of the operation. The mass that was removed from the left atrium was sent to the pathology laboratory for the histopathological examination. Upon histopathological examination, connective tissue areas rich in collagen were observed and noneoplastic structures were observed (Figure 2). It was determined that these structures could be secondary to an organized thrombus.

In the control transthoracic echocardiography, which was conducted in the early postoperative period, the functional mechanical mitral valve (the maximum and the minimum gradients were 10 and 4 mm Hg, respectively) was observed; aortic valve insufficiency was not detected and mild tricuspid insufficiency (PAP: 30 mmHg) was detected; and the ejection fraction was 55% and

the left atrium diameter was 4.95 cm. No mass-thrombus was detected in the left atrium (Figure 3). The patient continues to be monitored without any health problems.

Discussion

Thrombus, myxomas, lipomas, and non-myxomatous neoplasms are among the differential diagnoses of intracavitary cardiac masses. Cardiac myxoma is the most common benign primary cardiac tumor of the heart and it is generally observed in the left atrium. Cardiac thrombus is more frequently observed than myxoma. It is more frequently observed in the left atrium and the left atrial appendage and develops due to organic heart diseases (1).

In general, chest pain and congestive heart failure symptoms were observed in patients with atrial thrombus. Atrial thrombus produces different symptoms according to the localization; when the thrombus is localized in the right atrium, it causes pulmonary embolism, and when it is localized in the left atrium it might cause peripheral arterial embolism and stroke (2).

Moreover, the left atrial thrombus might lead to death by obstructing the mitral valve orifice and causing sudden collapse (3,4). TTE and transesophageal echocardiography (TEE) are used in the diagnosis of cardiac thrombus. However, it is reported that TEE is more effective in the left atrial appendage thrombus, in particular (5). The diagnosis of the patient was made with the assistance of TTE. In the present case, the patient had dyspnea and chest pain, yet there was no history of peripheral embolism or stroke. Left atrium thrombus is particularly observed in patients with atrial fibrillation who have rheumatic mitral stenosis. Sinus rhythm in these cases is quite rare (6). The present case had severe mitral stenosis, and intermediate-severe aortic and tricuspid valve insufficiency. The patient was in

normal sinus rhythm. According to the guidelines of the European Cardiology Society, tricuspid annuloplasty is a Class 1 indication in patients with severe tricuspid insufficiency who will undergo mitral valve surgery. Kay and DeVega procedures are frequently used annuloplasty methods for tricuspid valve repair (7). Recent studies demonstrate that aortic valve protective repair methods could be performed with low operative risk in selected cases (8). Upon assessment of the patient, it was observed that the mitral valve was severely fibrocalcific. As the mitral valve was not suitable for repair, it was replaced with a mechanical heart valve. In the aortic and the tricuspid valves, on the other hand, there was pure insufficiency with no degeneration or calcification. Plegid commissuroplasty was performed on the aortic valve; whereas Kay's annuloplasty was performed on the tricuspid valve.

It is difficult to differentiate a well-developed organized thrombus from a tumor. Recent diagnostic methods could be insufficient for the differential diagnosis. Organized large thrombus are generally immobile within the cardiac cavities. Well-developed, fibrotic, organized thrombus could be observed to be integrated with the atrium wall. In the literature, it is reported that the thrombolytic therapy is not effective in the treatment of the organized thrombus and open surgery is recommended (9).

In the current case, similar to the literature, at first the differential diagnosis of the resected left atrial mass, whether tumor or thrombus, could not be made. Moreover, the differential diagnosis could not be made during the intraoperative period. The diagnosis was made after the histopathological examination. In the literature review, other cases that contained this level of collective pathology were not found. The authors believe that the delayed diagnosis and treatment of the patient due to the civil war in Syria could be the cause of this.

Conclusion

In patients with valvular diseases, intracardiac thrombus could develop and these patients should be monitored closely and the necessary interventions should be made before the development of decompensated heart failure. Furthermore, it should be kept in mind that the presence of thrombus secondary to valve disease could be detected in patients with valvular diseases and by considering the postoperative

pathological diagnosis of the mass, postoperative follow-up and treatment of the patient should be planned.

Declaration of conflicting interests

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

Funding

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

Figure 1. The tissues removed from the left atrium and the sac from which the tissues were removed

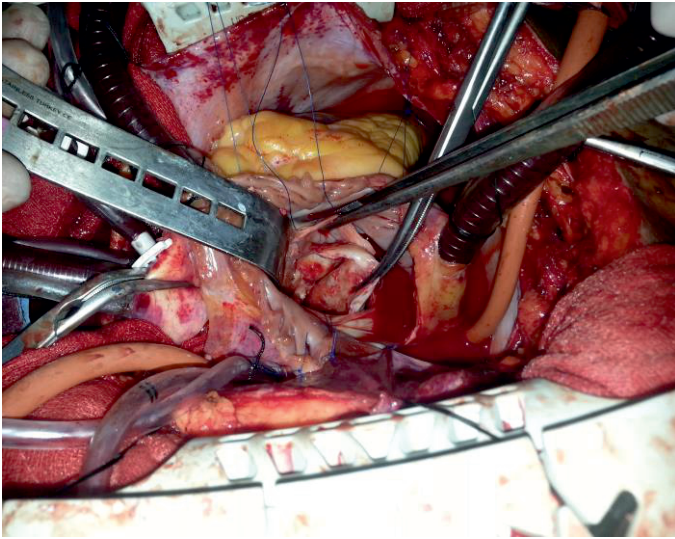


Figure 2. Histopathological appearance of the mass removed from the left atrium

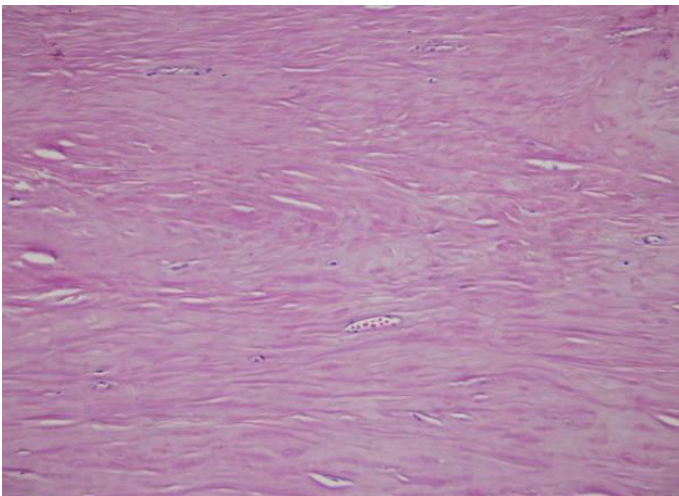


Figure 3. Postoperative TTE image of the patient; no foreign tissue is observed in the left atrium.



References:

- 1-Tempe DK, Dutta D, Saigal D, Banerjee A. Mobile left atrial mass. *Ann Card Anaesth.* 2013 ;16(3):221-2.
- 2-Khalid U, Hirudayaraj P, Lakkis N, Tabbaa R. Left atrial thrombus mimicking a myxoma in a patient with systemic lupus erythematosus. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55(2): 167-170
- 3-Karabulut A, İltimur K, Toprak N. Two mitral stenosis cases without anticoagulant therapy with signs of left atrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4(2): 187-188.
- 4-Birdane A, Göktekin Ö, Melek M, Doğan SM, Ata N. Mortal complication of mitral stenosis: floating thrombus in the left atrium. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003; 3 (4):376-377.
- 5-Rajappa M, Sunil Roy TN, Raj A, Trehan V, Mallika V. D-Dimer assay as a non invasive test for the diagnosis of left atrial Thrombi in Indian patients with Rheumatic MS. *African Health Sciences.* 2013;13(3) 584-9.
- 6-Shanks M , Cujec B, Choy JB. Left atrial appendage thrombus in a patient in sinus rhythm with endocarditis and a severe aortic valve insufficiency. *Can J Cardiol.* 2008;24(10):70-2.
- 7- He J, Shen Z, Yu Y, Huang H, Ye W, Ding Y, Yang S. Criteria for determining the need for surgical treatment of tricuspid regurgitation during mitral valve replacement. *J Cardiothorac Surg.* 2012;25(7):27.
- 8-Saczkowski R, Malas T, de Kerchove L, El Khoury G, Boodhwani M. Systematic review of aortic valve preservation and repair. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(1):3-9.
- 9-Nicolaou N, Becker A, Mc Michael G, Nicolaou V. Giant atrial thrombus presenting as a tumor. *Int J Surg Case Rep.* 2013;4(1):62-4.

Multipl Açıl-Koa Dehidrojenaz Eksikliğinde Uyguladığımız TİVA Anestezisi

The TIVA Anesthesia For İn A Patient With Multiple Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency

Nureddin Yüzkat¹, Lokman Soyoral¹, M. Bilal Çeğin¹, Yasemin Işık², Uğur Göktaş¹

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Van

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. İzmir, Türkiye

Yazışma adresi: Nureddin Yuzkat, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. 65080, Van, Türkiye, Tel: 0 432 248 80 01

E-mail: nyuzkat@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 24.11.2014

Kabul tarihi / Accepted: 13.01.2015

Öz

Multipl açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği (MADD) yakın tarihte tanımlanan, otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir organik asit metabolizma bozukluğudur. Görülme sıklığı yaklaşık 1/200.000 olarak tahmin ediliyor. Klinik bulgular hayatın ilk yıllarında görülen mental retardasyon, ataksik yürüyüş ve tremor gibi serebellar belirtiler ile karakterizedir. MADD'lı olgularda özellikle uzayan açlık, infeksiyon ve ameliyat gibi katabolik durumlarda ölümcül hipoketotik hipoglisemik koma görülebilir. Perioperatif dönemde açlığı engellemek için %5 dekstroz infüzyonu verildi. İndüksiyonu takiben idamede %50 O₂ ve %50 kuru hava karışımı ve propofol-fentanil infüzyon şeklinde uygulandı. Burada ender rastlanan riboflavin sensitif MADD eksikliği olan, 5 yaşında kız olguya adenoidektomi ameliyatı sırasında yapılan TİVA anestezisi ve glisemi kontrolü sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Açıl Koa Dehidrojenaz, eksiklik, anestezi, intravenöz

Absract:

Emphysematous pyelonephritis is an acute severe necrotizing infection of the renal parenchyma and its surrounding tissues that results in the presence of gas in the renal parenchyma, collecting system or perinephric tissue. Our case was a 55-year-old diabetic woman who was referred to us from the internal medicine department. As a result of the investigation, patient was diagnosed with emphysematous pyelonephritis and nephrectomy was performed as an emergency.

In this study, we aimed to present the clinical details, the management strategies, and the outcome of patients of emphysematous pyelonephritis managed at our center.

Key Words: Acyl-Coa Dehydrogenase, deficiency, anesthesia, intravenous

Giriş

Mitokondriyal yağ asidi beta oksidasyon bozukluğu kalıtsal hastalıklar içinde önemi giderek artan bir sınıf olarak kabul edilmektedir. Multipl açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği (MADD) yakın tarihte tanımlanan, otozomal resesif geçişli,

nadir görülen bir organik asit metabolizma bozukluğudur (1). Ülke ve etnik farklılıklarla beraber görülme sıklığı yaklaşık 1-9/1000.000 olarak tahmin ediliyor (2). Klinik bulgular hayatın ilk yıllarında görülen mental retardasyon, ataksik yürüyüş ve tremor gibi serebellar belirtiler ile karakterizedir (1).

Ayrıca yağ asidi oksidasyon defektleri hipoglisemik nöbetler, kas hasarı, kardiyomiyopati, metabolik asidoz ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi ciddi klinik sonuçlara sebep olabilir (3).

Yağ asitlerinin yıkımını sağlayan esas yol mitokondrial yağ asidi β -oksidasyonudur. MADD eksikliğinde, yedi adet açıl-KoA dehidrojenaz enzimi ve iki adet n-metil dehidrojenaz enzim aktivitesi azalmıştır ya da hiç yoktur. Hastaların idrarlarında pek çok anormal aminoasit ve yağ asidi metabolitiyle birlikte yüksek miktarda glutarik asit atılımı olduğu için hastalık glutarik asidemi tip 2 olarak da adlandırılır (4). Glutarik asidemi tip 2'de Elektron Taşıyıcı Flavoprotein (ETF) ve ETF dehidrojenaz yetersizlikleri mevcut olduğundan elektron transferi bozulur ve enerji (ATP) elde edilemez. Glutarik asit, dikarboksilik asit ve dallı-zincirli amino asit metabolitlerinin boşaltımı artmıştır. İdrarda izovalerik asit metabolitleri de artmış olduğundan terli ayak kokusu mevcuttur. Klinik belirtiler diğer izole açıl CoA dehidrojenaz yetersizliklerine oranla çok daha ağır olup, genellikle yenidoğan döneminde metabolik asidoz, non-ketotik hipoglisemi, hiperammonemi, hipotoni ve konvülsiyonlarla ortaya çıkar (4,5).

Literatürde MADD eksikliği olgularında anestezi uygulaması ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu yazıda, ender rastlanan riboflavin sensitif MADD eksikliği olan bir olguda uyguladığımız Total İntravenöz Anestezi uygulaması sunulmuştur.

Olgu

Kulak ağrısı ve işitme azlığı nedeniyle polikliniğe başvuran 5 yaşında kız olguya adenoidektomi ve bilateral ventilasyon tüpü takılması planlandı. Anestezi öncesi değerlendirilen olgunun özgeçmişinde Riboflavin Sensitif Multipl Açıl Koa Dehidrojenaz Enzim Eksikliği olduğu

görüldü. Preoperatif değerlendirmede mental durumu normal idi. Dış görünüşte hafif yürüme güçlüğü olduğu saptandı. Laboratuvar değerleri normal olan olguya inhalasyon anestezisi yerine, TİVA anestezisi uygulanması ve preoperatif dönemde açlığı engellemek için 1/3'lük %5 dekstroz infüzyonu verilmesi kararlaştırıldı. Olguya premedikasyon uygulanmadı; ameliyat odasına alınmadan sol koldan damar yolu açıldı. İndüksiyon fentanil 2mcg/kg, propofol 2mg/kg ve vekuronyum 0.1mg/kg ile sağlandı. İdamede %50 O₂ (3L/dk) ve %50 kuru hava (3L/dk) karışımı, propofol 9mg/kg/sa ilk beş dakikada, daha sonra ameliyat boyunca 6mg/kg/sa, fentanil 2mcg/kg/sa değerleriyle infüzyon şeklinde uygulandı. İntraoperatif bakılan kan glukoz düzeyi 135mg/dL olarak ölçüldü. Cerrahi işlem süresince herhangi bir problem ile karşılaşılmadı. Otuzbeş dakika süren cerrahi işlem sonrası infüzyonlar kesilip olgu sorunsuz bir şekilde uyandırıldı. Kas gevşetici etkisi atropin (0.02mg/kg) ve neostigmin (0.03mg/kg) ile geri döndürüldü. Postoperatif derlenme odasında 2 saat takibi ardından (total Modifiye Aldrete Skoru: 10) sorunsuz olarak servise gönderildi.

Tartışma

Normal bir insanda açlık sırasında önce karaciğer glikojeni yıkılarak enerji kaynağı olarak kullanılır. Fakat karaciğer glikojeni çok kısıtlı miktarda olduğu için bu enerji kaynağı oldukça kısa sürede tükenir. Yağ dokusundaki enerji depoları karaciğerdeki glukojenden çok daha fazladır. Açlık döneminde total vücut enerjisinin %80 kadarı yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonu ile sağlanır (6). Organizmanın metabolik dengeyi sağlamakta kullandığı substratlar glukoz, yağ asitleri ve aminoasitlerdir. Yağ asitlerinin yıkımını sağlayan esas yol mitokondrial yağ asidi β -oksidasyonudur (5). Serbest yağ asidinin 1 molekülünün beta-oksidasyonu sonucunda 131 ATP oluşur. Halbuki bir molekül glukozun oksidasyonu sonucu sadece 32. 5

ATP (net) elde edilir. Bu nedenle beta-oksidasyon süreci kesintiye uğrarsa (enzimatik defekt, mitokondriyal hasar) organizma ciddi bir enerji krizine girebilir (6).

MADD'lı hastalarda yağ asidi oksidasyonu etkilendiği gibi dallı zincirli amino asitler, lizin, kolin ve sarkozin metabolizması da etkilenir. MADD olgularında temel sorun yedi adet asil-KoA dehidrojenaz enzimi ile iki adet n-metil dehidrojenaz enzim aktivitesi azalmıştır ya da hiç yoktur. Bundan dolayı elektronların açıl-KoA'dan ubikuinon'a transferinde problem vardır (7,8). Glutarik asidüri tip 2'nin konjenital anomalilerin eşlik ettiği neonatal başlangıçlı form, konjenital anomalilerin eşlik etmediği neonatal başlangıçlı form ve geç başlangıçlı form olmak üzere 3 fenotipi vardır (9). Geç başlangıçlı tip özellikle yağlı ya da proteinden zengin yemeklerden sonra intermitan hipoglisemi, kusma ve metabolik asidoz ile prezente olur (10). İzovalerik asitin birikimine bağlı olarak izovalerik asidüri ve glutarik asidüri tip 2 hastalarında karakteristik terli ayak kokusu saptanır (11). MADD olgularının tedavisinde şiddetli neonatal form etkili tedavi bulunmamaktadır. Ancak açlıktan kaçınma, yağ ve proteini düşük, karbonhidratı yüksek diyet önerilmektedir. Hafif olgularda Riboflavin takviyesi bazı durumlarda tedavide etkilidir. Diyete Glisin ve L-karnitin ilavesi de yararlıdır

(12,13)

MADD'lı olgularda özellikle uzayan açlık, infeksiyon ve ameliyat gibi katabolik durumlarda ölümcül hipoketotik hipoglisemik koma görülebilir. Ketogenezis bozuk olduğu için, açlık ve enerji gereksinmesini arttıran suççuğu gibi viral infeksiyonlarda hipoglisemiye eğilim vardır (6).

Hastalar ilk aylarda aralıklı kusma atakları, metabolik asidoz ve hipoketotik hipoglisemiyle başvurabildikleri gibi Reye benzeri hastalık tablosu ve proksimal miyopatiyle gelebilir. Hafif klinik tablo ile başvuran hastaların yüksek doz riboflavin tedavisinden fayda gördükleri bildirilmiştir. Glisin ve karnitin desteği tedavide verilmektedir. Bu hastalarda uzun süreli açlıktan kaçınılmalı ve uzun süreli açlık gereken durumlarda dekstrozlu sıvılar verilmelidir (7,8,11). Bizde olgumuzda peroperatif dekstrozlu mayi infüzyonu sayesinde hipoglisemi ile karşılaşmadık.

TİVA'da derlenme volatil ajanlara göre daha hızlı ve düzgündür. TİVA'da kullanılan ilaçların çoğu spesifik, etkileri sınırlı ve doz-yanıt ilişkisi tahmin edilebilir olduğundan (14) olgumuzda inhalasyon ajanlarının yerine TİVA tercih edilmiş ve peroperatif bir sorun ile karşılaşmamıştır.

MADD'lı hastalarda, TİVA'nın yeterli ve güvenli bir anestezi yöntemi olarak tercih edilebileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- 1-Frerman FE, Goodman SI: Defects of Electron Transfer Flavoprotein and Electron Transfer Flavoprotein-Ubiquinone Oxidoreductase: Glutaric Acidemia Type II. In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Edited by Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B; 2001.
- 2-Olpin S. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=26791.
- 3-Grice AS, Peck TE: Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a rare cause of acidosis with an increased anion gap. *Br J Anaesth* 2001;86(3):437-441.
- 4-Kaya Ü, Atılğan E, Güzeş AE, Aydın K, Energina M, L-2 Hidroksi Glutarik Asidüri: İki Olgu Sunumu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16(2):126-129.
- 5-Sarah C Grünert. Clinical and genetical heterogeneity

of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Grünert Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 9:117-8.

6-Yağ asidi ve trigliserid metabolizması. Assulapia Tıp bilimleri web sitesi. <http://assulapia.com/tus/tus27.pdf>

7-Gempel K, Kottlors M, Jaksch M, Gerbitz KD, Bauer MF. "Adult carnitine palmitoyltransferase II deficiency: detection of characteristic carnitine esters in serum by tandem mass spectrometry", *J Inherit Metab Dis* 1999;22(8):941-942.

8-Dilmen OK, Akcıl EF, Tunali Y, Tutuncu AÇ, Utku T ve ark. Tip-1 Glutarik Asidürisi Olan Temporal Tümör Rezeksiyonu Uygulanan Bir Hastada Anestezi Deneyimimiz. *Türk J Anaesth Reanim* 2013;41:139-141.

9-Doğan M, Bektas MS, Okur M, Doğan ŞZ, Cesur Y, Çaksen H, Çağan E. Glutarik Asidüri Tip 2. *Türkiye Çocuk Hast. Derg. / Turkish J. Pediatr. Dis.* 2012;6(3):171-175.

10-al-Essa MA, Rashed MS, Bakheet SM, Patay ZJ,

Ozand PT. Glutaric aciduria type II: observations in seven patients with neonatal and late-onset disease. *J Perinatol.* 2000; 20:120-128.

11-Gordon N. Glutaric aciduria types I and II. *Brain Dev* 2006;28:136-140.

12-Peluchetti D, Antozzi C, Roi S, DiDonato S, Cornelio F. "Riboflavin responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: functional evaluation of recovery after high dose vitamin supplementation", *J Neurol Sci.* 1991 Sep;105(1):93-98.

13-Abdenur JE, Chamoles NA, Schenone AB, Jorge L, Guinle A, Bernard C, Levandovskiy V, Fusta M, Lavorgna S. "Multiple acyl-CoA-dehydrogenase deficiency (MADD): use of acylcarnitines and fatty acids to monitor the response to dietary treatment", *Pediatr Res.* 2001;50(1):61-66.

14-Kayhan Z. Klinik Anestezi Genişletilmiş 3 Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık 2004, 97-99.

Derin submandibular bölge yerleşimli lipom olgusu

A case of lipoma of the deep submandibular space

Mehtap Beker Acay¹, Abdulkadir Bucak², Ebru Ünlü¹, Elif Hocaoglu³, Nazan Okur¹

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye.

² Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye.

³ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Yazışma adresi: Mehtap Beker Acay, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji AnaBilim Dalı, 3200, Afyonkarahisar, Türkiye. Telephone: 0272 2463303, e-mail: mehtapacay@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 14.09.2014

Kabul tarihi / Accepted: 06.11.2014

Öz

Lipomlar en sık görülen benign mezenkimal kaynaklı kitlelerdir ve tüm lipomların %13'ü baş-boyun bölgesinde görülmektedir. Submandibular bölge lipomları %1 prevalans oranı ile çok nadirdir. Subkutan yağ dokusu kaynaklı yüzeysel yerleşimli olanlar, derin yumuşak dokular içerisinde yerleşenler ve kemik yüzeylerden kaynaklanan parosteal lipomlar olmak üzere 3 grupta sınıflandırılırlar. Genellikle fizik muayene ile tanınabilmelerine karşın bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), ultrasonografi (US) gibi görüntüleme modaliteleri tanıda önemli yer tutmaktadır. Üç yıldır sol submandibular bölgede oluşan ağrısız şişlik nedeniyle hastanemize başvuran ve derin submandibular yerleşimli lipom saptanan olgumuzu görüntüleme bulguları eşliğinde sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Lipom; Manyetik Rezonans Görüntüleme; Ultrasonografi.

Abstract:

Lipomas are the most common benign mesenchymal tumors and 13% of all lipomas are located in the head and neck region. Lipomas of the submandibular space are relatively uncommon with the prevalence of 1%. They are divided into three types; superficial lipoma if it arises within subcutaneous tissue, deep lipoma if it arises within deep soft tissue and parosteal lipoma if it arises within surfaces of the bone. Although lipomas are generally diagnosed by clinical examination, imaging studies and histopathological examination can aid in establishing the diagnosis. Here, we aimed to present a case of a patient with submandibular lipoma whom had painless swelling in the left submandibular region for three years, with his imaging findings.

Keywords: Lipoma; Magnetic Resonance Imaging; Ultrasonography.

Giriş

Lipomlar en sık görülen benign mezenkimal kaynaklı kitlelerdir ve tüm lipomların %13'ü baş-boyun bölgesinde görülmektedir (1,2). Prevalansı %1'dir (2). En sık 5.-6. dekatta görülürler ve %5 multipl olabilirler (1). Yerleşim yerine göre

subkutanöz yağ dokusu kaynaklı yüzeysel yerleşimli olanlar, derin yumuşak dokular içerisinde yerleşenler ve kemik yüzeylerden kaynaklanan parosteal lipomlar olmak üzere 3 grupta sınıflandırılırlar (2). Genellikle fizik muayene ile tanınabilmelerine karşın bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans

(MR), ultrasonografi (US) gibi görüntüleme modaliteleri görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik değerlendirme tanıya yardımcıdır (2). Olgumuzu BT ve US bulguları eşliğinde sunmayı amaçladık.

Olgu

Üç yıldır sol submandibuler bölgede yaklaşık 2x2 cm'lik ağrısız şişlik nedeniyle kulak burun boğaz hastalıkları bölümüne başvuran hasta tarafımıza kontrastlı boyun bilgisayarlı tomografisi (BT) ile değerlendirilmek üzere gönderildi. Yapılan BT incelemede sol submandibuler bölgede submandibular gland posteriorunda, glandı ve platisma kasını anteriora deplase eden, anteromedialde myoglossus ve hyoglossus kasları arasına uzanan, medial kesiminde lingual arter ve sublingual veni hafif mediale doğru iten, 4,5x2,5x5 cm boyutlarında ölçülen, düzgün sınırlı, bilobule konturlu, yağ dansitesinde lezyon saptandı (Resim 1). Yapılan kontrol US'de submandibular gland posteriorunda, düzgün sınırlı, oval şekilli, hiperekojen çizgilenmeler içeren, hipoekoik kitle mevcuttu (resim 2). Kulak burun boğaz kliniği tarafından genel anestezi eşliğinde opere edilen hastaya submandibuler insizyonla cilt, cilt altı, platisma geçildi ve submandibuler gland superiora doğru künt disseksiyonla eleve edilerek burada saptanan kitle etraf yumuşak dokudan eksize edildi (resim 3). Patolojik tanı basit lipom olarak konuldu. Operasyon sonrası komplikasyon gelişmedi.

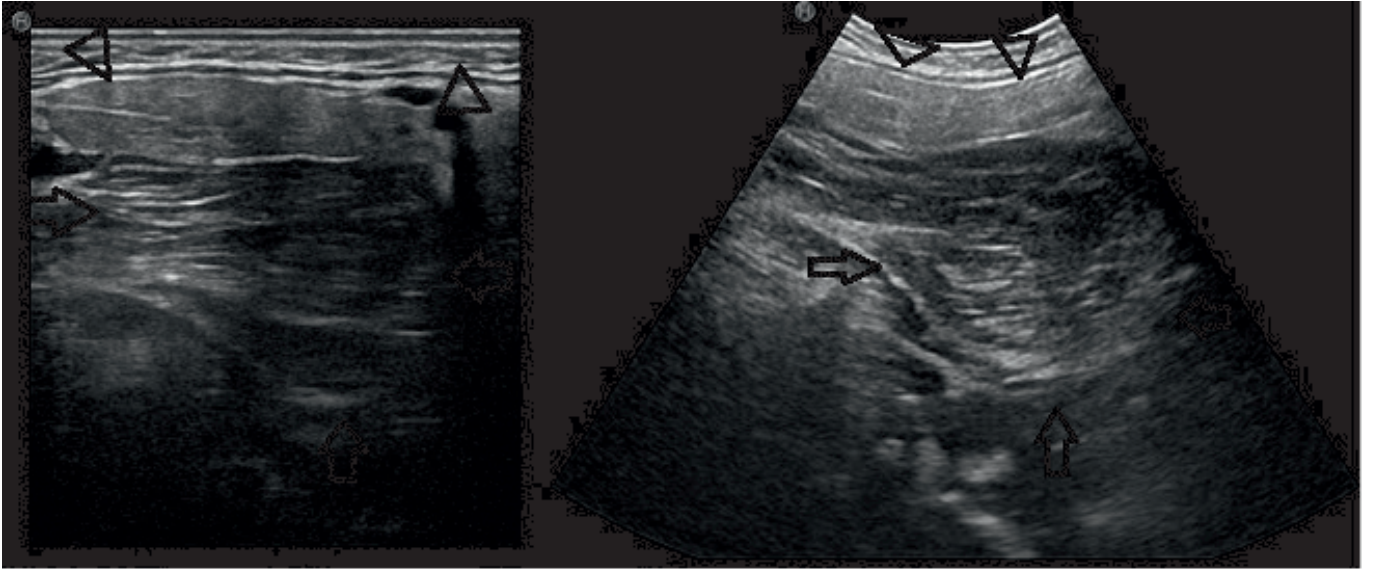
Tartışma

Baş-boyun bölgesinde görülen kitlelerin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken lipomlar yetişkinlerdeki %0.1 yıllık insidansı ile nadirdir (3). Klinik olarak asemptomatik, yuvarlak, orta sertlikte, hareketli kitle şeklinde görülürler ve genellikle ağrısız olan lipomlar nadiren sinire bası yapmaları halinde ağrı oluştururlar (4). Lipomlar yağ dokusu dışında damarlar, kas fibrilleri, fibröz bağ dokusu, kemik

doku içerebilir (2). Furlong MA ve ark. yaptığı 125 lipomlu hastayı değerlendirdikleri çalışmada lipomların ortaya çıkış zamanı ile cerrahi operasyon arasındaki süre ortalama 3.2 yıl bulunmuştur (4). Tanıda klinik muayenenin yeterli olmadığı durumlarda, özellikle derin yerleşimli kitlelerde görüntüleme yöntemleri yardımcıdır. Yağ dokusu içeriğini göstermede MR ve BT, US'ye göre üstündür (5). Olgumuzda BT görüntüleme yöntemi öncelikle tercih edilmiştir ve kitle dansitesi -120 Haunsfield Ünit (HU) ölçülmüş olup yağ dansitesinde bulunmuştur. Ultrasonografik olarak çoğunun iç yapısı ekojen çizgilenmeler ya da noktalar içeren hipoekoik kitleler şeklindedir (6). Olgumuzda yapılan US incelemesi literatür ile uyumlu olup hipoekoik natürde ve yoğun ekojen çizgilenmeler içeriyordu (resim 2). MR görüntüleme genellikle T1 ve T2 ağırlıklı serilerde güçlü sinyal gösterirler ve yağ baskılı serilerde baskılanırlar. Ayrıca, lipomların komşu yağ ve kas dokusu MR ile ayrıntılı şekilde gösterilebilir ve bu cerrahiye yönlendirmede oldukça yardımcıdır (7). Tanı koymada histopatolojik inceleme hala altın standarttır ve içerdikleri yapılar ve/veya hücrelere göre histopatolojik olarak basit lipom, fibrolipom, anjiolipom, iğ hücreli lipom, mikroid lipom, pleomorfik lipom gibi tiplere ayrılır (8). Nadir bir varyant olan infiltratif ya da intramusküler lipom, iskelet kası fibrilleri arasından çıkar ve intramusküler septaya doğru infiltratif uzanım gösterir. Kas dokularında yer yer dejeneratif değişiklikler izlenir (9). Olgumuzda saptadığımız lipom, BT incelemede myoglossus ve hyoglossus kasları arasına uzanmakta olup infiltratif yayılım göstermiyordu. Histopatolojik olarak adiposit hücreler içeren basit lipom bulundu. Lipom tedavisinde cerrahi eksizyon ideal yaklaşımdır ancak rekürrensi önlemek için komplet rezeksiyon gerekmektedir. Bu açıdan kitlenin uzanımlarını görüntüleme yöntemleri ile göstermek cerrahinin başarı şansını artıracaktır.



Resim 1: Kontrastlı boyun BT incelemede aksiyel kesitte(a), sagittal (b) ve koronal (c) reformat görüntülerde, sol submandibuler bölgede, submandibular gland posteriorunda, glandı ve platisma kasını anteriora deplase eden, anteromedialde myoglossus ve hyoglossus kasları arasına uzanan, medial kesiminde lingual arter ve sublingual veni hafif mediale doğru iten, 4,5x2,5x5 cm boyutlarında ölçülen, düzgün sınırlı, bilobule konturlu, yağ dansitesinde kitle(oklar) saptandı



Resim 2: Ultrasonografik görüntülemeye, submandibular gland(ok başları) posteriorunda, düzgün sınırlı, oval şekilli, hiperekojen çizgilenmeler içeren, hipoekoik kitle (oklar) mevcuttu.



Resim 3: Submandibuler bölgeden eksiz edilerek çıkarılan lipomun intraoperatif görüntüsü.

Kaynaklar

- 1- A. T. Ahuja, A. D. King, J. Kew, W. King, and C. Metreweli. Head and Neck Lipomas: Sonographic Appearance. *AJNR* 1998;19(3):505-508.
- 2- Sathyaki D, Swarup RJ, Mohan M, Varghese R. Lipoma of the submandibular space. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18(1):149.
- 3- Ahn D, Park TI, Park J, Heo SJ. Oncocytic sialolipoma of the submandibular gland. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2014;7(2):149-152.
- 4- Furlong MA, Fanburg-Smith JC, Childers EL. Lipoma of the oral and maxillofacial region: Site and subclassification of 125 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;98(4):441-450.
- 5- Adachi P, Kaba SP, Soubhia AM, Shinohara EH. Intermuscular lipoma of the submandibular space. *Indian J Dent Res*. 2011;22(6):871-872.
- 6- Zhong LP, Zhao SF, Chen GF, Ping FY. Ultrasonographic appearance of lipoma in the oral and maxillofacial region. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;98(6):738-740.
- 7- Grecchi F, Zollino I, Candotto V, et al. A case of lipoma of lateral anterior neck treated with surgical enucleation. *Dent Res J*. 2012;9(2):225-228.
- 8- Kaur R, Kler S, Bhullar A. Intraoral Lipoma: Report of 3 Cases. *Dent Res J*. 2011;8(1):48-51.
- 9- Kumar LK, Kurien NM, Raghavan VB, Menon PV, Khalam SA. Intraoral Lipoma: A Case Report. *Case Rep Med*. 2014;2014:480130.

Heavy Marcain Allerjisi

Heavy Marcain Allergy

Şirali Oba, Cemil Gülücü

Hatay İhtisas Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Antakya/Hatay

Yazışma adresi:

Dr. Şirali OBA, Hatay İhtisas Hastanesi Anestezi Kliniği Antakya Hatay,

Türkiye Tel: +90 326 2211100/2103 e-mail:

siralioba@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 28.11.2012

Kabul tarihi / Accepted: 27.02.2015

Öz

Birçok ilaç allerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir ve bazen ölüme neden olmaktadır. Rejyonel anestezi ilaçları nadiren allerjik etkilere sahiptir. Regional anestezi ilaçlarının kullanım sıklığı artmaktadır ve artan allerjik reaksiyon ve mortalite riski nedeniyle dikkatli olmak gereklidir. Bu olgu sunumunda hiperbarik bupivakain ile regional anestezi uygulaması sonrası ortaya çıkan allerjik reaksiyona yaklaşımın tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Marcain, regional anestezi, allerjik reaksiyon.

Abstract

Many medications can cause allergic reactions and sometimes leads to death. Regional anesthetic drugs has rare allergic effects. Increased use of regional anesthetics and should be more careful because of the increased risk of allergic reactions and mortality. In this case report, we aimed to discuss approach to allergic reaction occurring after the application of regional anesthesia with hyperbaric bupivacaine.

Key Words: Marcain, Regional Anesthesia, Allergic Reaction

Giriş

Regional anestezi, çeşitli cerrahi branşlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Elektif ve acil sezaryen vakalarında anne için daha güvenli olması nedeniyle yüksek oranda tercih edilmektedir(1). Rejyonel anestezi hasta bilincinin açık olması, düşük aspirasyon riski yenidoğanda solunum depresyonu yapmaması, uterus atonisine yol açmaması ve hastanın konforu gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir (2). Her ne kadar rejyonel anestezinin yan etkileri genel anesteziye az olsa da, mortalite dahil birçok komplikasyon görülebilmektedir(3). Gebede şok, septisemi, lumbal disk hernisi, koagulopati veya cilt

enfeksiyonu gibi nedenler ve hastaların "belden i ne yapılmasını kabul etmemesi" regional anestezi kontraendikasyonu şeklinde sıralanabilir.

Birçok ilacın prospektüsünde ilaca karşı allerji olması, kullanım kontrendikasyonu olarak bildirilse de (Marcaine Spinal Heavy Astra Zeneca % 0.5, amid sınıfı lokal anesteziye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlere kontrendikedir (4). klinik pratikte hastanın allerjisi olduğunun bilinmemesi ve ilacın ilk kez yapılıyor olması gerektirir. Bu makalede, gebede subaraknoid heavy marcain allerjisi tanısı ve tedavisinin önemi nedeniyle, ilk gebeliğinde subaraknoid heavy marcain uygulanan hastada gelişen allerji olgusu

sunulmuştur.

Olgu

Olgu 22 yaşında, 155 cm boyunda ve yaklaşık 60 kg. 39 hafta, 5 günlük tahmini gebelik süresine sahiptir. İlk gebelik, baş gelişi, tek fetüs ve düzenli gebelik takibi sonunda elektif sezaryen yapılması planlanmıştır. Hastada plasenta previa, plasenta acreata, ABO kan uyumsuzluğu, ilaç allerjisi gibi tanı konmuş bir patoloji yoktur. Altı saat açlık süresini takiben 1000 cc IV kristaloid ile hidrasyonu yapılan hasta, preoperatif operasyon masasına alınıp oturur pozisyonda spinal anestezi için monitörize edilerek hazırlandı. Elektrokardi-yografi (EKG) sinüs ritminde, oda havasında saturasyonu (SPO %98, kan basıncı sağ koldan 2 noninvaziv ölçümle 115/55 mm Hg ve kalp atım hızı 95 dk⁻¹ olarak ölçüldü. Oturur pozisyonda steril şartlarda cilt temizliğini takiben 0,2 mg/kg (toplam 12 mg)⁻¹ Heavy marcain yavaş infüzyonla yapıldı. . Sonrasında hasta supin pozisyonda yeterli anestezi seviyesi oluşana kadar (T düzeyi) yaklaşık dört dakika beklendikten sonra sırt açısı 8-10 yaklaşık 25 derece yükseltildi. Yüz maskesi ile 2-3 lt dk oksijen verildi. Subaraktan ilaç -1 uygulamasında yaklaşık beş dakika sonra anestezi seviyesi tekrar kontrol edilerek cerrahi saha temizliğini takiben operasyona başlandı. Hastada operasyonun yaklaşık beşinci dakikasında hipotansiyon belirginleşmeye başladı. Bebek herhangi bir patoloji olmadan uterus dışına alındı. İntravenöz kristaloid sıvı resusitasyonu ve aralıklı dört kez 5 mg efedrin uygulanmasına rağmen hemodinamik değerler düşmeye devam etti. Solunum sıkıntısının da olması nedeniyle ilk akla gelen yan etki olarak anestezi seviye yükselmesinden şüphelenilerek seviye kontrolü yapıldı. Ancak T seviyesinde rejyonel anestezi seviyesi tespit edildi. 8-10

Bilinci giderek letarjik olan hastanın aşırı kanama, uterus atonisi, amnion mayi embolisi gibi cerrahi saha komplikasyonları açısından cerrahi ekiple intraoperatif değerlendirilmesi sırasında spontan solunum gücü yetersiz hale gelen hasta maske ile oksijenlendirilmeye başlandı. Dinlemekle bilateral yaygın whezing tespit edildi. Dudaklarda ödem ve ciltte kızarıklık, göğüste ve kollarda ciltte ürtikeryal belirtiler görüldü. Alerjik, anaflaktik bir olay olabileceği düşünülerek metil prednisolon (100 mg) ve feniraminmaleat (45.5 mg/ml) IV -1 puşe olarak yapıldı. Tekrarlayan dozlarda 5 mg efedrin IV puşe olarak yapıldı. Sağ radial arterden invaziv arter monitörizasyonu sağlandı. Arter kan gazı değerlendirmesi yapıldı. İleri) tedavisine başlandı. 50 dakika hipotansif seyreden hastaya inotrop (dopamin 10 µg/kg/dk -1 süren cerrahi bitiminde hala hipotansif, bilinci letarjik ve nefes almakta güçlük çeken hasta tetkik ve tedavi amacıyla yoğun bakıma alındı. İnvaziv monitörizasyon takibinde sıvı resusitasyonu, inotropik destekle, tedaviye devam edildi. Entübasyon ihtiyacı olmadan, yüz maskesi ile yakın takip edildi. Amnion mayi embolisi, pulmoner trombe emboli düşünülerek transtorasik ekokardiyogram (EKO) yapıldı, pulmoner hipertansiyon, sağ yüklenme bulguları v.b. patoloji saptanmadı. Ürtikeryal belirtileri yavaş yavaş azalan hastanın genel durumu düzeldi ve yaklaşık 4 saat sonra inotrop desteği azaltılarak kesildi. Kontrol laboratuvar tetkiklerinde de patoloji tespit edilemeyen hasta yoğun bakımdan 12 saat sonra taburcu edildi.

Tartışma

Lokal anestezikler küçük cerrahi işlemler, diş hekimliği ve obstetrik prosedürlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Lokal anesteziklere karşı allerjik reaksiyonların nadir olması nedeniyle, allerjik olaylarda prognoza yönelik standart tanı ve allerjik reaksiyon sonrası tedavi standartlarının olmamasına

neden olmaktadır. Yaygın kullanımına rağmen gerçek hipersensitivite nadir gözlenmektedir. Çoğu yan etkilerin gerçek nedeni lokal anesteziğin farmakolojik, toksik ve vazovagal etkilerinden dolayı olmaktadır. Lokal anesteziğe karşı alerjik reaksiyonlar IgE aracılı tip 1 erken hipersensitivite ve duyarlı T lenfosit aracılı tip 4 gecikmiş hipersensitivite şeklinde gelişmektedir. IgE aracılı hipersensitivite ürtiker, kaşıntı, bronkospazm, nefes darlığı, anafaksi, anjiyoödem, ani kan basıncı düşmesi, kalp hızı artışı, deride kızarıklık, burunda tıkanıklık ve sekresyon artışı, gözde sulanma şeklinde klinik bulgu verir. Reaksiyonun erken tanınması, hastanın yakın takibi ile hastayla sık konuşarak, fiziksel ve vital bulgularını yakından takip ederek mümkündür. Lokal anestezi ve içinde bulunan koruyucu maddelere karşı gelişen reaksiyonlar da erken ve geç alerjik reaksiyonlar olabilmektedir(5-6). Hiperbarik bupivakain (Heavy marcain) %0.5 enjeksiyonluk solüsyon içeren ampul formunda, etkin madde 1 mL solüsyon 5 mg bupivakain ve yardımcı maddeler dekstroz monohidrat, sodyum hidroksit/hidroklorik asit bulunur(4). Lokal anesteziğe karşı gelişen reaksiyonlar tanımlanmış vakalarda bir saate kadar görülebilmektedir(7). Lokal anestezi ve yardımcı maddelere karşı yapılan alerjik testler düşük sensitivite ve düşük spesifitededir. Negatif deri testleri de güvenilir değildir. Lokal anestezi uygulaması sonrası gelişen yan etki belirtileri, kimi gerçek kimi taklit hipersensitivite

reaksiyon belirtileri olmak üzere toksik reaksiyonlar, eş zamanlı yapılan adrenaline karşı gelişen etkiler, vazovagal senkop, anksiyete veya hiperventilasyona bağlı olabilmektedir. Bu durumun ayırıcı tanısında serum triptaz seviyesi semptomların başlamasından iki saat sonrasına kadar alınan örneklerde, geriye dönük olarak alerjik-nonallerjik hipersensitivite ayırıcı tanısında kullanılabilir. Triptaz immünolojik veya immünolojik olmayan mast hücre degranülasyon ayırıcı tanısında marker olarak kullanılmaktadır(8). Kesin tanı, laboratuvar testleri, retrospektif inceleme, alerjik testler ile mümkün olabilmektedir. Plazma histamin seviyesi, alerjik deri testleri, triptaz seviyesi bakılabilir(9). Ancak sadece histamine seviyesi yükselmesi olup, triptaz yüksekliği olmadan seyreden vakalar da bildirilmiştir(9). Ayrıca literatürde bildirilen olguda cilt testleri de negative tespit edilmiştir. Regional anesteziğe karşı gelişen alerji tedavisinde en önemli nokta erken tanıdır. Bu olguda da spinal anestezi uygulanması sonrası alerji tanısının erken akla gelmesi, zaman kaybedilmeden uygun tedavinin başlatılması ve ileri tetkiklerin yapılması mortal seyrin engellenmesinde önemli olmuştur. Gelecekte lokal anesteziğin benzer kimyasal yapıları nedeniyle ve daha sıklıkla kullanımından dolayı lokal anestezi kullanımına bağlı alerjik reaksiyonların giderek artması beklenmektedir. Alerjik olguların sıklığının artma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

- 1) Bjornestad E, Rosseland LA. Anaesthesia for Caesarean section. Tidsskr Nor Laegerforen. 2010;8;130(7):748-51.
- 2) Robert B. Roberts M.D. and Michael A. Shirley M.D.Reducing the Risk of Acid Aspiration During Cesarean Section. Anesthesia and Analgesia: November 1974; 53(6) 859-868.
- 3) Hawkins Joy L. MD, Koonin Lisa M. MN, MPH, Palmer Susan K. MD, Gibbs Charles P. MD.

Anesthesia-related Deaths during Obstetric Delivery in the United States, 1979-1990. Anesthesiology: February 1997; 86(2):277-284.

4) Astra Zeneca, Marcaine Spinal Heavy %0.5 IDS090697-zentiva.

5) Araujo LMT, Amaral JLG. Allergy to lidocaine. Case report. Rev Bras Anestesiologia: 2004; 54: 672-676.

6) Lukawska J, Rosario Caballero M, et al. Hypersensitivity to local anaesthetics – 6 facts and 7 myths. Curr. Allergy Clin. Immunol: 2009; 22: 117-120.

7) Noormalin A, Shahnaz M, rosmilah M, et al. IgE-mediated hypersensitivity reaction to lignocaine – a case report. Tropical Biomedicine: 2005; 22: 179-183.

8) Grzanka A, Misilek H, Filipowska A, Miskiewicz-Orczyk K, Jarzab J. Adverse effects of local anaesthetics – allergy, toxic reaction or hypersensitivity. Anaesthesiology Intensive Therapy: 2010; 42: (4):175-178.

9) Konishi R, Kawagoe I, Kanai M, Kimura S, Mitsuhashi H. Anaphylactic reaction to epidural block in an outpatient. Masui. 2010; 59(10):1287-90

Gebe Hastada Organofosfat Zehirlenmesi: Olgu Sunumu

Organophosphate Poisoning in Pregnant Patients: A Case Report

Şaban Yalçın¹, Harun Toy², Hakan Camuzcuoğlu³, Selda Yıldırım⁴, Mahmut Alp Karahan¹

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Doğum Anabilim Dalı, Konya

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa

⁴Mersin Silifke Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Mersin

Yazışma adresi: Mahmut Alp KARAHAN, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı 63000 Şanlıurfa/Türkiye, Tel: 05327808997, E-mail: mahmutalp_k@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 24.02.2015

Kabul tarihi / Accepted: 02.03.2015

Olgu sunumumuz 43. Ulusal Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Öz

Organofosfata maruz kalma veya zehirlenme kadınların tarım işçisi olarak çalıştığı gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülmektedir. Organofosfatların toksisitesi kolinesteraz aktivitesinin inhibisyonu ve reseptör bölgesindeki asetilkolin etkisinin uzaması ile kendini gösterir. Semptom ve bulgular nikotinik veya muskarinik reseptörler hangisinin daha çok etkilendiğine bağlıdır. Gebelikte organofosfat zehirlenme vakaları oldukça nadirdir. Bu olgu sunumunda iki saattir devam eden baş dönmesi, tekrarlayan bulantı kusma, hipersalivasyon ve görme keskinliğinde azalma şikayetleriyle hastanemize başvuran 26 yaşındaki hamile kadın hastayı bildirmeyi amaçladık. Alınan anamnezinde şikayetlerinin ilaçlanmış sebze yendikten sonra başladığı öğrenildi. Hastada organofosfat zehirlenmesinde sıklıkla karşılaşılan sekresyon artışı ve bilateral miyozis mevcuttu. Organofosfat zehirlenmesi olduğu klinik ve laboratuvar olarak teyid edilen hastaya intravenöz atropin tedavisine başlandı ve oksim tedavisi uygulanmadı. Üç gün içerisinde kliniği düzelen hasta şifayla taburcu edildi ve beş hafta sonra normal vajinal doğum gerçekleşti. Bebekte organofosfat ve atropine maruz kalma belirti ve bulguları gözlenmedi. Gebe hastalarda organofosfata zehirlenmelerine bağlı oluşan spontan abortus vakaları bildirilmiştir. Gebelikte organofosfat zehirlenmelerine bağlı olarak hem annede hem fetüste ciddi etkilere neden olabilmektedir. Bununla birlikte, gebeliğin devamını sağlamak üzerine kesin bir strateji bulunmamaktadır. Gebelerde atropin ile tedavi organofosfat zehirlenmelerinin klinik etkilerini geri döndürmekte başarılı olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Organofosfatlar, Zehirlenme, Gebelik

Absract:

Organophosphate exposures and poisoning are common and generally under-reported in developing countries where women are mainly involved in agricultural work. Toxicity of organophosphates is due to inhibition cholinesterase activity and prolonging the effects of acetylcholine in the receptor site. Symptoms and findings depend on the equilibrium between the nicotinic and muscarinic receptors. Cases of

organophosphate poisoning in pregnancy are rare. In this case report we reported that a 26-year-old pregnant woman who presented at the our hospital with two hour history of dizziness, recurrent vomiting, increased saliva and loss of visual acuity. These symptoms started after eating vegetable which sprayed with Organophosphate. Our patient's signs of organophosphate toxicity included increased secretion and bilateral miosis. After clinical and laboratory confirmation for organophosphate poisoning, the patient responded to intravenous doses of atropine; oximes were not applied. Although She recovered within 3 days and delivered a healthy baby 5 weeks later by spontaneous vaginal delivery after being discharged. The child showed no signs or symptoms of organophosphate and atropine exposure. Organophosphate poisoning that occurs due to spontaneous abortion was reported in pregnant patients. Poisoning during pregnancy may result in serious adverse effects for both mother and the fetus or neonate. Nonetheless, no definite strategy focused on maintaining pregnancy. Maternal treatment with atropine was successful in reversing the organophosphate toxicity.

Key Words: Organophosphates, Poisoning, Pregnancy

Giriş

Organik fosfor bileşikleri tüm dünyada tarımda, evlerde, bahçelerde ve veterinerlikte insektisit amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünya genelinde her yıl organofosfatlara bağlı 1 milyon istenmeyen maruziyet ve 2 milyon özkıyım vakası görülmektedir. Ölümle sonuçlanan vakaların çoğu gelişmekte olan ülkelerde olup yıllık yaklaşık 300 bin civarındadır (1). Ülkemizde akut organofosfat zehirlenmesi Güneydoğu Anadolu bölgesinde kırsal alanlarında tarım sektöründe oldukça yaygındır. Tarım işçilerinin çoğunluğunun kadınlardan oluştuğu ve içlerinden bir bölümünün reproduktif çağda olup gebe olabileceği düşünüldüğünde, maruziyet veya özkıyım nedenli etkilenme sık görülebilmektedir. Obstetrik olgular genellikle genç ve sağlıklı bireyler olup gebelik süresinin ilerlemesi ile fiziksel, psikolojik ve fizyolojik değişimler geçirmektedirler. Bu değişimler zehirlenmeye karşı yapılacak tedaviyi etkilemekte ve organofosfat bileşiklerin plasental transferi hem annenin hem de fetüsün hayatını riske sokmaktadır (2). Organofosfatların etki mekanizması, sinir sistemindeki kolinesteraz enziminin inhibisyonu yoluyla olmaktadır.

Böylelikle sinir kas kavşağındaki asetilkolinin reseptör üzerindeki etkisini uzatmakta ve kas fasikülasyonlarına neden olmaktadır. Akut organofosfat zehirlenmesine bağlı uterus kasılma nadir görülen bir komplikasyon olup erken dönemde düşüğe neden olabilmektedir (3).

Organofosfat İntoksikasyonlarında temel yaklaşım erken tanı ve tedavi olup multidisipliner yoğun bakım tedavisine sıklıkla gereksinim duyulabilmektedir. Bu olgu sunumunda, 33 haftalık gebede organofosfat maruziyeti sonrasında anne ve fetüs açısından klinik yaklaşım tartışıldı.

Olgu

26 yaşında multipar gebe hasta, gebeliğinin 33. haftasında iki saattir devam eden baş dönmesi, tekrarlayan bulantı kusma, hipersalivasyon ve görme keskinliğinde azalma şikâyetleriyle hastanemizin acil servise başvurdu. Alınan anemnezde bu şikâyetlerinin tarım ilacı ile ilaçlanmış sebzeleri yedikten yaklaşık 30 dakika sonra başladığı öğrenildi. Hastamızda organofosfat zehirlenmesinde sıklıkla karşılaşılan sekresyon artışı ve bilateral miyosiz mevcuttu. Kan basıncı 105/63 mmHg, kalp atım hızı 95 atım/dk, solunum hızı 24/dk ve vücut ısısı 36°C olarak tespit edildi. Acil servis ünitesinde gastrik lavaj ve aktif kömür tedavisi yapılan hasta

olası organofosfat zehirlenmesi ön tanısı ile yoğun bakım servisimize kabul edildi. Kadın doğum kliniğince yapılan obstetrik ultrasonografide biyometrik ölçümleri gestasyonel haftasıyla uyumlu ve amniyotik indeks miktarı normal olan tek, canlı gebelik izlendi. Steril spekulum muayenesinde servikal açıklığı gözlenmeyen, non-reaktif stres testi (NST) reaktif kontraksiyon yok olarak değerlendirildi. Erken doğum tehdidi öngörülmedi. Klinik muayenede orta derecede sekresyon artışı, bilateral miyozis tespit edildi. Boyun sertliği ve lokalize nörolojik belirtiler görülmedi. Kas tonusu hafif azalmış ancak reflekslerde ve kas gücünde kayıp tespit edilmedi. Diğer sistem muayene bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde plazma kolinesteraz düzeyi 2450 U/l (5,400-13,200 U/l) bulundu. İntravenöz atropin tedavisine hemen başlanırken, klinik bulguların orta derecede olması ve plazma kolinesteraz düzeylerinin alt sınıra yakın olması nedeniyle klinik ve laboratuvar olarak yakın takip planlandı. %100 O₂ tedavisi başlanan hastaya 2 mg IV atropin 10 – 15 dakikalık aralarla yapıldı. Hastanın sekresyon artışı ve bilateral miyozis şikayetleri ilk 24 saat içerisinde düzeldi. Pralidoxim başlanmayan hastanın 6. saatteki plazma kolinesteraz düzeyi 3550 U/l olarak tesbit edildi. Anne ve fetüs klinik olarak yakın takip edildi. Hastanın 48. saatteki plazma kolinesteraz düzeyleri 6540 U/l olarak tesbit edildi. Klinik ve laboratuvar olarak iyileşen hasta 3. gün taburcu edildi ve Kadın Doğum Kliniğinde beş hafta sonra normal vajinal doğum gerçekleştirildi. Doğum ağırlığı 2,855 gr ve apgar skoru 1. ve 5. dk da 8 ile 10 olarak değerlendirildi. Neonatal herhangi bir komplikasyon görülmedi. Yenidoğanın poliklinik takipleri 30. güne kadar, annenin poliklinik takibi postpartum 15. güne kadar sürdürüldü, anormal herhangi bir bulgu izlenmedi.

Tartışma

Ülkemizde özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde özkıyım veya kaza neticesinde meydana gelen akut organofosfat zehirlenmeleri sıklıkla görülmektedir. Gebelerde meydana gelen zehirlenmeler ise önemli bir sağlık problemi olup; zamanında yapılacak uygun klinik yaklaşım hem anne hem de bebek için hayati önem taşımaktadır. Obstetrik olgular genelde genç ve sağlıklı bireyler olup diğer bireylere göre gebelik süresinin ilerlemesi ile fiziksel, psikolojik ve fizyolojik değişimler meydana gelir. Gebelikte görülen bu değişimlerin toksikolojik etkileri artırıcı veya azaltıcı etkileri olabilmektedir (3,4). Organofosfat bileşikleri solunum yolu, sindirim kanalından ve sağlam deriden temas ile emilerek etkilerini gösterir. İntoksikasyon sonrası sindirim sisteminde gecikmiş gastrik boşalma ve azalmış sfinkter fonksiyonu gözlenmekte olup bu değişimler gastrik lavajın uzun süreli olması için potansiyel bir yarar sağlamakta iken diğer yandan ise toksin maruziyeti ve enteral absorpsiyon riskini arttırmaktadır. Gebelikteki solunum sistemindeki fizyolojik değişikliklere bağlı %25-30 oranında artan oksijen tüketimi, solunum yollarında ve mukozadaki kapillerde genişleme ve hiperventilasyon toksik inhaler ajanın absorpsiyonunun artmasına neden olacağından toksisite riskini artırmaktadır. Kardiyak outputun %30-50 oranındaki artış, sistolik ve diyastolik kan basıncında ortalama 5-15 mm/Hg civarında azalma, plazma volümünün %50 artması toksinler üzerine dilüsyonel etki oluşturmakla beraber uterus ve plasental gibi perfüzyon açısından zengin olan organlarda daha yüksek konsantrasyonda toksik ajanın bulunması ile sonuçlanır; bu da fetusun toksine daha fazla etkilenmesine neden olmaktadır (4,5). Olgumuz 33 haftalık gebe olup organofosfata maruziyeti besin yolu ile sindirim sistemi aracılığıyla gerçekleşmişti ve yaklaşık 30 dk içerisinde klinik bulgular ortaya çıkmıştı. İlk müdahale olgunun

toksik ajana maruziyetten yaklaşık 2 saat sonra hastanemize başvurması ile başlamış, gastrik lavaj yapıp aktifkömür tedavisi uygulanmıştı. Organofosfatlara bağlı klinik tablo asetilkolinesteraz enziminin baskılanmasına nedeniyle oluşur. Asetilkolinesteraz enzimi baskılandığında, sinir sisteminde asetilkolin birikip muskarinik ve nikotinik reseptörler aşırı derecede uyarılır. Anksiyete, titreme, konfüzyon, deliryum, salivasyon, terleme, ishal, bradikardi, senkop, miyozis, bronkospazm gibi muskarinik etkiler veya midriyazis, taşikardi, hipertansiyon gibi nikotinik etkiler görülebilir (6). Kolinerjik sinir kavşaklarında asetilkolin miktarının artması, düz kasların kasılmasına ve salgı bezlerinin aşırı salgı yapmasına sebep olur. Organofosfat zehirlenmelerinde gebelerde uterus düz kaslarında kontraksiyon gelişebilmektedir. Etkilenme sonrası başlayan karın ağrısı uterus kontraksiyonunun ön habercisi olabilmektedir. Gebeliğin ikinci yarısından sonra olan maruziyetlerde bu kontraksiyonlar abortus için major risk oluşturmakta gebeliğin erken sonlanmasına neden olabilmektedir (7). Gebelik sırasında meydana gelen organofosfat zehirlenmesinin en çok bildirilen belirtilerinden biri spontan abortustur. (8,9). Her ne kadar abortusların nedeni asetilkoline sekonder uterus kontraksiyonuna bağlansa da bir kısım görüş bunu düşük progesteron seviyesine bağlamıştır (6). Bir farklı görüşte ise; tedavide kullanılan atropinin hızla plasentaya geçip bu sonucu oluşturduğu savunulmaktadır (10). Olgumuzun maruziyet sonrası ilk şikayetleri baş dönmesi, tekrarlayan bulantı kusma, artmış tükürük sekresyonu ve görme keskinliğinde azalmaydı. Karın Ağrısı hastanın takip ve tedavi edildiği dönem boyunca tespit edilmedi. Kadın hastalıkları ve doğum bölümü tarafından muayene edilen olgunun uterus kontraksiyonu ve erken doğum tehdidinin olmadığı belirtildi.

Organofosfatlı bileşikler ile ciddi zehirlenmelerin tedavisinde dekontaminasyon, absorpsiyonun engellenmesi, genel destek ve yoğun solunumsal destek tedavilerinden oluşur. Zehirlenmenin farmakolojik tedavisinde ise atropin ve oksimler kullanılır. Atropin, asetilkolinin muskarinik reseptörlerdeki kompetitif antagonisti olup artmış asetilkoline bağlı olarak ortaya çıkan kolinerjik semptomların geri çevrilmesinde etkilidir. Atropinin gebelerde güvenli kullanımı ve fetüs üzerinde herhangi bir olumsuz etki göstermediğine dair yayınlar mevcuttur (8,9). Atropin ABD Besin ve İlaç komitesi (FDA) tarafından gebeler için sınıf C olarak kabul edilmektedir (10). Atropin plasentaya hızlı geçiş gösterir ve fetal kalp atış hızını etkileyebilir veya fetal solunum çabasını inhibe edebilir. Term gebelerdeki zehirlenme tablosunda yüksek doz kullandığında ise neonatal midriyazise neden olabilmektedir (3). Ayrıca atropinin plasentaya geçişi ile birlikte uterusu kontraksiyona ve bu etkiye bağlı olarak da abortuslara neden olabileceği belirtilmiştir. Atropinin fetüs üzerine bu etkilerine karşın teratojenik olduğuna dair herhangi bir olgu bildirilmemiştir (8). Gebelerde atropin dozu muskarinik etkiler kontrol edilmek şartı ile tekrarlanan dozlarda i.v 0.05mg/kg dır. Muskarinik etkilerin artması ve 24 saati aşan durumlarda atropin infüzyonu düşünülmelidir (4). Olgumuzda zehirlenme sonrası muskarinik etkilerden salivasyon ve miyozis görüldü. 2 mg IV atropin 10 – 15 dakikalık aralarla yapıldı. İlk 24 saat içinde bulgular normale döndü. Annede erken preterm eylem tehditi izlenmedi. 5 hafta sonra doğum normal spontan vajinal yol ile gerçekleştirildi. Neonatal herhangi bir komplikasyon veya teratojenik bulgu görülmedi.

Oksimler, tedavide kullanılan diğer önemli ilaç grubu olup asetilkolinesteraz enzimini inaktif hale getiren fosfat grubunu enzimin yapısından uzaklaştırarak etki gösterirler. Klinik olarak bu

bileşik muskarinik, nikotinik ve MSS semptomlarını iyileştirir ve organofosfatla ilgili kas paralizisini geri döndürür. Ancak, oksimlerin asetilkolinesterazı yeniden aktif hale getirebilmesi için ilk 24-48 saat içerisinde uygulanması gerekir (11). Oksimlerin gebelerde kullanımı ile ilgili yeterince epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Maruziyet sonrası sadece bir vakada fetüsde konjenital anomalinin oluştuğu belirtilmiştir (12). Annenin maruziyet sonrası mortalite ve morbitide riski net bir şekilde ortaya konulduğunda tedavi için kullanılabilir (10). Olgumuzda klinik bulgular ön planda tutularak

pralidoksim tedavisine başlamamaya karar verilmiştir.

Laboratuvar bulgularının sınırdaki olduğu, klinik bulguların stabil olduğu, gebe organofosfat zehirlenmelerinde, yakın klinik ve laboratuvar takip ile anne ve fetüs açısından başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Organofosfatların plasental bariyeri geçerek gelişmekte olan fetüsü etkiledikleri bilinmektedir. Organofosfat zehirlenmelerinde en önemli faktör erken tanı konularak tedaviye erken başlanmasıdır. Gebelerde yakın takip ve erken tedaviye başlanması ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Kaynaklar

- 1) Kamha AA, Al Omary IY, Zalabany HA, Hanssens Y, Adheir FS. Organophosphate poisoning in pregnancy: a case report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96(5):397-8.
- 2) Karahan MA, Küçük A, Büyükfırat E, Bilgiç T. Türkiye Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki Gebelerde Zehirlenmelerin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2013;11(3):106-10
- 3) Sun L, Li GQ, Yan PB, Liu Y, Li GF, Wei LQ. Clinical management of organophosphate poisoning in pregnancy. *Am J Emerg Med*. 2015;33(2):305.
- 4) Ok G, Uğur L. Gebelerde Zehirlenmelere Yaklaşım. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. DOI: 10.4328/JCAM.2971
- 5) Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;129(12):1003-8
- 6) Jafarzadeh M, Nasrabadi ZN, Sheikhzadi A et al. Is there a role for progesterone in the management of acute organophosphate poisoning during pregnancy? *Med Hypotheses*. 2013;80(6):804-5.
- 7) Eskenazi B, Harley K, Bradman A et al. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect*. 2004;112(10):1116-24.
- 8) Alauddin MD, Adhikari K, Ghosh A, Alauddin MD, Moitra A, Datta AK. Organophosphate poisoning in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(4):290-2.
- 9) Bailey B. Are there teratogenic risks associated with antidotes used in the acute management of poisoned pregnant women? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(2):133-40
- 10) Solomon GM, Moodley J. Acute chlorpyrifos poisoning in pregnancy: a case report. *Clin Toxicol*. 2007;45(4):416-9.
- 11) Sartas A, Çakır Z, Aslan Ş. Organophosphate and Carbamate Toxicity. *Eurasian J Med* 2007; 39(1): 55-9
- 12) Romero P, Barnett PG, Midtling JE. Congenital abnormalities associated with maternal exposure to oxydemeton-methyl. *Environmental Research*. 1989;50(2):256-61.

Yenidoğanda Ciddi Kalp Yetersizliğinin Nadir Bir Nedeni: Galen Ven Malformasyonu

Neonate With Severe Heart Failure Related To Vein Of Galen Malformation

Ali Yildirim¹, Savaş Demirpençe¹, Bülent Koca², Hasan Tolga Çelik³, Sena Ünverdi⁴

¹Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

³Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Yenidoğan Bölümü, Şanlıurfa

⁴Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Ali Yildirim, Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Şanlıurfa, TURKEY. Fax: 9 0 414 318 42 55 Phone: 9 0 530 882 2319 E-mail: yldrmaly@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 03.03.2015

Kabul tarihi / Accepted: 13.03.2015

Öz

Galen ven anevrizmal malformasyonu 1/25000 canlı doğumda görülen, yenidoğan döneminde ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden, intrakraniyal anevrizmadır. Yenidoğanda genellikle yüksek debili kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon bulgularıyla karşımıza çıkmaktadır. Postnatal ilk gününde solunum sıkıntısı ve siyanoz nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan erkek bebekte pulmoner hipertansiyon tespit edilmiş. Magnezyum sulfat ve fosfodiesteraz inhibitörü başlanan hastada multiorgan yetersizliği gelişmesi nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Pulmoner hipertansiyon tespit edilen hastanın inen aortasında diyastolik ters akım saptanması nedeniyle yapılan kraniyal ultrasonografide galen ven anevrizması tespit edildi. İlerleyici kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon ile başvuran postnatal 20 günlük erkek bebekte tespit edilen galen ven anevrizma vakasını sunduk.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, kalp yetersizliği, Galen Ven Malformasyonu

Absract:

Vein of Galen aneurysmal malformation is a type of intracranial aneurysm occurring in 1/25000 live-births that is characterized by significant morbidity and mortality during the newborn period. Newborns with this condition generally present with high-output cardiac failure and pulmonary hypertension. A male infant admitted to the intensive care unit on postnatal day 1 due to respiratory distress and cyanosis was found to have pulmonary hypertension. Treatment with magnesium sulfate and phosphodiesterase inhibitor was administered. However, due to the development of multiorgan failure, the patient was referred to our unit. Pulmonary hypertension was confirmed and diastolic reverse flow was detected in the descending aorta. A subsequent cranial ultrasound examination showed the presence of Galen vein aneurysm. Herein, a 20-day old male patient presenting with progressive cardiac failure as well as pulmonary hypertension who was diagnosed to have Galen vein aneurysm is described.

Key Words: Neonate, heart failure, malformation of Galen Vein

Giriş

Galen ven anevrizmal malformasyonu 1/25000 canlı doğumda görülen, yenidoğan döneminde ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden,

intrakraniyal anevrizmadır (1). Galen ven anevrizmasında embroyonik prosensefalik venin, multipl arteriovenöz şanta bağlı, postnatal persistansi sonucu oluşmaktadır (2). Yenidoğanda genellikle

yüksek debili kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon bulgularıyla karşımıza çıkmaktadır. Lezyonun boyutuna bağlı inutero kalp yetersizliği, hidrops fetalis ve ölüm gelişebilmektedir (3). Erken tanı ve agresif tedavi hayat kurtarıcıdır. Tedavisiz olgularda kalp yetersizliğine bağlı multi-organ yetersizliği ve ölüm gelişebilir. İlerleyici kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon ile başvuran postnatal 20 günlük erkek bebekte tespit edilen galen ven anevrizma vakasını sunduk.

Olgu

Dış merkezde 28 yaşında annenin ilk gebeliğinden spontan vajinal yolla 38 gestasyonel haftalık 3200 gram olarak doğan erkek bebek, doğum sonrası ilk günde taşipne ve siyanoz fark edilmesi nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınmış. 1. ve 5. Dakika Apgarı sırasıyla 7 ve 9 olarak saptanmış. Oda havasında oksijen saturasyonu %82 olan hastanın dakika sonunum sayısı 70 olması nedeniyle çekilen akciğer grafisinde kardiyomegali tespit edilmiş. Kardiyak muayenesi normal olan hastanın olan hastanın Elektrokardiyografisinde özellik saptanmamış. Ekokardiyografisinde pulmoner hipertansiyon tespit edilen hastaya fosfodiesteraz inhibitörü ve magnezyum sülfat başlanmıştır. Tedaviye rağmen solunum şikayetleri gerilemeyen hempatomegali ve yaygın ödem gelişen hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olması nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Hastanın Ekokardiyografisinde sağ kalp boşluklarının oldukça genişlediği (Resim 1), triküspit kapaktan orta derecede yetersizliğinin olduğu (akım hızı 4,67 m/sn) (Resim 2), ve küçük sol sağ şantlı atrial septal defektin olduğu izlendi. İlave olarak suprasternal incelemede inen aortada retrograd akım olduğu izlendi (Resim 3). İnen aortada retrograd akım olan hastada aort yetersizliği olmaması ve koroner arterlerin normal olması

nedeniyle intrakranial arterivenöz malformasyon olabileceği düşünüldü. Hastanın ön fontanelinin oskültasyonunda 3/6 şiddette devamlı vasıfta üfürüm olduğu tespit edildi. Kranial ultrasonografisinde lateral ventriküller seviyesinde oldukça büyük hipoekoik kistik yapı olduğu (Resim 4) ve bu yapının doppler incelemesinde devamlı vasıfta bir kan akımının olduğu (Resim 5) izlendi. Galen ven malformasyonu düşünülen hastada fosfodiesteraz inhibitörü ve magnezyum tedavisi kesildi. progresif solunum sıkıntısı, hepatomegali ve ödem olması nedeniyle furosemid, kaptopril ve digoksin tedavisine başlandı. Hasta pozitif basınçlı ventilasyon ile ventile edildi. Hasta bir üst merkeze anevrizmanın coil ile embolizasyonu için yönlendirildi. Böbrek fonksiyon testleri iyice bozulan ve idrar çıkarımı gözlenmeyen hastaya periton diyalizine başlandı. Galen ven anevrizması coil ile kapatılan hastanın işlem sonrası ilk günde sepsis ve multi-organ yetersizliği nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

Yenidoğan döneminde kalp yetersizliğinin en sık nedeni sol taraf obstruksiyonu ile giden yapısal kalp hastalıkları veya geniş sol sağ şantlı defektlerdir. Yapısal olarak normal kalplerde kalp yetersizliğinin nedenleri arasında anemi ve arteriovenöz malformasyonlar gibi yüksek debili lezyonlar mevcuttur (4). Arteriovenöz malformasyonlar sıklıkla karaciğer ve beyinde görülmektedir. Hastamızda küçük bir atriyal septal defekt haricinde yapısal bir kalp lezyonu bulunmamaktaydı.

Galen ven anevrizmasında intrauterin dönemde düşük vasküler dirençli plasentanın etkisiyle genellikle bulgular ortaya çıkmazken, doğumdan sonra artan vasküler direncin etkisiyle kanın büyük çoğunluğu intrakranial alana yönelmektedir. Sağ atriuma akan kanın artması sonucu, sağ atrial dilatasyon gelişir ve pulmoner kan akımı artar. Zamanla pulmoner hipertansiyon gelişmekte ve kalp

yetersizliği ortaya çıkmaktadır (5). Galen ven malformasyonunda yaşa bağlı olarak klinik bulgular değişmektedir (6). İntrauterin bulgu veren lezyonlar genellikle oldukça büyük lezyonlardır ve tedaviye cevap vermezler. İntrauterin dönemde hidrops fetalis, intrakranial hemoraji ve hidrosefali görülürken, yenidoğan döneminde yüksek debili kalp yetersizliği olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Lezyonun boyutuna bağlı olarak ilerleyen yaşlarda intrakranial hemoraji ve baş ağrısı ile karşımıza çıkabilmektedir. Arteriyovenöz malformasyona bağlı diyastolik basıncın azalması ve kalp yetersizliğine bağlı miyokardın oksijen ihtiyacının artmasına bağlı miyokardiyen iskemi gelişebilmektedir (7). Artmış beyin kan akımına bağlı serabral ödem ve hidrosefali gelişebilir. Beyin kan akımının artmasına rağmen, kanın büyük çoğunluğu arteriyovenöz malformasyona yönelmesi nedeniyle parankimal iskemi gelişebilmektedir. Hastamızda doğumdan sonra başlayan ve tedaviye rağmen ilerleyen kalp yetersizliği bulguları mevcuttu. Pulmoner hipertansiyon için verilen tedaviler sol-sağ şantını artırıp bulguların daha fazla artmasına neden oluyordu. Karaciğer ve böbrek yetersizliği gelişen hastanın anevrizma tanısı konulup magnezyum ve fosfodiesteraz tedavileri kesildikten sonra antikonjestif tedavi başlandı. Hasta embolizasyon için üst merkeze yönlendirildi.

Ultrasonografi galen ven malformasyonu tanısında kullanılacak basit, hızlı ve tekrarlanabilir bir tanı yöntemidir. Ultrasonografide üçüncü ventrikülün arkasında venöz kese gösterilebilir ve Doppler akımı ile kesenin içine kan akımı gösterilebilir (1, 9). Ultrasonografi ile galen ven anevrizmasının intrauterin tanısı mümkündür. Hastamız takipsiz bir gebe olup doğduktan sonra semptomlar gelişmesi nedeniyle yoğun bakım ünitesine

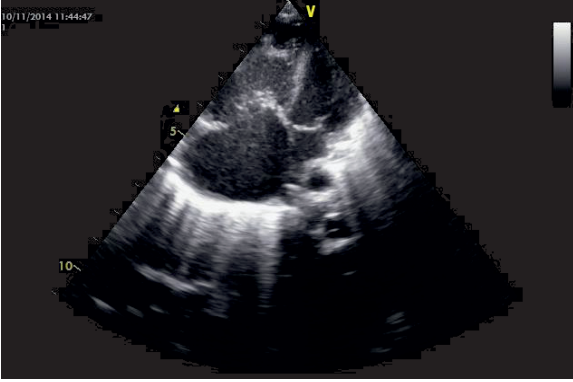
alınmıştı. Genel durumu bozulan hasta tarafımıza yönlendirdi. Hastanemizde galen ven anevrizması tespit edilken hasta embolizasyon için yönlendirildi. Eğer intrauterin tanısı konulabilseydi, yenidoğan döneminde kalp yetersizliğinde hasta yönlendirilmesi önlenmiş olacaktı ve embolizasyon için daha erken müdahale olabilirdi. Ayrıca ultrasonografi galen ven malformasyonuna eşlik edebilecek hidrosefalinin tespiti ve embolizasyon sonrası takipte kullanılabilir. Bilgisayarlı Tomografide Ultrasonografiye ek olarak iskemiye sekonder gelişen intrakraniyal kalsifikasyon ve vasküler sistemin gösterilmesinde daha hassastır (10). Manyetik Rezonans görüntüleme lezyonun görüntülenmesine ek olarak beyin parenkimi, ventriküllerin yapısı ve beyin atrofisi hakkında daha fazla bilgi vermektedir. Anjiyografi galen ven anevrizması tanısında altın standarttır ve tedavi imkânı sunmaktadır. Özellikle galen ven anevrizmasına bağlı kalp yetersizliği ve multi-organ yetersizliği gelişen olgularda, kontrast maddenin renal toksisitesinden dolayı anjiyografi işlemi komplike olmaktadır (1). Hastamızda böbrek ve karaciğer yetersizliği mevcuttu ve hasta anürik safhada idi. Hastaya periton diyalizi açıldıktan sonra anjiyografiye alındı. Hastamız dış merkezde primer pulmoner hipertansiyon olarak değerlendirilmiş olup magnezyum ve fosfodiesteraz inhibitörleri ile tedavi edilmekteydi. Hastamızda multi-organ yetersizliği geliştikten sonra tarafımıza yönlendirilmişti. Galen ven anevrizmasında erken tanı ve tedavi yaşamsal olup, organ disfonksiyonu gelişmeden önce yapılması gerekmektedir.

Galen ven anevrizmasında multidisipliner yoğun bakım tedavisi ve endovasküler tedavi ile iyi sonuçlar alınmaktadır (11). Cerrahi tedavi intraparankimal hematoma, hidrosefali ve embolizasyon başarısız olursa yapılmaktadır. Medikal tedavi embolizasyonu kadar kalp yetersizliğinin tedavisi ve böbrek fonksiyonlarının

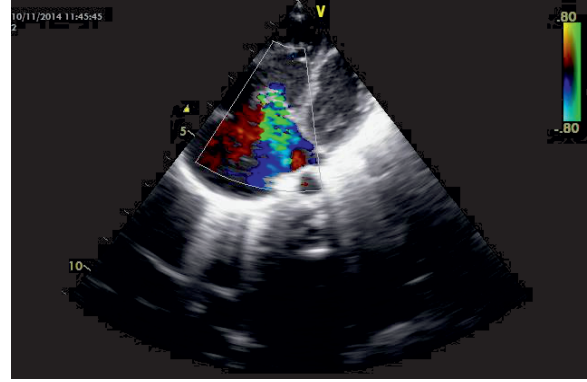
korunması için diüretikler ve inotrop ajanları içermektedir. Hastamızda primer pulmoner hipertansiyon düşünülerek magnezyum ve fosfodiesteraz inhibitörü ile tedavi edilmiş. Bu tedavi ile kalbin sağ taraf basıncı azalacağı ve kalp yetersizliğinin artacağını düşündük. Yenidoğan döneminde pulmoner hipertansiyon tedavisi yapılmadan önce etiyolojik nedenlerin iyi araştırılması ve altta yatan anevrizmaların tespiti çok önemlidir. Sonuç olarak, yenidoğan döneminde ilerleyici

pulmoner hipertansiyon bulguları olan olgularda aortada retrograd akım, fontanel bombeliği ve kranial üfürüm duyulan olgularda galen ven malformasyonu açısından değerlendirme yapılmalıdır. Yenidoğan döneminde pulmoner hipertansiyon tespit edilen olgularda tedavi öncesi etiyolojik değerlendirme oldukça önemlidir. Galen ven anevrizmasında ağır olgularda tedavinin zamanında yapılabilmesi açısından, prenatal tanı ve anne karnında anjiyografik embolizasyon yapabilen merkeze yönlendirilmesi oldukça önemlidir.

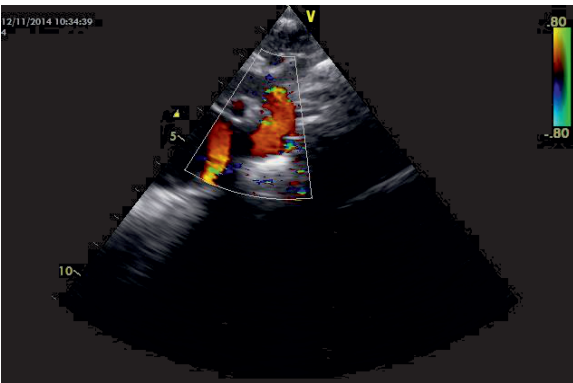
Resim 1. Sağ Kalp Boşluklarında Genişleme



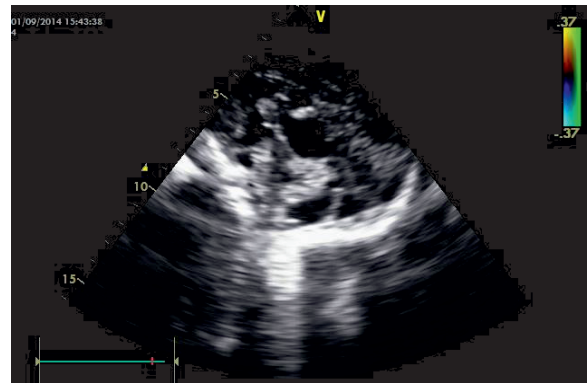
Resim2. Orta Derece Triküspit Kapak Yetersizliği



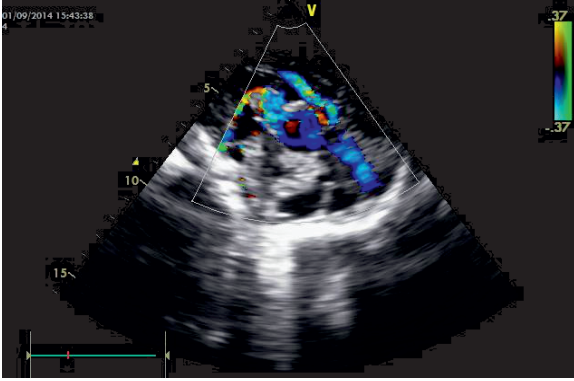
Resim 3. İnen Aortada Diyastolik Ters Akım



Resim 4. İntrakranial Hipoekoik Kistik Yapı



Resim 5. Doppler İncelemede Devamli Vasıfta Kan Akımı



Kaynaklar

1. Gailloud P, O'Riordan DP, Burger I, Levrier O, Jallo G, Tamargo RJ et al. Diagnosis and management of vein of Galen aneurysmal malformations. *J Perinatol.* 2005; 25(8): 542-51.
2. Mickle JP, Mericle RA, Burry MV, Williams LS: Vein of Galen malformations, in Winn RH: *Youmans Neurological Surgery*, Vol 3. Philadelphia: Saunders, 2004, p 3433.
3. Sasidharan CK, Anoop P, Vijayakumar M, Jayakrishnan MP, Reetha G, Sindhu TG. Spectrum of clinical presentations of vein of Galen aneurysm. *Indian*

J Pediatr. 2004;71(4): 459-63.
4. Chen MY, Liu HM, Weng WC, Peng SF, Wu ET, Chiu SN. Neonate with severe heart failure related to vein of Galen malformation. *Pediatr Neonatol.* 2010; 51(4): 245-8.
5. Gupta AK, Varma DR. Vein of Galen malformations: review. *Neurol India.* 2004; 52(1): 43-53.
6. Karadeniz L, Coban A, Sencer S, Has R, Ince Z, Can G. Vein of Galen aneurysmal malformation: prenatal diagnosis and early endovascular management. *J Chin Med Assoc.* 2011; 74(3): 134-7.
7. Pellegrino PA, Milanesi O, Saia OS, Carollo C.

Congestive heart failure secondary to cerebral arteriovenous fistula. *Childs Nerv Syst.* 1987; 3(3): 141-4.
8. Nuutila M, Saisto T. Prenatal diagnosis of vein of Galen malformation: a multidisciplinary challenge. *Am J Perinatol.* 2008; 25(4): 225-7.
9. Jordan L, Raymond G, Lin D, Gailloud P. CT angiography in a newborn child with hydranencephaly. *J Perinatol.* 2004; 24(9): 565-7.
10. Gupta AK, Rao VR, Varma DR, Kapilamoorthy TR, Kesavadas C et al. Evaluation, management, and long-term follow up of vein of Galen malformations. *J Neurosurg.* 2006; 105(1): 26-33.

Hafif form Poland sendromu: Bir olgu sunumu**Mild form of Poland syndrome: Case report**

Mahmut Özbey¹, Şamil Günay¹, İrfan Eser¹, Mehmet Ağar¹, İbrahim Can Kürkçüoğlu¹

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Mahmut Özbey, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa 63300, Tel: 0532 447 25 27, Fax: 0414 318 31 90, E-mail: mnozbey_90@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 17.11.2014

Kabul tarihi / Accepted: 07.03.2015

Öz

Poland Sendromu, tek taraflı pektoralis major kasının sternokostal parçasının yokluğu, aynı taraf hemitoraksta kosta anomalileri ve üst ekstremitte anomalileri ile karakterize konjenital bir sendromdur. Olgumuz, yirmi dört yaşında erkek hastaydı. Sağ kolda hafif kas güçsüzlüğü şikayeti nedeniyle yapılan muayenesinde inspeksiyonda sağ hemitoraksta hafif çöküklük, ipsilateral alopesi görüldü. Palpasyonda sağ major pektoral kasın olmadığı anlaşıldı. Nadir görülen hafif form poland sendromlu olguyu, litaretür uygunluğu açısından sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Poland Sendromu, Pektoral kaslar, Hipoplazi

Abstract:

Poland Syndrome is a congenital syndrome, characterized by the unilateral absence of pectoralis major muscle's sternocostal part, costa anomalies in ipsilateral hemithorax and upper extremity anomalies. Our case is a male patient at the age of 24, and in his examination performed due to myasthenia at his right arm, it was seen a slight trough at right hemithorax, ipsilateral alopecia and the absence of right pectoralis major muscle in palpation. We aimed at presenting this case on the basis of it to have mild form of Poland syndrome and its compliance to the literature.

Key Words: Poland syndrome, Pectoralis muscles, Hypoplasia

Giriş

Poland Sendromu, tek taraflı pektoralis major kasının sternokostal parçasının yokluğu, aynı taraf hemitoraksta kosta anomalileri ve üst ekstremitte anomalileri ile karakterize konjenital bir sendromdur. Alfred Poland tarafından 1841 yılında tanımlanmıştır (1). İnsidansı 1/7000-100000 olup, erkeklerde daha sık rastlanmaktadır (2-4). Sağ kolda hafif kas güçsüzlüğü dışında herhangi bir şikâyeti olmayan hafif form poland sendromlu olguyu litaretür uygunluğu açısından sunmayı amaçladık.

Olgu

Yirmi dört yaşında erkek hastanın sağ kolda hafif kas güçsüzlüğü şikayeti sonrası yapılan solunum sistemi muayenesinde inspeksiyonda sağ hemitoraksta hafif çöküklük, ipsilateral alopesi görüldü (Resim 1a). Palpasyonda sağ major pektoral kasın olmadığı tesbit edildi. Oskültasyon ve perküsyon muayeneleri normaldi. Postero-anterior akciğer grafisinde kosta anomalisi görülmedi (Resim 1b). Manyetik rezonans değerlendirmede sağda major pektoral kas agenezisi ve minör pektoral kasta minimal hipertrofi tesbit edildi (Resim 2a). Kontrastlı çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde major vasküler bir anomali

saptanmadı, kemik yapılar normaldi. Sağ hemitoraksın sola göre küçük olduğu görüldü (Resim 2b). Yapılan solunum fonksiyon testi değerleri normaldi. Kardiyak değerlendirmede elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bir patoloji tesbit edilmedi.

Tartışma

Poland sendromu 'pektoralis major kasının sternokostal parçasının yokluğu' ile karakterize bir konjenital sendromdur (1). Major pektoral kas yokluğu ile birlikte aynı tarafta pektoralis minör kasının yokluğu, meme dokusunun gelişmemesi, aksillada alopesi, 2. ile 5. arasındaki kostaların olmaması, latissimus dorsi, serratus anterior ve eksternal oblik kaslarının gelişmemiş olması gibi ilave bulgular eklenebilir. Aynı taraftaki üst ekstremitede sindaktili ve brakidaktili gibi anomaliler olguların %13-56'sında değişik ağırlıklarda ana bulguya eşlik eder. Meme anomalisi basit meme hipoplazisinden meme yokluğuna kadar farklı yelpazede olabilir (2),(4-6). Olgumuzda sadece sağ major pektoral kas yokluğu ve minimal minör pektoral kas hipertrofisi tesbit edildi.

Poland sendromunun insidansı, 1/7000 ile 1/100000 arasında bildirilmektedir (2-4). Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır. Erkeklerdeki tek taraflı deformite göğüs sağ tarafında sola oranla 2 kat daha sık görülmektedir (2). Olgumuz, literatürle uyumlu olarak erkek olup, olgumuzun patolojisi sağ taraftaydı.

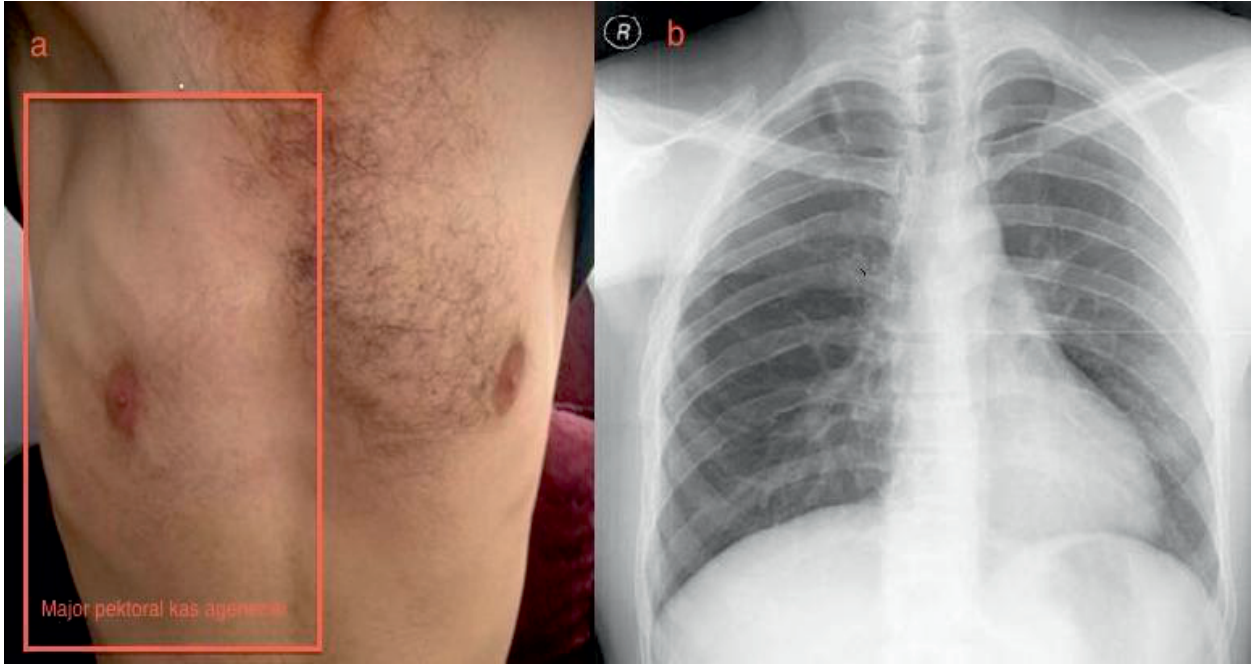
Poland sendromunun patofizyolojisi ile ilgili en çok kabul gören hipoteze göre, intrauterin dönemde üst ekstremiteler gebeliğin altıncı-yedinci haftalarında göğüs duvarından tomurcuklanırken değişik teratojenik faktörlerin etkisiyle oluşan mutasyonlar sonucu brakiosefalik arteriyel yapılarda malformasyon ya da spazm gelişerek kan akımı azalır. Subklavian arter kan akımının bozulması üst ekstremitte zedelenmesine,

internal torasik arterin etkilenmesi pektoralis majör kası, meme ve diğer toraks duvarı yapılarının zedelenmesine yol açtığı bildirilmiştir (2,3) . Literatürde ailevi olgular çok nadir bildirilmiş olmakla birlikte “gecikmiş dominant germ hücresi mutasyonu” da üzerinde tartışılan bir diğer iddiadır (2).

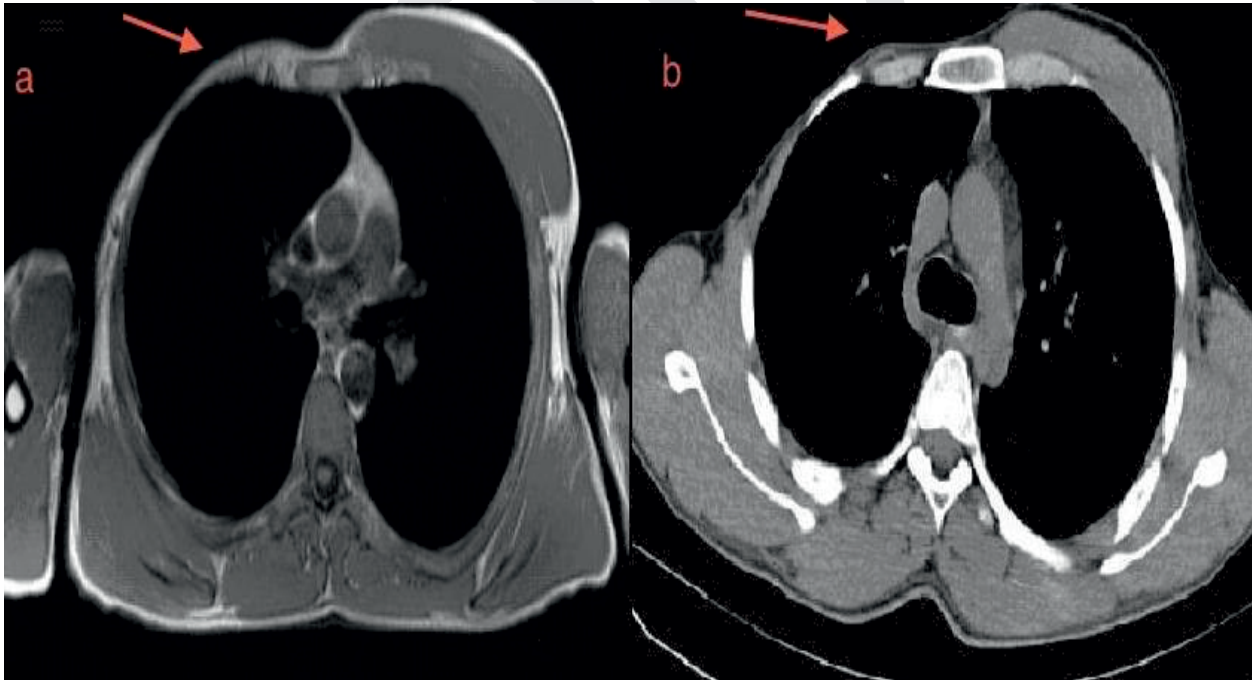
Hastada var olan tüm deformite ve eksiklikler tanımlandıktan sonra klinik tablonun ağırlığı değerlendirilmelidir. Bu noktada sendrom hafif ve ağır form şeklinde sınıflandırılabilir. Poland sendromunun temel bulgusu olan “pektoralis majör kasının sternokostal bölümünün yokluğu”na eşlik eden meme hipoplazisi ve meme ucu asimetrisi gibi günlük aktiviteleri ve spor yapmayı kısıtlamayan deformiteler “Hafif Form” olarak değerlendirilir. Buna karşın, günlük aktivitelerde kısıtlama yaratan kostal, sternal ve musküler eksikliklerin; üst ekstremitenin kısıtlayıcı kas ve iskelet sistemi anomalilerinin temel bulguya eşlik ettiği olgular “Ağır Form” olarak değerlendirilir (2,3). Sunduğumuz olgu, günlük aktivitelerini kısıtlamayan, ağır egzersiz yapmakta zorlanan 'hafif form' bir olguydu.

Poland sendromu, fiziki muayene ile tanı konulabilecek bir hastalık olup, ek anomaliler açısından ileri laboratuvar ve radyolojik incelemeler yapılmalıdır. Göğüs deformiteli hastanın değerlendirilmesi yapıldığında pektus deformiteleri yanında Poland Sendromu akılda tutulmalıdır. Gerekli hallerde kozmetik amaçla ya da fonksiyonel rahatsızlıkları düzeltmek amacıyla cerrahi uygulamalar düşünülmelidir.

Resim 1. a: Hastanın inspeksiyonu b: Akciğer grafisi



Resim 2. a: Toraks Magnetik Rezonans b: Toraks Bilgisayarlı Tomografisi



Kaynaklar

- 1) Tokur M. İzole dekstrocardi ve skolyozun eşlik ettiği Poland sendromu: Olgu sunumu. Türk göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2013;21(1):201-3.
- 2) Bayramiçli M. Poland Sendromu. Toraks Bülteni Dergisi 2011:229-35.

- 3) Bıçakçı Z. Hafif Form Bir Poland Sendromu Olgusu. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2010;11(1):39-42.
- 4) Sharma CM, Kumar S, Meghwani MK, Agrawal RP. Poland syndrome. Indian J. Hum Genet 2014;20(1):82-4.
- 5) Yiyit N, Candaş H. F, Yıldızhan A, Görür R, Işıtmangil T. Bilateral Poland Sendromu Olgusu. Journal of Clinical

- and Analytical Medicine DOI:10.4328/JCAM.1457
- 6) Uludag M, Cece H, Incebiyik S, Demirkol A, Karakas E, Akgun K. Scapular winging in Poland syndrome. Clinics 2011;66(5):929-30.

Hemofagositik lenfohistiositozda santral sinir sistemi komplikasyonları

Central nervous system complications in hemophagocytic lymphohistiocytosis

Mervan Bekdaş¹, Sevil Bilir Göksüğü¹, Fatih Demircioğlu²

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/Onkolojisi Bilim Dalı, Bolu

Yazışma adresi: Mervan Bekdaş, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bolu, TÜRKİYE e-mail:merbek14@yahoo.com

Telefon:03742534656 Fax:03742534615

Geliş tarihi / Received: 10.09.2013

Kabul tarihi / Accepted: 07.04.2014

Öz

Hemofagositik lenfohistiositoz, çok sayıda sistemi etkileyen, nadir görülen bir hastalıktır. Santral sinir sistemi tutulumu, prognozu etkilemesi ve ciddi sekel oluşturma riski nedeniyle çok önemlidir. Hemofagositik lenfohistiositozun santral sinir sistemi tutulumu ilişkili nörolojik bulgu ve komplikasyonların sıklıkları, özellikleri, morbidite ve mortaliteye etkisini irdeleyen yayın sayısı azdır. Bu yazıda, hemofagositik lenfohistiositozun santral sinir sistemi tutulumu ile ilişkili klinik tabloya dikkat çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Hemofagositik lenfohistiositoz, çocuk, santral sinir sistemi

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a rare disease, affecting multiple systems. Central nervous system involvement is very important because of the effect on the prognosis. Arising neurological symptoms as a result of this involvement are included in some publications, but the number of publications related to their frequency, characteristics, and relations with morbidity and mortality is rare. In this article, we wanted to attract attention to the picture of the central nervous system involvement as a result of hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Key Words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, child, central nervous system

Giriş

Hemofagositik lenfohistiositoz (HLH), T hücre ve histiositlerin (makrofajlar, dendritik hücreler) kontrolsüz proliferasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile karakterize bir immün sistem bozukluğudur (1). Temel patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte aşırı salgılanan pro-inflamatuvar sitokinlerin, yetersiz sitolitik

aktivite nedeniyle lenfosit ve histiositleri sürekli olarak uyardıkları kabul edilmektedir (2). Antijenik uyarıyla ortaya çıkan bu kontrolsüz ve inefektif immün cevap interferon- γ (IFN- γ), tümör nekrozis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-6, IL-10, makrofaj inflamatuvar protein a gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı miktarda salgılanmasına neden olmaktadır, bu etki ile retikuloendotelial sistem boyunca eritrosit, lökosit ve trombositler histiositler

tarafından fagosite edilmekte ve HLH'nin klinik tablosu ortaya çıkmaktadır (3-7). Sağlıklı bir immün sistem uyarıldığında, sitotoksik T lenfositler ve histiositler aktifleşir, salınan sitokinler ve kemokinler sayesinde enfekte hücre yok edilir ve antijenin ortadan kalkması ile immün cevap sonlanır. HLH'de ise sitolitik etkiden sorumlu genlerdeki mutasyonlar nedeniyle bu fonksiyon yerine getirilememekte ve immün sistem sürekli olarak uyarılmaktadır. Hastalığın primer (ailevi) ve sekonder formları bulunmaktadır. Tedavi edilmeyen primer vakalarda mortalite %100 iken, agresif tedavilere rağmen her iki formda mortalite hala yüksektir (8).

Primer (Familial) Hemofagositik Lenfohistiositoz

Primer (Familial) hemofagositik lenfohistiositoz (FHL), otosomal resesif olarak kalıtılmakta ve sıklığının 50.000 canlı doğumda bir olduğu ifade edilmektedir (9). Ancak akraba evliliğinin yüksek olması nedeniyle, bu hastalığın ülkemizdeki sıklığının 7.5/10.000 gibi daha sık olduğu saptanmıştır (10). FHL'de lenfosit sitotoksitesinde hem enfekte hücrelere ve hem de antijen sunan hücrelere karşı gelişmektedir. Antijen sunan hücrelerin eliminasyonu T hücre aracılıklı immün cevapların sınırlandırılmasında negatif feedback etkisi sağlar. Özellikle sitotoksik T lenfositlerinin hastalığın patogenezinde doğal öldürücü (NK) hücrelerden daha önemli olduğu kabul edilmektedir (11). Etkin sitotoksik aktivite yokluğunda, antijen sunan hücreler sürekli olarak sitotoksik T lenfositlerini uyarmakta, bu da IFN- γ gibi makrofaj aktivasyonunda anahtar rol oynayan sitokinlerin üretilmesine yolaçmaktadır (12). Aktive edilmiş T lenfositleri ve makrofajlar karaciğer, dalak, kemik iliği ve beyin gibi organları infiltre etmesi yanında daha fazla sitokin salgılayarak hastanın bir kısır döngünün içine

girmesine neden olmaktadır.

FHL çoğunlukla hayatın ilk aylarında klinik bulgu vermektedir. Hastaların sadece % 20'si 2 yaşından büyüktür, bunun yanında adölesan veya erişkin döneme kadar bulgu vermeyen olgular da bulunmaktadır (8,13,14). FHL perforin, syntaxin, UNC-13-4, UNC 18-2 mutasyonları yanında, Chediak-Higashi sendromu, Griscelli sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu, X-linked lenfoproliferatif sendrom, ciddi kombine immün yetersizlik sendromu ve lizinürik protein intoleransı ile ilişkilidir (15). Hastalığın bu formu spontan olarak veya enfeksiyonların tetikleme ile ortaya çıkabilmektedir (16).

FHL'nin bugüne kadar beş farklı formu ve dört farklı gen mutasyonu tariflenmiştir. Bu tariflenenler FHL vakalarının %90'nını kapsamaktadır (17) (Tablo 1). Tanımlanan bu genler perforin, MUNC13-4, syntaxin-11 and MUNC18-2 gibi lenfosit sitotoksitesinde anahtar rol oynayan proteinleri kodlamaktadır (18). Bu mutasyonların en sık saptananı perforindir. Perforin mutasyonu tüm HLH olgularının %15-50'sinde tespit edilmektedir (19). Perforindeki mutasyon, NK hücrelerin aktivasyonunda azalmaya neden olmaktadır. NK hücreler aktive olduğunda perforin ve granzim içeren granülleri salgılar, bu granüller hedef hücre membranında oluşturdukları gözenekler sayesinde osmotik lizis, protein yıkımı ve apoptozise yol açarlar (20). Perforin gen defekti, enfekte hedef hücrenin ortadan kaldırılamaması ve aşırı sitokin üretimine yol açmaktadır. MUNC13-4 gen mutasyonu ise olguların yaklaşık %30'unda tespit edilmektedir. Hastalığın bu tipinde sitolitik granüllerin ekzositoz ile sekresyonunda defekt bulunmakta olup, santral sinir sistemi tutulumu daha fazla oranda saptanmaktadır (21). Syntaxin 11 gen mutasyonu ise olguların yaklaşık %10'unda tespit edilmektedir. Hastalığın ortaya

çıkmasına neden olan defekt kesin olarak bilinmese de intraselüler membran yapıları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu mutasyonu olan hastalarda miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi daha sık oranda tespit edilmektedir (22). STXBP2 geninin nötrofil (23), T hücreleri, NK hücre ve monosit (24) içindeki hücre içi granülleri kontrol etmede önemli görevleri olduğu kabul edilmektedir. Daha nadir olarak görülen STXBP2 gen mutasyonuna sahip olgularda ise kolit, kanama bozuklukları ve hipogamaglobulinemi gibi farklı tablolar daha sık oranda görülmektedir (24,25).

Sekonder Hemofagositik Lenfohistiositoz

Hastalığa neden olan genetik mutasyonların saptanamadığı, ailevi hastalık gibi genetik predispozisyon için güçlü bulguların olmadığı, sıklıkla ileri yaştaki hastalarda enfeksiyon, malignite, metabolik bozukluklar zemininde ortaya çıkan olgular sekonder HLH olarak adlandırılmaktadır. Sıklığı ile ilgili kesin bilgiler bulunmamakla birlikte, FHL'den daha sık olduğu düşünülmektedir (26). Bir erişkin çalışmasında yılda 100.000 yetişkin başına 0.36 malignite ilişkili HLH vakası bildirilmiştir (27).

Sekonder HLH'nin patogenezi daha tam olarak anlaşılamamıştır. Sitotoksik lenfosit, degranülasyon ve sitotoksikite çoğu olguda normal saptanmaktadır (28). Ancak antijen sunan hücre ve sitotoksik T lenfosit arasındaki denge, artan antijen sunan hücre aktivasyonu nedeniyle bozulmaktadır. Ayrıca, hücre içi patojenlerin toll-like reseptörler vasıtasıyla doğrudan antijen sunan hücreleri aktive ederek tablonun ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (29).

Sekonder HLH viral, bakteriyel, fungal ve parazitik enfeksiyonlar (30), otoimmün hastalıklar (31), oto-inflamatuvar hastalıklar (31) veya maligniteler (32) zemininde ortaya çıkabilmektedir. Her yaşta görülebilmekle

birlikte, en çok çocukluk döneminde görülmektedir (30,33).

Bazı hastalarda enfeksiyonun tedavisi ile saptanan HLH tablosundaki iyileşme, olayın altta yatan bir enfeksiyona sekonder olduğunu düşündürmektedir. Ancak HLH'li hastalarda enfeksiyon saptanması primer veya sekonder ayırımı için yeterli değildir, çünkü enfeksiyonlar her iki formun ortaya çıkmasına neden olabilirler. Ayrıca HLH'nin kendisi, sebep olduğu immünte bozukluğu nedeniyle de sekonder enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

Merkezi sinir sistemi tutulumu

HLH'de tanı anında veya tedavi sırasında tutulan organların en önemlilerinden biri de, merkezi sinir sistemidir (MSS) (34-36). MSS tutulumu hem morbidite hem de mortaliteyi artırarak hastalığın seyrini etkileyebilmektedir. Bu nedenle hastalığın kliniğini oluşturan temel bulgular yanında, eşlik eden nörolojik semptomların iyi bilinmesi tanının erken konulmasına yol açacaktır.

HLH'ye bağlı MSS tutulumunda üç farklı nöropatolojik değişiklik saptanmaktadır:

Evre 1: Lenfosit ve histiositlerin leptomeningeal infiltrasyonu, Evre 2: Perivasküler infiltrasyon ile birlikte komşu parankimin tutulumu, Evre 3: Lenfositler ve histiositlerin masif doku infiltrasyonu ve doku nekrozu varlığı ile karakterizedir (34).

Beyin dokusunu infiltre eden histiositler ve lenfositler tarafından myelindeki değişikliklerden sorumlu olan başta TNF- α gibi değişik sitokin ve nörotoksik faktörler salgılanmaktadır. Yine bu hücrelerce aktive edilen beyin makrofajları ve astrositler nörotoksik glutamat ve serbest radikalleri salgılamaktadır (37). Ayrıca, solüble IL-2 reseptör (sCD25) düzeyindeki artış HLH klinik bulgularının ortaya çıkması yanında, santral sinir sistemi tutulumu açısından da önemlidir (38). MSS tutulumunda primer olarak beyaz cevher

etkilenmektedir, bununla beraber parenkimal nekroz ve fokal demiyelinizasyon da meydana gelebilmektedir (34).

HLH'li hastalarda MSS tutulumu, farklı çalışmalarda %10 ile %73 oranında rapor edilmektedir (35,39-41). Hastalığın klinik tablosu oturduktan sonra ortaya çıkan MSS bulgularının gözden kaçırılması zordur. Ancak bazen MSS semptomları, hastalığın başlangıç bulguları olabilmektedir (42). Başvuru anında hematolojik tutulumu olmayan ve sadece nörolojik bulguları olan bu olgularda tanı oldukça güçtür. Bu hastalarda tanı hastalığın sistemik semptomlarının ortaya çıkmasına kadar gecikebilmektedir (36). Tanının gecikmesi tedavinin gecikmesine ve prognozun kötüleşmesine neden olmaktadır. Literatürde progresif MSS semptomları ile seyreden bazı HLH'li vakalarda teşhisin ancak biyopsi ile konulabildiği ifade edilmektedir (43). Bu nedenle uzun süreli kontrol altına alınamayan ateş yakınması ile birlikte bazı MSS bulgularının varlığında ayırıcı tanıda HLH'nin de olabileceğinin düşünülmesi morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Gürgey ve ark. (36) çalışmasında vakaların %18'inin HLH'nin sistemik bulguları olmaksızın, sadece MSS bulguları ile başvurabildiği gösterilmiştir. Horne ve ark. (39) çalışmasında % 37 olguda, Deiva ve ark. (44) çalışmasında % 63 olguda ve Haddad ve ark (35) çalışmasında da %73 olguda tanı anında nörolojik belirti ve bulguların olduğu görülmüştür.

HLH'nin MSS tutulumu tanısı klinik bulgulara, anormal beyin omirilik sıvısı (BOS) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) bulgularına göre konulmaktadır. MSS tutulumu olan hastalar semptomatik veya asemptomatik olabilirler. Semptomatik olan vakalarda tespit edilen klinik

ve laboratuvar bulguların hiçbirisi hastalığa özgü değildir. Hastalar asemptomatik olsa bile, bazı laboratuvar bulgularının sıklıkla tabloya eşlik ettiği gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda nörolojik semptomların sıklığı % 10 ile %46 arasında iken, anormal BOS bulgularının %47 ile %76.5 arasında değişebildiği belirtilmektedir (9, 34, 35, 39, 40, 45-48).

HLH'ye bağlı nörolojik bulgular tanı anında ve zamanla gelişebildiği gibi, HLH tedavisine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. HLH tedavi protokolü uygulanan vakaların %29'unda nörotoksisite saptanmıştır. Bunlar genellikle siklosporine bağlı gelişen nörotoksisite ve posterior reversible ensefalopati sendromudur (49).

Klinik

Çok farklı klinik tablolarla başvurabilen HLH'li hastalarda tanı klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgulara dayanmaktadır (50). Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile HLH kliniğinden şüphelenilen vakalarda tanı tablo 2'de gösterildiği gibi laboratuvar sonuçları ile birleştirildiğinde kolayca konabilmektedir.

Hastalığın başlangıç bulguları ateş, hepatomegali, lenfadenopati ve değişik tipte döküntü gibi nonspesifik bir tablo şeklinde olabilmektedir. Splenomegali hastalığın major bulgularındandır. Nötropeniye bağlı gelişen ve antibiyotik tedavisine rağmen devam eden ateş en önemli tanı kriterlerinden birisidir. Tanı konulan her vakada mutlaka ateş şikayeti bulunmaktadır. Hepatit, ödem ve asit daha az saptanan bulgulardır. Anemiye bağlı solukluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, ekimoz ilk başvuru anında saptanabilmektedir (51-53). HLH hastaları bazen odağı bilinmeyen ateş (51), hepatit (53), akut karaciğer yetersizliği (54), yenidoğanda hidrops fetalis (55), veno-okluziv hastalık (56), Kawasaki hastalığı (51), akut solunum yetersizliği (57) ve dissemine intravasküler koagülasyon (58)

gibi klinik tablolarla da başvurabilmektedir.

HLH'de nörolojik tablo asemptomatik tutulumdan, komaya kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle HLH tanısı konan tüm hastalara, asemptomatik olsa bile, dikkatli bir nörolojik muayene ve lomber ponksiyon (LP) yapılmalı, lüzum halinde ileri radyolojik inceleme düşünülmelidir. Yalnızca tanı anında değil, tedavi sırasında da mental durum veya nörolojik bulgularda saptanan herhangi bir değişiklik, BOS incelemesi dahil tüm ileri laboratuvar incelemelerinin yapılmasını gerektirmektedir (49).

HLH'de MSS tutulumu mevcudiyetinde, klinik olarak başta konvülsiyon olmak üzere bilinç kaybı, meningismus, hipotoni, hemiparezi/tetraparezi, kranial sinir paralizileri ve ataksi gibi tablolar ortaya çıkabilmektedir. Gürgey ve ark. (36) çalışmasında en fazla konvülsiyon olmak üzere, bilinç kaybı, konfüzyon, hemipleji/hemiparezi, nistagmus, opustotonus opistotonus, psikomotor retardasyon ve spastisite görüldüğü ifade edilmiştir. Horne ve ark. (39) çalışmasında da aynı şekilde başta konvülsiyon olmak üzere, meningismus, bilinç bulanıklığı, kranial sinir paralizisi, psikomotor retardasyon, ataksi, irritabilite veya hipotoni gibi nörolojik bulguların görüldüğü bildirilmiştir. Bu veriler ışığında en sık tespit edilen nörolojik yakınmaların konvülsiyon ve bilinç değişikliği olduğu görülmektedir (Tablo 3).

Ensefalopati veya ensefalit de HLH'nin başvuru tabloları olabilmektedir. Literatürde bugüne kadar akut ensefalopati veya ensefalit benzeri tablolar ile başvurup FHL tanısı alan 4 olgu bildirilmiştir (48,59). Bunların ikisinde perforin gen mutasyonu rapor edilirken (59), progresif santral sinir sistemi hastalığı olan iki hastada ise tanı ancak otopsi ile konulabilmiştir (43).

Laboratuvar

HLH'de en fazla tespit edilen laboratuvar bulguları sitopeni, hiperferritinemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, hipofibrinogenemi, hipertrigliseridemi, hipoalbuminemi ve hiponatremidir (8). Artan sCD25 düzeyi, azalan NK hücre aktivitesi, VLDL artışı ve HDL azalması HLH'li olgularda tespit edilebilen diğer laboratuvar bulgularıdır (60).

Hemofagositoz, hastalığın tanısında önem arz eden bir diğer bulgu olup, vakaların %25 ile %100'ünde dalak, karaciğer, lenf nodları, kemik iliği ve MSS'de saptanabilmektedir (60,61). Hemofagositoz, HLH'nin erken evresinde saptanamayabileceği gibi (52), sistemik inflamatuvar cevap sendromu ve çocukların multiorgan yetersizliği gibi klinik durumlarda da saptanabileceği akılda tutulmalıdır (62,63). Bu nedenle HLH tanısı sadece hemofagositoza dayandırılmamalıdır.

HLH'de en sık görülen MSS bulgularından biri menenjitir. Primer MSS bulguları ile başvuran hastalara yapılan LP'de BOS'ta lökosit ve protein değişiklikleri saptanabilmekte ve menenjit tanısı konulabilmektedir. Ancak enfeksiyöz menenjitten farklı olarak bu vakaların BOS kültüründe herhangi bir etken üretilmemektedir. HLH'li olgularda lökosit ve protein artışı ile giden BOS anomalileri olguların %47 ile %76'sında saptanabilmektedir (42,46) BOS'ta hemofagositoz ise, olguların sadece %24 ile %32'sinde saptanabilmektedir (35,44).

Literatürde HLH'nin MSS tutulumu olduğunda, olguların septik emboli kliniğini taklit eden bulgular ile de başvurabileceği ifade edilmektedir. Emboli görünimleri sıklıkla korpus kallosum, beyin sapı ve gri cevher olmak üzere, beynin her yerinde multiple odaklar şeklinde görülebilmektedir (64).

Hemoglobin-haptoglobin kompleksi için bir reseptör olan soluble (s) CD163, makrofajların aktivasyonu için bir göstergedir. HLH'deki

sCD163'ün plazma seviyeleri infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve kanserlerde saptananlardan daha yüksektir (65). Aktive T lenfositleri ve dentritik hücreler tarafından üretilen sCD25 ve sCD163 HLH'nin tanı ve takibi için kullanılmaktadır (66).

Görüntüleme yöntemleri

Beyinde, görüntüleme yöntemleri ile saptanan değişiklikler, klinik bulguların ciddiyetiyle paraleldir. Tablo ilerledikçe görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilen bulgular artmaktadır. MSS tutulumunda saptanan beyin tomografi bulguları, beyin atrofi, fokal hipodansite, genişleyen leptomenjial ve/veya parenkimal lezyonlar, kalsifikasyon, hemoraji ve subdural sıvı toplanması şeklinde olabilmektedir (34,35,57,67).

HLH'de MRI ile daha erken evrede ve daha fazla miktarda bulgu saptanabilmektedir. Deiva ve ark. (44) çalışmasında vakaların %33'ünde, Horne ve ark (39) çalışmasında ise vakaların %36'sında anormal MRI bulguları bildirilmiştir. HLH'de MRI ile diffüz leptomenjial ve perivasküler boyanma, serebral hemisferlerde yamalı alanlar, serebral ve serebellar diffüz parankimal hacim kaybı, çoklu nodüller veya ring tarzında parankimal lezyonlar, beyin ödemi, ventrikülomegali ve periventriküler T2 sinyal değişiklikleri saptanabilmektedir (68,69). Deiva ve ark. (44) çalışmasında anormal MRI bulgularının %80 vakada periventriküler, %60 vakada juxtakortikal, %60 vakada kortikal, %20 vakada korpus kallosum, %20 vakada talamus veya bazal ganglion, %60 vakada infratentorial, %13 vakada beyin sapı ve %60 vakada serebellumda yerleştiği gösterilmiştir.

Tedavi

HLH, tanı ve tedavisinde büyük zorluklar yaşanan bir hastalıktır. Tedavi hiperinflamasyonun baskılanması, patojen hücrelerin ortadan

kaldırılması, organ fonksiyonlarının normale getirilmesi ve genetik hastalıkları olan bireyler için kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılması gibi yaklaşımları içermelidir (70).

FHL'lı olgularda, özellikle bir yaşın altındaki çocuklarda, klinik çok ağır seyretmekte, etkin tedavi yapılmazsa bu olgular kısa süre içinde kanama, sepsis ve multiorgan yetmezliği ile kaybedilmektedir (37). FHL'de, tedavi edilmediği takdirde yaşama şansı ortalama iki aydır (71). Yalnızca kemoterapi ile 5 yıllık yaşam şansı % 55 olup, tekrarlama ihtimali yüksektir. Bu nedenle bu vakalara KİT uygulanması tek küratif yol olarak gözükmektedir (72). Hastalığa erken tanı konulması ve KİT yapılması hem hastalığın kesin tedavisinin ve hem de nörolojik defisitleri engellemenin en etkili yolu olarak kabul edilmektedir (35,56). FHL tedavisinde HLH-2004 protokolü uygulanmaktadır, ancak sekonder HLH tedavisi için bir uzlaşma bulunmamaktadır. Sıklıkla önerilen alta yatan infeksiyonun tedavisi ve HLH-2004 tedavi protokolünün ilk 8 haftalık tedavinin uygulanmasıdır. Kemoterapiye yanıt alınamayan sekonder HLH'li olgulara KİT yapılması önerilmektedir. İnfeksiyonun neden olduğu bazı hafif vakalarda kortikosteroid ve intravenöz immünglobulin tedavisi yeterli olabilmektedir (73). Başlangıç tedavisinde kullanılan immun supresif ve/veya kemoterapötik ajanlar sitotoksik T lenfositlerini ve makrofajları baskılamayı amaçlamaktadır. Steroidler, sitokin tepkileri azaltarak, dentritik hücrelerin diferansiyasyonunu inhibe ederek ve lenfositler üzerine sitotoksik etki göstererek inflamasyonu inhibe ederler. Siklosporin A doğrudan doğruya sitotoksik T lenfositleri yanı sıra makrofaj fonksiyonu üzerinde etkilidir. Etoposid, antijen sunan hücreler gibi lenfositlerde de apoptoza neden olur. Bir anti-CD52 antikoru olan alemtuzumab, lenfositleri ve antijen sunan hücreleri etkiler (74).

HLH-2004 protokolüne göre nörolojik semptomları, persistan aktif MSS hastalığı ve MSS'de reaktivasyonu olan hastaların tedavisinde siklosporin, etoposid, dexametazon ve intratekal metotrexat kullanılmaktadır. KİT uygun donor bulunur bulunmaz en erken dönemde yapılmalıdır (17). Tedaviye yanıtız vakalarda antitimosit globulin, antiCD52 antikoru (alemtuzumab), anti-CD25 antikoru (daklizumab), anti-TNF antikoru (infiximab), plazma exchange ve yüksek doz metilprednizolon tedavilerinin kullanılması önerilmektedir (50,70,75). İntratekal metotrexat ve steroid hastalığın MSS tulumuna yöneliktir (74).

Yüksek seviyedeki sitokinler başta beyin olmak üzere çok sayıda organı tahrip etmektedir. Sitokin fırtınasının olduğu HLH'nin erken döneminde başlatılan siklosporin A tedavisi bu etkileri engelleyebilmektedir. Siklosporin A'nın nörotoksik etkilerini azaltmak için dozunun karaciğer fonksiyonlarına göre titre edilmesi gereklidir (70). Genelde kabul edilen görüş siklosporin A tedavisinin erken evrede başlatılmasıdır. Bununla beraber siklosporin A'nın erken evrede kullanılmasının MSS hasarını arttıracaklarını ileri süren çalışmalarda bulunmaktadır (49).

Kötü prognoz kriterleri

HLH, kliniği ne kadar erken yaşta başlarsa prognozu o oranda kötü olmaktadır (76). Tedaviye dirençli sekonder HLH vakalarında da prognoz kötü seyretmektedir. Tanı anında hiperbilirubinemi, trombositopeni, hiperferritinemi ve beyin omurilik sıvısında pleositoz saptanması, tedavi başladıktan sonra ise persiste eden trombositopeni ve ateş, hemoglobin veya fibrinojen seviyelerinin normale gelmesindeki gecikmeler HLH'nin erken ölüm için önemli risk faktörleri olarak kabul

edilmektedir (77).

Nörolojik sekeller ve mortalite

Son 2 dekatta bu hastalara uygulanan sitolitik ve immunsupresif ilaçlar ve KİT sayesinde yaşam şansı % 60'lara kadar ulaşmıştır (70). Ancak tanı ve tedavideki tüm ilerlemelere rağmen hastaların %40 ile %60'ında tedaviye yanıt alınamamakta ve hastalar infeksiyon, kanama ya da tedavi sürecindeki komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir (72,78).

HLH'nin başvuru nedeninin nörolojik bulgular olması, morbidite ve mortaliteyi arttıran bir etkidir. Hastalığın nörolojik bulgular ile başladığı vakalarda mortalite %48 iken, hastalığın başlangıcında nörolojik bulguların olmadığı vakalarda mortalite %24 olarak saptanmıştır. Bu hastaların iyileştikten sonra sekelleri de ağır olabilmektedir. Hastalığın nörolojik bulgular ile başladığı vakalardan hayatta kalanların %27'sinde ciddi nörolojik sekel saptanırken, diğerlerinin ise sadece %8'inde ciddi nörolojik sekel saptanmıştır. Hastalığın nörolojik bulgular ile başladığı vakalardan hayatta kalan çocukların %33'ünde okulda orta dereceli öğrenme güçlüğü saptanırken, diğerlerinin ise sadece %8'inde böyle bir patoloji saptanmıştır (44).

Sonuç olarak, HLH vakalarının MSS bulguları ile başvurabileceği akılda tutulmalıdır. En sık tespit edilen nörolojik semptomlar konvülsiyon ve bilinç değişiklikleridir. HLH düşünülen olgular dikkatli bir anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmelidir. FHL düşünülen olgulara genetik analiz yapılmalıdır. Klinisyen, hastalığın erken teşhisini koyabilirse nörolojik sekelleri azaltabilir. Bu sayede hastalığın sebep olabileceği morbidite ve mortalite oranları da azaltılabilir.

Tablo 1: Primer HLH tipleri ve özellikleri (17)

Tip	Genetik defekt	Kodlanan protein	İşlev
FHLH1	Gen lokusu belli ancak gen bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
FHLH2	Perforin1	Perforin	Vezikül içeriği
FHLH3	UNC13D	Munc13-4	Vezikül iteklemesi
FHLH4	STX11	Syntaxin11	Vezikül bağlanma ve birleşmesi
FHLH5	STXBP2	Munc18-2	Vezikül bağlanma ve birleşmesi

Tablo 2: HLH tanı kriterleri (50).

1. HLH ile uyumlu moleküler tanı veya X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom
2. Ya da aşağıdaki kriterlerden en az 3 tanesi <ol style="list-style-type: none">AteşSplenomegaliPeriferik kanda ≥ 2 sitopeniHepatit
3. Ve aşağıdaki kriterlerden en az 1 tanesi <ol style="list-style-type: none">HemofagositozFerritin yüksekliğiYaşa bağlı soluble interlökin-2 receptor (CD25)Düşük doğal öldürücü hücre aktivitesi
4. Diğer destekleyici bulgular <ol style="list-style-type: none">HipertrigliseridemiHipofibrinojenemiHiponatremi

Tablo 3: HLH’li olgularda saptanan saptanan nörolojik bulgular

Özellikler (%)	Henter ve ark (34) (n=23)	Haddad ve ark (35) (n=16)	Gürgey ve ark (36) (n=15)	Horne ve ark (39) (n=193)	Yang ve ark (40) (n=43)
Konvülziyon	34.7	43.7	60	11.9	18.6
Bilinç kaybı	21.7	50	33.3		
Konfüzyon		6.2	33.3	3.6	
Hemipleji/ hemiparezi		6.2	20	0.5	4.6
Nistagmus	4.3		13.3		
Opustotonus	4.3		13.3		
Psikomotor retardasyon	8.6		13.3	3.1	
Spastisite	4.3		6.6	0.5	
Ense sertliği	21.7	6.2	6.6		
Hipotoni	4.3			2	
Ataksi	4.3	18.7		2	6.9
Kranial sinir paralizisi	17.3			3.1	4.6

Kaynaklar

1)Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, et al. Recent developments in the management of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1437-48
 2)Imashuku S, Hibi S, Sako M, et al. Soluble interleukin-2 receptor: a useful prognostic factor for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1995, 86:4706-71)
 3)Ravelli A: Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:548-52
 4)Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89:4100-3
 5)Teruya-Feldstein J, Setsuda J, Yao X, et al. MIP-1 expression in tissues from patients with hemophagocytic syndrome. *Lab Invest* 1999;79:1583-90
 6)Schneider EM, Lorenz I, Müller-Rosenberger M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytolysis but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood* 2002;100:2891-8
 7)Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004;124:4-14

8)Janka GE: Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245-53
 9)Henter JI, Elinder G. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428-35
 10)Gurgey A, Gogus S, Ozyurek E et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:367-71
 11)Behrens EM, Canna SW, Slade K, et al: Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest* 2011;121:2264-771)
 12)De Saint Basile G, Fischer A. Defective cytotoxic granule-mediated cell death pathway impairs T lymphocyte homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:436-45
 13)Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al: Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:5794-98
 14)Clementi R, Emmi L, Maccario R, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood* 2002;100:2266-67
 15)Ansuini V, Rigante D, Esposito S. Debate around

infection- dependent hemophagocytic syndrome in paediatrics. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:15-23
 16)Henter JI, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Paediatr* 1993;82:369- 72
 17)Rajagopala S, Singh N. Diagnosing and treating hemophagocytic lymphohistiocytosis in the tropics: Systematic review from the indian subcontinent. *Acta Medica Academica* 2012;41:161-174
 18)De Saint Basile G, Menasche G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules. *Nat Rev Immunol* 2010;10:568-79
 19)Katano H, Cohen JI. Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders. *Br J Haematol* 2005;128:739-50
 1) Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-9
 21)Menasche G, Feldmann J, Fischer A, et al. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev* 2005;203:165-79
 22)Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 2005;14:827-34

- 23) Brochetta C, Vita F, Tiwari N, et al. Involvement of Munc18 isoforms in the regulation of granule exocytosis in neutrophils. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008;1783:1781-91
- 24) Zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet* 2009;85:482-92
- Meeths M,
- 25) Entesarian M, Al-Herz W, et al. Spectrum of clinical presentations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 patients with mutations in STXBP2. *Blood.* 2010;116:2635-43
- 26) Janka G: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. *Klin Padiatr* 2009;221:278-285
- 27) Machaczka M, Vaktas J, Klimkowska M, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma* 2011;52:613-191
- 28) Bryceon YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood* 2012;119:2754-63
- 29) Lartigue A, Courville P, Auquit I, et al. Role of TLR9 in anti-nucleosome and anti-DNA antibody production in lpr mutation-induced murine lupus. *J Immunol* 2006;177:1349-54
- 30) Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-8
- 31) Rigante D, De Rosa G, Bertoni B, et al. Large pericardial effusion requiring pericardiocentesis as cardinal sign of macrophage activation syndrome in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:767-70
- 32) Janka G, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection and malignancy associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-44
- 33) Wong K, Chan JK. Reactive hemophagocytic syndrome—a clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. *Am J Med* 1992;93:177-80
- 34) Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Padiatr* 1997;130:358-65
- 35) Haddad E, Sulis ML, Jabado N, et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997;89:794-8001
- 36) Gurgey A, Aytac S, Balta G, et al. Lymphohistiocytosis Central Nervous System Involvement in Turkish Children With Primary Hemophagocytic. *J Child Neurol* 2008;23:1293-99
- 37) Janabi N, Chabrier S, Tardieu M. Endogenous nitric oxide activates prostaglandin F2a production in human microglial cells but not in astrocytes. *J Immunol* 1996;157:2129
- 38) Ören H. Hemofagositik Sendrom. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2007;1:7-13
- 39) Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008;140:327-35
- 40) Yang S, Zhang L, Jia C, et al. Frequency and development of CNS involvement in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:408-15
- 41) Janka GE. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur tion of graft failure by a monoclonal antibody (anti-LFA-1-CD11a). *J Padiatr* 1983;140:221
- Tardieu M,
- 42) Lacroix C, Neven B, et al. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2005;106:40-42
- 43) Rostasy K, Kolb R, Pohl D, et al. CNS disease as the main manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in two children. *Neuropediatrics* 2004;35:45-91
- 44) Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology* 2012;78:1150-56
- Kim MM
- 45) Yum MS, Choi HW, et al. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol* 2012;47:273-80
- 46) Hirst WJ, Layton DM, Singh S, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: experience at two U.K. centres. *Br J Haematol* 1994;88:731-39
- Ramachandran B,
- 47) Balasubramanian S, Abhishek N, et al. Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children in a tertiary care hospital in India. *Indian Padiatr* 2011;48:31-5
- 48) Kieslich M, Vecchi M, Driever PH, et al. Acute encephalopathy as a primary manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:555-58
- 49) Thompson PA, Allen CE, Horton T, et al. Severe neurologic sideeffects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:621-5
- 50) Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:127-31
- 51) Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36:306-121
- 52) Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10:197-203
- 53) Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:424-28
- 54) Ost A, Nilsson-Ardnor S, Henter JI. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998;32:310-16
- 55) Stapp J, Wilkerson S, Stewart D, et al. Fulminant neonatal liver failure in siblings: probable congenital hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:239-44
- 56) Ouachee-Charadin M, Elie C, De Saint BG, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics.* 2006;117:e743-e750
- 57) Fitzgerald N, McClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2003;33:392-401
- 58) Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36:306-12
- 59) Feldmann J, Menasche G, Callebaut I, et al. Severe and progressive encephalitis as a presenting manifestation of a novel missense perforin mutation and impaired cytolytic activity. *Blood* 2005;105:2658-631
- 60) Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exper Immunol* 2011;163: 271-83
- 61) Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:192-94
- 62) Kuwata K, Yamada S, Kinuwaki E, et al. Peripheral hemophagocytosis: an early indicator of advanced systemic inflammatory response syndrome/hemophagocytic syndrome. *Shock* 2006;25:344-50
- 63) Gauvin F, Toledano B, Champagne J, et al. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3341-45
- 64) Turtzo LC, Lin DDM, Hartung H, et al. A Neurologic Presentation of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Which Mimicked Septic Emboli to the Brain. *J Child Neurol* 2007;22:863-64
- 65) Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, et al. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol* 2005;74:6-10
- 66) Blessing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor a-chain in macrophage activation syndrome and unrelated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:965-711
- 67) Rooms L, Fitzgerald N, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as child abuse: presentation of three cases and review of central nervous system findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 2003;111:636-40
- 68) Chung TW. CNS Involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: CT and MR findings. *Korean J*

Radiol 2007;8:78-81

69)Goo HW, Weon YC. A spectrum of neuroradiological findings in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007;37:1110-17

70)Tang YM, Xu XJ. Advances in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Pathogenesis, Early Diagnosis/Differential Diagnosis, and Treatment. *The Scientific World J* 2011;11:697-708

71)Munoz Ruano MM, Castillo M. Brain CT and MR imaging in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AJR Am J Roentgenol*

1998;170:802-5

72)Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-52

73)Bör Ö. Çocukluk Çağında Hemofagositik Sendromlar. *Güncel Pediatri* 2006;4:100-1

74)Bode SFN, Lehberg K, Maul-Pavicic A, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Research&Therapy* 2012;14:213-16

75)Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical

features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:137-54

76)Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95-109

77)Trottestam H, Berglof E, Horne A, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr* 2011;101:313-18

78)Sung L, King SM, Carcao M, et al. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:550-54

HtrA1 Geni ve İşlevleri

HtrA1 Gene and Functions

Feridun Akkafa

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Feridun Akkafa, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Yenişehir yerleşkesi, 63000, Şanlıurfa, Tel: (0414) 3183133 Fax: (0414) 3183192 E mail: aferidun@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 30.12.2013

Kabul tarihi / Accepted: 26.02.2014

Öz

HtrA (High temprature requirement A) gen ailesi gelişme ile ilgili olup, yüksek seviyedeki ifadeleri organizmanın canlılığının ve gelişmesinin muhafaza edilmesinde önemli bir role sahiptir. HtrA1 geni; bu gen ailesine ait olup, serin proteaz işlevi olan HtrA1 proteinini kodlar. HtrA serin proteazlar, kemoterapotik hücre toksisitesini sağlaması yönünden, günümüzde kanser tedavisinde potansiyel hedef olarak düşünülmektedir. Çeşitli kanserlerde HtrA1 ekspresyon seviyesinin azaldığı ve yüksek seviyede ekspresyonunun ise in vitro ve in vivo tümör büyümesini engellediği bugüne kadar yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Ayrıca HtrA1'in çeşitli hastalıklar için yeni bir tedavi hedefi olabileceği de ileri sürülmektedir. Özellikle katı tümörlerin tedavisinde antitümör ajan olarak yaygın bir şekilde kullanılan cisplatin ve paclitaxel ile HtrA1 ekspresyon seviyesinin arttığı gözlenmiştir. Günümüze kadar HtrA gen ailesinin kanserle ilişkisi hakkında yapılmış olan bütün çalışmalarda, HtrA1 geninin tümör baskılayıcı bir gen olabileceği yönünde fikirler ileri sürülmüştür. Bu çalışmada; HtrA1 geninin biyolojik süreçlerdeki işlevleri, çeşitli hastalıklarla ilişkileri, özellikle kanser gelişimi ve tedavisindeki rolleri ele alındı.

Anahtar Kelimeler: Serin proteaz, kanser, tedavi

Abstract

HtrA gene family (High temperature requirement A) is related to development and its high expression levels have an important role in protection of organism's liveliness and development. The gene of HtrA1 which belongs to the family of HtrA gene codes the HtrA1 protein having serine protease function. HtrA serine proteases have been considered as potential goal in treatment of cancer in that it provides chemotherapeutic cell toxicity. It has been revealed by many studies that HtrA1 expression level decreases in some cancer types and overexpression of HtrA1 inhibits growth of in vitro and in vivo tumor. Also, it has been claimed that HtrA1 could be a new treatment for several diseases. Especially, the expression of HtrA1 increases with the use of cisplatin and paclitaxel used commonly as antitumor agent in the treatment of solid tumours. The results obtained in other HtrA gen family and cancer related studies till this time, it is asserted through the opinions of researchers that that HtrA1 could be a tumor supressor gene. In this study, functions in biological processes of HtrA1 gene, relationships with various diseases, particularly their role in cancer development and treatment were discussed.

Key Words: Serine protease, cancer, therapy

Giriş

HtrA (High-temperature requirement factor A) gen ailesi üyesi olan HtrA1 geni; serin proteaz işlevi olan bir protein kodlar. Bu gen ailesinin dört üyesi vardır. Bunlar; HtrA1 (PRSS11 veya L56) (1), HtrA2 (OMİ) (2), HtrA3 (PRSP) (3) ve HtrA4 (4,5) genleridir. HtrA1 geni, 10 nolu kromozomun uzun kolunda q26.3 bölgesinde yerleşiktir (6,7). Gen ID : 5654 (pozisyon : 124221041...124274424), 53384 baz çifti

uzunluğunda olup, 9 ekzonlu bir gendir. İnsan mRNA ve protein kodu: NM_002775.4 NP_002766.1.dir(6).

İnsan HtrA ailesi proteinlerinden HtrA1, HtrA3 ve HtrA4 proteinleri yapısal olarak birbirleriyle benzerdirler. HtrA1 proteini; 458 amino asit uzunluğunda olup N- uçlarında sinyal dizileri, hemen yanında IGFBP/Mac25/follistatin bölgesi, bunu takiben KI bölgesi, proteaz bölgesi ve C-ucunda bir adet PDZ bölgesi bulundurulur (Şekil 1.) (8).



Şekil 1. İnsan HtrA proteinlerinin yapısı S; sinyal dizisi, IGFBP; İnsulin-like growth factor binding protein bölgesi, KI; Kazal tip proteaz inhibitör bölgesi, Serin proteaz aktivitesini gösteren proteaz bölge katalitik üçlüsü (H,histidin198; D, asparajin 228; S, serin 306), PDZ (Post synaptic density protein 95-Discs large-Zona occludens 1) bölgesi (9).

HtrA protein ailesi, serin proteaz ailesi proteinlerdir (10,11). Serin proteazlar peptid bağlarının kesilmesini katalize eden doğada yaygın olarak bulunan enzimlerdir. Hasarlı proteinleri ve uyarı-ileti peptidlerini parçalar, ileti proteinlerini etkisizleştirerek önemli düzenleyici rol oynarlar (8). Bakterilerden memelilere kadar korunmuşlardır. HtrA ilk kez yüksek sıcaklıkları tolere etmek için gerekli bir sıcaklık şok proteini olarak, *E. coli* de periplazmik alan proteini olarak bulunmuş ve bakterilerin yüksek sıcaklıklara dayanıklılığı ile ilişkilendirilerek Htr ismi verilmiştir (10,11). İnsan HtrA ailesi serin proteazlar; memeli hücrelerinde hücre büyümesi, apoptozis, mitokondrial hemostasis, hücre iletimi, mikrotübül oluşumu ve hücre hareketi (12), düzenlenmiş protein metabolizması ile hücre akıbetinin kontrolü gibi önemli fizyolojik süreçlerde, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve

artritik hastalıklar, age-related macular degenerasyon (AMD) (13), Duchenne muscular dystrophy (DMD) (14), gibi çeşitli patolojik süreçlerin gelişmesi ve ilerlemesi gibi bir çok önemli işlevlerde rol alır (13,15). HtrA serin proteazların, proteolitik etkinliklerinin ayarlanması ve transforming growth factor beta (TGF-β) uyarı-ileti silsilelerinin değiştirilmesi ile Alzheimer's gibi nörodejeneratif hasarlar, arthritis (eklem iltihapları) gibi hastalıkların tedavisinde potansiyel bir hedef olarak kullanılması yanında kanser hücrelerinin parçalanması (nekrosis) veya anoikis ve apoptozisin uyarılması ile kanserin tedavisinde yararlı olacağı ileri sürülmektedir (12). HtrA gen ailesi gelişme ile ilgili olup, yüksek seviyedeki ekspresyonları (ifadeleri) organizmanın canlılığının ve gelişmesinin muhafaza edilmesinde önemli bir role sahiptir (3). Ayrıca kemoterapötik hücre toksisitesini sağlaması yönünden de, HtrA serin proteazlar kanser

tedavisinde potansiyel hedef olarak düşünülmektedir (16).

Biyolojik süreçlerde ve hastalıklarda HtrA1:

HtrA1 ilk olarak Simian virüs 40 (SV40) taşıyan insan fibroblast hücrelerinin kültür ortamında büyümelerinin baskılanmasıyla fark edilmiştir. Hücre dışına salınan bir protein olarak bulunmuş ve bastırılmış bir gen olarak izole edilmiştir (1). Daha sonra osteojenik farklılaşmaya uğrayan, merkezi sinir sisteminde bulunan bir hücre tipi olan perisitlerde yukarı yönlü düzenlenen bir gen olarak tanımlanmıştır (17). Bunu takiben osteoartritlik kıkırdakta ifade seviyesinin yukarı doğru düzenlendiği (up-regulated) gösterilmiştir (18).

HtrA1 proteini, insanların çeşitli normal dokularında belirli seviyelerde yaygın olarak bulunur (19). Epiderminin olgun tabakalarında, plasenta, karaciğer ovaryum, kalp, beyin ve böbrek korteks tübüllerinde, endometrium epitelindeki ekspresyonu orta ve yüksek seviyelerde iken, meme bezlerinde ise orta seviyelerdedir (3,19). Yetişkin dokularında ve gelişim süresince HtrA1 gen ekspresyonu yüksek seviyede düzenlenir (19,20). Hamilelikte birinci trimester den üçüncü trimestere doğru yukarı yönlü düzenlenerek, plasantanın şekillenmesi ve işlevinde çok önemli bir rol oynar (21,22,23).

HtrA1, TGF- β sinyalini baskılayarak iskelet sisteminin normal gelişim sürecinde ve arthritisin patogenesinde rol alır (24). HtrA1 aggrekan, dekorin, fibromodulin ve çözünür tip II kollojen gibi kıkırdağın temel bileşenlerini oluşturan çeşitli ekstraselüler matriks (ECM) proteinlerini parçalar (24,25).

HtrA1 proteini; TGF β 1, TGF β 2, aktivin, bone morphogenetic protein 4 (BMP4), ve growth differentiation factor 5-6 (GDF5-6) gibi TGF- β ailesi üyelerinden bir kaçını bağlar. Bu etkileşim sonucu, bu protein faktörlerin reseptörlerine

bağlanmasına aracılık eden ileti yollarını baskılayarak değiştirir (1). HtrA1 proteini, TGF- β engelleyici aktivitesi yolu ile terminal hipertrofik kondrosit farklılaşmasını baskılar ve proteaz aktivitesi yolu ile de kıkırdak matriksinin sindirilmesi sonucu kıkırdak dejenerasyonunu teşvik eder (6,24,27). Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) iletisini engelleyerek, osteoblast gen ekspresyonunu değiştirir ve/veya dekorin, matriks Gla protein (MGP) gibi özgün matriks proteinlerini parçalayarak matriks kalsifikasyonunu düzenler (28).

HtrA1 proteini damarlanmanın (vaskülarizasyon) düzenlenmesinde de rol alır. Mutant HtrA1 ile yapılan bir çalışmada, azalmış proteaz aktivitesiyle beyinde küçük kan damarlarının vasküler büyümesinin kaybolduğu gözlemlenmiştir. Artmış TGF- β 1 iletisi beyin kılcal damar hastalıklarının gelişiminde önemli bir rol oynar (29). HtrA1 proteini, öncü TGF- β 1'i bağlar ve onu endoplazmik retikulumda keser. Böylece hücre içi (intraselüler) olgun TGF- β 1 miktarını kontrol ederek TGF- β 1 iletisini azaltır (30). HtrA1, TGF- β ailesi üyesi olan GDF6 tarafından, TGF- β ileti yolu ile yeni damar oluşumunu (anjyogenesis) düzenler. HtrA1 knock-out farelerle yapılan bir çalışmada, fare retinasında kan damarlarının azaldığı ve GDF6 ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Ayrıca GDF6 gen polimorfizminin, AMD ile anlamlı bir şekilde ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir (31). AMD; gelişmiş ülkelerde ileri yaşlarda özellikle 65 yaş ve üzeri kişilerdeki en önemli görme kaybı nedenlerindedir. HtrA1 geninin promoter bölgesindeki genetik varyantlar da, AMD hastalık riskini etkiler ve birçok potansiyel yollar aracılığıyla hastalık gelişimini değiştirebilir (32). HtrA1 rs11200638 (G>A) promoter bölge polimorfizmi, Japonlarda neovasküler AMD geliştirmeye yatkınlıkta kuvvetli bir adaydır ve HtrA1 rs11200638 (G>A) ve rs10490924 (G>T) polimorfizmleri AMD

patogenezinde önemli rol oynar (33). Diyabetes mellitusun bir komplikasyonu olarak retina içindeki küçük kan damarlarının etkilenmesi olarak bilinen Tip 2 diyabetik retinopati hastalarla, HtrA1 rs11200638(G>A) polimorfizmi arasında istatistiksel olarak marjinal bir anlamlılık vardır (34).

Rheumatoid arthritisi ve Alzheimer hastalığında (AD) HtrA1 ekspresyon seviyesi belirgin bir şekilde artar. (20,24,25,35). DMD hastalarının insan iskelet kaslarında da HtrA1 ekspresyonu yüksek seviyelerdedir (14). AD hastalığında HtrA1, amyloid öncü proteinleri çeşitli parçalara ayıramaz, ancak beyin ve spinal kord glial hücresi olan astrosit hücre kültür supernatantlarında β -amyloid (A β)'in birikim sebeplerini engelleyerek, doğrudan β -amyloid yolağı etkiler (35).

HtrA1'in hücre içi ve nükleus içi işlenmiş formlarının human papilloma virüs 16 (HPV16), E6 ve E7 proteinleriyle de ilişkileri vardır. Bu proteinler onkogenik potansiyele sahiptir ve erken viral gen ürünleri olarak, hücre döngüsünün engellenmesinde rol oynarlar. E6; p53'e, E7 ise Rb'ye bağlanarak, bağlandıkları bu proteinlerin azalmasına neden olur (36).

HtrA1 hücrelerde mikrotübül oluşumu süresince, sentromerlerle ve yeni oluşmakta olan mikrotübüllerle etkileşim içerisindedir. HtrA1'in azalmış ekspresyonu hücre hareketini teşvik eder, ancak yüksek ekspresyonu hücre hareketini azaltır. Dolayısıyla mikrotübül kararlılığını değiştirerek hücre hareketinin düzenlenmesinde HtrA1'in rolü vardır ve HtrA1 bir microtubule-associated protein (MAP) olarak işlev görür (37).

HtrA1 ve Kanseri:

Son zamanlarda bulunan bir takım genler ve proteinler hakkında elde edilen bilgiler, özellikle kanserin önlenmesi, tanınması ve tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sunmaktadır. Bu nedenle kanserlerdeki moleküler anomalilerin

önceden tespit edilmesi, prognozunu tayini ve tedavi seçimi için stratejik bir önem taşır. Sorumlu genlerin özelliklerinin bilinmesi sadece kanserin moleküler yolları hakkında bilgi vermez aynı zamanda kanser tedavisine de katkı sağlar.

HtrA1 geni çeşitli kanser hücre hatlarında ve tümörlerde anormal bir ekspresyon şekli gösterir. Meme, karaciğer, ovaryum, servikal kanser hücre hatlarında ve beyin tümör hücre hatlarında genin ekspresyon seviyesi azalır. Normal sağlıklı dokularla karşılaştırıldıklarında primer tümörlerde HtrA1 mRNA ekspresyonu azalır. HtrA1, ovaryum kanser hücrelerinde hücre ölümüne neden olmakta ve bundan dolayı da, tümör baskılayıcı bir gen adayı olarak düşünülmektedir. Tümör baskılayıcı aktivitesi de büyük ölçüde proteaz aktivitesinden kaynaklanmaktadır (38).

Ovaryum kanser hücre hatlarında ve primer melanomlara göre metastatik melanomlarda HtrA1 gen ifadesinin azaldığı görülür. Metastatik hücre hatlarında ve otolog lenf nodu melanomlarda HtrA1'in kararlı yüksek ekspresyonu matriks yayılımını azaltır ve nu/nu farede in vivo hücre büyümesi yanında çoğalmasında baskılar. HtrA1 ekspresyonu melanoma metastazlarında sürekli olarak aşağı yönlü düzenlenerek, melanoma tümör gelişimine önemli katkı sağlar. Normal ve dönüştürülmüş (transformed) hücrelerde, hücre büyüme bileşim ağının kontrolünde, büyüme düzenleyici bir eleman adayı olarak rol alır. Bunun yanı sıra in vivo ve in vitro da HtrA1'in aşırı ekspresyonu hücre büyümesini ve çoğalmasında engelleyerek, olası bir tümör baskılayıcı fonksiyon gösterir (39,40).

Endometriyum kanserlerinde HtrA1 mRNA ekspresyonu, normal endometrium dokularıyla karşılaştırıldıklarında anlamlı bir azalma gösterir. Aynı şekilde protein seviyesi de kanserin derecelerine göre azalır. Endometrium kanserinde,

kanser derecesi arttıkça HtrA1 mRNA ekspresyonu, G1'de ani bir şekilde düşer. Tümörün derecesinin artması ile ekspresyon seviyesi aynı oranda düşük olarak devam eder. HtrA1 protein ekspresyonu da anlamlı bir şekilde azalır ve bu azalma özellikle G1 ve G3 evresinde aynı seviyededir. Dolayısıyla tümör hücrelerinin büyümesi ve farklılaşmış olması, HtrA1 gen ve protein ekspresyonunun düşüş göstermesi ile ilişkilendirilir. Elde edilen bu bulgularla HtrA1 geni tümör baskılayıcı bir gen olabilir (41,42). Ayrıca HtrA1'deki ekspresyon kaybı endometrial tümörlerin metastatik ve saldırganlık yeteneğine de katkı sağlayabilir. Hec 1A ve Hec 1B hücre hatlarında HtrA1 ekspresyonunun aşağı yönlü düzenlenmesi ile yayılma potansiyelinde üç-dört kat artış olmaktadır. Ark1 ve Ark2 hücrelerinde ise HtrA1'in ekzojen ekspresyonu, bu hücrelerin yayılma ve göç etme yeteneğini üç-dört kat azaltır (43).

Ovaryum kanserlerinde HtrA1 geninin mRNA ekspresyon seviyeleri ile normal dokulardaki ekspresyon seviyeleri karşılaştırıldığında, malignansinin artmasıyla ekspresyon seviyelerinin azaldığı görülür. İyi huylu tümörler ile kötü huylu tümörler karşılaştırıldığında, kötü huylu tümörlerde HtrA1 mRNA ekspresyon seviyesi anlamlı bir şekilde azalır. HtrA1 protein seviyesinde ise az miktarda bir azalma olur. Ovaryum tümörlerinin farklı türlerinde, gen ekspresyonunun aşağı yönlü düzenlenmesinden dolayı, HtrA1'in tümör baskılayıcı bir gen olarak etki gösterebileceği ileri sürülmektedir (44).

HtrA1 ekspresyonunun azalması ile, ovaryum kanser hücrelerinin peritonel ayrılması ve anoikis direnci artırılır. Metastatik tümör hücrelerinde bu mekanizma düzgün çalışmadığından kanserli hücreler diğer dokulara ulaşana kadar canlı kalır ve buralarda yerleşerek kanserin yayılmasını sağlarlar. Bunun yanı sıra, *in vitro* SKOV3

hücrelerinde HtrA1'in artmış ekspresyonunun EGFR/AKT ileti yolağını zayıflattığı görülür. Bu yolağın zayıflaması sonucu anoikis artırılır ve böylece metastazı bastırma kapasitesine katkı sağlanabilir. Dolayısıyla ovaryum kanserlerinin agresif bir karakter kazanması önlenebilir (45).

Östrojen ile uyarılmış Suriye hamsterlarının böbrek kanseri geliştirmesi HtrA1 proteiniyle ilişkilendirilir. Östrojenle (17- β -estradiol) muamele edilerek akut oksidatif stres oluşturulan hamster böbrek dokularında HtrA1 mRNA ve protein ekspresyonu ilk beş saat içerisinde artar, altı ay gibi uzun süreli muamelede ise anlamlı bir şekilde azalır. Uzun süreli östrojen muamelesi, hamsterin 2qb3-4 bölgelerinde rastgele olmayan (nonrandom) delesyonlar oluşturarak gen ekspresyonunu azaltır (46).

Asbest solunması ile oluşan endüstriyel bir hastalık olan mezotelium kanserinde (mesothelioma), hastalarının sağ kalımı ile HtrA1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki vardır ve HtrA1 bu hastalık için yeni bir belirleyici faktör (marker) olabilir (47).

Hepatoselüler karsinomlu (HCC) hastalarda HtrA1 ekspresyonu normal dokulardaki seviyesinden daha düşüktür. Ayrıca HCC'nin farklılaşması ile HtrA1 ekspresyonu arasında ters bir ilişki vardır. Özellikle venöz invazyonlu Edmanson grade III-IV tümörlerde grade I-II tümörlere göre, daha fazla HtrA1 kaybı söz konusudur. En önemlisi, HtrA1 ekspresyon seviyesi yüksek olan hastalarda daha yüksek bir sağ kalım oranı olduğu görülür. Dolayısıyla HtrA1, HCC'nin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir ve bu nedenle kanserin tedavisinde yeni bir hedef olabilir. Bunun yanı sıra HtrA1 aşağı yönlü düzenlenerek, TGF- β sinyal yolağını baskılar ve HCC gelişimi ve ilerlemesine katkı sağlar. Ayrıca HtrA1 ekspresyon kaybı, apoptotik olayların düzeninin bozulmasına yol açabilir ve tümör gelişimini teşvik edebilir (48). Lenf nodu metastazı yapmış primer akciğer kanserli hastalarda HtrA1 protein ekspresyon seviyesi anlamlı bir şekilde azalır

ve HtrA1 akciğer kanserinin ilerlemesinde rol alabilir (49).

Hamilelikteki trofoblastik hastalıkların şiddetinin artması, HtrA1 ekspresyon seviyesinin azalması ile ilişkilidir. Trofoblastik hastalıklar yanında plasentanın normal gelişimi süresince önemli bir rolü olan HtrA1, kısmi ve tam hydatiform mol ve genellikle plasentanın kötü huylu trofoblastik kanserlerinin (choriocarcinoma) gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar (50). Özafagus kanserlerinde HtrA1 ekspresyonu ileri evre tümörlerde iyice azaldığından, kanser gelişimi ve ilerlemesi HtrA1 ekspresyon seviyesine bağlıdır (51). Ürotelyal mesane kanserli hastalarda da kanserin erken evrelerinden itibaren HtrA1 ekspresyonu azalır (52). Lenf nodu pozitif meme kanserli hastaların daha kısa sağ kalım süresi, HtrA1 ekspresyonunun azalması ile ilişkilendirilir (53).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da meme kanserli hastaların tümürlü dokularında HtrA1 geni mRNA ekspresyon ve protein seviyesinin, normal dokularla karşılaştırıldığında azaldığı tespit edildi. Ayrıca tümörün histolojik derecesi (G1,G2,G3) arttıkça, HtrA1 protein seviyesinin azaldığı ve tümörün orta ve geç evrelerindeki protein seviyesinin (III-IV), erken evreye (I-II) göre anlamlı olarak düştüğü tespit edildi. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, HtrA1 geninin olası bir tümör baskılayıcı gen olabileceği görüşünü kuvvetlendirmektedir (54).

HtrA1 ve Kanser Tedavisi

HtrA1'in kanser ilerleyişi ve kemoterapi ile indüklenen hücre toksisitesi (cytotoxicity) ile ilgisi bulunmaktadır (16,40,41). HtrA1 ekspresyonu, katı tümörlerin tedavisinde anti-tümör ajan olarak yaygın bir şekilde kullanılan cisplatin ve paclitaxel ile artar. Yukarı yönlü bu düzenlenme, sınırlandırılmış otoproteolizis ve HtrA1'in aktifleşmesi ile sonuçlanır. Aktif HtrA1,

serin proteaz bağımlı bir şekilde apoptosisi uyarır. Kemoterapiye klinik cevapta koruyucu bir faktör olarak HtrA1'in potansiyel rolü, ovaryum ve mide kanserli hastalarda değerlendirildiğinde, HtrA1'in ekspresyon seviyesi yüksek olan hastalarda, ekspresyon seviyesi düşük olan hastalara nazaran tedaviye daha yüksek bir oranda cevap alınmıştır. Bu nedenle ovaryum ve mide kanserli hastalarda HtrA1 kaybı, in vivo ilaç direncine (kemoresistansa) katkı sağlayabilir (16). HtrA1'in yüksek ekspresyonu, ovaryum kanserli hücrelerde cisplatin ile uyarılmış apoptoze, hücreyi duyarlı hale getirir (55).

HtrA1 ile XIAP (X-linked inhibitör of apoptosis protein) arasındaki bağlantı ve bunların over kanserlerinde kemoterapi direnci ile ilişkilerine bakıldığında, yabancı tip HtrA1'in in vitro rekombinant XIAP'yi parçaladığı görülür. İn vivo HtrA1 ektopik ekspresyonunun, OV167 ve OV202 ovaryum kanser hücrelerinde XIAP seviyesini azalttığı, knockdown HtrA1 SKOV3 ovaryum kanser hücrelerinde ise XIAP seviyesini arttırdığı görülür. Özellikle HtrA1'in OV202 hücrelerinde aşırı ekspresyonuna karşı, XIAP'nin azalmış ekspresyonu, cisplatin uyarıcılı apoptosise hücreleri duyarlı hale getirir. HtrA1'in XIAP üzerinde parçalayıcı etkisi vardır ve bu etkinin cisplatin tedavisi ile arttırıldığı görülür. Dolayısıyla HtrA1 proteini, XIAP'nin parçalanmasını hedefleyerek cisplatin uyarıcılı sitotoksiteye, ovaryum kanser hücrelerini duyarlı hale getirir. Elde edilen bu sonuçlarla HtrA1 ekspresyonu ovaryum kanserinde umut verici bir tedavi stratejisi olabilir (55).

Cisplatin (CDDP) bazlı kombinasyon kemoterapi ile tedavi edilen primer mide kanserli hastalarda, klinik cevap ve HtrA1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Mide kanserlilerde tedaviye cevabın HtrA1 ekspresyon seviyesinin orta ve yüksek seviyede olduğu hastalarda, ekspresyon seviyesinin düşük olduğu hastalardan daha iyi olduğu görülür. Bu nedenle mide kanserli hastalarda

kemoterapiden önce HtrA1 ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi önemli olabilir ve bu sonuçlar platinum bazlı kombinasyon tedavilerine yanıtı tahmin etmek için, bir marker olarak kullanılabilir. Ancak HtrA1 ekspresyon seviyesinin kemoterapiye yanıtta bir marker olarak rutin kullanımı için, daha fazla incelenmesi gerekir ve bu oldukça geniş prospektif çalışmalarla garanti edilebilir (56).

Gelişme mekanizması yolaklarının çeşitli hastalıklarda ve kötü huylu kanserlerdeki varlığı bilinmekte ancak doğrudan etkileri hakkında bilgiler sınırlı bulunmaktadır. Bu nedenle HtrA1 geninin özellikle kanser gelişimi ve ilerlemesinde olası katkılarının belirlenmesi açısından, bu genin mRNA ve protein ekspresyon seviyelerinin tespit edilmesi önemlidir.

Kanser tedavisinde klinik cevabın artırılması ve hastaların canlılık süresinin uzatılmasında,

özellikle HtrA1 başta olmak üzere HtrA gen ailesinin diğer üyelerinin de ekspresyon seviyelerinin bilinmesi ve bu değerlerin ileride birçok kanser için birer marker olarak kullanılabilirliğinin söz konusu olabileceği, tedavi ile ilgili yapılmış olan çalışmalara da dayanılarak söylenebilir. Ayrıca çeşitli kanserlerde HtrA1 geni mRNA ve protein ekspresyon seviyelerinin düşük olarak tespit edilmesi, bu genin olası tümör baskılayıcı bir gen olabileceği görüşlerini de güçlendirmektedir. Ancak ekspresyon seviyesinin düşmesine sebep olan moleküler mekanizmaların ve genin promoter bölgesi de dahil olmak üzere tamamının mutasyon yönünden taranması gerekir. Bununla birlikte konunun tam olarak aydınlatılması için HtrA1 geninin kanser gelişimi ve ilerlemesi sürecinde hangi yolaklarla ilişkisinin olduğu konusunun da aydınlatılması için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Zumbrunn J, Trueb B. Primary structure of a putative serine protease specific for IGF-binding proteins. *FEBS Lett.* 1996;398:187-92.
- Gray CW, Ward RV, Karran E, Turconi S, Rowles A, Viglienghi D et al. Characterization of human HtrA2, a novel serine protease involved in the mammalian cellular stress response. *Eur J Biochem* 2000; 267:5699-710.
- Nie GY, Hampton A, Li Y, Fmlday JK, Salamonsen LA. Identification and cloning of two isoforms of human high-temperature requirement factor A3 (HtrA3), characterization of its genomic structure and comparison of its tissue distribution with HtrA1 and HtrA2. *Biochem. J* 2003; 371:39-48.
- Wang L, Cheong ML, Lee YS, Lee MT, Chena H. High-Temperature Requirement Protein A4 (HtrA4) Suppresses the Fusogenic Activity of Syncytin-1 and Promotes Trophoblast Invasion. *Molecular and Cellular Biology* 2012; 32(18):3707-17.
- Inagaki A, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inuzuka H, Miyamura H et al. Upregulation of HtrA4 in the placentas of patients with severe pre-eclampsia. *Placenta* 2012; 33:919-26.
- <http://ncbi.nlm.nih.gov/gene/HtrA1> Erişim tarihi: 05.07.2012
- <http://www.genecards.org/ccbin/carddisp.pl.gene> Erişim tarihi:05.7.2012.
- Clausen T, Southan C, Ehrmann M. The HtrA Family of Proteases: Implications for Protein Composition and Cell Fate. *Molecular Cell* 2002; Vol. 10, 443-55.
- Canfield AE, Hadfield KD, Rock CF, Wylie EC, Wilkinson FL. HtrA1: a novel regulator of physiological and pathological matrix mineralization? *Biochem Soc Trans* 2007;35(P4):669-71.
- Lipinska B, Sharma S, Georgopoulos C. Sequence analysis and regulation of the HtrA gene of *Escherichia coli*: a sigma 32-independent mechanism of heat-inducible transcription. *Nucleic Acids Res* 1988; 16:10053-67.
- Strauch KL, Beckwith J. An *Escherichia coli* mutation preventing degradation of abnormal periplasmic proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:1576-80.
- Chien J, Campioni M, Shridhar V, Baldi A. HtrA serine proteases as potential therapeutic targets in cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2009;9(4):451-68.
- Tong Y, Liao J, Zhang Y, Zhou J, Zhang H, Mao M. LOC387715/HTRA1 gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Molecular Vision* 2010; 16:1958-81.
- Bakay M, Zhao P, Chen J, Hoffman EP. A web-accessible complete transcriptome of normal human and DMD muscle. *Neuromusc Disord* 2002;12:125-41.
- Zurawa-Janicka D, Skorko-Glonek J, Lipinska B. HtrA proteins as targets in therapy of cancer and other diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14(7):665-79.
- Chien J, Aletti G, Baldi A, Catalano V, Muretto P, Keeney GL et al. Serine protease HtrA1 modulates chemotherapy-induced cytotoxicity. *J Clin Invest* 2006; 116:1994-2004.
- Doherty M, Boot-Handford RP, Grant ME, Canfield AE. *Biochem. Soc. Trans* 1998; 26: 410.
- Hu SI, Carozza M, Klein M, Nantermet P, Luk D, Crowl RM. Human HtrA, an evolutionarily conserved serine protease identified as a differentially expressed gene product in osteoarthritic cartilage. *J Biol Chem* 1998; 273:34406-12.
- Luca AD, Falco MD, Severino A, Campioni M, Santini D, Baldi F et al. Distribution of the Serine Protease HtrA1 in Normal Human Tissues. *The J Histochem Cytochem* 2003;51(10): 1279-84.
- Nagata T, Takahashi Y, Ishii Y, Asai S, Sugahara M, Nishida Y et al. Profiling of genes differentially expressed between fetal liver and postnatal liver using high-density oligonucleotide DNA array. *Int J Mol Med* 2003;11:713-21.
- Luca AD, Falco MD, Luca LD, Penta R, Shridhar V, Baldi F et al. Pattern of Expression of HtrA1 during Mouse development. *J Histochem Cytochem* 2004; 52(12):1609-17.
- Nie G, Li Y, Salamonsen LA. Serine protease HtrA1 is developmentally regulated in trophoblast and uterine decidual cells during placental formation in the mouse. *Dev Dyn* 2005; 233:1102-09.
- Nie GY, Hale K, Li Y, Manuelpillai U, Wallace EM, Salamonsen LA. Distinct Expression and Localization of Serine Protease HtrA1 in Human Endometrium and First-Trimester Placenta. *Dev Dyn* 2006; 235:3448-55.
- Tsuchiya A, Yano M, Tocharus J, Kojima H, Fukumoto M, Kawaichi M et al. Expression of mouse HtrA1 serine protease in normal bone and cartilage and its upregulation in joint cartilage damaged by experimental arthritis. *Bone* 2005; 37: 323-36.
- Grau S, Richards PJ, Kerr B, Hughes C, Catterson B, Williams AS et al. The role of human HtrA1 in arthritic disease. *J. Biol. Chem* 2006; 281: 6124-9.
- Oka C, Tsujimoto R, Kajikawa M, Koshiba-Takeuchi K, Ina J, Yano M et al. *Development* 2004;131: 1041-53.
- Launay S, Maubert E, Lebeurrier N, Tennstaedt A, Campioni M, Drocagne F et al. HtrA1-dependent proteolysis of TGF-beta controls both neuronal maturation and developmental survival. *Cell Death Differ* 2008; 15: 1408-16.
- Hadfield KD, Rock CF, Inkson CA, Dallas SL, Sudre L, Wallis GA, Boot-Handford RP, Canfield AE. HtrA1 Inhibits Mineral Deposition by Osteoblasts. Requirement for the protease and domains. *J Biol Chem* 2008; 283(9): 5928-38.
- Hara K, Shiga A, Fukutake T, Nozaki H, Miyashita A, Yokoseki A et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N. Engl. J. Med.* 2009;360: 1729-39.
- Shiga A, Nozaki H, Yokoseki A, Nihonmatsu M, Kawata H, Kato T et al. Cerebral small-vessel disease protein

- HTRA1 controls the amount of TGF- β 1 via cleavage of proTGF- β 1. *Hum Mol Gen* 2011;1:20 (9):1800-10.
- 31) Zhang L, Lam Lim S, Du H, Zhang M, Kozak I, Hannum G, et al. High Temperature Requirement Factor A1 (HTRA1) gene regulates angiogenesis through Transforming Growth Factor- β Family member Growth Differentiation Factor 6. *J Biol Chem* 2012; 287: 2: 1520-26.
- 32) Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 2004;122: 564-72.
- 33) Yoshida T, DeWan D, Zhang H, Sakamoto R, Okamoto H, Minami M, et al. HTRA1 promoter polymorphism predisposes Japanese to age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2007; 13: 545-8.
- 34) Balasubbu S, Sundaresan P, Rajendran A, Ramasamy K, Govindarajan G, Perumalsamy N et al. Association analysis of nine candidate gene polymorphisms in Indian patients with type 2 diabetic retinopathy. *BMC Med Genet* 2010;11:158.
- 35) Grau S, Baldi A, Bussani R, Tian X, Stefanescu R, Przybylski M, et al. Implications of the serine protease HtrA1 in amyloid precursor protein processing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005;102: 6021-6.
- 36) Clawson AG, Bui V, Xin P, Wang N, Pan W. Intracellular Localization of the Tumor Suppressor HtrA1/Prss11 and its Association With HPV16 E6 and E7 Proteins. *J Cell Biochem* 2008;105 :81-8.
- 37) Chien J, Ota T, Aletti G, Shridhar R, Boccellino M, Quagliuolo L, et al. Serine Protease HtrA1 Associates with Microtubules and Inhibits Cell Migration. *Mol Cell Biol* 2009;29(15):4177-87.
- 38) Chien J, Staub J, Hu S, Erickson-Johnson MR, Couch FJ, Smith DI, et al. A candidate tumor suppressor HtrA1 is downregulated in ovarian cancer. *Oncogene* 2004;23:1636-44.
- 39) Shridhar V, Sen A, Chien J, Staub J, Avula R, Kovats S, et al. Identification of underexpressed genes in early- and late-stage primary ovarian tumors by suppression subtraction hybridization. *Cancer Res.* 2002; 62:262-70.
- 40) Baldi A, Luca AD, Morini M, Battista T, Felsani A, Baldi F, et al. The HtrA1 serine protease is down-regulated during human melanoma progression and repress growth of metastatic melanoma cells. *Oncogene* 2002; 221: 6684-8.
- 41) Bowden MA, Lisa A. Cossens DN, Jobling T, Salamonsen LA, Nie G. Serine proteases HTRA1 and HTRA3 are down regulated with increasing grades of human endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2006;103:253-60.
- 42) Narkiewicz J, Lapinska-Szumczyk S, Zurawa JD, Skorko GJ, Emerich J, Lipinska B. Expression of human HtrA1, HtrA2, HtrA3 and TGF- β 1 genes in primary endometrial cancer. *Oncology Reports* 2009; 21: 1529-37.
- 43) Mullany SA, Moslemi-Kebria M, Rattan R, Khurana A, Clayton A, Ota T, et al. Expression and functional significance of HtrA1 loss in endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(3):427-36.
- 44) Narkiewicz J, Klasa MD, Zurawa JD, Skorko GJ, Emerich J, Lipinska B. Changes in mRNA and protein levels of human HtrA1, HtrA2 and HtrA3 in ovarian cancer. *Clinical Biochemistry* 2008;41 561-69.
- 45) He X, Ota T, Liu P, Su C, Chien J, Shridhar V. Downregulation of HtrA1 promotes resistance to anoikis and peritoneal dissemination of ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2010;70(8): 3109-18.
- 46) Zurawa JD, Kobiela J, Stefaniak T, Wozniak A, Narkiewicz J, Wozniak M, et al. Changes in expression of serine proteases HtrA1 and HtrA2 during estrogen-induced oxidative stress and nephrocarcinogenesis in male Syrian hamster. *Acta Biochimica Polonica.* 2008;55(1):9-19.
- 47) Baldi A, Mottolose M, Vincenzi B, Campioni M, Mellone P, Marino MD, et al. The serine protease HtrA1 is a novel prognostic factor for human mesothelioma. *Pharmacogenomics* 2008; 9(8):1069-77.
- 48) Zhu F, Jin L, Luo TP, Luo GH, Tan Y, Qin XH. Serine protease HtrA1 expression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9(5): 508-12.
- 49) Esposito V, Campioni M, Luca AD, Spugnini EP, Baldi F, Cassandro R, et al. Analysis of HtrA1 Serine Protease Expression in Human Lung Cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 3455-60.
- 50) Marzioni D, Quaranta A, Lorenzi T, Morroni M, Crescimanno C, Nictolis MD, et al. Expression pattern alterations of the serine protease HtrA1 in normal human placental tissues and in gestational trophoblastic diseases. *Histol Histopathol* 2009; 24:1213-22.
- 51) Youtao Y, Wenlong S, Yi H, Jingyan Z, Hao S, Zhi-hua Z. HtrA1 expression associated with the occurrence and development of esophageal cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2012; 10:179.
- 52) Lorenzi T, Lorenzi M, Altobelli E, Marzioni D, Mens E, Quaranta A, et al. HtrA1 in human urothelial bladder cancer: A secreted protein and a potential novel biomarker. *Int. J. Cancer* 2013;133(11):2650-61.
- 53) Lehner A, Magdolen V, Schuster T, Kotzsch M, Kiechle M, Meindl A, et al. Downregulation of Serine Protease HTRA1 Is Associated with Poor Survival in Breast Cancer. *Plos One* 2013; 8 (4), e60359.
- 54) Akkafa F. Meme Kanserlerinde HtrA Gen Ailesinin Gen İfade Seviyelerinin İncelenmesi ve HtrA Proteinlerinin Arşiv Materyallerinde İmmünohistokimyasal Olarak tespit Edilmesi. *Doktora Tezi*:2012.
- 55) He X, Khurana A, Maguire JL, Chien J, Shridhar V. HtrA1 sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin-induced cytotoxicity by targeting XIAP for degradation. *International Journal of Cancer* 2011; 130(5):1029-35.
- 56) Catalano V, Mellone P, d'Avino A, Shridhar V, Staccioli MP, Graziano F, et al. HtrA1, a potential predictor of response to cisplatin-based combination chemotherapy in gastric cancer. *Histopathology* 2011; 58: 669-678.

Anomalous Right Coronary Artery Originating From Distal Left Circumflex Artery In A Patient With Acute Coronary Syndrome

Akut Koroner Sendromlu Bir Hastada Sirkumfleks Distalinde Çıkan Sağ Koroner Arter Anomalisi

M. Emre ERKUS, I Halil ALTIPARMAK, Zekeriya KAYA, Recep DEMIRBAG

Department of Cardiology, Medical Faculty of Harran University, Sanliurfa

Yazışma adresi: M. Emre ERKUŞ, Harran Üniversitesi Yenişehir Kampüsü Tıp Fakültesi. Şanlıurfa, Türkiye Tel:(+90)505 794 66 10 E-mail: taha14770@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 08.07.2014

Kabul tarihi / Accepted: 23.08.2014

A 79-year-old woman was admitted to emergency department with typical retrosternal chest pain. The physical examination was normal. The twelve-lead electrocardiogram revealed sinus rhythm, QS pattern in leads V1-V2 and negative T waves in leads V1-V6 and aVL (Figure 1). The laboratory assessment revealed elevated creatinine phosphokinase isoenzyme (12 ng /ml) and troponin I (0.06 ng/ml) levels. Other biochemistry values were within the normal limits. She was diagnosed as acute coronary syndrome and she underwent early percutaneous intervention due to continuing chest pain. We were not able to find out right coronary artery (RCA) either on right coronary angiography or on aortography (Figure 2A). Left coronary angiography revealed retrograde course of RCA originating from distal left circumflex artery (Figure 2B). A single coronary artery is commonly associated with severe cardiac malformations, but in this case we are not able to find other severe malformations. This case shows the rare isolated single coronary artery in a 79-year-old woman with acute coronary syndrome.

Figure 1: Twelve lead electrocardiogram.

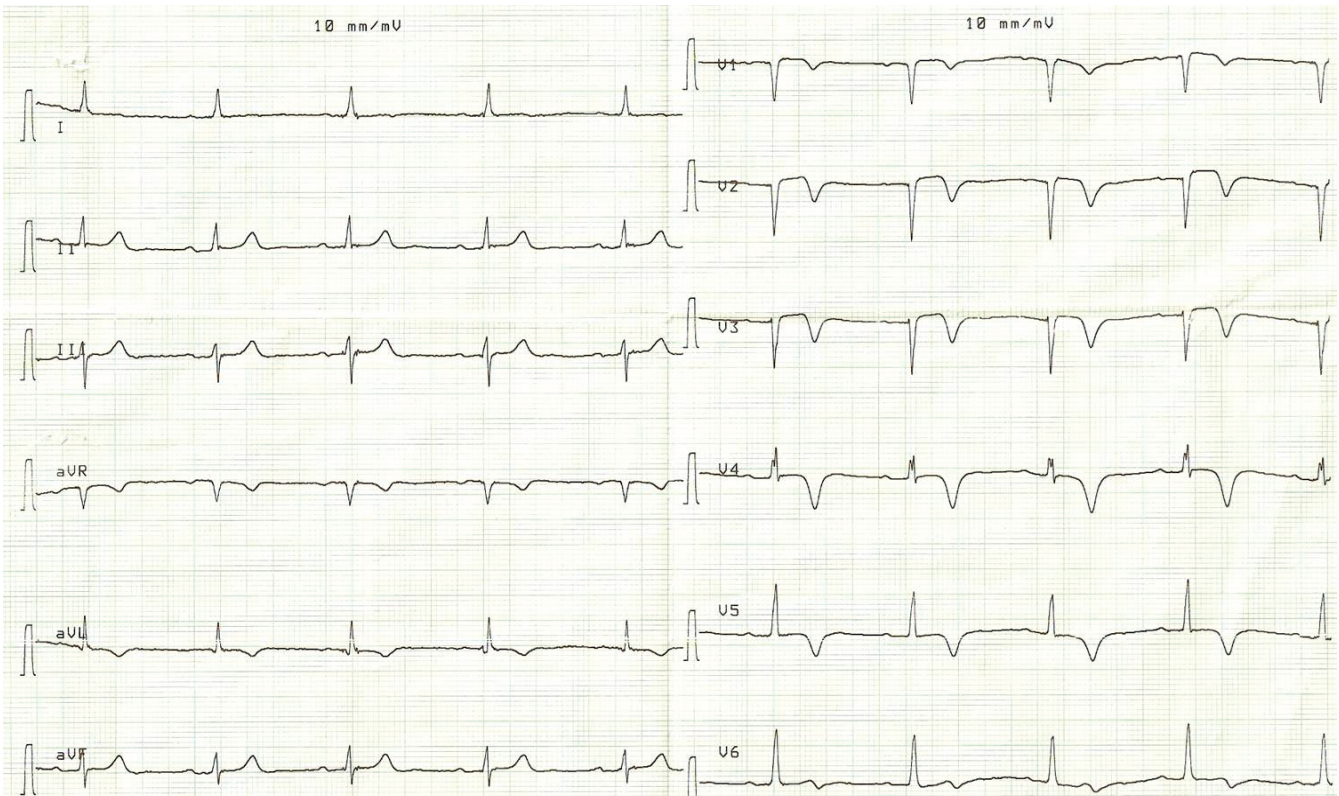
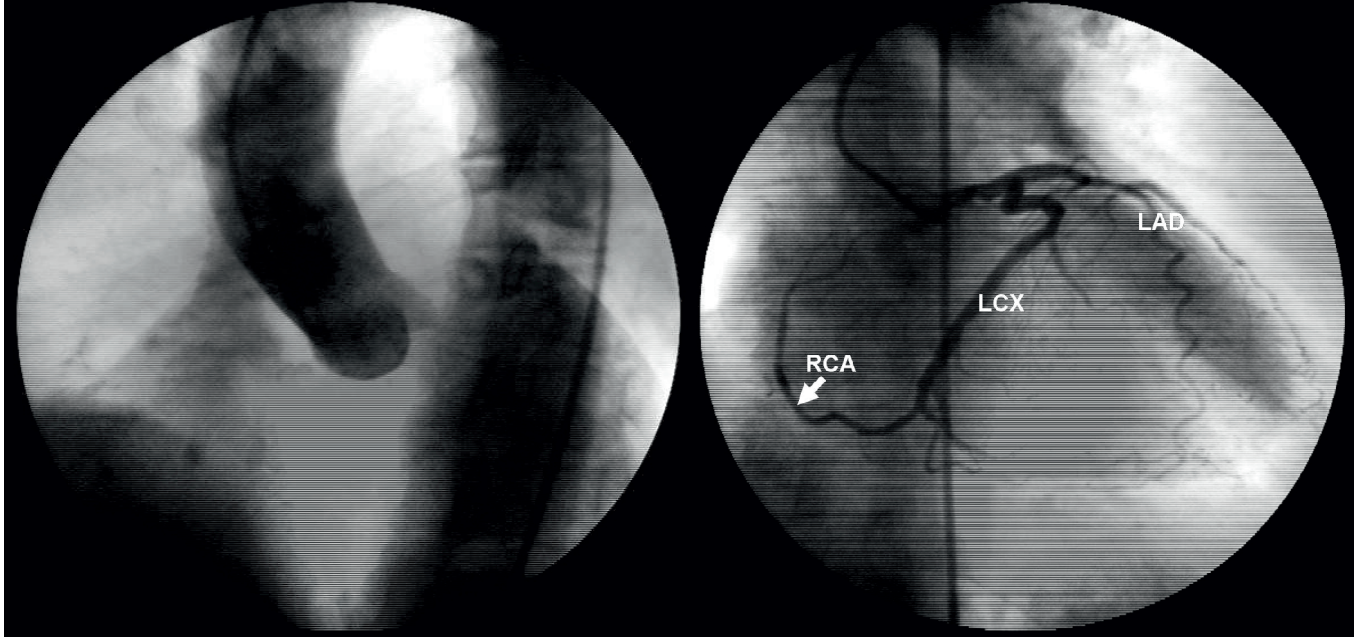


Figure 2. A: Aortography showing the absence of the right coronary artery ostium. **B:** Right anterior oblique cranial view showing that the right coronary artery arises from the distal left circumflex coronary artery.



Cervico-Isthmic Pregnancy With Placenta Percreta In The First Trimester

Aysun Camuzcuoğlu, Neşe Gül Hilali, Adnan İncebıyık

Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanlıurfa, Turkey

Corresponding Author: Aysun Camuzcuoğlu, Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanlıurfa, 63100 Turkey. Tel.: +90 505 525 25 23; Fax: +90 414 315 11 81. e-mail: aysuncamuzcuoglu@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 03.01.2014

Kabul tarihi / Accepted: 05.01.2014

Dear Editor,

Cervico-isthmic pregnancy is a rare complication of pregnancy. The incidence of cervical and cervico-isthmic pregnancy ranges from 1:2400 to 1:4500 (1, 2). Appropriate early diagnosis and treatment lead to the remarkable reduction of maternal mortality from 45% to approximately zero (1). We describe the first case of a cervico-isthmic pregnancy in the first trimester that was associated with a placenta percreta and was managed surgically because of massive hemorrhage.

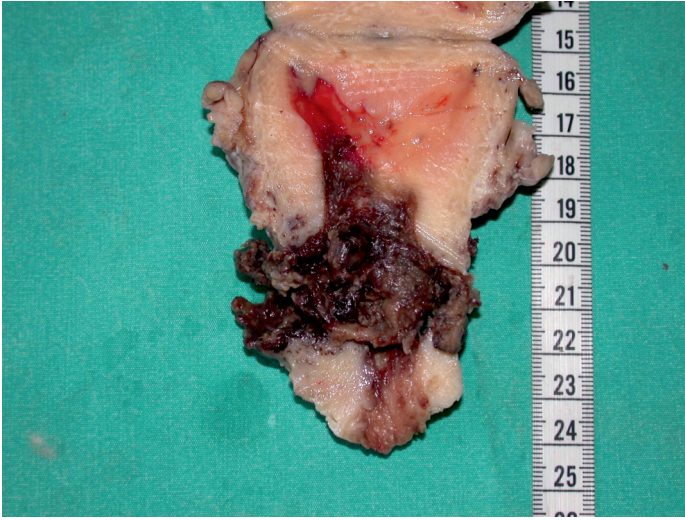
A 36-year-old woman, gravida 6 para 3, who was referred from a state hospital because attempted dilatation and curettage for 8 weeks gestation was complicated by massive vaginal bleeding. Her obstetric history was notable for three previous cesarean sections and two spontaneous abortions, both followed by curettage. She was in moderate general condition. There was marked pallor, blood pressure 90/60 mmHg and pulse 120/min. The patient's hemoglobin level was 6.0 g/dl.

Pelvic examination in our center revealed that the patient's vagina was filled with a blood clot. After evacuating the vagina, severe bleeding through the cervical os was observed. The uterus was enlarged and approximately 8-9 weeks gestation. An ultrasound examination showed a cervical pregnancy with a dead fetus of 8 weeks gestation. An emergency laparotomy was performed. This pregnancy was associated with a placenta percreta that was located on the anterior wall of the cervico-isthmic region, just under the posterior wall of the bladder. Bladder dissection revealed neovascularization on the anterior wall of the cervix. Due to above findings, a total abdominal hysterectomy was performed with conservation of both ovaries (Fig. 1). Altogether, she was transfused with five units of blood. The postoperative course was uneventful. She was discharged 4 days later in a general good condition. The pathologist confirmed the diagnosis of cervico-isthmic placenta percreta.

Although the cause of cervical and cervico-isthmic pregnancy is unclear, previous cesarean deliveries, previous curettage, Asherman's syndrome, previous cervical or uterine surgery are the likely contributing factors (1, 2). The above factors certainly contributed to development of the abnormal placentation (3).

Early diagnosis of cervico-isthmic pregnancy is very important due to high morbidity and mortality rates. When evaluating patients with first trimester bleeding who have predisposing factors for cervico-isthmic pregnancy, high clinical suspicion should lead to prompt imaging studies to avoid the potential catastrophic outcome associated with cervico-isthmic pregnancy.

Figure 1. Hysterectomy specimen showing the placenta percreta in the cervico-isthmic region



References

1. Parente JT, Ou C-S, Levy J, Legatt E. Cervical pregnancy analysis: A review and report of five cases. *Obstet Gynecol* 1983;62(1):79-82.
2. Hoffman HM, Urdl W, Hofler H, Honigl W, Tamussino K. Cervical pregnancy: a case reports and current concepts in diagnosis and treatment. *Arch Gynecol Obstet* 1987;241(1):63-9.
3. Weckstein LN, Masserman JS, Garite TJ. Placenta accreta: a problem of increasing clinical significance. *Obstet Gynecol* 1987;69(3 Pt 2):480-2.

Bel Ağrısının Sık Görülmeyen Bir Nedeni: Radyasyon Osteoiti

Koc Bunyamin¹, İsmail Boyraz¹, Hakan Sarman²

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bolu,

²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Bolu,

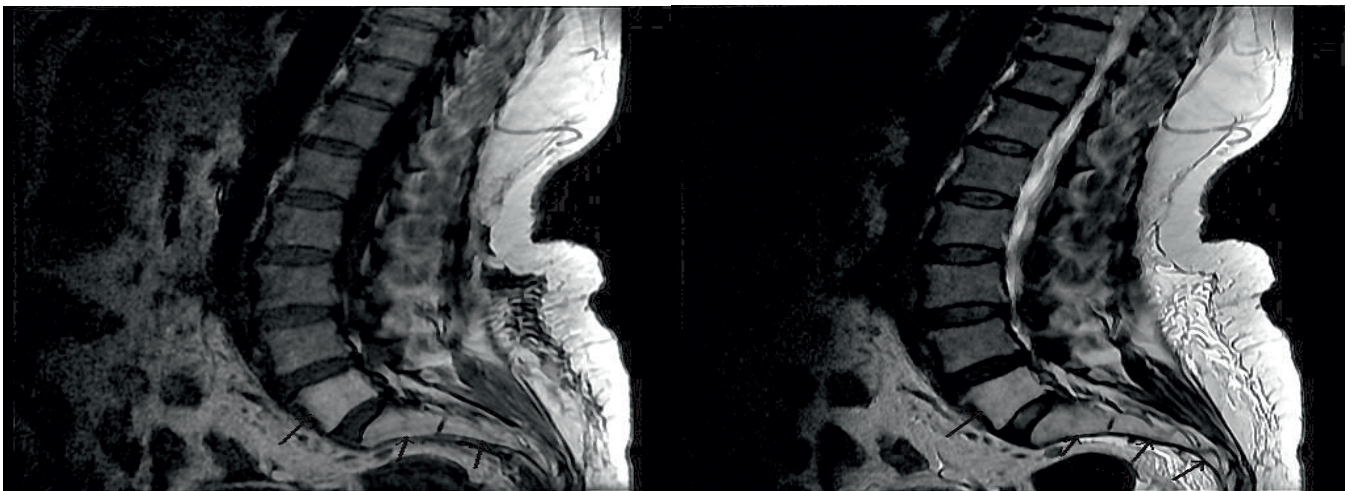
Corrsponding Author: Bünyamin Koç, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bolu, Turkey. Tel 0 554 8195777 Fax: 0 374 2629190 E-mail:bunyamin_koc@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 28.05.2014

Kabul tarihi / Accepted: 27.08.2014

Sayın Editör,

61 yaşında bayan hasta polikliniğimize bel ağrısı yakınmasıyla başvurdu. Hastaya yaklaşık 11 ay önce endometrium kanseri nedeniyle total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmış. Cerrahi tedaviyi takiben uygulanan radyoterapiden yaklaşık 4 ay sonra hastanın bel ağrısı yakınmaları başlamış. Hastanın ağrısı daha çok bel kısmındaydı ve bacaklarına vurmuyordu. Yapılan muayenede lomber hareketleri açık, düz bacak kaldırma testi negatif, siyatik valleks hassasiyeti yoktu ve nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Hastanın tam kan sayımında beyaz küre: 7340/ μ L, hemoglobin:13,6g/dl, trombosit:287000/ μ L idi. Sedimantasyon 36, alkalin fosfataz, kalsiyum ve fosfor normal sınırlar içerisinde idi. Olası bir kemik metastazını değerlendirmek amacıyla çekilen tüm vücut kemik sintigrafisi; diz eklemlerinde dejeneratif değişikliklerle uyumlu artmış aktivite tutulumları dışında normal olarak değerlendirildi. Hastanın çekilen lomber vertebral magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) lomber 3-4; 4-5 ve lomber 5 sakral 1. vertebralar arasında bulging mevcuttu. Ayrıca lomber 4. vertebra korpus alt bölümü ile lomber 5. vertebrada ve sakral düzeyde hem T1 hem de T2 kesitlerde hiperintens sinyal intensite değişimi vardı (Resim 1,2). Tarif edilen görünüm radyoloji doktoru tarafından radyoterapiye bağlı olabileceği yönünde yorumlanmıştı. Hasta kliniğimize yatırıldı ve oral analjezik başlandı ve fizyoterapi uygulandı.



Radyasyon osteoiti kemik hücrelerinde, sinir dokusunda ve kan damarlarında radyasyonun indüklediği inflamatuvar cevap olarak tanımlanmıştır (1). Mikroskopik seviyede, radyasyon osteoblast, osteoklast ve osteosit sayısında azalmaya sebep olmakta ve mikrovasküler yatağa zarar verebilmektedir (1,2). Radyasyona maruz kalan kemikte mikrodolaşımın bozulması osteonekroza neden olabilmektedir (1). MRG'de radyasyona maruz kalan bölgelerde, T1 görüntülerde orta veya düşük, T2 görüntülerde orta veya yüksek sinyal değişikliği izlenmektedir. Bununla birlikte bu bölgelerde vertebraların kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerin yağ dokusuyla değişimi sonucu T1 görünümünde yüksek, T2 görünümünde orta sinyal yoğunluğu görülebilmektedir (3). Pelvik irradyasyonu takiben gelişen radyasyon osteoitinin insidansı değişmekle birlikte Fu ve ark. (4) % 0.3 olarak tahmin etmişlerdir. Bu tanı primer malignitenin metastazı, radyasyonun indüklediği osteosarkoma ve infeksiyon dışlandıktan sonra konulmalıdır (5). Pelvik irradyasyon sonrası bel ağrısı gelişen olgularda, enfeksiyon ve malignite dışlandıktan sonra, MRG bulgularıyla radyasyon osteoitinin tanınması gereksiz biyopsi ve tedavileri engelleyebilir.

Kaynaklar

1- Kwon JW, Huh SJ, Yoon YC, Choi SH, Jung JY, Oh D, et al. Pelvic bone complications after radiation therapy of uterine cervical cancer: evaluation with MRI. *Am J Roentgenol* 2008;191(4):987-94.
2- Paling MR, Herdt JR. Radiation osteitis: a problem of

recognition. *Radiology* 1980;137:339-42.

3- Mitchell MJ, Logan PM. Radiation-induced changes in bone. *Radiographics* 1998;18 (5): 1125-36.

4- Fu AL, Greven KM, Maruyama Y. Radiation osteitis and insufficiency fractures after pelvic irradiation for gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol*

1994;17:248-54.

5- Yoshioka H, Nakano T, Kandatsu S, Koga M, Itai Y, Tsujii H. MR imaging of radiation osteitis in the sacroiliac joints. *Magn Reson Imaging* 2000;18(2):125-8.