

Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences

Primer Pulmoner Lenfomada Klinik ve Görüntüleme

Meral Büyükerzi, Yunus Yılmazsoy, Vefa Öner, ...

Importance of the Host Factor

Erkan Arslan, Hakan Türk, Sıtkı Ün, ...

Diyabetik Hastalarda Preoperatif Sıvı İnfüzyonu

Emel Yıldız, Vildan Taşpınar, Melek Demiroğlu, ...

Complications in Percutaneous Nephrolithotomy

Erkan Arslan, Hakan Türk

Tıp 2 Diyabetli Bireylerde Tatlı Tüketimi

Fatma Feyza Öztürk, Rabia İclal Öztürk

Ketiapin Kullanımı ile İlişkili Olabilecek Lökopeni: Bir Olgu Sunumu

Mehmet Hamdi Örum

'Burned-out' Seminomatous Testicular Tumor: Bir Olgu Sunumu

Semra D. Atıcı, Yasemin Kırmızı, Dilek Kuzukıran ...

Melankolik Depresyon: Bir Olgu Sunumu

Burak Okumuş, Çiçek Hocaoğlu

Sedimantasyon & CRP; Geçmişten Geleceğe

Ahmet Çayakar

Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences

● Cilt: 2 ● Sayı: 2 ● Yıl: 2019

ISSN: 2636-851X

Baş Editörler

Barış Sevinç

Ali Yavuz Karahan

Editörler Kurulu

Kağan Özkuk

Serdar Arslan

Ender Salbaş

Cevdet Duran

Ömer Karahan

Merve Akdede

Danışma Kurulu

Prof. Dr. Erden Erol Ünlüer

Prof. Dr. Çetin Çam

Prof. Dr. Suat Şahinler

Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir

Prof. Dr. Nilay Şahin

Prof. Dr. Mine Karagülle

Prof. Dr. İlker Seçkiner

Doç. Dr. Oğuz Dikbaş

Doç. Dr. Rahşan Ilıkçı Sağlam

Doç. Dr. Emine Berrin Yüksel

Doç. Dr. Cüneyt Evren

Doç. Dr. Murat Çakır

Dr. Öğr. Üyesi Kağan Özkuk

Dr. Öğr. Üyesi Aynur Karadağ

Dr. Öğr. Üyesi Ercan Kaydok

Dr. Öğr. Üyesi Arzu Zeynep Karabay

Dr. Öğr. Üyesi Tülin Özkan

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Karakoyun

Dr. Öğr. Üyesi Fulya Demircioğlu Güneri

Uz. Dr. Kemal Erol

Uz. Dr. Sertaç Ketenci

Uluslararası Danışma Kurulu

Dejan IGNJATOVIĆ (Norway)

Toplica STOJANOVIĆ (Bosnia & Herzegovina)

Roland TILZ (Germany)

Evgeny LYAN (Germany)

Romain Jacques FORESTIER (France=

Giovanni Mario PES (Italy)

Fatma Begüm FORESTIER (France)

Alireza HEİDARİ (United States)

● Ağustos 2019

Akademik katkı ve desteklerinden dolayı tüm hakemlerimize teşekkür ederiz

2018 Yılına Ait Hakemlerimiz

Ahmet Karakoyun	Kemal Erol
Ali Yavuz Karahan	Kıvanç Yalın
Aytekin Tokmak	Mehmet Sedat Durmaz
Aytül Hadımlı	Meryem Kösehasanoğulları
Banu Ordahan	Muhammed Şahin
Barış Sevinç	Mustafa Uğur
Bekir Bulut	Murat Güner
Cafer Korucu	Murat Çubukçu
Çiğdem Samur Salbaş	Nihal Yılmaz
Ender Salbaş	Nurcan Bulur
Ercan Kaydok	Nurullah Damburacı
Erdal Uysal	Perran Boran
Erhan Tatar	Savaş Karpuz
Fatih Karaarslan	Selçuk Gürel
Fatih Öncü	Serdar Arslan
Gökçer Tulacı	Sertaç Ata Güler
Gürhan Güney	Sertaç Ketenci
Halim Yılmaz	Seval Taşpınar
Hatice Merve Gökmen	Sinan Bağçacı
Hesna Gül	Şadiye Özcan
Hüseyin Savas Göktürk	Şenay Güven Baysal
İsmail Güneş Gökmen	Yalkın Çalık
Kağan Özkuk	Yunus Yılmazsoy
Kamil Uğur Şanal	Zelal Adıbelli

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu" nu imzalamaları istenir: " Biz aşağıda imzaları bulunan yazarlar, sunduğumuz makalenin orijinal olduğunu; başka bir dergiye yayınlanmak üzere verilmeyeceğini; daha önce yayınlanmadığını; eğer, tümüyle ya da bir bölümü yayınlandı ise yukarıda adı geçen dergide yayınlanabilmesi için gerekli her türlü izni alındığını ve orijinal telif hakkı devri formu ile birlikte Ege Tıp Bilimleri Dergisi Editörlüğü' ne gönderildiğini garanti ederiz."

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Bilimleri Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm prospektif çalışmalar için, çalışmanın yapıldığı kurumdan Etik Kurul onayı alınmalı ve yazının içinde belirtilmelidir. Olgu sunumlarında; etik ve yasal kurallar gereği, hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, "Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı" cümlesi, makale metninde yer almalıdır.

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Yazı Türleri

Yazılar, elektronik ortamda <http://dergipark.gov.tr/egtbdb> adresine gönderilir.

Orijinal makaleler , 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Özet (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu , "Özet, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 15 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup , yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

Makalenin Hazırlanması

Dergide yayımlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır. b) Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen word dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Özet, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Özet) ve İngilizce (Abstract) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Özet ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, Index Medicus'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra et al veya ve ark. yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki Yazılar

Kim CH, Cheon JS, Choi WY, Son KM. The efficacy of mobile application use on recall of surgical risks in nasal bone fracture reduction surgery. Arch Craniofac Surg. 2018; 19: 41-47.

Henüz yayınlanmamış online makale

Kurita GP, Højsted J, Sjøgren P. Tapering off long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain patients: a randomized clinical trial. Eur J Pain. 2018 May 13. doi: 10.1002/ejp.1241.

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap Bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). The Eye. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet Makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web Sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarıyla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler Ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, pove sc şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İçindekiler

Sayfa

Orijinal Araştırma / Original Investigation		
01	Klinik ve Radyolojik Olarak Tanısı Zor Konulan Primer Pulmoner Lenfoma Hastalarının Görüntüleme Özellikleri Clinical and Radiological Findings of Misdiagnosed Primary Pulmonary Lymphoma Patients Meral Büyükterzi, Yunus Yılmazsoy, Vefa Öner, Tuğba Günler, Serdar Arslan	48
02	The Importance of the Host Factor in Infections Following Transrectal Biopsy Transrektal Biyopsi Sonrası Gelişen Enfeksiyonlarda Konakçı Faktörünün Önemi Erkan Arslan, Hakan Türk, Sıtkı Ün, Pınar Şamlıoğlu	52
03	Diyabetik Hastalarda Preoperatif Sıvı Replasmanının İntraoperatif Hemodinamik Parametrelere Etkisi The Effect of Preoperative Fluid Replacement on Intraoperative Hemodynamic Parameters in Diabetic Patients Emel Yıldız, Vildan Taşpınar, Melek Demiroğlu, Özlem Fındık Saçan, Murat Koç, Gülcan Kabasakal Erk, Nermin Göğüş	56
04	Can We Predict Complications in Percutaneous Nephrolithotomy? Perkütan Nefrolitotomide Komplikasyonları Öngörebilir miyiz? Erkan Arslan, Hakan Türk	63
05	Tip 2 Diyabetli Bireylerin Tatlandırıcı ve Tatlı Tüketimleri ile Metabolik Kontrol Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Assessment of the Relationship between Sweetener and Sweet Consumption and Metabolic Control of Type 2 Diabetic Individuals Fatma Feyza Öztürk, Rabia İclal Öztürk	68
Olgu Sunumu / Case Report		
06	Ketiapin Kullanımı ile İlişkili Olabilecek Lökopeni: Bir Olgu Sunumu Leukopenia Associated with the Use of Quetiapine: A Case Report Mehmet Hamdi Örum	74
07	'Burned-out' Seminomatous Testicular Tumor Diagnosed as Retroperitoneal Metastasis, A Rare Case Retroperitoneal Metastaz ile Bulgu Veren Burned-Out Seminomatöz Testiküler Tümör, Nadir Bir Olgu Semra D. Atıcı, Yasemin Kırmızı, Dilek Kuzukıran, Halit Batuhan Demir, Emel Ebru Pala, Cengiz Aydın	77
08	Melankolik Depresyon Tedavisinde Venlafaksin ve Agomelatinin Birlikte Kullanımı: Bir Olgu Sunumu Combination of venlafaxine and agomelatine in the treatment of melancholic depression: A case report Burak Okumuş, Çiçek Hoccoğlu	81
Derleme / Review		
09	Sedimentasyon & CRP; Geçmişten Geleceğe Sedimentation & CRP; From Past to Future Ahmet Çayakar	85

Klinik ve Radyolojik Olarak Tanısı Zor Konulan Primer Pulmoner Lenfoma Hastalarının Görüntüleme Özellikleri

Clinical and Radiological Findings of Misdiagnosed Primary Pulmonary Lymphoma Patients

Meral Büyükterzi¹, Yunus Yılmazsoy², Serdar Arslan¹, Vefa Öner¹, Tuğba Günler³

¹ Radyoloji Bölümü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya/Türkiye

² Radyoloji Bölümü, Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Bolu/Türkiye

³ Tıbbi Patoloji Bölümü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Primer Pulmoner Lenfoma (PPL) klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile yüksek oranda yanlış tanı konulan çok nadir görülen bir hastalıktır. Bu çalışmada amacımız, PPL hastalarının klinik, görüntüleme bulguları ve patolojik tanılarını değerlendirerek, yanlış tanı nedenlerini saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Aralık 2010 – Ocak 2019 yılları arasında histopatolojik olarak PPL tanısı alan 11 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik bulguları, ön tanıları, ön tanı ile histopatolojik tanı arasında geçen süre ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları analiz edildi.

BULGULAR: Hastalarda en sık saptanan semptomlar dispne, göğüs ağrısı, öksürük ve ateş idi. Hastaların toraks BT incelemesinde 4 hastada pnömoni benzeri görünüm, 2 hastada tek nodül veya kitle ve 5 hastada da multipl nodüller saptandı. Hastalardan 4 tanesine pnömoni, 2 tanesine akciğer karsinomu ve 5 hastaya ise metastaz ön tanıları konuldu. Yedi hastanın patolojik tanısı diffüz büyük B-hücreli lenfoma, 3 hastanın Hodgkin lenfoma ve 1 hastanın ise MALT lenfoması olarak rapor edildi.

SONUÇ: PPL'nin klinik ve görüntüleme bulguları spesifik değildir. Klinik ve görüntüleme bulguları arasında bir uyumsuzluk varlığında veya uygun tedavi yöntemlerine rağmen klinik olarak yanıt alınamıyorsa, PPL tanısından şüphe edilip biyopsi işlemi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: primer pulmoner lenfoma, bilgisayarlı tomografi, patoloji, malign

ABSTRACT

OBJECTIVE: The primary pulmonary lymphoma (PPL), very rare disease, was highly misdiagnosed in clinic and imaging methods. We aimed to summarize the clinical, imaging findings and pathological diagnoses of patients with PPL and investigate the causes of misdiagnosis.

MATERIALS & METHODS: Between December 2010 and January 2019, 11 patients with histopathologically diagnosed PPL were investigated retrospectively. Patients, clinical findings, preliminary diagnoses, time between diagnosis and histopathological diagnosis and thorax computed tomography (CT) findings were analyzed.

RESULTS: The most frequent symptoms of the 11 patients were dyspnea, chest pain, cough and fever. Four patients were pneumonia-like, two patients had lung single nodule or mass and five patients got multiple nodules were detected in thorax CT imaging. Initial diagnosis of patients were pneumonia, lung carcinoma and metastasis in four, two and five cases, retrospectively. There were 7 patients of diffuse large B-cell lymphoma, 3 patients of Hodgkin lymphoma and 1 patient of MALT.

CONCLUSION: The clinical and imaging findings of PPL are nonspecific. If there is a discrepancy between clinical and imaging findings, or if there is no clinical response despite appropriate medical treatment, the diagnosis of PPL should be suspected and biopsy should be performed.

Keywords: primary pulmonary lymphoma, computed tomography, pathology, malignant

GİRİŞ

Primer Pulmoner Lenfoma (PPL) nadir görülen bir hastalık olup klinik ve görüntüleme bulguları çok geniş bir spektrum göstermektedir (1). Lenfomaya bağlı sekonder pulmoner

invazyon çok sık olarak görülür ancak PPL görülme sıklığı çok azdır. PPL, bütün non-Hodgkin lenfomalar arasında yaklaşık %1 oranında ve primer pulmoner malign tümörler arasında %0,3 oranında görülmektedir (2, 3). PPL tanım

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yunus Yılmazsoy, Alpağut Mah. İzzet Baysal Devlet Hastanesi Bulvarı Radyoloji Bölümü Ağaççılar Mevkii No:72 Bolu/Türkiye

E-Posta/E-Mail: yunusyilmazsoy@gmail.com || Tel: +90 532 586 0513

Received/Geliş Tarihi: 25.04.2019 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 15.05.2019

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



olarak tanı anında veya sonrasında 3 aya kadar akciğer dışı tutulumu olmayan, akciğer ile sınırlı lenfoma olarak belirtilmiştir (4).

PPL nonspesifik klinik ve görüntüleme bulgularına sahip olması nedeni ile genellikle ön tanısı yanlış konulmaktadır (5). Bu hastalarda semptomların gerilememesi sonucunda biyopsi gibi daha invaziv işlemler uygulanmaktadır (5). Bu hastalara doğru tanı konulması ve tedavisi için klinik ve görüntüleme bulguları iyi analiz edilmeli ve araştırılmalıdır. Bu çalışmada PPL tanısı almış hastaların klinik, görüntüleme bulgularını ve patolojik tanıları değerlendirerek, yanlış tanı nedenlerini saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra Aralık 2010 - Ocak 2019 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde histopatolojik olarak PPL tanısı alan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dâhil edilme ölçütleri; hastaların 18 yaşından büyük olması, histopatolojik sonuçlarının kesin olarak saptanmış olması, tanı anından 3 ay önce ve sonrasında ekstra-nodal veya ekstra-torakal lenfoma tutulumunu gösteren herhangi bir bulgunun saptanmamış olması ve hastanın daha önceden geçirilmiş lenfoma öyküsünün olmamasıdır.

Hastaların klinik bulguları, laboratuvar sonuçları, ön tanıları, ön tanı ile histopatolojik tanı arasında geçen süre ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları incelendi. Hastaların BT görüntülemesi multislice 64 kesitli BT (Brilliance CT system; Philips Healthcare, Cleveland, OH) cihazı kullanılarak yapıldı. Hastaların pulmoner tutulumları bilateral veya unilateral olarak ayrıldı. Görüntüleme bulgularına göre tek nodül veya kitle, multipl nodül ve pnömoni benzeri görünüm şeklinde sınıflandırıldı. Hastaların toraks BT bulguları toraks radyolojisinde en az 10 yıllık tecrübeye sahip bir radyolog tarafından değerlendirildi. Hastaların histopatolojik sonuçları ve biyopsi yöntemleri ayrı ayrı rapor edildi.

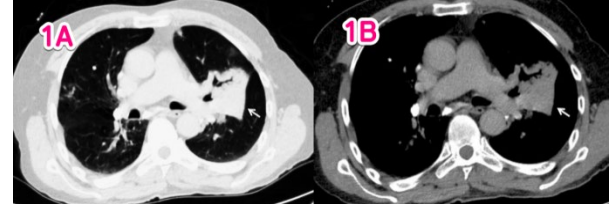
BULGULAR

PPL tanısı alan toplamda 11 hasta (yaş ortalaması 52,7 ± 18,7, 24 - 73 yaş) mevcut idi. Bu hastalardan 9 tanesi erkek olup yaş ortalaması 57,4 ± 16,9 (26 - 73 yaş), 2 tanesi kadın olup yaş ortalaması 31,5 ± 10,6 (24 - 39 yaş) olarak hesaplandı. Klinik bulgular arasında hastalarda görülen en sık semptomlar dispne, göğüs ağrısı, öksürük ve ateş idi.

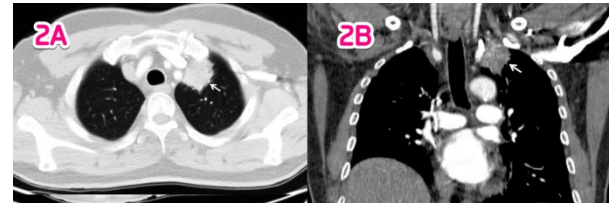
Hastalardan 6 tanesinde laboratuvar tetkiklerinde LDH yüksekliği mevcut idi.

Hastaların toraks BT incelemesinde, en sık saptanan pulmoner tutulum paterni multipl solid nodüler lezyonlar şeklinde idi. Bu hastalarda ön tanı olarak öncelikle metastaz düşüldü. İkinci sırada en sık saptanan görüntüleme bulgusu ise pnömoni benzeri lezyon şeklinde idi (Resim 1). Bu hastalar pnömoni ön tanısı ile uygun antibiyotik tedavisi almalarına rağmen semptomlarında gerileme olmadı. Bu hastalara daha sonrasında biyopsi işlemi uygulandı ve PPL tanısı konuldu. Pnömoni benzeri lezyonu olan 3 hastada aynı zamanda tek taraflı plevral efüzyon mevcut idi. En az rastlanılan toraks BT bulgusu ise tek soliter lezyon idi (Resim 2). Bu hastalara akciğer karsinomu ön tanısı ile biyopsi işlemi uygulandı. Hastaların ön tanı ile histopatolojik tanı arasında geçen süre ortalama 26,6 ± 10,7 (14 - 43) gün idi. Hastaların ön tanıları, toraks BT bulguları, semptomları ve ön tanı ile patolojik tanı arasında geçen süre tablo 1'de özetlenmiştir.

Resim 1 A-B Primer Pulmoner Lenfoma tanılı 70 yaşında erkek hasta ateş ve öksürük şikâyeti mevcut. Kontrastsız toraks BT tetkikinde sol akciğer üst lobda parasantral yerleşimli içerisinde hava bronkogramları izlenen pnömoni benzeri lezyonu mevcut (beyaz ok). Hastanın histopatolojik tanısı diffüz B-hücreli lenfoma idi.



Resim 2 A-B Primer Pulmoner Lenfoma tanılı 54 yaşında erkek hasta dispne şikâyeti mevcut. Kontrastlı toraks BT tetkikinde sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte anteriorda periferik yerleşimli solid kitle lezyonu mevcut (beyaz ok). Hastanın histopatolojik tanısı MALT lenfoma idi.



PPL tanılı hastalarda lezyonların lokalizasyonlarına göre farklı biyopsi yöntemleri uygulandı. Bunlardan 5 hastada BT eşliğinde perkütan biyopsi, 5 hastada ultrasonografi eşliğinde peruktan biyopsi ve 1 hastada ise fleksible bronkoskopi ile biyopsi işlemleri uygulandı. Hastaların histopatolojik tanısı 7 hastada diffüz büyük B-hücreli lenfoma, 3 hastada Hodgkin lenfoma ve 1 hastada ise MALT

lenfoma olarak sonuçlandı. Hastalara uygulanan biyopsi yöntemleri ve histopatolojik sonuçlar tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Primer Pulmoner Lenfomalı hastaların ön tanıları, toraks BT bulguları, semptomları ve ön tanı ile patolojik tanı arasında geçen süre

H.	Ön Tanı	Toraks BT Bulguları	Ana Semptom	G.S.
1	Metastaz	Bilateral, multiple nodüler lezyonlar	Dispne	26
2	Akciğer Karsinomu	Tek taraflı soliter kitle	Göğüs Ağrısı	14
3	Metastaz	Bilateral, multiple nodüler lezyonlar	Göğüs Ağrısı	25
4	Pnömoni	Tek taraflı, pnömoni benzeri görünüm ve plevral efüzyon	Öksürük, Ateş, Dispne	33
5	Akciğer Karsinomu	Tek taraflı soliter kitle	Dispne	17
6	Pnömoni	Tek taraflı, pnömoni benzeri görünüm ve plevral efüzyon	Dispne	42
7	Pnömoni	Tek taraflı, pnömoni benzeri görünüm	Öksürük, Ateş	43
8	Pnömoni	Tek taraflı, pnömoni benzeri görünüm ve plevral efüzyon	Öksürük, Ateş, Dispne	38
9	Metastaz	Bilateral, multiple nodüler lezyonlar	Dispne	18
10	Metastaz	Bilateral, multiple nodüler lezyonlar	Öksürük, Ateş	16
11	Metastaz	Tek taraflı, multiple nodüler lezyonlar	Göğüs Ağrısı	21

H: Hastalar G.S. :Ön Tanı - Patolojik Tanı Arasında Geçen Süre (gün)

Tablo 2. Primer Pulmoner Lenfomalı hastalara uygulanan biyopsi yöntemleri ve hastaların patolojik tipleri

Biyopsi Yöntemi	Hasta Sayısı	%
BT eşliğinde perkütan biyopsi	5	45,4
US eşliğinde perkütan biyopsi	5	45,4
Bronkoskopi	1	9
Patolojik Tipler		
Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma	7	63,6
Hodgkin Lenfoma	3	27,2
MALT	1	9

BT: Bilgisayarlı Tomografi, US: Ultrasonografi

TARTIŞMA

PPL çok nadir görülmesi ve spesifik klinik ve görüntüleme bulgusunun olmaması nedeni ile tanısı zor konulan bir hastalıktır. PPL genellikle yaşlı hastalarda görülmekte olup 50 yaşın üzerinde ve erkek hastalarda daha sık olarak ortaya çıkmaktadır (6). Çalışmamızda hastalarımızın büyük bir kısmı (%63,6) 50 yaşın üstünde olup yaş ortalaması 52,7 ± 18,7 idi. Erkek hastalarımızın kadın hastalarımıza oranı ise 4,5:1 olarak hesaplandı.

PPL klinik bulguları literatürde farklı çalışmalarda farklılıklar göstermektedir (7). Çalışmalarda en sık görülen semptomlar arasında dispne, ateş, hemoptizi, göğüs ağrısı ve öksürük gibi nonspesifik semptomlar rapor edilmiştir (5, 8). Bu

semptomların yanı sıra bazı hastalar asemptomatik olup klinik bulgu ortaya çıkmayabilir (9). Çalışmamızda bütün hastalarımız semptomatik olup en sık görülen semptomlar dispne, göğüs ağrısı, öksürük ve ateş idi.

PPL görüntüleme bulguları literatürde genel olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlardan ilki, nodül veya kitle görünümüne sahip lezyonlardır. Bu lezyonlar soliter veya multipl olabilir. Tek veya bilateral akciğer tutulumu gösterebilir (10). Bu lezyonlar genellikle akciğer karsinomu veya metastaz ile karışmaktadır. Çalışmamızda 7 hastada (%63,6) toraks BT tetkikinde soliter veya multipl nodül şeklinde lezyonlar saptandı. İkinci saptanan patern ise pnömoni veya konsolidasyon gibi görüntüleme bulguları olan lezyonlar oluşturmaktadır. Bu lezyonlar içerisinde hava bronkogramları veya nadiren de kaviteasyonlar saptanabilir. Genellikle lobar pnömoni gibi bulgu verirler (11). Çalışmamızda 4 hastada (%36,3) toraks BT bulguları pnömoni benzeri görünüme sahipti ve hava bronkogramları mevcuttu. 3 hastada bu bulgulara ek olarak plevral efüzyon eşlik etmekte idi. Son olarak bu hastalarda nadir olarak mikst tip pulmoner tutulum paterni saptanabilir. Mikst tip tutulum paterni ise interstisyel pnömoni bulguları ve yaygın infiltrasyon ile seyretmektedir (10, 11). Çalışmamızda hiçbir hastada mikst paternde akciğer parankim tutulumu saptanmamıştır.

PPL histopatolojik olarak farklı tiplerde görülmektedir. Literatürde en sık saptanan patolojik tip MALT lenfoma olarak bildirilmiştir (12, 13). Yao ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada PPL tanılı hastalarda en sık MALT lenfoma %63,2 oranında saptanmışlardır (5). Graham ve ark. yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise en sık MALT lenfoma saptanmış olup bu oran %70 olarak rapor edilmiştir (14). Bununla birlikte diffüz büyük B-hücreli lenfoma literatürde ikinci en sık saptanan PPL patolojik tipi olarak bildirilmiştir (15). Çalışmamızda en sık saptanan PPL patolojik tipi diffüz büyük B-hücreli lenfoma olup %63,6 oranında saptandı. MALT lenfoma ise sadece 1 hastada (%9) mevcut idi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Bunlardan ilki çalışmamızın dizaynının retrospektif olması idi. Hasta sayısının az olması diğer önemli bir kısıtlılık idi. Hastalığın çok nadir görülmesi bu kısıtlılığın en önemli sebebini oluşturdu. Son olarak da hastaların büyük çoğunluğunun tanı konulduktan sonraki takiplerinin elimizde mevcut

olmaması hastaların prognozu ve sağ kalımları hakkında detaylı analiz yapamamıza neden oldu.

Sonuç olarak, PPL çok nadir görülen, klinik ve görüntüleme bulguları ile tanı konulması zor önemli bir hastalıktır. Klinik ve görüntüleme bulguları arasında bir uyumsuzluk varlığında veya uygun tedavi yöntemlerine rağmen klinik olarak yanıt alınamıyorsa, PPL tanısından şüphe edilip biyopsi işlemi uygulanmalı veya biyopsiler tekrar edilmelidir. Bu hastalığın kesin tanısı ancak histopatolojik inceleme ile konulabilmektedir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egtb.558060>

KAYNAKLAR

1. Borie R, Wislez M, Thabut G, Antoine M, Rabbat A, Couderc LJ, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. *Eur Respir J* 2009;34(6):1408-16.
2. Nahorecki A, Chabowski M, Straszak E, Teplicki A, Szuba A, Langfort R, et al. Primary pulmonary MALT lymphoma - case report and literature overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(10):2065-9.
3. Poletti V, Ravaglia C, Tomassetti S, Gurioli C, Casoni G, Asiola S, et al. Lymphoproliferative lung disorders: clinicopathological aspects. *Eur Respir Rev* 2013;22(130):427-36.
4. Ankita G, Shashi D. Pulmonary Lymphomatoid Granulomatosis- a Case Report with Review of Literature. *Indian J Surg Oncol* 2016;7(4):484-7.
5. Yao D, Zhang L, Wu PL, Gu XL, Chen YF, Wang LX, et al. Clinical and misdiagnosed analysis of primary pulmonary lymphoma: a retrospective study. *BMC Cancer* 2018;18(1):281.
6. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, Reynaud-Gaubert M, Dietemann-Molard A, Dalphin JC, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993;103(1):201-8.
7. Sirajuddin A, Raparia K, Lewis VA, Franks TJ, Dhand S, Galvin JR, et al. Primary Pulmonary Lymphoid Lesions: Radiologic and Pathologic Findings. *Radiographics* 2016;36(1):53-70.
8. Zhang XY, Gu DM, Guo JJ, Su QQ, Chen YB. Primary Pulmonary Lymphoma: A Retrospective Analysis of 27 Cases in a Single Tertiary Hospital. *Am J Med Sci* 2019;357(4):316-22.
9. Lluch-Garcia R, Briones-Gomez A, Castellano EM, Sanchez-Toril F, Lopez A, Brotons B. Primary pulmonary Hodgkin's lymphoma. *Can Respir J* 2010;17(6):e106-8.
10. North LB, Libshitz HI, Lorigan JG. Thoracic lymphoma. *Radiol Clin North Am* 1990;28(4):745-62.
11. King LJ, Padley SP, Wotherspoon AC, Nicholson AG. Pulmonary MALT lymphoma: imaging findings in 24 cases. *Eur Radiol* 2000;10(12):1932-8.
12. Pagani M, Antico A, Bellarosa S, Cavazzini G, Aitini E. Primary pulmonary high grade non-Hodgkin's lymphoma in an elderly patient. A case report. *Tumori* 2007;93(6):622-4.
13. Tanriverdi E, Acat M, Ozgul G, Abbasli K, Gul S, Yasar Z, et al. Primary pulmonary lymphoma: four different and unusual radiologic and clinical manifestations. *Leuk Lymphoma* 2017;58(5):1231-3.
14. Graham BB, Mathisen DJ, Mark EJ, Takvorian RW. Primary pulmonary lymphoma. *Ann Thorac Surg* 2005;80(4):1248-53.
15. Zhu Z, Liu W, Mamlouk O, O'Donnell JE, Sen D, Avezbakiyev B. Primary Pulmonary Diffuse Large B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep* 2017;18:286-90.

The Importance of the Host Factor in Infections Following Transrectal Biopsy

Transrektal Biyopsi Sonrası Gelişen Enfeksiyonlarda Konakçı Faktörünün Önemi

Erkan Arslan¹ , Hakan Türk¹ , Sitki Ün² , Pinar Şamlıoğlu³ 

1 Urology Department, Uşak University Training and Research Hospital, Uşak/Turkey

2 Urology Department, Denizli State Hospital, Denizli/Turkey

3 Medical Microbiology Department, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir/Turkey

ÖZET

AMAÇ: Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat biyopsi (TRUSPB) sonrası gelişen enfeksiyonlarda konakçı faktörünün etkisini ve önemini araştırdık

GEREÇ VE YÖNTEM: Mart 2016 ile Mart 2018 arasında TRUSPB yapılan 250 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan TRUSPB sırasında doku kültürü ve biyopsi sonrası 3. günde idrar kültürü alındı. Doku kültüründe üreme olmasının biyopsi sonrası ateşe ve toplam enfeksiyon oranına etkisi araştırıldı. Ayrıca doku kültüründe üreme olan hastalarda ateş gelişme oranına bakıldı. Böylece konakçı faktörünün etkisi anlaşılmasına çalışıldı.

BULGULAR: Toplam 78 hastanın (%31,2) doku kültüründe üreme oldu. 40 hastada (%16) enfeksiyöz komplikasyon gelişti. Doku kültüründe üreme olmasının biyopsi sonrası ateş gelişiminde ve toplam enfeksiyöz komplikasyon gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldü. Ancak doku kültüründe üreme olan hastaların sadece 13'ünde (%16,6) ateş yüksekliği saptandı.

SONUÇ: Doku kültüründe üreme olması ile biyopsi sonrası ateş yüksekliği ve toplam enfeksiyöz komplikasyon gelişmesi açısından anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak doku kültüründe üreme olan hastaların büyük çoğunluğunda ateş yüksekliği olmaması ve doku kültüründe üreme olmayan hastaların bazılarında ateş yüksekliği olması konakçıya ait ek faktörlerin etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: doku kültürü, prostat biyopsi, ateş yüksekliği, konakçı faktör

ABSTRACT

OBJECTIVE: We investigated the effect and significance of the host factor in infections following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy.

MATERIALS & METHODS: A total of 250 patients who underwent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy between March 2016 and March 2018 were included in the study. The effects of positive tissue culture on post-biopsy fever and also on total infection rate were investigated. So, the effect of the host factor was tried to be clarified.

RESULTS: A total of 78 patients (31.2%) had growth in tissue culture. Infectious complications developed in 40 patients (16%) growth in tissue culture showed a statistically significant effect on the development of fever and total infectious complications after biopsy. However, only 13 (16,6%) of the patients who had tissue culture had a fever.

CONCLUSION: A significant relationship was found between growth in tissue culture and development of fever and total infectious complications following biopsy. However, the fact that the majority of the patients with positive tissue culture had no fever whereas some of the patients with negative tissue culture had fever may suggest that there might be some additional effects of host-related factors.

Keywords: Tissue culture, prostate biopsy, fever, host factor

INTRODUCTION

Prostate cancer is one of the most common types of cancer in men (1). Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy (TRUSPB) is accepted as the standard procedure in diagnosing prostate cancer (2). Infection is one of the most

serious complications after TRUSPB (3). Colonic bacteria transported into the prostate tissue during biopsy pose a risk for infection (3). Rectal swab culture was found correlated with infection in many studies (4-6). However,

not all the patients undergoing prostate biopsy develop infection, and this may suggest host-related factor.

MATERIALS & METHODS

Two hundred fifty patients who underwent TRUSPB between March 2016 and March 2018 were included in the study. This study was approved by the Local Ethics Committee. High levels of serum prostate specific antigen (PSA) and abnormal findings of rectal examination were indications for TRUSPB. Demographic data of the patients were recorded.

Tissue culture was taken during TRUSPB and urine culture was taken on the 3rd day after biopsy. Fever and urinary symptoms detected within 72 hours after the procedure were recorded. Patients who had previous TRUSPB and administered antibiotherapy within the previous month were excluded from the study.

After the tissue sample was obtained, first the contamination around the biopsy specimen was cleaned by saline by immersion method. Tissue and urine specimens were then transported appropriately to the laboratory and inoculated onto McConkey agar. As a prophylactic antibiotherapy, Ciprofloxacin 500 mg 2x1 was given for 1 day before and after the biopsy to all patients. All patients received rectal enema 4 hours before biopsy. The rectal area was cleaned with povidone-iodine. All patients were performed 12 quadrant prostate biopsy using an 18-gauge automatic biopsy needle.

IBM SPSS v20 program (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL) was used for statistical analysis. Differences between groups were assessed by Chi-square test for categorical variables. $p < 0,05$ was accepted statistically significant.

RESULTS

Bacterial growth was determined in tissue cultures in 78 of 250 patients (31.2%), namely Escherichia coli was found in 65 (83.4%) patients, Klebsiella pneumonia in 10 (12.8%) and Enterobacter spp. in 3 (3.8%) patients. As for positive urine cultures, Escherichia coli was found in 32 (80%) and Klebsiella pneumonia in 8 (20%) patients. There was a statistically significant correlation between the two groups ($p < 0.05$). The mean age of the patients was 63 ± 7.5 years. The mean value for PSA was 13.1 ± 18.5 ng/dL. The mean

value for prostate volume was 37.8 ± 18.4 mL. After biopsy, fever was detected in 18 patients (7.2%). Significant bacterial growth in urine culture was determined in 40 patients (16%). Growth in tissue culture was determined in 13 of 78 (78%) of the 18 patients having fever. Out of the 40 patients with positive urine culture, 24 (60%) had positive tissue culture (Table-1).

Table 1. Demographic and culture results of the patients with prostate biopsy

Age	63.3±7.5
PSA (ng/dl)	13.1±18.5
Tissue culture (+)	78 (31.2%)
Fever (+)	18 (7.2%)
Urine culture (+)	40 (16%)

Fever and positive urine culture was determined to be statistically significantly higher in patients with positive tissue culture (Table-2). However, only 13 (16.6%) of the patients with positive tissue culture had fever. The urine culture was positive in 24 (30.7%) of those with positive tissue culture (Table-3). Out of 13 patients who had both fever and positive tissue culture, urine culture was positive in 5 whereas negative in 8 patients. After empirical treatment, antibiotherapy was administered according to the tissue culture results in these patients.

Table 2. Correlation between tissue culture and fever and urine culture

	Tissue culture (+)	Tissue culture (-)	p Value
Fever (+) (%)	13 (78%)	5 (22%)	<0,05
Positive urine culture (+) (%)	24 (60%)	16 (40%)	<0,05

Table 3. Correlation between tissue culture and fever and urine culture

	Fever (+)	Fever (-)	Urine culture (+)	Urine culture (-)
Tissue culture (+)	13 (16.6%)	65 (83.4%)	24 (30.7%)	54 (69.3%)

DISCUSSION

Infection following TRUSPB is a significant cause of mortality and morbidity. Antibiotic prophylaxis before biopsy significantly reduced mortality and morbidity rates (7). Resistant bacteria in the colonic flora may pose a risk for infection after biopsy (8, 9). The possible mechanism here is thought to be inoculation of colonic bacteria directly into the prostate tissue through biopsy needle.

This study was based on the hypothesis that besides colonic contamination, bacteria residing in the prostate gland can cause fever after biopsy. For this reason, after the rectal area was cleaned with povidone iodine before biopsy, the first tissue sample of prostate was washed with physiological saline method, and then inoculated onto the medium.

Abughosh et al. (10) determined a 42% decrease in the risk of post-biopsy infectious-related complications by rectal cleaning with povidone iodine, which was not a statistically significant decrease in multivariate analysis. Dai et al. (11) compared the group receiving selective antibiotherapy according to rectal swab culture before biopsy with the group receiving empirical antibiotics in terms of post-biopsy infections. There was no significant difference between the two groups. However, there are studies reporting decreased risk of infectious complications following biopsy when targeted prophylaxis was given in accordance with rectal swab cultures (5,12-14).

In our study, patients with post-biopsy fever were found to have statistically significantly higher bacterial growth in their tissue cultures. However, urine culture was positive in 5 and negative in 8 of the 13 patients with both fever and positive prostate tissue culture results. These patients were given antibiotherapy according to their tissue culture results, after empirical treatment. This result indicates that, besides the colonic flora, bacteria present in the prostate tissue also had an effect on developing post-biopsy fever.

To the best of our knowledge, our study is the first study in the literature indicating the importance of host factor. Several methods were used so far to minimize post-biopsy fever, including cleaning rectal area with povidone iodine, washing biopsy needle with povidone iodine, and administering targeted prophylaxis based on rectal swab culture (6,10,15). In these studies, success was achieved to a certain extent in terms of infectious complications. However, as a host factor, the effect of residing bacteria in the prostate was always overlooked.

We attribute this to the difficulty of detecting the bacteria in the prostate gland. In this study, we tried to demonstrate the effect of host factor on developing fever after prostate biopsy. It is clear that tissue culture taken during biopsy will not contribute to preventing post-biopsy fever but will

guide antibiotherapy to be given after fever occurs. Nevertheless, we think that researchers should also consider the effect of residing bacteria in the prostate gland as the significant host factor in the prospective studies on prostate biopsy.

There are some limitations of this study. First of all, bacterial growth in tissue culture is difficult due to the risk of contamination from environmental tissues and its reliability may be questionable. Secondly, if rectal swab cultures and tissue cultures would be taken simultaneously in our study, and their culture results were compared, then we could have more information to rule out contamination factor.

CONCLUSION

There was a significant correlation between bacterial growth on tissue culture and post-biopsy fever as well as total infectious complications. This may suggest that residing bacteria in the prostate gland may be responsible for developing infectious complications after biopsy. However, the fact that some patients with positive tissue culture did not develop post-biopsy fever whereas some others with negative tissue culture did, may suggest host-related additional factors

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.550138>

REFERENCES

1. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011; 186:1830-1834.
2. Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol*. 2008; 179:1379-1390.
3. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011; vol. 5.
4. Liss MA, Nakamura KK, Meuleners R, Kolla SB, Dash A, Peterson EM. Screening Rectal Culture to Identify Fluoroquinolone-resistant Organisms Before Transrectal Prostate Biopsy: Do the Culture Results Between Office Visit and Biopsy Correlate? *Urology*. 2013; 82(1): 67-71.

5. Chung HS, Hwang EC, Yu HS, et al. Prevalence of fluoroquinolone Resistant rectal flora in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: A prospective multicenter study. *Int J Urol*. 2018;25(3):278-283.
6. Summers SJ, Patel DP, Hamilton BD, et al. An antimicrobial prophylaxis protocol using rectal swab cultures for transrectal prostate biopsy. *World J Urol* 2015; 33:2001–7.
7. Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, Berglund R, Gordon S, Jones JS. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of postprostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. *Urology*. 2011; 77:1035–1041.
8. Madden T, Doble A, Aliyu SH, Neal DE. Infective complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy following a new protocol for antibiotic prophylaxis aimed at reducing hospital-acquired infections. *BJU Int*. 2011; 108:1597–602.
9. Turk H, Un S, Sener GA, Yoldas M, Akdeniz F, Arslan E. Prostate Biopsy to Diagnose Acute Bacterial Prostatitis: Current Microbiological Spectrum, Sensitivity to Antibiotics, and Clinical Findings in Turkey. *EJMO* 2018; 2(2):91-6.
10. Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of Urology*, 2013;189:1326–31.
11. Dai J, Leone A, Mermel L, et al. Rectal swab culture-directed antimicrobial prophylaxis for prostate biopsy and risk of postprocedure infection: a cohort study. *Urology* 2015; 85(1):8–14.
12. Hamarat MB, Tarhan F, Horuz R, et al. Infective complications in patients after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy and the role of ciprofloxacin resistant *Escherichia coli* colonization in rectal flora. *Turk J Urol* 2017; 43(2): 210-5.
13. Liss MA, Taylor SA, Batura D et al. Fluoroquinolone resistant rectal colonization predicts risk of infectious complications after transrectal prostate biopsy. *J. Urol*. 2014; 192: 1673–8.
14. Boeri L, Fontana M, Gallioli A et al. Rectal culture-guided targeted antimicrobial prophylaxis reduces the incidence of post-operative infectious complications in men at high risk for infections submitted to transrectal ultrasound prostate biopsy – results of a cross-sectional study. *PLoS One* 2017; 12.
15. Benli E, Cirakoglu A, Ogreden E, et al. Does Leaving the Biopsy Needle in Povidone-Iodine Solution Reduce Infective Complications after Biopsy? *Advances in Urology*, 2016;5).

Diyabetik Hastalarda Preoperatif Sıvı Replasmanının İntraoperatif Hemodinamik Parametrelere Etkisi

The Effect of Preoperative Fluid Replacement on Intraoperative Hemodynamic Parameters in Diabetic Patients

Emel Yıldız¹, Vildan Taşpınar², Melek Demiroğlu³, Özlem Fındık Saçan⁴, Murat Koç⁵, Gülcan Kabasakal Erk², Nermin Göğüş²

1 Anestezi Kliniği, Dumlupınar Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya/Türkiye

2 Anestezi Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara/Türkiye

3 Anestezi Kliniği, Özel Atakent Hastanesi, Yalova/Türkiye

4 Anestezi Kliniği, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul/Türkiye

5 Anestezi Kliniği, Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Karabük/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Diyabetes Mellitus; tüm dünyada prevalansı artan major mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Anestezi sonrası gelişen hemodinamik yanıt diyabetik hastalarda ortadan kalkabilmektedir. Diyabetik hastanın anestezi yönetiminde hidrasyon önemlidir. Bu çalışmada genel anestezi alan diyabetik hastalarda kardiyovasküler ve otonom sorunları önlemek için preoperatif sıvı infüzyonunun peroperatif hemodinamik parametrelere etkisini değerlendirmeyi amaçladık

GEREÇ VE YÖNTEM: Diyabet tanısı almış 80 hasta, demografik ve preoperatif özellikleri, diyabete eşlik eden yandaş hastalıkları, operasyonun tipi ve hemodinamik takipleri açısından kaydedildi. Otonom nöropati varlığı preoperatif tespit edildi. Sempatik sistem, ortostatik hipotansiyon varlığı ile parasempatik sistem, derin inspiriyuma taşikardi yanıtı ile değerlendirildi. Hastalar rastgele, kontrol grubu (GrupK) ve salin grubu (GrupSF) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubuna preoperatif sıvı verilmedi. Salin grubuna preoperatif anestezi indüksiyonundan önce 10 dakika içinde, intravenöz(iv) 10 ml/kg %0.9 İzotonik sodyum klorür infüzyonu verildi. İndüksiyon ve entübasyon sonrası hastaların sistolik kan basıncı(SKB), diyastolik kan basıncı(DKB), ortalama kan basıncı(OKB) ve kalp atım hızı (KAH) değerleri karşılaştırıldı. Verilerin analizi SPSS paket programı ile yapıldı. Gruplar arasında ortalamalar yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı araştırıldı.

BULGULAR: Serum fizyolojik grubundaki hastaların %95'inde, kontrol grubundaki hastaların %67,5'inde otonom nöropati tespit edildi. Gruplar arası SKB, DKB, OKB ve KAH'daki operasyon süresince meydana gelen değişimlerde anlamlı fark gözlenmedi. SKB, DKB'da tüm zamanların ortalaması serum fizyolojik grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen anlamlı fark gözlenmedi.

SONUÇ: Sonuç olarak; diyabetik hastalarda kardiyak otonom nöropatinin basit yöntemlerle tespiti, perioperatif hemodinamik stabilite için gereklidir. Diyabetik hastalarda preoperatif sıvı verilmesinin SKB, DKB, OKB ve KAH da anlamlı değişiklik yapmadığını gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: diyabet, cerrahi, sıvı replasmanı, otonom nöropati, ortostatik hipotansiyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: Diabetes Mellitus; the world wide prevalence is among the major causes of mortality and morbidity. Hemodynamic response after anesthesia can be eliminated in diabetic patients. Hydration is important in anesthesia management of diabetic patients. In this study, we aimed to evaluate the effect of preoperative fluid infusion on peroperative hemodynamic parameters to prevent cardiovascular and autonomic problems in diabetic patients receiving general anesthesia.

MATERIALS & METHODS: 80 patients diagnosed with diabetes were recorded for demographic and preoperative characteristics, comorbid accompanying diabetes mellitus, type of operation and haemodynamic follow-up. Autonomic neuropathy was detected preoperatively. The sympathetic system was evaluated with the presence of orthostatic hypotension, parasympathetic system, deep inspiratory tachycardia response. Patients were randomly divided into two groups as control group (Group C) and saline group (Group S). No preoperative fluid was given to the control group. Intravenous (iv) 10 ml / kg 0.9% isotonic sodium chloride infusion was administered within 10 minutes before saline group preoperative anesthesia induction. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) values of patients were compared after induction and intubation. Analysis of the data was done with the SPSS package program. It was investigated whether there was a statistically significant difference between groups in terms of averages.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emel Yıldız, MD, Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Kliniği 100. Yıl mah. Beylikent Sit. B Blok D 1 Kütahya/ Merkez

E-Posta/E-Mail: dremelyldz@gmail.com || Tel: +90 0505 957 7041

Received/Geliş Tarihi: 27.03.2019 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 22.05.2019

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



RESULTS: Autonomic neuropathy was detected in 95% of saline group patients and 67.5% of control group patients. No significant difference was observed between the groups during the operation in SBP, DBP, MBP and HR. However, the mean of all time in DBP was higher in saline group compared to the control group but no significant difference was observed.

CONCLUSION: Conclusion: As a result; detection of diabetic autonomic neuropathy by simple methods is necessary for perioperative hemodynamic stability. We observed that preoperative fluid administration in diabetic patients did not change the meaning of SBP, DBP, MBP and HR.

Keywords: diabetes mellitus, surgery, fluid replacement, autonomic neuropathy, orthostatic hypotension

GİRİŞ

Diyabetik hastalar, Diyabetes Miletus'a(DM) sekonder gelişen cerrahi patolojiler ya da başka herhangi bir nedenle sık anestezi uygulamalarına gereksinim duyabilirler. Otonom sinir sistemi patolojisi bulunmayan hastalarda laringoskopi ve entübasyonun mekanik olarak supraglottik bölgeyi uyarmasıyla refleks yanıt olarak taşikardi ve hipertansiyon gelişir. Diyabete bağlı kardiyak otonom nöropati gelişmiş hastaların bu dönemde gelişen hemodinamik instabiliteyi tolere etmesi son derece zordur. Ayrıca stres hormonlarına karşı artmış bir duyarlılık vardır ve intraoperatif dönemde kontrol edilemeyen, ölümlü sonuçlanan hemodinamik değişiklikler gelişebilir (1).

Preoperatif dönemde diyabetin tipi, süresi, mevcut olan son-organ hasarı, komplikasyonlar ve tedavi stratejileri belirlenmesi mortalite ve morbidite oranının azalması yönünden önemlidir(2). Diyabetik otonom nöropati diyabetes mellitusun en sık karşılaşılan kronik mikrovasküler komplikasyonlarından. Sempatik sinir sistemi dolaşım sisteminin, parasempatik sinir sistemi de kalp fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar (3). Kardiyovasküler otonom nöropati; istirahat taşikardisi, postür al hipotansiyon, ortostatik bradikardi ve taşikardi, egzersiz intoleransı, azalmış hipoksiye respiratuvar yanıt, baroreseptör duyarlılık kaybı, intraoperatif ve perioperatif kardiyovasküler labilite, asemptomatik iskemi insidansında artış, miyokardiyal enfarktüs ve sonrası konjestif kalp yetmezliğine bağlı yaşam süresi azalması ile bağlantılıdır(4). Ortostatik hipotansiyonun varlığı bize sempatik sistem nöropatisini, kalp hızı değişikliği parasempatik sistem nöropatisini göstermesi yönünden değerli semptomlardır (Tablo 1 ve 2) (5).

Tablo 1. Kardiyovasküler Sistem Değerlendirmesinde Otonom Fonksiyon Testleri

Sempatik Fonksiyon Testleri	Ayağa kalkışta kan basıncı yanıtı (sistolik kan basıncında düşüş) El yumruğu sıkıldığında kan basıncı yanıtı (diyastolik kan basıncı artışı)
-----------------------------	---

Parasempatik Fonksiyon Testleri	Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı Derin nefes esnasında kalp hızı değişikliği Ayağa kalkıldığında ani kalp hızı tepkisi
---------------------------------	---

Tablo 2. Kardiyak Otonom Nöropatinin Değerlendirilmesi

Testler	Normal yanıt	Anormal yanıt
<i>Sempatik Sistem (Yatarken ve ayakta ölçülen sistolik kan basıncı değerleri)</i>	<i>Azalma <10mmHg</i>	<i>Azalma >30mmHg</i>
<i>Parasempatik Sistem (Derin inspirasyona verilen kalp hızı yanıtı)</i>	<i>Artış >15 vuru/dk</i>	<i>Artış >10vuru/dk</i>

Diyabetiklerde cerrahi mortalite non-diyabetiklere göre 5 kat yüksektir (6). Mortalite ve morbiditenin azaltılabilmesi için yakın hemodinamik monitörizasyon yapılarak anomaliler erken dönemde ve hızlı bir şekilde tedavi edilmeli, miyokardiyal oksijen sunum-tüketim dengesi korunmalıdır. Dolaşan efektif kan hacmi ve organ perfüzyonu korunmalı, oksijen taşınımı ve hücre solunumu optimize edilmelidir. Tüm cerrahi hastalarda ameliyat öncesi açlık, hipertonic bağırsak hazırlıkları, anestezi ajanlar ve pozitif basınçlı ventilasyon gibi birçok faktör dolaşan etkin kan hacminin azalmasına katkıda bulunur. Anestezi altındaki hastalarda sıklıkla fonksiyonel intravasküler volüm açığı vardır ve özellikle diyabetik hastalarda diyastolik hipotansiyon miyokardiyal iskeminin derinleşmesine neden olur (7). Diyabetik hastalarda peroperatif hemodinamik tablo daha fırtınalı seyredebileceğinden preoperatif intravasküler hacmin korunması önemlidir.

Bu çalışmada genel anestezi alan diyabetik hastalarda kardiyovasküler ve otonom sorunları önlemek için preoperatif sıvı infüzyonunun peroperatif hemodinamik parametrelere etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 2010 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 23.10.2010 tarih ve 34 sayılı İlaç Klinik Araştırmalar Etik Danışma Kurulu onayı ve hastalardan bilgilendirilmiş hasta onamları alınarak

prospektif ve randomize olarak planlandı. Genel anestezi ile elektif cerrahi uygulanan 18-70 yaş arası, ASA (American Society of Anesthesiologist) fiziki sınıflamasına göre II ve III olarak değerlendirilen, Tip 1 ve Tip 2 diyabet tanısı almış 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Mental düzey yetersizliği, bilinç kapalılığı, kooperasyon ve oryantasyon güçlüğü, alkol ya da madde bağımlılığı olan hastalar, konjestif kalp yetmezliği (EF<%50) olan, yakın zamanda (son 6 ay) miyokard infarktüsü geçiren, ileri derecede hepatik, renal veya pulmoner yetmezliği bulunan, gebe ve entübasyon güçlüğü beklenen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra kapalı zarf tekniği ile serum fizyolojik (Grup SF) ve kontrol grubu (Grup K) olarak rastgele iki gruba ayrıldı. Hastaların kardiyak otonom nöropatilerinin varlığı derin inspiyumdaki kalp hızı değişikliği ve postüral hipotansiyonla belirlendi. Hasta ayağa kalktığında sistolik kan basıncında (SKB) 30 mmHg, derin inspiyumda kalp atım hızında (KAH) 10 vuru/dk düşme kriteri olarak alındı (5). Hastaların açlık süresi ortalama 10 saat olarak kabul edilerek sıvı açığı hesabı yapıldı. Serum fizyolojik grubuna indüksiyon öncesi açlık+basal gereksinimin ½ si verildi. Hastaların idame sıvı gereksinimi 5-7ml/kg/saat hesabına göre belirlendi (7).

Grup SF(n:40): hastalara anestezi indüksiyonundan önce 10 dakika içinde iv 20 ml/kg serum fizyolojik (%0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu; Eczacıbaşı-Baxter) infüzyonu verildi.

Grup K (n:40): hastalara anestezi indüksiyonu öncesi herhangi bir sıvı infüzyonu uygulanmadı. İntraoperatif sıvı idamesi için her iki grupta 5ml/kg/saat serum fizyolojik infüzyonu uygulandı.

Anestezi indüksiyonu 5-7mg/kg tiyopental (Pentothal Sodium 0.5gr-I.E. ULUGAY) ve 0,1 mg/kg vekuronyum (Norcuron 10mg- MerckSharp& Dohme İlaçları Ltd. Şti.) ile yapıldı, anestezi idamesi %50 O₂, %50 N₂O ve %1-2 sevofluran 4 L/dk akım ile sağlandı. Hemodinamik ölçümler, bazal (BD), indüksiyon öncesi (İÖ) ve indüksiyon sonrası (İS-1) ve İS-3 dk, entübasyon sonrası (ES-1), ES-3, ES-5 ve ES-10dk değerleri kaydedildi. Bazal değere göre sistolik kan basıncı (SKB) veya ortalama arteriyel kan basıncının (OKB) %15-30 arasında düşüşü cerrahi anestezi düzeyi olarak kabul edildi. SKB ve OKB'nın %30 altına düşmesi durumunda hızlı intravenöz sıvı yüklemesi ve 5 -10 mg

efedrin bolus dozu uygulaması yapıldı. Bradikardi (Kalp atım hızının (KAH) 50 atım/dk'nın altı geliyorsa iv 0,01 mg/kg atropin uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar istatistiksel olarak değerlendirildi. Diyabetik hastalara verilen preoperatif sıvı infüzyonunun hemodinamik parametrelere olan olumlu etkisi değerlendirildi. Verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11,5 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılımadığı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma şeklinde veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak farkın olup olmadığı Student's t testi ve Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelendi. Hemodinamik ölçümlerin gruplar arasında ve gruplar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı değişim gösterip göstermediği tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Tekrarlı ölçümlü varyans analizi sonucunun önemli bulunduğu durumlarda Bonferroni Düzeltmeli Çoklu Karşılaştırma Testi yapılarak farka neden olan ölçüm zamanları tespit edildi. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik veriler açısından gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmedi(Tablo3). Serum fizyolojik grubunda 2 olgu hariç diğer olgularda kardiyak otonom nöropati saptandığı için istatistiksel olarak gruplar arası değerlendirilme yapılmadı. 80 olgunun kardiyak otonom nöropati açısından sempatik ve parasempatik sistem bulguları değerlendirildi. Serum fizyolojik grubunda 1 hastada sempatik sistem, 38 hastada parasempatik sistem nöropatisi tespit edilirken; kontrol grubunda 8 hastada sempatik sistem, 25 hastada parasempatik sistem nöropatisi bulunmaktaydı (Tablo 4). Çalışmaya dâhil edilen hastaların hiçbirinde bradikardi ve efedrin uygulaması gerektirecek hipotansiyon gelişmedi.

Tablo 3. Demografik Özellikler

	Grup SF(n=40)	Grup K(n=40)	P
Yaş (Yıl)	57.10±10.28	55.68±10.86	0.549
Cinsiyet			
Erkek	11(%27,5)	15(%37,5)	0.340

Kadın	29 (%72,5)	25 (%62,5)	
Ağırlık(kg)	78.33±12.54	79.72±11.77	0.608
Boy(cm)	164.80±7.01	163.10±8.76	0.341
ASA			
II	24 (%60)	28 (%70)	
III	16 (%40)	12 (%30)	0.269
Diyabet Tipi			
TİP 1	10 (%25)	5 (%12,59)	
TİP 2	30 (%75)	35 (%87,5)	0.152
Ek hastalığı olanlar	32 (%80)	25 (%62,5)	0.084
Operasyon tipleri			
İnguinal herni	17 (%42,5)	14 (%35)	
Umbilikal herni	6 (%15)	5 (%12,5)	
Açık	8 (%20)	10 (%25)	
kolesistektomi	9 (%22,5)	11 (%27,5)	0.327
Mastektomi			
Diyabet süresi(yıl)	5.83±6.57	5.70±5.74	0.512

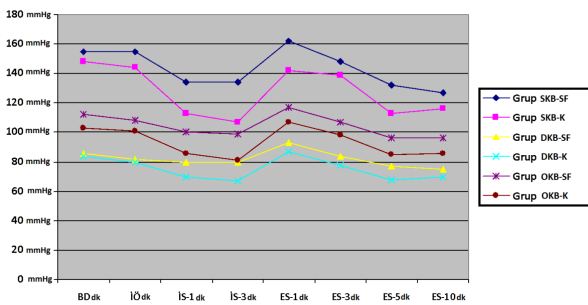
(Veriler; Ortalama ± Standart Sapma veya n, %)

Tablo 4. Kardiyak Otonom Nöropati Varlığı

Kardiyak otonom nöropati	Grup SF(n=39)	Grup K(n=33)	p
Sempatik sistem	1 (%2,5)	8 (%20)	0.013
Parasempatik sistem	38 (%95)	25 (%62,5)	<0.001

Gruplar arası SKB, diyastolik kan basıncı (DKB), OKB ve KAH'daki operasyon süresince meydana gelen değişimlerde anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Şekil 1). SKB, DKB'de tüm zamanların ortalaması serum fizyolojik grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen anlamlı fark gözlenmedi.

Şekil 1. Grup SF ve Grup K'daki SKB, DKB, OKB değerleri



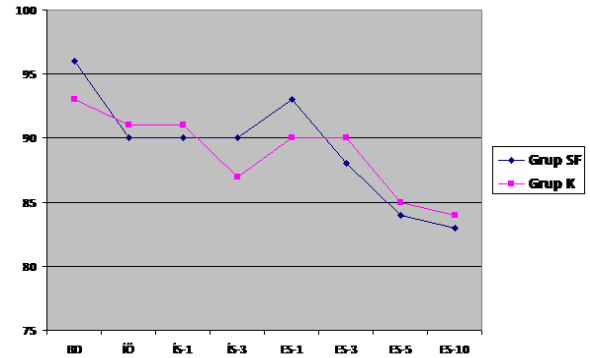
Grup K'da grup içi değişim incelendiğinde; SKB ve OKB değerlerinde BD'ye göre İS_1, İS_3, ES_5 ve ES_10 değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0.001$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.002$).

DKB'de grup içi değerlendirmede serum fizyolojik grubunda BD ile kıyaslandığında; ES 10. dakikada DKB' da anlamlı azalma görüldü ($p=0.001$). Kontrol grubunda da BD ile kıyaslandığında; İS 1. ve 3. Dakikada, ES 5. ve 10. dakikada

anlamlı azalma görüldü ($p=0.001$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.009$).

Gruplar arasında KAH'daki zamana göre meydana gelen değişimler açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,316$). Grup içi değerlendirmede serum fizyolojik grubunda BD ile kıyaslandığında; ES 5. ve 10. dakikada KAH'larında anlamlı azalma görüldü ($p=0.009$, $p=0.020$). Kontrol grubunda BD ile kıyaslandığında; ES 5. ve 10. dakikada KAH'de anlamlı azalma görüldü ($p=0.009$, $p= 0.020$) (Şekil 2).

Şekil 2. Kalp Atım Hızı Değerleri



TARTIŞMA

Çalışmamızda diyabet tanılı hastalarda preoperatif sıvı infüzyonunun anestezi indüksiyonu sonrası hemodinami üzerine etkisini araştırdık. Hemodinamik instabileden sorumlu tuttuğumuz kardiyak otonom nöropatisi olan hastaların oranını preoperatif %81,3 üzerinde tespit ettik (serum fizyolojik grubu: %95, kontrol grubu: %67,5). Her iki grupta da gruplar arasında SKB ve DKB tüm zamanların ortalamasında serum fizyolojik grubu kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen SKB, DKB, OKB ve KAH arasında anlamlı fark gözlenmedi. Grup içi değerlendirmede SKB, OKB ve KAH değişiklikleri her iki grup içinde anlamlıydı. Grup içi değerlendirmede kontrol grubu DKB düşüklüğü BD'ye göre 1., 3., 5.ve 10. dakikada görülürken, serum fizyolojik grubunda 10. dakikada anlamlıydı.

Kardiyak otonom nöropati preoperatif dönemde basit testlerle tespit edilebilir. Bu testler, non-invaziv, güvenli, yatak başında kolay uygulanabilir testlerdir. Kardiyak otonom nöropati tespiti için invaziv testlere gerek yoktur (8). de Moura-Tonello SC ve ark.(9) bir çalışmada diyabetik hastalar ve diyabetik olmayan hastaları, postür değişikliği sonrasında, kalp hızı değişkenliği ve sistolik kan basıncı yanıtını karşılaştırmışlar ve diyabetik grupta kardiyak baroreseptör kontrolünün bozulduğunu ortaya

koymuşlardır. Biz de diyabetik hastalarda preoperatif kardiyak otonom nöropatiyi noninvaziv testlerle değerlendirdik. Serum fizyolojik grubundaki hastaların bir tanesinde sempatik sistem, 38 tanesinde parasempatik sistem, kontrol grubundaki hastaların 8 tanesinde sempatik sistem, 25 tanesinde parasempatik sistem anormalliği saptadık. Literatüre göre diyabetik hastalarda parasempatik sistem sempatik sisteme göre öncelikli olarak etkilenmekte olup (4) bizim hastalarımızın çoğunda da etkilenen parasempatik sistemdir.

Preoperatif dönemde istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı ve kalp hızı değişkenliğinin kaybolması, ortostatik hipotansiyonun, uzamış QT intervalinin ve sessiz iskeminin olması kardiyak otonom nöropati lehine olan bulgulardır (10). Diyabetik hastalardaki bu işaretler ve semptomlar anestezi altında gelişebilecek komplikasyonlar için önemli bir risk nedenidirler. Diyabetik hastalarda anestezi ajan ve yöntemlere bağlı gelişebilecek hemodinamik değişikliklerin kompozasyona yönelik otonom cevap bozulmuştur (11). Ortostatik hipotansiyon yatar durumdayken ayağa kalkınca sistolik kan basıncında 20mmHg, diyastolik kan basıncında 10mmHg üzerinde düşme olarak tarif edilmiştir. Ayağa kalkmakla 500-800ml kan alt ekstremitede göllenir ve bu durum venöz dönüşün azalmasına yol açarak kan basıncının düşmesine neden olabilir. Normalde yatar durumdan ayağa kalkınca baroreseptörler aracılığı ile sempatik uyarı oluşur ve kan basıncı yükselir. Ancak kardiyak otonom nöropati hastaların sempatik liflerinde gelişen hasar kan basıncının yükselmesini engeller. Bu hastalarda diüretik, beta blokerler gibi antihipertansif veya tirisiklik antidepressanlar gibi santral etkili ilaçlar ortostatik hipotansiyonu artırabilir. Bunun yanında diyabet tedavisi için insülin kullanılan hastalarda, insülin nitrik oksit uyarımıyla hipotansiyona neden olabilir (12). Hastalarımızda da hipotansiyona neden olabilecek insülin kullanım öyküsü mevcuttur. İnsülin kullanımı ve kardiyak otonom nöropati varlığı anestezi ajanlara bağlı gelişen hipotansif etkinin artmasında önemli bir neden olabilir.

Anestezi indüksiyonu sonrası gelişen hipotansiyon birçok anestezi ilacın (intravenöz indüksiyon ajanları ve volatil anestetikler) dolaşım hacminde azalmaya neden olan vazodilatasyona, atım hacminde azalma ile sonuçlanan miyokardiyal, sempatik sistem aktivitesindeki inhibisyona ve

baroreseptörlerin kontrol kaybına bağlanmaktadır (3). Vohra ve ark. (13) diyabetik ve nondiyabetik hastalarda anestezi indüksiyonu ve entübasyonun kardiyovasküler sisteme etkilerini araştırmışlardır. İndüksiyon sırasında her iki grupta da ortalama kan basınçları eşit oranda düşmüş, kalp hızı değişimleri arasında fark bulunmamış, entübasyon sonrasında ise diyabetik hastalarda kan basıncı ve kalp hızı daha abartılı yükselmiştir. Van Cauwenberge I ve ark otonom nöropatiye bağlı kardiyorespiratuvar riskin arttığını ve genel anestezi alacak diyabetik hastalarda otonom nöropati tespitinin önemini vurgulamışlardır. (14) Diyabetik hastalarda en önemli sorun kardiyak otonom nöropatiye bağlı sessiz iskemi olup mortalite ve morbiditeyi 2-3 kat artırmaktadır (14,15) Çalışmamızda hastalarımızın hiçbirinde preoperatif aritmi ve ani kardiyak arrest gelişmemiştir.

Khan ve ark. (16) diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda indüksiyona ve entübasyona kardiyovasküler refleks yanıtı karşılaştırmışlardır. İki grup arasında SKB, DKB ve OKB arasında değişiklik saptanmamış, kalp hızı cevabı diyabetik grupta anlamlı düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda her iki grupta da kalp atım hızı cevabı benzerdir ve tüm hastalarda düşme göstermiştir. Diyabetik hastalara preoperatif sıvı verilmesi kalp atım hızı cevabında değişiklik yaratmamıştır.

Diyabetik hastalarda otonom nöropatiye bağlı kan basıncı ve kalp hızı regülasyonu sağlanamamaktadır. Hipotansiyon son organ kan akımını azaltır. Hipotansiyonun derecesi ve süresi hastanın klinik durumuna, damar yatağının otoregülasyon yeteneğine bağlıdır. Volüm yüklemesinin amacı atım volümünü ve kardiyak outputu artırmaktır. Yapılan çalışmalarda, sıvı verilmesinin kardiyak önyükü optimize etmek ve hemodinamik stabilitenin sağlanması için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (17, 18). Ayrıca diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyonun diyabetik olmayanlara göre daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Diyastolik disfonksiyonun neden olabileceği kardiyak output düşüşünü önlemek için önyükü artırmak gerekmektedir (19, 20). Biz de preoperatif sıvı infüzyonu ile preoperatif dönemde hemodinaminin daha stabil olacağı düşünerek çalışmamızı kurguladık ve diyabetik hastalarda preoperatif sıvı infüzyonu yapılan hastalarda indüksiyon ve entübasyon sonrası sistolik fonksiyona oranla diyastolik fonksiyonun

düzelmesini gözlemledik. Gruplar arasında SKB, DKB, OKB ve KAH değerlerinde anlamlı bir fark tespit etmedik.

Anestezi uygulanan hastalarda anestezi ilaçlarının depresan etkilerine karşın organizmanın kompanzasyonu bozulur ve bradikardi, hipotansiyon, ani kalp yetersizliği, apneye neden olabilir. Bu semptomlar sağlıklı cerrahi hastalarda otonom sinir sisteminin devreye girmesiyle hızla düzeltilir. Diyabete bağlı kardiyak otonom nöropatisi olan hastalarda ise hipotansiyon daha sık görülür ve kompanzasyon mekanizmalarının yetersizliği nedeniyle morbidite ve mortalite daha yüksektir. Tüm bu veriler dikkate alındığında kardiyak otonom nöropatili diyabetik hastaların anestezi indüksiyon ve idamesi sırasında oluşabilecek hipotansif epizotların indüksiyon öncesi sıvı defisitinin iyi hesaplanması ve tamamlanması ile bir miktar önlenileceği belirtilmiştir (21).

Çalışmamızın ana kısıtlılığı gruplar arasında kardiyak otonomik nöropatili hasta sayısının eşit olmamasıydı. Prospektif randomize planladığımız çalışmamızda bunu ayarlamak mümkün değildi. Eğer ayarlamaya çalışsaydık bias olurdu. Peroperatif invaziv sıvı durumunun monitörize edilememesi ve postoperatif uyanma odasında hemodinamik verilere bakılmaması da diğer kısıtlıklarımızdır.

SONUÇ

Diyabetik hastalar diyabetik olmayan hasta gruplarına göre hemodinamik olarak daha instabildir. Anestezi altında bu risk daha yüksek olup yeterli değerlendirilmeyen, hazırlık yapılmayan diyabetik hastalarda kalp hızı instabilitesinden ani kardiyak ölüme kadar giden komplikasyonlar sık görülür. Bu nedenle preoperatif dönemde özellikle kardiyak otonom nöropatiyi değerlendirilmelidir. Çalışmamızda hemodinamik instabiliteden sorumlu tuttuğumuz kardiyak otonom nöropatiyi preoperatif %81,3 üzerinde hastada tespit ettik. Preoperatif sıvı verdiğimiz hasta grubunda SKB, DKB, OKB ve KAH'de anlamlı değişiklik olmadığını gözlemledik.

Kardiyak otonom nöropati tanısı basit, non invaziv yöntemlerle konabilir ve preoperatif dönemde verilen serum fizyolojikle özellikle diyastolik kan basıncı anestezi sırasında daha stabil tutulabilir. Diyabetik hastalarda anestezi altında yaşanan komplikasyonları azaltmak amacıyla anestezi uzmanları preoperatif tanı ve tedavi yöntemlerini iyi

bilmeli ve gerekli önlemleri almalıdır. Hemodinamik sorunları önlemek için medikasyonlar ve seçilecek anestezi ajanları yönünden daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmakta olup sıvı replasmanı hızlı bir çözüm olarak akıldaki tutulmalıdır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.545292>

KAYNAKLAR

1. Khan AA, Khan FA. Haemodynamic response to induction , laryngoscopy and tracheal intubation in diabetic and non-diabetic patients. J Pak Med Assoc. 2009 Jan; 59(1): 27. 30.
2. Quak EK, Patil V, Patil A. Perioperative management of diabetic patients: new controversies. Br J Anaesth. 2015 Oct;115(4):639. 40.
3. Dimitropoulos G, Tahrani A. A, Stevens M. J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World J Diabetes 2014 Feb 15; 5(1): 17. 39.
4. Vinik A.J, Erbas T, Casellini C. M; Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. J Diabetes Investig. 2013 Jan;4(1):4. 18.
5. Karayannis G, Giamouzis G, Cokkinos DV, Skoularigis J, Triposkiadis F. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012 Jun;10(6):747. 765.
6. Kahn CR, Weir GC. Joslin's Diabetes mellitus ,Newyork,Lea&Febiger 1994:955. 961
7. Mark P, Yeager Brian C. Perioperative fluid management: Current Consensus and Controversies. Seminars in Dialysis 2006; 19(6):472. 479.
8. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact,assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27: 639–653.
9. de Moura-Tonello SC, Porta A, Marchi A et al. Cardiovascular Variability Analysis and Baroreflex Estimation in Patients with Type 2 Diabetes in Absence of Any Manifest Neuropathy. PLoS One. 2016 Mar 17;11(3).
10. Cheisson G, Jacqueminet S, Cosson E, et al. Perioperative management of adult diabetic patients. Preoperative period. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018 Jun;37 Suppl 1:59. 519.
11. Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. AANA J.2011 Dec; 79(6): 473. 479.
12. Şahin M. Diyabetik Otonom Nöropati; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kahramanmaraş; KSU Tıp

Fak Der 2015;10(2):52. 57

13. Vohra A, Kumar S, Charlton AJ, Olukoga AO, Boulton AJ, McLeod D. Effect of diabetes mellitus on the cardiovascular responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1993; 71:258. 261.
14. Van Cauwenberge I, Philips JC, Scheen AJ. Anaesthetic risk related to cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *2008; 63(7. 8):488. 493.*
15. Gu W, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Modifying cardiovascular risks in diabetes mellitus. *Anesthesiology* 2003; 98:774-779.
16. Asif Ali K, Fauzia Anis K. Hemodynamic response to induction. Laryngoscopy and tracheal intubation in diabetic and non-diabetic patients. *J Pak Med. Assoc* 2009; 59:27. 29.
17. Mac K. Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2006; 93(12):1469. 1474.
18. Gann TJ, Soppitt A, Maroof M. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:820. 826.
19. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patient with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93:870. 875.
20. Mishra TK, Rath PK, Mohanty NK, Mishra SK. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction and their relationship with microvascular complications in normotensive, asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Heart J.* 2008; 60(6):548. 553.
21. V. Hancı. Diyabetik otonom nöropati ve anestezi. *Göztepe Tıp Dergisi* 2007;22(4):161. 164..

Can We Predict Complications in Percutaneous Nephrolithotomy?

Perkütan Nefrolitotomide Komplikasyonları Öngörebilir miyiz?

Erkan Arslan¹ , Hakan Türk² 

1 Department of Urology, Harran University Medical School, Şanlıurfa/Turkey

2 Department of Urology, Uşak University Training & Research Hospital, Uşak/Turkey

ÖZET

AMAÇ: Perkütan nefrolitotomi (PNL) operasyonunun başarı oranının yüksek olması yanında işlem sırasında veya sonrasında bazen ciddi boyutlarda komplikasyonlar görülebilmektedir. Çalışmamızda PNL operasyonlarında başarıyı ve gelişebilecek komplikasyonları öngörebilmeyi sağlayacak faktörleri bulmayı amaçladık

GEREÇ & YÖNTEM: Kliniğimizde 481 renal üniteye uygulanan PNL operasyonları, toplam renal ünite temel alınıp olgular komplikasyon görülen ve komplikasyon görülmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Kan transfüzyonu gerektiren klinik durum, ateş, üreter taşı, kolon, plevra yaralanması ve arteriyovenöz fistül gibi komplikasyonlar karşılaştırıldı.

BULGULAR: Araştırmada post operatif komplikasyon görülen grubun yaş ortalaması, komplikasyon görülmeyen grubunkine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bununla birlikte pelvise yerleşen taşlarda komplikasyon görülme sıklığı kaliks ve kaliks+pelvise yerleşenlerine göre anlamlı düzeyde daha düşükken, kaliks+pelvise yerleşen taşlarda komplikasyon görülme sıklığı diğer gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

SONUÇ: Çalışmamızda PNL operasyonlarında yaşın ve taşın yerleşim yerinin komplikasyonları ön görebileceği gösterilmiştir. Yaşlı hastalarda ve kompleks taşlarda komplikasyonlar açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: perkütan nefrolitotomi, komplikasyon, böbrek taşı, üriner sistem

ABSTRACT

OBJECTIVE: Percutaneous nephrolithotomy (PNL) has a high success rate, but on the other hand, serious perioperative and postoperative complications can be seen occasionally. In our study, we intended to identify the factors that might help us to predict the success of PNL and the complications that may develop.

MATERIALS & METHODS: PNL operations performed in 481 renal units in our clinic were divided into two groups as the cases with and without complications. Complications such as clinical conditions requiring blood transfusion, fever, ureteral stones, colonic injury, pleural injury and arteriovenous fistulas were compared.

RESULTS: Mean age was significantly higher in the group with postoperative complications in comparison to the group without complication. However, the incidence of complications was significantly lower in cases with pelvic stones in comparison to those with calyx and calyx+pelvic stones, while the cases with calyx+pelvic stones had a significantly higher rate of complications with respect to the other groups.

CONCLUSION: It is demonstrated in our study that patient's age and stone localization can predict complications in PNL. More attention needs to be paid to avoid complications in elderly patients and in complex stones.

Key Words: percutaneous nephrolithotomy, complication, renal stone, urinary system

INTRODUCTION

Urinary stone disease (USD) is an important and common healthcare problem with a high recurrence rate. Its prevalence varies by age, gender, race, and geographical location, and the rate of incurrance of USD throughout one's lifetime is estimated to be 1-15% (1).

As of today, PNL is the primary treatment choice for large or multiple renal stones unaccompanied by severe renal

anomaly as well as selected lower calyx stones (2). With the increased use of PNL and other non-invasive techniques in the treatment of USD, currently open surgery is practiced in less than 1% of the patients (2). Patient's age, body mass index, concomitant comorbidity, history of ipsilateral stone surgery or ESWL treatment, kidney's anatomical malformations or solitary conditions, stones' size, location and chemical composition, operative time, surgical

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Erkan Arslan, MD, Harran University Medical School, Department of Urology, Şanlıurfa/Turkey

E-Posta/E-Mail: arslan.20.erkana@gmail.com || Tel-Phone:

Received/Geliş Tarihi: 26.02.2019 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 20.05.2019

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



technique and experience are among the factors affecting success (3-5). Percutaneous nephrolithotomy (PNL) has a high success rate, but occasionally, serious perioperative and postoperative complications can be seen. In our study, we intended to identify the factors that might help us to predict the success of PCNL and the complications that may develop.

MATERIALS & METHODS

PNL operations performed in 481 renal units in our clinic between January 2015 and October 2018 were divided into two groups as the cases with complications (Group I) and the cases without complications (Group II). In the study, complications such as presence of a clinical condition requiring blood transfusion, fever, ureteral stones, colonic injury, pleural injury and arteriovenous fistulas were compared.

Complete blood count, serum creatinine, sodium, potassium, liver function tests, complete urinalysis, urine culture and antibiogram, coagulation tests were performed before the operation. Complete blood count was repeated in patients with hemorrhage and serum creatinine in patients with low urine output, postoperatively.

Antiaggregant or anticoagulant treatments were stopped at least seven days before the operation. All patients were evaluated by computed tomography (CT) preoperatively. In addition, those patients considered to have anomalies such as horseshoe kidneys, calyceal diverticula or renal ectopia were evaluated with CT urography.

The patients were inserted a 6F open-ended ureteric catheter using a 22F cystoscope in the lithotomy position, and correct placement of the catheter was checked by fluoroscopy. The ureteric catheter was fixed to the 16F Foley urethral catheter with silk. The collecting system was visualized retrograde, by applying the contrast medium diluted 1:1 with saline solution.

Percutaneous puncture was achieved with an 18G needle, then a guidewire was placed to collecting system, preferentially to ureter and renal parenchymal dilatation was performed up to 30F. Triangulation technique was used for needle entry. Amplatz dilators are preferred in our clinic. Based on postoperative blood count control, blood transfusion was given to appropriate patients. During the operation, the ureter catheter was removed as soon as

possible and instead a guidewire was sent through the catheter. When the operation was completed, a re-entry malecot catheter was inserted to place at renal pelvis. In general, urinary catheter and nephrostomy were removed at postoperative day one in all patients.

SPSS 21.0 (SPSS, Chicago) package program was used to analyse the data//for data analysis. Central tendency and dispersion measures such as number, percentage, mean, standard deviation were used for establishing descriptive statistics, while Pearson's chi-square test was used for determining the differences between categorical variables. Compatibility of numerical variables to normal distribution was tested with Shapiro-Wilk normality test and the difference between normal compatible independent variables was determined with Student's t test. P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Comparison of the occurrence of postoperative complications in regard to some demographic and clinical characteristics is shown in Table 1. Accordingly, a statistically significant difference was determined between patient age and stone location and occurrence of complications ($p < 0.05$). The mean age of the group with postoperative complications was significantly higher in comparison to the group without complications ($p = 0.02$). However, the incidence of complications was significantly lower in cases with pelvic stones in comparison to those with calyx and calyx+pelvic stones, while the cases with calyx+pelvic stones had a significantly higher rate of complications with respect to the other groups ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the presence of complications and the parameters such as gender, BMI, stone site, stone size, access number, SSD and operation time ($p > 0.05$).

Table 1. Comparison of postoperative complications with respect to some demographic and clinical characteristics in patients

VARIABLES	COMPLICATION		
	Gw/oc**	GwC**	p*
	Mean±SD	Mean±SD	
Age (years)	46±14	52±15	0.02
Gender			
Male n (%)	264 (84.1)	50 (15.9)	0.42 ^P
Female n (%)	145 (86.8)	22 (13.2)	
BMI	27.8±4.9	27.7±5.7	0.86

Stone Site			
Right n (%)	201 (84.8)	36 (15.2)	0.84 ^P
Left n (%)	206 (85.5)	35 (14.5)	
Stone Location			
Calyx n (%)	61 (85.9)	10 (14.1)	0.01 ^P
Pelvis n (%)	109 (93.2)	8 (6.8)	
Pelvis+Calyx n (%)	236 (81.4)	54 (18.6)	
Stone Size (mm²)	836±397	770±305	0.11
Access Number			
Single n (%)	321 (85.6)	54 (14.4)	0.51 ^P
Multiple n (%)	88 (83)	18 (17)	
SSD	95±23	90±24	0.12
Operative Time (min)	89±180	107±56	0.44

* Student's t test, p Pearson's Chi-square test | BMI: Body Mass Index, SSD: Skin-to-stone distance, %: Percentage

**Gw/oC: group without complications; GwC: group with complications

Table 2. Complications of Percutaneous Nephrolithotomy

Number of Complications (n=72)	
Prolonged tract leakage	9
Fever	12
Urinary tract infection	15
Pleural effusion	2
Regional cellulitis	4
Sepsis	2
Required blood transfusion	12
Pain	16

As shown in Table 2, no patient included in the study was lost due to complications throughout the study. The majority of the complications were pain, bleeding, urinary leakage after removal of the nephrostomy tube, and postoperative fever. Pleural effusion as a major complication was seen in two patients; they were treated conservatively. Postoperative major infections, such as pyelonephritis or sepsis, developed in two patients. A regional cellulitis developed on the needle access area in four patients and second-generation cephalosporin was administered. Septic shock, damage of neighboring organs, and bowel perforation were not seen in any of our patients.

DISCUSSION

PNL is a minimally invasive method in the treatment of USD and it has replaced the open stone surgery today. It provides advantages such as short hospital stays, low treatment cost and less labor loss. Nonetheless, various complications can occur in PNL, as it is the case in any other surgical procedure (6,7).

The need for additional treatment statistically significantly increases as the stone size and the access number increase. The need for additional treatment is also high in complex stones. The number of access and stone size are independent factors affecting the need for additional treatment (8,9). Kukreja et al. (10) showed that stone size did not significantly affect the amount of blood loss but increased transfusion rate. The complications observed in our study were not related to stone size and access number. Although similar results are found in the literature, stone size and access number generally affect the complication rates (10,11). However, stone size and access number did not affect the complication rate in our study, which may be attributed to rather small number of patients.

Relatively lower success rates and higher complication rates can be achieved with PNL in the treatment of coralliform and complex stones in comparison to simple stones. Complication rates increase as the distribution of stones in the kidney increase (7,10). More than one working channel is generally needed to clean these stones. Bleeding rates are shown to increase in case of multiple working channels (12,13). In their study published in 2013, Zeng et al. (14) compared the patients with simple stones and those with complex stones in terms of postoperative stone-free status and complications. They reported the rate of general complications as 17.9% in simple stone group and 19% in complex stone group. There are also studies reporting the contrary results (4). In our study, the complication rates increased as the distribution of stones in the kidney increased.

PNL is indicated as an effective and reliable treatment modality in all age groups (4,15,16). However, accompanying diseases, drugs used, weakening immune system and malnutrition as a result of increasing age were shown to increase postoperative complication rates (17-19). In this study too, complication rates were found to increase with aging.

Obesity can be technically troublesome in PNL. Anesthesia-related problems can be accompanying sometimes as well. Again, in obese patients, skin-to-stone distance (SSD) increase and perioperatively the distance to reach the stone becomes longer. There are several studies investigating the effect of obesity and SSD in PNL. In one of

these studies, Faerber and Goh claimed that complication rate is increased in obese patients (20). Paerle et al. (21) reported increased need for blood transfusion in obese patients. However, there are some other studies claiming the contrary. In a study performed in obese patients evaluating postoperative stone free status and complications in PNL, BMI was determined as an insignificant factor in terms of bleeding and general complications, and PNL was asserted as an effective and reliable method in obese patients (22). This conclusion was also supported by some other studies (23-25). In our study too, increased BMI and SSD did not increase complication rates.

Perioperative and postoperative complications in PNL can be basically classified as major and minor complications. One of the first series on this issue was published by Segura et al. in 1985, where a total of 1000 PNL cases were examined, and the rate of major complications was reported as 3.2% (26). Another study examined perioperative PNL complications in detail and reported major complication rate as 6.8% and minor complication rate as 50% (27). Although 2 (0.3%) cases resulted in death in this series, as for the major complications in the early postoperative period, critical bleeding requiring intervention was determined in 6 (1%) patients, severe infection in 2 (0.3%), pneumothorax in 17 (2.9%), urinoma formation in 2 (%), pelvic laceration in 5 (0.9%) patients and ureteral avulsion in 1 (0.2%) patient. Fever was the most frequently encountered minor complication (22%). In addition, bleeding requiring blood transfusion was reported in 11.2%, extravasation in 7.2%, premature removal of nephrostomy tube in 5.8%, transient urinary obstruction in 6%, paralytic ileus in 2.6%, urine drainage from nephrostomy tube for more than one week in 1.5% of the patients. In our study, sepsis as a major complication developed in 2 (0.4%) patients and minor complications developed in 70 (14.5%) patients.

Retrospective design of the study, limited number of patients, lack of evaluation concerning some factors such as previous operations and surgical experience can be considered as the limitations of this study. However, we consider this study to be informative and useful for showing the initial complication rates of PNL, which we started to perform recently.

CONCLUSION

It should be noted that some complications may occur in PNL, although it is the gold standard with high success rates in the treatment of kidney stones. In this study, it was shown that patient age and stone localization can predict complications in PNL operations. In this context, elderly patients and complex stones deserve much more attention during PNL.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.
The author declares no conflict of interest.
Finansal Destek: yoktur / Funding : none
doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.532368>

REFERENCES

1. Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis, etiology, epidemiology, and pathogenesis. In Wein AJ, Editor-in-chief. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Elsevier Saunders 2012;1257-87.
2. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. Urology. 2002; 59:490-4.
3. Un S, Cakir V, Kara C, et al. Risk factors for hemorrhage requiring embolization after percutaneous nephrolithotomy. Can Urol Assoc J 2015; 9:594-8.
4. Türk H, Yoldaş M, Süelözgen T et al. Is Percutaneous Nephrolithotomy Safe for Elderly Kidney Stone Patients? Gerontol Geriatr Res 2016; 5:1-4.
5. Türk H, Yoldaş M, Süelözgen T, et al. Effects of previous unsuccessful extracorporeal shockwave lithotripsy treatment on the performance and outcome of percutaneous nephrolithotomy. Arab Journal of Urology 2017; 15:94-9.
6. Kyriazis I, Panagopoulos V, Kallidonis P, Ozsoy M, Vasilas M, Liatsikos E. Complications in percutaneous nephrolithotomy. World J Urol 2015; 33(8):1069-77.
7. Türk H, Isoglu CS, Karabiçak M, et al. Impact of experience on percutaneous nephrolithotomy complications. Ege Journal of Medicine 2016; 55:163-7.
8. Marcovich R, Smith AD. Percutaneous renal access: tips and tricks. BJU Int 2005; 95:78-84.
9. El Tayeb MM, Knoedler JJ, Krambeck AE, Paonessa JE, Mellon MJ, Lingeman JE. Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: 10 years of experience. Urology 2015; 85(4):777-81.
10. Kukreja R, Desai M, Patel S, Bapat S, Desai M. Factors affecting blood loss during percutaneous nephrolithotomy. Prospective study. J Endourol 2004;18(4):715-22.
11. Maghsoudi R, Etemadian M, Shadpour P, Radfar MH, Ghasemi H, Shati M. Number of tracts or stone size: which influences outcome of percutaneous nephrolithotomy for staghorn renal stones? Urol Int 2012; 89:103-6.

12. Stoller ML, Wolf JS, Lezin MA. Estimated blood loss and transfusion rates associated with percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 1994;52(6 Pt 1):1977-81.
13. Preminger GM. High burden and complex renal calculi: Aggressive percutaneous nephrolithotomy versus multimodal approaches. *Arch Ital Urol Androl* 2010; 82(1):37-40.
14. Zeng G, Zhao Z, Wan S, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for simple and complex renal caliceal stones: a comparative analysis of more than 10,000 cases. *J Endourol*. 2013; 27:1203-8.
15. Stoller ML, Bolton D, Lezin MST, Lawrence M Percutaneous nephrolithotomy in the elderly. *Urology* 1994; 44: 651.
16. Strem SB Stone extraction, *Smith's Textbook of Endourology*. St. Louis: Quality Medical Publishing, USA. 1996
17. Gurlich R, Maruna P, Kalvach Z, Peskova M, Cermak J, et al. Colon resection in elderly patients: comparison of data of a single surgical department with collective data from the Czech Republic. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 41:183-190.
18. Hoekstra HJ Cancer surgery in the elderly. *Eur J Cancer* 2001; 37: 235-244.
19. Mulcahy HE, Patchett SE, Daly L, O'Donoghue DP Prognosis of elderly patients with large bowel cancer. *Br J Surg* 1994; 81:736-738.
20. Faerber GJ, Goh M. Percutaneous nephrolithotripsy in the morbidly obese patient. *Tech Urol* 1997; 3:89-95.
21. Paerle MS, Nakada SY, Womack JS. Outcomes of contemporary percutaneous nephrostolithotomy in morbidly obese patients. *J Urol* 1998; 160:669-673.
22. Ateş M, Karalar M, Tüzel E, Pektaş F, Yıldırım B. Obez hastalarda perkütan nefrolitotominin güvenilirliği ve etkinliği. *Üroloji Dergisi*. 2011; 37:105-11.
23. Isoglu CS, Süelözgen T, Türk H, et al. Does Morbid Obesity Adversely Affect Success and Complication Rates in Percutaneous Nephrolithotomy? *J Urol Surg* 2016; 3:80-3.
24. Liu L, Zheng S, Xu Y. Systematic review and meta-analysis of percutaneous nephrolithotomy for patients in the supine versus prone position. *J Endourol* 2010; 24:1941-6.
25. Mazzucchi E, Vicentini FC, Marchini GS. Percutaneous nephrolithotomy in obese patients: comparison between the prone and total supine positions. *J Endourol* 2012; 26:1437-1442.
26. Segura JW, Patterson DE, LeRoy AJ. Percutaneous removal of kidney stones Review of 1000 cases. *J Urol* 1985;134(6):1077-81.
27. Lee WJ, Smith AD, Cubelli V, et al. Complications of percutaneous nephrolithotomy. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148(1):177-80.

Tip 2 Diyabetli Bireylerin Tatlandırıcı ve Tatlı Tüketimleri ile Metabolik Kontrol Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Assessment of the Relationship between Sweetener and Sweet Consumption and Metabolic Control of Type 2 Diabetic Individuals

Fatma Feyza Öztürk¹ , Rabia İclal Öztürk¹ 

¹ Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma, Tip 2 diyabetli bireylerin tatlandırıcı ve tatlı tüketimleri ile metabolik kontrol arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yürütüldü.

GEREÇ & YÖNTEM: Araştırma Nisan-Eylül 2016 tarihleri arasında İstanbul Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesinin diyet polikliniğine başvuran 51-65 yaş arası 160 Tip 2 diyabetli birey üzerinde yapıldı. Bireylere yüz yüze anket uygulanarak sosyodemografik özellikleri, tatlandırıcı kullanımları, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametreleri ve besin tüketim sıklıkları kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya katılan bireylerin beden kütle indeksleri (BKİ) ortalama $33,86 \pm 6,02$ kg/m^2 'dir. Katılımcıların %66,9'u ($n=107$) şişman, %28,1'i ($n=45$) hafif şişman, %5'i ($n=8$) normal olarak değerlendirildi. Bireylerin HbA1c değerleri $8,30 \pm 2,35$ 'tir. Katılımcıların %63,7'si ($n=102$) kötü, %36,3'ü ($n=58$) iyi metabolik kontrole sahiptir. Metabolik kontrolü kötü olan bireylerin günlük hamur tatlısı, kek, kurabiye ve bisküvi tüketim miktarının metabolik kontrolü iyi olan bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Bireylerin HbA1c değerleri ile hamur tatlısı ve hazır meyve suyu tüketim sıklıkları arasında pozitif yönde, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$).

SONUÇ: Yapılan çalışmanın sonucunda Tip 2 diyabetlilerin çoğunluğunun şişman ve metabolik kontrollerinin kötü olduğu saptandı. Günlük tüketilen hamur tatlısı, kek, kurabiye ve bisküvi tüketim miktarları ile metabolik kontrolün ilişkili olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: metabolik kontrol, tatlandırıcı tüketimi, tatlı besin tüketimi, tip 2 diyabet

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study was conducted to determine the relationship between sweetener and sweet food consumption and metabolic control of individuals with Type 2 diabetes.

MATERIALS & METHODS: The study was conducted on 160 people with type 2 diabetes between the ages of 51-65, who applied to Istanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital's dietary clinic between April and September 2016. Sociodemographic characteristics, use of sweeteners, anthropometric measurements, biochemical parameters, and frequency of food consumption were recorded by using a face-to-face questionnaire.

RESULTS: Body mass index (BMI) of the subjects participating in the study was 33.86 ± 6.02 kg/m^2 on average. 66.9% of the participants ($n=107$) were obese, 28.1% ($n=45$) were mildly obese and 5% ($n=8$) were normal. The HbA1c values of the individuals were $8.30 \pm 2.35\%$. 63.7% ($n=102$) of participants had poor and 36.3% ($n=58$) had good metabolic control. Metabolic control was significantly higher in individuals with poor metabolic control than those with good metabolic control ($p < 0.05$) in daily dough, cakes, cookies, and biscuit consumption. There was a weak and statistically significant relationship between the HbA1c values of individuals and the frequency of consumption of dough and ready-made fruit juice ($p < 0.05$).

CONCLUSION: It was determined that the majority of type 2 diabetics were obese and their metabolic controls were inadequate. This was associated with daily consumption of dough, cakes, cookies, and biscuits.

Keywords: metabolic control, sweetener consumption, sweet food consumption, type 2 diabetes

GİRİŞ

Diyabet, görülme sıklığı hızla artan, mortalite ve morbiditesi yüksek kronik hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır. Ulusal Diyabet Federasyonu, dünyada 2015'te 415 milyon

diyabetli birey olduğunu, 2040'ta bu sayının 642 milyona ulaşacağını bildirmiştir (1). Türkiye %12,5'lik prevalansta Avrupa ülkeleri arasında ilk sırada yer almaktadır (1). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Rabia İclal Öztürk, MD, İstanbul Medipol Üni. Göztepe Mh. Atatürk cad. No: 40/16, 34815 İstanbul/Türkiye

E-Posta/E-Mail: riozturk@medipol.edu.tr || Tel: +90 444 85 44/2465

Received/Geliş Tarihi: 22.01.2019 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 20.03.2019

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



Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)' de Tip 2 diyabet sıklığının önemli derecede arttığı ve %13,7'ye ulaştığı bildirilmiştir (2).

Diyabet tedavisinin başlıca öğeleri hasta eğitimi, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizdir. Tıbbi beslenme tedavisi, diyabet tedavisi ve diyabet yönetimi için gerekli eğitimin önemli bölümünü oluşturur. Diyabetli bireylerin tanı aldıktan sonra en kısa zaman içinde diyetisyene yönlendirilmesi önerilmektedir (3,4).

Diyetin karbonhidrat türü ve miktarı kan glukozunu büyük ölçüde etkilemektedir. Tip 2 diyabetlilerde diyetin karbonhidrat miktarı sabit tutulduğunda, nişasta ve sakkaroz postprandiyal kan glukozu, kan lipitleri ve insülin düzeyleri üzerinde benzer etki göstermektedir. Sakkaroz alımı günlük enerjinin %10'unu geçmemelidir. Fruktozun emilimi yavaş olduğu için postprandiyal glukoz ve insülin yanıtı düşüktür. Ancak diyabetli bireylerde günlük enerjinin %15-20'si fruktozdan geldiğinde açlık total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri artmaktadır (5). Şeker tüketimi ile Tip 2 diyabet ve risk faktörleri (bozulmuş glukoz toleransı, insülin duyarlılığı, dislipidemi, kan basıncı, ürik asit, inflamasyon belirteçleri) birbiriyle ilişkili bulunmuştur. Son yıllarda dünyada şeker tüketimi artışıyla birlikte obezite ve Tip 2 diyabet prevalansındaki artış da hızlanmıştır (6). Epidemiyolojik çalışmalar özellikle şeker eklenmiş içeceklerin tüketimi ile vücut ağırlığı ve Tip 2 diyabet arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu göstermiştir (7). İspanya'da yapılan bir çalışmada diyabetli bireylerin yüksek miktarda ilave şeker tükettikleri belirlenmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak şeker eklenmiş yiyecek ve içecek tüketimlerinin azaltılması için önlemler artırılmıştır (8).

Bu çalışma, Tip 2 diyabetli bireylerin tatlandırıcı ve tatlı tüketiminin metabolik kontrol üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Nisan-Eylül 2016 tarihleri arasında İstanbul Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinin diyet polikliniğine başvuran 51-65 yaş aralığındaki Tip 2 diyabetli gönüllü bireyler dâhil edildi. Araştırma İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu tarafından alınan 244 numaralı etik kurul onayı ve İstanbul Bakırköy Genel Sekreterliği 95273397/772.02 sayılı izni ile gerçekleştirildi. Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin

yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Bireylere sosyodemografik özellikler, antropometrik ölçümler, enerji içermeyen tatlandırıcı kullanımı ile ilgili anket uygulandı. Tatlandırıcı içeren ve tatlı besinler ile ilgili besin tüketim sıklığı formu dolduruldu.

BKİ sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; <18,5 zayıf, 18,5-24,99 normal, 25-29,99 hafif şişman, ≥30 şişman olarak değerlendirildi. Metabolik kontrol için Amerikan Diyabet Derneği 2017'de belirtilen HbA1c düzeyleri temel alınarak, <%7 iyi metabolik kontrol (İMK), ≥%7 kötü metabolik kontrol (KMK) olarak karşılaştırıldı (9).

Verilerin analizinde SPSS 23.0 sürüm paket programı kullanıldı. Verilerin dağılımlarını göstermek için sayı, yüzdelik, tanımlayıcı istatistikleri için parametrik testlerde aritmetik ortalama, standart sapma kullanıldı. Normal dağılıma uyan ve homojenliği dağılan verilerde Bağımsız t-testi, normal dağılıma uymayan ve homojenliğin sağlanmadığı verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman Korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada tip 2 diyabetli yaş aralığı 51-65, yaş ortalaması 58,86±4,15 olan 160 bireyin (60 erkek, 100 kadın) tatlandırıcı ve tatlı tüketimleri ile metabolik kontrollerine ilişkin veriler değerlendirildi. Bireylere ilişkin özellikler Tablo 1'de gösterilmektedir. Çalışmaya katılan bireylerin boy uzunlukları 160,04±6,40 cm, vücut ağırlıkları 86,59±16,83 kg, beden kütle indeksleri 33,86±6,02 kg/m²'dir. Erkeklerin bel çevresi 101,53±13,39 cm, kadınların bel çevresi 109,88±13,60 cm, erkeklerin kalça çevresi 100,40±9,30 cm, kadınların kalça çevresi 110,08±13,66 cm bulundu. Bireylerin diyabet süresi 7,79±6,82 yıldır. HbA1c değerleri sınıflandırıldığında erkeklerin %76,7'sinin (n=46), kadınların %56'sının (n=56) kötü metabolik kontrole sahip olduğu belirlendi. Ayrıca katılımcıların %66,9'unun (n=107) şişman, %28,1'inin (n=45) hafif şişman, %5'inin (n=8) normal olduğu saptandı.

Tablo 2'ye göre erkeklerin açlık kan şekeri düzeyleri (205,68±96,83) ve HbA1c düzeylerinin (8,92±2,37), kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir (p<0,05).

Tablo 1. Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri ve Antropometrik Ölçümleri

Sosyodemografik Özellik	Erkek (n=60)		Kadın (n=100)		Toplam (n=160)		
	n	%	n	%	n	%	
Eğitim Durumu	İlkokul m.	28	46,7	70	70	98	61,3
	Ortao. m.	11	18,3	10	10	21	13,1
	Lise m.	15	25	12	12	27	16,9
	Üniv. m.	6	10	8	8	14	8,7
Meslek	Ev hanımı	0	0	80	80	80	50
	Serb. Mes.	19	23,3	2	2	21	13,1
	Memur	5	8,3	2	2	7	4,4
	Emekli	36	60	16	16	52	32,5
Medeni Durum	Evli	58	96,7	97	97	155	96,9
	Bekâr	2	3,3	3	3	5	3,1
Beden Kütle İndeksi Sınıf.	Normal	6	10	2	2	8	5
	Hafif Şişman	29	48,3	16	16	45	28,1
	Şişman	25	41,7	82	82	107	66,9
Metabolik Kontrol Sınıflandırma	İMK (<%7)	14	23,3	44	44	58	36,3
	KMK (≥%7)	46	76,7	56	56	102	63,7
		Erkek Ort. ± Ss.	Kadın Ort. ± Ss.	Toplam Ort. ± Ss.			
Yaş (yıl)		57,07±4,69	56,25±6,35	58,86±4,15			
Diyabet Süresi (yıl)		6,85±7,35	8,26±6,29	7,79±6,82			
Boy Uzunluğu (cm)		169,40±7,3	154,43±5,4	160,04±6,4			
		7	2	0			
Vücut Ağırlığı (kg)		86,83±15,9	86,44±17,7	86,59±16,8			
		3	2	3			
Beden Kütle İndeksi (kg/m ²)		30,08±5,21	36,12±6,79	33,86±6,02			
Bel çevresi (cm)		101,53±3,3	109,88±13,	106,75±8,5			
		9	60	0			
Kalça çevresi (cm)		100,40±9,3	114,08±13,	108,95±11,			
		0	66	48			

m.: mezunu | Ortao.: ortaokul | Serb.Mes.: serbest meslek | İMK: İyi metabolik kontrol | KMK: Kötü metabolik kontrol

Tablo 3'te bireylerin metabolik kontrol durumlarına göre tatlandırıcı içeren ve tatlı besinleri tüketme miktarları gösterilmektedir. Metabolik kontrolü kötü olan bireylerin günlük hamur tatlısı (3,82±19,73 g), kek, kurabiye ve bisküvi (14,55±42,15 g) tüketim miktarının, metabolik kontrolü iyi olan bireylere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı (p<0,05)

Araştırmaya katılanların günlük tatlandırıcı içeren ve tatlı besin tüketim miktarları ile HbA1c değerleri arasındaki ilişki Tablo 4'te gösterilmektedir. Buna göre HbA1c değeri ile günlük hamur tatlısı (rs=0,292, p=0,006) ile kek, kurabiye ve bisküvi (rs=0,222, p=0,025) tüketim miktarları arasında pozitif yönde, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. HbA1c değeri ile diğer tatlandırıcı içeren ve tatlı besinler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (p>0,05).

Tablo 5'te katılımcıların tatlandırıcı içeren ve tatlı besinleri tüketim sıklıkları ile HbA1c değerleri arasındaki ilişki gösterilmektedir. HbA1c değeri ile hamur tatlısı (rs=0,216, p=0,006), hazır meyve suyu (rs=0,188, p=0,017) ve light gazlı içecek (rs=0,174, p=0,028) tüketim sıklıkları arasında pozitif yönde, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p<0,05).

Tablo 3. Diyabetlilerin Metabolik Kontrol Durumlarına Göre Günlük Tatlandırıcı ve Tatlı Tüketim Miktarı

Besin Miktarı (g,ml)	Erkek (n:60)		Kadın (n:100)		Toplam (n:160)		p
	İMK (n:14)	KMK (n:46)	İMK (n:44)	KMK (n:56)	İMK (n:58)	KMK (n:102)	
	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	
Hamur tatlısı (g)	1,17±1,95	5,38±10,5	2,17±4,69	4,67±22,36	3,56±7,92	3,82±19,73	0,03
Sütlü tatlı (g)	8,00±15,28	20,64±42,31	2,17±4,69	22,10±44,31	18,70±39,63	16,45±33,26	0,97
Meyveli tatlı (g)	0,14±0,53	0,56±1,48	0,18±0,58	1,94±13,37	0,17±0,57	1,31±9,94	0,10
Çikolata, gofret (g)	0,50±1,39	0,69±2,72	2,29±9,00	0,80±3,94	1,86±7,88	0,74±3,41	0,39
Şeker (g)	0	0,42±1,30	0,46±1,45	0,14±0,74	0,35±1,28	0,26±1,03	0,74
Bal, reçel, pekmez (g)	0,74±1,29	0,64±1,62	1,43±4,87	0,53±1,27	1,26±4,28	0,58±1,42	0,29
Kek, kurabiye, bisküvi (g)	3,85±7,71	15,3±23,48	13,78±25,07	17,95±47,83	14,33±24,19	14,55±42,15	0,04
Hazır meyve suyu (ml)	0,14±0,53	10,44±21,38	11,44±42,62	7,52±21,78	8,71±37,34	8,73±21,45	0,26
Gazlı içecek (ml)	0,07±0,27	2,27±7,70	3,62±20,16	3,48±13,30	2,77±17,57	2,91±11,07	0,37
Light gazlı içecek (ml)	0,07±0,27	3,90±24,58	3,89±24,86	1,03±7,57	2,97±21,66	2,29±17,22	0,45

İMK: İyi metabolik kontrol, KMK: Kötü metabolik kontrol

Tablo 2. Diyabetlilerin Açlık Kan Şekeri ve HbA1c Değerleri

Biyokimyasal Bulgular	Erkek Ort. ± Ss.	Kadın Ort. ± Ss.	Toplam Ort. ± Ss.	p*
AKŞ (mg)	205,68±96,83	175,09±92,14	186,56±94,49	0,007
HbA1c (%)	8,92±2,37	7,93±2,33	8,30±2,35	0,003

AKŞ: Açlık kan şekeri

Tablo 4. Diyabetlilerin Metabolik Kontrol Durumlarına Göre Günlük Tatlandırıcı ve Tatlı Tüketim Miktarı

Günlük Tüketilen Besin Miktarı (g-ml)	HbA1c (%)
Hamur tatlısı (g) (n=88)	r _s 0,292 p* 0,006
Sütlü tatlı (g) (n=111)	r _s 0,110 p* 0,249
Meyveli tatlı (g) (n=16)	r _s 0,384 p* 0,16
Çikolata, gofret (g) (n=115)	r _s 0,124 p* 0,321
Şeker (g) (n=18)	r _s -0,148 p* 0,558
Bal, reçel, pekmez (g) (n=126)	r _s 0,066 p* 0,481
Kek, kurabiye, bisküvi (g) (n=102)	r _s 0,222 p* 0,025
Hazır meyve suyu (ml) (n=32)	r _s 0,229 p* 0,207
Gazlı içecek (ml) (n=26)	r _s 0,130 p* 0,608
Light gazlı içecek (ml) (n=13)	r _s 0,417 p* 0,352

r_s: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 5. Diyabetlilerin Tatlandırıcı ve Tatlı Tüketim Sıklıklarının HbA1c (%) ile İlişkisi

Tatlandırıcı ve Tatlı Tüketim Sıklığı	HbA1c (%)
Hamur tatlısı (n=160)	r _s 0,216 p* 0,006
Sütlü tatlı (n=160)	r _s 0,129 p* 0,105
Meyveli tatlı (n=160)	r _s 0,133 p* 0,160
Çikolata, gofret (n=160)	r _s 0,031 p* 0,213
Şeker (n=160)	r _s 0,076 p* 0,340
Bal, reçel, pekmez (n=160)	r _s 0,003 p* 0,974
Kek, kurabiye, bisküvi (n=160)	r _s 0,107 p* 0,177
Hazır meyve suyu (n=160)	r _s 0,188 p* 0,017
Gazlı içecek (n=160)	r _s 0,116 p* 0,145
Light gazlı içecek (n=160)	r _s 0,174 p* 0,028

r_s: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 6. Diyabetlilerin Tatlandırıcı Kullanım Durumları ve Günlük Tatlandırıcı Tüketim Miktarları ile HbA1c (%) Değerlerinin İlişkisi

	HbA1c (%)
Tatlandırıcı kullanım durumu	r _s 0,076 p* 0,338
Tatlandırıcı kullanım miktarı (n=5)	r _s 0,154 p* 0,805

r_s: Spearman Korelasyon Katsayısı

Araştırmaya katılanların tatlandırıcı kullanım durumları ve miktarları ile HbA1c değerleri Tablo 6'da gösterilmektedir. HbA1c değeri ile tatlandırıcı kullanım durumu arasında (rs=0,076, p=0,338) ve tatlandırıcı kullanım miktarı arasında (rs=0,154, p=0,805) pozitif yönde, zayıf ve anlamlı olmayan bir ilişki bulundu.

TARTIŞMA

Türkiye'de 20 yaşın üzerindeki 26499 kişinin incelendiği TURDEP-II çalışmasında Tip 2 diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Diyabet sıklığındaki artışın en önemli nedenleri arasında sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam ve bunlara bağlı olarak obezite gösterilmektedir (10).

Diyabetli bireylerin büyük bir kısmı obezdir. Vücut ağırlığının artması Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür (11). Obezite vücutta insülin salınımını uyarır. Beta hücreleri ise bu artan ihtiyaca karşılık veremez. Bunun sonucunda hepatik ve periferik glukoz kullanımında bozukluk meydana gelir (12). Çalışmamıza katılan Tip 2 diyabetli erkeklerin %41,7'sinin (n=25) şişman, %48,3'ünün (n=29) hafif şişman, kadınların ise %82'sinin (n=82) şişman, %16'sinin (n=16) hafif şişman olması bu ilişkiyi doğrulamaktadır. Bel çevresi, vücutta yağın bölgesel dağılımının önemli bir göstergesidir ve diyetle bağlı kronik hastalıklar için risk faktörüdür. Abdominal obezite glukoz toleransının azalması, glukoz-insülin dengesinin bozulması, insülin ile uyarılmış glukoz atımının azalması ile ilişkilidir (13). Dünya Sağlık Örgütü tarafından bel çevresinin erkeklerde <94 cm, kadınlarda <80 cm olması önerilmektedir. Erkeklerde ≥102 cm ve kadınlarda ≥88 cm olması yüksek risk göstergesi olarak kabul edilmektedir (14). Çalışmamızda bel çevresinin erkeklerde (101,53±3,39 cm) ve kadınlarda (109,88±13,60 cm) belirlenen sınırların üzerinde olduğu görüldü.

Diyabetli bireylerde şeker tüketimindeki artışın glisemik kontrolü olumsuz etkilediği belirtilmektedir (15). Çin'de yapılan bir çalışmada bireylerin tatlı tüketiminin artması ile bozulmuş açlık glukozu riskinin arttığı saptanmıştır (16). Yaptığımız çalışmada metabolik kontrolü kötü olan

bireylerde hamur tatlısı, kek, kurabiye ve bisküvi tüketim miktarının metabolik kontrolü iyi olan bireylere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$).

Epidemiyolojik veriler şekerli içecek tüketimi ve Tip 2 diyabet arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğunu desteklemektedir (8,17). Meta analizlerde günde bir porsiyon şekerli içecek tüketiminin diyabet riskini yaklaşık %15 artırdığı belirtilmiştir (8). O'Connor ve ark. çay, kahve ve alkolsüz içeceklerle alınan şekerin kan glukoz düzeyi ile ilişkisi olduğu halde besinlerle alınan şekerin anlamlı bir ilişkisinin bulunmadığını göstermişlerdir (18). Çalışmamızda bireylerin hazır meyve suyu ve light gazlı içecekleri tüketim sıklıkları ile HbA1c düzeyleri arasında zayıf, pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu halde ($p<0,05$), tüketilen miktarı ile HbA1c arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Meyve suyu ve light gazlı içecek tüketim miktarı az olsa bile tüketim sıklığının artması ile metabolik kontrolün etkilenebileceği görülmektedir. Sütü ve meyveli tatlılar, çikolata, gofret, bal, reçel, pekmez, şeker ve gazlı içecek tüketim miktarı ve sıklığı ile HbA1c arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Argyri ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada ekmek ve peynirden oluşan bir öğüne göre diyabetik kek ve diyabetik krema tüketenlerin kan glukoz düzeylerinin, diyabetik reçel tüketenlerin ise insülin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (19). Respondek ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada maltitol ve kısa zincirli fruktooligosakkarit içeren tatlıların postprandiyal glisemik yanıt ve kan glukoz düzeyini azalttığı görülmüştür (20). Çalışmamızda HbA1c değeri ile tatlandırıcı kullanım durumu ($rs=0,076$, $p=0,338$) ve tatlandırıcı kullanım miktarı arasında ($rs=0,154$, $p=0,805$) pozitif yönde, zayıf ve anlamlı olmayan bir ilişki bulundu. Bu durum katılımcıların çok azının ($n=5$) tatlandırıcı kullanmasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktaydı. İlk olarak şeker, fruktoz ve sakkaroz olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilerek kendi içerisindeki farklılıklar karşılaştırılabilirdi. İkinci olarak bireyler her ne kadar ilk kez diyetisyene gelseler de diyabet sürelerinin $7,79\pm 6,82$ yıl olduğu göz önünde bulundurulursa, çalışmanın yeni diyabet tanısı konmuş hastalara uygulanmasının daha gerçekçi bulgular vereceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Tip 2 diyabet dünyada yaygın olarak görülen kronik hastalıklardan biridir. Hastalığın tedavisi açlık kan glukozu ve HbA1c seviyelerinin normal sınırlara getirilmesini hedeflemektedir. Bu hedefe ulaşmada diyabete uygun beslenme tedavisi en önemli etmendir.

Şekerli yiyecek ve içecek tüketiminin artmasının Tip 2 diyabet riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Diyabetli bireylerin daha iyi metabolik kontrol için basit karbonhidratlar yerine kompleks karbonhidratları tercih etmesi önerilmektedir. Karbonhidrat kaynağı olarak beslenmede çavdar veya tam buğday ekmeği, kuru baklagiller, sebzeler, meyveler, süt ürünleri, bulgur gibi kan şekerini yavaş yükselten besinler kullanılmalıdır. Basit şeker tüketiminin diyabet kontrolünü olumsuz etkileyebileceği, bu nedenle sakkaroz alımının günlük alınan toplam enerjinin %10'unu geçmemesi önerilir. Yaptığımız çalışmada hamur tatlısı, kek, kurabiye, bisküvi, pasta gibi tatlı besinlerin metabolik kontrolü kötü olan diyabetliler tarafından daha fazla tüketildiği saptandı. Ayrıca hamur tatlısı, hazır meyve suyu ve light gazoz içecek tüketim sıklığı ile HbA1c düzeyleri arasında pozitif yönde, zayıf ve anlamlı bir ilişki bulundu. Bu sonuç diyabetli bireyler için oluşturulmuş rehberlerde şekerli besin tüketiminin azaltılmasının gerekliliğini doğrulamıştır.

Tatlandırıcılar diyabetli bireylerin beslenmesinde şeker yerine kullanılmaktadır. Kan glukozu ve glisemik yanıt üzerine etkileri tartışmalı olsa da tatlı yiyecek ve içeceklerin yapımında kullanılması uygun görülmektedir. Ancak kullanırken önerilen miktarlar temel alınmalı, aşırı tüketimlerinden kaçınılmalıdır. Yaptığımız araştırmada diyabetli bireylerin büyük bir kısmının tatlandırıcı kullanmayı tercih etmedikleri belirlendi.

Bu bilgiler ışığında diyabetli bireylerin daha iyi metabolik kontrol sağlamak için tatlı ve şekerli besinlerin tüketimini sınırlı tutması, diyabetli bireylere doğru beslenme alışkanlıklarını kazandırmak amacı ile beslenme eğitimlerinin diyetisyenler tarafından verilmesi önerilebilir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

Bu makale 3. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur (29 Kasım-1 Aralık 2018 The Ankara Hotel).


doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.515973>

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 7th Edition. 2015.. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and pre-diabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-180. DOI: 10.1007/s10654-013-9771-5.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(1). <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 6. baskı, Ankara, 2013. http://www.ktu.edu.tr/dosyalar/17_02_15_2b178.pdf
5. Tümer G, Çolak R. Tip 2 diabetes mellitus'ta Tıbbi Beslenme Tedavisi, *J. Exp. Clin. Med.*, 29(1): S12-S15, 2012. DOI: 10.5835/jecm.omu.29.s1.004
6. Sonested E, Overby NC, Laaksonen DE, Birgisdottir BE. Does high sugar consumption exacerbate cardiometabolic risk factors and increase the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease? *Food & Nutrition Research* 2012;56(1). DOI: 10.3402/fnr.v56i0.19104.
7. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2477-2483. DOI: 10.2337/dc10-1079.
8. Guallar-Castillón P, Muñoz-Pareja M, Aguilera MT, León-Muñoz LM, Rodríguez-Artalejo F. Food sources of sodium, saturated fat and added sugar in the Spanish hypertensive and diabetic population. *Atherosclerosis* 2013;229:198-205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.001.
9. American Diabetes Association. Standards Of Medical Care In Diabetes Foundations of Care and Comprehensive Medical Evaluation *Diabetes Care* 2017;40(1):50-51. DOI: 10.2337/dc17-S009
10. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. https://extranet.who.int/ncdccc/Data/TUR_D1_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf
11. Eckel R, Kahn S, Ferrannini E, Goldfine A, David M, Nathan D et al. Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? *Diabetes Care*, 2011;34. DOI: 10.2337/dc11-0447
12. Greevenbroek V, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Obesity, inflammation and type 2 diabetes. *Neth J Med* 2013;71(4). <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1298>
13. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Silventoinen K. Comparison of Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist/Hip Ratio in Predicting Incident Diabetes: A Meta-Analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29(1):115-128. DOI:10.1093/epirev/mxm008.
14. World Health Organization (WHO). Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. 2008. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf;jsessionid=9B09C76B827D3311E8545C4660FD61EA?sequence=1
15. Yu J, Shin M, Lee J, Choi J, Koh E, Lee W, et al. Decreased Sucrose Preference in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2014;104:214-219. DOI:10.1016/j.diabres.2014.02.007.
16. Zhang M, Zhu Y, Li P, Chang H, Wang X, Liu W et al. Associations between Dietary Patterns and Impaired Fasting Glucose in Chinese Men: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2015;7:8072-8089. DOI: 10.3390/nu7095382.
17. Oba S, Nagata C, Nakamura K, Fujii K, Kawachi T, Takatsuka N et al. Consumption of coffee, green tea, oolong tea, black tea, chocolate snacks and the caffeine content in relation to risk of diabetes in Japanese men and women. *Br J Nutr* 2010;103:453-459. DOI: 10.1017/S0007114509991966.
18. O'Connor L, Imamura F, Brage S, Griffin S, Wareham NJ, Forouhi N. Intakes and sources of dietary sugars and their association with metabolic and inflammatory markers. *Clinical Nutrition* 2018; 37(4):1313-1322. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.05.030.
19. Argyri K, Sotiropoulos A, Psarou E, Papazafropoulou A, Zampelas A, Kapsokafalou M. Dessert Formulation Using Sucralose and Dextrin Affects Favorably Postprandial Response to Glucose, Insulin, and C-Peptide in Type 2 Diabetic Patients. *Rev Diab Stud* 2013;10(1):39-48. DOI: 10.1900/RDS.2013.10.39.
20. Respondek F, Hilpiper C, Chauveau P, Cazaubiel M, Gendre D, Maudet C et al. Digestive tolerance and postprandial glycaemic and insulinaemic responses after consumption of dairy desserts containing maltitol and fructo-oligosaccharides in adults. *Eur J Clin Nut* 2014;68(5): 575-580. DOI: 10.1038/ejcn.2014.30).

Ketiapin Kullanımı ile İlişkili Olabilecek Lökopeni: Bir Olgu Sunumu

Leukopenia Associated with the Use of Quetiapine: A Case Report

Mehmet Hamdi Örüm 

Psikiyatri Kliniği, Kahta Devlet Hastanesi, Adıyaman/Türkiye

ÖZET

Ketiapin şizofreni, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılan bir antipsikotiktir. Sedasyon, kilo alımı, kabızlık ve halsizlik ketiapin kullanımı sırasında ortaya çıkabilen yan etkilerdir. Lökopeni, ketiapin kullanımı ile ilişkili olabilecek diğer bir nadir yan etkidir. Biz bu olgu sunumunda, ketiapin tedavisinin üçüncü gününde lökopeni gelişen 27 yaşındaki major depresif bozukluk tanılı erkek hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: lökopeni, ketiapin, yan etki, major depresif bozukluk

ABSTRACT

Quetiapine is an antipsychotic used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. Sedation, weight gain, constipation, and drowsiness are side effects that may occur during the use of quetiapine. Leukopenia is another rare side effect associated with the use of quetiapine. In this case report, we presented a 27-year-old male patient diagnosed with major depressive disorder who developed leukopenia on the third day of quetiapine treatment.

Keywords: leukopenia, quetiapine, side effect, major depressive disorder

GİRİŞ

Ketiapin bir dibenzotiazepin türevidir ve serotonin (5-HT) 1A, 5-HT_{2A}, D₁, D₂, H₁, alfa 1 ve 2 reseptörleri üzerinden antagonistik etki gösteren; şizofreni, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk ile ilişkili birçok belirtinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş bir ikinci kuşak antipsikotik ilaçtır (1). Baş dönmesi, sedasyon, kilo alımı gibi çok yaygın yan etkileri; taşikardi, kabızlık, halsizlik, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri; sarılık, adet düzensizliği, priapizm gibi nadir yan etkileri vardır (2, 3). Lökopeni ve nötropeni, ketiapin kullanımı ile ilişkili olabilecek diğer nadir yan etkilerdir (4).

İlaç kaynaklı bu lökopeni tablosu idiyosenkratiktir ve mortalitesi yaklaşık olarak %5'tir. Bu oran, lökopeninin erken dönemde tanınması ve tedavinin erken başlatılması nedeniyle birkaç dekada yarı yarıya azalmıştır. Kemoterapötik olmayan ilaçlara bağlı lökopeni, hemen hemen bütün ilaç sınıflarına bağlı olarak gelişebilen bir reaksiyondur. Antipsikotikler açısından klozapin başta olmak üzere, fenotiazinler, olanzapin ve risperidon gibi birçok tipik ve atipik antipsikotikğin lökopeniye neden olduğu bilinmektedir (5). Bu yan etki ile ilgili olgu bildirimlerinin sayısının artması konunun etiyolojik ve epidemiyolojik açıdan daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Biz bu olgu

sunumunda, ketiapin kullanımı sırasında beyaz kan hücresi (WBC) ve nötrofil sayısı düşüklüğü gelişen bir erkek hastayı ele aldık.

OLGU

27 yaşında, bekâr, Adıyaman (Güneydoğu Anadolu Bölgesi/Türkiye)'de yaşayan, üniversite mezunu erkek hasta pasif intihar düşünceleri nedeniyle ailesi tarafından psikiyatri polikliniğine getirildi ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Versiyon (DSM-5) (6)'e göre duygudurumla uyumlu psikotik özellikler gösteren major depresif bozukluk (MDB) tanısıyla yataklı tedavi ünitesine alındı. İsteksizlik, iştahsızlık, izolasyon ve uykusuzluk gibi şikâyetlerle ilk defa üç ay önce psikiyatrik tedavi almaya başlamıştı. Venlafaksin 37.5 mg/gün ve trazodon 50 mg/gün başlanan 81 kilogram ağırlığındaki hastanın ilaç dozları ikinci haftada venlafaksin 75 mg/gün ve trazodon 100 mg/gün'e, ikinci ayın sonunda venlafaksin 150 mg/gün'e çıkarılmış ve trazodon 100 mg/gün'e devam edilmişti. Şikâyetlerinde kısmi düzelmeye görülen hastada tedavinin üçüncü ayının içerisinde intihar düşünceleri ortaya çıkmış ve ailesi tarafından hastanemize getirilmişti. Genel tıbbi durumu iyiydi, fizik muayenesi normaldi, tam kan sayımı (CBC) değerleri normal sınırlardaydı (WBC 8.6 x



109/L). Sekiz yıldır günde ortalama 20 tane sigara kullanımı dışında alkol ve madde kullanımı öyküsü mevcut değildi. Ailesi öyküsünde özellik yoktu. Venlafaksin dozu 225 mg/gün'e çıkarıldı, trazadon kesildi; uykusuzluk için ketiapin 100 mg/gün başlandı; sinirlilik ve çabuk öfkelenme gibi şikâyetlerine yönelik risperidon 1 mg/gün tedaviye eklendi. Uygulanan tedavinin etkileri ve olası yan etkileri ile ilgili olarak hasta ve yakınları bilgilendirildi. Bu tedavi değişikliğinden üç gün sonraki CBC'de WBC değeri $3.9 \times 10^9/L$, nötrofil sayısı (NEU) $2.1 \times 10^9/L$ olarak belirlendi. Diğer CBC parametreleri yaşına göre normal sınırlardaydı. Takip eden dördüncü (WBC $3.5 \times 10^9/L$, NEU $2.1 \times 10^9/L$) ve beşinci (WBC $2.9 \times 10^9/L$, NEU $1.9 \times 10^9/L$) günlerdeki CBC incelemelerinde WBC ve NEU'nun düşmeye devam ettiği görüldü. Venlafaksin uzun süreden beri kullandığı bir ilaç olduğu için bu durum daha çok risperidon ve/veya ketiapin kullanımına atfedildi. İç hastalıkları bölümü ilacın kesilmesini, günlük CBC kontrollerine devam edilmesini ve kontrollerdeki CBC değerlerine göre ileri inceleme yapılmasını önerdi. İlaç kesilmesinin 36 saat sonrasındaki WBC değeri $3.6 \times 10^9/L$, NEU değeri $2.1 \times 10^9/L$, iki gün sonrasındaki WBC değeri $3.9 \times 10^9/L$, NEU değeri $2.6 \times 10^9/L$ olarak belirlendi. Üçüncü günün sonunda WBC değeri $4.3 \times 10^9/L$ ve NEU $2.9 \times 10^9/L$ 'di. Venlafaksin 225 mg/gün ve risperidon 2 mg/gün dozunda hastanın intihar düşünceleri ortadan kayboldu ve vejetatif belirtileri kısmi olarak düzeldi. Yatarak tedavinin on beşinci gününde WBC değeri $7.8 \times 10^9/L$, NEU $4.2 \times 10^9/L$ olarak belirlendi ve hasta kısmi remisyonda taburcu edildi. Taburculuk sonrası ikinci ayın sonundaki ayaktan takibinde intihar düşüncesi yoktu, MDB ile ilişkili belirtilerinde belirgin iyileşme vardı. Naranjo'nun ilaç yan etki olasılığı skalası (NADRPS) 5 puan (ilaç ile yan etki arasında "muhtemel" bir ilişki) olarak belirlendi (7). Hasta ve yakınlarından hastalıkları ile ilgili verilerin kullanılmasına dair aydınlatılmış onam alındı.

SONUÇ

Bu olgu sunumu ketiapin kullanım öyküsü olmayan MDB tanılı bir erkek hastada ilaç başlandıktan kısa bir süre sonra lökopeni, özellikle nötropeni, ortaya çıkmasını ve ilaç kesilmesi ile hematolojik bozukluğun ortadan kaybolmasını işlemiştir. Hastanın başka bir ilaç kullanmaması, ek hastalığının olmaması, ilaç kullanımı ve kesilmesi ile yan etki arasında bulunan zamansal bir ilişki bulunması, bu yan etkinin ketiapin kullanımı ile ilişkili olabileceğinin

düşünülmesine neden olmuştur. NADRPS skoru, ilaç ile yan etki arasında muhtemel bir ilişkiyi göstermiştir (7). Kullanılan venlafaksin dozunun artırılmasının da lökopeni ile ilişkisi olabileceği göz önünde bulundurulmuştur (8). Literatür incelendiğinde ketiapin kullanımına bağlı lökopeni olgu bildirimlerinin daha fazla olduğu görülmektedir. Bu yüzden öncelikle ketiapinin kesilmesi; ketiapin ile olası ilişkinin dışlanması durumunda venlafaksin kullanımı ile olası ilişki üzerine odaklanması uygun görülmüştür. Ketiapin kullanımı ile ilişkili lökopeni daha yaygın görülmesine rağmen, nötropeni daha az bildirilmiştir (4). Croarkin and Rayner (9), Cowan ve Oakley (10), Tang ve Chung (11) ve Landau ve ark. (4)'ünün bildirdiği çeşitli vakalar bulunmaktadır. Ketiapine bağlı nötropenin başlangıç zamanı olgular arasında değişkenlik göstermektedir. 2007 tarihli Avustralya Yan Etki Reaksiyonları Danışma Komitesinin raporuna (12) göre nötropeni ilaç başlandıktan sonraki bir hafta ile bir yıl arasında ortaya çıkabiliyor. Bununla birlikte literatürde ilaç sonrası ikinci günde yan etki ortaya çıkan vaka bulunmaktadır (9). Bu da komite raporundan bile daha geniş bir aralık olduğunu düşündürmektedir. Yine bu rapora göre ketiapine bağlı nötropeni bildirilen vakalarda yan etki ortaya çıkaran ilaç dozu 50 mg/gün ile 1000 mg/gün arasında değişmektedir. Bazı yazarlar bildirdikleri vakalarda kullanılan ilaç dozu ile yan etki arasında bir ilişki olabileceğini vurgularken (1), bazıları yan etkinin ilaç dozundan bağımsız olduğunu belirtmiştir (4). Düşük WBC sayısı, ilaca bağlı kan diskrazisi öyküsü, ileri yaş ve düşük vücut ağırlığının bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (1). Bizim hastamızda bu risk faktörleri bulunmadığı ve kullanılan ketiapin dozu nispeten düşük olduğu halde yan etki ortaya çıkmıştı. Bu durum bize ketiapine bağlı lökopeni ve/veya nötropeni durumunun hastanın tanısı, biyolojik yapısı, ek hastalıkları, kullandığı diğer ilaçları gibi birçok faktörden etkilendiğini düşündürmüştür. Çalışmalar ketiapin kullanımı yanında kullanılan özellikle benzer reseptör profiline sahip (klozapin, olanzapin gibi) ek ilaçların yan etki ortaya çıkma ihtimalini artırabileceğini göstermiştir (9, 13, 14). Bizim hastamızda ketiapine benzer başka bir ilaç bulunmamaktaydı. Bu yan etki ortaya çıktığında başlanacak yeni ilaçların, ilaç kombinasyonlarının bu yan etki açısından daha fazla risk oluşturacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Ketiapine bağlı lökopeninin nedeni tam olarak açıklanamamış olsa da tartışmalarda daha çok ketiapinin klozapine benzerliği ve

klozapinin agranülositoz oluşturma mekanizması üzerinde durulmaktadır. İlaç kullanımına bağlı kemik iliği baskılanması, direkt toksisite, immün sistem aracılı hücre yıkımı bu mekanizmalardan bazılarıdır (14).

Dünya Sağlık Örgütü, şüpheli bir yan etkinin "muhtemel" (probable/likely) olarak değerlendirilmesinin şartlarını şu şekilde tanımlamıştır (15): Laboratuvar testi anormalliği dâhil olmak üzere, ilaç kullanımı ile yan etki arasında zamansal bir ilişkinin bulunduğu, eş zamanlı hastalıklar, başka ilaçlar veya kimyasallarla açıklanamayan, ilaç kesilmesi ile semptomatik iyileşmenin görüldüğü klinik bir olaydır. Bu kritere göre, bizim hastamızdaki ketiapin kullanımı ile ilişkili nötropeni gelişmesi ve ilaç kesilmesi ile hızlı bir iyileşmenin görülmesi olayında bu durumdan muhtemelen ketiapin sorumludur.

Sonuç olarak; ketiapin kullanan hastaların bu konuda herhangi bir rehber bulunmasa da lökopeni ve nötropeni gibi yan etkiler açısından klinik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile yakından takip edilmesinin önemli olduğu, buna dikkat edilmesinin hastanın tedaviye uyumunu artıracığı düşünülmektedir (16). Klinisyenlerin bu, nadir ama hayatı tehdit edici yan etki açısından dikkatli olmaları gerekmektedir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.560304>

KAYNAKLAR

1. Aydın E, Şenormancı Ö, Altınbaş K, Kurt E. Leucopenia due to quetiapine abuse and combination with olanzapine: A case report. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2010; 23: 219-22.
2. El-Saifi N, Jones C, Moyle W. Quetiapine adverse events in older adults in Australia. *Australas J Ageing* 2016; 35: 281-4.
3. Ozen ME, Orum MH, Kalenderoglu A, Egilmez OB. Quetiapine-induced priapism. *Medicine Science* 2018; 7: 426-7.
4. Landau J, Lu K, Choo C, Greenberg P. Neutropenia with quetiapine. *Aust Prescr* 2008; 31: 10-1.
5. Pick AM, Nystrom KK. Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: could medications be the culprit? *J Pharm Pract* 2014; 27(5): 447-52.
6. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC: Author.

7. Kose S, Akin E, Cetin M. Adverse drug reactions and causality: The Turkish version of Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2017; 27: 205-6.
8. Lucht MJ, Kleinschmidt R, Maier W, Rietschel M. Agranulocytosis during treatment with mianserin and venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(4): 490-1.
9. Croarkin P, Rayner T. Acute neutropenia in a patient treated with quetiapine. *Psychosomatics* 2001; 42: 368.
10. Cowan C, Oakley C. Leukopenia and neutropenia induced by quetiapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 292-4.
11. Tang HC, Chung KH. Quetiapine-induced neutropenia in a bipolar patient with hepatocellular carcinoma. *Int J Psychiatry Med* 2014; 47: 255-61.
12. Information from ADRAC database, the Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC), Therapeutic Goods Administration. 2007 Nov.
13. Kara MZ, Orum MH. Atomoxetine use may cause leukopenia. *Psychiatry and Behavioral Sciences* 2018;8(3):145-6.
14. Shewmaker J. Quetiapine-induced leukopenia and neutropenia in an intensive care unit patient with delirium. *J Pharm Technol* 2013; 29: 9-12.
15. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Causality assessment of suspected adverse reactions. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22682> [cited 2008 Jan 11].
16. Ozen ME, Orum MH, Kalenderoglu A. Difficult patient in psychiatry practice: A case-control study. *Adiyaman Üni Sağlık Bilimleri Derg* 2018; 4: 1064-73..

'Burned-out' Seminomatous Testicular Tumor Diagnosed as Retroperitoneal Metastasis, A Rare Case

Retroperitoneal Metastaz ile Bulgu Veren Burned-Out Seminomatöz Testiküler Tümör, Nadir Bir Olgu

Semra D. Atıcı¹, Yasemin Kırmızı², Dilek Kuzukıran³, Halit Batuhan Demir¹, Emel Ebru Pala⁴, Cengiz Aydın¹

1 Department of General Surgery, University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, İzmir/Turkey

2 Department of General Surgery, Şırnak State Hospital Şırnak/Turkey

3 Department of General Surgery, Tatvan State Hospital, Bitlis/Turkey

4 Department of Pathology, University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, İzmir/Turkey

ÖZET

"Burned-out testis tümörü" nadir görülen bir tümör türüdür. Burned out fenomeni, testisteki germ hücreli tümörün parsiyel ya da tamamen regrese olup, mediastinal, servikal, aksiller, retroperitoneal lenf nodları veya retroperitoneal bölgeye metastaz ile bulgu vermesi olarak tanımlanır. Yapılan fizik muayenede testis muayenesi olağandır. 31 yaşında erkek hasta sırt ve karın ağrısı yakınması ile başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanılmadı. Çekilen abdomen tomografide retroperitoneal kitle saptandı. Retroperitoneal kitle eksizyonu, paraaortik, parakaval ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Hastanın postoperatif dönemi komplikasyonsuz olup, postoperatif beşinci gün taburcu edilmiştir. Patoloji sonucu, seminom metastazı olarak raporlanmıştır. Retroperitoneal kitle ile karşımıza çıkan genç hastalarda burned out tümörlerin metastazları olabileceği akılda tutulmalıdır. Burned-out tümörlerin tedavi seçenekleri zamanla değişebilir. Farklı risk faktörlerini tanımlamak ve tedavinin optimize edilmesine yardımcı olabilmek için daha geniş olgu serileri yayınlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: burned-out, retroperitoneal kitle, lenf nodu diseksiyonu, orşiektomi

ABSTRACT

"Burned-out testicular tumor" is extremely rare. Burned-out phenomenon describes partially or completely regressed germ cell tumors of the testes diagnosed after metastases in several parts of the body; including the mediastinum, cervical and axillary lymph nodes, retroperitoneal lymph nodes, and the retroperitoneal region. Physical examination of the testicles reveals non-specific findings. A 31-year-old male presented with abdominal and back pain. The physical examination findings were unremarkable. Imaging with computerized tomography showed a retroperitoneal mass. Excision of the retroperitoneal mass and the paraaortic, paracaval, and retroperitoneal lymph nodes was performed. The postoperative period was uneventful and he was discharged on the postoperative 5th day. The postoperative pathological examination of the specimen reported a metastatic seminoma. Investigation of the underlying cause of a retroperitoneal mass in young adults requires including metastasis of burned-out germ cell tumors in the differential diagnosis. Further case reports on this rare type of tumors are required so that all potential risk factors will be defined and treatment protocols will be updated to optimize the management of the patients with burned-out germ cell tumors.

Keywords: burned-out, retroperitoneal mass, lymph node dissection, orchiectomy

Introduction

Burned-out phenomenon describes partially or completely regressed germ cell tumors of the testes diagnosed after metastases in several parts of the body are revealed; including the mediastinum, cervical and axillary lymph nodes, retroperitoneal lymph nodes, and the retroperitoneal region (1). Burned-out testicular tumors are unique and they are rarely encountered compared to primary extragonadal tumors (2). In this article, we aimed to

report a 31-year-old male patient with a retroperitoneal mass, of which the postoperative pathological examination revealed a "burned-out" testicular tumor.

Case Presentation

A 34-year-old male patient was admitted to the general surgery department with abdominal and back pain, ongoing for three months. He had a history of left nephrectomy at the age of eight due to nephrolithiasis. He had no history of a chronic illness. A computerized

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Semra Demirli Atıcı, MD, S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Güney Mahallesi, 1140/1. Sk. No:1, 35180 Yenisehir, Konak, İzmir/Turkey

E-Posta/E-Mail: smrdemirli@hotmail.com || Tel: +90 536 362 4585

Received/Geliş Tarihi: 14.03.2019 || Accepted/Kabul Tarihi: 23.04.2019

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



tomography (CT) imaging of the abdomen showed a 4.4x4.0 cm mass in the retroperitoneal region at the level of iliac bifurcation adjacent to the lower pole of the right kidney, vena cava inferior, and duodenum. Extensive lymphadenopathy was observed in the abdomen; in the paracaval, interaortacaval, and the external iliac lymph nodes on the right. A diagnostic biopsy was performed using the current interventional radiology techniques. A fine needle aspiration biopsy was performed, revealing findings compatible with malignancy, but no tumor diagnosis could be made due to the insufficient amount of tissue in the biopsy specimen. Positron emission

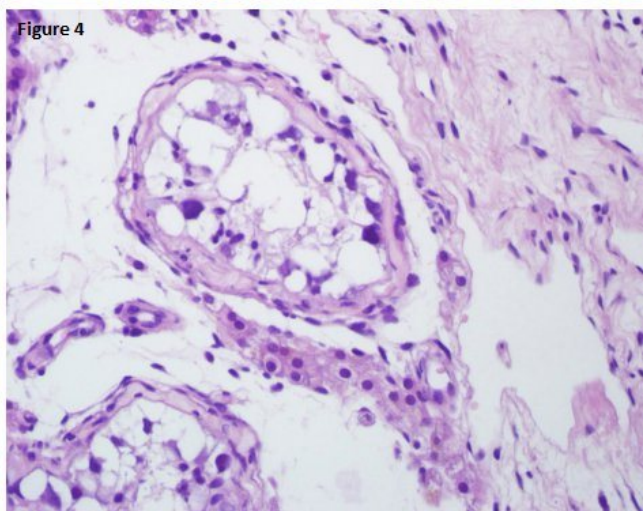
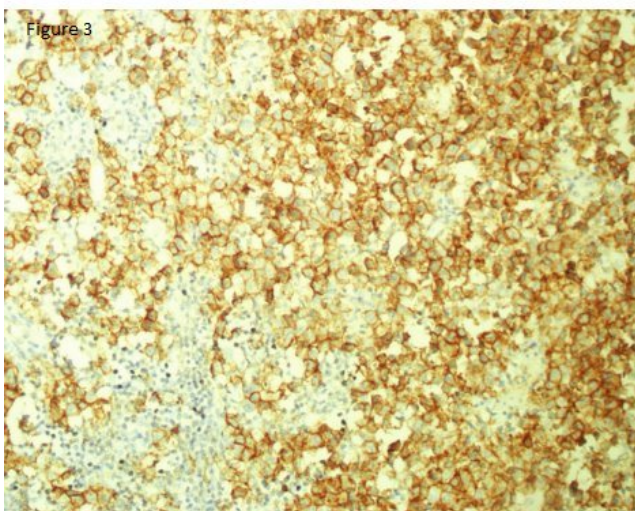
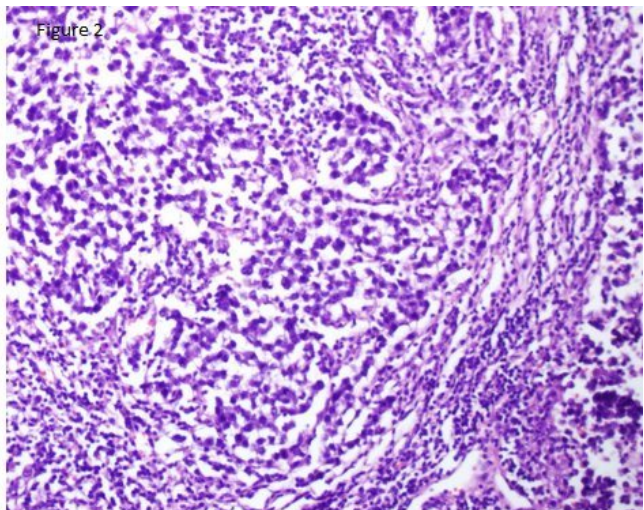
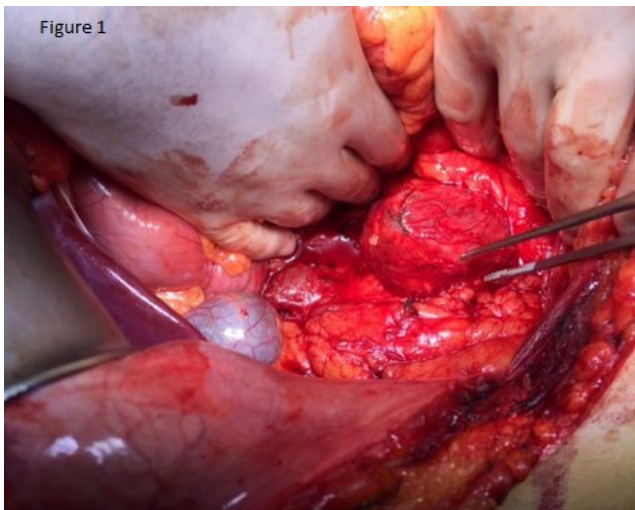
tomography (PET/CT) was performed to identify the organ of origin of the retroperitoneal mass. The PET-CT imaging (SUVmax: 19.0) revealed similar findings to that obtained with CT. An increased 18-fluorodeoxyglucose uptake was observed in a mass lesion with a size of 4.4x4.0cm (SUVmax: 19.0). Increased uptake was also observed in the areas compatible with the location of the abdominal lymph nodes; including the paracaval, interaortacaval, and the external iliac lymph nodes on the right. An area of 1.8 cm in diameter with increased uptake of 18-fluorodeoxyglucose (FDG) was also observed in the abdomen at the level of the iliac bifurcation (SUVmax: 18.2).

Figure 1a. *Peroperatively image of retroperitoneal mass*

Figure 1b. *Tumor cell foci containing dense lymphocytic infiltrates separated by fibroses (HEx20)*

Figure 1c. *Immunohistochemical examination of retroperitoneal mass, positive staining with CD 117,DABx20*

Figure 1d. *Seminal tubule with hyalinized basal membrane and intratubulergerm cell neoplasm, in orchiectomy material (HEx20)*



Operation was scheduled to identify the primary origin of the tumor so that treatment would be planned. Excision of

the retroperitoneal mass and dissection of the paraaortic and paracaval lymph nodes were performed (Figure 1a). The findings in the postoperative period were non-specific.

The patient was discharged on the 6th postoperative day uneventfully.

Pathological examination of the specimen revealed the diagnosis of a seminoma. It was reported that six out of ten lymph nodes in the specimen showed metastases, containing alveolar fibrous septa and solid islands, consisting of atypical cells and tumor tissue (Figure 1b). Immunohistochemical studies on the tumor cells were positive for PLAP and CD117, infrequently positive for PANKK, infrequently positive for HCG, and negative for AFP (Figure 1c).

The patient was referred to the urology clinic and a right radical orchiectomy was performed. The pathological examination of the orchiectomy specimen showed atrophic tubular structures with thick basal membranes in the hyalinised stroma, focal mild lymphoplasmocytic infiltrates, and siderophages in the testicular parenchyma within an irregularly limited area with a diameter of 2.5 cm. Atrophic tubules, Sertoli cell only tubules and Leyding cell groups were observed, as well as tubular structures, showing active spermatogenesis in the testicular parenchyma. A few focal areas showed intratubular germ cell neoplasia. The patient was diagnosed with a 'seminoma' in the previous pathological report of the retroperitoneal mass, and when the previous and current reports of the pathological examination were evaluated together, it was reported that the findings were compatible with a regressed germ cell tumor of the testis (Figure 1d).

The postoperative course was unremarkable. The patient was discharged and adjuvant chemotherapy was recommended for treatment. Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report and any associated images.

Discussion

"Burned-out testicular tumor" is a very rare type of tumor and unique with differences from primary gonadal germ cell tumors. "Burned-out" phenomenon indicates a partially or completely regressed germ cell tumor of the testes, diagnosed after metastasising to the mediastinum, cervical and axillary lymph nodes, retroperitoneal lymph nodes, or the retroperitoneal region (1). Studies on the immunological mechanisms suggest that malignant germ cells, evading from the immune system in the testes are

detected by the immune system via antigen-presenting cells after metastasising to the lymph nodes. Then, the primary tumor is removed from the organ of origin by an adaptive immunoreaction (3, 4).

Clinically, no symptoms may be available or no findings may be observed in the physical examination of the testicles (2). Patients may have complaints of abdominal pain, back pain, due to the compression by the mass in the retroperitoneal region. Metastatic burned-out extragonadal germ cell tumors of the testes have a better prognosis and higher survival rates compared to primary retroperitoneal malignancies (4, 5). Differential diagnosis of a retroperitoneal mass should include germ cell tumors. The primary tumor is usually located on the same side with a retroperitoneal metastatic lymph node (5, 6). Chemotherapy is more effective for the treatment of "burned-out" non-seminomatous germ cell tumors compared to the primary testicular tumors (7). A testicle biopsy may only show intratubular germ cells even in patients with metastasis. It is recommended to remove the testicle when the neoplasm is detected (8). In order to ensure a complete cure for patients, orchiectomy is recommended before the start of chemotherapy (6). In the literature, there are two studies available about this rare disease. Despite the small number of included patients, these studies reported that there was no need to perform surgery if the testes were normal (9, 10).

Conclusion

Although they are rare, "burned-out" germ cell tumours should be remembered in a patient presenting with a retroperitoneal or mediastinal mass. For the treatment, orchiectomy is recommended before starting the systemic chemotherapy, however available studies in the literature reported that there was no need to perform surgery if the testes were normal. However, these studies included only a few patients. Therefore, larger case series are required to develop treatment guidelines and to better address the issues associated with this disease.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

This case report has been presented as a poster presentation in National Surgical Congress, in 2018, Antalya, Turkey

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.539862>

REFERENCES

1. Albany C, Einhorn LH. Extragonadal germ cell tumors: clinical presentation and management. *Curr Opin Oncol* 2013;25:261-265
2. Tasu JP, Faye N, Eschwege P, Rocher L, BléryM., Imaging of burned-out testis tumor: five new cases and review of the literature. *J Ultrasound Med* 2003;22:515-521.
3. Lehmann D, Muller H. Analysis of the autoimmune response in an 'in situ' carcinoma of the testis. *Int J Androl* 1987;10:163-168.
4. Curigliano G, Magni E, Renne G, De Cobelli O, Rescigno M, Torrì R, et al. "Burned out" phenomenon of the testis in retroperitoneal seminoma. *Acta Oncol* 2006;45:335-336
5. Ojea Calvo A, Rodríguez Alonso A, Pérez García D, Domínguez Freire F, Alonso Rodrigo A, Rodríguez Iglesias B, et al. Tumor extragonadal de células germinales con fenómeno "burned-out" testicular. *Actas Urol Esp*, 1999; 23(10):880-884.
6. Setchell BP. The functional significance of the blood-testis barrier. *J Androl* 1980;1:3-11
7. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, Borner M, Thoni H, Studer UE., Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002;13:121-124
8. Simmonds PD, Mead GM, Lee AH, Theaker JM, Dewbury K, Smart CJ , Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated? *Cancer* 1995;75:1018-1024.
9. Fuchs E, Hatch T, Seifert A. Extragonadal germ cell tumor: the preoperative urological evaluation. *J Urol* 1987;137:993-995.
10. Medini E, Levitt SH, Jones TK, Y. Rao, The management of extratesticular seminoma without gonadal involvement. *Cancer* 1979;44:2032-2038..

Melankolik Depresyon Tedavisinde Venlafaksin ve Agomelatinin Birlikte Kullanımı: Bir Olgu Sunumu

Combination of venlafaxine and agomelatine in the treatment of melancholic depression: A case report

Burak Okumuş¹ , Çiçek Hocaoğlu² 

1 Psikiyatri Anabilim Dalı, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize/Türkiye

ÖZET

Major Depresif Bozukluk (MDB); yaşam boyu yaygın olarak görülmektedir(1). Klinik depresyonun bu geniş heterojenliği, depresif alt tipleri tanımlamaya yönelik çalışmaları artırdı(2). Daha önceki çalışmalara göre melankolik depresyon; biyolojik bir etiyojisi olan, çevresel olaylara tepkisiz seyreden, psikoterapiye değil somatik tedavilere cevap veren, kişilik patolojisi olmayan bireylerde daha çok görülen ve özel bir vejetatif belirti kalıbıyla (sabahları daha kötü olma, sabahları erken uyanma [rutin uyanma saatinden en az iki saat önce kalkma], belirgin psikomotor yavaşlama veya ajitasyon, belirgin iştahsızlık, kilo kaybı, aşırı veya uygunsuz suçluluk) seyreden bir depresyon tipidir(2). Bu nedenle bazı yazarlar melankolik depresyonun farklı psikopatolojisi, biyolojisi ve tedaviye yanıtları olması nedeniyle farklı yaklaşımlar önermişlerdir(2). Biz bu çalışmada major depresif bozukluk (melankoli özellikleri gösteren) tanısı koyulan 38 yaşında, kadın hastayı literatür bulguları ışığında sunmayı amaçladık

Anahtar Kelimeler: agomelatin, depresyon, melankoli, venlafaksin

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a common condition with a lifetime (1). Broad heterogeneity of clinical depression accelerated the studies trying to define sub-types of depression (1). According to previous studies; melancholic depression is a type of depression which has biological etiology, is un-effected by environmental circumstances, responds to somatic treatments rather than psychotherapy, is more prevalent in individuals without personality pathology and has specific vegetative symptoms (worsening in the mornings, waking up early [two hours earlier than routine waking up hour], significant psychomotor retardation and agitation, losing appetite, weight loss, excessive or inappropriate guilt) (1). Because of having different psychopathology, biology and treatment responses; some authors have proposed different approaches to melancholic depression (1). In this study we aimed to present a 38 years-old female patient with MDD (showing melancholic traits) in the light of the literature knowledge.

Keywords: agomelatine, depression, melancholic, venlafaxine

GİRİŞ

Major Depresif Bozukluk (MDB); yaşam boyu yaygın olarak görülmektedir (1). MDB'nin depresif alt tiplere sınıflandırılması, depresif sendromların biyolojik temelini daha iyi tanımlamak ve depresif bozuklukların heterojenitesini açıklığa kavuşturmak için önemlidir (3). DSM-4 ve DSM-5 melankolik ve atipik alt tip belirtecini ve son zamanlarda daha sık çalışılan endişeli depresyon alt tipi olmak üzere çeşitli alt tipler ve modeller önermiştir (4,5). ICD - 11' de, henüz biyolojik bileşenleri belirlenememiş olan MDB'leri ek belirteçlerle ("psikotik belirtilerle", "belirgin kaygı belirtileri ile", "melankoli ile") ortaya koymaktadır (6). Daha önceki çalışmalara göre melankolik depresyon; biyolojik bir etiyojisi olan, çevresel olaylara tepkisiz seyreden, psikoterapiye değil somatik tedavilere cevap veren, kişilik patolojisi olmayan bireylerde daha çok görülen ve özel bir

vejetatif belirti kalıbıyla (sabahları daha kötü olma, sabahları erken uyanma [rutin uyanma saatinden en az iki saat önce kalkma], belirgin psikomotor yavaşlama veya ajitasyon, belirgin iştahsızlık, kilo kaybı, aşırı veya uygunsuz suçluluk) seyreden bir depresyon tipidir (2). Bu nedenle bazı yazarlar melankolik depresyonun farklı psikopatolojisi, biyolojisi ve tedaviye yanıtları olması nedeniyle farklı yaklaşımlar önermişlerdir (2). Daha önceki çalışmalara göre, depresif popülasyonların yaklaşık %25-30' unu melankolik depresyon oluşturur (2). MDB' de uyku ve sirkadiyen ritim bozuklukları sıklıkla görülür ve hastalığın farklı aşamalarında (prodrom, akut ataklar ve remisyon dönemleri) süreklilik gösterme eğilimindedir (7). Bu bozukluklar depresyona neden olabilir, mevcut bir depresif bozukluğu şiddetlendirebilir ve tedaviye direnci artırabilir (7). Hipotalamus; mevsimsel duygudurum değişimlerinin,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Burak Okumuş, MD, Psikiyatri Anabilim Dalı, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Rize/Türkiye
E-Posta/E-Mail: okumusband@gmail.com || Tel: +90 0553 773 4334

Received/Geliş Tarihi: xx.xx.2019 || **Accepted/Kabul Tarihi:** xx.xx.2019

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



yeme davranışlarının ve uyku ritminin düzenlenmesine katkı sağlar (8). Anterior hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği (SKN), vücudun 24 saat süren sirkadiyen ritmini düzenleyen ana mekanizmalarındandır (7). Bu ilişkiyi açıklamak için yapılan çalışmalarda; bozulmuş sirkadiyen ritimlerin depresyona neden olabileceğine dair sağlam veriler edinilmiştir (7). Uykunun ve sirkadiyen ritimlerin; duygudurum bozukluklarını yönetmedeki önemi klinisyenler tarafından bilinmektedir (7). Bu açıdan bakıldığında; sirkadiyen ritimlerin duygudurum bozukluklarıyla etkileşimlerinin anlaşılmasının önemli olduğu açıkça anlaşılmaktadır (7). Literatürde venlafaksin 300 mg/gün tedavisine eklenen agomelatin 25 mg/gün başarılı kombinasyonun yapıldığı bir olgu tespit edilebildi (9). Biz bu çalışmada major depresif bozukluk (melankolik özellikleri gösteren) tanısı koyulan 38 yaşında, kadın hastanın venlafaksine eklenen agomelatin ile başarılı tedavisini literatür bulguları ışığında sunmayı amaçladık.

OLGU

Otuz sekiz yaşında, kadın, evli hasta; isteksizlik, zevk alamama, iştahsızlık ve 1,5-2 ay süresince istemsiz 11 kilogram(kg) zayıflama nedeniyle başvurdu. Hastanın kendisi ve eşile yapılan görüşmede hastanın şikâyetlerinin 15 sene önce doğum sonrası başladığını ve başvuru şikâyetlerinin şimdiki başvuru şikâyetlerine benzer olduğunu ifade etti. Doğum sonrası dönemde başvurdukları Psikiyatri polikliniğinden ismini hatırlamadıkları ilaçların reçetelendiğini ve şikâyetlerinin geçmesi üzerine ilaçlarını doktor kontrolü dışında kestğini aktardı. Benzer şikâyetlerin tekrar nüksetmesiyle poliklinik başvurusunda bulunduğunu ve 13 senedir venlafaksin tedavisinin dönem dönem azaltılıp artırılarak takip edildiğini belirtti. Hastalanma dönemlerinin özellikle uykuya dalmada zorluk, sabah erken saatlerde uyanma ve yutkunma güçlüğüyle başladığını aktardı. Hastalık dönemlerinde özellikle sabah saatlerinde bulantı, iştahsızlık ve ağlamalarının olduğunu belirtti. Ancak akşama doğru hafiflediğini isteksizlik, zevk alamama ve halsizlik yakınmalarının gün boyu değişmeden devam ettiğini ifade etti. Yapılan görüşmelerde hastalık dönemlerini tetikleyen olayların olmadığını kendisinin ve yakınlarının yaşadığı şikâyetleri şaşkınlıkla karşıladığını aktardı. 4 senedir devam ettiği ancak ara ara isteksizliği sebebiyle gidemediği el sanatları kursunun olduğunu ifade etti. Bu dönemlerde düzenli venlafaksin 75 mg/gün

tedavisinin dozunun 150 mg/gün şeklinde arttırıldığını aktardı. Başvuru şikâyetlerinin; 4 senedir ev işlerini, sosyal faaliyetlerini kısmi şekilde etkilediğini ve doz ayarlamalarıyla, ev istirahatleriyle atlattığını aktardı. 2 ay önce el sanatları kursuna isteksizlik, moralsizlik şikâyetleri nedeniyle gitmeyi bıraktığını ziyaretine gelen arkadaşlarının bu durumu hayretle karşıladığını hatta 'sen bu kadar sevecen, çalışkan biriyken bu hale gelebiliyorsan biz ne yapalım' şeklinde şakalar yaptıklarını söyledi. 2 aydır erken saatlerde uyanmalarının arttığını, yutkunma güçlüğü, iştahsızlığının olduğunu ve sonrasında ağladığını aktardı. Akşamları daha iyi olmasına rağmen gün boyunca ev işlerini hatta öz bakımını dahi yapmadığını ifade etti. 2 hafta önce dış merkezde 7 gün yatarak sabahları venlafaksin 150 mg ve diazepam 5 mg, akşamları mirtazapin 15 mg tedavisinin başladığını belirtti. Kısmi fayda gördüğünü ve sonrasında poliklinik kontrolüne dâhil edildiğini ifade eden hasta sabah erken saatlerde uyanmalarının, ağlamalarının ve kilo kaybının devam etmesi üzerine servisimize ileri tetkik ve tedavi için yatırıldı.

Özgeçmiş: Normal doğumla hastanede sağlık personeli eşliğinde komplikasyonsuz doğan hastanın bebeklik çağında geçirdiği hastalık tanımlanmadı. Temizlik eğitimi, yürüme ve konuşması zamanında olmuş. İlk âdetini 10 yaşında görmüş. Eğitim hayatını lise bittikten sonra devam ettirmemiş. Ailesi ve kendisinden alınan bilgilere göre sosyal ilişkilerinin hastalık dönemleri dışında iyi olduğu belirtildi. Alkol, madde kullanımı hiç olmamış. Evlilik problemlerinin olmadığını aktardı.

Soy geçmiş: Hasta 6 kardeşe sahip, kardeşleri sağlıklıymış. Aile öyküsünde ek psikiyatrik, nörolojik rahatsızlık yok.

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları: Vital bulgular: Normal, nörolojik muayenesi ve diğer sistem muayeneleri: Normal olarak saptandı. Dâhiliye konsültasyonu önerileriyle yapılan ileri tetkikler sonucunda belirli bir neden tespit edilemedi. Boy: 166 cm, Ağırlık: 53 kg, Beden Kitle İndeksi (BKİ): 19,3 kg/m².

Laboratuvar bulguları: Hemogram, biyokimyasında anormallik tespit edilmeyen hastanın hormon tahlillerinde olağan sonuçlar gözlemlendi.(tiroid fonksiyon testleri, parathormon, serüloplazmin, vaskülit belirteçleri, vitamin b12, ferritin, folik asit normal sınırlarda) Kraniyal Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) yönteminde patolojik bulgu

tespit edilmedi. EEG'de normal sınırlarda uyanıklık ritmi gözlemlendi.

Ruhsal Durum Muayenesi: Dış görünümünde hastanın öz bakımının azalmış olduğu gözlemlendi. Yaşından büyük gösteren, çaresiz, görüşme sırasında ağlayan, görüşmeye istekli olduğu izlendi. Konuşmanın içeriği fakirleşmiş ve konuşma miktarı azalmış olduğu gözlemlendi. Sorulan sorulara verdiği cevaplar amaca yönelikti. Duygudurum deprese, duygulanımı deprese, düşünce içeriği fakirleşmiş, düşünce içeriğinde ruminatif şekilde iyi olamayacağı şeklinde umutsuzluk hâkimdi. Bilinç açık, oryante ve koopere idi. Algılamada patolojik bulgu saptanmadı. Bellek ve dikkat muayenesinin olağan olduğu gözlemlendi. Soyut düşünce, gerçeği değerlendirme ve yargılamasının olağan olduğu gözlemlendi. Dışa vuran davranışlarında psikomotor yavaşlama, omuzlarının çökkün olduğu ve yardıma ihtiyacı olduğu gözlemleniyordu.

Klinik Seyir: Hasta isteksizlik, zevk alamama, iştahsızlık ve 1,5-2 ay süresince istemsiz 11 kilogram (kg) zayıflama nedeniyle servisimize kabul edildi. Neredeyse bütün etkinliklerden zevk alamayan, zevk verebilecek uyarılara karşı tepkisiz, kendini daha iyi hissedemeyen, umutsuzluk yaşayan, sürekli olarak sabah daha kötü olan, sabahları erken uyanan (> 2 saat), psikomotor yavaşlaması bulunan, yeme isteğinde belirgin azalma ve kilo vermesi olan, uygunsuz suçluluk duyguları gibi melankolik özellikler gösteren hastanın ileri tetkiklerle altta yatan nedenleri araştırıldı. Altta yatan nedenler açısından yapılan ileri tetkikler ve araştırmalar kliniğimizde öncülüğünde dâhiliye konsültan hekimliği önerileri dikkate alınarak sürdürüldü. Yapılan ileri tetkiklerin ardından tekrar değerlendirilen hastanın kliniğini açıklayabilecek farklı organik neden tespit edilmedi. Hastanın klinik semptomları ve HAMD: 29 puan olması nedeniyle DSM-5' e göre melankolik özellikler gösteren major depresif bozukluk tanısı konuldu. Tedavisinin; venlafaksin 225 mg/gün sabah, mirtazapin 15 mg/gün akşam olacak şekilde düzenlenmesinin ardından günlük davranışçı etkinlik ödevleriyle başlayan bilişsel davranışçı terapi 4 hafta uygulandı. Klinik seyrinde değişiklik görülmemesi ve HAMD puanlarının 32 olması üzerine mirtazapin kesildi. Karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilen ve agomelatin, venlafaksin arasında olası ilaç-ilaç etkileşimleri açısından literatüre bakıldıktan sonra akşam 25 mg/gün agomelatin başlanmasına karar verildi.

Hasta; 45 gün süren yatışının ardından HAMD: 4 puan ve son 2 hafta içerisinde 4 kg alması üzerine ileri sağlık ile taburcu edildi. Halen aynı tanı ile mevcut tedavisi devam etmektedir.

SONUÇ

Melankolik özellikler gösteren MDB belirsizliğini sürdürmekteyken klinik çalışmalarda hızla devam etmektedir (10). Boyutsal modeller melankoliyi klinik depresyonun daha şiddetli bir ifadesi olarak kabul ederken, ikili modeller ayrı bir klinik antite olarak kabul eder (10). Melankolik özellikler gösteren depresyonun melankolik özellikleri bulunmayanlara kıyasla plasebo, psikoterapi ve sosyal müdahaleyi içeren tedavilere çok nadiren cevap verirler (2). Olgumuzun melankoli özellikleri göstermesi, sosyal desteğinin iyi olması, tetikleyici yaşam olaylarının olmaması ve yapılan psikoterapotik görüşmelere yanıt vermemesi literatür bulguları ile uyumludur. Ayrıca postpartum depresyonda; melatoninin sirkadiyen düzensizliği, mevsimsel duygudurum değişiklikleri kadınlarda üreme döngüsünün çeşitli aşamalarında bildirilmiştir (7). Olgumuzun semptomlarının; postpartum dönemde başlangıç göstermesi, bu durumun sirkadiyen düzensizliklerin sonucu olabileceğini düşündürülebilir. Ayrıca uyku ve sirkadiyen ritim bozuklukları sıklıkla major depresif bozuklukta(MDD) görülür (7). Suprakiazmatik nükleusun bulunduğu hipotalamus ayrıca yeme davranışını, uykuyu ve duygudurumu sirkadiyen bir şekilde düzenler (7). Olgumuzun; son 2 ayda verdiği kilolar ve uyku siklusunda görülen farklılıklar özellikle suprakiazmatik nükleusun melatonin aracılığıyla sağladığı sirkadiyen ritmin bozukluğundan kaynaklandığını düşündürülebilir. Sirkadiyen ritim; monoamin regülasyonunu, hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) eksenini ve özellikle de biyolojik saatin düzenlenmesini etkileyerek nörojenezde değişiklik yapar (11). Olgumuzun klinik öyküsünden elde edilen verilerden yola çıkılacak olursa; benzer semptomların dönem dönem nüks etmesi, değişen sirkadiyen ritmin neden olduğu monoamin anormalliklerine atfedilebilir. Ayrıca değişen venlafaksin dozlarının; sirkadiyen ritmin düzensizliğine sekonder değişen monoamin anormalliklerini dönemsel olarak düzenlemiş olabileceğini düşündürülebilir. Klinik çalışmalarda Serotonin geri alım inhibitörleri ve Serotonin-Noradrenalin geri alım inhibitörlerine eklenen agomelatinin özellikle 4 haftalık tedaviye yetersiz yanıt verenlerde daha

iyi etkinliğinin olduğu görülmüştür (12). Ayrıca melankolik özellikler gösteren MDB' de 24 ay agomelatin tedavisiyle takip edilen hastalarda stabil antidepresan etkisi, iyi tolere edilebilirliği gözlenmiştir (13). Dört haftalık 225 mg/gün venlafaksin tedavisine eklenen agomelatinin; tamamlayıcı rol oynaması literatür bulgularıyla uyum göstermektedir. Hastada uzun yıllardır devam eden süreklilik arz eden belirtilerinin distimi ile ilişkilendirilmesi düşünülebilir. Eklenen tedavinin kronobiyojik süreçlere atıfta bulunabileceği veya altta yatan distimik bozukluğa atıfta bulunabileceği düşünülmeye rağmen literatürde distimi tedavisinde agomelatin etkinliğini değerlendiren net çalışmalar bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; melankolik özelliklerin görüldüğü depresyonda, depresyonun iyileştirilmesine yönelik tedavilerle ilgili kanıtlar göz önüne alındığında, ışık tedavisinin kronobiyojik zamana uygun kullanımı ve melatonin agonistlerinin kullanımı gibi kronobiyojik bozuklukları dikkate alan bir yaklaşım MDB tedavisini tamamlayabilir. Ancak biyolojik belirteçler ve etkin tedavi seçenekleri açısından yoğunlaşan yeni çalışmalara gereksinim duyulduğu açıktır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.521858>

KAYNAKLAR

1. Cizza G, Ronsaville DS, Kleitz H, Eskandari F, Mistry S, Torvik S, et al. Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: The power study. *PLoS One*. 2012; 7(1): e28912.
2. Musil R, Seemüller F, Meyer S, Spellmann I, Adli M, Bauer M, et al. Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatient sample of major depressive disorder. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2018;27: e1569.
3. Fava M, Alpert JE, Carmin CN, Wisniewski SR, Trivedi MH, Biggs MM, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychol Med*. 2004 Oct;34(7):1299-308.
4. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(3):342-51.
5. World Health Organization. ICD-11 Beta Draft. World Heal Organ. 2018.

6. Gili M, Roca M, Armengol S, Asensio D, Garcia-Campayo J, Parker G. Clinical Patterns and Treatment Outcome in Patients with Melancholic, Atypical and Non-Melancholic Depressions. *PLoS One*. 2012;7(10):1-8.
7. Zaki NFW, Spence DW, BaHamam AS, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Brown GM. Chronobiological theories of mood disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2018; 268(2):107-118.
8. Simpson W, Frey BN, Steiner M. Mild Depressive Symptoms During the Third Trimester of Pregnancy Are Associated with Disruptions in Daily Rhythms but Not Subjective Sleep Quality. *J Women's Heal*. 2016; 25(6):594-8.
9. Dahale AB, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G, Bagewadi VI. Successful use of agomelatine and venlafaxine combination in major depression. Vol. 36, General hospital psychiatry. United States; 2014. p. e3.
10. Fletcher K, Parker G, Paterson A, Fava M, Iosifescu D, Pizzagalli DA. Anhedonia in melancholic and non-melancholic depressive disorders. *J Affect Disord*. 2015; 15;184:81-8.
11. Robillard R, Carpenter JS, Rogers NL, Fares S, Grierson AB, Hermens DF, et al. Circadian rhythms and psychiatric profiles in young adults with unipolar depressive disorders. *Transl Psychiatry*. 2018; 9;8(1):213.
12. Thomas J, Khanam R, Vohora D. Augmentation of antidepressant effects of venlafaxine by agomelatine in mice are independent of kynurenine pathway. *Neurochem Int*. 2016; 99:103-109.
13. Chernova E V., Kozhechkina O V., Ter-Israelyan AY, Medvedev VE. Agomelatine (Valdoxan) in treatment of endogenous depression in day patient department. *Zhurnal Nevrol i Psihiatr Im SS Korsakova*. 2016; 116(10):43-46..

Sedimentasyon & CRP; Geçmişten Geleceğe

Sedimentation & CRP; From Past to Future

Ahmet Çayakar 

1 İç Hastalıkları Bölümü, Medical Park, Uşak/Türkiye

ÖZET

İnflamasyon dokulara zarar veren herhangi bir olaya karşı hasarı olabildiğince sınırlı tutmak ve nedeni ortadan kaldırmak üzerine kurulu bir düzendir. Bu süreçte baş tehditleri içeriden metabolik, romatizmal ve malign hastalıklar, dışarıdan ise travma ve enfeksiyon etkenleri oluşturmaktadır. Pratik hekimlik hayatında inflamasyonu kantitatif olarak değerlendirmek adına sıklıkla sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) testleri kullanılmaktadır. Sedimentasyon için normal değer 50 yaş altı erkeklerde < 15 - kadınlarda < 20, 50 yaş üzerinde ise erkeklerde < 20 ve kadınlarda < 30 mm/saat şeklinde olması beklenir. Pek çok fizyolojik durum, testin gerçekleştirilme şekli ve çevresel koşullar sonucu etkiler. İnflamatuvar prosesin başlangıcında yanlış negatif ya da sonunda yanlış pozitif sonuçlarla da karşılaşılabilir. Sedimentasyon değeri spesifik ve diagnostik olmamakla birlikte prognostik de olabilmektedir. Ayrıca hastalık varlığı, ciddiyeti ve aktivitesi hakkında fikir sunarak tekrarlanan ölçümleriyle hastalık takiplerinde yardımcı olabilmektedir. Yarılanma ömrünün 4-6 gün kadar sürmesi nedeniyle takibinin genellikle haftalık sürelerle yapılmasının uygun olacağı belirtilir. Bir çeşit akut faz proteini olan C-reaktif proteinin sağlıklı bireylerdeki değeri ise ortalama 0,8 mg/L olup toplumun çoğunluğunda 3 mg/L'nin altında seyretmektedir. Aterosklerozda intima tabakasında birikerek tüm aşamalarda aktif rol oynadığının anlaşılmasıyla yüksek hassasiyetli (high sensitive) C reaktif protein (Hs-CRP) şeklindeki daha düşük değerlerinin hassas bir şekilde ölçümü de devreye girmiştir. Burada 1,0 mg/L'den daha az değer kardiyovasküler olay açısından düşük riski, 3,0 mg/L üzerindeki sonuç yüksek riski ve aradaki değerler ise ortalama riski ifade etmektedir. İkiye katlanma süresinin 8 saat sürmesi nedeniyle CRP yarı ömrünün 19 saat kadar olduğu belirtilmektedir. Konsantrasyonları ile hastalığın ciddiyeti ve iki gün aralarla yapılan tedaviye cevap kontrolleri arasında mükemmel korelasyon söz konusudur. Gerçek inflamatuvar durumlarda her iki testin de birbirine paralel gitmesi beklenmekle birlikte izole yükseklikler de izlenebilmektedir. Bu makalede tarihsel perspektifleriyle birlikte her iki testin özellikleri belirtilerek efektif şekilde kullanılmalrı ve değerlendirilmeleri anlatılmaya çalışılmıştır. .

Anahtar Kelimeler: sedimentasyon, C-reaktif protein, yapı, fonksiyon

ABSTRACT

Inflammation is a system that is designed to keep the damage as limited as possible against any harmful event to the tissues and to eliminate the cause. In this process, the main threats are metabolic, rheumatic, malignant diseases and external factors like trauma and infection. In practical life, sedimentation and C-reactive protein (CRP) tests are frequently used to quantitatively evaluate inflammation. Under 50 years age population, the normal value of the sedimentation rate is under 15 for males and 20 for females. Above 50 years of age this numbers is expected to be less than 20 in males and 30 mm/h in females. Many physiological situations, the way the test is performed and environmental conditions affect the result. At the beginning of the inflammatory process false-negative results or false-positive results at the end may be encountered. Sedimentation value is not specific and diagnostic but may be prognostic. It can also help in disease follow-up with repeated measures by providing insight about the presence, severity and activity of the disease. Since the half-life is about 4 to 6 days, it is generally advisable to follow up with weekly periods. The value of C-reactive protein, which is a kind of acute phase protein, in healthy individuals is 0,8 mg/L and in the majority of the population is below 3 mg/L. Accurate measurement of lower values in the form of high sensitive C reactive protein (Hs-CRP) has also been introduced by after understanding that it plays an active role in all stages of atherosclerosis. Here, less than 1,0 mg/L value is associated with a lower risk of cardiovascular events and more than 3,0 mg/L value signs a higher risk. Intermediate weight indicates the middle risk. It is stated that the half-life of CRP is about 19 hours because the doubling time is 8 hours. There is an excellent correlation between the concentration of the CRP, disease severity and the response to treatment with the two-day intervals. In real inflammatory conditions, both tests are expected to go parallel to each other but also they can be seen at isolated heights. In this article, it is tried to explain features, correct usage and evaluation of both tests with their historical perspectives.

Keywords: sedimentation, C-reactive protein, structure, function

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ahmet Çayakar, MD, İç Hastalıkları Kliniği, Özel Medical Park Hastanesi Uşak/Türkiye

E-Posta/E-Mail: ahmetcayakar@hotmail.com || Tel: +90 505 648 7760

Received/Geliş Tarihi: 02.04.2019 || Accepted/Kabul Tarihi: 21.06.2019

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

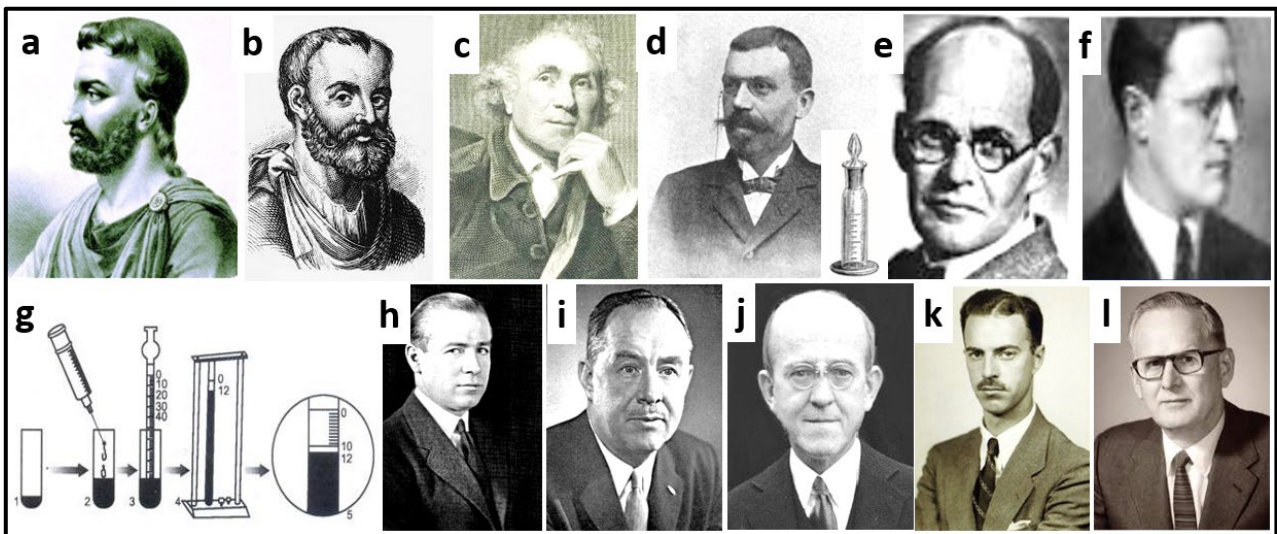


İnflamasyon; dokulara zarar veren herhangi bir olaya karşı vücudumuzu koruma çabasına verilen genel isim olup işleyişindeki temel hedef, hasarı olabildiğince sınırlı tutmak ve nedeni ortadan kaldırmak üzerine kuruludur. Akut olan lokal şekli kendisini eskiden beri bildiğimiz ağrı, şişlik, kızarıklık ve ısı artışı gibi semptomlarla gösterir. Bu aşamada ayrıca sitokinlerin etkisiyle nöroendokrin, hematopoetik ve metabolik değişiklikler ortaya çıkarak karaciğerde çeşitli proteinlerin sentezinde artma ya da azalma da gerçekleşmektedir. Neticede hastalar üzerinde zamanla halsizlik, iştahsızlık ve ateş yüksekliği gibi sistemik etkiler gelişmektedir (1). Pratik iç hastalıkları işleyişinde pıhtılaşması önlenmiş dik bir tüpteki eritrositlerin dibe doğru çökme derecesini değerlendirdiğimiz sedimentasyon hızı en eski analiz yöntemidir ve inflamatuvar süreci kantitatif değerlendirebilmek adına sıklıkla C-reaktif protein (CRP) ile birlikte kullanılmaktadır. Bu makalede, tarihsel perspektifleriyle birlikte bu testlerin özellikleri, efektif şekilde kullanılmaları üzerinde durulmuş ve değerlendirilme aşamasındaki püf noktaları anlatılmaya çalışılmıştır.

'Inflammation' sözcüğünün kökeni Latince (flamma: ateş) ifadesine dayanmaktadır. Bu konudaki tutarlı ilk tarifi Romalı Celcus'un (MÖ 50-28) rubor, tumor, color ve dolor kelimelerini kullanarak yaptığını görmekteyiz (Resim 1-a) (2). Galen (MS 130-210) bu durumun gerçekte vücudumuzun yaralanmalara karşı geliştirdiği doğal savunma mekanizması olabileceğini belirtmiştir (Resim 1-b). On

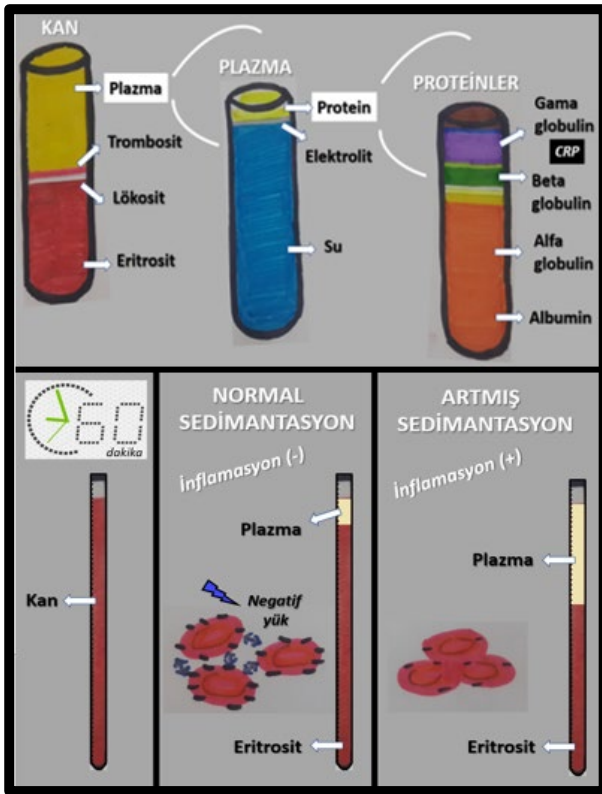
sekizinci yüzyıla doğru İskoç cerrah John Hunter (1728-1793) başta olmak üzere çağdaşı olan hekimler, gebelerin ve ateşli hastalarının tüp içine alınan kanlarında diğer insanlara göre farklı çökme geliştiğini ve değişik tabakalar ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir (Resim 1-c). Polonyalı Edmund Faustinus Biernacki (1866-1911) 1894 yılında romatizmal ateş başta olmak üzere birçok hastalıkta özel bir cam tüp ile sedimentasyon hızlarını ölçmüş ve kendi dilinde yazdığı makale ile ulaştığı farklı sonuçları yayınlamıştır (Resim 1-d) (3). 1918 yılında İsveç'te Robert Sanno Fahraeus (1888-1968) bu yöntemi gebelik testi olarak dahi kullanmayı denemiştir (Resim 1-e). Yine İsveçli Alf Vilhem Albertsson Westergren (1891-1968) (Resim 1-f), tüberkülozlu hastalar üzerinde çalışmış ve 1926 yılında analiz ettiği tüplerin içindeki kana sodyum sitratı antikoagülan olarak katarak kendi adı ile anılan yöntemi şekillendirmiştir (Resim 1-g) (4). Amerikalı William Smith Tillet (1892-1974) (Resim 1-h) ve gelecekte streptokinazı keşfedecek olan Thomas Francis (1900-1969) (Resim 1-i), 1930'lu yıllarda Pnömonikal pnömonili hastalardaki immün cevabı incelerken hasta serumlarında çözünebilir bir ekstraktın hücre duvarındaki polisakkarit yapı ile presipite olduğunu gözlemlemiş ve bu maddeye 'Fraction C' ismini vermişlerdir (5). Kliniği iyileşen hastalarda saptanamayan bu reaksiyon, daha sonraları farklı etkenlerle ve değişik hastalıklarda da rapor edilmiştir. Ayrıca ilginç bir şekilde sıtma, tüberküloz ve viral enfeksiyonlarda ise artışının belirgin olarak gerçekleşmediği anlaşılmıştır.

Resim 1. Sedimentasyon ve CRP Tarihi



Sonuçta bu olayın spesifik antijen-antikor eşleşmesinden ziyade nonspesifik fizikokimyasal bir reaksiyon olduğu kanaatine varılmıştır. Bakteriyolog Oswald Theodore Avery (1877-1955) (Resim 1-j) ve Colin MacLeod (1909-1972) (Resim 1-k) başta olmak üzere bilim insanları 'CRP: C reaktif protein' olarak da isimlendirilen bu maddenin protein tabiatını ve reaksiyonda kalsiyumun gerekliliği gibi değişik özelliklerini 1941 yılına doğru açığa çıkarabilmişlerdir. Nihayet takvim yaprakları 1947 senesini gösterdiğinde Maclyn McCarty (1911-2005) CRP'yi laboratuvarında kristalize edebildiğini tüm bilim çevresine duyurmuştur (Resim 1-l).

Şekil 1. Sedimentasyon Testi



Sedimentasyon

Westergren yönteminde alınan 1,6 ml kan, 0,4 ml %3,8'lik sodyum sitrat solüsyonu ile karıştırılarak 2,5 mm çapındaki ve üzeri 0'dan 200 mm'ye kadar derecelendirilmiş 30 cm uzunluğundaki bir pipete çekilir (6). Ardından oda sıcaklığında dik olacak şekilde bir saat boyunca bekletilir. Kanın alındıktan sonra en geç 4-6 saat içinde çalışılması tavsiye edilir. Çökme sonrası plazma ile şekilli elemanların sınırındaki elde edilen değer, milimetre olarak sonucu yansıtmaktadır. Günümüzde aynı mantıkla daha hızlı ve güvenilir sonuç veren otomatik cihazlar kullanılmaktadır.

Düzeneğe yerleştirilen birçok siyah kapaklı hazır tüpün birbirinden bağımsızca değerlendirilebildiği bu testte, çökme hızı çevredeki dikey duran kızılötesi bariyer sensör tarafından her üç dakikada bir ölçülmekte ve elde edilen değer bilgisayar işlemcisi tarafından kaydedilerek ölçüm denklemi oluşturulmaktadır. Normal sedimentasyon değeri yaş ve cinsiyete göre değişebilmektedir. Genel kural 50 yaş altı erkeklerde < 15 - kadınlarda < 20, 50 yaş üzerinde ise erkeklerde < 20 ve kadınlarda < 30 mm/saat şeklinde olmalıdır. Pratik hayat için üst sınır, akılda daha kalıcı bir yöntemle, erkeklerde (Yaş / 2) ve kadınlarda [(Yaş+10) / 2] mm/saat şeklinde kabul edilebilir (7). Yarılanma ömrünün 4-6 gün kadar olması göz önüne alınarak sedimentasyon hızı takibinin haftalık olarak yapılmasının uygun olacağı söylenebilir. Ayrıca inflamatuvar prosesin başlangıcında yanlış negatif ve sonunda da yanlış pozitif saptanabileceği bilinmelidir (8).

Eritrosit çeperleri normalde negatif yüklü olup birbirlerini itmektedir. Bu olayda eritrosit sayısı, çapı, şekli ve plazma viskozitesi etkileyici faktörler olarak sıralanabilir. İnflamasyon başlangıcından sonraki 7-10. günde zirve yapan fibrinojen başta olmak üzere akut faz proteinleri, eritrositlerin üzerindeki sialik asit kalıntılarını nötralize ederek negatif yükü değiştirirler ve eritrositlerin birbirini çeker duruma gelmelerini sağlayarak çökme hızını artırırlar (Şekil 1) (9). Fizik kurallarıyla işleyen bu çökmenin miktarı $V=2r^2 (d_1-d_2)g / 9n$ şeklinde formülize edilebilmektedir. Burada r: eritrositlerin yarıçapını, d1: eritrositlerin yoğunluğunu, d2: plazma yoğunluğunu, g: yer çekim gücünü ve n: plazma viskozitesini göstermektedir. Gerçek inflamatuvar durumlarda her iki testin birbirine paralel gitmesi beklenir. Bu nedenle karşılaştığımız izole sedimentasyon yüksekliği non-enfeksiyöz ve diğer non-inflamatuvar nedenleri işaret etmelidir. Bu aşamada yapılacak olan protein elektroforezi tip ayrımı yaparak monoklonal gamopatileri açığa çıkarabilir. Sedimentasyon sonucunu değerlendirilirken ilk planda; testin 23 °C'den fazla ortamda yapılmasının, eğik tutulan tüpün ve sitrat oranındaki fazlalığın sonuç değerinde artışa neden olabilecekleri bilinmelidir. Örneğin; tüp dik pozisyon yerine 3 ° fazla bir sapma ile tutulursa yaklaşık %30 oranında fazladan yüksek değer ile karşılaşılır. Genel olarak zenci ırkta sonuçlar 2-13 mm/saat daha yüksek saptanabilmektedir. Kadınlarda elde edilen değerler erkeklere göre daha yüksektir ve menstrasyon halinin ya

da oral kontraseptif kullanımının da geçici yükseklikler yapabileceği bildirilmektedir. Gebelerde ikinci yarıda daha fazla olmak üzere anemi yokluğunda dahi 14-70 mm/saate kadar varan yüksek sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu durumun doğumdan bir ay sonra normale dönmesi beklenir (10). Anemi varlığında ve yaşlı nüfusta orta düzeyde bir sedimentasyon yüksekliği beklenen sonuçtur. Ayrıca eritrositlerdeki makrositoz yapısı, obesite, hiperlipidemi, hipotiroidi ve nefropati sonucu hipoalbuminemi varlığı da yüksek sonuçlar için diğer nedenleri oluşturmaktadır. Son dönemde diabetes mellitus tanısına sahip bireylerdeki artan sedimentasyon değerinin arka planında, hücre membranı yapısal proteinlerindeki değişim, sialik asitteki bozulma ve yüksek saptanan fibrinojen düzeylerinin bulunduğu anlaşılmıştır. Dekstran tedavisi, teofilin ya da metildopa kullanımının da yine sedimentasyon hızını arttırılabileceği akılda tutulmalıdır.

Hastalardaki gerçek sedimentasyon yüksekliği yapan nedenleri değerlendirdiğimizde karşımıza sıklıkla enfeksiyonlar, maligniteler, infarktüs, yanık gibi doku hasarı durumları ve romatizmal hadiselerin çıktığı gözlenir (11). Ölçümlerde saptanan 100 mm/saat ve üstü gibi aşırı yüksekliklerde kabaca dört kategoride sınıflandırılmaya gidilir. Birinci sırada sıklık sırasına göre pnömoni, sellülit, bakteriyemi, abse ve osteomyelit gibi enfeksiyon tabloları bulunur. İkinci kategoriye polimiyaljiya romatika (PMR), dev hücreli arterit (DHA), gut ve komplike olmuş romatoid artrit (RA) ya da sistemik lupus eritematozis (SLE) şeklindeki romatizmal hastalıklar şekillendirir. Üçüncü sıradaki maligniteler arasında en önde multipl myelom yer almakta olup diğerlerini solid tümörler, anlamı belirlenemeyen monoklonal gammopati, Waldenström makroglobulinemisi, akut miyeloid lösemi ve myelodisplastik sendrom oluşturmaktadır. Son kategori olarak ise renal problemler sıralanır. Burada da en sık kronik ya da akut böbrek hasarı, glomerulonefrit ve nefrotik sendrom tanıları yer almaktadır (12). Belirgin yüksekliklerde tüm incelemelere rağmen etiyolojinin saptanamadığı grup genelde %2'nin altında kalmaktadır. Sedimentasyon hızındaki değişim spesifik ve diagnostik değildir ancak prognostik olabilir. Hastalık varlığını, ciddiyetini ortaya koyarak aktivitesi hakkında fikir sunar ve tekrarlanan ölçümleriyle takipte yardımcı olabilir. Asemptomatik kişide sistemik bir hastalık varlığını ekarte etmek adına kullanılması önerilmemektedir. Tanı amaçlı olarak ise ancak subakut tiroidit, PMR ve DHA'da yararlı

olabileceği söylenebilir. Sedimentasyon hızını en fazla yükselten hastalıkların başındaki PMR'de %7-20 oranında yükseklik gözlenmeyebileceği ve izlem aşamasında CRP'nin daha etkin konumda yer aldığı bilinmelidir (13). DHA'da ise normal sedimentasyon sonucu ile karşılaşma oranının %5 civarı olduğu belirtilmektedir. Juvenil idiyopatik artrit (JIA) sedimentasyon yüksekliği 100 mm/saat'i geçebilmekte ve tedaviye yanıtın göstergesi olarak kullanılmaktadır. Aktif hastalık esnasında normal bir değer beklenen sonuç değildir. Klinik düzelme saptanmadan sedimentasyonun trombosit sayısı ile birlikte beklenmedik düşüşü klinisyene makrofaj aktivasyon sendromunu düşündürmektedir (14). Sinovit ve serozit dışında anlamlı CRP yüksekliği gözlenmeyen aktif SLE'yi değerlendirmede, interlökin (IL) 6 artışını saptama ya da sedimentasyon hızını takip etmek yararlı olabilir (15). Bu noktada ateş yüksekliği olan SLE hastasındaki CRP artışında, sinovit ya da serozit yoksa ilk planda patojeni bakteri olan bir enfeksiyon tablosunun düşünülmesi gerekliliği genel bir kural olarak kabul edilmelidir. Sjögren, skleroderma, dermatomyozit, hiperglobulinemi ve immunkomplekslerin varlığında CRP normal seyrederken sedimentasyon değeri artabilmektedir. Düşük şiddette eklem protezi enfeksiyonlarında sedimentasyon yüksekliği CRP'den daha iyi bir seçenek olarak öne geçmektedir (16). Ancak normal bir sedimentasyon sonucunun kronik osteomyeliti ya da pulmoner tüberkülozu ekarte ettirmeyeceği de bilinmelidir. Nitekim riketsiya, sıtma, tifo, akut viral hepatit ve enfeksiyöz mononükleoz gibi hastalıklarda da normal sonuçlarla karşılaşılabilir. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi birlikteliğinde, feritin değerinin yükselmesi nedeniyle sedimentasyon bakışının değeri artmaktadır. Kanserli hastalarda sedimentasyon hızının artmayabileceği bilinmeli ve normal bir sonucun da metastaz olmadığını işaret ettiği düşünülmemelidir. Meme kanseri başta olmak üzere solid tümörlü kişilerdeki yapılan çalışmalarda sedimentasyon değerinin oldukça yüksek saptanması genelde kötü prognozu ve metastazi çağrıştırmaktadır (17). Bu çerçevede, şüphe içeren bulguları değerlendirirken okült kanserin ekarte edilmesi aşamasında sedimentasyon değerine güvenmenin iyi bir yöntem olmadığı söylenebilir.

Tersi bir durum olarak sedimentasyon değerindeki azalma klinik açıdan bazı durumlarda anlam kazanabilir. Öncelikle; ölçüm için fazla beklenilmesi, kanın test öncesinde yeterince karışmaması, pıhtı varlığı, düşük oda ısısı ve testin

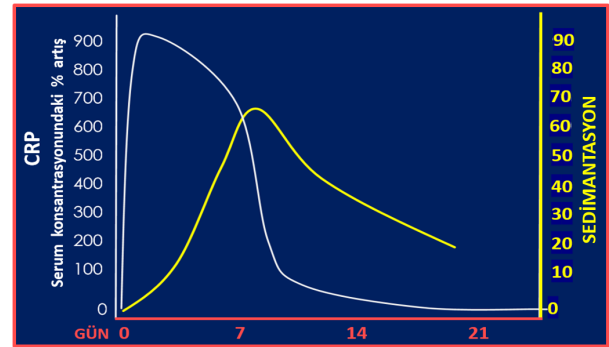
uygulandığı tezgahdaki vibrasyon gibi faktörlerin hatalı düşük sonuçlara yol açacağı vurgulanmalıdır. Lökositöz varlığı; polisitemi, anizositoz, mikrositoz, sferositoz, akantositöz ve orak hücre şeklindeki eritrosit anormallikleri; hipofibrinojenemi, serum safra asit miktarındaki aşırı artış; hipogamaglobulinemi ve hiperviskozite yapan disproteinemiler sedimentasyon hızını inflamasyon olsa dahi düşürebilirler. Ayrıca yüksek irtifa, kaşekşi ya da muhtemel protein sentezindeki azalmadan dolayı kronik karaciğer hastalığında da sedimentasyon hızında azalma gözlenebilmektedir.

Konjestif kalp yetmezliğindeki sedimentasyon değeri değişimi ve prognoz öngörücülüğü tartışmalıdır. Bu konudaki ilk çalışmalar 1930-40'lı yıllarda yapılmış ve sedimentasyon değerini azaltan durumlar listesine kalp yetmezliği de eklenmiştir. Muhtemel açıklayıcı mekanizma olarak da o dönemdeki tek tedavi ajanı olan diüretik kullanımı sonrası konsantrasyondaki artış ile birlikte eritrositlerin birbirlerini daha güçlü itmesi sunulmuştur. Bu çalışmada çok düşük sedimentasyon değerine sahip olanların oranı %20 civarında saptanmış ve ilginç olarak düşük sonuç ile kötü prognoz arasında bir ilişki kurulmuştur. Nörohormonal aktivasyon ile ilişkisi olan TNF α 'nın 1975'li yıllardaki keşfi ve endotel disfonksiyonu sonrasında damar duvarında instabilite yaparak aterosklerozda artışa neden olduğunun anlaşılması bu yolda önemli bir dönemeçi oluşturmuştur. Sonrasında yapılan çalışmalarda da ciddi semptomatik kalp yetmezliği hastalarında TNF α , IL-1 ve 6 gibi sitokinlerin artarak nükleer faktör kappa beta (Nf- $\kappa\beta$)'yı aktive ettikleri ve renal eritropoetin üretimini inhibe ederek kemik iliği eritroid öncül hücrelerinde proliferasyonu azalttıkları açığa çıkarılmıştır. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörlerinin 1990'lı yıllara doğru kullanıma girmesi ve ek olarak TNF α 'yı azalttıklarının gösterilmesiyle birlikte tedavi konusunda çığır açılmıştır. Bu medikal tedaviyi ortalama %85 oranında almakta olan ve ödemi bulunmayan stabil durumdaki kalp yetmezliği hastalarını inceleyen bir araştırma nihayet 2000 yılında yayınlanmıştır. İnflamatuar belirteçler, sedimentasyon değerleri ve prognozların değerlendirildiği bu çalışmada; sedimentasyon sonucu 5 mm/saat'den az olan hasta grubunun ancak %16 oranında olduğu gözlenmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon değeri ile de korele olmadığı anlaşılan sedimentasyon değerinin artması halinde bilinenin aksine sağ kalım oranlarının azaldığı

görülmüştür. Buradaki sınır değer de 25 mm/saat olarak kabul edildiği açıklanmıştır (18). RA'lı hastalarda kalp yetmezliği insidansının 2 kat yüksek olduğu bilinen bir konudur. Bu alanda yapılan çalışmada da sedimentasyon değerlerinin yeni konulan kalp yetmezliği teşhisinden önceki 6 aylık dönemde belirgin bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Anemi oranlarının ise izlem süresindeki diğer periyotlarla karşılaştırıldığında yetmezlik tanısından sonraki 6 aylık dönemde en yüksek seviyelerde saptandığı belirtilmiştir. Buradan yapılan çıkarımla, RA'lı hastaları klinik olarak değerlendirirken yüksek sedimentasyon varlığında kardiyovasküler duruma dikkat edilmesi gerektiği öğütlenmiştir (19).

Bu konuda ayrıca, antikoagülan ve kortikosteroid tedavisinin sedimentasyon hızını düşürürken nonsteroid antiinflatuar ilaçların ya da asetil salisilik asit kullanımının etkisiz kaldıklarının önemi vurgulanmalıdır.

Şekil 2. CRP ve Sedimentasyon Zaman Grafiği



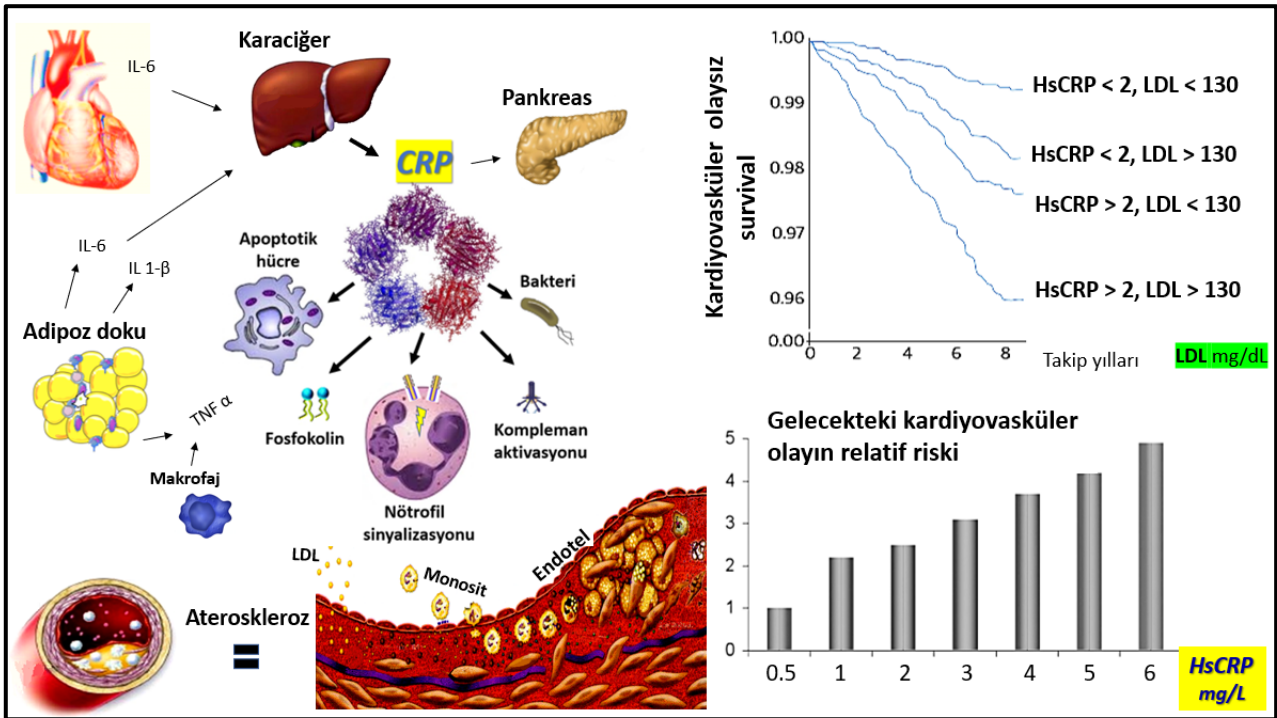
CRP

Her biri 206 aminoasit içeren ve birbirlerine simetrik şekilde disülfit köprülerle bağlı 5 alt üniteden meydana gelmiş olan CRP, doğal immunitenin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Yüksek yük içermekte ve merkezinde sıklık multimerik bir pore şekillenmiş durumdadır. Ağırlığı 115.000 dalton kadar olup ilgili geni ise 1. kromozomun q21-q2 loküsünde bulunmaktadır (20). CRP, ilk tanımlanan akut faz reaktanıdır ve ismini Streptococcus pneumoniae'nin 'C polisakarit' yapısını presipite etmesinden dolayı almıştır. İnflamasyonun ortaya çıkışının ardından serum miktarı birkaç saat içerisinde esas olarak IL-6'nın etkisi, TNF α ve IL-1 β 'nin da katkılarıyla yüzlerce kata ulaşmaktadır (Şekil 2). Ana sentez yeri karaciğer olmakla birlikte lenfosit, monosit, adiposit, nöron, akciğer epiteli, aterosklerotik plak, böbreğin glomerul ve tübül hücreleri tarafından lokal olarak da üretildiği gösterilmiştir. Bu

sebeple teorik olarak karaciğer yetmezliğinde beklentinin altında yükselme ile karşılaşabileceği aklımızda yer etmelidir. Subunitlerdeki hidrofobik bölmelerin fosfolipid yapılarına karşı olan yüksek afiniteleri sayesinde çeşitli fosfolipidlere, plazma lipoproteinlerine, parçalanmış hücre membranına, ribonükleoprotein partiküllerine ve apoptotik hücelere bağlanmaktadır. Ekzojen mikroorganizmaların glikan ve fosfolipid yapılarının ligand olarak kullanılmasıyla klasik kompleman yolundaki C1q proteini ile etkileşime geçmekte ve fagositik hücrelerin hedeflerine olan opsonizasyonunda artış sağlayarak membran atak kompleksini şekillendirmektedir. Bu sayede nekrotik ya da apoptotik hücrelerin eliminasyonu gerçekleşmekte ve makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerle birlikte IL-6

reseptörü salgılanması da artmaktadır (Şekil 3). İlginç olan bir nokta, CRP'nin ek olarak antiinflamatuvar yönde de görev alabilmesidir. Bu etki immün hücrelerin apoptozis sürecinde oynadığı rol, L-selektin'in yüzey ekspresyonundaki azalma ile nötrofillerin damar duvarına adezyonunu zayıflatması ve süperoksit anyon üretimindeki inhibisyonu ile sağlanmaktadır. Bu çerçevede SLE' deki zayıf CRP yanıtının apoptotik hücreler ve immunkomplekslerin eliminasyonunda defekt oluşturarak self immün yanıtı kolaylaştırdığı düşünülmektedir (21). Bazı görüşlere göre de, şu ana kadar herhangi bir mutasyonu saptanmamış olsa dahi, CRP' deki disfonksiyon otoimmünitenin patogenezinde rol oynayabilmektedir.

Şekil 3. CRP Etkileşimi ve Hs-CRP ile Kardiyovasküler Olay İlişkisi



Ölçüm amacıyla alınan kan örneğinin birkaç saat içinde santrifüj edilerek serumu ayrılmalıdır. Aynı gün değerlendirilecek olan serum örnekleri oda ısısında bekletilebilir. Çünkü numuneler 20-25 °C'de 5 gün, 2-8 °C'de 30 gün ve eksi 20 °C'de 365 gün boyunca stabil durumda saklanabilir. Test açlık, tokluk ya da mevsim döngülerinden etkilenmez ancak kan örneğinin lipemik veya hemolizli oluşu yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır. İmmünolojik yöntemle yapılan analizin maliyeti sedimentasyon testine göre daha yüksektir. Testin amacı serumda antijen olarak kabul edilen C reaktif proteinlerin spesifik antikorlar ile

reaksiyona sokulması sonrası turbidimetrik olarak 340 nm dalga boyunda ölçeceğimiz çöktelinin oluşturulmasıdır. Geniş aralıkta ölçüm yapan bu bahsettiğimiz standart yöntemde düşük CRP miktarı söz konusu ise hassasiyet azalmaktadır (22). Ancak analizdeki kalibrasyon değiştirilerek daha düşük konsantrasyonlardaki proteinin doğru bir şekilde ölçümü yapılabilir. Bu teste yüksek duyarlı CRP (High sensitive-HsCRP) ismi verilir ve bilhassa sağlıklı kişilerdeki kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirlemek için kullanılır. CRP plasentadan geçemez ve sedimentasyondan testinden farklı olarak yaşlanma ya da

gebelik dönemlerinde belirgin bir değişime uğramaz. Sağlıklı insanlardaki ortalama değeri 0,8 mg/L olup toplumun çoğunluğunda 3 mg/L'nin altında saptanmaktadır (23). Nonspesifik bir belirteç olarak kabul edilen CRP, 10 mg/L (1 mg/dL)'den daha yüksek olarak saptandığında inflamasyon veya enfeksiyon varlığına yönelik şüphe daha da artmalıdır. Toplumdaki sağlıklı kabul edilen kişiler arasında elde edilen farklı değerler genetik yapıdaki polimorfizmler ve yaşam şekli arasındaki ilişkiye bağlanmaktadır (24). Normal limit değerinin altında kabul ettiğimiz CRP miktarı da kadınlarda, oral kontraseptif kullanımında, sigara içenlerde, periodontal hastalık, metabolik sendrom, obesite ya da diabetes mellitus varlığında daha üst değerlerde saptanmaktadır.

Hasta olan kişilerdeki yüksekliği değerlendirdiğimizde başta bakteriyel etkenlerin sorumlu tutulduğu enfeksiyon tabloları, maligniteler, doku infarktı, cerrahi manipülasyon, travma, fraktür ve yanık varlığı görülmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlarda ciddi inflamasyon söz konusudur ve değerler 50-200 mg/L düzeyini görür. Ölçülen 200-300 mg/L gibi yüksek bir sonucun sepsis habercisi olabileceği kabul edilmektedir. Pratik hayat için erişkin kişilerde 100 mg/L'den fazla olan bir değer %80 ihtimalle bakteriyel enfeksiyonu işaret ettiği söylenebilir. Viral enfeksiyonlar gibi daha hafif inflamatuvar uyarılarda miktar genelde 10-70 mg/L civarında seyretmektedir (25). Ancak son dönemde kimi viral enfeksiyonlarda > 100 mg/L şeklindeki sonuçlarla karşılaşıldığı da bildirilmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde 100 mg/L'den fazla elde edilen bir sonuç şaşırtıcı değildir. İmmun suprese konumdaki hastalarda sistemik Herpes simplex ya da Cytomegalo virus enfeksiyonlarında belirgin CRP cevabı gözlenebilmektedir. Paraziter enfeksiyonlardaki yanıt konusunda yeterli bilgi birikimi yoktur ancak özellikle Plasmodium falciparum, Pneumocystis carinii ve Toxoplasma gondii enfeksiyonları yüksek CRP düzeyleri ile birlikte anılmaktadır. Romatizmal hastalıklarda CRP değeri genelde 50-200 mg/L aralığında seyreder. Bağ dokusu hastalıkları orta derece bir artış gözlenir iken sistemik vaskülit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı alevlenmesinde değer 100 mg/L'yi aşmaktadır. RA, JIA, periyodik ateş sendromları, akut romatizmal ateş, reaktif artrit, psöriatik artrit, vaskülitler ve Behçet hastalığında hastalık aktivitesini değerlendirmede yoğun olarak kullanılmaktadır. Ancak skleroderma ve dermatomyozitte aktivite göstergesi olarak işe

yaramamaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında bilhassa Crohn hastalığında daha değerli bir kullanım alanına sahiptir. Onkolojik hastalıklarda orta derece bir artış gözlenir. Ayrıca uygulanan sitotoksik tedavi ile birlikte tümör yıkımı gerçekleşmesiyle de CRP düzeylerinin hafifçe yükselebileceği bilinmelidir. Lösemik hastalarda genel olarak CRP değeri normal kalmaktadır bu nedenle karşılaşılan yüksek sonuçta akla bakteriyel enfeksiyonların gelmesi gerektiği vurgulanır. Ayrıca bu belirteç Hodking dışı lenfomada prognoz açısından da bilgi sunabilmektedir. Ölçülen düzeyi 29 mg/L'den fazla olan hastaların prognozunun 10 mg/L'den daha az değere sahip olanlara göre daha kötü seyrettiği anlaşılmıştır. Miyokard infarktüsü ve pankreatit kliniğinde orta derece bir artış gelişir. Yaralanma durumlarında 100 mg/L'den daha yüksek değerler ile karşılaşılabılır. 300 mg/L gibi oldukça yüksek değerler ise yanık ya da major travmalarda söz konusudur.

CRP'nin ikiye katlanma süresi yaklaşık 8 saat sürmekte ve karaciğerdeki katabolizması nedeniyle yarılanma ömrü 19 saat olmaktadır. Yarı ömrü sağlıklı ya da hastalığı olan kişilerde aynı kalmaktadır. Bu nedenle bir hastada klinik bulgular saptandığı vakit anormal yüksek sonucun da buna eşlik etmesi beklenir. Ancak yine de tek bir CRP ölçümünün enfeksiyon olmadığını öngörmeye yeterli olmayabileceği ve ikinci günde ölçümün tekrar edilmesinin daha etkin olacağı bildirilmektedir. CRP değeri post-op 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 2-3. günde zirveye ulaşır (26). Bu değer de genelde 25 ya da 35 mg/L civarında seyretmektedir. Bir çalışmada yüksek CRP varlığında uygulanan operasyon sonrasındaki 5 gün boyunca düşme elde edilememesinin akla hemen enfeksiyonu getirmemesi gerektiği ancak 5. gün sonrasında devam eden yüksek değerlerde ya da tekrar bir artış trendi gelişmesinde enfeksiyonun düşünülmesi gerektiğini bildirilmiştir (27). CRP konsantrasyonları ile hastalık ciddiyeti ve tedaviye cevap arasında mükemmel bir korelasyon söz konusudur. CRP/albumin oranı yoğun bakımdaki hastaların 1 aylık mortalitesini öngörmeye işe yaramaktadır (28). Tedavi yanıtı konusunda 1-2 günlük aralıklarla CRP'nin kontrolünün yol gösterici olacağı söylenebilir. Örneğin; yüksek değere sahip bir kişinin ertesi günkü değerinde azalma olmaz ise inflamatuvar durumda bir değişiklik olmadığı ya da azalmaya başlamış ise inflamatuvar nedenin ortadan kalktığı şeklinde yorumlar yapabiliriz (29). Enfeksiyonların antibiyotik ile tedavisi sırasında CRP'nin dört gün boyunca

yüksek kalması tedavinin başarısız olduğunun önemli bir göstergesi sayılmalıdır. Sedimentasyon yüksekliğine CRP artışının eşlik etmediği durumlara osteomyelit, septik artrit, iskemik inme, maligniteler, hipoalbuminemi ve renal disfonksiyon örnek olarak verilebilir (30). Bu noktadaki değerlendirmede inflamasyonun zamanlaması da önemli bir husustur. Örneğin, inflamatuvar hadise bitmiş ancak sedimentasyon değerinin normale dönmesinin henüz tamamlanmamış olabilir (31).

Normalde akut faz yanıtı romatolojik ayırıcı tanıda non-inflamatuvar hadiseleri ayırmak için kullanılmaktadır. Bu amaçla da CRP belirteç olarak, RA'nın osteoartritten ayırımındaki fonksiyonu ile başta gelir (32). Her ne kadar osteoartrit non-inflamatuvar bir hastalık tabiatında olsa da değerlendirme aşamasında bazı alt tiplerinin sinovyal inflamasyona yol açarak hafif CRP yüksekliği yapabileceği bilinmelidir. Neticede kimi hastalarda tutukluk ve yumuşak doku şişliği gelişebilmektedir (33). RA'nın başlangıç aşamasında %40'a yakın oranda normal CRP ve sedimentasyon değerleri ile karşılaşılsa da sağlıklı kan donörlerinin ileriye dönük takip çalışmalarından RA geliştiren kişilerin tanılarında önceki iki yıllık zaman diliminde CRP değerlerinin serolojik anormallik taşımaları dahi yüksek seyrettiği gözlenmiştir (34). American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 yılından itibaren RA tanısının oluşturulmasında CRP ve sedimentasyon ölçümünü tanı kriterleri içerisine almıştır. Son dönemde CRP'nin hastalık izlemindeki rolü, yüksek saptandığı hallerde radyolojik progresyon ve yeni eklem tutulumunun daha fazla olduğunun gösterilmesiyle ön plana çıkarılmıştır. Nitekim, hastalık aktivite skoru (Disease Activity Score-DAS28) CRP ile de hesaplanmaya başlanmıştır. RA'nın remisyona girdiğinin anlaşılmasında sedimentasyon hızının limit değerleri erkeklerde 20 - kadınlarda 30 mm/saat, CRP için ise 10 mg/L şeklinde belirlenmiştir. Septik artritin tanısında CRP seviyesinin tanıya yardımcı olma başarısı sedimentasyona kıyasla daha yüksektir. Ancak inflamatuvar artrit ile ayırım da ya da RA, SLE ve vaskülit alevlenmeleri ile bakteriyel enfeksiyon karmaşasında yol gösterici olan prokalsitoninin gerisinde kalmaktadır (35). CRP değerinin 100 mg/L'den fazla olmasının septik artrit için sensitivitesi %80'ler civarı iken spesifitesi %27-70 aralığındadır. Protetik eklem enfeksiyonu için ise CRP >100 mg/L ve ESH > 30 mm/saat birlikteliğinin sensitivitesi %96 olarak bildirilmiştir (36). SLE

alevlenmelerindeki sedimentasyon ve IL-6 artışına rağmen CRP yanıtının sessiz kalmasında miktarı artan IFN α 'nın inhibe edici etkisinin, gelişen otoantikörlerin ya da gen polimorfizmlerinin sorumlu olabilecekleri bildirilmektedir (37). CRP ayrıca ankilozan spondilitte aksiyel spondiloartropatinin ASAS (Assessment of Spondiloarthritis International Society) sınıflama kriterlerinde de kendine yer bulmuştur. Ancak hem kendisi hem de sedimentasyon değerleri hastalık aktivitesi ile zayıf ilişkilidir çünkü bu testler vakaların neredeyse yarısında normal olarak saptanmaktadır. Yüksek değerlerin özellikle periferik eklem tutulumu ve üveit kliniği ile ilişkili olduğu gözlenmektedir. Genel bir ifadeyle; 200 mg/L'den daha yüksek değerlere sahip olan ve nonspesifik semptomlarla romatolojik ayırıcı tanısı yapılan hastalarda ileri görüntüleme teknikleriyle enfeksiyon ve malignite ilişkili tabloların ekarte edilmelerinin gerektiği vurgulanmaktadır (38). Ayrıca dermatomyozit, skleroderma, graft versus host hastalığında ve kolitis ülserozada CRP değerlerinin normal kalabileceğinin bilinmesi de önemlidir.

Hs-CRP :

Aslına bakılırsa ateroskleroz hayatın erken döneminde başlayıp yaşam süresince ilerleyen ve inflamatuvar natürü de olan bir hastalık olarak kabul edilmelidir (39). Patofizyolojik olarak üretilen CRP'nin intima tabakasında birikerek endotel disfonksiyonuna neden olduğunu ve plak oluşumu ya da rüptürü dahil tüm aşamalarda aktif rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. Son çalışmalar pentamerik yapının biyoaktif lipidler aracılığıyla konformasyonel değişime uğrayarak monomerik subunitlerine ayrıştığını ve bunların da plaktaki inflamasyona etki ettiğini göstermektedir (40). CRP, endoteldeki transkripsiyon aşamasına NF- κ B aktivasyonu aracılığıyla müdahale ederek monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu arada damar içindeki lökositlerin endotele adezyonu ve transmigrasyonlarında kritik öneme sahip soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ve E-selectin sentezinde de artış gelişmektedir. Yapılan araştırmalarda miyokard infarktüsünden yıllar sonra dahi sICAM-1 ve CRP düzeylerinin yüksek saptandığı gözlenmiştir. Platelet agregasyonu ile birlikte lökositlerin damar duvarıyla etkileşimini engelleme görevi olan nitrik oksit sentezindeki inhibe edici rolüne diğer proinflamatuvar

sitokinlerin etkileri de eklenince inflamatuvar süreç zamanla subendotelial dokuya aktarılmış olur. CRP'nin ayrıca aterom plağındaki okside low density lipoprotein (LDL)'nin fosfokolin yapılarına bağlanmasıyla kompleman sistemi de aktive edilmektedir. Diğer taraftan da monositlerin LDL uptake hızı artırılarak köpük hücrelerine dönüşümleri indüklenir. Bu süreçte son olarak, platelet aktivatör inhibitör (PAI-1) ekspresyonunun artırılması ve mononükleer hücrelerden doku faktörü salgısının uyarılmasıyla da prokoagülan ortamın şekillendirildiği söylenmelidir (41).

Metabolik sendroma odaklandığımızda ilk kez 1988 yılında insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize protrombotik-proinflamatuvar bir durum olarak tarif edildiğini görürüz. Neticede; diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışın önemi vurgulanıp zamanla LDL başta olmak üzere kolesterol ile mücadele edilmesi konsepti şekillenmiştir. Ancak ileriki yıllarda yapılan analizlerde akut miyokard infarktüsü ya da iskemik serebrovasküler hastalıkların neredeyse yarısının sağlıklı diye bilinen ve kolesterol değerleri normal olan kişilerde gerçekleştiğini görmek kafa karışıklığını da beraberinde getirmiştir (42). Zaman içinde akut koroner sendrom ya da stabil olmayan angina pectoris tanılı hastalarda artan CRP miktarının plak rüptürü ve vasküler tromboz ile ilişkisinin ortaya konulması dikkatleri giderek bu yöne doğru çekmiş ve yürütülen araştırmalar sonucunda genişleyen adipoz doku ile CRP arasındaki bağlantı ortaya çıkarılmıştır. Teknik olarak hassas ölçüm avantajının devreye girmesiyle birlikte klasik biyokimya testinde normal CRP değerine sahip stabil durumdaki kalp hastalarında Hs-CRP miktarındaki artışın; lipolitik aktiviteyle birlikte daha fazla salgılanmış olan TNF α , IL-6, fibrinojen ve PAI-1 etkileri sonucunda geliştiği anlaşılmıştır (43). Yürütülmüş olan çeşitli çalışmalarda normal sınırın üst düzeyinde seyreden Hs-CRP'li kişilerdeki kalp krizi geçirme riskinin 1.5-4 kat ve takip eden yıllarda kalp yetmezliği gelişme riskinin ise 2 kat daha fazla olduğu hesaplanmıştır (44). Yüksek Hs-CRP'li kalp yetmezliği hastalarının tekrar hastaneye yatış ve mortalite oranları da değerlendirildiğinde yine 2 kat daha fazla bir oran ile karşılaşılmıştır. Normatansif olup yüksek değere sahip olan bireylerdeki 10 yıl sonrasındaki hipertansiyon gelişim sıklığının değerlendirildiği anket çalışmasında 3 kat daha fazla bir oran elde edilmesi bu konuda pekiştirici olmuştur

(45). Özellikle bayanlarda inme riskindeki artış ile ilişkili saptanmıştır (46). Ayrıca sessiz olan inflamasyon sürecinde insüline olan duyarlılığın azaldığı ve yüksek Hs-CRP'ye sahip olmanın bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerde diabetes mellitus gelişme riskini 4-6 kat arttırdığı da ortaya koyulmuştur (47).

Peki, kendini sağlıklı hisseden bireylerdeki ölçümlerde hangi Hs-CRP değerinde risk artışı başlamaktadır? Şu an için bu soruya verilecek cevap : 'Cinsiyet farkı gözetmeksizin bulunan 1,0 mg/L'den daha az bir değer düşük riski, 3,0 mg/L üzerindeki sonuç yüksek riski ve aradaki değerler ise ortalama riski ifade eder.' şeklindedir (48) (Şekil 3). Seviyede muhtemelen genetik yük ve fazla kilolu olmak, hipertansiyon varlığı, sigara kullanımı ya da az egzersiz yapılması gibi yaşam şekilleri belirleyici olmaktadır. Ortalama değerler orta yaş grubu Amerikalılarda 1,5 mg/L olduğu ve toplumun dörtte birinin yüksek risk grubuna girdiği belirtilmektedir (49) 10 mg/L'den daha yüksek bir sonuçla karşılaşıldığında ise akıllara ilk planda akut enfeksiyon gelmesinden ötürü risk değerlendirmesi yapılmayarak testin 2-3 hafta sonra tekrarlanması önerilmektedir.

Pratik hekimlikte JUPITER (Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) başta olmak üzere çeşitli klinik çalışmanın verileriyle primer korunma amaçlı, statin tedavisinin önerilmediği 50 yaş üstü erkek ve 60 yaş üstü kadınlara ya da metabolik sendromu olan bireylere Hs-CRP bakışının yapılabileceği söylenmektedir (50). Ayrıca henüz hastalık gelişmemiş asemptomatik bireylerdeki yakın gelecekteki olay riskini öngörmek açısından Amerikan Kalp Birliği'nin geliştirdiği Framingham Heart Study değerlendirmesinde 10 yıllık riski %10-19 olan (Orta risk) ya da Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin korunma klavuzu olan SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) sisteminde orta riskte (%1-5) olan bireylerde Hs-CRP ölçümünün yapılması önerilmektedir.

Son olarak, birçok bilim insanının kafasını meşgul eden 'Acaba, ateroskleroz patofizyolojisinde bahsettiğimiz süregelen mikroinflamatuvar sürece medikal yolla müdahale edilmesi kardiyovasküler sağlığa artı yönde bir katkı sağlayabilir mi?' sorusuna değinmek yerinde olacaktır. Daha önceki bilgilerimizden bu yönde non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar ve TNF α 'nın koruyucu etkisi olmadığı anlaşılmıştı. Cevap için nötrofil göçünü ve stabil olmayan

aterosklerotik plaktaki nötrofil aktivasyonunu engelleyebilme mantığıyla 0,5 mg/gün kolşisin kullanımıyla LoDoCo (Low-Dose Colchicine) çalışması düzenlenmiştir. Bu çalışmada 280'e yakın hasta 2 yıl süreyle izlenmiş ve non-fatal kardiyovasküler olay sıklığında azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Ancak gerek çift kör olmayıp gerek plasebo kolu bulunmaması ve inflamatuvar biomarkerların değerlendirilmeye alınmaması gibi çeşitli nedenlerle bu çalışma birçok eleştiriye maruz kalmıştır (51). Sonrasında Harvard Üniversitesi'nden Paul M. Ridker ve arkadaşları reziduel inflamatuvar riski düşürmek mantığıyla stabil koroner arter hastalığı olup diabetes mellütüs ya da metabolik sendromu tanısına da sahip olan kişiler üzerinde metotreksatin etkisinin gözlemlendiği plasebo kontrollü 4 yıllık CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) çalışmanın sonuçlarını açıklamışlardır. Primer sonlanım noktası olarak major olumsuz kardiyovasküler olayların alınıp 1700 kişinin değerlendirilmesi sonrasında HsCRP düzeylerinde ya da olay sıklığında olumlu yönde anlamlı bir farklılık elde edilemediği hayal kırıklığıyla bildirilmiştir (52). Bu arada yapılan araştırmalarda hipoksi, lümendeki akım dengesizliği ve kolesterol kristallerine karşı olan inflamatuvar yanıt esnasında IL-1 ekspresyonunda artış saptanmıştır. Ardından gözler ateroskleroz üzerinde IL-6 upregülasyonu sağlaması, adezyon molekülleri ekspresyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu arttırması gibi etkileri açığa çıkarılan IL-1 yoluna çevrilmiştir. IL-1β inhibisyonu sonucunda IL-6 ve Hs-CRP düzeylerinde azaltma elde edilebileceği hipotezi oluşturulmasıyla da nihayet çift kol, randomize ve plasebo kontrollü CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) çalışması tasarlanmıştır. Burada miyokard infarktüsü geçirmiş olan ve HsCRP düzeyi \geq 2mg/L düzeylerinde seyreden 10.000'e yakın hasta ortalama 3,7 yıl süreyle üç ayda bir 50-150 ve 300 mg doz şemasının uygulandığı kollarla takip edilmiştir. Sonuçlar analiz edildiğinde 50 mg ile olan tedavi kolunun etkisiz kaldığı anlaşılmıştır. Ancak 300 mg kullanımı ile belirgin bir fayda sağlandığı gözlenmiş ve IL-6 düzeyinde %45 ve Hs-CRP düzeylerinde de %50'ye yakın azalma elde edildiği bildirilmiştir. Major kardiyovasküler olaylarda da yaklaşık %15'lik bir gerileme elde edilebildiğinin açıklanmasıyla da bilim dünyasında sansasyonel bir etki açığa çıkmıştır (53).

Yakın geleceğin bu açılan perspektif doğrultusunda bilim insanlarının alacakları yol ve kullanımı kolay ucuz ilaç

geliştirilme aşamaları açısından merakla takip edileceğini düşünmek hayal olmayacaktır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.548235>

KAYNAKLAR

1. Neto NSR, Carvalho JF. The use of inflammatory laboratory tests in rheumatology. *Bras J Rheumatol* 2009; 49(4): 413-30
2. Maria Antonelli and Irving Kushner. It's time to redefine inflammation. *The FASEB J*. 2017; 31, 1787-1791
3. Grzybowski A, Sak JJ. Who Discovered the Erythrocyte Sedimentation Rate? *J Rheumatol* 2011; 38:7, Pages 1521-1522
4. Kucharz EJ. Sesquicentennial of the birth of Edmund Faustinus Biernacki, a discoverer of the erythrocyte sedimentation rate. *Reumatologia* 2017; 55, 1: 24-28
5. Ablj HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. *European Journal of Internal Medicine* 2002; 13, Pages 412-422
6. Bochen K, Krasowska A, Milaniuk S, Kulczynska M, Prystupa A, Dzida G. Erythrocyte sedimentation rate . an old marker with new applications. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 2011; Vol 5, No 2, 50-55
7. Miller A, Green M, Robinson, D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (ClinRes Ed)* 1983; 286 (6361): 266
8. Colombet et al. Agreement between Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Hospital Practice. *The American Journal of Medicine* 2010; September Vol 123, No 9
9. Costenbader KH, Chibnik LB, Schur PH. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 746-749
10. Beşışık SK. Eritrosit sedimentasyon hızı. *Nobel Med* 2005; Cilt 1, Sayı 1, Pages 4-9
11. Calderon AJ, Wener MH. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein. *Hosp Med Clin* 2012; 1, e313-e337
12. Daniels LM, Tosh PK, Fiala JA, Schleck CD, Mandrekar JN, Beckman TJ. Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rates: Associations With Patients' Diagnoses, Demographic Characteristics, and Comorbidities. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(11):1636-1643
13. Manzo C, Milchert M. Polymyalgia rheumatica with normal values of both erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein concentration at the time of diagnosis: a four-point guidance. *Reumatologia* 2018; 56, 1: 1-2
14. Hacımustafoğlu M. Akut Faz Reaktanları (Eritrosit

Sedimentasyon Hızı, CRP). J Pediatr Inf 2017; 11: 53-55

15. Gaitonde S, Samols D, Kushner I. C-Reactive Protein and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2008; December Vol. 59, No. 12, Pages 1814-1820

16. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Australian Prescriber* 2015; June Vol 38: No 3, 93-94

17. Aysalar U, Sandıkçı S, Akpınar E, Saatçi E. Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve C-Reaktif Protein: Hala Değerli mi? *Türk Aile Hek Derg* 2007; 11(4): 154-162

18. Sharma et al. The Relationship of the Erythrocyte Sedimentation Rate to Inflammatory Cytokines and Survival in Patients With Chronic Heart Failure Treated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; August Vol.36, No.2, Pages 523-528

19. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Jacobsen SJ, Roger VL, Gabriel SE. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:76-80

20. Genest J. C-reactive protein: Risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol* 2010; 26 (Suppl A): 41A . 44A

21. Amezcua-Guerra LM, Castillo-Martinez D, Bojalil R. The Story Behind the Acute-phase Reactants. *J Rheumatol* 2010; 37:2

22. Sisman AR, Kume T, Akan P, Tuncel p. C-Reaktif Protein: Klinik Önem, Ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007; 5(1): 33-41

23. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation* 2003; Vol. 111, No. 12,1805-1812

24. Marnell L, Mold C, Du Clos DW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical Immunology* 2005; 117, 104-111

25. Haran JP, Suner S, Gardiner F. Correlation of C-reactive protein to severity of symptoms in acute influenza A infection. *J Emerg Trauma Shock* 2012; Apr-Jun; 5(2): 149-152

26. Husain TM, Kim DH. C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal* 2002; 15: 13-16

27. Rao JRM, Syam D Gopal SD. C-Reactive Protein . A critical Review. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci* 2015; 4(12): 55-61

28. Park JE et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J. Clin. Med.* 2018; 7, 333

29. Yücel E. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004; 11(1): 42-52

30. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaikow F, Mazza JJ, Yale SH. M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ* 2016; December Vol:115, No:6, Pages 317-321

31. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology* 2007; August,

12(4): 353-357

32. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26: 814-819

33. Hanada M, Takahashi M, Furuhashi H, Koyama H, Matsuyama Y. Elevated erythrocyte sedimentation rate and high-sensitivity C-reactive protein in osteoarthritis of the knee: relationship with clinical findings and radiographic severity. *Annals of Clinical Biochemistry* 2016; Vol. 53(5) 548-553

34. Nielen et al. Increased Levels of C-Reactive Protein in Serum From Blood Donors Before the Onset of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; August Vol. 50, No. 8

35. Doğan ŞK. Tur BS. Akut Faz Proteinleri. *Romatoloji E-Kitap. Türkiye Romatoloji Araştırma ve Savaş Derneği* 2018. ISBN 978-605-81727-0-8. Available from : <http://www.trasdromatolojiekkitap.org/>

36. Costales C, Butler-Wu SM. A real pain: diagnostic quandaries and septic arthritis. *J Clin Microbiol* 2018; February Volume 56, Issue 224

37. Enocsson H, et al. Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60(12):3755-60

38. Bitik et al. Differential diagnosis of elevated acute phase Reactants. *Eur J Rheumatol* 2015; 4: 131-4

39. Kritchevsky SB. Inflammatory markers and Cardiovascular health in older adults. *Cardiovascular Research* 2005; 666, 265-275

40. Thiele JR, Zeller J, Bannasch H, Stark GB, Peter K, Eisenhardt SU. Targeting C-Reactive Protein in Inflammatory Disease by Preventing Conformational Changes. *Mediators of Inflammation* 2015; 1-9

41. Fay WP. Linking inflammation and thrombosis: Role of C-reactive protein. *World J Cardiol* 2010; November 26; 2(11): 365-369

42. Medscape. Erişim tarihi: Thursday, February 28, 2019. An Expert Interview With Paul M. Ridker, MD, on hs-CRP

43. Kushner I, Samols D, Magrey M. A Unifying Biologic Explanation for "High-Sensitivity" C-Reactive Protein and "Low-Grade" Inflammation. *Arthritis Care & Research* 2010; April Vol. 62, No. 4, Pages 442-446

44. Ridker PM. A Test in Context. High-Sensitivity C-Reactive Protein *Journal of the American College of Cardiology* 2016; February Vol: 67, No: 6, Pages 712-723

45. Cortez AF, Muxfeldt ES. The Role of C . reactive protein in the Cardiovascular Risk and its Association with Hypertension. *JSM Atheroscler* 2016; 1(3): 1015

46. Jimenez et al. Association Between Markers of Inflammation and Total Stroke by Hypertensive Status Among Women. *American Journal of Hypertension* 2016; September, 29(9),

Pages 1117-1124

47. Pfützner A, Schöndorf T, Hanefeld M, Forst T. High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Cardiovascular Risk in Diabetic and Nondiabetic Patients: Effects of Insulin-Sensitizing Treatment with Pioglitazone. *J Diabetes Sci Technol* 2010; May, Vol 4, Issue 3, Pages 706-716
48. Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001; 103:1813-1818
49. Ridker PM. C-Reactive Protein A Simple Test to Help Predict Risk of Heart Attack and Stroke. *Circulation* 2003; 108:e81-e85
50. Ridker PM. The JUPITER Trial Results, Controversies, and Implications for Prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2:279-285
51. Nidorf SM et al. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; January, Vol. 61, No. 4 : 404-10
52. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019; 380: 752-762
53. Ridker PM et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *The Lancet* 2018; January Vol 391, Pages 320-328..