

# ORTADOĞU<sup>®</sup>

# TIP

## DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

**Bilimsel Tıp Dergisi**

Aralık 2019, Cilt:11 Sayı:4

e-ISSN NO: 2548-0251

3 Ayda Bir Yayınlanır



**MEDITAGEM**

**Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi**

Ebru Doğan

**Manager in Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü**

Muzaffer Doğan

**Yayın İdare Merkezi**

MEDİTAGEM LTD. ŞTİ.

Yenibağlar Mah. Hacı Hüsnü Sok. No: 50/8 Tepebaşı ESKİŞEHİR

[www.meditagem.com](http://www.meditagem.com)

[ortadogumedicaljournal@gmail.com](mailto:ortadogumedicaljournal@gmail.com)

Aralık 2019, Cilt: 11, Sayı: 4

Üç ayda bir yayımlanır

Makale gönderim adresi: <https://www.editorialpark.com/otd>

### **Editors in Chief / Baş Editörler**

Mustafa Altınbaş

Serdar Günaydın

### **Associate Editors / Yardımcı Editörler**

Orhan Eren Gnertem

Selin Erel

### **Editorial Board / Editör Kurulu**

Mustafa Paç, Turkey

Metin Orhan, Turkey

Berkant zpolat, Turkey

Kanat Özışık, Turkey

Salih Cesur, Turkey

Atike Tekeli Kunt, Turkey

Ali Baran Budak, Turkey

Adem İlkey Diken, Turkey

Berrin Günaydın, Turkey

nder Bozdoğan, Turkey

İlgi Baran, Turkey

Bülent zkurt, Turkey

Bülent Koçer, Turkey

Gl Hatipoğlu, Turkey

Fevzi Toraman, Turkey

Mustafa ztrk, Turkey

Murat Albayrak, Turkey

Mitat Koz, Turkey

Süleyman Gökduman, Turkey

Mehmet İleri, Turkey

### **International Advisory Board / Uluslararası Danışma Kurulu**

Kevin McCUSKER, USA

Youry OSTROVSKY, Belarus

Konstadinos PLESTIS, Greece

Nikos KOSTOMITSOPOULOS, Greece

Quirino PIACEVOLI, Italy

Mustafa CIKRIKCIOGLU, Switzerland

Thomas HIRNLE, Poland

### **Publication Board / Yayın Kurulu**

Terrence GOURLAY, England

Ingp KUTSCHKA, Germany

Thomas MODINE, France

Mehmet Ali ONUR, Ankara/Turkey

Pinar OZISIK, Ankara/Turkey

## **REVIEWERS / HAKEM LİSTESİ**

Abdullah Merter, Turkey

Adem Karaman, Turkey

Adnan Özdemir, Turkey

Ahmet Altan, Turkey

Ahmet Bilici, Turkey

Ahmet Ertürk, Turkey

Ahmet Tuncay Turgut, Turkey

Ahmet Yıldırım, Turkey

Akif Altınbaş, Turkey

Alaattin Özen, Turkey

Ali Bolat, Turkey

Ali Korhan Sığ, Turkey

Asım Kalkan, Turkey

Aşkın Güngüneş, Turkey

Atilla Çıfci, Turkey

Aydın Çıfci, Turkey

Ayman Abudalal, Turkey

Aysun Bideci, Turkey

Ayşe Baççioğlu, Turkey

Ayşe Çarlıoğlu, Turkey

Ayşegül Alpcan, Turkey

Aytekin Kaymakcı, Turkey

Baki Hekimoğlu, Turkey

Bekir Uçan, Turkey

Bilal Ergül, Turkey

Birgül Kaçmaz, Turkey

Bulut Demirel, Turkey

Bülent Yalçın, Turkey

Cemal Bulut, Turkey

Cemile Dayangan Sayan, Turkey

Cüneyt Kucur, Turkey

Cüneyt Tayman, Turkey

Çağlar Alp, Turkey

Çiğdem Ünal Kantekin, Turkey

Deniz Yüksel, Turkey

Dilek Azkur, Turkey

Ebru Erdemir, Turkey

Emin Akbaş, Turkey

Emine Neşe Yeniçeri, Turkey

Engin Tutkun, Turkey

Ercan Türkmen, Turkey

Ercan Yuvaç, Turkey

Etem Çelik, Turkey

Faruk Pehlivanlı, Turkey

Fatih Ataç, Turkey

Fehmi Ateş, Turkey

Gökçe Şimşek, Turkey

Gül Soylu Özler, Turkey

Gülçin Aydın, Turkey

Hakan Cinemre, Turkey

Hakan Çetin, Turkey

Hakan Timur, Turkey

Harun Düğeroğlu, Turkey

Hüseyin Avni Şahin, Turkey

Işın Yazıcı, Turkey

İbrahim Şilfeler, Turkey

İlhan Balamir, Turkey

İlkin Yeral, Turkey

İrfan Karahan, Turkey

K. Doğa Seçkin, Turkey

Mahmut Kalem, Turkey

Meda Kondolot, Turkey

Mehmet Akif Türkoğlu, Turkey

Mehmet Çıtırık, Turkey

Mehmet Emin Demir, Turkey

Mehmet Hamdi Şahan, Turkey

Mehmet Kabalcı, Turkey

Mehmet Kaplan, Turkey

Mehmet Okumuş, Turkey

Mehmet Tolga Doğru, Turkey

Mehmet Zengin, Turkey  
Mehmet Ziya Çetiner, Turkey  
Melih Pamukcu, Turkey  
Meltem Hendek, Turkey  
Metin Özsoy, Turkey  
Meral Saygun, Turkey  
Mikail İnal, Turkey  
Muhammed Karadeniz, Turkey  
Muharrem Tola, Turkey  
Murat Alışık, Turkey  
Murat Alpua, Turkey  
Murat Kekilli, Turkey  
Murat Koç, Turkey  
Murat Songür, Turkey  
Mustafa Altay, Turkey  
Mustafa Aslan, Turkey  
Mustafa Çapraz, Turkey  
Mustafa Kaya, Turkey  
Mustafa Şahin, Turkey  
Nesimi Günal, Turkey  
Nesrin Büyüktortop Gökçinar, Turkey  
Neziha Yılmaz, Turkey  
Nilüfer Güzoğlu, Turkey  
Oğuz Eroğlu, Turkey  
Oktay Aydın, Turkey  
Osman Fatih Arpağ, Turkey  
Osman Yokuş, Turkey  
Ömer Faruk Recep, Turkey  
Ömer Hızlı, Turkey  
Özben Ceylan, Turkey  
Özgür Albuz, Turkey  
Özlem Çelebi Erdivanlı, Turkey  
Özlem Gül Utku, Turkey

Salih Cesur, Turkey  
Saliha Şenel, Turkey  
Sarper Ökten, Turkey  
Sedat Çiftel, Turkey  
Selami Koçak Toprak, Turkey  
Selda Bülbül, Turkey  
Selim Yalçın, Turkey  
Serdar Akdeniz, Turkey  
Serdar Gül, Turkey  
Serhat Özçiftçi, Turkey  
Serkan Demirkan, Turkey  
Serkan Kırık, Turkey  
Serkan Tursun, Turkey  
Sevim Ünal, Turkey  
Sıdıka Soydan, Turkey  
Sinan Dal, Turkey  
Şadiye Buturak, Turkey  
Şenay Arıkan Durmaz, Turkey  
Şule Ergöl, Turkey  
Taner Sarak, Turkey  
Turgut Kültür, Turkey  
Ufuk Ergün, Turkey  
Umut Selda Bayrakçı, Turkey  
Ünsal Savcı, Turkey  
Vedat Şimşek, Turkey  
Yaşar Topal, Turkey  
Yavuz Şimşek, Turkey  
Yeşim Güzey Aras, Turkey  
Zafer Onaran, Turkey  
Zarife Kuloğlu, Turkey  
Zehra Sema Özkan, Turkey  
Zülküf Kaya, Turkey

## **CONTENTS / İÇİNDEKİLER**

### **Original Articles / Orijinal Makaleler**

- Comparison of Lichtenstein and total extraperitoneal laparoscopic hernia repair (TEP) methods in inguinal hernias** 366  
*Inguinal hernilerde Lichtenstein ve total ekstraperitoneal laparoskopik fitik onarımı (TEP) yöntemlerinin karşılaştırılması*  
Serap Ulusoy, Mehmet Özer, Özgür Albuz, Ömer Parlak
- Relationship between QT dispersion and biochemical parameters in Behçet's disease** 372  
*Behçet hastalarında QT dispersiyonunun biyokimyasal parametreler ile ilişkisi*  
Emine Altuntaş, Hülya Nazik, Feride Çoban Gül, Betül Demir
- Acil servise başvuran çocuk hastalarda kısa süreli açlık ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi** 378  
*The relationship between short term fasting and oxidative stress in pediatric emergency patients*  
Halit Halil, Can Demir Karacan
- Partial excision of the nidus of an atypical cancellous osteoid osteoma by use of a bone marrow biopsy needle under fluoroscopic guidance** 383  
*Atipik kansellöz osteoid osteomada floroskopi kılavuzluğunda kemik iliği biyopsi iğnesi ile nidusun kısmi eksizyonu*  
Ahmet Yılmaz
- Correlations between estimating GFR methods and oncological outcomes during cancer chemotherapy** 390  
*Kanser kemoterapisi alan hastalarda tahmini GFR ölçüm metodlarının korelasyonu ve onkolojik sonuçlar ile ilişkisi*  
Özlem Özkul, Bayram Kızılkaya, Hüseyin Eren, Teslime Ayaz, Cemil Bilir
- Evaluation of thiol-disulphide homeostasis in patients with chronic hepatitis B** 396  
*Kronik hepatit B hastalarında tiyol-disülfid hemostazının değerlendirilmesi*  
Fikriye Milletli-Sezgin, Rukiye Nar, Lokman Hızmalı
- Can we use neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis?** 404  
*Nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranını akut kolesistit için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanabilir miyiz?*  
Cihan Bedel
- BIRADS III meme lezyonlarına ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsilerde radyolojik patolojik korelasyon** 409  
*Radiologic-pathologic correlations of biopsies of BIRADS III breast lesions performed under guidance of ultrasonography*  
Mehmet Soytürk, Ruhullah Eşim, Ahmet Yalçın, İlyas Sayar, Ali Küpeli
- Gebelerde toksoplazma antikor seroprevalansı: Tarama yapalım mı?** 415  
*Seroprevalence of toxoplasma antibody in pregnant women: Should we screen?*  
Hakan Çökmez, Çetin Aydın
- Nozokomiyal infeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerde karbapenem direnç oranları: Üçüncü basamak bir hastaneden retrospektif bir çalışma** 422  
*Carbapenem resistance rates in Gram-negative bacteria in nosocomial infections: A retrospective study from a tertiary hospital*  
Ayhanım Tümtürk, Ayşe Yasemin Tezer Tekçe, Laser Şanal

<b>Van Bölgesindeki pterjium vakalarında etiyolojik faktörlerin değerlendirilmesi (pterjiumda etiyolojik faktörler)</b>	<b>427</b>
<i>Assesment of etiological factors of pterygium cases in Van Region (etiological factors in pterygium)</i> Onur Gökmen, Nilüfer Yeşilirmak	
<b>Total kalça protezi uygulanmış hastalarda anestezi tipinin ekstremitte uzunluk farkına etkisi var mı?</b>	<b>433</b>
<i>Anesthesia type have the effect of extremity length award in patients with total hip arthroplasty?</i> Anıl Taşkesen, Yüksel Uğur Yaradılmış, Kasım Kılıçarslan, Mehmet Asiltürk, İsmail Demirkale, Murat Altay	
<b>Posterior circulation stroke and rehabilitation: experiences in a rehabilitation clinic</b>	<b>439</b>
<i>Posterior dolaşım kaynaklı inme ve rehabilitasyonu: bir rehabilitasyon kliniğinin deneyimleri</i> Tuba Erdem Sultanoğlu, Pınar Bora Karanlı, Ebru Karaca Umay, Hasan Sultanoğlu, Fatma Aytül Çakıcı	
<b>Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde doğumsal kalp hastalığı sıklık ve dağılımı: Tek merkez deneyimi</b>	<b>446</b>
<i>Incidence and distribution of congenital heart disease in the neonatal intensive care unit: A single center experience</i> Ayşe Şimşek, Bora Baysal	
<b>The demographic and clinicopathological features of salivary gland tumors in Turkey</b>	<b>450</b>
<i>Türkiye’de tükürük bezi tümörlerinin demografik ve klinikopatolojik özellikleri</i> Ayca Ant, Felat Toprak, Arzubetul Duran, Burcu Vural, Caner Kilic, Tuncay Tunccan, Samet Ozlugedik	
<b>Aile hekimliği polikliniğine başvuran kadın hastaların Human Papilloma Virüs aşılması ve serviks kanseri hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi</b>	<b>456</b>
<i>The evaluation of knowledge, attitude, and behavior of Human Papilloma Virus extraction and cervical cancer of women patients who applied to family medicine policlinic</i> Elif Fatma Özkan Pehlivanoğlu, Hatice Bilgin Sarı, Hüseyin Balcıoğlu, İlhami Ünlüoğlu	
<b>18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında fetal nazal kemik uzunluğunun değerlendirilmesi</b>	<b>461</b>
<i>Evaluation of fetal nasal bone length during 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup> gestational weeks</i> Ali Küpeli, Ali Ahmetoğlu, Emine Seda Güvendağ Güven, Ayşegül Cansu, Şakir Süleyman, Hasan Dinç	
<b>Turkish orthopedists do not use anesthetics methods always for reduction of Colles fractures</b>	<b>468</b>
<i>Türk ortopedistler Colles kırığı redüksiyonunda her zaman anestezi yöntem tercih etmezler</i> Ahmet Issin, Nizamettin Koçkara	
<b>Physicians’ awareness and knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw</b>	<b>472</b>
<i>Hekimlerin ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozu ile ilgili farkındalık ve bilgi düzeyleri</i> Hamed Deveci, Dilek Aynur Uğar Çankal	
<b>Rekürren alt ekstremitte selülitlerinde risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve laboratuvar ile klinik bulguların tedavi yanıtına etkisi</b>	<b>477</b>
<i>Assessment of the risk factors of recurrent lower extremity cellulits and the effect of clinical and laboratory findings on treatment response</i> Sudem Mahmutoğlu Çolak, Fatma Yılmaz Karadağ, Mustafa Haluk Vahaboğlu	
<b>Common Venous Variations on Abdominal Multislice Computed Tomography</b>	<b>484</b>
<i>Abdominal Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografide Saptanan Venöz Varyasyonlar</i> Nuri Havan	
<b>Memenin duktal karsinoma in situ lezyonlarında P53, HER2/neu, Bcl-2 ve PCNA ekspresyonu ve bunların invaziv karsinoma progresyonda rolleri</b>	<b>490</b>
<i>P53, HER2/neu, Bcl-2 and PCNA overexpression in ductal carcinoma in situ lesions of the breast and their role in progression to invasive carcinoma</i> Murat Tad, Sezer Kulaçoğlu	

<b>Klinik örneklerden izole edilen Haemophilus influenzae suşlarının serotiplendirilmesi ve bazı antimikrobiallere duyarlılık durumlarının araştırılması</b>	<b>497</b>
<i>Serotyping strains of Haemophilus influenzae isolated from clinical specimens and investigating their susceptibilities towards certain antimicrobials</i>	
Demet Haciseyitoğlu, Bülent Sümerkan	
<b>Approach to foreign bodies in the upper Gastrointestinal system</b>	<b>504</b>
<i>Üst Gastrointestinal sistemdeki yabancı cisimlere yaklaşım</i>	
Mustafa Şentürk, Halil Özer, Yusuf Yavuz	
<b>Evaluation of Brain Death in Children: A Single Center Experience</b>	<b>509</b>
Mahmut Aslan, Serkan Kırık, Bilge Özgör, Neslihan Aslan, Serdal Güngör	
<b>Artificial intelligence and machine learning in orthodontics</b>	<b>517</b>
<i>Ortodontide yapay zeka ve makine öğrenimi</i>	
Süleyman Kutalmış Büyük, Sedanur Hatal	
<b>Aksaray ilindeki HBsAg/HCV prevalansı, HCV'li hastaların demografik verileri ve yeni tedavilere ulaşım oranları</b>	<b>524</b>
<i>The prevalence of HBsAg / HCV in Aksaray province, demographic data of patients with HCV and the rates of access to new treatments</i>	
Mehmet Suat Yalçın, Fatih Kaya	
<b>Ketamin ve tramadolün postoperatif kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı üzerine etkilerinin karşılaştırılması</b>	<b>529</b>
<i>The comparison of the effects of ketamine and tramadol on postoperative catheter-related bladder discomfort</i>	
İlker Solmaz, Ayşegül Ceylan, Mehmet Burak Eşkin, Ahmet Coşar	
<b>Effects of fatty filtration at the pediatric liver hemodynamic changes evaluated by Doppler ultrasonography</b>	<b>535</b>
<i>Çocukluk dönemi karaciğer yağlanmasıdaki hemodinamik değişikliklerin Doppler sonografi ile değerlendirilmesi</i>	
Mehmet Burak Özkan	
<b>Çocukluk çağı gastrointestinal sistem hastalıklarında D vitamini düzeyleri</b>	<b>542</b>
<i>Vitamin D levels in Children with Gastrointestinal System Disorders</i>	
Halil Kocamaz	
<b>Metabolik sendromlu bireyler günlük besin ögesi gereksinimlerini karşılayabiliyor mu?</b>	<b>548</b>
<i>Can individuals with metabolic syndrome meet their recommended daily nutrients?</i>	
Fatma Nişancı Kılınç, Biriz Çakır, Merve Ekici, Ahmet Temizhan	
<b>Histerektomi sonrası adenomyozis ve leiomyoma tanıları alan hastaların pre-operatif inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması</b>	<b>555</b>
<i>Comparison of pre-operative inflammation parameters of adenomyosis and leiomyoma patients after hysterectomy</i>	
Funda Erdoğan, Cemile Dayangan Sayan, Mahmut İlkin Yeral, Zehra Sema Özkan, Nevin Sağsöz	
<b>Reviews / Derlemeler</b>	
<b>İlginç bir hormon ilginç bir hastalık: hiperprolaktinemi ve prolaktinoma</b>	<b>561</b>
<i>An interesting hormon and interesting disease: hyperprolactinemia and prolactinoma</i>	
Mustafa Taşdelen, Şenay Durmaz Ceylan	
<b>Management of hepatitis C patients with kidney failure</b>	<b>577</b>
<i>Renal yetmezlikli hepatit C hastalarının yönetimi</i>	
Emine Parlak	



**Nörogelişimsel bozukluklar ve empati** 585  
*Neurodevelopmental disorders and empathy*  
Merve Günay Ay, Birim Günay Kılıç

**Ağız, diş ve çene cerrahisinde piezoelektrik cerrahi aletlerinin kullanımı** 596  
*Using of piezoelectric surgical instruments in oral and maxillofacial surgery*  
Özgün Yıldırım, Mustafa Öztürk

### Case Reports / Olgu Sunumları

**Pacemaker and pacemaker lead infections due to *Ochrobactrum anthropi*: a case report** 602  
*Ochrobactrum anthropi'ye bağlı olarak gelişen pacemaker ve pacemaker kablosu enfeksiyonu: olgu sunumu*  
Mehtap Alev, Mustafa Duran, Sani Murat, Salih Cesur, Duygu Çerçioğlu, Şerife Altun Demircan, Sami Kınıklı, Büşra Çalışır

**Metastasis of lung cancer in jugular foramen: a case report** 606  
*Jugular foramende akciğer kanseri metastazı: olgu sunumu*  
Meltem Özdemir, Aynur Turan, Önder Eraslan

**Tekrarlayan polikondritli bir hastada açık açılı glokom varlığı** 610  
*Open angle glaucoma in a patient with relapsing polychondritis*  
Mehmet Coşkun

**Forgotten vaginal bees wax contraceptive insert in a 96 year-old woman presenting with tenesmus: a case report** 615  
*Tenesmus ile başvuran 96 yaşındaki bir kadında saptanan, unutulmuş vajinal kontrasepsiyon amaçlı balmumu insert: bir olgu sunumu*  
Görker Sel, Müge Harma, Tuba Zengin, Dilara Özaydın, Mehmet Harma

**Inappropriate sexual behaviors and Mirtazapine treatment in Autism Spectrum Disorders: A case report** 618  
*Otizmde Spektrum Bozukluklarında uygunsuz cinsel davranışlar ve Mirtazapin tedavisi: Bir Olgu Sunumu*  
Şahin Bodur, Hesna Gul, Burcu Ersöz Alan, Ozgun Ture Tekin, Mehmet Ayhan Congologlu

**Sürekli ayaktan periton diyalizi hastasında polimikrobiyal infektif endokarditi takiben gelişen karbapeneme dirençli, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı olarak gelişen peritonit** 621  
*Peritonitis due to carbapenem resistant, multidrug resistant Acinetobacter baumannii in a patient with continuous ambulatory peritoneal dialysis following the polymicrobial infective endocarditis*  
Pınar Gürkaynak, Salih Cesur, Şerife Altun Demircan, Şükran Sevim, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Sami Kınıklı, Gül Gürsoy

**Ensedede Nadir Görülen Ekstraosseöz Ewing Sarkomu Olgusu** 626  
*A rare case of primary extra-osseous Ewing's sarcoma presenting in the posterior neck*  
Emre Emekli, Uğur Toprak, Suzan Şaylısoy, Lütfiye Demir

**Turner sendromu ve alopesi universalis birlikteliği: 45,X/ 46,X,i(X)(q10 karyotipli bir olgu** 631  
*A case with Turner syndrome and alopecia areata*  
Murat Kaya, Mustafa Doğan

To cite this article: Ulusoy S, Özer M, Albuz Ö, Parlak Ö. Comparison of Lichtenstein and total extraperitoneal laparoscopic hernia repair (TEP) methods in inguinal hernias. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 366-371. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.464026>

■ Original Article

## Comparison of Lichtenstein and total extraperitoneal laparoscopic hernia repair (TEP) methods in inguinal hernias

### *İnguinal hernilerde Lichtenstein ve total ekstraperitoneal laparoskopik fitik onarımı (TEP) yöntemlerinin karşılaştırılması*

Serap Ulusoy <sup>1\*</sup> , Mehmet Özer <sup>1</sup> , Özgür Albuz <sup>2</sup> , Ömer Parlak <sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Keçiören Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Yıldırım Beyazıt University, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

\* Corresponding author: Serap Ulusoy E-mail: [serapulusoy13@gmail.com](mailto:serapulusoy13@gmail.com) ORCID: 0000-0001-9014-7070

Received: 26 September 2018 Accepted: 11 December 2018

#### ABSTRACT

**Aim:** To compare Lichtenstein and TEP methods regarding the endocrine and inflammatory response to surgery and the results of early postoperative period.

**Material and Method:** 40 patients who had been operated for inguinal hernia at our clinic were included in the study. TEP was administered to the 20 patients while Lichtenstein was performed in another 20 patients. During the induction of anesthesia, postoperative 6th and 12th hours blood samples from the patients in both groups was obtained and serum ACTH, IL-6, WBC and CRP levels were measured. Results of early postoperative periods of operations were evaluated.

**Results:** There was no difference between the two groups in terms of surgical endocrine responses. Inflammatory response parameters varied. In patients TEP applied on WBC values and average checked at 6th hours at statistically significant degree higher while average of CRP values checked in 6th hours is lower at statistically significant degree in the patients with TEP than patients who underwent Lichtenstein operation. There were no significant differences detected in any period between Lichtenstein and TEP group in terms of IL-6 value. Postoperative VAS values of Lichtenstein group were statistically significantly higher than those of patients who underwent the TEP.

**Conclusion:** In study there wasn't difference between TEP and Lichtenstein repair in terms of inflammatory and endocrine responses. TEP repair, found to be superior than Lichtenstein repair operation; as it provides return to work early, the patients have less pain and less analgesic is needed, and less cost that promoted by the earlier return to work.

**Keywords:** inguinal hernia, Lichtenstein repair, TEP repair, hernia complication

**ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışmada inguinal herni nedeni ile yapılan Lichtenstein ve TEP yöntemleri, cerrahiye endokrin ve inflamatuvar yanıt ve postoperatif erken dönem sonuçları açısından karşılaştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde inguinal herni tanısı ile opere edilen 40 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 20'sine TEP, 20'sine Lichtenstein onarımı yapıldı. Her iki gruptaki hastalardan anestezi indüksiyonu sırasında, postoperatif 6. ve 12. saatte kan alınarak serum ACTH, IL-6, WBC ve CRP düzeyleri bakıldı. Operasyonların postoperatif erken dönem sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Her iki grup arasında cerrahiye endokrin yanıt açısından fark bulunmadı. İnflamatuvar yanıtta parametreler değişiklik göstermekte idi. TEP yapılan hastaların 6. saatte bakılan WBC değerleri ve ortalaması Lichtenstein yapılan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekken, yine 6. saatte bakılan CRP değerinin TEP yapılan hastalardaki ortalaması Lichtenstein yapılan hastaların ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. IL-6 değerleri açısından TEP yapılan grup ile Lichtenstein yapılan grup arasında hiçbir dönemde anlamlı farklılık saptanmadı. Lichtenstein yapılan grubun postoperatif VAS değerleri, TEP yapılan hastalardaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda TEP fitik onarımı ile Lichtenstein fitik onarımı arasında inflamatuvar ve endokrin yanıt açısından anlamlı fark bulunmamıştır. TEP, hastaların erken işe dönmesi, daha az ağrı olması ve daha az analjeziğe ihtiyaç duyulması ve işe erken dönüşün de yarattığı daha az maliyet ile Lichtenstein fitik onarımına göre daha üstün bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** inguinal herni, Lichtenstein onarımı, TEP onarımı, herni komplikasyonları

**INTRODUCTION**

Inguinal hernia repairs are among the most common operations in the general surgery practice. Although there is no clear data for Turkey, approximately 800.000 patients are operated in USA every year. Various methods have been used for inguinal hernia operations throughout the history. These methods could be categorized in two groups; primary tissue approximation and tension-free repairs. Bassini, Mcway, Shouldice techniques are in the first group while Lichtenstein repair and laparoscopic repairs belong in the second. The first case about laparoscopic hernia repair was reported by Ralph Ger in 1982 [1]. In a case with right indirect inguinal hernia, neck of the hernia sac was closed with laparoscopy using a stapler and inserted into the right iliac fossa. Although this operation was done in November 1979, Ger implies that the first laparoscopic hernia sac repair was applied in West Indies University in Jamaica under the supervision of Dr. Fletcher. The real tension-free hernia repair with patch use in which the space is not sutured was introduced by Irving Lichtenstein et al in 1989 [2]. Lichtenstein repair is in the literature as the most commonly used hernia repair method.

In this study, we aimed to compare total extraperitoneal laparoscopic hernia repair (TEP) and Lichtenstein hernia repair methods.

**MATERIAL AND METHOD**

This study is a single-center and a prospective study. Approval of the ethics committee was taken on 11/27/2013 from the Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty Of Medicine Ethics Committee. Between December 2013 and February 2014, patients over 18 years old who had been operated for inguinal hernia at our clinic were included in the study. In this study patients who applied to our polyclinic and were diagnosed with inguinal hernia were separated into two groups of 20 patients randomly in respect to the time of admission one by one. The first group was applied TEP while the 2<sup>nd</sup> had Lichtenstein hernia repair by the same team. Patients were compared according to their endocrine and inflammatory response to the surgery and postoperative early term results. Patients who had diabetes mellitus, immune system disorder of any kind, giant scrotal hernia and incarcerated hernia were excluded from this study.

Both groups were administered antibiotic prophylaxis before the operation. All of the patients who had TEP and 12 patients who had Lichtenstein hernia repair were applied general anesthesia. Remaining 8 Lichtenstein cases were applied spinal anesthesia. Prolene grafts of the same brand were used in both groups. Patients were mobilized in the postoperative early period and oral diet was administered.

Patients whose preoperative preparations were made were taken into the operation by the same team. Patients' blood samples were taken during anesthesia induction and in the 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> postoperative hours and tested for adrenocorticotrophic hormone (ACTH), c-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC) and interleukin-6 (IL-6). A plain tube was used for IL-6 while EDTA tubes for ACTH and WBC, a gel tube for CRP. ACTH, WBC and CRP were studied in the laboratory right away. Blood was centrifuged and serum was extracted for IL-6 and kept in -80 °C. IL-6 level was immunometrically measured with the DIALsource IL-6-EASIA Kit using the solid enzyme-tagged chemiluminescence technique. Plasma ACTH level was measured with the immulite-1 analyser using the chemiluminescence immunometric measurement techniques. CRP plasma level was measured with the Beckman Coulter Immage using the nephelometric method.

Patients were followed for 1 month in the postoperative period. They were called for a visit to the hospital at the end of 1 month and their control forms were filled by us. Their gender, age, preoperative complaint, smoking status, comorbidities were questioned. Preoperative and postoperative pain evaluation was made and visual analogue scale (VAS) was used with this purpose.

Review of systems, physical examination and bilateral inguinal region ultrasonography were applied during their visit. Cost analysis was done in coordination with billing department in our hospital.

As a result of our power analysis; In terms of early return to work and postoperative pain score; For these two variables that we reached, we found that the number of cases were sufficient. In terms of VAS; Both for type I Error = 0.05 and in the 80% percent test power 0.80; The minimum number of subjects required for each group mean was found to be 12 in order to find a significant difference between the two groups.

On the other side, in calculation power analysis for return to the work time; The minimum number of subjects required for each group mean was found to be 15 in order to find a significant difference between the two groups.

In the statistical comparisons, Kolmogorov-Smirnow test was applied in order to determine the distribution of every variant groups and non-parametric statistical methods were applied to the variants which show normal distribution for the findings that do not show normal parametric distribution using SPSS-17.0 software. Student-t test (independent sample t test) was used as a parametric test

**Table 1.** Distribution of included patients

	Lichtenstein	TEP	P
<b>Preop. Diagnosis</b>			
Right	8 (40)	7 (35)	0.041
Left	9 (45)	4 (20)	
Bilateral	2 (10)	9 (45)	
Relaps	1 (5)	0 (0)	
<b>Gender</b> M/F	19/1 (95/5)	18/2 (90/10)	1.000
<b>Smoking</b> Y/N	6/14 (30/70)	9/11 (45/55)	0.327
<b>Preop. Complaint</b>			
Swelling	14 (70)	10 (50)	0.224
Pain	3 (15)	2 (10)	
Swelling and pain	3 (15)	8 (40)	
<b>Comorbidity</b> Y/N	8/12 (40/60)	4/16 (20/80)	0.168
<b>Operation</b>			
Right	8 (40)	7 (35)	0.029
Left	10 (50)	4 (20)	
Bilateral	2 (10)	9 (45)	
<b>Anesthesia</b> General / Spinal	12/8 (60/40)	20/0 (100/0)	<0.001

while Mann-Whitney U test was preferred as non-parametric. Crosstab statistics were used in the comparison of categorical variants (chi square, Fisher's exact test). Mean and standard deviation was used in the summarizing of the numeric parameters while case volume (percentage) was used for the categorical variants. The limit for statistical significance was defined as (p) 0.05. Logistic and linear regression modeling were used to identify the impact of TEP and Lichtenstein operations on selected outcomes. Data were analyzed with SPSS for Windows 18 (SPSS-17.0, Chicago, IL).

**RESULTS**

Twenty patients were applied TEP and 20 other patients were treated with Lichtenstein repairs in our clinic. Patients' general distribution is shown in **Table 1**.

As is seen, there were no differences in preoperative complaints and findings of patients in both groups. Because of the TEP is the more indicated operation for bilateral inguinal hernias, it's percentage of bilateral inguinal hernia cases for the TEP operation the more than the Lichtenstein hernia repair group. In each group, patients were randomly selected according to their preference and indications according to their operation. In this selection; The for both TEP and Lichtenstein groups, after the operative risks and advantages factors explained to the all patients; operation type determined, according to patient desire. Of course, all patients Of course, all patients of TEP were administered general anesthesia while 8 patients of Lichtenstein group were applied spinal anesthesia.

**Table 2.** Comparison of results of study groups

	Lichtenstein	TEP	p
WBC – preop.	6345±2080.1	6169.5±1644.45	0.769
WBC 6th hour	10995±3284.33	13150±2760.73	<b>0.031</b>
WBC 12th hour	9998±2477.37	11468,5±2238.51	0.056
ACTH – preop.	27.43±24.18	40.4±52.23	0.844
ACTH – 6th hour	27.25±39.34	58.2±66.78	0.284
ACTH – 12th hour	10.65±10.74	10.05±8.39	0.664
CRP preop.	0.59±1.06	0.28±0.28	0.634
CRP – 6th hour	0.84±1.09	0.35±0.25	<b>0.011</b>
CRP – 12th hour	1.62±1.18	1.2±0.59	0.261
IL-6 – preop.	848.14±1238.67	363.63±680.39	0.489
IL-6 – 6th hour	379.84±398.77	739.78±981.63	0.912
IL-6 – 12th hour	523.06±87.4	373.67±505.04	0.912
Age	52.60±17.97	51.00±17.96	0.780
Preop. VAS	2.85±1.63	3.05±1.82	0.857
Postop. VAS	3.15±1.78	1.20±0.77	<b>&lt;0.001</b>
Op. Duration	38.25±16.48	44.80±18.33	0.242
Hospital stay	1.25±0.79	1.0±0.0	0.152
Postop. Seroma Y/N	2/18 (10/90)	0/20 (0/100)	0.487
Postop. Hematom Y/N	1/19 (5/95)	0/20 (0/100)	1.000
Return to work time	12.40±6.06	7.25±2.40	<b>&lt;0.001</b>

There were no differences in both groups regarding to endocrine response to the surgery ( $p=0,284$  on the 6<sup>th</sup> hour,  $p=0,664$  on the 12<sup>th</sup>). Parameters show varieties in the inflammatory response. For example, WBC values and their average in the 6<sup>th</sup> hour were significantly higher than open operations ( $p=0.031$ ) while CRP values of TEP patients in the 6<sup>th</sup> hour were significantly lower ( $p=0.011$ ). There was no statistically significant difference between two groups in terms of other parameters ( $p>0.05$ ). Namely, no significant difference was found according to IL-6 values which we tested as an acute phase reactant between the groups which were applied TEP and Lichtenstein (**Table 2**).

There was no statistically significant difference between the groups according to VAS ( $p=0.857$ ) while the group which were operated open surgery had significantly higher postoperative VAS values than the values of patients in the TEP group ( $p<0.001$ ). Return to work times were statistically significantly shorter in the cases of TEP ( $p<0.001$ ) (**Table 2** and **3**). 2 patients developed seroma and hematoma who were applied Lichtenstein hernia repair when none of the TEP patients developed postoperative complications. However, this condition was not statistically significant.

No statistically significant difference was found between the groups from the point of duration of hospitalization and duration of operations.

Recurrences did not occur in any of the groups during follow-up.

**Table 3.** Outcomes\*

\*Logistic and linear regression performed; adjusting for differences in age, gender, smoking, comorbidity.

All Patients (n:40)	TEP (n:20)	Lichtenstein (n:20)	p*	Adjusted Odds Ratio (95%CI)/ Adjusted Mean Difference (95% CI)	p
Postoperative VAS	1.20 ± 0.77	3.15 ± 1.78	<0.001	AOR (0.432), [(-0.235), (0.038)]	0.008
Return to work time	7.25 ± 2.40	12.40 ± 6.06	<0.001	AOR (0.281), [(0.055), (0.003)]	0.075

## DISCUSSION

One of the most common operations of general surgery teams is inguinal hernia repairs. Many methods have been developed with this purpose throughout the history. Laparoscopic methods have been used for the last 30 years and they replace open surgeries quickly in the world. However, there is no consensus in the method of hernia repair. When the literature is searched for hernia repair, it can be seen that the main problems are relapses, postoperative comfort, early return to work, costs etc. We also aimed to evaluate these topics in our study.

One hundred thirty patients were examined in a study conducted by Çelik et al. [3] in Istanbul in August 2012. Patients were applied TEP and followed for 3-60 months. 9 patients included in this study was relapsed. Average hospital stay was 1, 2 days and active return to work was found 7 days, similar to our study. Scrotal fluid accumulation developed in 24 patients as the most common complication. Main artery and organ injury, surgical site infections were not found and TEP was considered to be among acceptable methods in this study.

In a study of Yoon Young Choi et al. [4] conducted in 2011 in Korea, 945 patients who were operated between 2002 and 2010 were evaluated. Sixty-six of them were incarcerated hernia cases while the rest were chronic inguinal hernia. In this study, TEP was implied to be a safe method which should be used in incarcerated and chronic inguinal hernia cases.

IS Jang et al. [5] applied TEP to two groups of primary and recurrent inguinal hernia and compared them according to operation duration and morbidity. As a result, no significant difference was found between two groups and TEP was stated to be a safe method in recurrent inguinal hernias.

In a study conducted by Meyer et al. [6] in the year 2013, 4565 patients were operated for TEP and a total of 27 complications were determined. It was emphasized that TEP

is a safe and preferable method. It was found that complication rates reduce as the surgeon's experience increases.

In a meta analysis conducted by Zhu et al. [7] in 2013, a total of 12 publishes were examined which were made in between 1992-2013. Open extraperitoneal repair and TEP which were done for inguinal hernias were compared. There was no significant difference in terms of operation duration, recurrence, chronic pain, intraoperative complication, seroma, hematoma, surgical site infection and testicular problems while hospital stay was found to be shorter in TEP, return to normal activity was quicker and postoperative complications were found to occur less.

In a meta-analysis conducted by Karthikesalingam et al. [8] in 2010, studies published in between 1966 and 2009 were reviewed and TEP and open repair methods were compared in recurrent inguinal hernias. There was no difference in recurrence and chronic pain but postoperative pain was found to occur less in TEP. Similarly, there was no significant difference in development of hematoma. Surgical site infection occurred less in TEP. Return to work was significantly faster in TEP. It was emphasized that surgeon's preference is important in selection of surgical method in recurrent hernias.

Likewise, Kouhia et al. [9] compared Lichtenstein and TEP methods in treatment of recurrent inguinal hernias. It was found out that TEP is superior to Lichtenstein.

In a study of Singh published in 2008, laparoscopic and open repairs were compared in inguinal hernia cases. 60 patients were applied TEP while another 60 were applied Lichtenstein repair. Patients were followed for 3 years. Operation duration, hospital stay of TEP patients were found to be longer. Also, intraoperative and early postoperative complications, recurrences, pain and costs were found to be more than the ones in Lichtenstein hernia repair. There was no difference in long term results. As a result, it was suggested in this article that open repair should be preferred [10].

Although there are different results, in the above literatures; Especially in terms of early return to work and acute postoperative pain, as in the majority of literature; We have found that TEP's in hernia repair is especially advantageous in terms of these two features.

Also, the subject they all agree on is that TEP cases return to work quicker. Because of the fact that the majority of inguinal hernia patients are men who involve in work life, economic costs must be considered. Considering our study

results showing that cost difference between two groups was only 300 TL, it is clear that the difference in early return to work in TEP covers for this cost.

As a result of linear regression, we found that postoperative pain decreased significantly with TEP as in univariate analyzes. In terms of early return the work, it was also significantly the better with TEP, but furthermore p value was greater than 0.05 ( $p=0.075$ ). We think that our linear regression results are the more weak than univariate analyzes due to the number of limited cases. In conclusion, we can say that TEP method is more successful in terms of postoperative pain and early onset. In the next step, we want to do more with the number of cases with a multicenter and prospective study design.

## CONCLUSION

Our study showed no significant difference between TEP and Lichtenstein hernia repair concerning inflammatory and endocrine responses.

Total extraperitoneal laparoscopic hernia repair was found to be superior in terms of early return to work, less pain and less requirement for drugs, along with the less cost created by possibility of early return to work.

## DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

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

## REFERENCES

1. Ger R. The management of certain abdominal herniae by intra-abdominal closure of the neck of the sac. *Ann Royal Coll Surg Engl* 1982; 64: 342-4.
2. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 1989; 157: 188-93.
3. Çelik A, Çelik AŞ, Ferlengez AG, et al. Total ekstraparitoneal preperitoneal (TEPP) yöntemle kasık fıtığı onarımı uygulanan hastalardaki sonuçlarımız. *Med Bull Haseki* 2012; 50: 119-21.
4. Choi YY, Kim Z, Hur KY. Laparoscopic total extraperitoneal repair for incarcerated inguinal hernia. *J Korean Surg Soc* 2011; 80: 426-30.
5. Jang IS, Lee SM, Kim JH, Kim BS, Choi SI. Clinical usefulness of laparoscopic total extraperitoneal hernia repair for recurrent inguinal hernia. *J Korean Surg Soc* 2011; 80: 313-8.

6. Meyer A, Blanc P, Balique JG, et al. Laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair. Twenty-seven serious complications after 4565 consecutive operations. *Rev Col Bras Cir* 2013; 40: 32-6.
7. Zhu X, Cao H, Ma Y, et al. Totally extraperitoneal laparoscopic hernioplasty versus open extraperitoneal approach for inguinal hernia repair: A meta-analysis of outcomes of our current knowledge. *Surgeon* 2014; 12: 94-105.
8. Karthikesalingam A, Marker SR, Holt PJ, Praseedom RK. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic with open mesh repair of recurrent inguinal hernia. *Br J Surg* 2010; 97: 4-11.
9. Kouhia STH, Huttunene R, Silvasti SO, et al. Lichtenstein hernioplasty versus totally extraperitoneal laparoscopic hernioplasty in treatment of recurrent inguinal hernia – a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009; 249: 384-7.
10. The Internet Journal of Surgery. <http://ispub.com/IJS/20/1/6908>. Singh V, De U. Laparoscopic mesh versus open mesh repair of inguinal hernia. An experience from West Bengal, India. [cited: October /10/ 2018]



■ Original Article

## Relationship between QT dispersion and biochemical parameters in Behçet's disease

### *Behçet hastalarında QT dispersiyonunun biyokimyasal parametreler ile ilişkisi*

Emine Altuntaş<sup>1\*</sup> , Hülya Nazik<sup>2</sup> , Feride Çoban Gül<sup>3</sup> , Betül Demir<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> İstanbul Büyükşehir Belediye Mimar Sinan Devlet Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>3</sup> Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Elazığ, Turkey

<sup>4</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Turkey

\* Corresponding author: Emine Altuntaş E-mail: [emine\\_altuntas@hotmail.com](mailto:emine_altuntas@hotmail.com) ORCID: 0000-0001-5887-5422

Received: 18 February 2019 Accepted: 18 May 2019

#### ABSTRACT

**Objective:** Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death are more frequently in Behçet's disease (BD) patients than normal population. Therefore in this study it was aimed to find out relationship among QT dispersion, Behçet's disease and biochemical parameters related with disease.

**Material and Method:** The study consisted of 35 patients which diagnosed Behçet's disease (BD) according to international diagnose criteria and 47 healthy controls which were matched with regard to age and gender. 12-channel surface electrocardiography (ECG) was performed to all participants. QT distances, corrected QT (QTc) distances which is calculated by using Bazett formula were calculated. The longest QT, and the shortest QT, the longest QTc, the shortest QTc were found in the ECG. Afterwards QTd and QTcd were calculated. Blood samples were taken from participants after 12 hours fasting.

**Findings:** The groups were compared in terms of the longest QT-QTc, the shortest QT-QTc, QTd, QTcd. It was seen that there was meaningful difference in terms of the longest QT and QTc (respectively p; 0.004; 0.018). Mean platelet volume (MPV) and albumin were higher in control group while erythrocyte sedimentation rate (ESR) was higher in BH group (respectively p; 0.000; 0,000; 0,002). Additionally there was negative correlation among the longest QT-QTc and ESR, albumin, but there was established positive correlation between the longest QT -QTc and MPV. Statistical results were presented in table 2-3-4.

**Conclusion:** Consequently in this study, it was established that the longest QT and QTc was increased and there was relationship between biochemical parameters and the longest QT-QTc.

**Keywords:** Behçet's disease, QT distance, arrhythmia



**ÖZ**

**Amaç:** Multisistemik vaskülit ile karakterize olan Behçet Hastalığı'nda (BH) ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm sıklığı normal popülasyona göre daha sık olması nedeni ile bu çalışmada QT dispersiyonu (QTd) ile BH ve hastalık ile ilişkili biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya uluslararası sınıflandırma kriterlerine uygun olarak BH tanısı konulmuş 35 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 47 sağlıklı kontrol olgu dahil edildi. Tüm katılımcıların 12 derivasyonlu yüzey EKG'si çekilerek kalp hızı ve QT mesafeleri ölçüldü. Ardından düzeltilmiş QT (QTc) Bazett formülü ile hesaplandı. Tüm derivasyonlardaki en küçük QT ve QTc mesafesi ile en büyük QT ve QTc mesafesi arasındaki fark alınarak QTd, QTcd hesaplandı. 12 saatlik açlık sonrası kan testleri yapılarak kaydedildi.

**Bulgular:** Gruplar en uzun QT ve QTc, en kısa QT ve QTc, QTd, QTcd değerleri açısından karşılaştırıldı. En uzun QT ve QTc' de istatistiksel olarak fark olduğu görüldü ( $p=0,004, 0,018$ ). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) Behçet'li grupta kontrol grubuna göre yüksek iken; MPV ve albumin kontrol grubunda daha yüksek ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı fark oluştu ( $p=0,002; 0,000; 0,000$ ). Ayrıca en uzun QT ve QTc ile ESH ve albumin arasında negatif korelasyon olduğu; ortalama trombosit hacmi (MPV) ile pozitif korelasyon olduğu saptandı. İstatistiksel veriler Tablo 2-3-4'te sunuldu.

**Sonuç:** Bu çalışmada BH'de en uzun QT ve QTc'nin uzadığı ve hastalık ile ilişkili diğer biyokimyasal parametrelerle arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Behçet hastalığı, QT mesafesi, aritmi

**INTRODUCTION**

Behçet's disease, which was firstly diagnosed by Hulusi Behçet is a chronic multisystemic vasculitis that courses with remission and attacks [1]. The most common findings are eye involvement, recurrent mouth and genital ulcers. In addition, the disease can affect cardiovascular, gastrointestinal, respiratory, urinary and nervous systems [2,3].

Cardiovascular involvement in Behçet's disease is associated with a poor prognosis. Vasculitis underlying of disease affects every type of artery and vein [4]. The arterial involvement is seen more frequently than venous involvement; moreover it causes worse results. Aortic aneurysm, aortic dissection, pulmonary embolism, cardiomyopathy which evolves secondary to Behçet's disease can cause sudden death [5,6].

QT interval represents electrical depolarization and repolarization of the ventricles. The QT interval gives electrical activation of ventricle recovery time which match each derivation. The QT interval varies according to heart rate, age and gender. It can be recalculated according to heart rate. It is called corrected QT (QTc). The QTc can be calculated by using Bazett formula ( $QTc = QT (sec) / \sqrt{RR(sec)}$ ). Upper limit of QTc for male is 440 millisecond(msec) and for women is 460 msec [7,8]. Difference between the longest and the shortest QT or QTc defined as QT dispersion (QTd or

QTcd). Increasing in QTd or QTcd can be a sign of ventricular arrhythmias. In Behçet's patients, ventricular arrhythmia and sudden cardiac death are more frequently than normal individuals [3].

**MATERIAL AND METHOD**

Study was done between January 2014 and December 2015. Participants were informed about the study and they approved attending to study. The study was approved by local ethical committee. The participants were selected from the patients who applied to cardiology and dermatology outpatient clinic because of various reasons. The study consisted of 35 patients which diagnosed Behçet's disease (BD) according to international diagnose criteria and 47 healthy controls which were matched with regard to age and gender (5). Younger than 18 years patients, with chronic disease except for BD (diabetes mellitus, malignity, cerebrovascular disease, cardiovascular disease, infectious disease, liver and renal failure, dyslipidemia), obeses and antiarrhythmic drugs users were excluded from the study.

Diameters of left and right heart chambers, ejection fraction (EF) were recorded by using 2.5 Mhz transducer of Vivid-3 echocardiography machine. Participants who had moderate and severe valvular heart disease, pulmonary arterial hypertension,  $EF < 55\%$  were excluded. Then exercise stress test was done for investigating ischemia and the participants whose test was negative were accepted to

study. Age, gender, disease duration of all participants were recorded.

Blood samples were taken from participants after 12 hours fasting. Hemogram was studied by using Beckman Coulter LH 750 autoanalyser; blood glucose and lipid parameters, insulin, albumin levels were studied by using Beckman Coulter DXI 800 autoanalyser. Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance (HOMA-IR) which is indicator of insulin resistance was calculated by the following formula;  $HOMA-IR = \text{Fasting glucose (mg/dL)} \times \text{Fasting insulin (uIU/mL)} / 405$ . The  $HOMA-IR \leq 2.5$  mg/dL was accepted normal whereas  $HOMA-IR > 2.5$  mg/dL were accepted as insulin resistance. So, participants whose HOMA-IR levels were higher than 2.5 mg/dL were excluded from study.

12-channel surface electrocardiography (ECG) was performed to all participants and the longest and the shortest QT were found in the ECG. Then, the longest and the shortest QTc were calculated by using the Bazett formula. Finally, QTd and QTc were calculated and were recorded.

### Statistical Analysis

SPSS V. 17.0 pocket program was used in statistical assessment of data (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Categorical variables were summarized as number and per cent whereas continuous variables were summarized as mean standard deviation. Kolmogorov–Smirnov test was used to determine normal distributed data. Non-parametric data were compared with ki-square ( $\chi^2$ ) or Mann Whitney U test whereas normal distributed data were compared with Student t test. Spearman correlation analysis was used in assessment of relationship between two continuous variables.  $p < 0.05$  was our level of statistical significance.

### Findings

The study consisted of 82 participants. There were 35 (42.7%) Behçet's patients and 47 (57.3%) controls in the study. Control groups consisted of 25 men (53.2%) and 22 women (46.8%) while there was 15 men (42.9%) and 20 (57.1%) in the BD group. Mean age of groups were in BD group  $36.23 \pm 10.1$  years and in control group  $39.02 \pm 3.8$  years. There was no significant difference between groups in terms of age and gender (respectively p value 0.354; 0.128).

Disease duration of BD group was  $9.14 \pm 5.9$  years (min-max 1-20). All of patients with BD were in remission. 26 patients (74%) were used colchicum, 6 patients (17%) were used azothiopurin and 3 (8%) patients were not use medication in patients with BD. Twelve patients with BD and 7 participants

**Table 1.** General characteristics of participants

	Patients with BD (n=35)	Controls (n=47)	p
Age (years)	36.23±10.1	39.02±3.8	0.354
Gender	F:20 M:15	F:22 M:25	0.128
Smoking	12	17	0.251
Disease duration (years)	9.15±5.18	-	-
Colchicine	26	-	-
Azathioprine	6	-	-
No any medication	3	-	-

p: When  $p < 0.005$  was, it was accepted meaningful as statistically.  
BD; Behçet's disease

in controls group smoked and there was no difference between groups in point of smoking status. Results were summarized in **Table 1**.

The groups were compared in view of biochemical parameters and hemogram results. Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) was higher in BD group than control group ( $p=0.002$ ). Albumin levels and mean platelet volume (MPV) were higher in control group than BD group (respectively p values; 0.000; 0.000). There was no statistical difference when groups were compared with regard to other biochemical parameters and hemogram results ( $p > 0.05$ ).

The results were summed up in **Table 2**.

**Table 2.** Biochemical parameters in patients with Behçet’s disease and controls

	<b>BD group n=35 Mean±SD</b>	<b>Control group n=47 Mean±SD</b>	<b>p*</b>
Albumin (g/dL)	3.9±0.7	4.5±0.3	0.000
Total cholesterol (mg/dL)	189.3±25.1	197.2±36.1	0.249
LDL (mg/dL)	113.3±22.5	115.1±33.5	0.770
HDL (mg/dL)	53.3±14.1	50.9±15.4	0.460
Triglycerid (mg/dL)	130.1±36.8	157.7±86.7	0.054
MPV (fL)	8.2±0.5	9.9±1	0.000
CRP (mg/dL)	0.8±1.3	0.4±0.2	0.071
ESH (mm/h)	15.3±9.5	10±3.2	0.002
Fasting blood glucose (mg/dL)	94.94±7.12	92.23±7.35	0.099
Insulin (uIU/mL)	8.52±3.32	10.65±8.91	0.182
HOMA-IR	1.29±0.5	1.32±0.5	0.749
EF(%)	60.3±3	60.72±5.07	0.526
LVEDD (cm)	4.38±0.64	4.57±0.39	0.207
LVESD (cm)	3.39±0.46	3.57±0.37	0.961
LA (cm)	3.42±0.33	3.51±0.27	0.536

\*Student t test was used in comparison of groups.

p: When  $p < 0.005$  was, it was accepted meaningful as statistically.

cm: Centimeter; dL: deciliter; fL: femtoliter; g: gram; h: hour; mg: miligram; mL: milliliter; mm: millimeter; LDL: Low density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein; ESH: Erythrocyte sedimentation rate; CRP: C reactive protein  
MPV: Mean platelet volüm; SD: Standart deviation; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment – İnsulinResistance; EF: Ejection fraction; LVEDD: Left ventricle end-diastolic diameter; LVESD: Left ventricle end systolic diameter

**Table 3.** QT duration of the groups

	<b>BD group (n=35)</b>	<b>Control group (n=47)</b>	<b>p</b>
The longest QT (msec)	400.71±22.34	374.67±21.996	0.004
The shortest QT (msec)	360±28.28	338.67±28.75	0.054
QTd(msec)	39.29±12.68	36±17.23	0.56
The longest QTc (msec)	445.57±20.59	428.07±16.68	0.018
The shortest QTc(msec)	399.07±20.35	386.53±19.27	0.1
QTcd (msec)	46.21±18.78	41.53±20.42	0.52

msec: milisecond; QTd: QT dispersion; QTc: Corrected QT; QTcd: Corrected QT dispersion

p: When  $p < 0.005$  was, it was accepted meaningful as statistically.

Echocardiographic results of the groups were compared and there was no statistical difference between groups in point of ejection fractions (EF), left heart chambers. The results were shown in **Table 2**.

The groups were compared in terms of the longest QT, the shortest QT, QTd, the longest QTc, the shortest QTc, QTcd. Results of BD group were respectively 400.71 msec, 360 msec, 39.29 msec, 445.57 msec, 399.07 msec, 46.21 msec. Results of control group were respectively 374.67 msec, 338.67 msec, 36 msec, 428.07 msec, 386.53 msec, 41.53 msec. When statistical analysis was done there was only the longest QT and QTc meaningful difference. The results were summed up in **Table 3**.

**Table 4.** Spearman correlation analysis

	<b>The longest QT</b>	<b>The longest QTc</b>	<b>Sedimentation</b>	<b>MPV</b>	<b>Albumin</b>
The longest QT	1	0.328	-0.376	0.399	-0.102
The longest QTc	0.328	1	-0.159	0.536	-0.023

QTc: Corrected QT; MPV: Mean platelet volume

MPV, albumin, ESR, the longest QT and QTc were compared with Spearman correlation test.

There was a negative correlation among the longest QT and albumin, ESR whereas there was a positive correlation between the longest QT and MPV. Similar results were obtained with Qtc. The results were summarized in **Table 4**.

## DISCUSSION

Behçet’s Disease can affect every size arteries and veins. Percentage of vascular involvement changes in different studies among 1-38%. Endothelial dysfunction which occurs in BD because of perivascular cellular infiltration and immune mediated vasculitis, may result with leaning to thrombosis, stenosis and aneurysm. In BD heart rate variability may be impaired because of increasing in QTd. Therefore, ventricular arrhythmia is more frequent and risk of cardiac death is increased [5,6]. Dispersion of ventricular repolarization is accepted as a possible pieces of serious ventricular arrhythmias. In this study, it was revealed that the longest QT, the longest QTc, the shortest QT, the shortest QTc, QTd and QTc were longer in BD group than control group however, the longest QT and QTc were solely significantly difference.

In a study, QT dispersion was evaluated using 12-channel ECG in BD and it was revealed that QTc was longer in BD group than healthy controls. Furthermore it was determined that frequency of ventricular arrhythmia was increased in this study [8]. In a study done by Day et al. was revealed that ventricular tachycardia increased in long QT syndrome patients [9]. Clinical situations such as hypertrophic cardiomyopathy, myocardial infarct, electrolyte imbalance, heart failure, valvular heart disease cause sudden death because of life-threatening arrhythmias. In many studies it was revealed that there was relationship between sudden death and increased QTd [10-14]. It was thought that the increasing in risk of dysrhythmia was due to loss of ventricular homogeneity in myocardial repolarization. Therefore, QTd has been used in various cardiac pathologies to determine fatal arrhythmia risk [15].

Insulin resistance is decrease in insulin activity that is regulates blood glucose level according to the body’s need.

This pathological situation occurs after complex interaction between inflammation and metabolic mediators [16]. In some studies, it was revealed that HOMA-IR level was higher in BD group than control group [17-19]. Doğan et al. investigated preptin and amylin levels in patients with psoriasis, Behçet's disease and healthy controls. There was no significant difference between the BD group and the control group while the HOMA-IR was lower in the psoriasis group than controls [20]. In this study, it was realized that there was no difference between the groups when compared in point of HOMA-IR.

Evaluating the patients with Behçet's disease in terms of mean platelet volume (MPV), there were conflicting results in the literature. In this study, it was found that MPV was lower in BD group than control group. This finding was similar to the result of the study of Lee et al. [21]. In an other study neutrophil /lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and MPV was investigated in BD group and healthy controls. They found that there was no meaningful difference between groups [22]. Açıkgöz et al. found in their study that MPV was higher in BD patients than controls [23].

Behçet's disease is chronic inflammatory disease. Therefore there were some studies in which high CRP and ESR levels were calculated [24]. In this study, ESR and albumin levels were high in BD group. However, there was no meaningful difference between groups in point of CRP and that was similar with another study conducted by Özşeker et al. [25].

The longest QT, the longest QTc, sedimentation, albumin were compared with Spearman correlation analysis. There was positive correlation between the longest QTc and the longest QT, MPV while there was negative correlation with sedimentation and albumin. The longest QT, the longest QTc, sedimentation, albumin were compared with Spearman correlation analysis (**Table 4**).

Consequently in this study, The longest QT and QTc, the shortest QT and QTc, QTd, QTc were longer in BD group but only there was meaningful difference in point of the longest QT-QTc. In this group of patients, it might be concluded that fatal arrhythmias can be seen more frequently than healthy controls.

### Limitation

In our study patients with BD did not apply to outpatients clinic because of any complains. They applied to our hospital for routine control. 32 patients used antiinflammatory and immunosuppressive medications. The advanced studies which will be made in active phase of disease will contribute to explain relationship between disease and QT dispersion.

### DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

### REFERENCES

1. Valenti S, Gallizzi R, De Vivo D, Romano C. Intestinal Behçet and Crohn's disease: two sides of the same coin. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017;15:33.
2. Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı; Etyopatogenezi Yeni Kavramlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2007;3:8-14.
3. Kaya EB, Yorgun H, Akdogan A, et al. Heart-Rate Recovery Index Is Impaired in Behçet's Disease *Tex Heart Inst J*, 2009;36:282-286.
4. Doss J, England J, Fuchs H, Zaas AK. Coughing up Blood: Behçet's Disease. *American Journal of medicine*, 2014; 127: 386-389
5. Davatchi F. Diagnosis/Classification Criteria for Behçet's Disease. *Pathology Research International*, 2012(2012):Article ID 607921.
6. Aktürk E, Yağmur J, Kurtoğlu E et al. Left atrial volume and function in patients with Behçet's Disease assessed by real-time three dimensional echocardiography. *Eur. Heart J Cardiovascular Imaging*, 2012;13:650-655. (doi: 10.1093/ejehoccard/jer301).
7. Dagli N, Turgut B, Tanyildizi R, Kobat S, Kobat MA, Doğdu O. QT interval dispersion in the patients with central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2015;8:61-65.
8. Aytemir K, Ozer N, Aksoyek S Özcebe O, Kabakçı G, Oto A. Increased QT dispersion in the absence of QT prolongation in patients with Behçet's disease and ventricular arrhythmias. *Int J Cardiol* 1998;67:171-175.
9. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *BrHeart J* 1990;63:342-344.
10. Helming H, Holm E, Jun L, et al. The prognostic value of QT interval and QT dispersion in all cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *EurHeart J* 1998;19:1391-1400.

11. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C, Hart G. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities. *BrHeart J* 1994;71:268-273. 54
12. Linker NJ, Colonna P, Kekwick CA, Till J, Camm AJ, Ward DE. Assessment of QT dispersion in symptomatic patients with congenital long QT syndromes. *Am J Cardiol* 1992;69:634-638.
13. Dritsas A, Sbarouni E, Gilligan D, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. QT interval abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1992;15:739-742.
14. Day CP, McComb JM, Matthews J, Campbell RW. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *EurHeart J* 1991;12:423-427.
15. Grimm W, Steder U, Menz V, Hoffmann J, Maisch B. QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;78:458-461.
16. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:769-78.
17. Icli A, Cure E, Cure MC, et al. Novel myokine: irisin may be an independent predictor for subclinical atherosclerosis in Behçet's disease. *J Investig Med*. 2016;64:875-881.
18. Kim SK, Choe JY, Park SH, Lee SW, Lee GH, Chung WT. Increased Insulin Resistance and Serum Resistin in Korean Patients with Behçet's Disease. *Archives of Medical Research* 2010;41:269-274.
19. Messedi M, Frigui M, Mahfoudh KB et al. Intima-media Thickness of Carotid Artery in Patients with Behçet's Disease. *Archives of Medical Research*. 2011;42:398-404
20. Dogan FB, Cicek D, Aydin S et al. Serum Preptin and Amylin Values in Psoriasis Vulgaris and Behçet's Patients. *J Clin Lab Anal*. 2016;30:165-8.
21. Lee WS, Kim TY. Is mean platelet volume increased in Behçet's disease with thrombosis? *Tohoku J. Exp. Med*. 2010;222:225-226.
22. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31:626-31.
23. Açıkgöz N, Karıncioğlu Y, Ermiş N, et al. Increased mean platelet volume in Behçet's Disease with thrombotic tendency. *Tohoku J. Exp. Med*. 2010;221:119-123.
24. Aksoy ŞN, Savaş E, Sucu M, Kısacık B, Kul S, Zengün O. Association between red blood cell distribution width and disease activity in patients with Behçet's disease. *J Int Med Res*. 2015;43:765-73.
25. Özşeker B, Şahin C, Özşeker HS, Efe SC, Kav T, Bayraktar Y. The Role of Fecal Calprotectin in Evaluating Intestinal Involvement of Behçet's Disease Volume 2016. (doi: 10.1155/2016/5423043).



To cite this article: Halil H, Karacan CD. Acil servise başvuran çocuk hastalarda kısa süreli açlık ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 378-382. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.487827>

## ■ Orijinal Makale

# Acil servise başvuran çocuk hastalarda kısa süreli açlık ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

## *The relationship between short term fasting and oxidative stress in pediatric emergency patients*

Halit Halil <sup>1\*</sup> , Can Demir Karacan <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Halit Halil E-posta: [halidhalil@yahoo.com](mailto:halidhalil@yahoo.com) ORCID: 0000-0003-4631-4980

\*\* Bu çalışma 5-7 Ekim 2018 Ankarada gerçekleşen **6. Ankara Aile Hekimliği Kongresinde** sözlü bildiri olarak sunuldu. Bildiri No: **S-2**.  
Gönderim: 26 Kasım 2018 Kabul: 14 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için organizmanın oksidan antioksidan dengesinin korunması gereklidir. Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan serbest radikal türleri hücre zedelenmesine ve hücre ölümüne neden olur. Oksidatif stresin birçok hastalığın etiolojisinde rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı radyolojik görüntüleme için kısa süre aç bırakılan çocuk hastaların iskemi modifiye albumin, tiyol ve disülfid serum düzeylerini belirleyerek, açlık ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Nisan ile Kasım 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Yaşları altı ay ile 6 yaş arasında değişen pediatrik hastalar dahil edildi. En az beş saat aç bırakılan pediatrik hastalar çalışma grubu olarak belirlendi, aç olmayan hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi. Oksidatif stres parametreleri olarak iskemi modifiye albumin, tiyol ve disülfid serum düzeylerini Erel kalorimetrik yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** En az beş saat aç olan hastaların ortalama  $\pm$  SD nativ tiyol düzeyi  $559,15 \pm 58,98$   $\mu\text{mol/L}$ , total tiyol düzeyi  $606,83 \pm 61,35$   $\mu\text{mol/L}$ , disülfid düzeyi  $23,83 \pm 5,58$   $\mu\text{mol/L}$  ve iskemi modifiye albumin düzeyi  $0,72 \pm 0,12$  ABSU idi. Kontrol hastalarında ortalama  $\pm$  SD nativ tiyol düzeyi  $528,80 \pm 54,45$   $\mu\text{mol/L}$ , total tiyol düzeyi  $580,17 \pm 63,41$   $\mu\text{mol/L}$ , disülfid düzeyi  $25,68 \pm 8,07$   $\mu\text{mol/L}$  ve iskemi modifiye albumin  $0,77 \pm 0,15$  ABSU idi. Disülfid/tiyol ve disülfid/total tiyol oranları aç bırakılan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü, ayrıca gruplar arasında oranların ortalamaları açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Kısa süre aç bırakılan çocuklarda oksidatif stres belirteçlerinin değişmediği ve dengesinin bozulmadığı görüşüne varıldı.

**Anahtar kelimeler:** açlık, çocuk, disülfid, iskemi modifiye albumin, tiyol, oksidatif stres

**ABSTRACT**

**Aim:** Healthy life is sustained by maintaining the balance between oxidative and antioxidant homeostasis in the living organism. During oxidation process free radical products lead to cellular damage and death. It is well known that oxidative stress plays role in the etiology of many diseases. We aimed to study the relationship between oxidative stress and short term fasting by measuring the serum levels of ischemia modified albumin, thiol, and disulphide in pediatrics patients admitted for radiological imaging.

**Material and Method:** Our study was carried out between April and November 2018. We included children between 6 months and 6 years. Children who were fasting for more than 5 hours were assigned as the study group. Children who were not fasting were assigned as the control group. Serum ischemia modified albumin, thiol and disulfide were calculated using the colorimetric method of Erel's.

**Results:** In the study group, the mean± SD serum level of ischemia modified albumin, native thiol, total thiol and disulphide were 0.72± 0.12 ABSU, 559.15± 58.98 µmol/L, 606.83± 61.35 µmol/L and 23.83± 5.58 µmol/L respectively. In the control group, the mean ± SD serum level of ischemia modified albumin, native thiol, total thiol and disulphide were 0.77± 0.15 ABSU, 528.80± 54.45 µmol/L, 580.17± 63.41 µmol/L and 25.68± 8.07 µmol/L respectively. The disulphide /native thiol and disulphide / total thiol ratios were lower in the study group than the controls, but there were no significant differences between the two groups.

**Conclusion:** Short term fasting does not change serum levels of oxidative stress biomarkers and dose not lead to imbalance in the oxidative stress hemeostasis in pediatric patients.

**Keywords:** disulphide, fasting, ischemia modified albumin, pediatrics, thiol, oxidative stress

**GİRİŞ**

Radyolojik görüntüleme yöntemleri pediatrik hastalarda sık kullanılan tanı metotlarından [1-2]. Ortamın dar ve gürültülü olması, görüntüleme süresinin uzaması ve pediatrik hastalarda huzursuzluğa neden olabilmektedir. Başarılı radyolojik görüntüleme elde etmek için bazı çocuk hastalarda sedasyon uygulanması gerekebilir [3]. Başarılı sedasyon sağlamak için çocuk hastalardan birkaç saatlik açlık istenmektedir [3-4]. Hayvanlarda yapılan klinik deneylerde, açlık ile oksidatif stres arasında ilişki tespit edilmiş ve uzun süren açlığın oksidatif/antioksidatif dengesi üzerine negatif etkisi olabileceği gösterilmiştir [5-7].

Sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için organizmanın oksidan-antioksidan dengesinin korunması gereklidir [8]. Oksidatif stres; hücrel metabolizma sırasında oluşan reaktif oksijen türlerinin artışı ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucu oluşan oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Oksidatif streste artış sonucunda oluşan serbest radikal türleri hücre içi lipit, protein ve DNA gibi makromoleküllere hasar vererek hücre zedelenmesine ve hücre ölümüne neden olur [8-9]. Oksidatif stres sırasında oluşan serbest oksijen radikallerin albüminde yaptığı kimyasal değişikliklerden dolayı, albuminin kobalt bağlama kapasitesi düşer. Bu değişikliğe iskemi modifiye

albumin (İMA) denir. Pek çok bozuklukta özellikle endotel hasarı durumlarında vücuttaki serum İMA miktarında artış gözlenmiştir [10]. Vücudumuzda bulunan en etkili antioksidanlardan biri olan tiyol, reaktif oksijen türleri etkilerini azaltarak inaktivasyonu hızlandırır. Tiyol disülfid dengesi antioksidan savunmada ve detoksifikasyonda kritik rollere sahiptir [11]. Günümüzde oksidatif stresin birçok kronik hastalığın etiopatogenezinde rolü olduğu bilinmektedir [10-13].

Oksidan/antioksidan dengenin değerlendirilmesinde farklı belirteçler kullanılmaktadır. Bunlar içinde en güncel olanlarından biri Erel ve ark.'nın geliştirdiği yöntemdir [14-16]. Araştırdığımız kadarıyla literatürde çocuk hastalarda açlık süreleri ile oksidatif stres dengesi arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır. Çalışmamızın amacı radyolojik görüntüleme için kısa süre aç bırakılan çocuk hastaların iskemiye modifiye albumin, tiyol ve disülfid serum düzeylerini belirleyerek, açlık süreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamız Nisan ile Ekim 2018 tarihleri arasında Çocuk Acil Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formunu imzalandı. Çalışmamızı başlatmak için kurumsal etik kurulundan onay

alındı. Çalışmamız Helsinki İlkeler Deklarasyonuna ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirilmiştir. Çeşitli sağlık nedenlerden dolayı radyolojik görüntüleme çekimi ihtiyacı olan, kooperasyonu zor, ajite ve anksiyeteli olan ve çekim öncesi başarılı sedasyon veya anestezi sağlamak için en az beş saat aç bırakılan yaşları 6 ay ile 6 yaş arasında değişen pediatrik hastalar çalışmaya dahil edildi. Çekim öncesi sabah kahvaltısı yapmayan, en az 5 saat aç bırakılan hastalar çalışma grubu olarak belirlendi. Radyolojik çekim sabahı kahvaltısını zamanında yapan hastalar kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların pediatri uzmanı tarafından fizik muayeneleri yapıldı. Akut şikayeti olan, veya majör konjenital anomalisi veya kronik hastalığı nedeniyle sürekli ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Sedasyon öncesi damar yolu açılırken 3 ml kan örneği alındı, 1 saat sonra 10 dakika boyunca 5000 rpm'de santrifüj edildikten sonra oksidatif stres düzeyleri çalışılana kadar -20 °C'de tutuldu. Tiyol ve disülfid düzeyleri Erel ve ark.[16] 'nın geliştirdiği metod ile otomatik spektrofotometrik metod ile (Cobas c501; Roche Hitachi, Basel, Swetzerland)  $\mu\text{mol L}^{-1}$  olarak ölçülmektedir. IMA, absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi. Ölçülen parametreler ile birlikte disülfid/tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları da hesaplanmaktadır. Oksidatif stres vakalarında nativ tiyol, total tiyol değerlerinin düşmesi beklenirken IMA, disülfid/tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol indekslerinin yükselmesi beklenmektedir [14-16].

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 programı istatistiksel değerlendirmeler için kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtilmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi ile kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerde normal dağılıma uygun olanlar için ortalama±standart sapma (SD), normal dağılıma uygun olmayanlar için ortanca ve çeyrekler arası açıklık (IQR) kullanılmıştır. Gruplar arası sürekli sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında normal dağılanlar için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayanlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. P <0,05 ise istatistiksel anlamlılık olarak alınmıştır.

## BULGULAR

Nisan ile Kasım 2018 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Acil Kliniği'ne başvuran 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 55'i (%57,9) erkek, 40'ı (42,1) ise kız çocuklardı. Hastaların ortanca (IQR) yaşı 2,0 (3,0) yıl, ortanca (IQR) vücut ağırlığı 13,0

**Tablo 1.** Çalışma ve kontrol gruplarının IMA ve disülfid/tiyol düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Çalışma grubu Mean ±SD	Kontrol grubu Mean ±SD	p
IMA (ABSU)	0,72± 0,12	0,77± 0,15	0,097
Nativ tiyol ( $\mu\text{mol/L}$ )	559,15± 58,98	528,80± 54,45	0,004
Total tiyol ( $\mu\text{mol/L}$ )	606,83± 61,35	580,17± 63,41	0,009
Disülfid ( $\mu\text{mol/L}$ )	23,83± 5,58	25,68± 8,07	0,352
Disülfid/nativ tiyol <sup>100</sup>	4,30± 1,17	4,83± 1,35	0,065
Disülfid/total tiyol <sup>100</sup>	3,94± 0,96	4,38± 1,10	0,610
Nativ tiyol/total tiyol <sup>100</sup>	92,11± 1,92	91,23± 2,21	0,610

SD: Standard Sapma, IMA: iskemi modifiye albumin, ABSU: Absorbans ünitesi

(7,0) kg idi. Çalışma grubunda çekim öncesi ortanca (IQR) açlık süresi 7,0 (3,5) saat idi.

Çalışma grubu olan hastaların nativ tiyol ve total tiyol serum düzeyleri kontrol hastalarına göre daha yüksek iken, IMA ve disülfid düzeyleri ise daha düşüktü. En az beş saat aç olan hastaların ortalama ± SD nativ tiyol düzeyi 559,15± 58,98  $\mu\text{mol/L}$ , total tiyol düzeyi 606,83± 61,35 $\mu\text{mol/L}$ , disülfid düzeyi 23,83± 5,58  $\mu\text{mol/L}$  ve IMA düzeyi 0,72± 0,12 ABSU idi. Kontrol hastalarında ortalama± SD nativ tiyol düzeyi 528,80± 54,45  $\mu\text{mol/L}$ , total tiyol düzeyi 580,17± 63,41  $\mu\text{mol/L}$ , disülfid düzeyi 25,68± 8,07  $\mu\text{mol/L}$  ve IMA 0,77± 0,15 ABSU idi. Gruplar arasında ortalama ± SD nativ tiyol ve total tiyol açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık saptandı (p< 0,05). Disülfid/tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları aç bırakılan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. Gruplar arasında oranların ortalamaları açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmadı (p > 0,05) (**Tablo 1**).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda radyolojik görüntüleme için kısa süre aç bırakılan çocuklarda oksidatif stres düzeylerinin değerlendirilmesi için Erel ve ark. [16] 'nın geliştirdikleri yeni yöntem ile IMA, tiyol ve disülfid serum düzeylerini belirleyerek, açlık süreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştırdık. Ulaşabildiğimiz kadarıyla literatürde pediatrik hastalarda oksidatif stres ile açlık süreleri ile arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır.

Oksidatif stres sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri, albümin molekülünde bazı kimyasal değişikliklere yol açarak IMA'yı oluştururlar. IMA'nın oksidatif stres ve iskemi için yeni bir belirteç olarak öne çıktığı saptanmıştır ve oksidasyon sırasında vücuttaki serum miktarında artış gözlenmiştir [10]. Diğer taraftan, tiyol ve disülfidin oksidasyon sırasında ciddi antioksidan rol oynadıkları ve oksidatif stres sırasında serum miktarlarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir [11]. Vücuttaki



oksidan-antioksidan dengesinin bozulması çeşitli sorunlara yol açabilir [13-15]. Çalışmamızda en az beş saat aç bırakılan çocuk hastaların nativ tiyol ve total tiyol serum düzeyleri aç olmayan kontrol hastalarına göre daha yüksek iken, IMA düzeyi, disülfid/tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ise daha düşük bulunmuştur. Sonuçlarımıza benzer olarak Jongbloed ve ark. [6] böbrek tansplantasyonu yapılan deney hayvanlarında kısa süre açlık, protein ve kalori kısıtlamasının böbrek zedelenmesini minimuma indirdiği, oksidatif stres ve hasarı azalttığı, böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği ve mortalite ve morbiditeyi azalttığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada, Salin ve ark. [6], uzun süre aç bırakılan deney hayvanlarında açlık süresi uzadıkça serbest oksijen radikallerinin arttığını ve mitokondriyel H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> salınımının çoğaldığını ve oksidatif stres riskinin arttığını bildirmişlerdir.

Anestezi ve analjezi sırasında oluşan aspirasyon riskini azaltmak amacıyla, çocuk hastaların aç bırakılmaları hem çocuk hasta hem de ebeveynleri için sıkıntı verici bir durumdur. Birçok ülkede, uzun süreli açlık sırasında hastaların çektiği sıkıntı fark edilmiş olup analjezi ve anestezi indüksiyonunda kısa süreli açlığın güvenli olduğu kabul edilmiştir [17]. Çalışmamızda kısa süre aç bırakılan çocuk hastalarda ek sağlık sorununa neden olabileceğini düşünerek oksidatif stres gelişip gelişmediğini araştırdık. Çalışma grubumuzda IMA düzeyinin artmadığını, serum tiyol ve disülfid düzeylerinin azalmadığını tespit ettik. Bu sonuçların ışığında beş saatlik gibi kısa açlık süresinin çocuk hastalarda oksidatif stres dengesini bozulmadığı kanısına varıldı. Netice itibarıyla, bu çalışmanın, radyolojik görüntüleme ve sedasyon amacıyla kısa süre aç bırakılan çocuk hastalarda ek sağlık sorunları gelişip gelişmeyeceği endişelerini gidermeye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Jisa KA, Clarey DD, Peeples ES. Magnetic Resonance Imaging Findings of Term and Preterm Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Review of Relevant Animal Models and Correlation to Human Imaging. *Open Neuroimag J*. 2018 Oct 17; 12: 55-65. (doi: 10.2174/1874440001812010055). eCollection 2018.
2. Mürner-Lavanchy IM, Kidokoro H, Thompson DK, Doyle LW, Cheong JLY, Hunt RW, Inder TE, Anderson PJ. Thirteen-Year Outcomes in Very Preterm Children Associated with Diffuse Excessive High Signal Intensity on Neonatal Magnetic Resonance Imaging. *J Pediatr*. 2018 Nov 7. pii: S0022-3476(18)31428-8. (doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.016).
3. Jain S. Sedation: A Primer for Pediatricians. *Pediatr Ann*. 2018 Jun 1; 47(6): 254-58. (doi: 10.3928/19382359-20180522-04).
4. Ramalho CE, Bretas PMC, Schvartsman C, Reis AG. Sedation and analgesia for procedures in the pediatric emergency room. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Nov - Dec; 93 Suppl 1: 2-18. (doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.009). Epub 2017 Sep 23.
5. Wu P, Chu W, Liu X, Guo X, Zhang J. The Influence of Short-term Fasting on Muscle Growth and Fiber Hypotrophy Regulated by the Rhythmic Expression of Clock Genes and Myogenic Factors in Nile Tilapia. *Mar Biotechnol (NY)*. 2018 Dec; 20(6): 750-68. (doi: 10.1007/s10126-018-9846-0).
6. Salin K, Villasevil EM, Anderson GJ, Auer SK, Selman C, Hartley RC, Mullen W, Chinopoulos C, Metcalfe NB. Decreased mitochondrial metabolic requirements in fasting animals carry an oxidative cost. *Funct Ecol*. 2018 Sep; 32(9): 2149-57. (doi: 10.1111/1365-2435.13125). Epub 2018 May 29.
7. Jongbloed F, Saat TC, Verweij M, Payan-Gomez C, Hoeijmakers JH, van den Engel S, van Oostrom CT, Ambagtsheer G, Imholz S, Pennings JL, van Steeg H, IJzermans JN, Dollé ME, de Bruin RW. A signature of renal stress resistance induced by short-term dietary restriction, fasting, and protein restriction. *Sci Rep*. 2017 Jan 19; 7: 40901. (doi: 10.1038/srep40901).
8. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Mar 1; 20(7): 1126-67. (doi:10.1089/ars.2012.5149).
9. Khan HA, Alhomida AS, Sobki SH, Habib SS, Al Aseri Z, Khan AA, Al Moghairi A. Serum markers of tissue damage and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction. *Biomedical Research* 2013; 24(1): 15-20.

10. Coverdale JPC, Katundu KGH, Sobczak AIS, Arya S, Blindauer CA, Stewart AJ. Ischemia-modified albumin: Crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018 Aug; 135: 147-57. (doi: 10.1016/j.plefa.2018.07.014). Epub 2018 Jul 20.
11. Baba SP, Bhatnagar A. Role of thiols in oxidative stress. *Curr Opin Toxicol*. 2018 Feb; 7: 133-39. (doi: 10.1016/j.cotox.2018.03.005). Epub 2018 Mar 21.
12. Gündüzöz M, Birgin İritaş S, Tutkun L, Büyükşekerci M, Pinar Çetintepe S, Bal C, Alişık M, Erdoğan S, Yılmaz H, Erel Ö. A new potential biomarker in early diagnosis of firefighter lung function impairment: dynamic thiol / disulphide homeostasis. *Cent Eur J Public Health*. 2018 Sep; 26(3): 190-94. (doi: 10.21101/cejph.a4972).
13. Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension-a current review. *Curr Hypertens Rev*. 2015; 11(2): 132-42.
14. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112– 19.
15. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38: 1103– 11.
16. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014 Dec; 47(18): 326-32.
17. Green SM, Krauss B. Pulmonary aspiration risk during emergency department procedural sedation – An examination of the role of fasting and sedation depth. *Acad Emerg Med*. 2002; 9: 35–42.



To cite this article: Yılmaz A. Partial excision of the nidus of an atypical cancellous osteoid osteoma by use of a bone marrow biopsy needle under fluoroscopic guidance. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 383-389. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.488984>

■ Original Article

## Partial excision of the nidus of an atypical cancellous osteoid osteoma by use of a bone marrow biopsy needle under fluoroscopic guidance

### *Atipik kansellöz osteoid osteomada floroskopı kılavuzluğunda kemik iliği biyopsi iğnesi ile nidusun kısmi eksizyonu*

Ahmet Yılmaz<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Deputy Surgeon-in-Chief, Department of Orthopedics and Traumatology, Adana City Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Adana, Turkey

\* Corresponding author: Ahmet Yılmaz E-mail: [ahmetyilmaz-dr@hotmail.com](mailto:ahmetyilmaz-dr@hotmail.com) ORCID: 0000-0002-4015-5045

Received: 28 November 2018 Accepted: 18 May 2019

#### ABSTRACT

**Aim:** The widely accepted method in treatment of osteoid osteoma is either the complete excision or destruction of the nidus. The aim of this study was to evaluate the efficacy of partial nidus excision using a bone marrow biopsy needle as a minimally invasive technique for management of atypical cancellous osteoid osteomas.

**Material and Method:** Partial excision of the nidus was performed in four cases using an 11-G bone marrow biopsy needle under fluoroscopic guidance. The lesions were located in the capital femoral epiphysis, the posterosuperior side of the femoral neck, the distal tibial epiphysis and the olecranon process of the ulna.

**Results:** The patient's pain resolved the night following excision of the nidus. No recurrence was observed at the 72, 36, 32 and 24 month follow-ups.

**Conclusion:** Partial excision of the nidus may be considered a remarkable technique especially in the treatment of atypical cancellous osteoid osteoma, where surgical intervention is challenging.

**Keywords:** osteoid osteoma, partial excision, fluoroscopy, biopsy needle

**ÖZ**

**Amaç:** Osteoid osteoma tedavisinde yaygın olarak kabul edilen yöntem nidusun ya tam eksizyonu ya da tahrib edilmesidir. Bu çalışmanın amacı, atipik kansellöz osteoid osteoma tedavisinde minimal invaziv teknik olarak kemik iliği biyopsi iğnesi ile kısmi nidus eksizyonu etkinliğini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Dört olguda 11-G kemik iliği biyopsi iğnesiyle floroskopi kılavuzluğunda nidusun kısmi eksizyonu uygulandı. Lezyonlar femur başı epifizi, femur boynu posterosüperior tarafı, tibia distal epifizi ve olekranon çıkıntıda yerleşmişlerdi.

**Bulgular:** Hastaların ağrısı nidus eksizyonunu takip eden gece geçti. 72, 36, 32 ve 24. aylardaki takipte nüks görülmedi.

**Sonuç:** Nidusun kısmi eksizyonu özellikle cerrahi girişimin zor olduğu atipik kansellöz osteoid osteoma tedavisinde dikkate değer bir teknik olarak düşünülebilir.

**Anahtar kelimeler:** osteoid osteoma, kısmi eksizyon, floroskopi, biyopsi iğnesi

**INTRODUCTION**

The Osteoid Osteoma (OO) is the third most common benign bone tumor, and is commonly seen in the second and third decades of life. The OO lesion was first proposed as a distinct entity by Jaffe in 1935 [1]. More than half of these lesions occur in the long bones of the lower extremities. The proximal femur, mainly in the neck portion, is the most frequent location for the development of an OO [2-4]. OO lesions can occur anywhere within the bone, including the cortex, medulla, subperiosteal and intracapsular areas. OO lesions are rarely seen in the epiphysis of the femur, the carpals, the phalanges, the bones of the pelvis and the vertebrae [5-10].

It has been accepted that a complete recovery from an OO is possible through the removal or destruction of the nidus. A residual nidus has been reported to be a source of recurrence [11]. In our study, we evaluated the efficacy of interventional partial nidus excision technique using a bone marrow biopsy needle under fluoroscopic guidance in patients with atypical cancellous bone OOs.

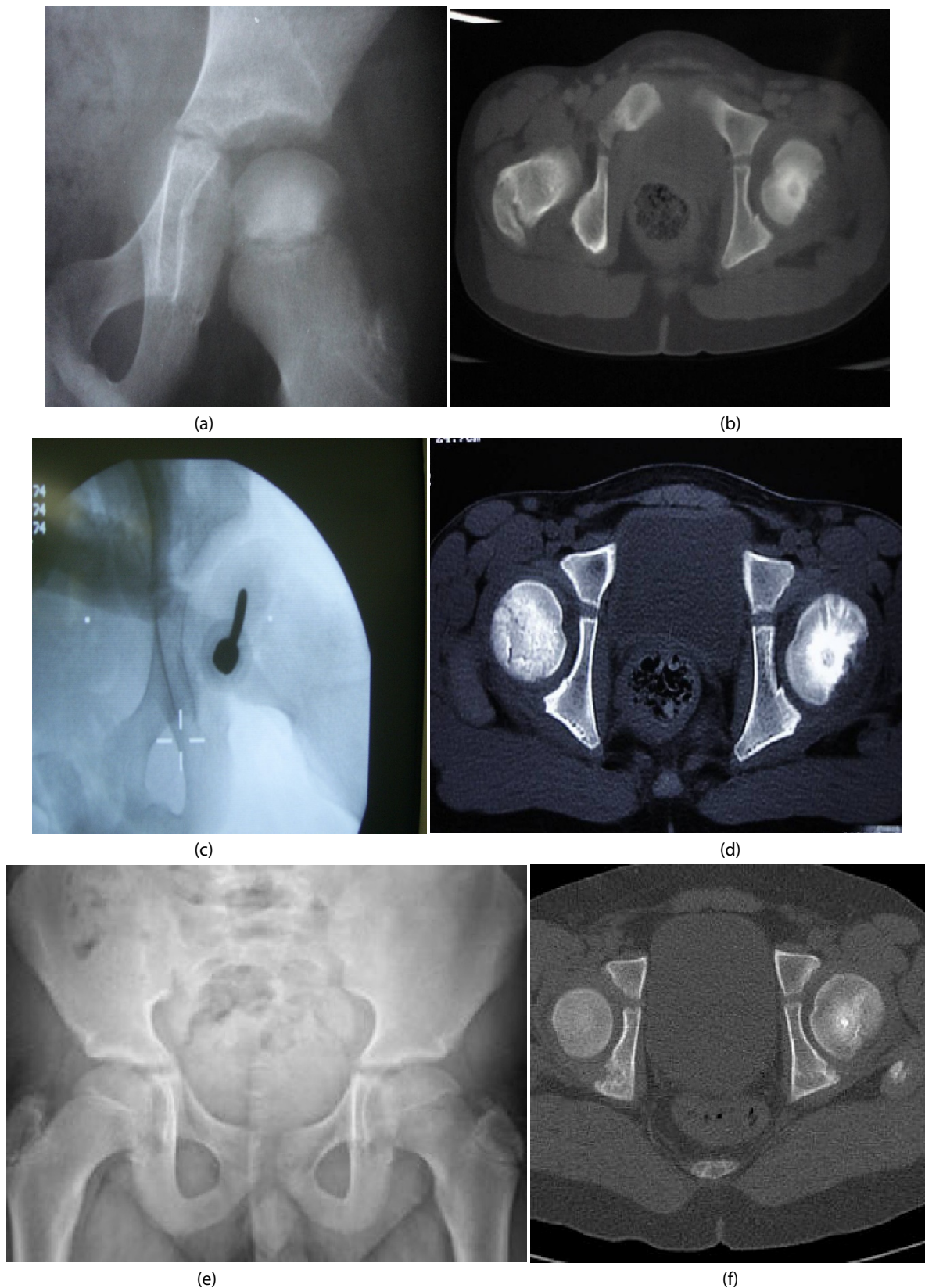
**MATERIAL AND METHOD**

Four patients with atypical cases of OO underwent partial nidus excision under fluoroscopic guidance by an 11G bone marrow biopsy needle (11G Jamshidi bone marrow biopsy needle, CareFusion, San Diego, CA) at the Orthopedics Department of our training and research hospital between 2009 and 2016. Approval of the local ethics committee was obtained. Informed consent forms were signed by the patients or their parents. All patients presented to our clinic complaining of pain on their involved extremity. The patients' pain increased at night, and was relieved with

salicylates or non-steroidal anti-inflammatory drugs. The average onset of pain was 5.8 months (range 2 to 14) before the intervention. Radiographic examinations were performed by obtaining AP and lateral X-ray views of the painful bones, which along with computed tomography (CT). In all cases we performed a partial excision of the nidus of the same lesion twice sequentially in the same session.

**Case 1**

Our first atypical OO was in the left capital femoral epiphysis near the physeal line of an 8-year-old boy. The patient had been treated for Legg-Calve Perthes disease for a year at another hospital. The lesion had a sclerotic zone of approximately 2 cm with a partially discernible lucent focus on plain radiographs (**Figure 1a**). CT scans showed a well-delineated sclerotic area 17 mm in size with a central lytic focus of 5 mm (**Figure 1b**). We performed an interventional procedure to excise a 1.5 mm portion of the nidus using an 11G Jamshidi biopsy needle under fluoroscopic guidance (**Figure 1c**). Histopathologic diagnosis confirmed that the lesion was an OO. CT scans at the one-year follow-up revealed that the nidus was calcified, and surrounded by a dense peripheral sclerosis (**Figure 1d**). Plain radiographs 72 months after intervention showed a complete resolution of the sclerosis, and the central lucency was not visible (**Figure 1e**). A repeat CT also demonstrated a calcified nidus with a diminished sclerotic area and excessive ossification of the femoral head (**Figure 1f**).



**Figure 1. a)** The OO of the capital femoral epiphysis with a sclerotic area together with a fairly delineated, centrally lucent focus **b)** CT scan of the OO of the capital femoral epiphysis, revealing a well-delineated sclerotic area with a central lytic focus **c)** Partial excision of the nidus using an 11G Jamshidi biopsy needle under fluoroscopy **d)** A CT image of the OO of the capital femoral epiphysis at the 1-year follow-up. The nidus began to calcify and dense sclerosis is evident **e)** An anteroposterior plain radiograph of the capital femoral epiphysis 72 months later. No significant findings were identified. The lucent focus has completely disappeared **f)** A CT image of the capital femoral epiphysis 72 months later. The nidus was completely calcified and the sclerotic rim had regressed in size and was mostly ossified



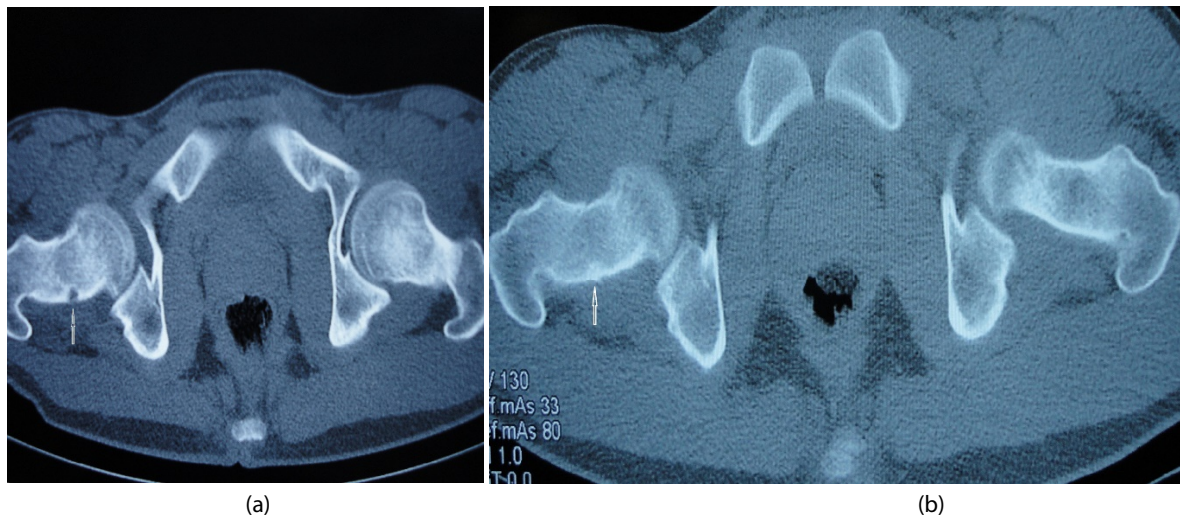
**Figure 2.** **a)** The atypical OO of the left distal tibial epiphysis with a marginal lytic lesion and cortical thickening **b)** A coronal CT scan of the left distal tibia, revealing a marginal cortical bone defect with an eccentric dense bone reaction **c)** An anteroposterior plain radiograph of the left distal tibia showing the complete resolution of the OO 32 months later

### Case 2

Our second atypical OO case was a 12-year-old boy with a 4 mm radiolucent lesion of the left distal epiphysis of the tibia, with cortical thickening on the medial side (**Figure 2a**). The lesion was located on the margin of the distal tibia and eccentric sclerosis was detected on CT imaging (**Figure 2b**). An excision was performed by placing an 11G Jamshidi biopsy needle into the centrally located nidus under fluoroscopy. Histopathologic analysis confirmed the diagnosis. Follow-up plain radiographs showed a complete resolution of the OO 32 months later (**Figure 2c**), and no lesion was detected on CT.

### Case 3

The third patient with an atypical OO was a 18-year-old boy with a lesion located on the right proximal femur in the posterosuperior portion of the femoral neck. Plain pelvic radiographs revealed a mildly radiolucent lesion on the posterosuperior aspect of the femoral neck. A lytic lesion with peripheral sclerosis was seen on CT scan (**Figure 3a**). The size of the nidus was measured as 4 mm. The same partial excision procedure as in the first two cases was performed. Histopathologic diagnosis confirmed an OO. Plain radiographs taken at the 3-year follow-up were normal. The lucent area appeared calcified on CT (**Figure 3b**).



**Figure 3. a)** A transverse CT scan of the hip showing a tiny radiolucent lesion in the posterosuperior of the femoral neck with marginal reactive sclerosis, illustrating an atypical case of OO **b)** A transverse pelvic CT scan of a patient with an OO located on the femoral neck that reveals the complete disappearance of the lesion 3 years later. The lytic lesion seems to be completely resolved with residual calcification

#### Case 4

The fourth case was a 21-year-old male patient with an atypical OO on the left olecranon process of the ulna. Plain radiographs showed a lucent area with a sclerotic rim inside the olecranon process, with an irregularity of the posterior cortex (**Figure 4a**). A CT scan of the lesion confirmed a well-delineated lytic area that was 3 mm in size, located lateral to the olecranon process. The lesion had a calcified focus and a mildly sclerotic rim (**Figure 4b**). The patient had followed-up at another center for five months due to complaints of pain at the elbow, but had not been diagnosed with an OO during that period. The same treatment protocol was used on this patient. Histopathologic diagnosis confirmed the lesion as OO. Follow-up plain radiographs of the elbow showed a complete disappearance of the nidus 2 years later (**Figure 4c**).

#### RESULTS

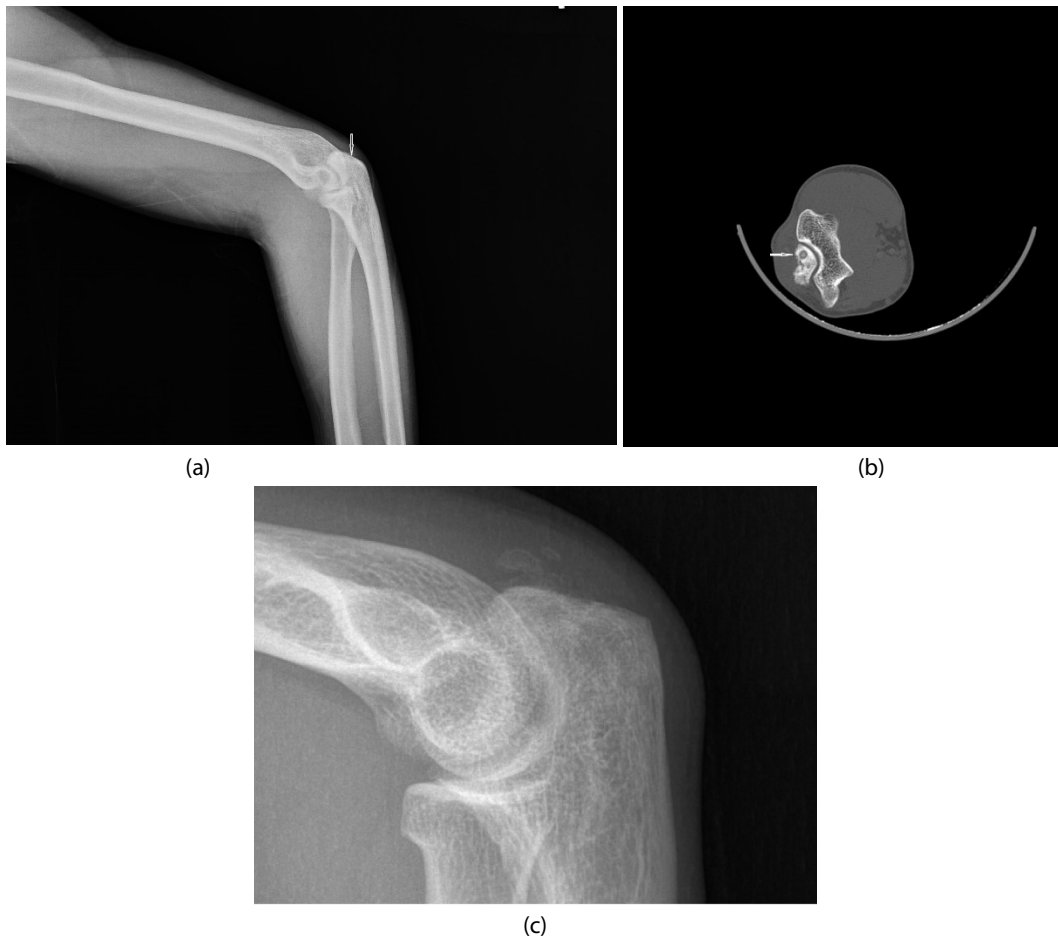
In our patients, the average size of the OO nidus was 4 mm (range 3 to 5 mm). The patient's pain resolved the night following excision of the nidus. No recurrence was observed at the 72, 36, 32 and 24 month follow-ups.

#### DISCUSSION

Classical invasive surgical methods to treat an OO include en bloc resection and burr-down excision techniques. However, percutaneous radiofrequency ablation and percutaneous laser coagulation have become popular as minimally invasive techniques [2,9,10,12]. Other minimally invasive techniques include CT-guided excision [13,14] and excision with arthroscopy [15]. Another method that was

recently reported is the MRI-guided focused ultrasound ablation technique [16]. However, this ablation method is not yet widely used. Resolution of pain is a good indicator of the success of surgery. The long-term resolution of pain following the partial excision of the OO was previously reported [17]. Some authors reported on clinically and radiographically diagnosed OO cases that spontaneously regressed within a matter of years [11,18,19]. It has been also been reported that the nidus first calcifies, then ossifies with a concurrent resolution of symptoms over time [20,21]. If the OO symptoms are mild and relieved by non-steroidal anti-inflammatory drugs, clinical observation with follow-up is therefore the preferred approach.

An epiphyseal OO is extremely rare and has been reported in only a few cases in the literature [5,8,9,22,23]. The diagnosis of an epiphyseal OO is challenging and may present with similar radiographic findings to those of a chondroblastoma and a Brodie abscess [1]. A CT scan with contrast is preferable to differentiate these lesions from an OO. Legg Calve Perthes disease also has to be considered in cases without typical imaging findings [12]. Epiphyseal OOs may occur in or near intra-articular sites and may occasionally present with clinical findings ranging from joint effusion to decrease in range of movement. No similar findings were observed during the follow-up of our patients with an OO in the capital femoral epiphysis and the posterosuperior aspect of the femoral neck. An OO located in the tibial distal epiphysis [24] and the olecranon process of the ulna [25] is a rare pathology, whose diagnosis is often delayed due to insignificant symptoms and minimal radiographic findings during the onset of the disease.



**Figure 4. a)** The lucent area with a mildly sclerotic rim of the olecranon process and an irregularity of the posterior cortex **b)** A CT image showing a well-delineated lytic area with a calcified focus on the radial side of the olecranon process **c)** A lateral plain radiograph of the elbow 2 years later. The nidus has completely disappeared. Soft tissue calcification on the posterior aspect of the elbow

The limited number of patients and enrolling only patients with atypically located cancellous osteoid osteoma constitute limitations of our study. We do not assert that the technique we propose, performed on a limited number of patients, will be an immediate alternative to the current successful methods [2,9] exhibited in the literature. However, taking the positive outcomes achieved in all patients following partial excision of the nidus into account, we concluded that the technique may be applied on atypical cancellous osteoid osteoma cases, surgically challenging and open to complications as in the osteoid osteoma of the femoral epiphysis in pediatric patients. Our results on the posterosuperior femoral neck, distal epiphysis of the tibia and olecranon process of the ulna, where a surgical intervention is relatively easier, is encouraging for performing partial excision of the nidus. The technique we utilized in the treatment of OOs is different from its predecessors, which advocate complete excision or destruction of the nidus. The technique also differs from the burr-down excision technique. Complete excision of a nidus with a diameter of 3 to 5 mm is geometrically impossible by two sequential punches of the 11G bone marrow biopsy

needle. We therefore preferred a partial excision of the nidus. By performing the partial excision technique twice in the nidus of the same lesion, we aimed to increase our chances of excising a significant amount of material from the nidus.

In conclusion, partial excision of the nidus using a bone marrow biopsy needle is an efficient and easily applicable technique. With the minimally invasive technique we propose, partial excision of the nidus may be considered a remarkable alternative in the treatment of atypical cancellous osteoid osteoma where surgical intervention is challenging and complications may be encountered. Further studies enrolling large population of patients are warranted for validation of our technique.

#### DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.



## REFERENCES

1. Edeiken J. Rontgen diagnosis of diseases of bone. London: Williams & Wilkins; 1981.
2. Bourgault C, Vervoort T, Szymanski C, Chastanet P, Maynou C. Percutaneous CT-guided radiofrequency thermocoagulation in the treatment of osteoid osteoma: A 87 patient series. *Orthop Traumatol Surg Res* 2014;100:323-7.
3. Unni KK, Inwards CY. *Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 10,165 Cases*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
4. Yildiz Y, Bayrakci K, Altay M, Saglik Y. Osteoid osteoma: the results of surgical treatment. *Int Orthop* 2001;25:119-22.
5. Brody JM, Brower AC, Shannon FB. An unusual epiphyseal osteoid osteoma. *AJR* 1992;158:609-11.
6. Kalem M, Şahin E, Kocaoğlu H, Başarır K, Yıldız Y, Sağlık Y. Osteoid osteoma: bir ayak ağrısı nedeni. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2018;10:179-82.
7. Lisanti M, Rosati M, Spagnolli G, Luppichini G. Osteoid osteoma of the carpus. Case reports and a review of the literature. *Acta Orthop Belg* 1996;62:195-99.
8. Mahata KM, Keshava SK, Jacob KM. Osteoid osteoma of the femoral head treated by radiofrequency ablation: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:115.
9. Papathanassiou ZG, Petsas T, Papachristou D, Megas P. Radiofrequency ablation of osteoid osteomas: five years experience. *Acta Orthop Belg* 2011;77:827-33.
10. Shinozaki T, Sato J, Watanabe H, et al. Osteoid osteoma treated with computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation: a case series. *J Orthop Surg* 2005;13:317-22.
11. Jaffe HL. Osteoid osteoma. *Proc R Soc Med* 1953;46:1007-12.
12. Ciftdemir M, Tuncel SA, Usta U. Atypical osteoid osteoma. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25:17-27.
13. Assoun J, Railhac JJ, Bonneville P, et al. Osteoid osteoma: percutaneous resection with CT guidance. *Radiology* 1993;188:541-7.
14. Raux S, Kohler R, Canterino I, Cholet F, Abelin-genevois K. Osteoid osteoma of acetabular fossa: five cases treated with percutaneous resection. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99:341-46.
15. Khapchik V, O'Donnell RJ, Glick JM. Arthroscopically assisted excision of osteoid osteoma involving the hip. *Arthroscopy* 2001;17:56-61.
16. Geiger D, Napoli A, Conchiglia A, et al. MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) ablation for the treatment of nonspinal osteoid osteoma: a prospective multicenter evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:743-51.
17. Norman A. Persistence or recurrence of pain: a sign of surgical failure is osteoid-osteoma. *Clin Orthop Relat Res* 1978;130:263-66.
18. Kneisl JS, Simon MA. Medical management compared with operative treatment for osteoid osteoma. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:179-85.
19. Moberg E. The natural course of osteoid osteoma. *J Bone Joint Surg Am* 1951;33:166-70.
20. Lee EH, Shafi M, Hui JHP. Osteoid osteoma: a current review. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2006;26:695-700.
21. Nielsan GP, Rosenberg AE. Bone forming tumors. In: Folpe AL, Inwards CY (eds). *Bone and soft tissue pathology. A volume in the series foundations in diagnostic pathology*, 1st ed. Philadelphia: Saunders. 2010:309-29.
22. Sibenrock KA, Asencio J, Ganz R, Poal-Manresa J. Osteoid osteoma in the femoral head -a report of 3 cases. *Acta Orthop Scand* 1997;68:70-6.
23. Van Horn JR, Karthaus RP. Epiphyseal osteoid osteoma. Two case reports. *Acta Orthop Scand* 1989;60:625-7.
24. Simon WH, Beller ML. Intra-capsular epiphyseal osteoid osteoma of ankle joint. A case report. *Clin Orthop Relat Res* 1975;108:200-3.
25. Dzupa V, Bartonicek J, Sprindrich J, Neuwirth J, Svec A. Osteoid osteoma of olecranon process of ulna in subchondral location. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121:117-8.



To cite this article: Özkul Ö, Kızılkaya B, Eren H, Ayaz T, Bilir C. Correlations between estimating GFR methods and oncological outcomes during cancer chemotherapy. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 390-395. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdersisi.499665>

■ Original Article

## Correlations between estimating GFR methods and oncological outcomes during cancer chemotherapy

### *Kanser kemoterapisi alan hastalarda tahmini GFR ölçüm metodlarının korelasyonu ve onkolojik sonuçlar ile ilişkisi*

Özlem Özkul <sup>1\*</sup> , Bayram Kızılkaya <sup>2</sup> , Hüseyin Eren <sup>3</sup> , Teslime Ayaz <sup>2</sup> , Cemil Bilir <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Oncologist, Dept. of Oncology, Sakarya University, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup> Internal Medicine Assistant, Dept. of Internal Medicine, Recep Tayyip Erdoğan University, Rize, Turkey

<sup>3</sup> Urology Assistant, Dept of Urology, Recep Tayyip Erdoğan University, Rize, Turkey

\* Corresponding author: Özlem Özkul E-mail: [drozlemozkul@yahoo.com.tr](mailto:drozlemozkul@yahoo.com.tr) ORCID: 0000-0003-4413-0133

Received: 19 December 2018 Accepted: 18 May 2019

#### ABSTRACT

**Background:** Glomerular filtration rate (GFR) measurements are critical in patients with cancer. A variety of methods are used to calculate the estimated GFR. The aim of this study is to investigate whether there is a correlation between these methods and oncologic outcomes according to the stage and treatment agents.

**Methods:** A total of 153 patients were retrospectively recruited. All GFR measurement methods was determined in all patients, before the first cycle of chemotherapy and before the subsequent administrations.

**Results:** In the study population 40% of whom received platinum-based chemotherapy. In this group, overall survival was statistically significant in patients with a CKD-EPI creatinine value of 65 or greater (p:0.023). When we separated the arms according to the stage, there was no relationship between CKD-EPI Cystatin C and progression-free survival in metastatic patients (p: 0.13). In the non-metastatic group, median DFS was 7 months and OS was 13.9 months in patients with CKD-EPI Cystatine C level above 45 (p:0.005).

**Conclusions:** Both CKD-EPI creatinine and CKD-EPI cystatin C were significantly associated with overall survival and disease-free survival in patients receiving platinum-based chemotherapy. When assessed according to the stage, there was a general survival relationship with CKD-EPI cystatin C in the non-metastatic group and in the other groups there was no significant correlation with the estimated GFR measurements.

**Keywords:** estimated glomerular filtration methods, chemotherapy, overall survival

**ÖZ**

**Amaç:** Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçümleri kanser hastalarında kritiktir. Tahmini GFR'yi hesaplamak için çeşitli yöntemler kullanılır. Bu çalışmanın amacı, bu yöntemler arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırmak ve onkolojik sonuçların evre ve tedavi ajanlarına göre değişip değişmediğini araştırmaktır.

**Metot:** Toplam 153 hasta retrospektif olarak tarandı. Tüm hastalarda kemoterapi tedavisinin 1. Siklusu öncesi ve sonraki kemoterapi sikluslarından önce tüm GFR ölçüm metodları hesaplanarak kaydedildi.

**Sonuçlar:** Çalışma popülasyonundaki hastaların %40'ı platin bazlı kemoterapi aldı. Bu grupta CKD-EPI kreatinin değeri 65 ve üzerinde olan hastalarda genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,023). Kolları evreye göre ayırdığımızda metastatik hastalarda CKD-EPI sistatin C ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (p:0,13). Metastatik olmayan grupta CKD-EPI sistatin C seviyesi 45'in üzerinde olan hastalarda ortalama DFS 7 ay ve ortalama OS 13,9 ay olarak bulundu (p:0,005).

**Tartışma:** Platin bazlı kemoterapi alan hastalarda hem CKD-EPI kreatinin hem de CKD-EPI sistatin C genel sağkalım ve hastalısız sağkalım ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Evrelere göre değerlendirildiğinde, metastatik olmayan grupta CKD-EPI sistatin C ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup, diğer gruplarda tahmini GFR ölçüm metodları ile anlamlı korelasyon bulunmadı.

**Anahtar kelimeler:** tahmini glomerular filtrasyon metodları, kemoterapi, genel sağkalım

**INTRODUCTION**

Recently, depending on the improvements in cancer treatment, life expectancy of cancer patients increasing. However, this increase in lifetime is encountered more frequently with treatment complications. One of these is kidney failure, especially in patients who have been treating with cisplatin-based chemotherapies. Kidney damage is encountered in 15% -50% cancer patients during their chemotherapy [1,2]. For this reason, renal functions should be monitored closely, especially in patients receiving platinum-based therapy [3].

Exact calculation and determining of the glomerular filtration rate (GFR) is one of the most important criteria to calculate the dosages of chemotherapeutics in cancer patients, according to chemotherapeutics narrow blood level range. Unfortunately, we do not have satisfactory calculation methods excluding the invasive GFR calculating methods in oncology practice [4]. Direct measurement of GFR methods are the gold standards such as clearance of chromium-51 EDTA (51Cr-EDTA), inulin clearance, but these methods needs administration time, necessitate high expertise and have higher cost to use each patients in daily routine [5]. In this study, we performed GFR measurement methods and correlations before and after treatment in cancer patients receiving platinum-based and non-platinum based chemotherapy and we compare these methods with

oncologic outcomes in patients actively receiving cancer chemotherapy.

**MATERIALS AND METHODS**

We retrospectively enrolled 153 patients who received systemic chemotherapy in our medical oncology clinic. All GFR measurement methods were followed before chemotherapy and during chemotherapy. Eligibility criteria included age  $\geq$  18 years, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-2 and serum creatinine level  $\leq$  1.2 mg/dl. The exclusion criteria were acute or chronic renal injury, any contraindication for chemotherapy, poor performance status, uncontrolled diabetes or heart failure.

All patients had pre-treatment and post-treatment serum creatinine, cystatin c, eGFR levels according to Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI were calculated as referenced before [4,5]. Blood samples were taken at least 8 hours after fasting. The serum creatinine reference range was 0.51-0.95 mg/dl for females and 0.67-1.17 for males. The serum cystatin C reference range was 0.52-0.97 mg/ dl.

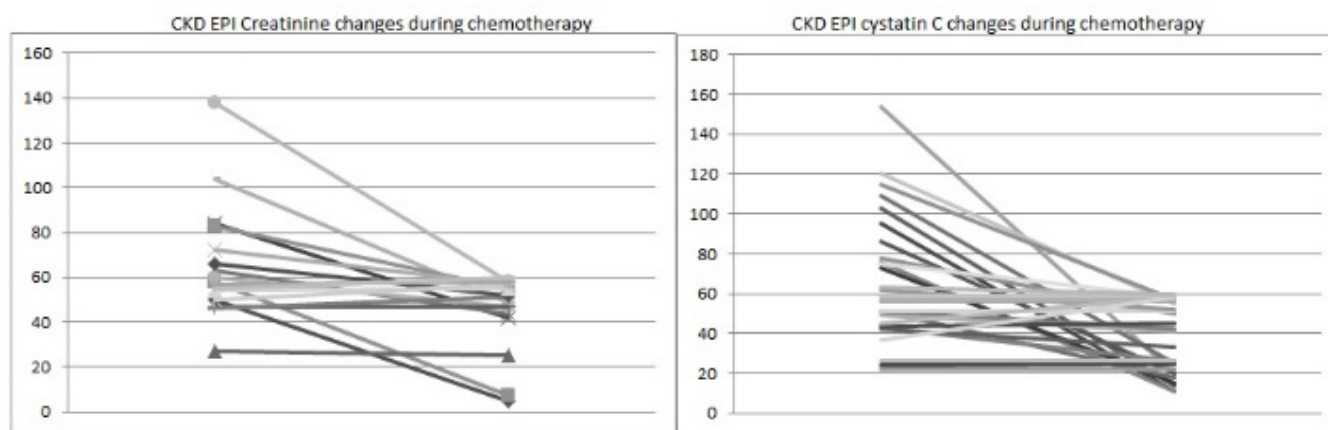
**Statistics**

All statistical analyses were done with the SPSS 18.0 statistical software program (SPSS, Chicago, IL). Data with normal distribution were analyzed using unpaired t test. Mann-Whitney U test was used for analyzing abnormal distributed data. Correlations were studied using Spearman's rho test. Before and after values were analyzed

**Table 1.** General characteristics of patients

General Characteristics	Number (%)	Pre-Treatment, IR/SD	Post-Treatment, IR/SD
Female	61 (40%)		
Male	92 (60%)		
Cisplatin	31 (20%)		
Carboplatin	31 (20%)		
Stage			
Early	72 (47%)		
Local advance	26 (17%)		
Metastatic	55 (36%)		
Median OS, months			9.6 (1.3-40)
Median PFS, months			6.3 (1.3-39)
Serum Creatinine, mg/dl		0.86 (0.2)	0.97 (0.4-7.1)
Serum Cystatin C, mg/L		1.06 (0.3)	1.01 (0.4-3.7)
MDRD		90 (21)	91 (28)
Cockcroft-Gault		92 (31)	93.5 (33)
CKD-EPI, creatinine		91 (21)	90 (24)
CKD-EPI, cystatin		80 (27)	74 (32)

IR: interquartile range, SD: standard deviation, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease



**Figure 1.** CKD EPI changes in patients who had deteriorated serum creatinine and cyctatin C with chemotherapy

with Paired-t test. Cut off values were calculated with ROC-curve analyses. Overall survival was tested with Kaplan-Meier and Cox regression analysis. All P values were calculated as two tailed. The P values under 0.05 were considered as statistically significant.

Informed consent was obtained from all patients before the treatment. This study was approved by The Ethics Committee of the Sakarya University Medical Center.

**RESULTS**

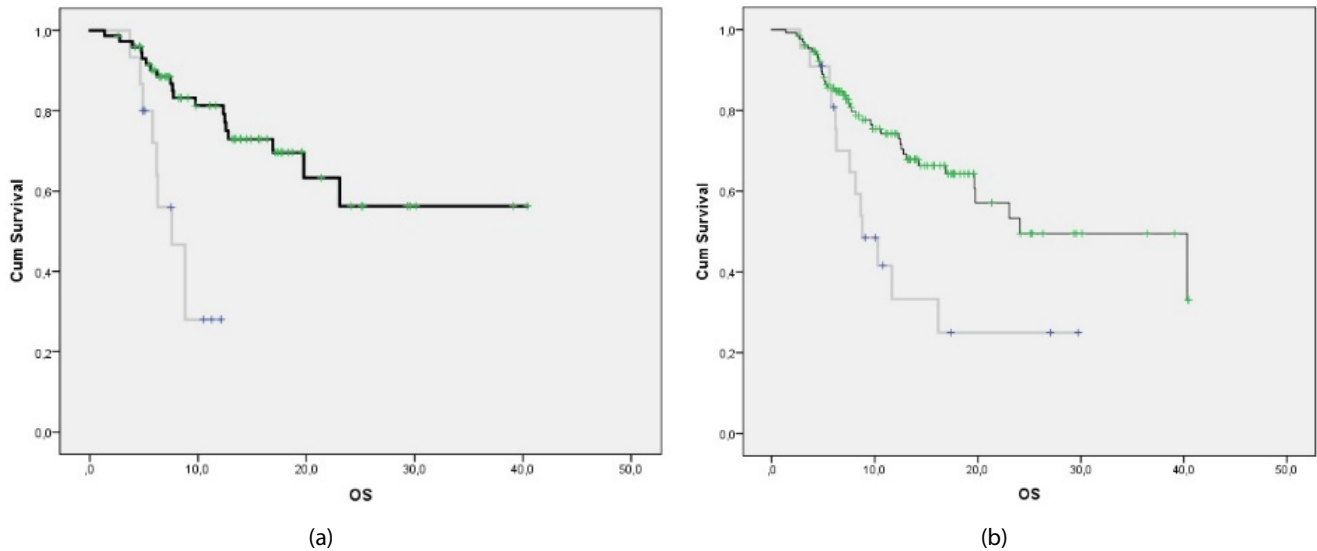
**Patients Clinical Features**

The mean age of the patients included in the study was 60 years. Of these patients 59 had lung cancers, 31 had breast cancers and 63 had gastrointestinal cancer. According to the standard chemotherapy regimens used in clinical practice for the different tumors, 31 (20%) patients were treated with cisplatin, 31 (20%) with carboplatin and remaining 91 (40%) patients were treated non-platin regimens. General characteristics of patients were presented in **Table 1**. Mean

serum creatinine level before treatment was 0.86 mg/dl, the median seum cystatin C level was 1.06 mg/dl. At the end of treatment the median serum creatinine level was 0.90 mg/dl, the median serum cystatin C level was 1.23 mg/dl. At base line, 14 patients (9%) had elevated serum creatinine levels and they received chemotherapy according to guidelines dosage adjustment recommendations.

Only one patient of these 14 patients had acute renal deterioration during chemotherapy, at the end of chemotherapy 18 (11.7%) patients had elevated serum creatinine. In the study group 19% of patients had elevated cystatin C levels at base line and 32% of patients had elevated cystatin C levels following the treatment. According to the CKD EPI calculation of these patients were presented in **Figure 1**.

During the chemotherapy period only one patient need hemodialysis and progressed to end stage renal disease.



**Figure 2.** a) CKD EPI Cystatin C for value of 45 and OS differences in lower and higher of this value, b) CKD EPI Creatinine for value of 65 and OS differences in lower and higher of this value

**Table 2.** Survival outcomes and correlation with cutoff values of CKD EPI calculation

e-GFR method	OS, months		P value	DFS/PFS, months		P value
	<45	>45		<45	>45	
CKD EPI Cystatin C (metastatic)	6.8	7.7	0.14	4.8	5.2	0.13
CKD EPI Cystatin C (nonmetastatic)	6.3	13.9	0.005	5.5	7.0	0.005
	<65	>65		<65	>65	
CKD EPI Crea. (metastatic)	7.8	7.7	0.36	7.3	4.9	0.75
CKD EPI Crea. (nonmetastatic)	9.3	13.3	0.64	5.3	7.5	0.69

OS: overall survival, DFS: disease free survival, PFS: progression free survival, Chemo: Chemotherapy, Crea.: Creatinine, 45: cutoff point of CKD EPI cystatin C, 65: cutoff point of CKD EPI creatinine

In Cox-Regression model, all estimating GFR methods were analyzed with adjusting the other parameters such as sex, age, comorbidities and CKD-EPI cystatin C and creatinine levels following the chemotherapy were significantly correlated with overall survival (p: 0.007 and p: 0.005, respectively). Baseline values of all estimating GFR methods (MDRD, CKD EPI and CGE) did not show significant correlation with OS as well as after treatment values of MDRD and CGE.

In patients who had been treated with platinum, according to CKD-EPI calculation with cystatin c there was a significant cut off value with OS in the ROC-curve analyses with 70% sensitivity and 90% specificity for cutoff 45 (p: 0.005). Similar to platinum arm, there was a significant relationship between CKD-EPI Cystatin C with overall survival in the non-platinum arm (p:0.045). Similar to CKD-EPI Cystatin C, we found a statistically significant relationship between CKD-EPI creatinine with OS (75% sensitivity and 90% specificity for cutoff point 65, p:0.001). In the platinum arm, there is an overall survival benefit was found with CKD-EPI creatinine 65 and above (p:0.023). In the non-platinum arm there was no significant relationship between CKD-EPI creatinine levels

and OS. The OS differences between the groups according to the CKD EPI values were presented in **Figure 2**.

We also analyzed CKD EPI levels for stages and DFS or PFS and the results were showed in **Table 2**. Briefly, overall survival was statistically higher in the non-metastatic group with a CKD-EPI creatinine value of 45 and above.

When we separated the arms according to the stage, there was no relationship between CKD-EPI Cystatin C and progression-free survival in metastatic patients (p:0.13). The median DFS was 5.5 months and OS was 6.3 months in the non-metastatic group for CKD-EPI Cystatin C 45 and below the levels. In the same group, median DFS was 7 months and OS was 13,9 months in patients with CKD-EPI Cystatine C level above 45 (p:0.005).

In the non-metastatic group, DFS was 5.3 months and OS was 9.3 months for those with a CKD-EPI creatinine value of 65 and below. When CKD-EPI creatinine level was compared to the group above 65, there was no statistical difference for DFS and OS (p:0.69 and p:0.64, respectively). Similarly, in patients with metastatic disease, there was no relationship

between CKD-EPI creatinine value and PFS or OS (p:0.75 and p:0.36, respectively).

## DISCUSSION

In this study, we investigated the correlation of estimated GFR measurement methods (CKD-EPI, MDRD and Cockcroft-Gault equation) with oncological outcomes in patients who were receiving cancer chemotherapy. We found that estimated CKD-EPI cystatin C and creatinine levels were significantly correlated with overall survival but not disease free survival or progression free survival. Baseline values of all estimating GFR methods (MDRD, CKD EPI and CGE) cannot predict oncological outcomes as well as after the treatment values of MDRD and CGE except CKD EPI methods.

Evaluation of kidney functions for calculating sufficient dose in cancer treatments that have been treated with nephrotoxic agents is very important. Exogenous markers, especially inulin clearance remains the gold standard method for measuring GFR; however it is expensive, inconvenient and difficult to measure. Therefore, GFR measurement methods based on serum creatinine levels are widely used today. Estimated GFR methods have been created for non-oncological patient population especially occurred with patients had chronic kidney disease. The usefulness of these methods in oncology practice has limited data [6].

We know that CGE was the most commonly used eGFR methods in internal medicine practice but, muscle mass and ethnicity should affect the serum creatinine, and MDRD was developed. Recently CKD EPI equation was created after epidemiologic studies [7,8]. The CKD-EPI equation is now accepted the most accurate estimating method for GFR prediction [9,10]. Matsushita et al. investigated more than 1 million adults from 25 general population cohorts and they found that CKD EPI had better outcomes than MDRD to predict mortality but these populations had especially chronic kidney disease or end stage renal disease [11]. One of the recent studies about this topic published by Janowitz et al. They investigated about 2500 patients who had GFR results calculated with chromium-51 (<sup>51</sup>Cr) EDTA excretion in cancer patients. Cr-EDTA GFR results had been compared with eGFR methods and they found CKD-EPI was the most accurate predicting model for GFR calculation [12]. Rhee et al also investigated 3 GFR methods in cancer patients treated with platins. They founded MDRD and CKD EPI were more accurate than CGE equation in Korean population [5]. To our knowledge there is no study in the literature investigated the relation with oncologic outcomes and eGFR

methods. Our study has some new findings additionally to literature, first decreasing CKD EPI equation with cystatin C levels significantly correlated with decreased overall survival in cancer patients during chemotherapy irrespective of stage and chemotherapeutic drugs. Decreasing CKD EPI creatinine levels has significant correlation with overall survival only patients treated with platin based regimens.

There are some limitations to our analysis. First, we used a small number of patients, including lung, breast and gastrointestinal cancers. On one side, a group of patients were treated with a single agent chemotherapy, while a group of patients were treated with a triple agent. On the other side, the cancer of the patients included in the study is heterogeneous. Secondly, we did not analyze comorbid diseases associated with our patients and the use of drugs to cause renal dysfunction.

In our conclusion, consistent with the literature CKD EPI equation of GFR has more correlation with oncological outcomes during cancer chemotherapy. Additionally, when we are following up our patients during chemotherapy, cystatin C based CKD EPI equation should be check in patient who will treat with platin based regimens and nonmetastatic stage.

## DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: Lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrology*. 2010;30:548-556.
2. Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer*. 2010;103:1815-1821.
3. Patterson WP, Reams GP. Renal toxicities of chemotherapy. *Seminars in Oncology*. 1992;19(5):521-528.
4. Haddadin Z, Lee V, Conlin C, Zhang L, Carlston K, Morrell G, Kim D, Hoffman JM, Morton K. Comparison of performance of improved serum estimators of glomerular filtration rate (GFR) to <sup>99m</sup>Tc-DTPA GFR methods in patients with hepatic cirrhosis. *J Nucl Med Technol*. 2017;45(1):42-49.




5. Rhee J, Kwon JM, Han SH, Kim SH, Park CH, Jeon JH, Cho JT, Lee EK, Kim SM. Cockcroft-Gault, Modification of diet in renal disease and chronic kidney disease epidemiology collaboration equations for estimating glomerular filtration rates in cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Kidney Res Clin Pract.* 2017;36(4):342-348.
6. Ainsworth NL, Marshall A, Hatcher H, et al. Evaluation of glomerular filtration rate estimation by Cockcroft-Gault, Jelliffe, Wright and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formulae in oncology patients. *Ann Oncol.* 2012;23:1845-1853.
7. Jacobs DR, Jr, Murtaugh MA, Steffes M, Yu X, Roseman J, Goetz FC. Gender- and race- specific determination of albumin excretion rate using albumin-to -creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiology.* 2002;155:1114-1119.
8. Chung BH, Yu JH, Cho HJ, et al. Comparison of estimating equations for the prediction of glomerular filtration rate in kidney donors before and after kidney donation. *PLoS One.* 2013;8:e60720.
9. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA.* 2012;307:1941-1951.
10. Wang X, Luo Y, Wang Y, et al. Comparison of associations of outcomes after stroke with estimated GFR using Chinese modifications of the MDRD study and CKD-EPI creatinine equations: results from the China National Stroke Registry. *Am J Kidney.* 2014;63: 59-67.
11. Kos FT, Sendur MAN, Aksoy S, et al. Evaluation of the renal function using cystatin C level in the patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Renal Failure.* 2013;35(5):705-710.
12. Janowitz T, Williams EH, Marshall A, Ainsworth N, Thomas PB, Sammut SJ, Shepherd S, White J, Mark PB, Lynch AG, Jodrell DI, Tavaré S, Earl H. New model for estimating glomerular filtration rate in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(24):2798-2805.



■ Original Article

## Evaluation of thiol-disulphide homeostasis in patients with chronic hepatitis B

### *Kronik hepatit B hastalarında tiyol-disülfid hemostazının değerlendirilmesi*

Fikriye Milletli-Sezgin <sup>1\*</sup> , Rukiye Nar <sup>2</sup> , Lokman Hızmalı <sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Department of Medical Microbiology, Ahi Evran University School of Medicine, Kirsehir, Turkey

<sup>2</sup> Department of Medical Biochemistry, Pamukkale University School of Medicine, Denizli, Turkey

<sup>3</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ahi Evran University School of Medicine, Kirsehir, Turkey

\* Corresponding author: Fikriye Milletli-Sezgin E-mail: [fikriye.sezgin@ahievran.edu.tr](mailto:fikriye.sezgin@ahievran.edu.tr) ORCID: 0000-0002-8317-2312

Received: 29 December 2018 Accepted: 18 May 2019

#### ABSTRACT

**Aim:** To evaluate the relationship between dynamic thiol-disulfide homeostasis which is a novel oxidative stress marker and levels of HBV DNA, and the oxidant-antioxidant balance.

**Material and Method:** In the controlled study which included chronic hepatitis B (CHB) patients and healthy volunteers, dynamic Thiol-disulphide homeostasis (TDH) was measured using a novel automated method developed by Erel. Disulfide / total thiol (%), disulfide / native thiol (%), and native thiol / total thiol (%) rates were calculated using the previously determined concentrations of disulfides, native thiols, and total thiols.

**Results:** Of thiol / disulfide homeostasis parameters, native thiol, total thiol, and disulfide levels were statistically lower in the CHB patient group (p <0.05). As a result of the correlation analyses, a significant negative correlation was determined between HBV DNA levels and disulfide / native thiol, disulfide / total thiol, and native thiol / total thiol parameters (p <0.05).

**Conclusions:** Our results suggest that oxidative stress increases with the rise in HBV-DNA levels and that the antioxidant defense may have weakened.

**Keywords:** chronic hepatitis B, thiol-disulfide homeostasis, HBV-DNA



**ÖZ**

**Amaç:** HBV DNA seviyeleri ile yeni bir oksidatif stres belirteci olan dinamik tiyol-disülfid homeostazi ve oksidan-antioksidan dengesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Kronik hepatit B (KHB) hastalarını ve sağlıklı gönüllüleri içeren kontrollü çalışmada, dinamik Tiyol-disülfid hemostazi (TDH), Erel tarafından geliştirilen yeni bir otomatik yöntem kullanılarak ölçüldü. Disülfid / total tiyol (%), disülfid / nativ tiyol (%) ve nativ tiyol / total tiyol (%) oranları, önceden belirlenmiş disülfid konsantrasyonları, nativ tiyoller ve total tiyoller kullanılarak hesaplandı.

**Bulgular:** Tiyol / disülfid homeostazi parametrelerinde, nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri KHB hasta grubunda istatistiksel olarak düşüktü ( $p < 0.05$ ). Korelasyon analizleri sonucunda HBV DNA düzeyleri ve disülfid / nativ tiyol, disülfid / total tiyol ve nativ tiyol / total tiyol parametreleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon tespit edildi ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Sonuçlarımız oksidatif stresin HBV-DNA seviyelerinin yükselmesiyle arttığını ve antioksidan savunmanın zayıflamış olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** kronik hepatit B, tiyol-disülfid hemostazi, HBV-DNA

**INTRODUCTION**

It is known that approximately two billion people in the world have encountered hepatitis B virus (HBV), and approximately 400 million people have chronic hepatitis B (CHB). Every year approximately 600,000 people are estimated to have lost their lives due to HBV infection and/or associated complications [1, 2]. The natural course of the HBV infection is quite variable and is clinically well defined, however, the mechanisms underlying the pathogenesis of the disease have not been fully understood. The development of the body's immune system, strength of the immune response, and properties of the virus are the most important factors determining the natural course [3]. A diagnosis of CHB is dependent on positive HBsAg findings for longer than a period of 6 months. Additionally, HBeAg and HBV DNA levels are monitored in order to evaluate HBV replication [4].

A balance exists in the oxidation-reduction systems within each cell in our bodies that is essential for the survival of the cells. If this balance is disturbed, either oxidant levels increase or antioxidant levels decrease; and this is defined as "oxidative stress." This condition causes significant damage to various macromolecules in the cell such as the DNA, proteins, and lipids. Today, it is thought that oxidative stress has a major role in the pathogenesis of a wide range of diseases [5-7]. It was demonstrated that in contagious diseases, various inflammatory cells were activated and reactive oxygen species (ROS) fought against intra- and extracellular microbes [8]. This, in turn, causes an increase in the potential antioxidant capacity and in the production of

free radicals [9,10]. Thiols are organic compounds that consist of the sulfhydryl (-SH) group with a key role in coordinating with the antioxidant defense network [11]. Oxidants lead thiols to undergo an oxidation reaction and form disulfide (RSSR) bonds [12]. In the case of oxidative stress, cystein residues are oxidized and reversible mixed disulfides form between low-molecular-weight thiols and protein thiol groups. Disulfide bonds may be reduced to thiol groups and thiol reserves increase again. By means of these reactions at the cellular level, dynamic thiol / disulfide homeostasis is maintained [13]. Intra- and extracellular thiols make up the total thiols; they are made of free or unreduced glutathione or are bound to blood proteins which are mostly albumins. While total thiol includes both reduced and oxidized thiols, native thiol reflects only reduced thiols (SH). Dynamic thiol / disulfide homeostasis plays an important role in antioxidant defenses, detoxification, cell signaling, transcription, apoptosis, and the regulation of enzymatic activity [14].

As a novel oxidative stress indicator, thiol disulfide homeostasis parameters have been investigated in relation to the pathogenesis of various diseases such as cardiovascular diseases [15], diabetes mellitus [16], chronic kidney failure [17], autoimmune diseases [18], cancer [19], Alzheimer's disease [20]. Investigating the dynamic thiol / disulfide homeostasis activity in CHB patients may facilitate the understanding of the role of the redox state in this infection. By means of a novel method developed by Erel et al. [21] in 2014, the measurement of dynamic thiol / disulfide homeostasis has begun to be performed with high accuracy and sensitivity with an easy and repeatable technique. Our

**Table 1.** HBV DNA levels, positive HBeAg and ALT levels of the study groups

	HBV DNA IU/ml (n=132)	HBe Ag Positive (n=24)	ALT (IU/L)
Group 1	<6 (33)	1	26.18±11.9
Group 2	6-10 <sup>3</sup> (42)	-	26.19±16.5
Group 3	10 <sup>3</sup> -10 <sup>6</sup> (36)	5	26.37±14.9
Group 4	>10 <sup>6</sup> (21)	18	63±49.6

aim in this study is to identify using a novel automated method the levels of native thiols, total thiols, and disulfides, and the rates of disulfide/native thiol, disulfide/total thiol, and native thiol/total thiol, which determine dynamic thiol / disulfide homeostasis in CHB patients and investigate their relationships with HBV DNA levels.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Design

This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki Guidelines for Good Clinical Practice and was approved by the Local Ethical Committee of the Ahi Evran University Medical Faculty (2017-12/117). Informed voluntary consent forms were obtained from all individuals who participated in the study. 132 patients who were followed up previously at Kirsehir Ahi Evran University Education and Research Hospital Infectious Diseases Outpatient Clinic for a diagnosis of CHB were included in the study. The study group is constituted by 4 groups based on HBV DNA levels. The HBeAg, ALT, and HBV DNA levels of the groups have been presented in **Table 1**. The control group consists of 42 healthy volunteers who had no chronic diseases and tested negative for serological markers of hepatitis B.

### The Collection of Samples and Measurement of Thiol / disulfide Homeostasis Test Levels

The collected blood samples were centrifuged for 10 minutes at 1500 rpm to obtain serum. Serological markers of hepatitis were analyzed by the method of chemiluminescence enzyme immunoassay test (Roche Modular Analytics, E-601; Roche Diagnostics, Germany). HBV DNA levels were determined by real time polymerase chain reaction (PCR) with an automated system (ROCHE / COBAS® TaqMan® System). The serums were preserved in -80 °C to be analyzed later with thiol / disulfide homeostasis tests. Thiol / disulfide homeostasis test levels were measured using a fully automated and spectrophotometric method recently developed by Erel and Neselioglu [15]. After the native and total thiols were determined, disulfide concentration was determined based on the formula below:

**Table 2.** Demographic features and laboratory findings of the study population of Hepatitis B patients and control groups

Variables	Patient (n = 132)	Control (n = 42)	p value
Age (years)	43.1 ± 11.7	41.3 ± 15.6	0.306
Gender (M/F)	74/58	19/23	0.137
ALT (IU/L)	32.1 ± 27.2	23.8 ± 6.4	0.001*
Native Thiol (µmol/L)	286.0 ± 62.8	376.5 ± 86.9	<0.001*
Total Thiol (µmol/L)	421.7 ± 89.2	555.9 ± 125.1	<0.001*
Disulphide (µmol/L)	67.9 ± 14.2	89.7 ± 19.4	<0.001*
Disulphide /Native Thiol (%)	23.9 ± 2.5	23.9 ± 1.3	0.138
Disulphide /Total Thiol (%)	16.1 ± 1.1	16.1 ± 0.6	0.137
Native Thiol/Total Thiol (%)	67.7 ± 2.2	67.6 ± 1.2	0.140

$$\text{Disulfide} = (\text{total thiol} - \text{native thiol}) / 2$$

Disulfide / total thiol (%), disulfide / native thiol (%), and native thiol / total thiol (%) rates were calculated using the previously determined concentrations of disulfide, native thiol, and total thiol.

### Statistical Analysis

Analyses were performed using SPSS software (version 16.0, SPSS, Chicago, IL). The Kolmogorov–Smirnov test was used to evaluate the normality of the distributions of variables. Parametric data were expressed as the mean ± standard deviation (SD). Student's t-test was used to compare numerical variables with normal distribution. One-way analysis of variance was utilised to compare more than two groups. Pearson correlation tests were used to determine relationship between variables. P values <0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

74 of the 132 total patients of CHB were male and 58 were female, and their mean age was 43.1 ± 11.7 years. 19 in the control group were male and 23 were female, and their mean age was 41.3 ± 15.6 years. There was no significant difference between the patient and the control groups in terms of age and sex (p >0.05). The range of ALT levels in the CHB patient group was between 6 and 172 IU/L and 26 (19.6%) patients had high ALT levels (>40 IU/L). ALT levels were statistically higher in the patient group compared to the control group (p <0.05, **Table 2**). 24 (18.2%) of the CHB patients were detected positive for HBeAg; only 1 of these patients had a HBV DNA level of <6 while the rest had HBV DNA levels >10<sup>4</sup>.

Of thiol / disulfide homeostasis parameters, native thiol, total thiol, disulfide levels were statistically lower in the CHB patient group (p <0.05) (**Table 2**). The demographic attributes and laboratory findings of the study population based on HBV DNA levels have been demonstrated in detail in **Table 3**. The analysis investigating the correlation

**Table 3.** The correlation coefficients between HBV DNA titers of the patients and thiol/disulphide homeostasis parameters

Variables	r	p value
Native Thiol (µmol/L)	0.111	0.207
Total Thiol (µmol/L)	0.070	0.428
Disulphide (µmol/L)	-0.030	0.734
Disulphide /Native Thiol (%)	-0.294	0.001*
Disulphide /Total Thiol (%)	-0.294	0.001*
Native Thiol/Total Thiol (%)	0.294	0.001*

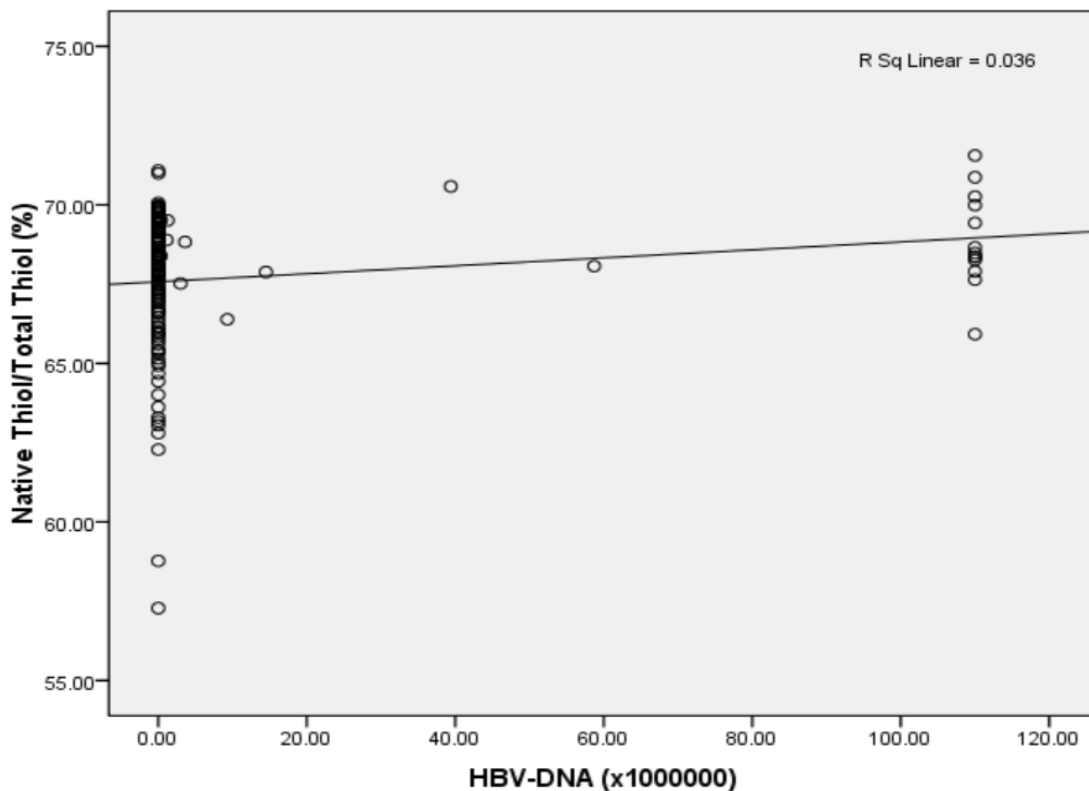
**Table 4.** Demographic features and laboratory findings of the Hepatitis B patients grouped by HBV DNA levels

Variable	Group 1 (n = 33)	Group 2 (n = 40)	Group 3 (n = 38)	Group 4 (n = 21)	p value
Age (years)	46.6 ± 10.4	43.0 ± 12.2	40.4 ± 12	43.2 ± 11.8	0.175
Gender (M/F)	21/12	12/18	20/18	11/10	0.787
HBV DNA	<6	343.3 ± 283.3	28480 ± 82911	74330000 ± 33170400	<0.001*
ALT (IU/L)	29.2 ± 15.8	25.5 ± 12.8	32.2 ± 24.6	49.0 ± 51.0	0.011*
Native Thiol (µmol/L)	276.5 ± 57.5	281.1 ± 51.2	300.8 ± 79.3	283.2 ± 56.2	0.372
Total Thiol (µmol/L)	411.5 ± 79.1	418.2 ± 74.5	439.6 ± 113.7	412.0 ± 80.5	0.523
Disulphide (µmol/L)	67.5 ± 11.7	68.5 ± 13.3	69.4 ± 17.7	64.4 ± 12.6	0.617
Disulphide /Native Thiol (%)	24.8 ± 2.8	24.5 ± 3.1	23.2 ± 1.7	22.8 ± 1.5	0.005*
Disulphide /Total Thiol (%)	16.5 ± 1.2	16.4 ± 1.3	15.8 ± 0.8	15.6 ± 0.7	0.003*
Native Thiol/Total Thiol (%)	66.9 ± 2.4	67.2 ± 2.6	68.3 ± 1.5	68.7 ± 1.4	0.003*

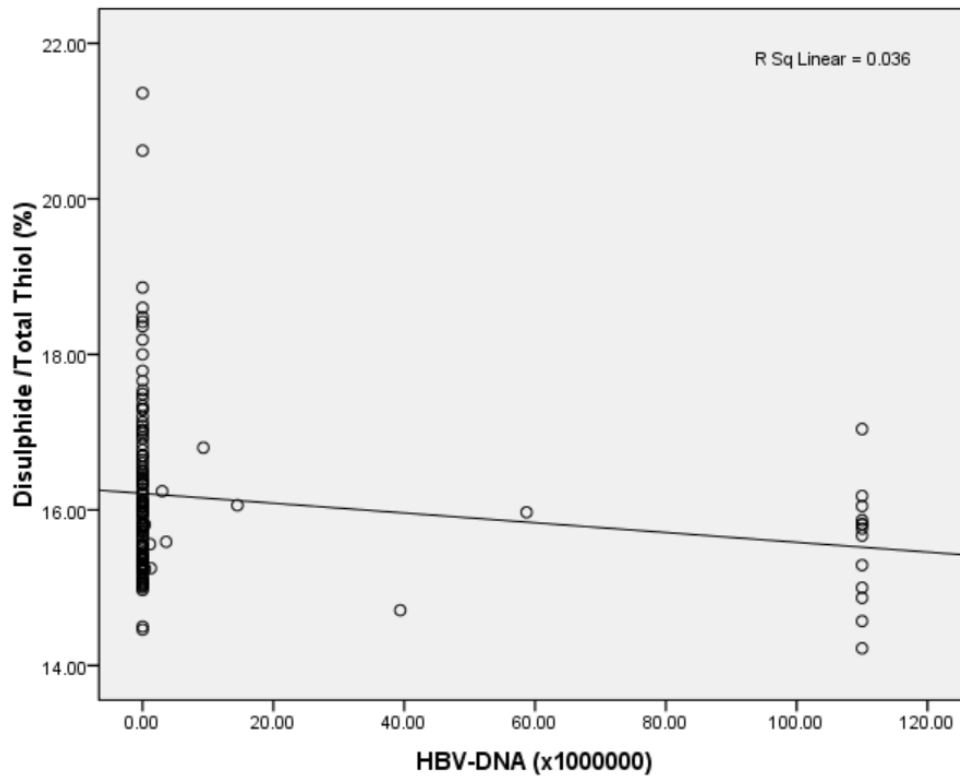
between the HBV DNA titres of the patients and their thiol/disulphide homeostasis parameters has been presented comprehensively in **Table 4**. There was no significant correlation between HBV DNA levels and Native Thiol, Total Thiol, and Disulfide. The correlation analysis revealed significant positive correlation between HBV DNA levels and native thiol / total thiol (**Figure 1**,  $p < 0.05$ ) and negative correlation with disulfide / native thiol, disulfide / total thiol parameters (**Figures 2 and 3**,  $p < 0.05$ ).

**DISCUSSION**

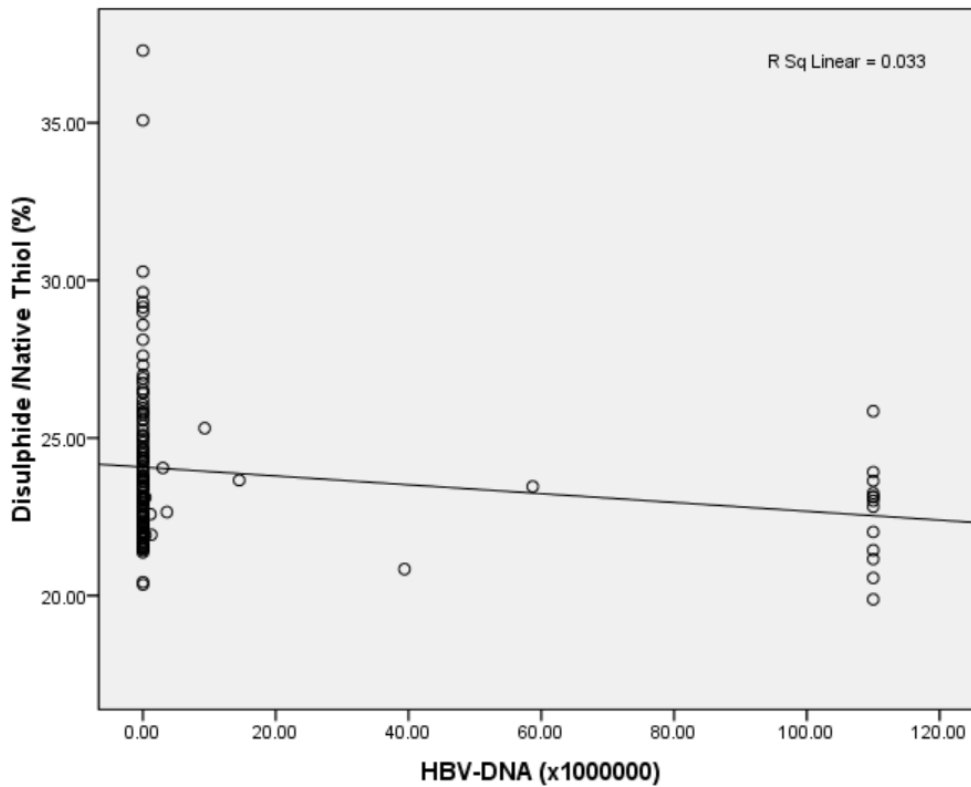
Hepatitis B virus (HBV) infection is an important disease worldwide and the follow-up of these patients is important. Patients who have had a CHB diagnosis with positive HBsAg findings for longer than a period of 6 months may be at one of the different stages specified as immune tolerant, inactive hepatitis B carrier, and reactivation depending on their levels of HBV DNA, HBeAg/antiHBeAg positivity, and levels of ALT [4]. Histopathological evaluation is the invasive method of diagnosis used to confirm a CHB diagnosis, however, it may not be performed on all patients due to coagulopathy and decompensation. Thus, the development of noninvasive tests for the diagnosis and follow-up of these patients is important.



**Figure 1.** The relationship between serum Native Thiol/Total Thiol ratio (%) and HBV-DNA ( $r=0.294$ ,  $p=0.001$ )



**Figure 2.** The relationship between serum Disulphide /Total Thiol ratio (%) and HBV-DNA ( $r=-0.294$ ,  $p=0.001$ )



**Figure 3.** The relationship between serum Disulphide /Native Thiol ratio (%) and HBV-DNA ( $r=-0.294$ ,  $p=0.001$ )

Thiol-disulfide homeostasis is of vital importance. While only one side of this two-sided balance could be measured since 1979, with the new method developed by Erel and Neselioglu, the levels of both variables can now be measured separately or cumulatively and can be evaluated

both individually and collectively. As far as we know, this study is the first that investigates the thiol / disulfide homeostasis balance in CHB patients with respect to HBV DNA levels and healthy controls.

Studies exist that reveal oxidant-antioxidant imbalance in CHB patients and relate the oxidant-antioxidant state to the ethiopathogenesis and severity of CHB [22]. Various indicators of oxidative stress have been studied in various clinical forms of hepatitis B. In these studies, mostly malondialdehyde (MDA) was measured as the oxidation marker and was found to be significantly higher in patients with hepatitis B infection compared to healthy individuals. This marker was reported to show positive correlation with alanine aminotransferase (ALT), HBV-DNA [23], total and direct bilirubin and liver ultrasonography findings [24]. In another study, although a significant increase in the MDA levels of chronic hepatitis B patients was determined, no significant difference was found between inactive HBsAg carriers and controls [25]. In a study they carried out, Severi et al. [26] revealed that even though HBV replication produced oxidative stress, it did not have a significant effect on lipid peroxidation (MDA levels).

Reactive oxygen species (ROS) are challenging to measure directly because of their instability. In related studies, Bhargava et al. [27] reported increased ROS levels in the lymphocytes of chronic hepatitis B patients. Wang, K. et al. [28], showed increased NO levels in CVHB. In another study, a significant increase in superoxide anion radicals was determined in patients with HBV-related HCC [29]. Literature reviews also reveal studies done with enzymes that are known to produce ROS (like myeloperoxidase, xanthine, oxidase). If we consider the extreme amounts of oxidation seen in Hepatitis B patients, probably very high levels of plasma MPO may foreshadow B. Impressively, the truth is the exact opposite. A negative correlation between HBV DNA levels and MPO was found in a study [30]. This unexpected correlation may be because the MPO measurement was done on the plasma and not on the hepatic tissue. In contrast to this study, Guler et al. [31] observed a significant increase in serum MPO levels in active and inactive hepatitis B in comparison to healthy controls. They reported that MPO levels showed a positive correlation with HBV DNA and ALT levels.

Protein oxidation byproducts may provide valuable clues related to the source and severity of oxidative stress. Studies on protein oxidation are even fewer in number. Protein oxidation byproducts mostly include sulphur oxides, protein hydroxides, 3-nitrotyrosine, and carbonyl variants [32]. In a study done by Namiduru et al. [33], no significant difference was found between the plasma nitrotyrosine levels of healthy individuals and those of patients with chronic viral hepatitis B. In contrast, Meng et al. [34] demonstrated a significant increase in serum nitrotyrosine levels of patients

with chronic hepatitis B. These results show that increased nitric oxide may not always be reflected in patients' plasmas or serums. On the other hand, Tasdelen et al. demonstrated in their study a weak to moderate level of correlation between HBV DNA and carbonyl levels, indicating that varying levels of oxidative stress is produced in hepatitis B infection [30].

In this study, native thiol, total thiol and disulfide values of serum Thiol / disulfide hemostasis parameters were investigated in four groups of CHB patients we discriminated according to the increase of HBV DNA replication. As a result of our study, serum native thiol and total thiol levels were found to be significantly lower in CHB patients compared to the control group. Such low levels may be considered an indication of the inadequacy of antioxidant defences in CHB patients. Decreased thiol levels in CHB disease may cause the liver to become vulnerable to oxidative stress. When we compared the groups according to HBV DNA levels, revealed significant positive correlation between HBV DNA levels and native thiol / total thiol and negative correlation with disulfide / native thiol, disulfide / total thiol parameters. These results suggest that hemostasis is impaired according to the control group. The increase in HBV replication suggests that there is a decrease in antioxidant capacity even if oxidant indicators do not increase. Our results show that hemostasis is impaired and all parameters are decreased.

Disulfide level is expected to increase and thiol level decreases under oxidative stress. However, disulfide findings in our study were lower compared to healthy subjects. These findings may be explained with other factors affecting the thiol-disulfide balance besides oxidative stress such as; the rates of the thiol-disulfide exchange reactions, thiol oxidation by ROS and possible repair processes, enzymatic extracellular degradation of GSH and liver release of thiol-containing molecules [35, 36]. Since proteins have unique functions, more attention must be paid to protein oxidation. The ability to measure the products of protein oxidation is important to bring to light the pathogenesis of the disease. However, since no methods exist that can determine protein oxidations and measure them individually, new methods must be developed.

## CONCLUSION

This study, values indicating that the thiol / disulfide homeostasis balance is impaired in patients with chronic hepatitis have been determined. The monitoring of the thiol / disulfide homeostasis balance in clinical practice may not be useful method to evaluate the chronicity of hepatitis B.

More longitudinal and prospective studies are needed to clarify the pathophysiological role of serum thiol / disulfide homeostasis balance in the progression of the disease.

#### DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest. This work was supported by Ahi Evran University Scientific Research Project Unit with TIP.A4.17.007 project number.

#### REFERENCES

1. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. *Gut* 2012;61:1-5.
2. World Health Organization. Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action. Geneva: WHO, 2012. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130012/WHO\\_HSE\\_PED\\_HIP\\_GHP\\_2012\\_1\\_eng.pdf;jsessionid=702912B1D626C665E81559E74B8CAE49?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130012/WHO_HSE_PED_HIP_GHP_2012_1_eng.pdf;jsessionid=702912B1D626C665E81559E74B8CAE49?sequence=1)
3. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:16-26.
4. Lok AS. Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection. Waltham, MA: UpToDate, Inc. <http://www.uptodate.com/contents/serologic-diagnosis-of-hepatitis-bvirus-infection>
5. Janssen-Heininger YM, Mossman BT, Heintz NH, et al. Redox-based regulation of signal transduction: principles, pitfalls, and promises. *Free Radic Biol Med* 2008;45:1-17.
6. Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, et al. Oxidative Stress and Its Significant Roles in Neurodegenerative Diseases and Cancer. *Int J Molecul Sci* 2014;16:193-217.
7. Cai Z, Yan LJ. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health. *J Biochem Pharmacol Re*. 2013;1:15-26.
8. Esen R, Aslan M, Kucukoglu ME, et al. Serum paraoxonase activity, total thiols levels, and oxidative status in patients with acute brucellosis. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127:427-33.
9. Dundaroz R, Erenberk U, Turel O, Demir AD, Ozkaya E, Erel O. Oxidative and antioxidative status of children with acute bronchiolitis. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:407-11.
10. Karsen H, Sunnetcioglu M, Ceylan RM, et al. Evaluation of oxidative status in patients with *Fasciola hepatica* infection. *Afr Health Sci* 2011;11:S14-8.
11. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72:653-69.
12. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 2013;288:26489-96.
13. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 2009;47:1329-38.
14. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modification of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 2006;71:551-64.
15. Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2016;74:1346-53.
16. Ateş I, Kaplan M, Yüksel M, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine* 2016;51:47-51.
17. Himmelfarb J, McMonagle E, and McMenamin E. Plasma Protein Thiol Oxidation and Carbonyl Formation in Chronic Renal Failure. *Kidney International* 2000;58:2571-2578.
18. Kaplan M, Ates I, Yuksel M, et al. Thiol/disulphide homeostasis in celiac disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017;8:120-26.
19. Hanikoglu F, Hanikoglu A, Kucuksayan E, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis before and after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Free Radic Res* 2016 Nov;50:79-84.
20. Gümüşyayla S, Vural G, Bektaş H, Deniz O, Neşelioğlu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr* 2016;28:315-20.
21. Erel O, Neşelioğlu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47:326-32.
22. Alavian SM, Showraki A. Hepatitis B and its relationship with oxidative stress. *Hepatitis monthly* 2016;16:e37973.
23. Sen V, Uluca U, Ece A, et al. Serum prolidase activity and oxidant-antioxidant status in children with chronic hepatitis B virus infection. *Ital J Pediatr* 2014;40:95.

24. Mahdy KA, Abd-El-Shaheed A, Khadr ME, El-Shamy KA. Antioxidant status and lipid peroxidation activity in evaluating hepatocellular damage in children. *East Mediterr Health J* 2009;15:842–52.
25. Duygu F, Karsen H, Aksoy N, Taskin A. Relationship of oxidative stress in hepatitis B infection activity with HBV DNA and fibrosis. *Ann Lab Med* 2012;32:113–18.
26. Severi T, Ying C, Vermeesch JR, et al. Hepatitis B virus replication causes oxidative stress in HepAD38 liver cells. *Mol Cell Biochem* 2006;290:79–85.
27. Bhargava A, Khan S, Panwar H, et al. Occult hepatitis B virus infection with low viremia induces DNA damage, apoptosis and oxidative stress in peripheral blood lymphocytes. *Virus Res* 2010;153:143–50.
28. Wang K, Han L, Lu Q, Wang B, Li X, Wang H. Nitric oxide and nitric oxide synthase in patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi= Zhonghua shiyan he linchuang bingduxue zazhi. Chinese J Experiment Clin Virol* 2005;19:142–45.
29. Tsai SM, Lin SK, Lee KT, et al. Evaluation of redox statuses in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Ann Clin Biochem* 2009;46:394–400.
30. Tasdelen Fisgin N, Aydin BK, Sarikaya H, et al. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis B. *Clin Lab* 2012;58:273–80.
31. Guler SA, Tolun FI, Ucmak H, Haskaya G, Yavuz M, Yavuz M. Relationship between antioxidant capacity and oxidative stress in patients with chronic hepatitis B. *Advance Laboratory Med Int* 2014;4:17–25.
32. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003;9:169–76.
33. Namiduru ES, Namiduru M, Tarakcioglu M, Tanriverdi M. Levels of malondialdehyde, myeloperoxidase and nitrotyrosine in patients with chronic viral hepatitis B and C. *Adv Clin Exp Med* 2012;21:47–53.
34. Meng LZ, Gao AW, Bian JF, Han LJ, Chen H. Study on Correlation between Oxidation-antioxidation and Chronic Hepatitis Viral B. *Occupation Health*, 2010;23.
35. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244–53.
36. Dirican N, Dirican A, Sen O, et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Rep.* 2016 Sep;21:197-203.



■ Original Article

## Can we use neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis?

### *Nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranını akut kolesistit için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanabilir miyiz?*

Cihan Bedel <sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup> University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Antalya, Turkey

\* Corresponding author: Cihan Bedel E-mail: [cihanbedel@hotmail.com](mailto:cihanbedel@hotmail.com) ORCID: 0000-0002-3823-2929

Received: 29 December 2018 Accepted: 18 May 2019

#### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to determine the effectiveness of the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR) in the diagnosis of acute cholecystitis (AC).

**Material and method:** 452 patients diagnosed with AC and 152 patients who admitted to the clinic with biliary colic and elective cholecystectomy have been included this study. Groups compared according to age, gender, white blood cell count (WBC), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), red blood cell distribution width (RDW), NLR and PLR.

**Results:** There was no significant difference in age between the two groups ( $p=0.52$ ). Female patients were significantly higher in both control and AC groups ( $p=0.006$ ). WBC, CRP, NLR, PLR values of the patients in the study group have been observed significantly higher than the control group ( $p<0.001$ ). The parameter with the highest sensitivity and specificity was found as NLR.

**Conclusions:** NLR and PLR can be considered as a potential inflammatory biomarker for AC, due it being inexpensive and easy calculated.

**Keywords:** acute cholecystitis, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio



**ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, akut kolesistit (AK) tanısında nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranının (PLO) etkinliğini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya AK tanısı alan 452 hasta ve biliyer kolik ile kliniğe başvuran ve elektif kolesistektomi yapılan 152 hasta dahil edildi. Gruplar yaş, cinsiyet, beyaz kan hücre sayısı (WBC), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), kırmızı kan hücre dağılım genişliği (RDW), NLO ve PLO'ya göre karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ( $p = 0,52$ ). Kadın hastalar hem kontrol hem de AK grubunda anlamlı derecede yüksekti ( $p = 0,006$ ). Çalışma grubundaki hastaların WBC, CRP, NLO, PLO değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Hassasiyeti ve özgüllüğü en yüksek olan parametre NLO olarak bulundu.

**Sonuçlar:** NLO ve PLO, ucuz ve hesaplamasının kolay olmasıyla AK için potansiyel bir inflamatuvar biyobelirteç olarak kabul edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** akut kolesistit, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı

**INTRODUCTION**

Acute cholecystitis (AC) is one of the most common causes of patients presenting with abdominal pain to the emergency department (ED) [1]. About 90% of patients, inflammation of the biliary system occurs due to obstruction of the bile duct by gallstones [2]. Delayed management may lead the aggravation to severe cholecystitis situations that increases morbidity such as gangrenous changes, perforation, etc. [3]. The Tokyo Guidelines (TG 18), which include criteria that are classified as clinical markers and ultrasonography (USG) findings of inflammation, are often used for diagnosis [4]. The gold standard diagnostic method for AC is USG. However, USG may not always be available, therefore useful bedside tests are required [5,6].

Recently, neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR) have been proposed as a biomarker for systemic inflammation and thrombotic events. An increased NLR and PLR have been associated with various diseases such as acute appendicitis, myocardial infarction, malignancies [7-9]. However, there is a limited study with NLR and PLR evaluated for patients with AC.

Therefore, the aim of the study is to investigate the diagnostic value of NLR and PLR, especially in patients with AC.

**MATERIAL AND METHOD**

In this retrospective study, all procedures were performed according to Helsinki declaration. A total of 604 patients who present ED between January 2017 and November 2018 with complaints of right upper quadrant pain were enrolled. Patients with incomplete medical records, known

hematological, autoimmune, neoplastic, liver or renal failure, allergic disease, patients with use of immune suppressive medicines were excluded from this study. Patients were divided into two subgroups: AC and control. The diagnosis of AC was made according to the criteria of the TG [4,10].

Total of 452 patients have been detected from patient records who diagnosed as AC. For the control group, 152 patients were evaluated, who admitted to the clinic with biliary colic and elective cholecystectomy were performed. Blood samples were obtained within 1 hour of the patient's application for ED. After the subgroups were formed, white blood cell (WBC), platelet distribution width (PDW), red cell distribution width (RDW), C-reactive protein (CRP) and mean platelet volume (MPV) were evaluated. The NLR and PLR values were calculated from complete blood count parameters.

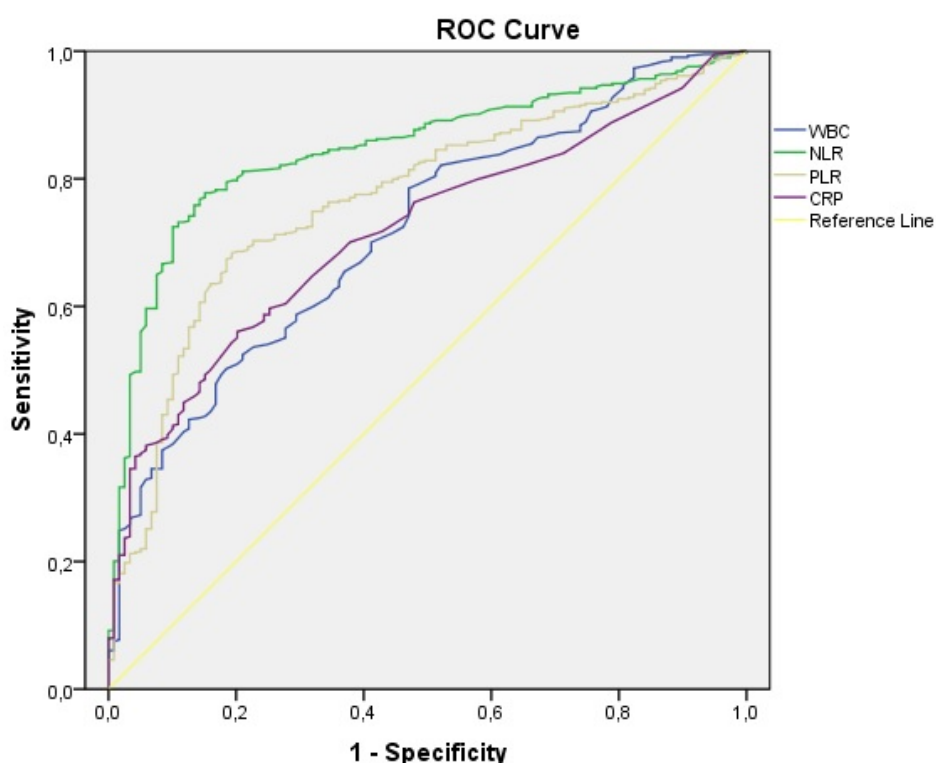
**Statistical Analysis**

SPSS analysis was performed using SPSS software (version 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Mean and standard deviations of the parameters were given. Categorical variables were compared using chi-square test and continuous variables using independent t test. In order to define the optimal cut-offs of CRP, NLR, PLR and WBC, Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was performed, for which specificities, sensitivities, positive predictive values (PPV) and negative predictive values (NPV) were calculated. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

**Table 1.** Comparison of groups according to age, gender and laboratory datas

Parameter	Acute cholecystitis	Control	p value
Age (years; mean±SD)	55.97±17.96	51.14 ± 16.66	0.52
Gender (M/F; %)	208/244(46/54)	50/102(32.9/67.1)	0.006
WBC count (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ; mean ± SD)	11.42±4.54	8.39±2.79	<0,001
Neutrophil count (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ; mean ± SD)	8.74±4.40	5.05±1.99	<0,001
Lymphocyte count (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ; mean ± SD)	1.59±0.94	2.34±1.07	<0,001
Platelet count (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ; mean ± SD)	278.72±176.19	258.59±68.12	0.45
PDW (fL; mean ± SD)	16.74±1.12	16.67±1.03	0.48
MPV (fL; mean ± SD)	8.72±1.30	8.77±1.07	0.41
RDW (%; mean ± SD)	15.09±2.33	14.58±2.05	0.113
PLR	224.79±150.63	130.59±65.63	<0,001
NLR	8.06±7.30	2.66±2.03	<0,001
CRP (mg/L; mean ± SD)	66.04±88.45	15.23±28.63	<0,001

MPV: mean platelet volume; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; PCT: plateletcrit; PDW: platelet distribution width; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; RDW: Red cell distribution width ;WBC: white blood cell; CRP: C-reactive protein



**Figure 1.** Area under the receiver operating characteristic curve (AUC) for laboratory parameters in the diagnosis of acute cholecystitis. NLR had the highest AUC in predicting AC (AUC = 0.846) followed by PLR (AUC = 0.768). (WBC: white blood cell; NLR: neutrophil-lymphocyte ratio; PLR: platelet-lymphocyte ratio; CRP: C-reactive protein)

## RESULTS

A total of 604 patient were included in the study. Of the 604 patients, 436 (57.3%) were females and 258 (42.7%) were males. The AC subgroup included 452 patients (74.8%; 208 males and 244 females), control subgroup included 152 patients (25.2%; 50 males and 102 females). The mean age of all patients was 54.75±17.45 years. There was no statistically significant difference between the mean ages of the subgroups ( $p = 0.52$ ).

The comparison of the AC and control group patients are shown in **Table 1**. WBC and CRP levels were significantly

higher in AC group ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference in term of PDW and RDW between two groups ( $p = 0.48$  and  $p = 0.113$ ;  $p > 0.05$  respectively). Value of MPV was 8.77±1.07 in the control group while it was 8.72±1.30 in AC group and the difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). NLR and PLR ratios were found significantly higher in the AC group from the control group ( $p < 0.05$ ).

This study investigated the effectiveness of WBC, NLR, PLR and CRP in prediction of AC using ROC analysis. It was found that the area under curve (AUC) values of these variables were statistically significant to predict AC (**Figure 1**). NLR

**Table 2.** Effectiveness of the parameters in the diagnosis of acute cholecystitis

	AUC	CUT-OFF	SEN (%)	SPE (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	p
WBC	0.716	8.95	66.4	72.8	66.37	61.18	65.07	<0.001
CRP	0.716	9.50	70	73.2	64.16	70.39	65.73	<0.001
NLR	0.846	3.50	94.4	78.4	85.22	86.84	88.15	<0.001
PLR	0.768	148.13	77.9	76.2	69.26	75.22	74.14	<0.001

AUC: area under the curve; SEN: sensitivity; SPE: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value;; WBC: white blood cell; RDW: red cell distribution width; CRP: C-reactive protein; NLR :neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio

had the highest AUC (0.846;  $p < 0.001$ ), followed by PLR, WBC and CRP (AUC=0.768, 0.716 and 0.716). Moreover, at a cut-off value of  $NLR > 3.5$ , the highest sensitivity (94.4%), specificity (78.4%), PPV (85.22%), and NPV (86.84%) were achieved for prediction of AC in approximately 88.15% of the cases (**Table 2**).

## DISCUSSION

This study showed that WBC, NLR, PLR and CRP are useful markers of inflammatory response. Present study reported that NLR and PLR were a significant marker for AC and can be used as an alternative to CRP.

AC is one of the most common inflammatory diseases of gallbladder.

Diagnostic criteria for AC are signs of local or systemic inflammation and imaging findings [11]. Local symptoms of inflammation are right upper quadrant pain, tenderness, and positive Murphy symptoms. Fever, elevated erythrocyte sedimentation rate, CRP and WBC values can be determined as systemic symptoms [5,12]. But these laboratory values may have some disadvantages. For example, they may be affected by some non-inflammatory conditions such as age, sex. In addition, CRP may not begin to increase immediately after the onset of symptoms. Due to these limitations, the researchers tend to begin a quest to find a new inflammatory marker such as NLR and PLR.

Several studies showed that NLR can be used the diagnosis of AC [6,11,13]. In another study of Lee et al showed that cut-off value of  $NLR > 3$  is associated with mortality and severity of AC [13]. Ertok et al. showed that NLR was significantly higher in patients with AC. The authors reported that, for a NLR cut-off value of 4.115, 75.9% sensitivity and 77.7% specificity was detected [6]. In another study with a cut-off value of 3.5 for NLR sensitivity and specificity was found (94.4; 78.4, respectively). In this study, sensitivity and specificity were higher (75.9; 77.7%, respectively). Therefore, NLR was accepted as a significant marker for AC.

Studies reported that PLR can be a useful marker for inflammatory diseases such as acute appendicitis, myocardial infarction [7,14]. However, in this study, for a PLR

cut-off value of 148.13, sensitivity and specificity were lower than NLR. Other CBC parameters (PDW, RDW and MPV), sensitivity and specificity were lower than of NLR and PLR. Therefore, these markers were not considered as significant AC markers.

In one study, for a CRP cut-off value of 30.5, sensitivity and specificity for AC was (85; 92 percent, respectively) [15]. In another study high values of CRP are the predictor of AC [16]. In present study, for a CRP cut-off value of 9.5, sensitivity and specificity was (70; 73.2 percent, respectively). Therefore, CRP is generally considered to be a good infection marker. In this study, sensitivity and specificity for AC detection were lower compared to NLR and PLR.

As a result, NLR and PLR can be considered as a potential inflammatory biomarker for AC, due it being inexpensive and easy calculated.

## DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Beliaev AM, Angelo N, Booth M, Bergin C. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis. *J Surg Res* 2017;209:93-101.
2. Hareen TK, Bhaskaran A, Jaswanthi A. Neutrophil to lymphocyte ratio in diagnosing acute cholecystitis: a retrospective cohort study in a tertiary rural hospital. *Int J Surg* 2016;4(1):372-6.
3. Joliat GR, Longchamp G, Du Pasquier C, Denys A, Demartines N, Melloul E. Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis in Elderly Patients Treated Primarily with Antibiotics or Percutaneous Drainage of the Gallbladder. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018;28:1094-1099.
4. Miura F, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:31-40.

5. Sayit AT, Gunbey PH, Terzi Y. Is the mean platelet volume in patients with acute cholecystitis an inflammatory marker? *J Clin Diagn Res* 2015;9:5-7.
6. Ertok İ, Karakayalı O, Kocasaban DU. Clinical Importance Of Neutrophil/Lymphocyte Ratio In Differential Diagnosis Of Acute Cholecystitis And Cholelithiasis. *Kocaeli Med J* 2016;5:6-11.
7. Bedel C. Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis. *Turk J Clin Lab* 2018;4:266-71.
8. Sheng F, Chen B, He M, Zhang M, Shen G. Neutrophil to lymphocyte ratio is related to electrocardiographic sign of spontaneous reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Med Res* 2016;47:180-5.
9. Goh BK, Chok AY, Allen Jr JC, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are independent prognostic factors for surgically resected gastrointestinal stromal tumors. *Surgery* 2016;159:1146-56.
10. Kiriyaama S, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:24-34.
11. Temizi A, Ozdemir Y, Aslan A, Bostanci MT, Atasoy G, Caparlar MA, et al. Role of complete blood counts parameters in diagnosis of acute cholecystitis. *Acta Med Mediterr* 2017;33(3):411-6.
12. Barbosa ABR, Souza LRMFd, Pereira RS, D'Ippolito G. Gallbladder wall thickening at ultrasonography: how to interpret it? *Radiol Bras* 2011;44:381-7.
13. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim S-J. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg* 2014;14:100.
14. Temiz A, Gazi E, Güngör O, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Med Sci Monit.* 2014;20:660-5.
15. Beliaev AM, Marshall RJ, Booth M. C-reactive protein has a better discriminative power than white cell count in the diagnosis of acute cholecystitis. *J Surg Res* 2015;198:66-72.
16. Başol N, Çığışar G, Karaman S, Özsoy Z, Özdemir MB. The evaluation of patients with acute cholecystitis in the Emergency Department according to neutrophil-lymphocyte ratio and epidemiological factors: three-years analysis. *İstanbul Bilim University Florence Nightingale Med J* 2015;1:145-9



To cite this article: Soytürk M, Eşim R, Yalçın A, Sayar İ, Kúpeli A. BIRADS III meme lezyonlarına ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsilerde radyolojik patolojik korelasyon. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 409-414. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.510396>

■ Orijinal Makale

## BIRADS III meme lezyonlarına ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsilerde radyolojik patolojik korelasyon

### *Radiologic-pathologic correlations of biopsies of BIRADS III breast lesions performed under guidance of ultrasonography*

Mehmet Soytürk<sup>1\*</sup> , Ruhullah Eşim<sup>1</sup> , Ahmet Yalçın<sup>1</sup> , İlyas Sayar<sup>2</sup> , Ali Kúpeli<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim dalı, Erzincan, Türkiye

<sup>2</sup> Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim dalı, Erzincan, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Mehmet Soytürk E-posta: [mehmetsoyturek61@hotmail.com](mailto:mehmetsoyturek61@hotmail.com) ORCID: 0000-0002-9011-3660

Gönderim: 8 Ocak 2019 Kabul: 18 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda risk grubundaki hastalarda ultrasonografide tanımlanan ve boyut artışı gösteren BIRADS III lezyonlara yapılan biyopsileri geriye dönük olarak değerlendirerek bu lezyonların patoloji sonuçları ile tarif için kullanılan terimler arasında bir bağlantının varlığını araştırdık.

**Yöntemler:** Hastane verileri geriye doğru taranarak, patolojik ve radyoloji verilerine ulaşılabilen 67 hastanın ultrasonografi raporlarından lezyonu tarif eden terimler çıkarıldı. Elde edilen bilgiler ile hastaların biyopsi sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırılarak lezyonun sonografik tanımı ile patoloji sonucu arasında bir ilişki araştırıldı.

**Bulgular:** Patolojik olarak fibroadenom, fibrozis ve invaziv duktal karsinom olarak tespit edilen olguların ultrasonografi raporlarında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda "düzgün sınırlı" ifadesi geçmekte idi (p:0,034). "Lobüle konturlu" olarak tarif edilen lezyonlar ile hiçbir tanı grubu arasında ilişki saptanmadı (p:0,947). Fibrokistik değişiklik alanı ve enfeksiyon/apse olarak patoloji raporu olan lezyonlar, ultrasonografide "kistik komponent" tanımı ile ilişkiliydi (p<0,001).

**Sonuçlar:** Risk grubundaki hastalarda USG ile BIRADS III olarak tanımlanan ve düzgün sınırlı olarak tanımlanan lezyonların benign tanılarının yanı sıra invaziv duktal karsinom ile de ilişkili olduğunu bulduk. Buradan hareketle risk grubundaki hastalarda lezyonun düzgün sınırlı olmasının lezyonun benign natürüne işaret etmediğini ve bu hastalarda yine en net tanı aracının biyopsi olduğunu savunuyoruz.

**Anahtar kelimeler:** ultrasonografi, meme biyopsi, BIRADS

## ABSTRACT

**Purpose:** In our retrospective study, we aimed to evaluate the biopsied BIRADS III breast lesions due to enlargement on ultrasonography in patients with risk factors. We have compared the pathologic results with sonographic definitions to find an association.

**Materials and Methods:** We have retrospectively scanned hospital records and obtained the radiologic and pathologic data belong to 67 patients. We have deduced sonographic terms defining the lesions from radiologic reports and compared the data with pathology results to find a statistically significant association between sonographic definitions and pathologic diagnosis.

**Results:** All histopathology-proved fibroadenoma, fibrosis and invasive ductal carcinoma were statistically associated with "smooth margins" on ultrasonography (p:0.034). Term of "lobulated contour" was not statistically linked with any of the pathologic entities (p:0.947). Fibrocystic component was significantly present in fibrocysts and infections/abscesses (p<0.001).

**Conclusions:** Patients in risk group who had lesions with smooth margins on ultrasonography and classified as BIRDAS III might have diagnosis of invasive ductal carcinoma along with benign entities. Thus, we consider that biopsy is still the most useful diagnostic tool in patients with risk factors as smooth margins on ultrasound might not refer to its benign nature.

**Keywords:** ultrasonography, breast biopsy, BIRADS

## GİRİŞ

Memenin ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesi, mamografiye ve meme manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) ek olarak yapılan ucuz, zararsız ve kolay ulaşılabilen bir görüntüme yöntemidir [1,2]. Görüntülemenin yanı sıra meme lezyonlarının biyopsi ile değerlendirilmesine de kılavuzluk eder [3]. Birinci derece yakınlarında meme kanseri öyküsü ve hiç doğum yapmamış olmak gibi hastaya ait bazı özellikler kanser gelişimi için risk oluşturur ve bu hastalarda takip ve tanısal görüntüleme işlemleri daha fazla önem arz eder [4].

Memenin çeşitli teknikler ile görüntülenebilmesinin yanında elde edilen bulguların doğru ve etkili bir biçimde ortaya konulması için terminolojinin standardize edilmesi, raporunun organizasyonu ve değerlendirmeye teşkil eden temel öğelerin kullanılması gereklidir. Bu amaçla geliştirilen BIRADS (meme görüntüleme, raporlama ve veri sistemi) sınıflandırması lezyonların evrensel olarak tanımlanmasına olanak sağlayan terminolojileri içerir [1].

USG'de BIRADS III kategoride değerlendirilen lezyonlarda, BIRADS sınıflandırması içerisinde yer alan karakteristik bulgular izlenir. Oval şekil, düzgün sınır veya düşük ekojenite gibi terimler ile ifade edilen bu özellikler klasik olarak lezyonun benign doğasına işaret eder ve klinisyene daha ileri bir incelemeye veya biyopsiye gerek kalmadan lezyonun belli süre aralıklarla takip edilmesi gerektiği mesajını iletir [5].

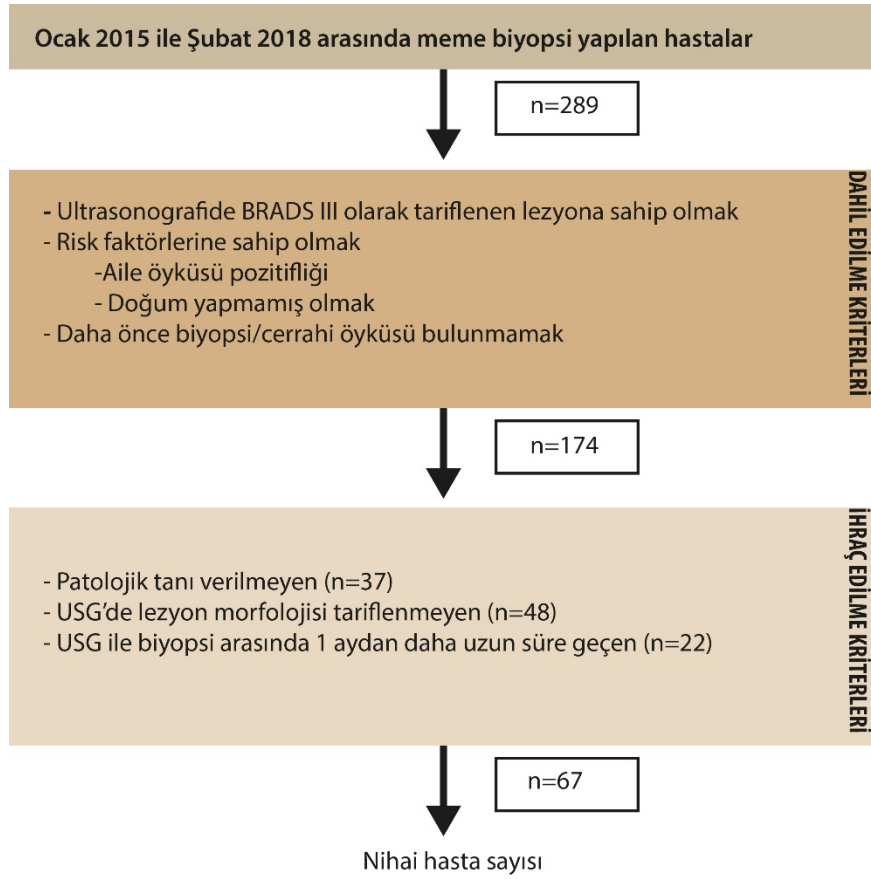
Çalışmamızda risk grubundaki hastalarda USG'de tanımlanan ve boyut artışı gösteren BIRADS III lezyonlara yapılan biyopsileri geriye dönük olarak değerlendirerek bu lezyonların patoloji sonuçları ile USG'de tarif için kullanılan terimler arasında bir bağlantının varlığını araştırdık. Böylelikle risk grubundaki BIRADS III lezyonlar üzerinden bir radyolojik-patolojik korelasyon oluşturmayı hedefledik.

## MATERYEL VE METOD

Bu çalışma retrospektif olarak planlanmış olup Helsinki İnsan Hakları Deklarasyonuna uygunluk açısından kontrol edilmiş ve çalışma öncesinde fakültemiz etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik kurul No:2018/23).

Çalışmamıza Ocak 2015 ile Şubat 2018 tarihleri arasında üç radyolog (MS, RE ve AY) tarafından biyopsisi yapılan hastaların verilerinin retrospektif olarak elde edilmesi planlandı. (n=289). Bu hasta grubundan dahil edilme kriterlerine uyan 174 hasta çalışmaya alındı. Çalışma grubundaki hastalardan 107 hasta, ihraç kriterlerine göre çalışmadan ihraç edildi. Nihai olarak 67 hasta üzerinden veriler elde edildi. Çalışmaya ait dahil edilme ve ihraç edilme kriterleri **Resim 1**'de verilmiştir.

Hastane otomasyon sistemi üzerinden son üç yılda, ismi geçen radyologlar yapılan biyopsi işlemlerinin listesi elde edildi. Bu listedeki hastaların ultrasonografi raporlarına, patoloji raporlarına ve demografik verilerine radyoloji ve patoloji modülleri yardımıyla erişildi. USG raporları



**Resim 1.** Çalışmaya katılan hastalar için dahil ve ihraç edilme kriterleri

incelenerek biyopsi yapılan lezyonu tarif eden boyut(mm), eko (solid/kistik) ve kontur (lobüle, düzgün, düzensiz) ile ilgili terimler her lezyon için kayıt edildi. Elde edilen veriler dosya halinde kaydedilerek gerekli filtrelemelerin yapılmasıyla nihai hasta verilerin ulaşıldı.

Demografik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunulmuştur. Nominal değişkenlerin karşılaştırılması Fisher testi ile gerçekleştirilmiş olup 5'ten daha az olgu bulunan nominal değişkenler Ki kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Devamlı değişkenler ile nominal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyonu ile araştırılmıştır. İki uçlu p değeri  $<0.05$  olan hesaplamalar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler Medcalc istatistik programı (Medcalc ver. 12, Ostend, Belçika) kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

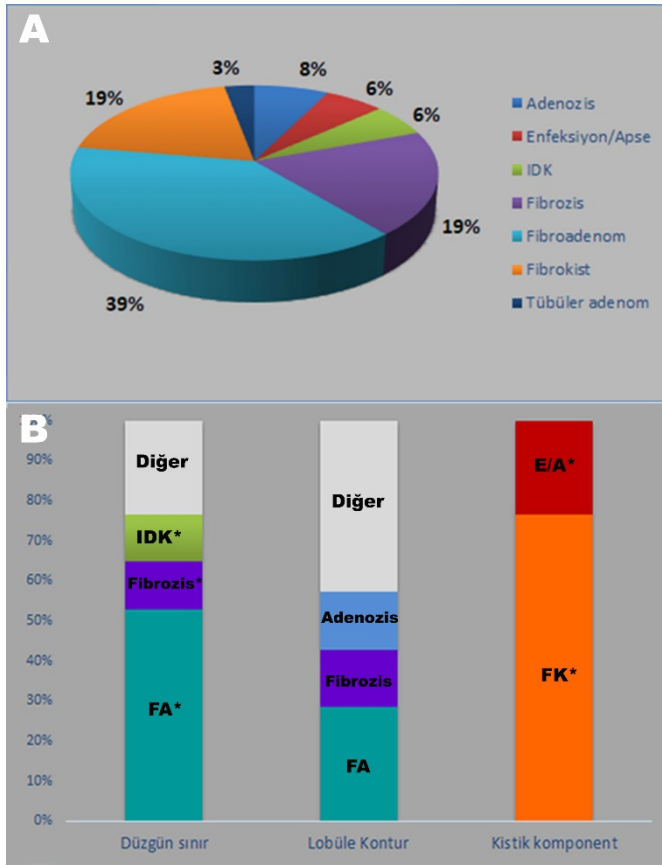
Hasta grubunun ortalama yaşı 35,2 (15–66) ve ortalama lezyon boyutu 1,2 $\pm$ 0,7 cm idi. BRADS III kategoride değerlendirilen lezyonlar içerisinde, patolojik olarak 5 hastada adenozis (%2,9), 4 hastada enfektif odak-apse (%2,9), 4 hastada invazif duktal karsinom (%5,9), 13 hastada fibrosis (%17,9), 26 hastada fibroadenom (%38,8), 13 hastada fibrokistik değişiklik (%19,4) ve 2 hastada (%1,4) tübüler adenom mevcuttu (**Resim 2A**).

Patolojik olarak fibroadenom, fibrozis ve invaziv duktal karsinom olarak tespit edilen olguların ultrasonografi raporlarında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda “düzgün sınırlı” ifadesi geçmekte idi ( $p=0,034$ ). “Lobüle konturlu” olarak tarif edilen lezyonlar ile hiçbir tanı grubu arasında ilişki saptanmadı ( $p:0,947$ ). Lezyon boyutu ile malignite arasında korelasyon saptanmadı ( $r:0,468$ ,  $p:0,564$ ). Fibrokistik değişiklik alanı ve enfeksiyon/apse olarak patoloji raporu olan lezyonlar, USG'de “kistik komponent” tarifi ile ilişkiliydi ( $p<0,001$ ) (**Resim 2B**).

## TARTIŞMA

Bu çalışmamızda ultrasonografide BIRADS 3 olarak raporlanan ve takibinde biyopsi yapılan fibroadenom, fibrozis ve invaziv duktal karsinom gibi meme lezyonlarının ultrasonografisinde, istatistiksel olarak anlamlı şekilde düzgün sınırlı olarak tarif edildiğini tespit ettik.

Radyologların meme görüntüleme bulguları açık ve net bir şekilde ifade etmeleri için terminolojinin standardize edilmesi, raporunun organizasyonu ve değerlendirmeye temel teşkil eden öğelerin kullanılması gereklidir. Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sisteminin (BI-RADS) son baskısı, Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından 2014'te yayınlanmıştır [6]. BIRADS sistemi lezyonların tanımlanması



**Resim 2.** Hasta grubun patolojik tanıları ve yüzdelerini ifade eden pasta grafik (A). Ultrasonografide düzgün sınır, lobüle kontur ve kistik komponent terimleri ile ilişkili bulunan patolojiler ve yüzdeleri (B) (\* istatistiksel olarak anlamlı olan oranlar)

için ultrasonografi, mamografi ve manyetik rezonans görüntülemeye ait terminolojileri içerir [1].

Ultrasonografi (US) kolaylıkla ulaşılabilir, iyonize radyasyon içermeyen ve hastalar tarafından iyi tolere edilen uygulaması kolay bir tetkiktir. Yoğun meme dokusu olan kadınlarda, mamografiye ek meme ultrasonografisi kanser tespit oranlarını artırabilir [7]. BI-RADS sınıflamasının, USG'de tanımlanan malign ve benign kitlelerin ayırımında yüksek pozitif ve negatif öngörü değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir [8,9]. Sonografik olarak BIRADS 3 grubuna giren kitleler % 2'ye eşit veya daha az malignite olasılığına sahiptir. Sınıflamanın bu kategorisinde amaç yanlış pozitif biyopsi sayısını azaltmak ve hastanın ileri tetkike ve invazif bir işleme tabi tutulmadan takibini sağlamaktır [10]. USG'de BI-RADS 3 kitlesini belirleyen özellikler arasında oval şekil, düzgün sınır, cilde paralel uzanım, yağdan daha düşük ekojenite, posterior akustik güçlenmenin olmaması ya da minimal olması gibi benign özellikler sayılabilir [5]. Mamografideki BI-RADS 3 protokollerine benzer şekilde, USG'deki BI-RADS 3 kitlelerinin de benign görünümünün stabil seyrinden emin olmak için tipik olarak 6, 12 ve 24 aylık bir takip protokolüne tabi tutulur. 24 aylık stabilite

sonrasında hasta rutin taramaya dönebilir. Eğer bu takip periyodu sırasında kitle küçülürse veya şüpheli bulgularında gerileme varsa BIRADS 2'ye indirilebilir. Takip periyodu sırasında kitle büyürse veya şüpheli bulgular gösterirse, BIRADS kategorisi yükseltilecek biyopsi önerisinde bulunulabilir. Genel olarak kitle büyüklüğünün %20'den fazla artışı anlamlı olarak kabul edilir, bu kitlenin benign morfolojisini geçersiz kılarak sıklıkla bir biyopsi gerektirebilir [11]. Bizde çalışmamızda US ile takipte boyut değişikliği gösteren hastaları biyopsi ile değerlendirdik. Bu hastalarda başka bir şüpheli bulgu aranmadan lezyonun histopatolojik olarak değerlendirilmesini sağladık. Fakat farklı bir yaklaşım olarak boyut değişikliği açısından bir oran ya da bir sayı kriteri almadık. Her ne kadar lezyon boyutlarında artışı izlenmesi şüpheli bir bulgu olarak kabul edilse de çalışmamızda lezyonlardaki sayısal olarak boyut artışı ile malignensi gelişimi arasında bir korelasyon mevcut değildi.

Boyut artışının yanı sıra bazı morfolojik özelliklerin değişmesi de lezyonun BRADS kategorisinin yeniden revizyonunu gerektirir. Yapılan bir çalışmada yazarlar USG'de BRADS III olarak tanımlanan lezyonları yeniden değerlendirdiklerinde bu lezyonları %20'sinde lezyonun düzgün sınırlarının kaybolduğunu bulmuşlar ve lezyonları BRADS 4 kategoriye yükseltmişlerdir. Bu bulguya ek olarak posterior gölgelenme, kompleks solid-kistik yapı, mikrobülasyon ve irregülarite de BRADS kategorisinde yükseltilmeye neden olan bulgular arasında gösterilmiştir [12]. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda morfolojik özelliklerin değişimini gözlemlemedik. Bunun nedeni çalışmamızın metodolojisi ile ilgili olabilir. Biz lezyonları longitudinal olarak takip etmeyip sadece kesitsel olarak incelediğimiz için bu değişiklikleri tanımlama fırsatımız olmadı. Ancak morfolojik olarak literatüre katkı sağlayabilecek başka sonuçlara ulaştık. USG'de lezyon konturlarında lobülasyon bulunması benign ve malign lezyonlar açısından ayırt ettirici bir bulgu değildi. Dahası sonografik olarak yukarıda belirtildiği gibi kaybolması durumunda malignite ihtimali artan ve tespit edildiğinde benign bir bulgu olarak değerlendirilen düzgün sınır, risk grubundaki hastalarda benign lezyonların yanı sıra istatistiksel açıdan anlamlı olarak malign lezyonlarda da mevcuttu. Bu durumun muhtemel nedenini, tahminimizce, lezyonun malign karakter kazandıktan sonra, önce boyut artışı ile kendini belli etmesi ve belki de morfolojik değişimin (sınır düzensizlikleri, parankimal infiltrasyon veya sınırlarda silikleşme gibi) daha sonraki aşamalarda ortaya çıkmasına bağlıyoruz.

Ülkemizde 40 yaş üstü kadınlarda meme kanseri sıklığı %20 iken, Batı Avrupa ve ABD'de %5 civarında bulunmuştur [13].



Özmen ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre ülkemizde meme kanseri riskini artıran yani meme kanseri için risk faktörleri arasında yaş (50 ve üzeri), indüklenmiş kürtaj, vücut kitle indeksinin yüksek olması (25 ve üzeri), birinci derece akrabalarda meme kanseri öyküsü, ilk doğum yaşının yüksek olması (35 yaş ve üzeri) sayılmaktadır [4]. Çalışmamızda risk grubu varlığını aile hikayesi pozitifliği (birinci derece) ve hiç doğum yapmamış olmak olarak belirledik. Risk faktörleri seçimimiz geniş bir yelpaze de bulunmasa bile literatür ile uyumlu idi.

Görüntüleme eşliğinde yapılan kor biyopsi, açık biyopsiye güvenilir bir alternatif olarak, meme hastalıklarının tanısında standart hale gelmektedir [14,15]. Perkütan olarak yapılan teknik sterotaksik veya US eşliğinde gerçekleştirilebilmektedir. Perkütan yolla US eşliğinde yapılan meme biyopsinin cerrahi ya da sterotaksik biyopsiye göre birçok avantajı bulunmakla birlikte birçok çalışmada güvenli ve efektif olduğuna dair veriler mevcuttur [16–18]. Teknik güvenli, ucuz, hızlı ve gerçek zamanlı yapılabilmekte olup iyonizan radyasyon içermeksizin isabetli değerlendirmeler sunmaktadır [3]. Ultrasonografi eşliğinde yapılan kor biyopsinin bildirilen duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri ve isabet oranı sırasıyla %100, %97, %95,5, %100 ve %98,2'dir. Kor biyopsi BIRADS 4 ve 5 kategoride değerlendirilen şüpheli görünüme sahip lezyonlar için ilk sırada düşünülmesi gereken tanısal test olup ayrıca BIRADS 2 ve 3 gibi benign olarak sınıflandırılan ancak mamografi ile takip edilmesi mümkün olmayan lezyonlar için de önerilebilir. Çoğu hastada kor biyopsi cerrahi prosedüre gerek kalmadan benign tanıyı ortaya koyabilmekte malign lezyonları için ise cerrahi öncesi gerekli tedavi seçeneklerini ortaya koymada ve cerrahiye yönlendirmede önemli role sahiptir [19]. Çalışmamızdaki lezyonlar BRADS III kategoride olmalarına rağmen bu hastalara biyopsi yapıldı. Bunun nedeni bu hastaların risk grubunda bulunmaları ve lezyonlarda şüpheli boyut artışı bulunmasıydı.

Çalışmamızda var olan limitasyonları gözden geçirmek gerekir. Her şeyden önce çalışma popülasyonumuzun küçük olduğu söylenebilir. Aslında örneklem boyutumuz yeterli olduğu halde, çalışmaya dahil edilme kriterlerimiz uygulandığında nihai çalışma popülasyonumuzun belirgin şekilde azaldığı görüldü. Sonuçlarımızın daha büyük hasta popülasyonuna sahip çalışmalar tarafından desteklenmesi gerekir. Diğer bir limitasyon, metodoloji ile ilgilidir. Yazımızda analiz ettiğimiz lezyonlar retrospektif değerlendirmeye tabii olduğu için özellikle lezyonların zamana bağlı boyut değişimi gibi bazı faktörler direkt gözlemsel olmayıp daha önceki raporlara bağlı olarak

değerlendirildi. Longitudinal olarak lezyonların boyut ve morfolojisinin aynı çalışmacılar tarafından değerlendirildiği bir metodoloji hiç şüphe yok ki daha objektif sonuçlar sunacaktır. Bir diğeri çalışmamızda risk faktörleri olarak yalnızca aile öyküsü ve hiç doğum yapmamış olmayı aldık. Bu faktörler literatürle uyumlu olarak çeşitlendirilebilirdi. Ancak çalışmamız retrospektif olduğu için bu tür verilere ulaşmamız zordu (örneğin vücut kitle indeksi gibi).

Sonuç olarak risk grubundaki hastalarda USG ile BIRADS III olarak tanımlanan ve biyopsi yapılan hastalarda lezyon boyutunun malignite ile ilişkisi olmadığını ve düzgün sınırlı olarak tanımlanan lezyonların benign tanılarının yanı sıra invaziv duktal karsinom ile de ilişkili olduğunu bulduk. Buradan hareketle risk grubundaki hastalarda lezyonun düzgün sınırlı olmasının lezyonun benign natürüne işaret etmediğini ve bu hastalarda yine en net tanı aracının biyopsi olduğunu savunuyoruz.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi veya kuruluş yoktur. Ayrıca yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi de yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Rao AA, Feneis J, Lalonde C, Ojeda-Fournier H. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. *Radiographics* 2016; 36: 623–39.
2. Lee KA, Talati N, Oudsema R, Steinberger S, Margolies LR. BI-RADS 3: Current and Future Use of Probably Benign. *Curr Radiol Rep* 2018; 6: 5.
3. Jung I, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH, Kim EK. Ultrasonography-guided 14-gauge core biopsy of the breast: results of 7 years of experience. *Ultrasonography* 2018; 37: 55–62.
4. Ozmen V, Ozcinar B, Karanlık H, Cabioglu N, Tukenmez M, Disci R, ve ark. Breast cancer risk factors in Turkish women--a University Hospital based nested case control study. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 37.
5. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123–34.
6. D'Orsi C, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. *Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS breast imaging atlas*. 5th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2013.

7. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M, ve ark. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008; 299: 2151–63.
8. Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *AJR* 2005; 184: 1260–5.
9. Raza S, Goldkamp AL, Chikarmane SA, Birdwell RL. US of breast masses categorized as BI-RADS 3, 4, and 5: pictorial review of factors influencing clinical management. *Radiographics* 2010; 30: 1199–213.
10. Raza S, Chikarmane SA, Neilsen SS, Zorn LM, Birdwell RL. BIRADS 3, 4, and 5 lesions: value of US in management—followup and outcome. *Radiology* 2008; 248: 773–81.
11. Gordon PB, Gagnon FA, Lanzkowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine-needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth at long-term follow-up. *Radiology*. 2003; 229: 233–8.
12. Chae EY, Cha JH, Shin HJ, Choi WJ, Kim HH. Reassessment and Follow-Up Results of BI-RADS Category 3 Lesions Detected on Screening Breast Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: 666–72.
13. Ozmen V. Breast cancer in the World and Turkey. *J Breast Health* 2008; 4: 6–12.
14. Fuhrman GM, Cederbom GJ, Bolton JS, King TA, Duncan JL, Champaign JL, ve ark. Image-guided core-needle breast biopsy is an accurate technique to evaluate patients with nonpalpable imaging abnormalities. *Ann Surg* 1998; 227: 932–9.
15. Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 791–807.
16. Bassett LW, Mahoney MC, Apple SK. Interventional breast imaging: current procedures and assessing for concordance with pathology. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 881–94.
17. Liberman L, Feng TL, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF. US guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology* 1998; 208: 717–23.
18. Philpotts LE, Hooley RJ, Lee CH. Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 347–51.
19. White RR, Halperin TJ, Olson JA Jr, Soo MS, Bentley RC, Seigler HF. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg* 2001; 233: 769–77.



■ Orijinal Makale

## Gebelerde toksoplazma antikor seroprevalansı: Tarama yapalım mı?

### *Seroprevalence of toxoplasma antibody in pregnant women: Should we screen?*

Hakan Çökmez<sup>1\*</sup> , Çetin Aydın<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Uzman Doktor, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Doçent Doktor, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Hakan Çökmez E-posta: [hakancokmez@hotmail.com](mailto:hakancokmez@hotmail.com) ORCID: 0000-0002-8912-328X

Gönderim: 9 Ocak 2019 Kabul: 18 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Bizim bu çalışmadaki amacımız, kurumumuza prenatal takip için başvurmuş ve toksoplazma için serolojik testler uygulanmış gebelerde seroprevalans değerini ortaya koyarak, prenatal takipte toksoplazma taramasının güncel yerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya 15-49 yaş aralığında olup, prenatal takip amacıyla kliniğimize başvurmuş ve *Toxoplasma gondii* (*t.gondii*) serolojik testleri uygulanmış gebeler alındı. Olguların yaş, doğum yerleri, ve anti-*t.gondii* immunglobulin (Ig) M ve G verileri hastane kayıtları taranarak elde edildi. Olgular doğum yerlerine göre gruplandırıldı ve toksoplazma seropozitivitesi açısından karşılaştırılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 817 gebenin 296'sında (%36,2) anti-*t.gondii* IgG pozitif. Anti-*t.gondii* IgG seropozitivitesi bakımından Ege Bölgesi kökenli hasta grubu (%30,1) ile Güneydoğu Anadolu kökenli hasta grubu (%47,1) arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ). Ayrıca toksoplazma seroprevalansı Türkiye'nin batısından kökenli hasta grubunda (%29,5) Suriyeli hasta grubuna göre (%45,7) anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,05$ ).

**Sonuçlar:** Türkiye'nin batısında, doğuya kıyasla düşük toksoplazma seroprevalansı ile ilişkili yüksek toksoplazma enfeksiyonu duyarlılığı nedeniyle, konjenital toksoplazmoz riskini önleme amaçlı, en azından bölge tabanlı prenatal toksoplazma taraması yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** toksoplazma, toksoplazmozis, doğumsal, seroepidemiolojik çalışmalar

## ABSTRACT

**Aim:** Our aim in this study was to determine the current location of toxoplasma screening in prenatal follow-up by presenting seroprevalence in pregnant women who applied for prenatal follow-up and applied serological tests for toxoplasma.

**Material and Methods:** This retrospective study was conducted between the ages of 15-49 and pregnant women who applied to our clinic for prenatal follow-up and who underwent *Toxoplasma gondii* (*t.gondii*) serological tests. Age, place of birth, and anti-*t.gondii* immunoglobulin (Ig) M and G data were obtained by screening hospital records. Cases were grouped according to their place of birth and analyzed for toxoplasma seropositivity.

**Results:** Of the 817 pregnant women included in the study, 296 (36.2%) had anti-*t.gondii* IgG positive. In terms of seropositivity of anti-*t.gondii* IgG, there was a significant difference between the patients of Aegean Region (30.1%) and patients of Southeast Anatolia (47.1%) ( $p < 0.05$ ). Also toxoplasmosis seroprevalence Turkey's west of the origin of the patient group (29.5%) compared to the Syrians patients (45.7%) was significantly lower ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In west of Turkey, due to the high sensitivity of toxoplasma infection associated with lower toxoplasma seroprevalence compared to the east, intended to prevent the risk of congenital toxoplasmosis can be increased we recommend at least region-based prenatal toxoplasma scanning.

**Keywords:** toxoplasma, toxoplasmosis, congenital, seroepidemiologic studies

## GİRİŞ

*Toxoplasma gondii* (*t.gondii*), daha önce karşılaşmamış ve enfeksiyona duyarlı seronegatif gebelerde, genelde sessiz veya nonspesifik belirtilerle giden akut enfeksiyon sırasında, parazitemi ile transplasental olarak fetüse bulaşabilir ve yenidoğanda konjenital toksoplazmozise yol açabilir.

Konjenital toksoplazmozis hidrosefali, korioretinit ve ciddi nörolojik sekele neden olabileceği için prenatal takipte toksoplazma taramasının yeri ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir [1]. Prevalansın düşük olması, serolojik testlerin standardizasyon güçlüğü ve maliyet etkin olmaması nedeniyle American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) toksoplazma taramasını önermemektedir [2]. Diğer taraftan, yine prevalansın düşük olduğu birçok ülke, yüksek duyarlı gebe nüfusu nedeniyle artabilecek konjenital toksoplazmozis insidansı ve buna bağlı gelişecek yüksek sağlık harcamaları endişesiyle, ulusal prenatal yönetim rehberlerinde toksoplazma taramasını önermektedir [3,4].

Bizim bu retrospektif çalışmamızdaki amacımız, kurumumuza prenatal takip için başvurmuş ve toksoplazma için serolojik testler uygulanmış gebelerde seroprevalans değerini ortaya koyarak, prenatal takipte toksoplazma taramasının güncel yerini belirlemektir.

## MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif çalışmaya 01 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında prenatal takip amacıyla kliniğimize başvurmuş ve *t.gondii* serolojik testleri uygulanmış olguların demografik bilgileri ve test sonuçları hastane kayıtları taranarak elde edildi. Çalışmaya 15-49 yaş aralığındaki, hem anti-*t.gondii* IgM hem de anti-*t.gondii* IgG test sonucu olan gebeler dahil edildi. *T. gondii* enfeksiyonu tespiti için birden fazla kan örneği alınan hastaların sadece ilk örnek sonuçları çalışmamıza veri olarak alınarak tekrar kayıt engellendi. Serum örneklerinde anti-*t.gondii* IgM ve IgG antikor testleri ticari kit ile (Immulate® 2000 xpi™, Siemens, Almanya) ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Anti-*t.gondii* IgG avidite kiti (DIA. PRO, İtalya) kullanılarak, ELISA yöntemi ile avidite değeri araştırılmıştır. İndex değerleri ticari kite göre anti-*t.gondii* IgM için, index  $\geq 1,1$  olan olgular pozitif, 0,9-1,1 arası index değerler ara değer ve index  $\leq 0,9$  olanlar negatif kabul edilmiştir. Anti-*t.gondii* IgG için; index  $\geq 8$  olgular pozitif, 6,5-8 arası değerler ara değer, index  $\leq 6,5$  olanlar negatif olarak değerlendirilmiştir. Avidite indeksi  $\leq 20$  düşük avidite, 21-29 arası ara değer,  $\geq 30$  yüksek avidite olarak değerlendirilmiştir.

Olgular doğum yerleri temel alınarak, Türkiye resmi coğrafi bölgelerine göre yedi (Ege, Marmara, Akdeniz, İç Anadolu, Karadeniz, Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu) [5] ve Türkiye İstatistik Kurumu yıllık sanayi ve hizmet istatistikleri kullanılarak ise üç eşit imalat endeks bölgesine (Batı Anadolu, Orta Anadolu - Batı ve Doğu Karadeniz, Doğu ve

**Tablo 1.** Anti-*t.gondii* IgG sonuçlarının sayı ve yüzde değerleri ile yaş ortalamalarının dağılımı

Anti- <i>t.gondii</i> IgG	Yaş	p-değeri	n (%)
Negatif	27,0±5.9	0,006*	521 (63,8)
Pozitif	28,2±6.4		296 (36,2)
Toplam	27,4±6.1		817 (100)

\* Mann-Whitney U test

Güneydoğu Anadolu) [6] ayrılarak gruplandırıldı. Her grubun *t.gondii* serolojik test sonuçları ayrı olarak sayı ve yüzde ile ifade edildi. Suriyeli gebeler ise her iki gruplandırmaya ayrı bir grup olarak eklendi. Olguların yaş dağılımına Kolmogorov-Smirnov normallik testi uygulanmıştır. Yaş ile serolojik test sonuçlarını karşılaştırmak için yaş dağılımı normal ise Student-t test, yaş dağılımı normal değilse Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Anti-*t.gondii* IgG test sonucunun Türkiye'nin yedi ve üç bölge ayırımına göre karşılaştırılması One Way ANOVA tek yön varyans analizi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değerler anlamlı olarak kabul edildi. Anlamlı fark olan gruplar Games-Howell Post Hoc testi uygulanarak belirlendi. Tüm istatistiksel hesaplamalar için SPSS İstatistik programı versiyon 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce kurumumuzdan etik kurul onayı alınmıştır (No: 2018/407).

## BULGULAR

Anti-*t.gondii* serolojik testleri istenmiş 1023 gebenin anti-*t.gondii* IgM ve IgG sonuçları incelendi. 206 gebe sadece anti-*t.gondii* IgM sonucu olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 817 gebenin, anti-*t.gondii* IgG sonuçlarının sayı ve yüzde değerleri ile yaş ortalamalarının dağılımı **Tablo 1**'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Anti-*t.gondii* IgG test sonuçlarının yedi bölgeye ve Suriyeli olgulara göre dağılımı

Bölgeler	Anti- <i>t.gondii</i> IgG negatif n (%)	Anti- <i>t.gondii</i> IgG pozitif n (%)	Toplam n (%)	p değeri
Ege	204 (69,9)	88 (30,1)	292 (35,7)	0,006†
Marmara	24 (82,8)	5 (17,2)	29 (3,5)	
Akdeniz	13 (61,9)	8 (38,1)	21 (2,6)	
İç Anadolu	54 (62,1)	33 (37,9)	87 (10,6)	
Karadeniz	24 (66,7)	12 (33,3)	36 (4,4)	
Doğu Anadolu	88 (63,3)	51 (36,7)	139 (17,0)	
Güneydoğu Anadolu	63 (52,9)	56 (47,1)	119 (14,6)	
Suriye	51 (54,3)	43 (45,7)	94 (11,5)	

† One Way ANOVA

**Tablo 3.** Anti-*t.gondii* IgG test sonuçlarının yedi bölgeye göre dağıtıldığında farkların anlamlı olduğu bölgeler

Aralarında anlamlı fark olan bölgeler	p değeri *
Marmara vs. Suriye	0,039
Marmara vs. Güneydoğu Anadolu	0,019
Ege vs. Güneydoğu Anadolu	0,036

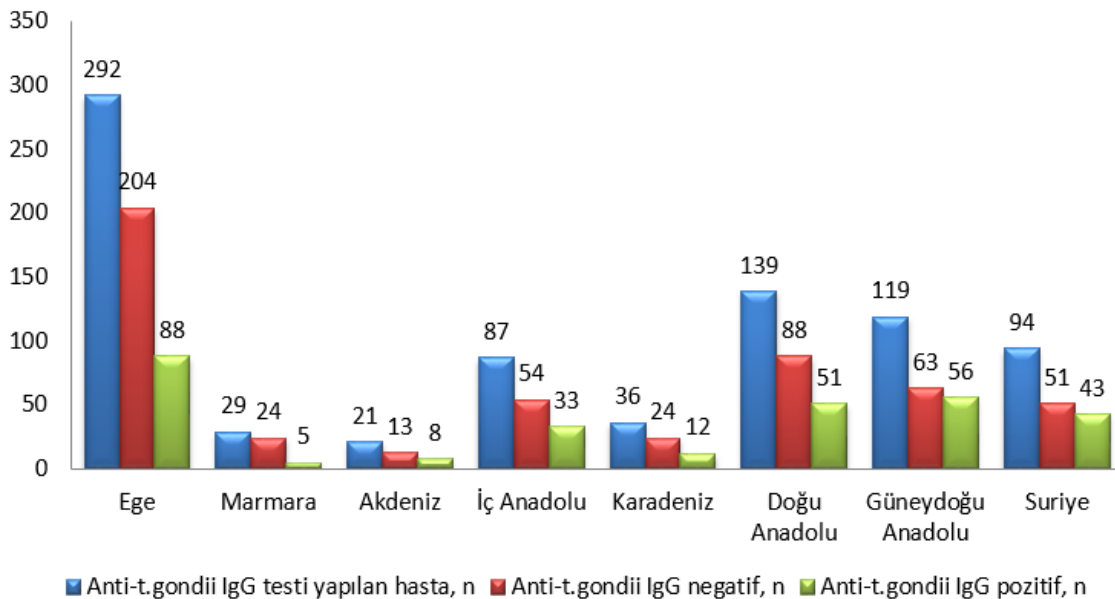
\* Games-Howell Post Hoc test

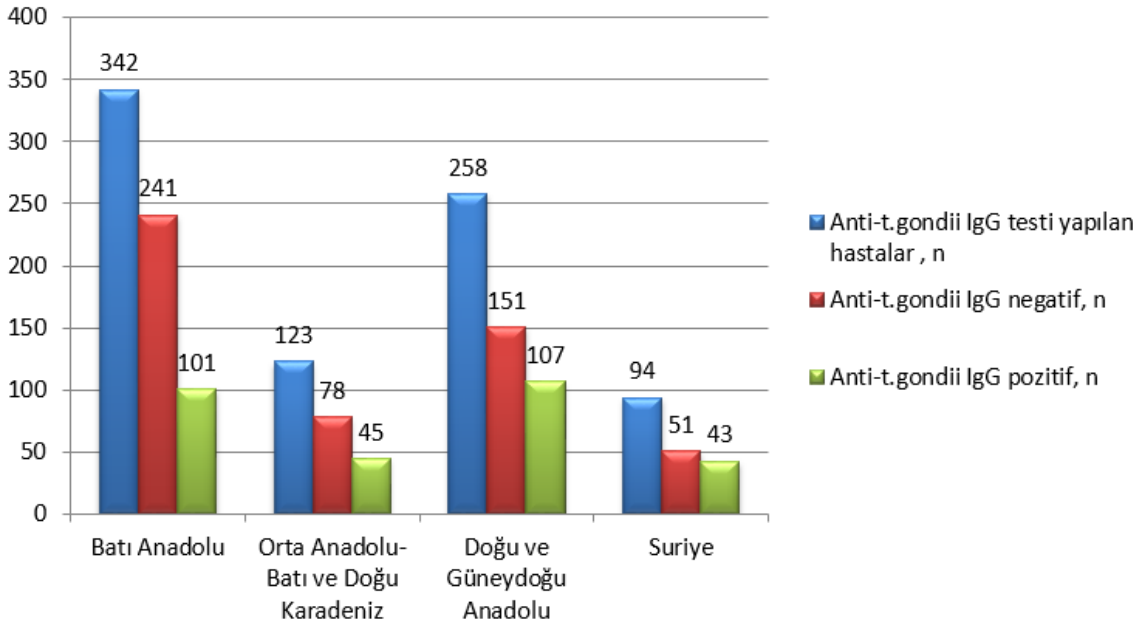
Çalışmaya alınan olguların anti-*t.gondii* IgG durumlarının yedi coğrafi bölgeye ve Suriyeli olgulara göre dağılımı **Resim 1**'de gösterilmiştir.

Anti-*t.gondii* IgG test sonuçlarının yedi bölgeye ve Suriyeli olgulara göre dağılımının sayı ve yüzde değerleri **Tablo 2**'de verilmiştir.

Olgular yedi bölgeye göre dağıtıldığında farkların anlamlı olduğu bölgeler ile p değerleri **Tablo 3**'de verilmiştir.

Türkiye imalat endeksi iş kayıtlarına göre girişim sayıları kullanılarak üç eşit bölgeye ayrılan ve doğum yerlerine göre

**Resim 1.** Olguların anti-*t.gondii* IgG durumlarının yedi coğrafi bölgeye ve Suriyeli olgulara göre dağılımı



**Resim 2.** Anti-t.gondii IgG durumlarının üç eşit bölgeye ve Suriyeli olgulara göre dağılımı

**Tablo 4.** Anti-t.gondii IgG test sonuçlarının üç bölgeye ve Suriyeli olgulara göre dağılımı

Bölgeler	Anti-t.gondii IgG negatif n (%)	Anti-t.gondii IgG pozitif n (%)	Toplam n (%)	p değeri
Batı Anadolu	241 (70,5)	101 (29,5)	342 (41,9)	0,004 <sup>†</sup>
Orta Anadolu - Batı ve Doğu Karadeniz	78 (63,4)	45 (36,6)	123 (15,0)	
Doğu ve Güneydoğu Anadolu	151 (58,5)	107 (41,5)	258 (31,6)	
Suriye	51 (54,3)	43 (45,7)	94 (11,5)	

<sup>†</sup> One Way ANOVA

**Tablo 5.** Anti-t.gondii IgG test sonuçlarının üç bölgeye göre dağıtıldığında farkların anlamlı olduğu bölgeler

Aralarında anlamlı fark olan bölgeler	p değeri <sup>‡</sup>
Batı Anadolu vs. Suriye	0,027
Batı Anadolu vs. Doğu ve Güneydoğu Anadolu	0,014

<sup>‡</sup> Games-Howell Post Hoc test

gruplandırılan hastaların anti-t.gondii IgG durumlarının dağılımı **Resim 2'**de görülmektedir.

Anti-t.gondii IgG test sonuçlarının üç bölgeye ve Suriyeli olgulara göre dağılımının sayı ve yüzde değerleri **Tablo 4'**de verilmiştir.

Olgular üç bölgeye göre dağıtıldığında farkların anlamlı olduğu bölgeler ile p değerleri **Tablo 5'**de verilmiştir.

Anti-t.gondii IgG negatif olan hiçbir olguda IgM pozitif değildi. Anti-t.gondii IgG pozitif olan 4 olgudaysa IgM pozitifliği vardı. Bu olguların üçüne uygulanan anti-t.gondii IgG avidite testi sonucu yüksek bulunurken bir olguya avidite testi uygulanmamıştı. Anti-t.gondii IgG avidite testi uygulanmayan olgunun 22. gebelik haftasındaki 2. düzey

**Tablo 6.** Çalışmamızdaki oranlar ile literatürün karşılaştırılması

Makale	Anti-t.gondii IgG pozitif olgular %	Çalışmanın yapıldığı il, bölge	Çalışmamızdaki bölgesel oranlar	
			Yedi bölge %	Üç bölge %
Sirin et al. 2017 [16]	32,3	İzmir, Ege	30,1	29,5
Karacan et al. 2014[17]	23,1	İstanbul, Marmara	17,2	
Pekintürk et al. 2012 [18]	32,4	Antalya, Akdeniz	38,1	
Mumcuoğlu et al. 2014 [19]	27,8	Ankara, İç Anadolu	37,9	36,6
İnci M. et al. 2009 [20]	33,4	Kayseri, İç Anadolu		
İnci A. et al. 2014 [21]	30,3	Artvin, Karadeniz		
Efe et al. 2009 [15]	36,0	Van, Doğu Anadolu	36,7	41,5
Tekay et al. 2007 [11]	69,6	Urfa, Güneydoğu Anadolu	47,1	
Bacak et al. 2015 [22]	64,6	Suriye	45,7	

obstetrik ultrasonunun olağan olduğu görüldü. Aynı olgunun postpartum yenidoğan muayenesinde de konjenital toksoplazmozis lehine bir bulgu hastane kayıtlarında izlenmedi.

## TARTIŞMA

*Toxoplasma gondii* için insan ara konaktır. Kesin konak olan enfekte kediler ile temasta olan küçükbaş hayvanların çığ veya az pişmiş etlerinin veya sütlerinin tüketilmesi, insana en önemli geçiş yoludur, çünkü canlı ookistler sığırlarda nadiren görülmektedir [7]. Son yıllarda serbest dolaşan tavukların

tüketilme trendi, *t.gondii* ookistlerinin enfekte tavukların yumurtaları ile insana geçiş hızını artırmaktadır [8]. Gebelikte *t.gondii*, akut enfeksiyon sırasında oluşan parazitemi ile transplasental olarak fetüse geçer. Fetal enfeksiyon riski gebelik yaşı ile doğru orantılı olarak artmakta fakat erken gebelik dönemlerinde edinilen enfeksiyonlarda klinik tablo daha ağır olmaktadır [9].

Toksoplazmozis sıklığı toplumun yaş ortalaması, eğitim düzeyi yaşanan coğrafi konum ve beslenme alışkanlıkları gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle *t.gondii* seroprevalansı dünyada 10-80% gibi geniş bir aralıkta değişmektedir [10]. Ülkemizde en yüksek toksoplazmozis seropozitifliği Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Akdeniz Bölgesi'ndedir (sırasıyla, %69,6; %52,1) [11,12]. Bu çalışmaya alınan gebelerin 296'sında (%36,2) anti-*t.gondii* IgG pozitif bulundu. Çalışmamız Türkiye'nin batısında bulunan ve yoğun göç alan bir şehrin referans hastanesinde yapıldığı için; yerel nüfusun yanı sıra, çok sayıda il, hatta ülke dışı hasta çalışmaya dahil edilmiş ve karşılaştırmalı istatistiksel analizler yapılmıştır. Dolayısıyla sınırlılığı olan bölgesel bir çalışma olmamış, tüm Türkiye popülasyonu için değerlendirme yapılmasına imkan tanımıştır. Ege Bölgesi doğumlu gebelerde anti-*t.gondii* IgG pozitiflik oranı %30,1 idi. Bu oran, çalışmamızda Güneydoğu Anadolu (%47,1) ve Suriyeli (%45,7) olgulara göre anlamlı derecede düşük bulunmuş olup (Tablo 3), Ege Bölgesi doğumlu gebelerin toksoplazmozise daha duyarlı bir popülasyon olduğunu göstermektedir. Ancak, Kuzey Amerika' da anti-*t.gondii* IgG pozitiflik oranı %10-%30 arasında değişmesine rağmen ACOG gebelerde toksoplazma taramasını önermemektedir [2,4]. ACOG önerisinin tersine, toksoplazma seropozitivitesindeki azalmanın, toplumu ve dolayısıyla gebeleri toksoplazma için daha duyarlı hale getirdiği gerekçesi ile anti-*t.gondii* IgG pozitiflik oranı Kuzey Amerika' dan fazla olmasına rağmen (%30-%50) Avusturya, Fransa ve Slovenya gibi ülkeler, gebelerde toksoplazma için ulusal tarama programı uygulamaktadır [4]. 2017 yılında Prusa ve ark., Avusturya toksoplazma ulusal tarama programının maliyetini değerlendirdikleri çalışmalarında, tarama programının uygulanmadığı bir senaryo ile yaptıkları karşılaştırmanın sonucunda; tarama programının maliyetinin -seronegatif gebelere uygulanan iki ayda bir anti-*t.gondii* serolojik testleri dahil- tarama yapılmadığı için doğabilecek konjenital toksoplazmozisli çocukların rehabilitasyon masraflarına göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır [4]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kadın ve Üreme Dairesi Başkanlığı 2018 yılı Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi gebelerde sadece hepatit B virüs antijeni taramasını önermektedir [13]. Türkiye' de *t.gondii* seroprevalansı için

literatür tarandığında, Ege Bölgesi'nin anti-*t.gondii* IgG seropozitivite oranının, bizim çalışmamızla da uyumlu olarak, Türkiye'nin güneydoğusu ve doğusuna kıyasla daha düşük olduğu Tablo 6'da görülür [11,12,14-22].

Türkiye'nin batısı göz önünde bulundurulduğunda, orta ve doğusuna göre sahip olduğu düşük toksoplazma seroprevalansı nedeniyle; en azından orijini Türkiye'nin batısı olan gebelerde prenatal toksoplazma taramasının, konjenital toksoplazmozisin önlenmesi amacıyla gerekli olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda Suriyeli gebeler ile Batı Anadolu kökenli gebeler arasında toksoplazma seropozitivitesi arasında anlamlı bir fark mevcuttu (Tablo 5). Kahramanmaraş' ta Bakacak ve ark. 2015 yılında yaptığı ve Suriyeli gebeler ile yerleşik gebeleri toksoplazma seropozitivitesi açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, Suriyeli gebelerde anti-*t.gondii* IgG pozitifliğini anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır [22].

Literatürde birçok çalışma, gebelerde toksoplazma seropozitivitesinin maternal yaş ile arttığını göstermektedir [19,23]. Bizim çalışmamızda da anti-*t.gondii* IgG negatif ve pozitif gebeler arasında anlamlı bir yaş farkı mevcuttu (Tablo 1).

Kliniğimiz kayıtları tarandığında özellikle prenatal toksoplazma taraması bakımından klinisyenler arasında bir fikir birliği olmadığı görülmüştür. Gebelik takibinde, toksoplazma serolojik testleri hiç yapılmamış olgulardan; seronegatif gebelerde aylık anti-*t.gondii* IgM ve IgG bakılan hastalara kadar değişen bir tarama yelpazesi olduğu izlenmiştir. Bu konuda ileriye yönelik, toksoplazma seroprevalansının tespitinin yanı sıra; gebelerin toksoplazma hakkındaki bilgi düzeylerini, hijyen ve yemek alışkanlıklarını ortaya koyabilecek prospektif çalışmalara ve bu çalışmalar ile yapılacak derlemeler sonrasında, konjenital toksoplazma riski olan bölgelerde tarama yapılması kararının verilmesi gereklidir.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

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

#### KAYNAKLAR

1. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, ve ark. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: An observational prospective cohort study. The European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Plos Med. 2010; 7 (10): e10000351.

2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015; 125: 1510-25.
3. Bénard A, Petersen E, Salamon R, ve ark. Survey of european programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. *Eurosurveill.* 2008; 13(15): 1-7.
4. Prusa A-R, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(7): e0005648. (doi: 10.1371/journal.pntd.0005648).
5. Harita Genel Müdürlüğü Türkiye Coğrafi Bölgeler Haritası, 2019. Dikimevi, Ankara. [www.harita.gov.tr](http://www.harita.gov.tr)
6. Türkiye İstatistik Kurumu, Yıllık sanayi ve hizmet istatistikleri, 2016, Çankaya, Ankara. <https://biruni.tuik.gov.tr/bolgeIistatistik/anaSayfa.do>
7. Dubey JP, Edelhofer R, Marcet P, Vianna MCB, Kwok OCH, Lehmann T. Genetic and biologic characteristics of *Toxoplasma gondii* infections in free-range chickens from Austria. *Vet. Parasitol.* 2005; 133: 299–306.
8. Edelhofer R, Prossinger H. Infection with *Toxoplasma gondii* during pregnancy: Seroepidemiological studies in Austria. *Zoonoses Public Health.* 2010; 57: 18–26
9. Montoya JG, Remington JS, 2000. *Toxoplasma gondii*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious disease.* 5 th ed. Churchill Livingstone. p.2858–2888.
10. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G (2010). *Toxoplasmosis.* In: Remington JS, Klein G, Wilson C, Baker C, editors. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant.* 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. pp. 947-1091.
11. Tekay F, Ozbek E. The seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in women from Sanliurfa, a province with a high raw meatball consumption. *Turk J Parasitol.* 2007; 31(3): 176-179.
12. Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, Dolapcioglu K, Gungoren A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39(3): 231-234. (doi: 10.1080/00365540600978880).
13. Republic of Turkey Ministry of Health, General Directorate of Public Health, Women and Reproductive Health Department. Prenatal care management guide. Page: 40, 2018.
14. Bakacak M, Bostanci MS, Kostu B, ve ark. Seroprevalance of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women. *Dicle Med J.* 2014; 41 (2):326-331. (doi: 10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0425).
15. Efe S, Kurdoglu Z, Korkmaz G. Seroprevalence of cytomegalovirus, rubella and toxoplasma antibodies in pregnant women in Van. *Van Tıp Derg.* 2009; 16(1): 6-9
16. Sirin MC, Agus N, Yilmaz N, ve ark. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, Rubella virus and Cytomegalovirus among pregnant women and the importance of avidity assays. *Saudi Med J.* 2017; 38(7): 727-732. (doi: 10.15537/smj.2017.7.18182).
17. Karacan M, Batukan M, Cebi Z, ve ark. Screening cytomegalovirus, rubella and toxoplasma infections in pregnant women with unknown pre-pregnancy serological status. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 290: 1115–1120. (doi: 10.1007/s00404-014-3340-3).
18. Pekinturk N, Cekin Y, Gur N. Retrospective Evaluation of the Results of Women Patients of Childbearing Age Investigated at a Microbiology Laboratory for Screening *Toxoplasma gondii*, in Antalya. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2012; 36: 96-9.
19. Mumcuoglu I, Toyran A, Cetin F, ve ark. Evaluation of the toxoplasmosis seroprevalence in pregnant women and creating a diagnostic algorithm. *Mikrobiyol Bul.* 2014; 48(2): 283-291.
20. Inci M, Yagmur G, Aksebzeci T, Kaya E, Yazar S. The Investigation of *Toxoplasma gondii* Seropositivity in Women in the Kayseri Province *Turkiye Parazitoloji Dergisi.* 2009; 33(3): 191-194.
21. İnci A, Yener C, Güven D. The investigation of toxoplasma, rubella and cytomegalovirus seroprevalencies in pregnant women in a state hospital. *Pam Med J* 2014; 7(2): 143-146.
22. Bakacak M, Serin S, Aral M, ve ark. Seroprevalance differences of toxoplasma between Syrian refugees pregnant and indigenous Turkish pregnant in Kahramanmaraş. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2015; 39(2): 94-97. (doi: 10.5152/tpd.2015.3668).



23. Cekin Y, Kizilates F, Gur N, Senol Y. Investigation of Toxoplasma gondii seropositivity in pregnant women attending the Antalya Training and Research Hospital for the last four years. Turkiye Parazitol Derg. 2011; 35(4): 181-4.






To cite this article: Tümtürk A, Tezer Tekçe AY, Şanal L. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerde karbapenem direnç oranları: Üçüncü basamak bir hastaneden retrospektif bir çalışma. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 422-426. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.516673>

## ■ Orijinal Makale

# Nozokomiyal enfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerde karbapenem direnç oranları: Üçüncü basamak bir hastaneden retrospektif bir çalışma

## *Carbapenem resistance rates in Gram-negative bacteria in nosocomial infections: A retrospective study from a tertiary hospital*

Ayhanım Tümtürk <sup>1\*</sup> , Ayşe Yasemin Tezer Tekçe <sup>1</sup> , Laser Şanal <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Ayhanım Tümtürk E-posta: [ayhanim06@yahoo.com.tr](mailto:ayhanim06@yahoo.com.tr) ORCID: 0000-0002-0653-6725

Gönderim: 23 Ocak 2019 Kabul: 18 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de nozokomiyal enfeksiyon sıklığı giderek artmaktadır. Bu çalışmada sağlık bakım ilişkili enfeksiyonlardan izole edilen Gram negatif bakterilerin karbapenem direnç oranlarının yıllar içindeki değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında retrospektif olarak yapılmıştır. Hastane kayıtlarından Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemizde yatırılarak tedavi edilen, sürvayansı yapılan servislerden elde edilen ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre hastane enfeksiyonu tanısı alan hastalarda üreyen Gram negatif etkenler incelenmiştir. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşları değerlendirilmeye alınmıştır.

**Bulgular:** *A. baumannii* suşları arasında 2014 yılında %90,7 olan karbapenem direnci, 2017 yılında %95,9, *E. coli* suşları arasında 2014 yılındaki %4,1 olan karbapenem direnç oranı 2017 yılında %7,5, *K. pneumoniae* suşları arasında 2014 yılında %32,2 olan direnç oranı 2017 yılında %48,9, *P. aeruginosa* türleri arasında ise yine 2014 yılında %26,3 olan karbapenem direnç oranı 2017 yılında %38,4 olarak belirlenmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda karbapenem direncinin *Acinetobacter* spp suşlarında çok yüksek düzeyde olduğu, *Klebsiella* spp suşlarında ise direnç oranının yıllar içinde dikkat çekici oranda yükseldiği tespit edilmiştir. Bu verilerin bilinmesi özellikle kritik yoğun bakım hastalarında hem ampirik antibiyotik ajanlarının seçiminde klinisyenler için yol gösterici olacak, hem de direnç oranını azaltabilmek için alınacak enfeksiyon kontrol programları ve antibiyotik kontrol programlarının geliştirilmesi için yönlendirici olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Karbapenem direnç, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *E. Coli*

**ABSTRACT**

**Aim:** Just like the rest of the world, the frequency of nosocomial infections is increasing in our country. The aim of this study is to evaluate the change in carbapenem resistance rates of Gram-negative bacteria isolated from health care related infections over the years.

**Materials and Methods:** The study was performed retrospectively between January 2014 and December 2017. Obtained from clinics with hospital surveillance; according to criteria for the diagnosis of nosocomial infections set by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Gram-negative factors were examined in patients. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains were evaluated.

**Results:** Carbapenem resistance of *A. baumannii* strains was 90.7% in 2014 and was 95.9% in 2017. Among the *E. coli* strains, the rate of carbapenem resistance of 4.1% in 2014, was 7.5% in 2017. While the resistance rate among *K. pneumoniae* strains was 32.2% in 2014, this rate increased to 48.9% in 2017. Among the *P. aeruginosa* species, the carbapenem resistance rate was 26.3% in 2014, increased to 38.4% in 2017.

**Conclusion:** In the study, we determined that carbapenem resistance was very high in *Acinetobacter* spp strains while the resistance rate for *Klebsiella* spp strains has increased dramatically over the years. Knowing the data will be a guide for the clinicians in selecting empirical antibiotic agents, especially in critical intensive care unit patients, and will guide the development of infection control programs and antibiotic control programs in order to reduce the rate of resistance.

**Keywords:** Karbapenem resistance, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *E. Coli*

**GİRİŞ**

Yoğun bakım ünitelerinde yatarak tedavi gören kritik hastalarda dirençli Gram negatif bakterilerle gelişen infeksiyonlar, yoğun bakım infeksiyonlarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar hem tedavi maliyetlerinin yükselmesine neden olmakta hem de hastanede kalış süresinin uzaması ve hatta hasta kayıplarına kadar uzanan sonuçlara neden olmaktadır. Dirençli Gram negatif mikroorganizmalarla gelişen nozokomiyal infeksiyonlar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de birçok sağlık kurumunun uğraşmak zorunda olduğu infeksiyonlardır. Bu etkenlerle gelişen infeksiyonlar hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kontrolü zor infeksiyonlara neden olurlar [1]. Tüm dünyada YBÜ'de meydana gelen infeksiyonların %20'si *Acinetobacter* suşları ile meydana gelmektedir [2]. Hasta yatış süresinin uzaması, tedavi maliyetlerinin artması ve hasta mortalitesinin artması gibi pek çok sorunu da beraberinde getirmektedirler. Bu panrezistant organizmaların tedavisi zordur ve yeni ajanlara acilen ihtiyaç vardır. Ama bu ihtiyacın öngörülebilir gelecekte karşılanacağına dair bir kanıt bulunmamaktadır [3]. Bu dirençli infeksiyonların gelişmesinde, yakın zamanda antibiyotiklere özellikle karbapenemlere ve 3. Kuşak sefalosporinlere maruz kalma, santral venöz ve idrar katateri varlığı, alta yatan hastalığın ciddiyeti, yoğun bakımda yatış süresinin uzaması, mekanik ventilatör kullanımı ve hastane

büyüklüğü (>500) etkili olan risk faktörleri olarak belirtilmiştir [4-6]. Bu mikroorganizmalar sıklıkla çevresel yüzeylerde persistan kalan mikroorganizmanın, sağlık çalışanlarının ellerinde geçici kolonizasyon oluşturması yoluyla hastalara iletilir [7]. Hastalığa yakalanmış veya kolonize olmuş hastalardan aerosol haline gelmiş bakteriler tarafından da nozokomiyal yayılım bildirilmiştir [8]. Özellikle *Acinetobacter* suşları sıcak ve nemli tropikal iklimlerde toplum kökenli pnömoni ve bakteriyemi etkeni olarak görülebilirler. Nemlendiriciler, su banyoları çevresel rezervuar kaynaklarıdır [9].

Hastanelerde karbapenem direnç oranlarının bilinmesi, kritik hastalarda hem erken ampirik tedavinin başlanmasını sağlayacak hem de hastanelerin uygun antibiyotik kullanım politikaları geliştirmeleri için yol gösterici olacaktır. Ayrıca sağlık personelinin bulaşma yolları hakkında bilgilendirilmesi sağlamak için farkındalık oluşturacaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmanın yapıldığı hastane 442 yataklı 3. basamak bir hastane olup sadece bulunduğu ilden değil çevre illerden de yoğun kabul alan, böbrek, kalp, karaciğer ve akciğer nakli gibi spesifik cerrahilerin de yapıldığı bir dal hastanesidir. Bu 442 yatağın 105 tanesi yoğun bakım yataklarıdır. 105 yoğun bakım yatağının 6 tanesi 1. basamak, 16 tanesi 2. basamak ve 83 tanesi 3. basamak yoğun bakım

**Tablo 1.** Yıllara Göre Gram negatif Mikroorganizmalarda Karbapenem Dirençli Etken Sayıları ve Direnç Oranları

Yıl/ Etken	<i>Acinetobacter</i> spp (Karbapenemaz/Toplam etken, %)	<i>K. pneumonia</i> (Karbapenemaz/Toplam etken, %)	<i>P. aeruginosa</i> (Karbapenemaz/Toplam etken, %)	<i>E. coli</i> (Karbapenemaz/Toplam etken, %)
2014	39/43 (%90,7)	10/31 (%32,2)	5/19 (%26,3)	5/120 (%4,1)
2015	33/38 (%86,4)	18/55 (%32,7)	11/27 (%40,7)	9/159 (%5,6)
2016	55/59 (%93,2)	23/52 (%44,2)	14/24 (%58,3)	3/77 (%3,9)
2017	47/49 (%95,9)	23/48 (%48,9)	5/13 (%38,4)	7/81 (%7,5)

yatağıdır. Bu çalışmada belirtilen tarihler arasında yatarak tedavi gören aktif sürveyans yapılan servislerden Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre sağlık bakım ilişkili infeksiyon tanısı almış hastalarda üreyen Gram negatif infeksiyon etkenleri irdelendi. *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşları değerlendirilmeye alındı. Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST kriterlerine göre konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix 100 otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) kullanılarak belirlendi.

Sonuçlar SPSS 14.0 programıyla istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Direnç oranlarındaki farklılıklar ki-kare testiyle değerlendirilmiş,  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

*A. baumannii* suşları arasında 2014 yılında %90,7 olan karbapenem direnci, 2017 yılında %95,9 olarak saptanmıştır. *E. coli* suşları arasında 2014 yılındaki %4,1 olan karbapenem direnç oranı 2017 yılında %7,5 olarak saptanmıştır. 2016 yılında karbapenem dirençli *Klebsiella* oranının, 2014-2015 yılları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). 2017 yılında da direnç oranının artarak devam ettiği tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* suşları arasında karbapenem direnç oranı 2014 yılında %32,2 iken 2017 yılında bu oranın %48,9'a çıktığı saptanmıştır. *P. aeruginosa* türleri arasında ise 2014 yılında %26,3 olan karbapenem direnç oranının 2017 yılında %38,4 olarak yükseldiği tespit edilmiştir. 2017 yılında toplam karbapenem dirençli Gram negatif bakteri sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görülmüştür ( $p=0,026$ ). Hastalarda gelişen Gram negatif infeksiyonlarda yıllara göre gelişen karbapenem direnç oranları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

1980'lerde İmipenem hastane infeksiyonlarının tedavisinde umut vaat eden bir ilaç olarak kullanıma girdikten hemen sonra 1990'larda imipenem direncinin ilk raporları bildirilmeye başlanmıştır [10,11]. 2010'lu yıllara gelindiğinde karbapenemlere her yıl artan oranda direnç oranları bildirilmeye devam etmiştir. Günümüzde nozokomiyal

infeksiyon etkenleri arasında Gram negatif infeksiyonların yeri giderek artmaktadır. Özellikle panrezistan veya multirezistan antibiyotik direnci olan *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* yoğun bakımlarda yatmakta olan hastalarda hayati tehdit eden ciddi infeksiyonlara yol açmaktadırlar. Yakın tarihte yayınlanan bir raporda, mevcut durumun kontrolsüz kalması halinde 2050 yılına kadar yılda 10 milyon insanın antimikrobiyal direnç gelişimi nedeniyle öleceğini tahmin etmektedir [12].

Çalışmamızda da 2017 yılında toplam karbapenem dirençli bakteri sayısının bakılan diğer yıllara oranla istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği görülmüştür. Karbapenem dirençli VIP ve bakteriyemide mortalitenin  $>50$  oranında arttığı ve karbapenem direncinin total mortaliteyi 3-4 kat artırdığı bildirilmiştir [13]. Çalışmamızda hastanemizde özellikle *Acinetobacter* suşlarında karbapenem direncinin çok yüksek olduğu ve yıllar içinde de %95,9'lara kadar yükseldiği tespit edilmiştir. Ulusal Hastane Enfeksiyon Sürveyans Ağı (UHESA) 2016 verilerine göre, *A. baumannii*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili pnömonide karbapenem direnci %97, sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunda karbapenem direnci %94 olarak bildirilmiştir. ABD'de, 2009-2010 yılları arasında ventilatörle ilişkili pnömonilerin %6,6'sında (5. sırada), kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının %2,1'inde etken olarak (13. sırada) *Acinetobacter* bildirilmiştir [14]. Ülkemizden yapılan çalışmalarda *Acinetobacter* spp. izolatlarında karbapenem direnci %72 ile %99 arasında değişmektedir [15-20]. Çalışmamızda *Klebsiella* izolatlarında da direnç oranında dikkat çekici artış olduğu saptanmıştır. 2016 yılında karbapenem dirençli *Klebsiella* oranında, 2014-2015 yılları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). 2017 yılında da direnç oranının artarak devam ettiği görülmüştür. 2014 yılında %32 olan karbapenem direnç oranının 2017 yılında %48,9'a yükseldiği saptanmıştır. Temiz ve arkadaşlarının 2012-2014 yılları arasında topladıkları *Klebsiella* izolatları arasında yaptıkları çalışmada imipenem direncini %23,5 olarak bulmuşlar [21]; ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda da sırasıyla %18, %16,6 oranında bildirilmiştir [22,23]. Nazik ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da ESBL (+) *Klebsiella* suşları arasında karbapenem direncinin %30'lar seviyesinde olduğunu bildirmişlerdir [24].

Direnç gelişimine karşı; antibiyotik Stewardship, hızlı teşhis, yeni terapiler gereklidir. Hem enfeksiyon kontrol programlarının, hem de antibiyotik kontrol programlarının birlikte yürütülmesi şarttır. Bu risk faktörlerinin iyileştirilmesi zorludur ancak yürütülmesi kolay değildir. Sıkı çevre temizliği, tekrar kullanılabilir tıbbi ekipmanların etkin sterilizasyonu, uygun el hijyen uygulamaları ve uygun temas önlemlerinin alınması gibi bir dizi enfeksiyon kontrol yöntemine uyumu gerektirir. Özellikle, hasta solunum sekresyonlarının erken kontrolü, hasta kohortlama ve çevresel yayılımı azaltma amaçlı modeller, yüzey dezenfeksiyonu kadar eşit derecede önemli olabilir. İkinci strateji, *A. baumannii*'yi azaltmak için etkili antibiyotik kontrol programlarının uygulanmasıdır [23].

Sonuç olarak tüm merkezlerin kendi yerel etken ve direnç profilini bilmeleri uygun antibiyotik politikalarını oluşturabilmeleri açısından çok önemlidir. Bu sayede hem kritik hastalarda başlanacak etkin ampirik tedaviler için yol gösterici olan güncel bilgileri edinmeleri hem de direnç gelişimini ve yayılımını önleyici tedbirleri almaları mümkün olacaktır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 1;42(5):692-9.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, ve ark. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323-9.
3. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, ve ark. Badbugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009;48(1):1-12.
4. Lin MF, Lan CY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin Cases*, 2014;2(12):787-814.
5. Liu Q, Li W, Du X, ve ark. Risk and Prognostic Factors for Multidrug-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Complex Bacteremia: A Retrospective Study in a Tertiary Hospital of West China. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6).
6. Koca NA, Baran I , Yetkin MA, ve ark. Bakım Ünitelerinde Karbapenem-Dirençli *Acinetobacter baumannii*: Kolonizasyon ve Enfeksiyon için Risk Faktörleri. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2018;7:25.
7. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, ve ark. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev*. 2017 January;30(1):409-447.
8. Whitman TJ, Qasba SS, Timpone JG, ve ark. Occupational transmission of *Acinetobacter baumannii* from a United States serviceman wounded in Iraq to a health care worker. *Clin Infect Dis* 2008;47:439-443.
9. Mc Donald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. *Nosocomial Infections Surveillance System*. *Clin Infect Dis* 1999;29:113.
10. Joly-Guillou ML, Bergogne-Berezin E, Vieu JF. Epidemiology of *Acinetobacter* and resistance to antibiotics at hospitals. A 5-year evaluation. *Presse Med*. 1990 Mar 3;19(8):357-61
11. Park GE, Kang CI, Cha MK, ve ark. Bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species with reduced susceptibility to tigecycline: clinical features and risk factors. *Int J Infect Dis*. 2017 Sep;62:26-31.
12. Xie R, Zhang XD, Zhao Q, ve ark. Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries. *Emerg Microbes Infect*. 2018 Mar 14;7(1):31.
13. Spellberg B, Bonomo RA. Combination Therapy for Extreme Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Ready for Prime Time? *Crit Care Med*. 2015;43(6):1332-1334.
14. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, ve ark. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Jan; 2013 34(1):1-14.
15. Hazırolan G, Kanyılmaz D, Mumcuoğlu İ, ve ark. Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Direnç Durumu: Ankara Numune Eğitimve Araştırma Hastanesi Sürveyans Verisi (2011-2015). *ANKEM Derg* 2016;30(1):24-30.

16. Kuşcu F, Öztürk DB, Tütüncü EE, ve ark. Çoğul Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Tigesiklin Duyarlılık Oranlarının E-Test® Yöntemiyle Araştırılması. *Klimik Dergisi* 2009;22(2):48-51.
17. Çiftçi İH, Aşık G, Karakeçe E, ve ark. *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında blaOXA Genlerinin Dağılımı: Çok Merkezli Bir Çalışma. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):592-602.
18. Gülbudak H, Aslan G, Tezcan S, ve ark. Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olan *Acinetobacter baumannii* İzolatları Arasındaki Klonal İlişkinin Rep-PCR ile Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(2):316-324.
19. Keskin H, Tekeli A, Dolapçı İ, ve ark. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Beta-Laktamaz Kaynaklı Direncin Moleküler Karakterizasyonu. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(3):365-376.
20. Yıldız İ, Bayır H, Küçükbayrak A, ve ark. *Acinetobacter* Infection and Resistance Profile of Intensive Care Units in a City of Northwestern Anatolia. *Acta Med Anatol* 2016;4(3):98-100.
21. Temiz H, Özbek E, Vural DG, ve ark. *Klebsiella* İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2015;45(2):68-74.
22. Karaayak UB, Güngör S, Şerifhan İM, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu betalaktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. *ANKEM Derg* 2012;26:181-6.
23. Chen CH, Lin LC, Chang YJ, ve ark. Infection Control Programs and Antibiotic Control Programs to Limit Transmission of Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections: Evolution of Old Problems and New Challenges for Institutes. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015;12(8):8871-82.
24. Nazik S, Topal B, Şahin AR, ve ark. Evaluation of Antimicrobial Resistance Rates in *Klebsiella* Isolates. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2018;7:8.



To cite this article: Gökmen O, Yeşilirmak N. Van Bölgesindeki pterjium vakalarında etiyolojik faktörlerin değerlendirilmesi (pterjiumda etiyolojik faktörler). Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 427-432. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.517555>

## ■ Orijinal Makale

# Van Bölgesindeki pterjium vakalarında etiyolojik faktörlerin değerlendirilmesi (pterjiumda etiyolojik faktörler)

## *Assesment of etiological factors of pterygium cases in Van Region (etiological factors in pterygium)*

Onur Gökmen <sup>1\*</sup> , Nilüfer Yeşilirmak <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları, Van, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Onur Gökmen E-posta: [onurgkmen@gmail.com](mailto:onurgkmen@gmail.com) ORCID: 0000-0002-6058-4226

Gönderim: 24 Ocak 2019 Kabul: 18 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Van Bölgesinde pterjiumdaki olası risk faktörleri ve koruyucu faktörleri değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Pterjium hastalarının demografik bilgileri, meslekleri, eğitim durumları, sigara kullanımları, tandır ekmeği yapıp yapmadıkları, güneş gözlüğü ve şapka kullanım alışkanlıkları sorgulandı ve pterjium evrelemesi yapıldı. Eğitim durumu, çalışma koşulları, sigara kullanımı, şapka-güneş gözlüğü kullanımı ve tandır ekmeği yapıp yapmadıkları ile pterjium evresi arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan toplam 48 hastadan 30 hasta erkek (%62,5), 18 hasta ise kadındı (%37,5). Hastaların ortalama yaşları 42,8 ±12,9 yıldı. Hastaların 29'u (%60,4) kapalı ortamda 19'u (%39,6) ise açık ortamda çalışıyordu. Eğitim durumuna göre 12 hasta okuma-yazma bilmeyen (%25), 16 hasta ilkokul mezunu (%33,3), 9 hasta ortaokul mezunu (%18,8), 8 hasta lise mezunu (%16,7), 3 hasta (%6,3) ise üniversite ve üzeri eğitim düzeyine sahipti. Diğer olası etiyolojik faktörler değerlendirildiğinde 10 hasta (%20,8) tandır ekmeği yaparken, 16 hasta sigara içiyordu (%33,3), sadece 5 hasta (%10,4) güneş gözlüğü kullanıyordu, 13 hasta (%37,1) ise şapka kullanıyordu. Hastaların pterjium evrelerine göre sigara kullanımı, tandır ekmeği yapımı, şapka kullanımı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmezken dış mekanda çalışma ile hastalık evresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Pterjiumda sigara kullanımı, tandır ekmeği yapımı, güneş gözlüğü ve şapka kullanımı gibi faktörlerin risk faktörü veya koruyucu faktörler olabilir ancak hastalığın prognozu ile ilişkili olmayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Pterjium, etiyoloji, risk faktörleri

## ABSTRACT

**Aim:** To assess possible risk factors and protective factors in pterygium at Van Region.

**Material and Method:** Patients demographic data, occupations, educational status, smoking habits, sunglasses and hat usage habits were questioned, then pterygium grading was done. Correlations between pterygium grade and educational status, smoking, sunglasses and hat usage habits were evaluated.

**Results:** Totally 48 patients, 30 male (62.5%), and 18 female (37.5%) were included in this study. Mean age of the patients was  $42.8 \pm 12.9$  years. 29 (60.4%) of the patients were working indoor and 19 (39.6%) of the patients were working outdoor. According to educational status, 12 patient (25%) didn't know reading and writing, 16 patient was elementary school (33%), 9 patient was middle school graduated (18.8%), 8 patient was high school graduated (16.7%) and 3 patient (6.3%) was collage and above graduated. When evaluating the other possible factors, 10 patients (20.8%) were making tandoor bread, 16 patients (33.3%) were smoking, only 5 (10.4%) patients were using sunglasses and 13 patients (37.1%) were using hat. There was no significant correlation between pterygium grade and smoking habits, tandoor bread making, sunglasses and hat usage habits while significant relation was found between pterygium grade and outdoor working.

**Conclusion:** Smoking habits, tandoor bread making habits, sunglasses and hat usage habits may be possible protective or risk factors for pterygium, but it may not be associated with pterygium grades and prognoses.

**Keywords:** pterygium, etiology, risk factors

## GİRİŞ

Pterjium toplumda sıklıkla görülen, genellikle konjonktivadan başlayarak kanat şeklinde kornea nazaline uzanan bir oküler yüzey hastalığıdır [1]. Hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bilinen en önemli risk faktörü ultraviyole maruziyetidir [1,2]. Pterjium ilerleyici fibrovasküler bir kitle olmakla birlikte aynı zamanda inflamasyonla birlikte tetiklenen neovasküler bir oluşumdur [3]. Pterjium oluşum mekanizmasında apoptozisin baskılanması, genetik yatkınlık, plazma ve lenfosit infiltrasyonu sonucu gelişen inflamasyon diğer suçlanan faktörler olarak sıralanabilir [4-6]. Bu çalışmada Van bölgesinde pterjiumda risk faktörü olabilecek veya koruyucu kabul edilebilecek çalışma ortamı, sigara kullanımı, tandır ekmeği yapımı, eğitim durumu, şapka ve güneş gözlüğü kullanımı gibi faktörlerin pterjium ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

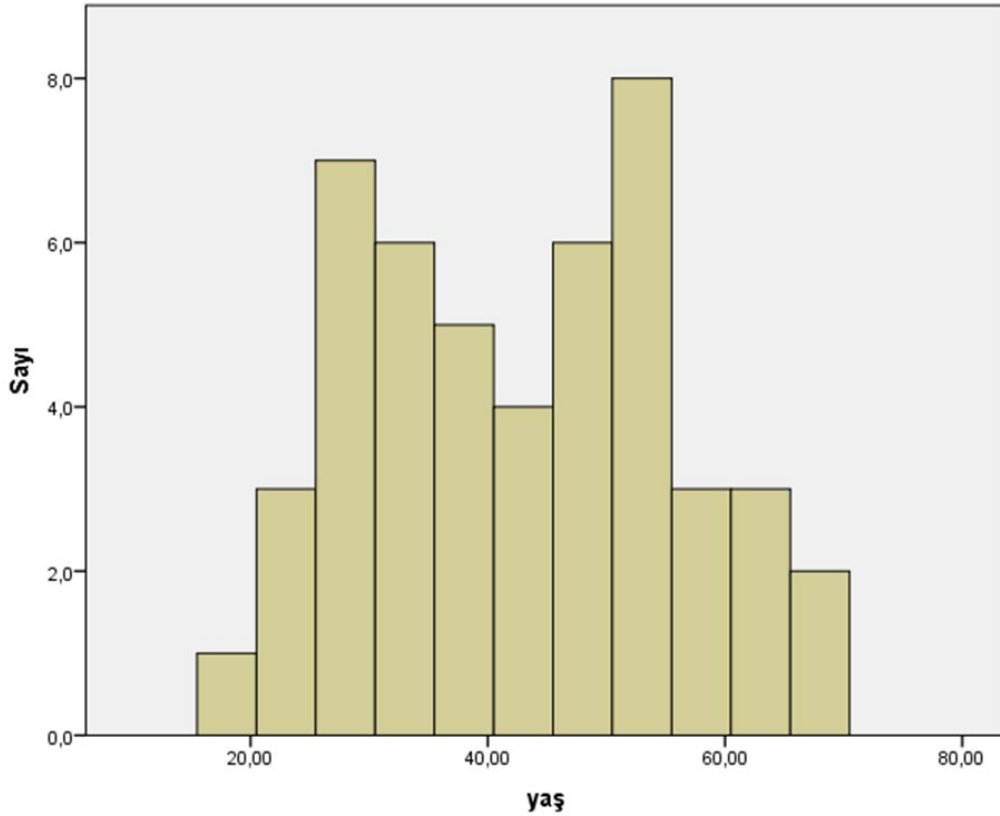
## YÖNTEM

Van bölgesinde pterjium tanısı konulan 18 yaş üzeri erkek ve kadın hastalar çalışmaya alındı. Çalışma öncesi bilimsel araştırmalar etik kurul komisyonundan onay alındı (VEAH karar no:2017/08). Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak ve hastaların onamları alınarak yapıldı. Hastaların demografik bilgileri, meslekleri, eğitim durumları, yaşadıkları yer, sigara kullanımları, tandır ekmeği yapıp yapmadıkları, güneş gözlüğü ve şapka kullanım alışkanlıkları sorgulandı. Sonrasında hastaların tamamına tam oftalmolojik muayene

ile birlikte pterjium evrelemesi yapıldı. Pterjium dışında herhangi bir oküler yüzey hastalığı olanlar, oküler allerjisi ve kuru gözü olanlar, geçirilmiş herhangi bir göz cerrahisi öyküsü olanlar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların tek gözde veya her iki gözde de pterjium olup olmadığı not edildi. Her iki gözde de pterjium olan hastaların sağ gözleri çalışmaya alındı. Korneal limbus sınırına uzanan pterjium varsa evre 1, limbus ile pupil arasında evre 2, pupil sınırını aşan vakalar ise evre 3 olarak gruplandırıldı.

Hastalar mesleklerine göre çalışma saatlerinin çoğunluğunu kapalı ortamlarda veya iç mekanlara geçiriyorlarsa iç mekan, çalışma saatlerinin çoğunluğunu açık hava veya dış mekanlarda geçiriyorlarsa dış mekan olarak 2 gruba ayrıldı. Eğitim durumlarına göre ise okuma yazma bilmeyenler, ilköğretim mezunu, lise mezunu, üniversite mezunu, yüksek lisans- doktora olarak gruplara ayrıldı. Sigara kullanımları günlük paket kullanım miktarı x kullanım yılı olarak hesaplandı. Güneş gözlüğü ve şapka alışkanlıkları ise hastalardan kullanım sıklıklarına göre 1-5 arasında puanlandırılması istenerek değerlendirildi. Tandır ekmeği yapma oranları haftada yapma miktarı x yapılan yıl olarak hesaplandı. Hastalar sonrasında pterjium evrelerine göre gruplandırıldı ve gruplar arasında mesleği, eğitim durumu, sigara kullanımı, şapka kullanımı, güneş gözlüğü kullanımı ve tandır ekmeği yapımı açısından anlamlı bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi.





**Resim 1.** Pterijum hastalarının yaşlara göre dağılımı

İstatistiksel değerlendirmeler "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows" programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada etiyolojik bulgulara göre değişkenlerin gruplandırılması ve birbirleriyle ilişkisi açısından tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Grupların normalite analizleri Shapiro Wilk testi kullanılarak yapıldı. Hastaların pterijum evreleri ile sigara kullanımı, çalışma ortamı, eğitim durumu, tandır ekmeği yapımı, gözlük ve şapka kullanımları arasında Kruskal Wallis testi kullanılarak analizler yapıldı ve sonuçlar için %95'lik güven aralığında;  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca Mann Whitney U testi kullanılarak hastaların iç mekan ve dış mekan çalışma ve meslek durumlarına göre diğer faktörler kıyaslandı.

## SONUÇLAR

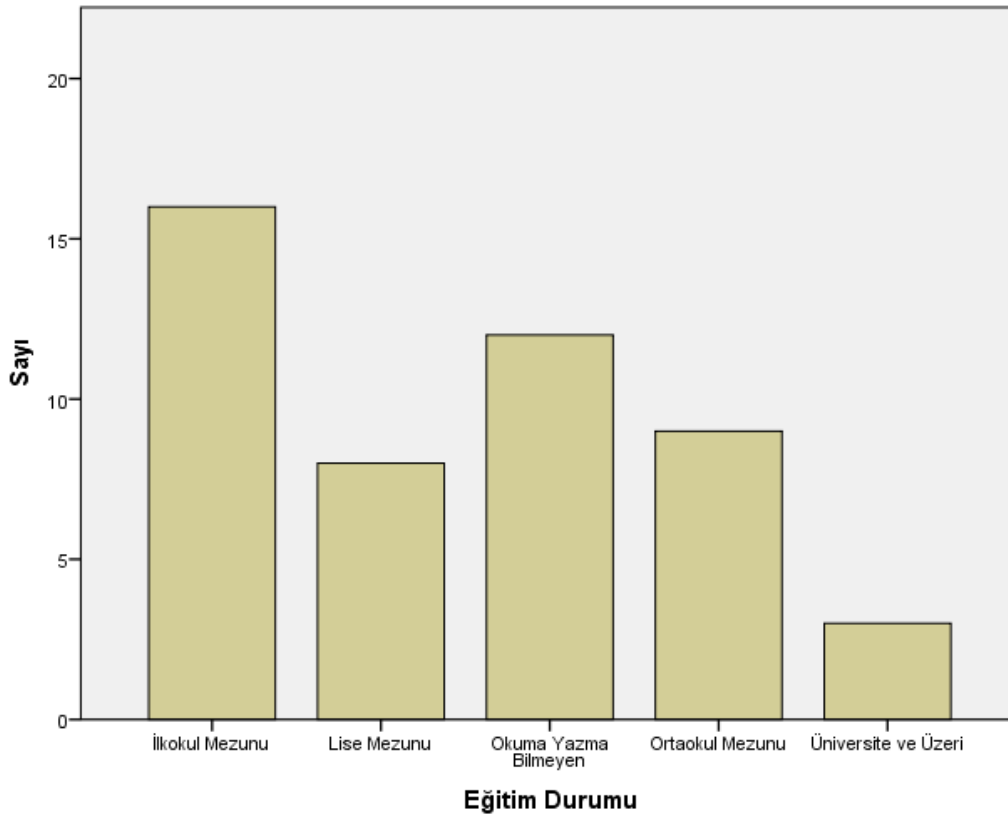
Çalışmaya katılan toplam 48 hastanın 30'u erkek (%62,5), 18'i kadın (%37,5) olup hastaların yaş ortalaması  $42,8 \pm 12,9$  yıl (aralık 18-70) idi (**Resim 1**). Hastalar çalışma ortamlarına göre gruplandırıldığında 29 hastanın çalışma saatlerinin çoğunluğunu kapalı ortamlarda geçirdiği (%60,4), 19 hastanın ise açık ortamlarda geçirdiği (%39,6) tespit edildi. Hastalar eğitim durumlarına göre sınıflandırıldığında ise 12 hasta okuma-yazma bilmeyen (%25), 16 hasta ilkökul mezunu (%33,3), 9 hasta ortaokul mezunu (%18,8), 8 hasta lise mezunu (%16,7), 3 hasta ise üniversite ve üzeri eğitim durumuna sahip olarak (%6,3) olarak bulundu. (**Resim 2**)

Diğer araştırılan faktörler değerlendirildiğinde 10 hasta (%20,8) tandır ekmeği yaparken, 16 hasta sigara kullanıyor (%33,3), 5 hasta (%10,4) güneş gözlüğü kullanıyor ve 13 hasta (%37,1) şapka kullanıyordu.

Hastaların pterijum evrelerine göre sigara kullanımı, eğitim durumu, tandır ekmeği yapımı ve şapka-güneş gözlüğü kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, dış mekanda çalışma ile hastalık evresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (**Tablo 1**). Hastaların iç mekan ve dış mekan çalışma durumlarına göre diğer faktörler kıyaslandığında ise aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (**Tablo 2**).

## TARTIŞMA

Pterijum bulber konjonktivanın genellikle nazalinden başlayan kanat şeklinde fibrotik bir proliferasyonudur. Etiyolojisinde ultraviyole ışık maruziyeti bilinen en önemli risk faktörü olarak gösterilmektedir [7]. Hastalık prevalansı ise yaşanan coğrafyaya, yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir [8,9]. Pterijum prevalansının değişik çalışmalarda %1,2 ile %31 arasında değiştiği gösterilmektedir [10]. Birçok çalışma pterijumun erkeklerde kadınlara oranla daha sık olduğunu göstermektedir [9,11]. Bizim çalışmamızda da literatürdeki prevalansa uygun olarak hastaların 30'u erkek (%62,5), 18'i ise kadındı (%37,5)



**Resim 2.** Hastaların Eğitim Durumuna göre dağılımı

**Tablo 1.** Pterjium evrelerine göre hastaların meslek durumlarının, eğitim düzeylerinin, sigara, güneş gözlüğü, şapka kullanımlarının ve tandır ekmeği yapma durumları ile ilişkisi

Pterjium evresi	Meslek İç-Dış mekan	Eğitim Düzeyi	Sigara Kullanımı	Tandır Ekmek Yapımı	Güneş Gözlüğü Kullanımı	Şapka Kullanımı
Chi-Square	7,166	4,440	2,602	,371	5,103	1,806
df	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,028	,109	,272	,831	,078	,405

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: EVRE

**Tablo 2.** Hastaların iç mekan ve dış mekan çalışma ve meslek durumlarına göre eğitim düzeyleri, sigara kullanımları ve tanır ekmeği yapmaları arasındaki ilişki

Meslek İç-Dış mekan çalışma	Eğitim Düzeyi	Sigara Kullanımı	Tandır Ekmeği Yapımı
Mann-Whitney U	234,500	265,500	232,500
Wilcoxon W	669,500	700,500	422,500
Z	-,893	-,251	-1,277
Asymp. Sig. (2-tailed)	,372	,801	,202

Pterjium sıklığının yaş ile birlikte de artış gösterdiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir [12]. Çalışmamızda hastaların yaş ortalamasının  $42,8 \pm 12,9$  (aralık 18-70) olması ve 27 hastanın (%56,2) 40 yaş üzerinde olması da bunu destekler niteliktedir. Rim ve arkadaşlarının yapmış olduğu 14.920 hastalık çalışmada da ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük eğitim seviyesi, kırsal kesimde yaşama, sigara içme ve güneş maruziyeti pterjium için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir [13].

Eğitim durumu ile pterjium prevalansı arasında ise henüz bir görüş birliği bulunmamakla beraber bazı çalışmalar düşük eğitim seviyesinin prevalansı arttırdığını bazı çalışmalar ise etkilemediğini belirtmektedir [13-15]. Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık %80'inin lise ve altı eğitim düzeyine sahip olduğu gözlenmektedir ve bu sonuç düşük eğitim durumunun pterjium ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Fakat pterjium evresi ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Barbados çalışma grubunun 9 yıllık insidans ve risk verilerine göre dış ortamlarda çalışanlarda pterjium riskinde artış olduğu gösterilmiş ve bu artıştan yine ultraviyole maruziyeti sorumlu tutulmuştur [16]. Bizim çalışmamızda ise çalışma saatlerinin çoğunu kapalı ortamlarda geçiren hastalar çoğunlukta idi (%60,4). Kümülatif olarak ultraviyole maruziyeti hesaplanmasında yaş gibi diğer değişkenlerle

birliktelikler de önem taşımaktadır. Örneğin günde 2 saat ultraviyoleye maruz kalan 40 yaşındaki bir bireyle 5 saat maruz kalan 10 yaşındaki bireyin kümülatif dozu aynı olmayacaktır [17]. Bizim çalışmamızda da hastaların iç mekan ve dış mekan çalışma durumları diğer faktörler ile kıyasladı fakat aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Rong ve arkadaşları yapmış oldukları bir metanalizde sigara içmenin pterjium riskini artırdığını göstermişlerdir [18]. Yine Song ve arkadaşlarının yapmış olduğu 4567 kişilik çalışmada da sigara içmenin pterjium riskini artırdığı gösterilmiştir [19]. Bizim çalışmamızda ise 16 hastanın (%33,3) sigara kullandığı tespit edildi ancak sigara kullanım miktarı ile pterjium evresi arasında bir korelasyon tespit edilmedi. Türkiye’de sigara içen kişi oranının %31,2 olduğu düşünüldüğünde bizim çalışmamızdaki oran ile benzer olduğu görülmektedir [20]. Van bölgesinde yöresel olan ve yaygın olarak yapılan tandır ekmeğinin de yapımı esnasında duman ve sıcak partiküllere maruz kalınması sonucu inflamatuvar sitokinleri tetikleyerek ve oksidatif stresi artırarak pterjium oluşunu tetikleyici bir faktör olabileceği düşünülerek bu çalışmada ele alındı ve nitekim 10 hastanın (%20,8) tandır ekmeği yapmakta olduğu tespit edildi [21,22]. Fakat pterjium evresi ile tandır ekmeği yapımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Koruyucu olarak değerlendirebileceğimiz güneş gözlüğü ve şapka kullanımı gibi faktörlere bakıldığında ise çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunda güneş gözlüğü ve şapka kullanım alışkanlığı olmaması (5 hasta (%10,4) güneş gözlüğü, 13 hasta (%37,1) ise şapka) ultraviyole maruziyetinin artarak pterjium oluşumunda etkili olabileceğini düşünebilir. Fakat pterjium evresi ile güneş gözlüğü ve şapka kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda pterjium evresi ile sigara kullanımı, eğitim durumu, tandır ekmeği yapımı, gözlük ve şapka kullanımları arasında herhangi bir ilişki bulunmaması bu faktörlerin risk faktörü veya koruyucu faktörler olabileceğini ancak hastalığın prognozu ile ilişkili olmadıklarını düşünebilir, yine de geniş çalışma serinde multivaryant analizlerin yapılması gereklidir. Çalışmamızın küçük hasta grubunda yapılmış olması çalışmamızın zayıf noktası olarak görülebilir fakat yine de Van bölgesi için bir fikir sahibi olmamızı sağlayabilir.

Sonuç olarak pterjiumdaki rolü kanıtlanmış bilinen en önemli risk faktörü ultraviyole maruziyetidir, bunun dışında her ne kadar yukarıda saydığımız faktörlerin koruyucu veya risk faktörü olabileceğini düşünsek de kişisel alışkanlıklar ve yöresel etmenlerle bu faktörlerin birbirlerinden bağımsız

olarak değerlendirilemeyeceği aşıkardır ve geniş serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Yazarların herhangi bir finansal ilintisi bulunmamaktadır aynı zamanda yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Todani A, Melki SA. Pterygium: Current Concepts In Pathogenesis And Treatment. International Ophthalmology Clinics. 2009;49(1):21-30.
2. Mohammed I. Treatment of pterygium. Annals of African medicine. 2011;10(3):197-203.
3. Chen J, Maqsood S, Kaye S, Tey A, Ahmad S. Pterygium: are we any closer to the cause?. The British journal of ophthalmology. 2014;98(4):423-4.
4. Gumus E, Yasar I. Pterjium Oluşmasında Mesleğin Etkileri. Turk J Ophthalmol 2013; 43: 245-249.
5. Ozec AV, Erdogan H, Toker MI, Ozer H, Arici MK. Pterjium Etiyopatogenezinde P53 ve Apoptozisin Rolü. CÜ Tıp Fakültesi Dergisi 30 (2-3-4): 58 - 67, 2008
6. Ermis SS, Aktepe F, Inan UU, Ozturk F, Dilek H. Pterjium ve Mast Hücreleri. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2003;12(2):92-5.
7. Nangia V, Jonas JB, Nair D, Saini N, Nangia P, Panda-Jonas S. Prevalence and associated factors for pterygium in rural agrarian central India. The central India eye and medical study. PloS one. 2013;8(12):e82439.
8. Lu P, Chen X, Kang Y, Ke L, Wei X, Zhang W. Pterygium in Tibetans: a population-based study in China. Clinical & experimental ophthalmology. 2007;35(9):828-33.
9. Liu L, Wu J, Geng J, Yuan Z, Huang D. Geographical prevalence and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 2013;3(11):e003787.
10. McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. The British journal of ophthalmology. 2000;84(3):289-92.
11. Tan CS, Lim TH, Koh WP, Liew GC, Hoh ST, Tan CC, ve ark. Epidemiology of pterygium on a tropical island in the Riau Archipelago. Eye. 2006;20(8):908-12.

12. Lu J, Wang Z, Lu P, Chen X, Zhang W, Shi K, ve ark. Pterygium in an aged Mongolian population: a population-based study in China. *Eye*. 2009;23(2):421-7.
13. Rim TH, Nam J, Kim EK, Kim TI. Risk factors associated with pterygium and its subtypes in Korea: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *Cornea*. 2013;32(7):962-70.









To cite this article: Taşkesen A, Yaradılmış YU, Kılıçarslan K, Asiltürk M, Demirkale İ, Altay M. Total kalça protezi uygulanmış hastalarda anestezi tipinin ekstremite uzunluk farkına etkisi var mı?. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 433-438. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.519877>

## ■ Orijinal Makale

# Total kalça protezi uygulanmış hastalarda anestezi tipinin ekstremite uzunluk farkına etkisi var mı?

*Anesthesia type have the effect of extremity length award in patients with total hip arthroplasty?*

Anıl Taşkesen<sup>1</sup> , Yüksel Uğur Yaradılmış<sup>2\*</sup> , Kasım Kılıçarslan<sup>3</sup> , Mehmet Asiltürk<sup>3</sup> ,  
İsmail Demirkale<sup>2</sup> , Murat Altay<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Department of Orthopaedics and Traumatology, Mersin City Hospital, Mersin, Turkey

<sup>2</sup> Department of Orthopaedics and Traumatology, University of Health Sciences, Keçiören Health Practice and Research Center, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Department of Orthopaedics and Traumatology, University of Health Sciences, Atatürk Health Practice and Research Center, Ankara, Turkey

\* Sorumlu Yazar: Yüksel Uğur Yaradılmış E-posta: [ugur\\_yaradilmis@outlook.com](mailto:ugur_yaradilmis@outlook.com) ORCID: 0000-0002-7606-5690

Gönderim: 30 Ocak 2019 Kabul: 18 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Total kalça artroplastisi sonrası ekstremite eşitsizliği, instabilite ve enfeksiyondan sonrası en sık hasta şikayet nedenidir. Kullanılan anestezi yöntemine göre yumuşak doku gevşemesindeki değişkenlik bacak uzunluk eşitsizliği konusunda bizi yanıltabilir. Çalışmamızda total kalça protezi ameliyatında anestezi tipinin bacak uzama miktarına etkisini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 2016-2017 tarihleri arasında iki farklı merkezde ameliyat edilen ve anestezi türleri farklı olan 36 primer koksartrozlu hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar genel anestezi uygulananlar [Grup 1 (n:18)] ve rejyonel anestezi uygulananlar [Grup 2 (n:18)] olarak ayrıldı. Hastalar radyolojik olarak trokanter minör - tuberkulum iskiadikum mesafesi (T.İ.-T.M.) ile uzama miktarı, umblicus - medial malleol ölçümü ile bacak uzunluk eşitsizliği belirlendi. Fonksiyonel değerlendirme için hastalara Harris kalça skoru yapıldı.

**Bulgular:** Ortalama takip süresi 13 ay (12-15 ay) idi. Vakaların hiçbirinde derin enfeksiyon ya da damar-sinir yaralanması görülmedi. T.İ.- T.M. mesafesine göre bakıldığında Grup 1'de  $19,76 \pm 9,83$  mm Grup 2'de  $3,2 \pm 3,96$  mm uzama gözlemlendi ( $p=0.000^*$ ). Hastaların 12. ay umblikus - medial malleol ölçümlerinde Grup 1 de 9 hastada ameliyat edilen bacakta uzama ( $<2$ cm) gözlenirken 9 hastada ekstremiteler eşit gözlemlendi. Grup 2 de 3 hastada kısalık ( $<1$  cm), 5 hastada uzama ( $<1$  cm), 11 hastada ise ekstremiteler eşit gözlemlendi. Grup 1'deki hastaların ortalama Harris Kalça Skorları  $77,17 \pm 4,4$ , Grup 2'deki hastaların ise  $78,64 \pm 5,73$  olarak bulundu ( $p=0,410$ ). Grup ayrımı gözlenmeksizin hastaları 12'sinde (%33) 1-10mm uzama, 4 ünden (%11) 10-20 mm bacak eşitsizliği görüldü. Harris kalça skorları bacak uzunluk farkı olmayan hastalarda  $79,62$ , 1-10 mm hastalarda  $77,41$ , 10-20 mm olan hastalarda  $75,21$  olarak bulundu ( $p=0,140$ ).

**Sonuç:** Total kalça protezinde cerrahide genel anestezi uygulaması rejyonel anestezide göre patolojik tarafta uzamaya neden olmaktadır. Bunun nedeni genel anestezinin daha çok yumuşak doku gevşemesi yapması olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** total kalça protezi, bacak uzunluk eşitsizliği, genel anestezi, rejyonel anestezi

## ABSTRACT

**Aim:** Leg length discrepancy (LLD), instability and periprosthetic infection are most common reasons patient complaint after total hip replacement (THR) surgery. Degree of soft tissue release in operating room may mislead us about LLD. The objective of this study is to report the effect of the anesthesia type on leg lengthening amount.

**Material and Method:** In this study, 36 primary coxarthrosis patients who underwent THR surgery in two different medical centers under different types of anesthesia during 2016-2017 were enrolled retrospectively. Patients are divided into two groups. Group 1 (n:18) who underwent general anesthesia, group 2 (n:18) who underwent regional anesthesia. Distance between greater trochanter-ischial tuberosity (GT-IT) is measured radiologically for leg lengthening, umbilicus-medial malleolus distance is measured clinically for LLD. Harris hip score (HHS) is measured for functional scoring.

**Results:** The average follow-up time was 13 months (12-15 months). No deep infection or neurovascular damage were seen in patients. According to GT-IT distance, leg lengthening was 19.76±9.83 mm in group 1 and 3.2±3.96 in group 2 (p:0.000\*). According to 12 month umbilicus-medial malleolus distance, 9 patients experienced leg lengthening (<2cm) and 9 patients had no LLD in group 1 where 3 patients experienced leg shortening (<1cm), 5 patients experienced leg lengthening (<1cm) and 11 patients had no LLD in group 2. Average HHS was 77.17±4.4 in group 1 where 78.64±5.73 in group 2 (p:0.410). When all patients were considered 12 patients (33%) experienced 1-10 mm lengthening, 4 patients (11%) experienced 10-20 mm lengthening. HHS was 79.62 in patients with no LLD, 77.41 in 1-10 mm LLD, 75.21 in 10-20 mm LLD (p:0.140)

**Conclusion:** In THR surgery, leg lengthening is seen in patients whom underwent general anesthesia more than regional anesthesia patients. We think that this is because soft tissue relaxation is more significant after general anesthesia.

**Keywords:** total hip arthroplasty, leg length discrepancy, general anesthesia, regional anesthesia

## GİRİŞ

Total kalça protezi (TKP) kalça dejeneratif artritinde sıklıkla uygulanan bir cerrahidir. Ekstremitte eşitsizliği ise cerrahi sonrası instabilite ve enfeksiyondan sonra en sık hasta şikayet nedenidir [1]. Literatürde ekstremitte uzunluk farkı TKP sonrası %1-27 olarak bildirilmiştir [2]. TKP sonrası en sık dava nedeni ise bacak uzunluk eşitsizliği olarak gözlenmektedir [3]. Bacak uzunluk eşitliğinden kaçınmak için ameliyat öncesi templating, ameliyat içi radyografik belirteçler veya navigasyon destekli cerrahiler kullanılmaktadır [4-6].

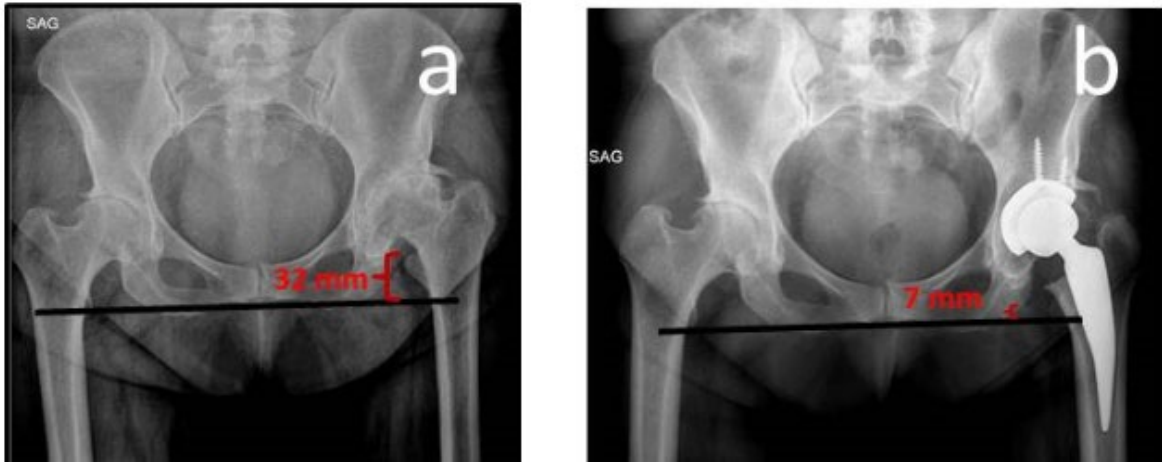
Ameliyatta stabilite değerlendirmesi cerrah için ön plandadır [7]. Ameliyat sırasında deneme komponentler ile redükte edilmiş kalça stabilitesi shuck (itme-çekme) ve dropkick testi ile test edilebilir. Shuck ve drop kick testi ile stabilite değerlendirilirken yumuşak doku gevşekliği önemlidir. Cerrahi sırasında yumuşak doku gerginliğinin en iyi şekilde sağlanması ameliyat sonrası oluşabilecek uzunluk farkını en aza indirecektir.

Yumuşak doku gevşemesi anestezi tipine göre değişmektedir. Genel anestezi sırasında direk kas gevşeticiler (rokuronyum) kullanılmakta ve kas tonusu dahil olmak üzere motor blok oluşmaktadır. Rejyonel anestezi ile yetersiz blok gözlenebilmektedir [8]. Aşırı yumuşak doku gevşekliği itme-çekme testi sırasında bizi yanıltabilir ve uzamaya sebep olabilir.

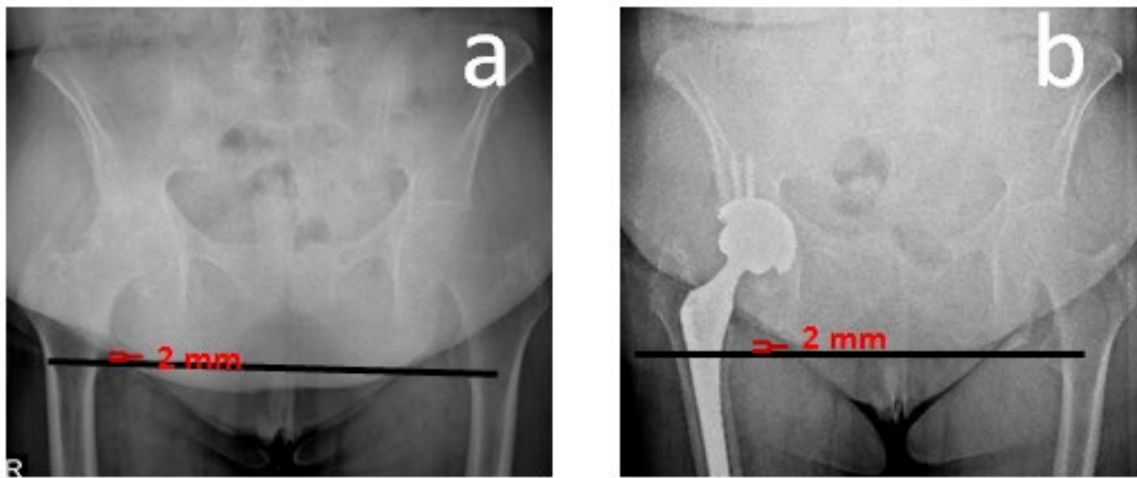
Bu çalışmanın amacı; TKP uygulanmış hastalarda anestezi tipinin bacak uzamasına etkisini araştırmaktır.

## YÖNTEM

Çalışmamızda 2016-2017 tarihleri arasında iki farklı merkezde ameliyat edilen ve anestezi türleri farklı olan primer koksartrozlu 60 hasta retrospektif olarak incelendi. Revizyon cerrahisi uygulananlar (n:2), cerrahi sonrası dislokasyon oluşan (n:2), bilateral cerrahi uygulanan (n:3), bilgilerine ulaşılamayan (n:17) 24 hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastalar, total kalça protezi genel anestezi altında (GAA) uygulanan [Grup 1 (n:18)] ile rejyonel anestezi altında (RAA) uygulanan [Grup 2 (n:18)] olarak ayrıldı. Hastaların yatış



**Resim 1.** GAA sonrası bacak uzama miktarı ölçümü için her iki tüberkulum iskiadikalari birleştiren çizgi ile trokanter minör arasındaki mesafe a; ameliyat öncesi (32mm) b; ameliyat sonrası (7mm), uzama 25mm



**Resim 2.** RAA sonrası bacak uzama miktarı ölçümü için her iki tüberkulum iskiadikalari birleştiren çizgi ile trokanter minör arasındaki mesafe a; ameliyat öncesi (2mm) b; ameliyat sonrası (2mm), uzama yok

dosyaları ve direk grafileri incelendi. Hastaların demografik verileri, komplikasyonları, Harris kalça skorları not edildi. Hastaların 12. Ay umblikus-medial malleol ölçümleri ile klinik uzama hesaplandı. Radyolojik olarak ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası (12. ay) çekilen standart ön arka grafileri değerlendirildi.

### Cerrahi Teknik

Hastalara uygulanacak anestezi anesteziyoloji uzmanı tarafından belirlenmiştir. Genel olarak rejyonel anestezide başarılı olunamayan veya rejyonel anesteziyi kabul etmeyen hastalar genel anestezi ile ameliyat edilmişlerdir. Cerrahi tedavi 2 ayrı cerrah tarafından uygulanmıştır. Grup 1'deki hastalar lateral dekübit pozisyonda posterior yaklaşım ile ameliyat edildi. Grup 2'deki hastalara supin pozisyonda modifiye Hardinge yaklaşımı uygulandı. Her iki cerrah da femur boyun kesisini trokanter minörün 10mm üzerinden standart olarak yapmıştır. Tüm hastalarda çimetosuz press-fit stemler ve asetabuler kaplar kullanılmıştır. Tüm hastalarda

deneme yapıldıktan ve denemeler sırasında itme çekme testi değerlendirildikten sonra orijinal komponentler kullanılmıştır. Denemeler sırasında kalça stabilitesi ve yumuşak doku dengesi itme çekme testi ve eklem hareket genişliği testi ile değerlendirilmiştir. Stabilitesi itme çekme testinde yeterli bulunmayan hastalarda + veya - başlara geçilmiştir.

### Radyografik Ölçüm

Grafler aynı PACS sistemi ile 1,2 m uzaklıktan 15 derece iç rotasyonda çekilerek standardize edilmiştir. İki ortopedist tarafından ölçümler tekrar edilmiştir. Radyolojik olarak ölçüm ameliyat olan taraf uzunlukları, her iki tüberkulum iskiadikalari (T.I) birleştiren çizgi ile trokanter minör (T.M) medial apeksi arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı [9]. Genel anestezi için **Resim 1**, rejyonel anestezi için **Resim 2** de gösterildi.

**Tablo 1.** Hastaların demografik verileri

	Grup 1 (GAA)	Grup 2 (RAA) (n/%)	Toplam (n/%)
	18 (%50)	18 (%50)	36
Yaş	61,2 (42-67)	64,4 (54-72)	62,7
Cinsiyet			
Erkek	9 (%50)	9 (%50)	18 (%50)
Kadın	9 (%50)	9 (%50)	18 (%50)
VKI	30,2 (26-39)	31,7 (24-39)	30,6(24-39)

GAA: Genel anestezi altında, RAA: Rejyonel anestezi altında, VKİ: Vücut kitle indeksi

### Etik Onay

Araştırma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi TUEK tarafından 28/11/2018 tarihinde çalışma onayı alındı. Çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak gerçekleştirilmiş ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

### İstatistik

Verilerin analizi SPSS 22 programı ile yapılmıştır. Analizlerimizde öncelikle nitel değişkenler için frekans dağılımı ile nicel değişkenler için minimum maksimum ve ortalama değerleri verilmiştir. Hastaların bacak uzunluk farkları ve Harris kalça skorları Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.  $p < 0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Ortalama takip süresi 13 ay (12- 15 ay) idi. Hastaların yaş ortalaması 62,7 (42-72) idi. Grupların demografik verileri **Tablo 1** de verilmiştir.

Vakaların hiçbirinde derin enfeksiyon ya da damar-sinir yaralanması görülmedi. T.İ.- T.M. mesafesine göre bakıldığında Grup 1'deki hastaların hepsinde ameliyat sonrası bacak uzunluklarında ameliyat öncesine göre uzama saptandı ( $19,76 \pm 9,83$  mm). T.İ.- T.M. mesafesine göre bakıldığında Grup 2'deki hastalardan 5'inde ameliyat öncesine göre uzunluk farkı gözlenmezken 5'inde kısıklık, 7 tanesinde ise uzama saptandı ( $3,2 \pm 3,96$  mm). T.İ.- T.M. mesafesine göre bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p=0,000^*$ ). Hastaların 12. Ay umblikus – medial malleol ölçümlerinde Grup 1 de 9 hastada ameliyat edilen bacakta uzama (<2cm) gözlenirken 9 hastada ekstremiteler eşit gözlemlendi. Grup 2 de 3 hastada kısıklık (<1 cm), 5 hastada uzama (<1 cm), 11 hastada ise ekstremiteler eşit gözlemlendi. Grup 1'deki hastaların ortalama Harris Kalça Skorları  $77,17 \pm 4,4$ , Grup 2'deki hastaların ise  $78,64 \pm 5,73$  olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Grup ayrımı gözlenmeksizin hastaları 12'sinde (%33) 1-10mm uzama, 4 ünden (%11) 10-20 mm bacak eşitsizliği görüldü. Harris kalça

**Tablo 2.** Hastaların takiplerinde elde edilen verilerin karşılaştırılması

Veri	Grup1 (GAA)	Grup2 (RAA)	p
T.İ.- T.M. mesafesi *	$19,76 \pm 9,83$ mm	$3,2 \pm 3,96$ mm	0.000*
Umblikus - medial malleol			
Uzama	9	5	
Eşit	9	11	
Kısıklık		3	
Harris Kalça Skorları	$77,17 \pm 4,4$	$78,64 \pm 5,73$	0,410
Uzama yok (n:20)	79,62		0,140
1-10 mm (n:12)	77,41		
10-20 mm (n:4)	75,21		

\*T.İ.- T.M: Tüberkulum iskiadikum - Trokanter minör

skorları bacak uzunluk farkı olmayan hastalarda 79,62, 1-10 mm hastalarda 77,41, 10-20 mm olan hastalarda 75,21 olarak bulundu bacak eşitsizliği durumunda Harris kalça skorlarında anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,140$ ) (**Tablo 2**).

### TARTIŞMA

Total kalça protezi (TKP) sonrası %1-27 oranlarında ekstremiter uzunluk farkı görülmektedir [2]. Kalça artroplastisi sonrası uzunluk farkı 3 ile 70 mm arasında değişebilmektedir [10,11]. Uzunluk farkı 20mm'ye kadar ise fonksiyonel olarak tolere edilebilir [12].

Total kalça protezi sonrası bacak uzama değişimini birçok faktör etkilemektedir. Bunlardan biri de ameliyat içi etkenlerdir. Biz çalışmamızda ameliyat içi etkenlerden anestezi tipinin bacak uzamasına etkisini araştırdık.

Çalışmamızın en önemli bulgusu genel anestezinin rejyonel anesteziyeye göre daha fazla uzamaya neden olduğuydu. TKP sonrası genel anestezi grubunda uzama miktarı  $19,76 \pm 9,83$  mm, rejyonel anestezi grubunda  $3,2 \pm 3,96$  mm olarak bulundu. Uzama miktarı genel anestezi grubunda anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ( $p=0,000^*$ ).

Eklem dejenerasyonu eklem kırıkdağı kayıyla ve buna bağlı femur başının yukarı yer değiştirmesiyle karakterize bir durumdur. Koksartroz sıklıkla patolojik tarafta kısıklığa neden olmaktadır. Cerrahi sonrası uzama klinik eşitsizliğe etkisi açısından incelendi. TKP sonrası uzunluk eşitsizliği genel anestezi grubunda %50 oranında gözlenir iken rejyonel anestezi grubunda %39 oranında gözlemlendi. Literatürde bu oran %5-40 arasında değişmektedir [13-15]. Ameliyat sonrası 12. ay kontrollerde bacak uzunluk eşitsizliği açısından gruplar arasında fark gözlenmedi ( $p < 0,05$ ). Genel anestezi daha fazla uzama sebep olurken, patolojik tarafta kısıklık olması nedeniyle klinik olarak bacak uzunluk eşitsizliğine yansımamaktadır. Klinik olarak yansımamasında bir etken de bacak uzunluğuna sadece kalça dinamikleri



değil vertebra, pelvis ve diz dinamiklerinin de bacak uzunluğuna etken olarak etki etmesidir.

O'Brien ve arkadaşları bacak eşitsizliğinin 10 mm altında tutulması önerirken, Benedetti ve arkadaşları bacak eşitsizliğinin 1-20 mm olması durumunda simetrisinin bozulmadığını ve kalça kinematiğinin sağlandığını söylemişlerdir [16,17]. Gurney ve arkadaşları 20 mm üzerindeki artışlarda pulmoner ve kardiyak yüklenmelerden bahsetmiştir [18]. Çalışmamızda grup bağımsız olarak %44 hastada uzunluk farkı gözlenmiş. Uzunluk farkı gözlenen hastaların %75 1-10mm, %25 ise 10-20mm uzunluk farkı gözlendi. Harris kalça skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,140$ ). Harris kalça skorlarında gruplar arasında (GAA-SAA) anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,410$ ).

Rejyonel anestezinin ameliyat sonrası ve ameliyat içinde komplikasyonları azaltmada literatürde gösterilmiştir [8, 19-21]. Rejyonel anestezi ile venöz tromboembolizm miyokard enfarktüsü ve çeşitli komplikasyonlarda azalma gözlenmiştir [19]. Rejyonel anestezi ile kontrollü hipotansiyon ve daha az kan kaybı görülmektedir bahsetmiştir [18]. Genel anestezide ise direk kas gevşeticiler (rokuronyum) kullanılmakta ve etkin kas gevşemesi sağlanmakta iken rejyonel anestezi ile yetersiz blok gözlenebilmektedir bahsetmiştir [8]. Çalışmamızda ameliyat sonrası genel anestezi bir ve rejyonel anestezi grubunda bir hastada distal tromboembolizm gözlendi. Pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü gözlenmedi. Hasta sayısının az olması komplikasyon açısından grupların karşılaştırılmasını kısıtladı.

Hasta sayısının az olması retrospektif olması çalışmanın en önemli kısıtlama noktaları idi. Radyografik ölçümlerin standardize edilmesi ve ölçümlerin en az 1. yılda yapılması yumuşak doku dengesinin sağlanmasını ve ölçümlerin güvenilirliğini sağladı.

Sonuç olarak total kalça protezinde genel anestezi sonrası kalça da daha çok uzama olmaktadır. Bunun nedeni ameliyatta genel anestezinin daha çok yumuşak doku gevşemesi olması olduğunu düşünmekteyiz. Bu uzama patolojik kalçada ameliyat öncesi kısalık olduğu için bacak uzunluk eşitsizliğine daha az yansımakta ve 20 mm'den az olduğu için fonksiyonel sonuçlara yansımamaktadır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Herisson O, Felden A, Hamadouche M, Anrac P, Biau DJ. Validity and Reliability of Intraoperative Radiographs to Assess Leg Length During Total Hip Arthroplasty: Correlation and Reproducibility of Anatomic Distances. *J Arthroplasty*. 2016; 31(12): 2784-2788. (doi: 10.1016/j.arth.2016.05.004).
2. Ranawat CS, Rodriguez JA. Functional leg-length inequality following total hip arthroplasty. *J Arthroplast*. 1997; 12: 359-364. (doi: 10.1016/S0883-5403(97)90190-X).
3. Hofmann AA, Skrzynski MC. Leg length inequality and nerve palsy in total hip arthroplasty: a lawyer awaits! *Orthopaedics*. 2000; 23: 943-4.
4. Goodman SB, Huene DS, Imrie S. Preoperative templating for the equalization of leg lengths in total hip arthroplasty. *Contemp Orthop* 1992; 24: 703.
5. Ranawat CS, Rao RR, Rodriguez JA, ve ark. Correction of limb-length inequality during total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001; 16: 715.
6. Jasty M, Webster W, Harris W. Management of limb length inequality during total hip replacement. *Clin Orthop* 1996; 165.
7. Austin MS, Hozack WJ, Sharkey PF, ve ark. Stability and leg length equality in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003; 18(3 Suppl 1): 88.
8. Oldman M, McCartney CJ, Leung A, ve ark. A survey of orthopedic surgeons attitudes and knowledge regarding regional anesthesia. *Anesth Analog* 2004; 98: 1486-90.
9. Hofmann AA, Bolognesi M, Lahav A, ve ark. Minimizing leg-length inequality in total hip arthroplasty: use of preoperative templating and an intraoperative x-ray. *Am J Orthop Belle Mead NJ* 2008; 37: 18.
10. Parvizi J, Sharkey PF, Bissett GA, ve ark. Surgical treatment of limb-length discrepancy following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A: 2310.
11. Turula KB, Friberg O, Lindholm TS, ve ark. Leg length inequality after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1986: 163.
12. Mahmood SS, Mukka SS, Cernalic ve ark. The Influence of Leg Length Discrepancy after Total Hip Arthroplasty on Function and Quality of Life: A Prospective Cohort Study. *The Journal of Arthroplasty* 2015; 1638-1642. (doi: 10.1016/j.arth.2015.04.012).






13. Edeen J, Sharkey PF, Alexander AH. Clinical significance of leg-length inequality after total hip arthroplasty. *Am J Orthop Belle Mead NJ* 1995; 24: 347.
14. Sobiech M, Jabłonski M, Gorzelak M, ve ark. Postoperative limb lengthening following total hip arthroplasty (THA) through a posterior approach: a challenge for the orthopaedist or physiotherapist? *Ortop Traumatol Rehabil* 2010; 12: 420.
15. Wylde V, Whitehouse SL, Taylor AH, ve ark. Prevalence and functional impact of patient perceived leg length discrepancy after hip replacement. *Int Orthop* 2009; 33: 905
16. O'Brien S, Kernohan G, Fitzpatrick C, ve ark. Perception of imposed leg length inequality in normal subjects. *Hip Int* 2010; 20(4): 505.
17. Benedetti MG, Catani F, Benedetti E, ve ark. To what extent does leg length discrepancy impair motor activity in patients after total hip arthroplasty? *Int Orthop* 2010; 34(8): 1115.
18. Gurney B, Mermier C, Robergs R, ve ark. Effects of limb-length discrepancy on gait economy and lower-extremity muscle activity in older adults. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A(6): 907
19. Rodgers A, Walker N, Schug S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: Results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493
20. Keith I. Anesthesia and blood loss in total hip replacement. *Anesthesia* 197; 32: 444-50.
21. Standl T, Eckert S, Schulteam Esch J. Postoperative complaints after spinal and thiopentone-isoflurane anaesthesia in patients undergoing orthopaedic surgery. Spinal versus general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 222.



■ Original Article

## Posterior circulation stroke and rehabilitation: experiences in a rehabilitation clinic

### *Posterior dolaşım kaynaklı inme ve rehabilitasyonu: bir rehabilitasyon kliniğinin deneyimleri*

Tuba Erdem Sultanoğlu<sup>1\*</sup> , Pınar Bora Karslı<sup>2</sup> , Ebru Karaca Umay<sup>2</sup> , Hasan Sultanoğlu<sup>3</sup> ,  
Fatma Aytül Çakıcı<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Şehitkamil State Hospital, Gaziantep, Turkey

<sup>2</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Ersin Arslan Training and Research Hospital, Gaziantep, Turkey

\* Corresponding author: Tuba Erdem Sultanoğlu E-mail: [drtubaerdem@gmail.com](mailto:drtubaerdem@gmail.com) ORCID: 0000-0003-0021-5952

Received: 31 January 2019 Accepted: 18 May 2019

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of our study was to evaluate the demographic and disease characteristics of our patients with posterior circulation due to low life expectancy which may affect vital functions such as consciousness, circulation, respiration and swallowing and to convey our experience.

**Materials and Methods:** A total of 12 patients hospitalized in the Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation with posterior circulation stroke were included in this study. Demographic characteristics, coma and intensive care duration and time period before the rehabilitation admission, the existence and duration of tracheostomy and mechanical ventilation support, Glasgow coma scale (GCS) was recorded. Neurological and musculoskeletal findings of all patients, swallowing and nutritional status, pressure ulcer existence, neurogenic bladder and bowel symptoms were evaluated. Rehabilitation protocol, rehabilitation clinic stay period, Brunnstrom motor functional status (BMFS) and functional independence measure (FIM) score on admission and discharge was reported.

**Results:** The mean age of the patients was  $53.75 \pm 12.77$  years. Right side of the body in 4 (33%) patients, left side in 1 (8.3%) patients and both sides affected in 7 (58.4%) patients. Mean time until the admission to the rehabilitation clinic was 33.5 (7-78) days and rehabilitation clinic stay length was 39.5 (15-126) days. After the rehabilitation period BMFS, GCS and FIM scores changed significantly ( $p=0.001$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.002$ ). At the rehabilitation discharge, 3 (25%) patients were wheelchair bound, rest of the patients were ambulatory with an assistance or independently. 3 patients continued with gastrostomy tube.

**Conclusion:** Early rehabilitation of severe posterior circulation (PC) stroke patients that has an essential role for the recovery; as well as in all hemiplegies, contributing to improved motor-cognitive status and better functional outcomes.

In our study, the demographic and disease characteristics of patients with stroke who had low life expectancy and posterior circulation with serious medical complications were evaluated. It was concluded that starting early rehabilitation program might be important in terms of motor functions, cognitive functions and functional independence as in all other hemiplegic patients.

**Keywords:** posterior circulation, stroke, rehabilitation

## ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızın amacı bilinç, dolaşım, solunum ve yutma gibi hayati fonksiyonları etkileyebilen ve yaşam beklentisi düşük olan posterior sirkulasyon kaynaklı inmeli hastalarımızın demografik ve hastalık özelliklerinin değerlendirilmesi ve deneyimlerimizin aktarılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda, kliniğimizde yatarak takip edilen, posterior sirkulasyon kaynaklı inmeli 12 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri, koma ve yoğun bakım süresi, kliniğimize kabule kadar geçen süre, trakeostomi ve mekanik ventilasyon desteği varlığı ve süresi, Glaskow koma skalası (GKS) düzeyi gibi hastalık özellikleri kaydedildi.

Hastaların kabulündeki nörolojik ve kas iskelet sistemi ile konuşma, yutma, nütrisyon, bası yarası, mesane ve bağırsak muayene bulguları değerlendirildi. Hastalara uygulanan rehabilitasyon yöntemleri, kliniğimizde kalış süresi ile kliniğimize kabul ve taburculuk sırasındaki Brunnstrom motor fonksiyonel seviye (BMFS) ve fonksiyonel bağımsızlık ölçeği (FBÖ) düzeyi kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 53,75±12,77 yılıdır. Hastaların 4'ünde (%33,3) sağ, 1'inde (%8,3) sol, 7'sinde (%58,4) ise hem sağ hem de sol taraf etkilenmişti. Kliniğimize kabule kadar geçen süre ortalama 33,5 gün olup uygulanan fizik tedavi süresi 39,5 gündü (15-126 gün). Hastalara uygulanan rehabilitasyon programı sonrasında; BMFS, GKS ve FBÖ düzeylerindeki değişim anlamlı olarak bulundu (sırasıyla p=0,001, p=0,005, p=0,002). Hastaların tedavi sonrasında 3'ü (%25) tekerlekli sandalye seviyesinde, diğerleri destekli/desteksiz ambule olarak taburcu edildi. Hastaların 3'ünde beslenmeye gastrotomi yöntemi ile devam edildi.

**Sonuç:** Yaşam beklentisi düşük olabilen ve ciddi medikal komplikasyonlarla seyredabilen posterior sirkulasyonu içeren inmeli hastaların demografik ve hastalık özelliklerinin değerlendirildiği çalışmamızda; erken dönem rehabilitasyon programına başlamanın diğer tüm hemiplejik hastalarda olduğu gibi motor fonksiyonlar, bilişsel fonksiyonlar ve fonksiyonel bağımsızlık yönünden önemli olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** posterior dolaşım, inme, rehabilitasyon

## INTRODUCTION

The blood supply to the brain is provided by the internal carotid artery and vertebrobasillar system. The circle of Willis is an anastomotic network between these arterial systems sits at the base of the brain [1]. Posterior cerebral artery is responsible for blood supply to the thalamus, temporal and occipital lobes, optic radiation and subcortical sections of this regions; while two vertebral arteries join to form the basillar artery at the pontine base that supply blood to the brainstem and cerebellum [2].

Stroke is the most common serious neurological problems all over the world. Mortality rates for stroke are about 8%-38%; as hemispheric stroke represents the 80%-86% of this

rate. Also posterior circulation (PC) stroke carries mortality over 90% [3].

Posterior circulation stroke mostly resulting in bilateral findings, contrary to the hemispheric infarctions which is leading to unilateral clinical findings. Occasionally cerebellar symptoms accompany by the asymmetric bilateral corticospinal findings [4-5]. Symptoms of posterior circulation stroke have a wide spectrum including alterations in consciousness such as coma and somnolence; respiratory and circulatory dysfunction, symptoms of cranial nerve involvement such as facial paralysis, dysarthria, dysphagia, diplopia, nystagmus, ataxia, imbalance, vertigo, hemi-tetraparesis and hemi-tetra hypoesthesia.

In the literature, small number of studies placed about the rehabilitation of PC stroke covering the execution of vital functions such as consciousness, circulation, respiration and swallowing, although many studies investigated the effects of the hemispheric stroke rehabilitation. Because life expectancy is low and there are serious medical complications [6-8]. Previous studies about the PC stroke rehabilitation mostly included patients with unilateral motor and sensory deficits without serious cranial nerve and respiratory dysfunction [3,7-8]. Unlike the literature, this study aimed to investigate the effects of early rehabilitation besides the medical treatment in non-ambulatory PC stroke patients with serious respiratory and swallowing dysfunctions.

## MATERIALS AND METHODS

Total of 12 patients hospitalized in the Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation with posterior circulation stroke between the years 2013-2015 were included in this study. Inclusion criteria of the study are age between 18-80 years, poststroke duration less than 90 days, first ischemic or hemorrhagic stroke survivors; exclusion criteria are known psychiatric and progressive neurological disorders, Alzheimer disease-dementia, severe cognitive dysfunction, mental and prestroke physical dependency in daily living activities, severe polyneuropathy, amputation, metastatic and nonmetastatic tumoral disease in the last 5 years, hypoxic and anoxic brain injury after cardiac arrest, traumatic intracranial hemorrhage and stroke affecting other than the PC.

Subjects were informed about the study procedure and they consented to participate. The study protocol was approved by the local institutional ethical committee (Date: 03/11/2014- No:17/08), and conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration.

Sociodemographic characteristics of all patients were recorded as age, sex, educational level, occupational and economic status, dominant hand, comorbidities, previous operations, cigarette and alcohol usage; also disease characteristics were recorded as lesion type and location in magnetic resonance imaging (MRI), time of admission to hospital after stroke event, Glasgow coma scale (GCS) score on admission, coma and intensive care unit (ICU) stay period, requirements and duration of supplemental oxygen, tracheostomy, mechanical ventilation, nasogastric (NG) feeding and percutaneous gastrostomy. Prestroke physical activity levels of patients on the basis of working hours and prestroke job classified as "sedantary, light, moderate and high intensity".

Neurological examination findings were noted as level of consciousness, cooperation and orientation. Speech problems, difficulty of understanding, reading, writing, nomenclature and repetition were evaluated and reported as slurred speech or not. Star cancellation test was used to detect the presence of neglect. The star cancellation test is a screening tool that was developed to detect the presence of unilateral spatial neglect in patients with stroke [9]. It involves patients searching for stars and marking them with a pen on a sheet of paper. Additionally, ataxia was detected by neurological examination.

Gross motor functional status were classified according to head control, sitting balance with and without support, standing and walking level. Participants were divided in to six groups in terms of activity level as bedridden, wheelchair bound, ambulatory with single or double-support and independently. Besides that, range of motion limitation, sensory deficits, bladder and bowel incontinence, pressure ulcer, malnutrition status and presence of dysphagia by the help of bedside swallowing screen and fiberoptic endoscopic examination were identified.

GCS and Brunnstrom motor functional stage (BMFS) were recorded at admission and discharge. BMFS that is identified 1-6 stage emphasizes the flexor-extensor synergic patterns and isolated joint movements [10]. Stage 1 is defined as active movement cannot be elicited reflexively with facilitatory stimulus or volitionally and stage 6 is defined as coordination and patterns of movement can be near normal [11].

Functional independence measure (FIM) score were reported at admission and discharge. The scale includes self care (feeding, grooming, bathing, toileting), sphincter control (bladder and bowel management), mobility (bed, chair, wheelchair, toilet, shower), locomotion (walking/wheelchair, stairs, community access), communication (comprehension, expression) and psychosocial adjustment (social interaction, problem solving, memory etc.) items. Each item is scored from 1 to 7; possible scores range from 18 to 126, with higher scores indicating more independence [12,13].

## Treatment Protocol

All patients underwent a rehabilitation program for five days per week which was including conventional and neurophysiological therapies. The total treatment time was at least 15 days and according to tolerability of patients it was conducted for 60-120 min per day. Previously patients were trained for sitting on the edge of a bed; if this was

**Table 1.** Sociodemographic Characteristics of The Patients

N=12	Mean ±SD
<b>Age (years)</b>	53.75±12.77
<b>Sex</b>	
Female	4 (33.3)
Male	8 (66.7)
<b>Education</b>	
Illiterate	0
5 years education	6 (50)
8 years education	1 (8.3)
11 years education	3 (25)
>11 years education	2 (16.7)
<b>Occupation</b>	
Housewife	1 (8.3)
Teacher	2 (16.7)
Engineer	1 (8.3)
Self employment	8 (66.7)
<b>Income Status</b>	
Low	6 (50)
Intermediate	4 (33.3)
High	2 (16.7)
<b>Comorbidity</b>	
Hypertension	8 (66.7)
Diabetes Mellitus	3 (25)
Heart Disease	4 (3.3)
Hyperlipidemia	2 (16.7)
Hypothyroidism	1 (8.3)
<b>Surgical History</b>	
No operation history	9 (75)
Bypass surgery	2 (16.7)
Appendectomy	1 (8.3)
<b>Smoking</b>	
Non smoker	8 (66.7)
Current smoker	4 (33.3)
<b>Alcohol consumption</b>	0
<b>Physical Activity Level</b>	
Sedentary	0
Light	0
Moderate	4 (33.3)
High	8 (66.7)

SD: Standard Deviation

achieved, standing on tilt table and/or paralel bar and weight transfer exercises were practiced; limb loading, shifting back and forward exercises were conducted. When these activities were achieved, ambulation practice was started. After that going up and down the stairs and balance training were conducted.

Functional electrical stimulation administered to improve muscle strength, develop active movement and gain joint proprioceptive sensation in the early stages. To reduce the hand edema, intermittent pneumatic compression neuromuscular stimulation and continuous passive motion device were used. In the early period ROM exercises started while motor functionality improved active exercises, coordination, empowerment and skills training were added.

**Table 2.** Characteristics of Patients Related to Stroke

N=12	Mean ±SD
<b>Lesion type</b>	
Ischemic	10 (83.3)
Hemorrhagic	2 (16.7)
<b>Lesion location</b>	
Mesencephalon	2 (16.7)
Pons	7 (58.3)
Medulla Oblongata	8 (66.7)
Cerebellum	5 (41.7)
<b>Poststroke admission time to the hospital (days)</b>	1.12±1.35
<b>Coma duration (days)</b>	16.16±24.96
<b>Admission GCS (3-15)</b>	7.41±4.25
<b>ICU duration (days)</b>	33.22±31.08
<b>Tracheostomy (n%)</b>	3 (25)
<b>Tracheostomy duration (days)</b>	44.33±23.50
<b>Mechanical Ventilation (n%)</b>	7 (58.3)
<b>Duration of mechanical ventilation (days)</b>	23.49±22.00
<b>Supplemental oxygen requirement (n%)</b>	4 (33.3)
<b>Nasogastric feeding (n%)</b>	5 (41.7)
<b>Nasogastric feeding(days)</b>	14.06±9.50
<b>Percutaneous gastrostomy (n%)</b>	5 (41.7)
<b>Percutaneous gastrostomy duration (days)</b>	68.42±45.41

SD: Standard Deviation, GCS: Glasgow coma scale, ICU: Intensive Care Unit

Data analysis was performed with SPSS for IBM 11.5 version. For descriptive statistics, the data were shown as the mean±standard deviation for the continuous variables, and as the number of cases (n) and percentage (%) for nominal variables. For comparison of repetitive measurements with in the groups, Wilcoxon Signed Rank Test was used for nonparametric data with non-normal distribution. A p value less than 0.05 was considered statistically significant. At the end of the study, admission and discharge GCS, BMFS and FIM scores were compared.

## RESULTS

A total of 12 participants mean age was 53.75±12.77 years; 8 (66.7%) of them were male and 4 (33.3%) of them were female. Sociodemographic characteristics of the patients presented in **Table 1**.

One half of patients (n=6, 50%) had 5 years education and low income status. Mostly defined comorbidity was hypertension (n=6, 50%) and high activity level was reported at 8 (66.7%) patients.

Characteristics of patients related to stroke presented in **Table 2**.

The right body side of 4 (33.3%) patients, left side of 1 (8.3%) patients and both right and the left sides of 7 (58.4%) patients affected a result of stroke, on cranial MRI images bilateral brain stem involvement of 6 patients (50%) were observed. Tracheostomy cannula was present in 3 (30%)

**Table 3.** Neurological and Physical Examination Findings

N=12 (%)	
<b>Consciousness</b>	
No disturbance	12 (100)
<b>Cooperation</b>	
No disturbance	3 (41.7)
<b>Orientation</b>	
No disturbance	5 (41.7)
<b>Activity Level</b>	
Bedridden	5 (41.7)
Wheelchair	3 (25)
Standing	1 (8.3)
Double support	3 (25)
Single support	0
Independent ambulation	0
<b>Ataxia</b>	
	8 (66.7)
<b>Gross Motor Functional Status</b>	
Head control	3 (25)
Sitting with support	2 (16.7)
Sitting without support	3 (25)
Standing level	4 (33.3)
Walking level	0
<b>Range of Motion Limitation</b>	
Present	0
<b>Superficial Sensation</b>	
Normal	1 (8.3)
Hypoesthesia	11 (91.7)
<b>Visual Problem</b>	
	3 (25)
<b>Speech Impairment</b>	
	9 (75)
<b>Neglect</b>	
	0
<b>Ataxia</b>	
	0
<b>Dysphagia</b>	
	9 (75)
<b>Bladder incontinence</b>	
	6 (50)
<b>Bowel incontinence</b>	
	6 (50)
<b>Pressure ulcer</b>	
	2 (16.7)
<b>Malnutrition</b>	
	8 (66.7)

patients, NG and percutaneous gastrostomy feeding in 5 (41.7%) patients and oral intake in 2 (16.6%) patients. The average time from admission to rehabilitation clinic patients was 33.5 days.

Distribution of neurological and physical examination findings of patients presented in **Table 3**.

At admission to rehabilitation clinic 5 (41.7%) patients were bedridden and none of the patients (n=0) was ambulatory. Varying levels of speech disturbances in 9 (75%) patients and malnutrition in 8 (66.7%) patients were detected.

The comparison of pretreatment and posttreatment GCS, FIM, BMFS scores were shown in **Table 4**.

Average rehabilitation clinic stay duration of patients was 39.5 days; after rehabilitation program GCS, BMFS and FIM scores changes found significant (p = 0.001, p = 0.005 and p = 0.002).

**Table 4.** Pretreatment and Posttreatment GCS, FIM, BMFS Scores Comparison

	Pretreatment mean $\pm$ SD	Posttreatment mean $\pm$ SD	p value
<b>BMFS (median, IQR)</b>			
Upper extremity	2.75 $\pm$ 1.95	3.83 $\pm$ 2.03	<b>0.001</b>
Lower extremity	2.83 $\pm$ 1.85	4.33 $\pm$ 1.96	<b>0.001</b>
Hand	2.66 $\pm$ 1.96	3.91 $\pm$ 2.06	<b>0.001</b>
<b>GCS</b>	7.41 $\pm$ 4.25	12.83 $\pm$ 2.40	<b>0.005</b>
<b>FIM</b>	51.72 $\pm$ 34.66	68.50 $\pm$ 35.92	<b>0.002</b>

BMFS: Brunstrom motor functional status, GCS: Glasgow coma scale, FIM: functional independence measure

At discharge from rehabilitation clinic, 3 (25%) of the patients at wheelchair level and rest of them had supported or non supported ambulation. Only 3 of the patients continued with percutaneous gastrostomy.

## DISCUSSION

PC stroke that is a rare type represents approximately 23% of all ischemic strokes [14]. Although symptoms vary according to the affected brainstem region, mostly vital signs such as circulatory and respiratory dysfunction and less extremity involvement, but more mortality than cortical hemispheric stroke occur in PC stroke. Therefore, first priority in acute management of the patient with a PC stroke is preservation of vital functions and they are frequently followed in ICU or neurology clinics.

The acceptance of these patients to rehabilitation clinic is often after the first three months that is the time of the majority of neurological recovery occurs [1]. Recent studies about cortical hemispheric stroke have shown that early initiation of rehabilitation improve functional recovery [15,16]. There is no study on the influence of early rehabilitation on PC stroke recovery. Consequently, this study aimed to investigate the effect of early rehabilitation on functional gains of 12 PC stroke patients accepted at first three months.

Similar to the previous studies majority of this study population was male and there were stroke associated risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, heart disease, previous stroke history, smoking; hypertension was found most frequent risk factor [6,17,18].

Although previous studies about PC stroke point out different notifications in terms of location, mostly involved area is pons and ischemic type mostly reported [6,7,17]. Similarly our study mostly involved ischemic type, pons and medulla oblongata were mostly affected brainstem regions. Consistent with these location, 58.3% of patients were requiring mechanical ventilation and 30% had

tracheostomy cannula during acceptance to the rehabilitation clinic. Furthermore, dysphagia, speech and balance disorders incidence rates were high concordant with the literature. Mean pretreatment GCS scores of our patients was  $7.41 \pm 4.25$ .

PC stroke related studies mostly reported motor, sensory and cognitive impairments and also these studies have shown that physiotherapy, speech and occupational therapy three hours daily for average 30 days increased FIM scores significantly. As a result, 62% of patients were discharged independently in daily living activities [6]. In another study, with the help of poststroke rehabilitation program for average 41 days, 93% of patients performed basic daily living activities independently [17]. These studies indicated that certain factors related to the patient and rehabilitation program influencing the functional outcome [6,17]. Ng et al. investigated posterior cerebral artery originated 89 stroke patients retrospectively in their study; young age, male gender, long hospital stay duration and higher FIM scores at admission were found related to better functional results and predictive for patients discharge. Low FIM scores at admission and discharge indicated more medical complications, major neurological deficits and medical comorbidities; ultimately poor functional ability [17].

Related studies mostly involved mobile patients but having balance problems as ataxia [6,17]. However, unlike the literature our study mostly consisted of immobile patients and also 41.7% were completely bedridden. At the discharge, 25% of our patients were at wheelchair level and the others were at supported or unsupported ambulation level. Although, there were major neurological deficits in our study population, posttreatment motor functionality which was assessed with FIM was improved significantly. Mean FIM score reported 65 at admission in researches, while in this study posttreatment FIM score was 68.5 that was improved significantly compared to pretreatment values. Also motor functional level of patients which was assessed with BMFS improved significantly. At admission only two patients had oral feeding in this study group, in consistent with the literature in which dysphagia reported to be 40-50% in PC stroke [16]. In this type of stroke, more severe dysphagia observed with lower healing rates [19]. At the end of this study, only three patients continued gastrostomy feeding, but oral feeding started in nine of the participants with modifications.

## CONCLUSION

Early rehabilitation of severe PC stroke patients that has an essential role for the recovery; as well as in all hemiplegies, contributing to improved motor-cognitive status and better functional outcomes. For this reason, we aimed to evaluate the demographic and disease characteristics of patients with posterior circulation-induced stroke, follow up our experience in our clinic.

The most important limitations of this study were relatively small number of patients and inability to divide and compare the subgroups based on anatomic location of lesion. Also, it is necessary to compare patients who are taken to early and late rehabilitation to prove it at the study level. This was impossible because only early rehabilitation program was applied to our stroke unit in our clinic. To demonstrate the treatment efficacy of these patients followed in rehabilitation clinic, further studies in large population samples are needed.

## DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Osborn AG. Diagnostic cerebral angiography. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 1999.
2. Dalyan Aras M, Çakçı A. İnme rehabilitasyonu. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N ed. Tıbbi Rehabilitasyon. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2004:589-617.
3. Caplan L. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. Stroke 2000;31:2011-2023.
4. Brandstater ME. In: Delisa JA, Gans BM, ed. Rehabilitation Medicine principles and practice. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott; 1998.
5. Çoban O. Serebrovasküler Hastalıklar. In Öge EA, Bahar Zarko S. eds. Nöroloji Nobel Tıp Kitabevi, 2004; p: 20-1-193-9.
6. Robert T, Norine F, BASc, Timothy D, Hillel F. Clinical Characteristics of Patients with Brainstem Strokes Admitted to a Rehabilitation Unit. Arch Phys Med Rehabil 2002;83:1013-16.
7. Chua KS, Kong KH. Functional outcome in brainstem stroke patients after rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 1996;77:194-7.



8. Öztop P, Ayaş Ş, Ustaömer K, Saraçgil Coşar SN, Ümit Yemişci O. Functional Outcomes in Anterior and Posterior Circulation Ischemic Strokes. *Turk J Phys Med Rehab* 2013;59:13-7.
9. Wilson B, Cockburn J, Halligan P. Development of a behavioural test of visuo-spatialneglect. *Arch Phys Med*. 1987;68:98-102.
10. Karataş KD. Stroke, Ed: Beyazova M, Kutsal GY, *Physical Medicine and Rehabilitation, İstanbul*, 2011:2761-2788.
11. Kutlay Ş, Ed: Beyazova M, Kutsal YG, *Special Kinesiotherapy Methods Used in Neurorehabilitation. Physical Medicine and Rehabilitation* 2000:930-949.
12. Küçükdeveci AA, Yavuzer G, Elhan AH, Sonel B, Tennant BA. Adaptation of the Functional Independence Measure for use in Turkey. *Clin Rehabil* 2000;15:311-19.
13. Kidd D, Stewart G, Baldry J, et al. The Functional Independence Measure: A comparative validity and reliability study. *Disabil Rehabil* 1995;17:10-14.
14. Querol-Pascual MR. Clinical approach to brainstem lesions. *Seminars in Ultrasound CT MRI*. 2010;31:220-229.
15. Julie B, Helen D, Amanda T, Janice C, Geoffrey D. A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke (AVERT) Phase II Safety and Feasibility. *Stroke* 2008; 39:390-396.
16. Robert T, Norine F, Norhayati H, Mark S. Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation. *Topics in Stroke Rehabilitation* 2007;14:56-64.
17. Ng YS, Stein J, Salles SS, Black Schaffer RM. Clinical characteristics and rehabilitation outcomes of patients with posterior cerebral artery stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:2138-2143.
18. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke* 1997;28:1507-17.
19. Burkhead LM, Sapienza CM, Rosenbek JC. Strength training exercise in dysphagia rehabilitation: principles, procedures and directions for future research. *Dysphagia* 2007;22:251-265.



■ Orijinal Makale

## Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde doğumsal kalp hastalığı sıklık ve dağılımı: Tek merkez deneyimi

### *Incidence and distribution of congenital heart disease in the neonatal intensive care unit: A single center experience*

Ayşe Şimşek <sup>1\*</sup> , Bora Baysal <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi/ Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi/ Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, İzmir, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Ayşe Şimşek E-posta: [draysesimsek@hotmail.com](mailto:draysesimsek@hotmail.com) ORCID: 0000-0001-6387-4926

Gönderim: 2 Şubat 2019 Kabul: 14 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Doğumsal kalp hastalıkları, yenidoğanlarda görülen en sık doğumsal anomali nedenidir. Bu çalışmada amacımız, hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebekler arasında doğumsal kalp hastalığı tanısı alan hastaların sıklık, dağılım ve tanısız ipuçları açısından geriye dönük değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2014 – Eylül 2018 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan 3350 bebek arasında doğumsal kalp hastalığı tanısı alan 392 bebek geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu bebeklerin değerlendirilme nedenleri, cinsiyetleri ve kardiyovasküler sistem muayenesi, elektrokardiyogram, ekokardiyografik inceleme ile koyulmuş tanılar kaydedildi.

**Bulgular:** Doğumsal kalp hastalığı tanısı alan 392 bebek çalışmaya dahil edildi. Hastaların 201' i erkek (%51,27) , 191' i kız (%48,72) idi. Merkezimizde doğumsal kalp hastalığı sıklığını %11,7 olarak bulduk. En sık görülen asiyanotik kalp hastalıkları sırası ile ventriküler septal defekt %31,3, atriyal septal defekt %30,1, patent duktus arteriozus %21,6 iken, siyanotik kalp hastalıkları fallot tetralojisi %3,8 ve büyük arter transpozisyonu %2,5 idi. Hastaların çocuk kardiyoloji tarafından en sık değerlendirilme nedeni siyanotik kalp hastalıklarında siyanoz iken, asiyanotik kalp hastalıklarında üfürüm ve solunum sıkıntısı idi.

**Sonuç:** Doğumsal kalp hastalıkları, tüm doğumsal anomaliler içerisinde yaklaşık üçte bir gibi büyük bir kısmı oluşturmaktadır, bu nedenle yenidoğan döneminde önemli bir sağlık sorunudur. Bu hastalarda erken kardiyolojik değerlendirme tanı ve erken tedavi için çok önemlidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebekler arasında doğumsal kalp hastalığı sıklığı tüm canlı doğanlara göre daha yüksektir.

**Anahtar kelimeler:** yenidoğan, doğumsal kalp hastalığı, yenidoğan yoğun bakım

**ABSTRACT**

**Aim:** Congenital heart disease is the most common congenital anomaly in newborns. The aim of this study is to evaluate the frequency, distribution and diagnostic clues of the patients diagnosed with congenital heart disease among newborns in the neonatal intensive care unit.

**Materials and Methods:** 392 infants with congenital heart disease were evaluated retrospectively in our neonatal intensive care unit between January 2014 and September 2018. The reasons of evaluation, gender and cardiovascular system examination, electrocardiogram, echocardiographic examination were recorded.

**Results:** 392 infants with congenital heart disease were included in the study. Of the patients, 201 were male (51.3%) and 191 were female (48.7%). The rate of congenital heart disease was found to be 11.7% in our center. The most common acyanotic heart disease was ventricular septal defect 31.3%, atrial septal defect 30.1%, and patent ductus arteriosus 21.6%. In cyanotic heart disease, this was tetralogy of fallot 3.8% and transposition of the great arteries 2.5%. The most common reason for evaluation by pediatric cardiologists was cyanosis in cyanotic heart disease, murmur and respiratory distress in acyanotic heart disease.

**Conclusion:** Congenital heart diseases constitute approximately one third of all congenital anomalies, so it is an important health problem in the neonatal period. In these patients, early cardiological evaluation is very important for diagnosis and early treatment. The incidence of congenital heart disease among infants in the neonatal intensive care unit is higher than in all live births.

**Keywords:** neonatal, congenital heart disease, neonatal intensive care

**GİRİŞ**

Doğumsal kalp hastalıkları kardiyak anatomik ve fonksiyonel defektleri içeren bir grup hastalıktır. Doğumsal kalp hastalığı prevalansı 1930'larda 1000 canlı doğumda 0,6 iken 1995'lerde 9,1'e yükselmiştir. En yüksek doğumsal kalp hastalığı prevalansı Asya'dan rapor edilmiştir (9,3/1000) [1]. Ülkemizde ise yapılan bir çalışmada 1000 canlı doğumda 7,7 olarak saptanmıştır [2].

Doğumsal kalp hastalıkları etyolojisi multifaktöriyeldir ve tekrarlar göstermesi ailevi genetik bir durum olabileceğini işaret eder [3]. Genetik sporadik değişiklikler, nokta mutasyonlar ve duplikasyonlar bilinen bazı etyolojik faktörlerdir [4]. Bunlara ek olarak hemen hemen %5-8'lik hasta grubunda kromozomal anomaliler trizomi 21, 18, 13 görülmektedir [5]. Doğumsal kalp hastalıklarının yaklaşık %30'luk kısmı diğer organ sistem anomalileri ile birlikte dir. Doğumsal kalp hastalığı ve diğer organ sistem anomalileri birlikte genetik bir sendromun parçaları olabilmektedir [4].

Yenidoğan döneminde doğumsal kalp hastalıklarının klinik bulguları anatomik bozukluğa göre değişkenlik gösterir. Solunum zorluğu, siyanoz, şok tablosu gibi ağır belirtiler yanında, tek başına üfürüm ya da disritmi olabilir. Bu çalışmada amacımız; yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan ve saydığımız klinik bulgular ile değerlendirilip

doğumsal kalp hastalığı tanısı koyduğumuz hastaların dağılımı ve sıklığının belirlenmesidir.

**GEREÇ VE YÖNTEM**

Ocak 2014 – Eylül 2018 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan 3350 bebek arasında doğumsal kalp hastalığı tanısı alan 392 bebek geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyetleri, kardiyolojik açıdan değerlendirilme nedenleri, ek anomalilerinin olup olmadığı ve tanıları kaydedildi. Patent foramen ovale (PFO; interatriyal septumda 3mm ve altındaki defekt) tanısı alanlar ve preterm (37 hafta altında) patent duktus arteriosus (PDA) tespit edilenler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma protokolu için lokal etik komite onayı alınarak, Helsinki Deklerasyonu şartlarına uyulmuştur.

Kliniğimizde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebekler önce yenidoğan uzmanı tarafından değerlendirilmiş, kalpte normal olmadığı düşünülen üfürüm, siyanoz, aritmi şüphesi, akciğer hastalığı ile açıklanamayan solunum sıkıntısı, down sendromu şüphesi, dismorfik bulgular, diyabetik anne bebeği olması gibi durumlarda çocuk kardiyoloji konsültasyonu istenmiştir. Çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapılan kardiyovasküler sistem muayenesi, ekokardiyografi ve elektrokardiyografi (ekg) tetkikleri ile doğumsal kalp hastalığı tanısı koyulmuştur.

**Tablo 1.** Doğumsal kalp hastalığı tanısı alan olguların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	Sıklık
Erkek	201	%51,3
Kız	191	%48,7
Toplam	392	%100

**Tablo 2.** Doğumsal kalp hastalıklarının dağılımı

Teşhis	Hasta sayısı (/cinsiyet E/K)	Sıklık
Ventriküler septal defekt	123 (60/ 63)	%31,3
Atrial septal defekt	118 (56 /62)	%30,1
Patent duktus arteriozus	85 (40/45)	%21,6
Büyük arterlerin d –transpozisyonu	10 (7/3)	%2,5
Atriyoventriküler septal defekt	13 (6/7)	%3,3
Fallot tetralojisi	15 (10/5)	%3,8
Hipoplastik sol kalp sendromu	5 (3/2)	%1,2
Total pulmoner venöz dönüş anomalisi	3 (3/0)	%0,7
Aort koarktasyonu	11 (9/2)	%2,8
Aort stenozu	5 (3/2)	%1,2
Triküspit atrezi-pulmoner stenoz	2 (2/0)	%0,5
Diğer	2 (2/0)	%0,5
Total	392	%100

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 18.0 software (SPSS Inc, Chicago IL, USA) kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde şeklinde ifade edildi. Tanımlayıcı parametreler olan sıklık ve yüzde için descriptive istatistik kullanıldı.

### BULGULAR

Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatırılan ve doğumsal kalp hastalığı tanısı koyulan 392 bebek çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 201'i erkek (%51,3), 191'i kız idi (%48,7)

**Tablo 1.** Ünitemize yatırılan bebekler arasında doğumsal kalp hastalığı sıklığını %11,7 olarak saptadık.

Siyanotik olmayan kalp hastalıkları 355 olguda (%90,5), siyanotik kalp hastalıkları 37 olguda (%9,4) gözlemlendi.

En sık siyanotik olmayan kalp hastalıkları sırasıyla ventriküler septal defekt (VSD) (%31,3), atrial septal defekt (ASD) (%30,1), patent duktus arteriozus (PDA) (%21,6) iken siyanotik doğumsal kalp hastalıkları sırasıyla; Fallot tetralojisi (FT) (%3,8), büyük arter transpozisyonu (BAT) (%2,5), hipoplastik sol kalp sendromu (%1,2) idi (**Tablo 2**).

Siyanotik kalp hastalığı tanısı alan hastalarda en sık değerlendirme nedeni siyanoz iken, asiyanotik hastalarda en sık neden açıklanamayan solunum sıkıntısı ve üfürüm olmuştur. Hastalardan 4'ünde eşlik eden ek anomaliler vardı. Down sendromu bulguları 11 hastada (%2,8) izlenmiş ve bu hastalardan 7'de atriyoventriküler septal defekt (AVSD) (%63,6) saptanmıştır.

### TARTIŞMA

Doğumsal kalp hastalıkları en yaygın görülen doğumsal anomali nedeni olup, bu da önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsidansı tüm canlı doğumlarda yaklaşık %0,8-0,9 arasında değişmektedir [6]. Doğumsal kalp hastalığı prevalansında yıllar içerisinde artış rapor edilmiştir. Tanı aracı olarak ekokardiyografinin klinik uygulamaya yaygın olarak girmesi, tarama yöntemleri ve yenidoğan yoğun bakım izlemlerinin artması prevalanstaki bu artışa neden olan faktörlerdendir [1].

Hasta yenidoğan popülasyonunda ise doğumsal kalp hastalığı sıklığı merkezlerin yoğunluğuna göre farklılıklar gösterebilir. Bizim merkezimizde yatan hastalar arasında doğumsal kalp hastalığı sıklığını %11,7 olarak bulduk. H. Güven ve arkadaşları yenidoğan servisinde yatan bebeklerde doğumsal kalp hastalığı sıklığını %4,9 olarak bulmuşlardır [7]. G Bulut ve arkadaşları da yenidoğan yoğun bakım da yatan bebeklerde doğumsal kalp hastalığı sıklığını %1,6 olarak bildirmişlerdir [8]. Merkezler arasında bu oranların farklı çıkmasının nedeni olarak; ilerleyen zaman içerisinde ekokardiyografinin tanı aracı olarak daha çok yer alması, yenidoğan döneminde puls oksimetre taramasının başlaması ile asemptomatik hastaların ve ılımlı lezyonu olan hastaların bile tanı alarak doğumsal kalp hastalığı tanıli bebeklerin sayısının artmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

En sık gördüğümüz asiyanotik doğumsal kalp hastalıkları VSD (%31,3), ASD (%30,1), PDA (%21,6) olmuştur. Hindistan'dan yapılan bir çalışmada VSD %30,45 oranı ile yine en yaygın lezyon olarak bildirilmekte ve bizim sonuçlarımıza yakın olduğu görülmektedir [9]. 2011 yılında yapılan bir metaanalizde de tüm canlı doğumlar arasında VSD prevalansı 2,62/1000 ile birinci sırada, ASD 1,64/1000 ile ikinci sırada, PDA 0,87/1000 ile üçüncü sırada bildirilmiştir [1].

Literatürde en sık görülen siyanotik kalp hastalıklarını; pulmoner stenoz, fallot tetralojisi, büyük arter transpozisyonu oluşturmaktadır [1,10]. Bizim çalışmamızda da en sık gördüğümüz siyanotik kalp hastalıkları FT ve BAT olmuştur. Bununla birlikte doğumsal kalp hastalıklarının prevalansında bölgesel farklılıklarda bildirilmiştir. Örneğin Asya'da sağ ventrikül çıkış yolu anomalilerinin daha sık görüldüğü, sol ventrikül çıkış yolu anomalilerinin ise Avrupa ve Amerika kıtasında daha çok görüldüğü bildirilmiştir [1]. Bizim sonuçlarımıza baktığımızda sol ventrikül çıkış yolu anomalileri olarak aort koarktasyonu, aort stenozu, hipoplastik sol kalp gibi anomalilerin toplamda yaklaşık %5'

lik bir oranla sağ ventrikül çıkış yolu anomalilerinden (%4,3) daha fazla karşımıza çıktığını görmekteyiz.

Genel olarak cinsiyet dağılımına baktığımızda çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çukurova Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan bir çalışmada doğumsal kalp hastalıklı bebeklerin %54,3'ü erkek olarak bildirilmiştir [11]. Çin'den yapılan çalışmada kızların tüm doğumsal kalp hastalıkları içerisinde daha yüksek oranda olduğu ancak kritik doğumsal kalp anomalilerinin erkeklerde daha sık olduğu bildirilmiştir [10]. Boston çocuk hastanesinden bildirilen bir başka çalışmada ise erkeklerde %64' lük bir oranla doğumsal kalp hastalıklarının daha sık görüldüğü, ASD ve PDA'nın kızlarda daha yüksek, FT, BAT gibi anomalilerin erkeklerde daha sık olduğu belirtilmiştir [12]. Bizim merkezimizde de tüm doğumsal anomaliler içerisinde erkeklerin daha yüksek olduğunu ancak VSD, ASD, PDA gibi hastalıkların kızlarda daha fazla olduğunu, BAT, FT, hipoplastik sol kalp gibi ağır kalp anomalilerinin erkeklerde daha fazla olduğunu gördük.

Yenidoğan döneminde hemodinamik değişikliklerin hızlı olması nedeni ile erken tanı ve tedavi açısından şüphe edilen hastalarda erken kardiyolojik değerlendirme çok önemlidir. Bizim merkezimizde yoğun bakım ünitesinde yatan bebekler arasında siyanotik kalp hastalığı tanısı alan bebeklerin en sık değerlendirilme nedeni siyanoz nedeniyledir. Asiyantotik hastalarda ise en çok üfürüm ve takipne nedeni ile kardiyolojik değerlendirme yapılmıştır.

**Sonuç** olarak merkezimizde son 4 yılda doğumsal kalp hastalığı oranımızı %11,6 olarak bulduk. Doğumsal kalp hastalıkları önemli bir sağlık problemidir. Yenidoğan döneminde erken teşhis ve tedavi ile morbidite ve mortaliteyi azaltabiliriz. Bizim merkezimizde de özellikle erken dönemde tanı koyulması gereken siyanotik kalp hastalıkları gibi hastalıklar erken dönemde teşhis edilerek cerrahi açıdan tedavisi planlanmaktadır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

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

#### KAYNAKLAR

1. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, ve ark. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Nov 15; 58(21): 2241-7.
2. Baspınar O, Karaaslan S, Oran B, Baysal T, Elmacı AM, Yorulmaz A. Prevalence and distribution of children with congenital heart diseases in the central Anatolian region, Turkey. *Turkish j of ped*. 2006 Jul-Sep; 48(3): 237-43.
3. Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation*. 2009 Jul 28; 120(4): 295-301.
4. Prasad C, Chudley AE. Genetics and cardiac anomalies: the heart of the matter. *Indian journal of pediatrics*. 2002 Apr; 69(4): 321-32.
5. Nisli K, Oner N, Candan S, Kayserili H, Tansel T, Tireli E, ve ark. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. *Acta cardiologica*. 2008 Oct; 63(5): 585-9.
6. Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual*. 2010; 13(1): 26-34.
7. Güven H, Bakiler RA, Kozan M, Aydınlioğlu H, Helvacı M, Dorak C. Yenidoğan servislerinde konjenital kalp hastalıkları. *Çocuk Sağ. ve Hasta. Der*. 2006; 49 (8-11).
8. Gonca Bulut ŞB, Atlıhan F, Meşe T, Çalkavur Ş, Olukman Ö. Yenidoğan servisinde izlenen doğumsal kalp hastalığı olanların retrospektif değerlendirilmesi. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi*. 2012; 2(3): 141-7.
9. Bhat NK, Dhar M, Kumar R, Patel A, Rawat A, Kalra BP. Prevalence and pattern of congenital heart disease in Uttarakhand, India. *Indian j of ped*. 2013; 80(4): 281-5.
10. Zhao QM, Liu F, Wu L, Ma XJ, Niu C, Huang GY. Prevalence of Congenital Heart Disease at Live Birth in China. *The Journal of pediatrics*. 2018 Sep 27.
11. Selman Zan HY, Erdem S, Özlü F, Satar M, Özbarlas NNN, Küçükosmanoğlu O, Poyrazoğlu H. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde son beş yılda izlenen konjenital kalp hastalarının retrospektif incelenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2015; 58: 7-16.
12. Bibi S, Hussain Gilani SY, Bibi S. Spectrum of Congenital Heart Disease in Full Term Neonates. *Journal of Ayub Med. Col., Abbottabad: JAMC*. 2018 Jan-Mar; 30(1): 67-70.



To cite this article: Ant A, Toprak F, Duran A, Vural B, Kilic C, Tunccan T, Ozlugedik S. The demographic and clinicopathological features of salivary gland tumors in Turkey. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 450-455. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.528284>

■ Original Article

## The demographic and clinicopathological features of salivary gland tumors in Turkey

### *Türkiye’de tükürük bezi tümörlerinin demografik ve klinikopatolojik özellikleri*

Ayca Ant <sup>1\*</sup> , Felat Toprak <sup>1</sup> , Arzubetul Duran <sup>1</sup> , Burcu Vural <sup>1</sup> , Caner Kilic <sup>1</sup> ,  
Tuncay Tunccan <sup>1</sup> , Samet Ozlugedik <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ankara A.Y. Oncology Education and Research Hospital, Yenimahalle, Ankara, Turkey

\* Corresponding author: Ayca Ant E-mail: [draycaant@gmail.com](mailto:draycaant@gmail.com) ORCID: 0000-0002-9469-1468

Received: 18 February 2019 Accepted: 18 May 2019

#### ABSTRACT

**Aim:** Salivary gland tumors (SGTs) are rare neoplasms thus, the local records are valuable to obtain the epidemiological overview. This study aimed to determine the demographic and clinicopathological features of SGTs in our clinic and compare the findings with the studies from Turkey and all over the world.

**Material and methods:** The data of 185 patients who underwent surgery for SGT in The Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery of a tertiary referral center between 2012 and 2017 were studied retrospectively. The demographic and clinicopathological features of the patients were recorded.

**Results:** Among all patients with primary and secondary SGTs, the median age was 53 years, 54.6% of the patients were men. Patients with primary tumor constituted 96.8% of all cases. Malignancy rate was 14. Parotid gland was the most common location (90%). Nearly half of all primary tumors were diagnosed as pleomorphic adenoma (n=84, 46.9%). Mucoepidermoid carcinoma was the most common malign neoplasm of the parotid gland. There were only six patients (3.2%) that had secondary SGT.

**Conclusion:** Pleomorphic adenoma and mucoepidermoid carcinoma were the most common benign and malign pathologies, respectively. The lowest malignancy rate and the highest rate of warthin tumor of the existing literature were the most conspicuous findings of our study. Although the frequency of the secondary SGTs is low, the possibility of metastasis should be considered especially for the patients above 65 years of age.

**Keywords:** adenoma, pleomorphic, carcinoma, mucoepidermoid, neoplasm, parotid, salivary gland

**ÖZ**

**Amaç:** Tükürük bezi tümörleri (TBT'ler) nadir görülen neoplazmlardır, bu nedenle lokal kayıtlar epidemiyolojik bir bakış açısı elde etmek için değerlidir. Bu çalışma, kliniğimizde opere edilen TBT'lerin demografik ve klinikopatolojik özelliklerini belirlemeyi ve bu bulgular ile Türkiye ve tüm dünyadaki çalışmalarını karşılaştırmayı amaçlamıştır.

**Gereç ve yöntemler:** 2012 ve 2017 yılları arasında bir üçüncü basamak sağlık Merkezinin Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği'nde TBT nedeniyle opere edilen 185 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri kaydedildi.

**Bulgular:** Primer ve sekonder TBT'li tüm hastalar arasında median yaş 53, hastaların %54,6'sı erkekti. Primer tümörlü hastalar tüm vakaların %96,8'ini oluşturmaktaydı. Malignite oranı 14 idi. Parotis bezi en sık lokalizasyondur (%90). Tüm primer tümörlerin yaklaşık yarısına pleomorfik adenom tanısı kondu (n = 84, %46,9). Mukoepidermoid karsinom, parotis bezinin en sık görülen malign neoplazmi idi. Sekonder TBT'si olan sadece altı hasta (%3,2) vardı.

**Sonuç:** Pleomorfik adenom ve mukopidermoid karsinom sırasıyla en sık görülen benign ve malign patolojilerdir. Literatürdeki en düşük malignite oranı ve en yüksek warthin tümörü oranı çalışmamızın en çarpıcı bulgularıdır. İkincil TBT'lerin sıklığının düşük olmasına rağmen, özellikle 65 yaşın üzerindeki hastalarda metastaz olasılığı düşünülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** adenom, pleomorfik, karsinom, mukoepidermoid, neoplazi, parotis, tükürük bezi

**INTRODUCTION**

Salivary gland tumors (SGTs) are rare neoplasms of head and neck region, that constitute 2-6.5% of all head and neck neoplasms [1,2]. The incidence of SGTs was reported as 0.05-2/100,000 in the literature [3]. Not only the incidence but also the pathological distribution was reported to change between distinct ethnic groups and geographical locations [1,4-10]. "Malignancy" term is also disparate for SGTs which was defined as "the benign tumor is less benign and the malignant tumor is less malignant than the usual ones" by Ackerman and Del Regato in 1970 [11]. Another complexity for SGTs is the histopathological assessment and classification. Although this situation was diminished with the WHO Classification System of Head and Neck Tumors 2005 [2], SGTs show similar histopathological features in between various benign and malignant types which create difficulty in diagnosis.

As the rarity of these neoplasms, the local records are valuable to obtain the epidemiological overview. This study aimed to determine the demographic and clinicopathological features of SGTs in a tertiary referral center and compare the findings with the studies from Turkey and all over the world.

**MATERIAL AND METHODS****Cases**

The data of 185 patients who underwent surgery for SGT in The Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck

Surgery (ORL-HNS) of a tertiary referral center between 2012 and 2017 were studied retrospectively. The demographic and clinicopathological features of the patients were recorded. Primary and secondary SGTs treated with surgery were included in the study. Primary SGTs were classified histopathologically according to the WHO Classification of Head and Neck Tumors 2005 [2]. The patients with the pathologies as congenital and lymphovascular malformation (hemangioma, lymphangioma, arteriovenous malformation), inflammatory lesions, and the cases with missing data were excluded from the study. None of the patients had a history of prior surgical treatment, radiotherapy (RT) or chemoradiotherapy (CRT) for SGT.

The approval was taken from the local institutional research committee (5417/4). The research was conducted in compliance with the Ethical Principles of the Declaration of Helsinki.

**Statistical Analysis**

In descriptive statistics related to continuous data; mean, standard deviation, median, minimum, maximum values; number and percentage values were given.

SPSS for Windows, Version 15 Chicago, SPSS Inc. program was used in the statistical analysis.

**RESULTS**

Among all patients with primary and secondary SGTs, 101 were men (54.6%) and 84 were women (45.4%). The median

**Table 1.** The demographic and clinicopathological features of patients with primary SGTs

		n (%)
<b>Gender</b>	Male	96 (53.6%)
	Female	83 (46.4%)
<b>Age</b>	0-18	3 (1.7%)
	19-40	34 (19%)
	41-65	127 (70.9%)
	66<	15 (8.4%)
<b>Location</b>	Parotid gland	161 (90%)
	Submandibular gland	11 (6.1%)
	Sublingual gland	-
	Minor salivary gland	7 (3.9%)
<b>Histopathology</b>		
<b>Benign tumors (n=154)</b>	Pleomorphic adenoma	84 (46.9%)
	Warthin tumor	62 (34.6%)
	Basal cell adenoma	6 (3.4%)
	Canalicular adenoma	1 (0.6%)
	Oncocytoma	1 (0.6%)
<b>Malign tumors (n=25)</b>	Mucoepidermoid carcinoma	10 (5.6%)
	Adenoid cystic carcinoma	4 (2.2%)
	Salivary duct carcinoma	2 (1.1%)
	Acinic cell carcinoma	2 (1.1%)
	Myoepithelial carcinoma	2 (1.1%)
	Clear cell carcinoma	1 (0.6%)
	Carcinoma ex pleomorphic adenoma	1 (0.6%)
Carcinosarcoma	1 (0.6%)	
<b>Haematolymphoid tumors</b>	MALT lymphoma	2 (1.1%)
<b>TOTAL</b>		179 (100%)

age of the patients was 53 years, with a range of 2 to 89 years. Out of 185 patients, 179 patients had primary, six patients had secondary tumor (respectively 96.8%, 3.2%); 154 patients had benign, 31 patients had malign tumor (respectively 83.2%, 16.8%).

### Primary SGTs

The demographic and clinicopathological features of patients with primary SGTs are shown in **Table 1**. Among 179 patients with primary SGTs, male: female ratio was 1.16 (96/83), the percentage of the age groups 0-18, 19-40, 41-65 and above 65 years were 1.7%, 19%, 70.9%, and 8.4% respectively. Parotid gland was the most common location with 161 cases (90%). While 123 benign neoplasms (68.7%) originated from the superficial lobe of the parotid, 16 benign neoplasms (8.9%) originated from the deep lobe. When malign neoplasms were evaluated; 20 malign neoplasms (11.2%) originated from the superficial lobe of the parotid and two malign neoplasms (1.2%) from the deep lobe of parotid. The incidences of tumors in other salivary glands were as follows: 11 in the submandibular gland (6.1%) and seven in the minor salivary glands (3.9%). No sublingual SGT was detected.

According to the assessment of the histopathology of the primary SGTs; benign tumors constituted 86% of all primary tumors. Nearly half of all primary tumors were diagnosed as PA (n=84, 46.9%). Warthin (WT) tumor was the second most common histopathology (n=62, 34.6%) in all tumors. The malignancy rate of all primary SGTs was 14% (25/179). Mucoepidermoid carcinoma was the most common malign SGT (n=10, 5.6%). Adenoid cystic carcinoma was the second most common malign pathology (n=4, 2.2%).

When considering the histopathological distribution of primary SGTs according to the location; parotid gland was the most common location for almost all histopathological types. As the most common pathology, PA commonly originated from the superficial lobe of the parotid (n=63, 40.9% of all benign neoplasms). In one case with PA, benign metastasis was detected in a lymph node. When only benign neoplasms were taken into consideration, the incidences of other locations were; six from the deep lobe of the parotid (3.9%), 11 from submandibular (7.1%), four from minor SGs of the hard palate (2.6%). The only location of WT and all other remaining benign pathologies was parotid. While 55 WT (35.7%), four basal cell adenoma (2.6%), one canalicular adenoma (0.6%) originated from the superficial lobe of the parotid; seven WT (4.5%), two basal cell adenoma (1.3%), one oncocytoma (0.6%) originated from the deep lobe of the parotid. All submandibular gland pathologies (7.1%) were benign and diagnosed as pleomorphic adenoma.

MEC was the most common malign neoplasm of the parotid gland and had a 36% incidence when only malign pathologies were taken into consideration. Among ten cases of MEC, six cases were low-grade and four were high-grade.

In our series, there were three patients (12%) that had malign minor SGTs: one MEC and one adenoid cystic carcinoma that were both located in the hard palate and one acinic cell carcinoma of the nasal mucosa. All other malign SGTs (88%) were located in the parotid gland (**Table 2**).

The histopathological distribution of primary SGTs according to the age groups is shown in **Table 3**. The most common age group of both benign and malign cases were between 41-65 years of age (71.4%, 64% respectively).



**Table 2.** The histopathological distribution of primary SGTs according to the location

	Parotid	Submandibular	Minor glands
<b>BENIGN TUMORS</b>			
Pleomorphic adenoma	69 (44.8%)	11 (7.1%)	4 (2.6%)
Warthin tm	62 (40.2%)	-	-
Basal cell adenoma	6 (3.9%)	-	-
Canalicular adenoma	1 (0.6%)	-	-
Oncocytoma	1 (0.6%)	-	-
n (% of benign tumors)	139 (77.7%)	11 (7.1%)	4 (2.6%)
<b>MALIGN TUMORS</b>			
Mucoepidermoid Ca	9 (36%)	-	1 (4%)
Adenoid Cystic Ca	3 (12%)	-	1 (4%)
Ductus cell Ca	2 (8%)	-	-
Acinic cell Ca	1 (4%)	-	1 (4%)
Myoepithelial Ca	2 (8%)	-	-
Clear cell Ca	1 (4%)	-	-
Ca Ex Pleomorphic Adenoma	1 (4%)	-	-
Carcinosarcoma	1 (4%)	-	-
Maltoma	2 (8%)	-	-
n (% of malign tumors)	22 (88%)	-	3 (12%)
<b>TOTAL (n=179/ 100%)</b>	161 (89.9%)	11 (6.1%)	7 (3.9%)

### Secondary SGTs

There were only six patients (3.2%) that had secondary SGT. Parotid was the only salivary gland in which malign metastasis was detected. SCC of skin was the most common secondary neoplasm of the parotid gland (n:3, 50%), the other diagnoses were the metastasis of 1 malignant melanoma, 1 rhabdomyosarcoma, 1 nasopharynx carcinoma. The most common age group was above 65 years of age (83%).

### DISCUSSION

Histopathologically distinct tumors arise from salivary glands infrequently. Not only the low frequency but also the difficult histopathological assessment, diverse biological behavior, and unknown etiology complicate the approach to the SGTs [8, 12]. Epidemiological studies from all over the world reflect this diversity (**Tables 4 and 5**).

This study reviewed the demographic and clinicopathological data of 185 patients with both primary and secondary SGTs diagnosed at a tertiary referral center. In the present study, the majority of the demographic features of the cases were similar to the previous studies.

Among 185 patients, the primary SGTs constituted the major part of the cases (n=179, 96.8%). The male: female ratio of the primary SGTs was 1.16 (96/83) in the present series. In the literature, except the study from Latin America-Mexico [6] which revealed the ratio as 0.57, there is no evident predominance in the gender distribution and the ratio ranges between 0.81-1.23 [1,5,7-10].

The most common age groups of both benign and malign pathologies were 41-65 age group (71.4%, 64% respectively), compatible with the literature [1, 4-8].

The most common histopathology was PA, accounting for 46.9% of all tumors and 55.5% of benign tumors. PA is a benign neoplasm of epithelial and myoepithelial cells, arranged in various morphological patterns [8]. PA is inalterably the most common pathology of SGTs in the literature, its frequency ranges between 40.9% and 65.6%. WT was the second most common benign histopathology

**Table 3.** The histopathological distribution of primary SGTs according to the age groups

	0-18	19-40	41-65	65<
<b>BENIGN TUMORS</b>				
Pleomorphic adenoma	2 (1.3%)	30 (19.5%)	46 (29.9%)	6 (3.9%)
Warthin tm	-	-	58 (37.7%)	4 (2.6%)
Basal cell adenoma	-	1 (0.6%)	5 (3.2%)	-
Canalicular adenoma	-	-	1 (0.6%)	-
Oncocytoma	-	-	-	1 (0.6%)
n (% of benign tumors)	2 (1.3%)	31 (20.1%)	110 (71.4%)	11 (7.2%)
<b>MALIGN TUMORS</b>				
Mucoepidermoid Ca	-	1 (4%)	8 (32%)	1 (4%)
Adenoid Cystic Ca	-	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)
Ductus cell Ca	-	-	2 (8%)	-
Acinic cell Ca	1 (4%)	-	1 (4%)	-
Myoepithelial Ca	-	-	1 (4%)	1 (4%)
Clear cell Ca	-	-	1 (4%)	-
Ca Ex Pleomorphic Adenoma	-	-	-	1 (4%)
Maltoma	-	1 (4%)	1 (4%)	-
Carcinosarcoma	-	-	1 (4%)	-
n (% of malign tumors)	1 (4%)	3 (12%)	16 (64%)	4 (16%)
<b>TOTAL</b>	161 (89.9%)	11 (6.1%)	7 (3.9%)	179 (100%)

**Table 4.** Summary of the epidemiological studies of primary SGTs from different countries in last 10 years

Study	n	Malignancy rate (%)	M/F ratio	PA (%)	WT (%)	MEC (%)	ACC (%)
Tian et al. 2010 (China) (4)	6982	32.1	1.06	47	13.8	9.6	9.8
Luksic et al. 2012 (Croatia) (1)	779	35.8	1.01	47.2	11.2	8.6	12.1
Fonseca et al. 2012 (Brazil) (5)	493	25.2	0.81	63.7	7.3	7.9	4.5
Meija-Velazquez et al. 2012 (Mexico) (6)	360	23.1	0.57	65.6	5.6	4.7	5.0
Lawal et al. 2013 (Nigeria) (7)	413	53.5	1.02	40.9	0	14.8	22.5
Vasconcelos et al. 2017 (Brazil) (8)	109	44.3	0.94	44.3	14.6	4.6	12.8
Ant et al. 2019 (Turkey)- Current study	179	14	1.16	46.9	34.6	5.6	2.2

**Table 5.** Summary of the epidemiological studies of primary SGTs from Turkey

Study	n	Malignancy rate (%)	M/F ratio	PA (%)	WT (%)	MEC (%)	ACC (%)
Kara et al. 2010 (9)	125	24	0.86	64	4.8	2.4	8.8
Kizil et al. 2013 (10)	510	31.0	1.23	45.3	17.8	5.7	17.6
Ant et al. 2019 - Current study	179	14	1.16	46.9	34.6	5.6	2.2

(n=62, 34.6%), consistent with the literature. The frequency of WT of this study was the highest (34.6%) of the literature which ranges between 0 and 17.8% (**Tables 4 and 5**). The frequency of WT in the studies from Africa was seen to be lowest as 0% in the study by Lawal et al. [7], compared with the studies from Europe and Asia [1, 4, 7, 9, 10]. The only location of WT was the parotid gland. Despite the general knowledge that; WT – papillary cyst adenolymphomatosum originates from superficial lobe which harbors lymph nodes, 7 WT (4.5%) originated from deep lobe of the parotid. In the study by Colella et al. [13] the frequency of deep lobe originated WT was also reported as 4%.

The malignancy rate of the primary SGTs was 14% (25/179). This rate was the lowest malignancy rate in the literature which ranged from 23.1% to 53.5% (**Tables 4 and 5**). Not only the geographical and racial variations, but also the structure of the clinics that the studies were performed affect this rate. Dental and oral surgery clinics in the world mainly deal with minor SGTs which have higher malignancy rates [10] however, these clinics are not common in Turkey. Additionally, the second referral centers in Turkey mainly deal with benign pathologies and refer the cases with malign pathologies to the tertiary referral centers. The center where the study was performed is mainly an oncological hospital, and the Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery Department had the maximum number of surgery of SGTs per year when compared with the literature from Turkey. Thus we claimed that this study which had the 5 years section of the cases represent the demographic and clinicopathological features of salivary gland tumors in Turkey.

MEC was the most common malign SGT, representing 5.6% of all tumors and 40% of malign tumors. ACC was the second most common malign pathology (n=4, 2.2%). Despite the other studies from Turkey, ACC was the most common malign SGT, followed by MEC (**Table 5**). The predominance

of ACC was described in the majority of the studies except the study conducted in Brazil (**Table 4**). The finding suggesting the geographic and racial variations in the frequency of malignant SGTs should be confirmed with the various epidemiological studies.

The most common location was the parotid gland with 161 cases (90%) as the majority of the studies on SGTs in the literature, including those from Turkey. However, the frequency of the parotid location in this study (90%) was higher than the literature which was reported between 60 and 80% [1, 4-10]. This finding was consistent with the lowest malignancy rate of the study (14%) compared with the literature.

The frequency of deep lobe location of benign neoplasms was 10.4% (16/154) while the frequency was 8% (2/25) for malign neoplasms. The location in the superficial or deep lobe of the parotid gland does not seem to affect the possibility of malignancy. However the operative risks as facial paralysis, bleeding, hematoma etc. must be predicted to be increased with the deep lobe location of the tumor and the patient should be informed about these risks. The frequency of deep lobe location of benign neoplasms was reported as 14.7% in the study by Kizil et al. [10] and 21% in the study by Musani et al. [14].

The only pathology of the submandibular gland was pleomorphic adenoma (7.1%). The only benign pathology of the minor salivary glands was also pleomorphic adenoma. The pleomorphic adenoma constituted 100% and 57% of submandibular and minor salivary gland tumors, respectively. In the literature, this rate was reported between 40% and 60% [7, 8]. Although the rate of minor salivary gland was compatible with the literature, the rate of submandibular gland was higher.

The malignancy rate of the minor salivary glands was 42.8% (3/7) and, the rate was 50% for oral cavity. In the study by

Kızıl et al., the malignancy rate was reported as 52%. Hard palate was the most common location of all minor SGTs, as stated in the same study [10].

In this study, no sublingual pathology was detected as reported in the studies by Fonseca et al. and Vasconcelos et al. [5, 8]. In the other studies, the rate of sublingual location was so low as less than 1% [1, 4, 6, 7].

Secondary SGTs constituted 3.2% of the cases. Malign metastasis of a secondary tumor to the salivary glands was detected only in the parotid gland. When the cases were examined, it was seen that apparent mass was detected with US, CT or MRI in all patients preoperatively. This situation leads to questioning the effectiveness of prophylactic parotidectomy with the presence of advanced radiological techniques. The most common group constitutes the patients above 65 years of age with neglected SCC of the skin. Therefore, the patients above 65 years of age should be evaluated in terms of secondary tumors of the parotid.

In conclusion, SGTs were more located in the major salivary glands than minor salivary glands. PA and MEC were the most common benign and malign pathologies, respectively. The most conspicuous findings of our study were the lowest malignancy rate and the highest rate of WT of the existing literature. Although the frequency of the secondary SGTs is low, the possibility of metastasis should be considered especially for the patients above 65 years of age.

#### DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

#### REFERENCES

1. Lukšić I, Virag M, Manojlović S, Macan D. Salivary gland tumours: 25 years of experience from a single institution in Croatia. *J of Cranio-Maxillofacial Surg.* 2012; 40: 75-81.
2. Tumors of the salivary glands. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds) *World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of head & neck tumors.* IARC Press, Lyon; 2005: 208–28.
3. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licit ra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010; 74: 134-8. (doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.004)
4. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2010; 39: 235-42.
5. Fonseca FP, de Vasconcelos Carvalho M, de Almeida OP et al. Clinicopathologic analysis of 493 cases of salivary gland tumors in a Southern Brazilian population. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* 2012; 114: 230-9.
6. Velázquez CP, Padilla MA, Apo EG, Rivera DQ, Cepeda LA. Tumors of the salivary gland in Mexicans. A retrospective study of 360 cases. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal.* Ed. inglesa. 2012; 17: 12.
7. Lawal AO, Adisa AO, Kolude B, Adeyemi BF, Olajide MA. A review of 413 salivary gland tumours in the head and neck region. *Journal of clinical and experimental dentistry.* 2013; 5: 218.
8. Vasconcelos AC, Nör F, Meurer L et al. Clinicopathological analysis of salivary gland tumors over a 15-year period. *Brazilian oral research.* 2016; 30(1).
9. Kara MI, Göze F, Ezirganli S, Polat S, et al. Neoplasms of the salivary glands in a Turkish adult population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15: e880-5.
10. Kızıl Y, Aydil U, Ekinci Ö et al. Salivary gland tumors in Turkey: demographic features and histopathological distribution of 510 patients. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Sur.* 2013; 65: 112-20.
11. Ackerman LV, Del Regato JA: *Cancer - diagnosis, treatment and prognosis.* St. Louis: C.V. Mosby Co; 1970.
12. Mariano FV, da Silva SD, Chulan TC, de Almeida OP, Kowalski LP. Clinicopathological factors are predictors of distant metastasis from major salivary gland carcinomas. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2011; 40: 504-9.
13. Colella G, Biondi P, Itró A, Compilato D, Campisi G. Warthin's tumor distribution within the parotid gland. A feasible etiologic source from lymph nodal tissue. *Minerva Stomatol.* 2010; 59: 245-52.
14. Musani MA, Sohail Z, Zafar A, Malik S. Morphological pattern of parotid gland tumours. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18: 274-7.






To cite this article: Özkan Pehlivanoglu EF, Bilgin Sarı H, Balcioğlu H, Ünlüoğlu İ. Aile hekimliği polikliniğine başvuran kadın hastaların Human Papilloma Virüs aşılması ve serviks kanseri hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 456-460. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.529515>

## ■ Orijinal Makale

# Aile hekimliği polikliniğine başvuran kadın hastaların Human Papilloma Virüs aşılması ve serviks kanseri hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi

*The evaluation of knowledge, attitude, and behavior of Human Papilloma Virus extraction and cervical cancer of women patients who applied to family medicine policlinic*

Elif Fatma Özkan Pehlivanoglu <sup>1\*</sup> , Hatice Bilgin Sarı <sup>2</sup> , Hüseyin Balcioğlu <sup>2</sup> , İlhami Ünlüoğlu <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Bolu İl Sağlık Müdürlüğü, Bolu, Türkiye

<sup>2</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Aile Hekimliği AD, Eskişehir, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Elif Fatma Özkan Pehlivanoglu E-posta: [eliffatmaozkan@hotmail.com](mailto:eliffatmaozkan@hotmail.com) ORCID: 0000-0002-7529-2576

Gönderim: 20 Şubat 2019 Kabul: 18 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Human Papilloma Virüs, servikal skuamöz intraepitelyal lezyonların yanı sıra rahim ağzı kanserinin ana nedenidir. Aşılama ve diğer koruyucu davranışlarda bulunma olasılığını artıracak faktörleri daha derinlemesine anlamak önemlidir. Çalışmamızla birlikte amacımız Eskişehir ilinde aile hekimliği polikliniğimize başvuran kadın hastaların Human Papilloma Virüs aşısı ve rahim ağzı kanseri hakkında bilgi, tutum ve davranışlarını incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız, polikliniğimize başvuran 295 kadın sağlık çalışanı ve hasta katılımcıda yapılmıştır. Katılımcılardan tarafımızca oluşturulan anket formunu doldurmaları istenmiştir. Katılımcıların serviks kanseri ve aşı hakkındaki farkındalıkları sorularla tespit edilmiştir.

**Bulgular:** Eğitim durumu ile rahim ağzı kanseri taraması arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Jinekolojik muayene olanların Pap Smear testi yaptırma oranları, jinekolojik muayene yaptırmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Rahim ağzı kanser tarama testi ile ilgili daha önceden bilgi sahibi olan kadın hastaların, Pap Smear testi ile ilgili bilgilendirme almayanlara göre testi yaptırma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** Kanser taramalarında sağlık çalışanlarının yeterli bilgi düzeyine sahip olması ve davranışlarıyla örnek olmaları, kanser taramalarının başarıya ulaşmasında oldukça etkili olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** aşı, kadın sağlığı, koruyucu hekimlik, serviks kanseri

**ABSTRACT**

**Aim:** Human Papilloma Virus is the main cause of cervical cancer as well as cervical squamous intraepithelial lesions. It is important to understand the factors that may increase the likelihood of vaccination and other protective behaviors. The aim of this study is to investigate the knowledge, attitude and behavior of Human Papilloma Virus vaccine and cervical cancer in female patients who applied to our family medicine outpatient clinic in Eskişehir.

**Material and Method:** Our study was carried out with 295 female health care workers and patient participants who applied to our polyclinic. Participants were asked to complete the questionnaire form which was created by us. The awareness of the participants about cervical cancer and vaccination was determined with questions.

**Results:** There was no statistically significant difference between the educational status and cervical cancer screening. Pap smear test rates of those who had gynecological examination were found to be statistically significantly higher than those without gynecological examination. There was no statistically significant difference between the women who had previously known about the cervical cancer screening test and the ones who did not receive information about the Pap Smear test.

**Conclusion:** The fact that health workers have sufficient knowledge level and behaviors with their behaviors in cancer screening will be very effective in the success of cancer screening.

**Keywords:** cervical cancer, preventive medicine, vaccine, women's health

**GİRİŞ**

Kanser, anormal hücrelerin doğal olmayan durumlar dışında çoğalarak vücutta yakın komşuluktaki alanlara invazyon yapabilmesi ve/ veya başka organlara yayılım gösterebilmesiyle karakterize olan hastalık grubu için kullanılan bir terimdir [1]. Serviks kanseri, kadınlarda endometrium adenokarsinomundan sonra en sık saptanan genital sistem kanseridir. Human Papilloma Virüs (HPV), epitel dokusunu enfekte eden bir virüs ailesidir. Çoğu tip düşük riskli ve kendiliğinden düzelirken ya da saptanamayan hale gelirken, bazı yüksek riskli tipler (özellikle HPV 16 ve 18) onkogeniktir [2]. HPV, servikal skuamöz intraepitelyal lezyonların yanı sıra rahim ağzı kanserinin ana nedenidir [3]. Erken tanı konulduğunda tedavisi mümkün olan bu kanserden ölümlerin acil önlem alınmazsa önümüzdeki 10 yıl içerisinde %25 oranında artacağı tahmin edilmektedir [4]. Farklı popülasyonlarda HPV prevalansı hakkında birçok rapor vardır. HPV enfeksiyonu prevalansı ülkeye, ülkedeki bölgelere ve popülasyona göre büyük ölçüde değişir [5].

Kanser, tüm ölüm sebepleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra sıra almakta olup, kanserin önlenilebilir olması, kanser taramalarını önemli ve gerekli kılmaktadır [6]. Dünya çapında tahmin edilen HPV enfeksiyonu prevalansı 2012 yılı verilerine göre 4,5 milyon civarındadır ve 510 bin hastaya serviks kanseri tanısı konmuştur. Bununla birlikte sadece 2012 yılında 228 bin hasta serviks kanseri sebebiyle hayatını kaybetmiştir [7]. Kanserle savaşta ise üç temel yol izlenmelidir; risk faktörlerinin belirlenip bunların

uzaklaştırılması (tütün kullanımı, obezite gibi), ulusal kanser tarama stratejilerinin belirlenerek asemptomatik bireylerin taranması ve hastalık sürecine ait erken semptomların tespit edilip erken tanı konmasıdır [8].

Bivalan ve kuadrivalan şeklinde iki adet FDA (Food and Drug Administration - Amerikan Gıda ve İlaç Merkezi) tarafından onay almış HPV aşısı bulunmaktadır. Kuadrivalan HPV aşısı tip 6, 11, 16 ve 18'e etkili iken, L1 kapsid proteinbazlı virüs benzeri parçacıkları içerir. Bivalan HPV aşısı ise tip 16 ve 18'e karşı etkilidir [9]. Aşılama ve diğer koruyucu davranışlarda bulunma olasılığını artırabilecek faktörleri daha derinlemesine anlamak önemlidir. Bu sebeple, çalışmamızla birlikte amacımız Eskişehir ilinde aile hekimliği polikliniğimize başvuran kadın hastaların HPV aşısı ve rahim ağzı kanseri hakkında bilgi, tutum ve davranışlarını incelemektir.

**MATERYEL VE METOT**

Çalışmamız, tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışma olarak planlanmış olup, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik onay aldıktan sonra, Ocak 2019- Mart 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran kadın hastalar ile yapılmıştır. Çalışmamıza polikliniğimize başvuran 295 kadın sağlık çalışanı ve hasta dahil edilmiştir. Katılımcılardan tarafımızca oluşturulan "Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Kadın Hastaların Human Papilloma Virüs Aşılması ve Serviks Kanserine Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının

Değerlendirilmesi" başlıklı anket formunu doldurmaları istenmiştir.

Anket formunda katılımcılara yaşları, eğitim durumları, meslekleri, medeni durumları, gebelik sayıları sosyodemografik özellikler olarak sorulmuştur. Serviks kanseri taramaları olarak da pap smear testinin yapılması ve jinekolojik muayene yaptırma durumları sorulup kayıt altına alınmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde sürekli veriler Ortalama  $\pm$  Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Yates Ki-Kare, Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare ve Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics v21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programlarından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için  $p < 0,05$  değeri kriter kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 295 gönüllü katılımcının yaş ortalaması  $31,67 \pm 8,34$  yıl olup, medeni durumlarını 122'si (%41,4) bekar, 173'ü (%57,5) evli olarak belirtmiştir. Katılımcıların eğitim durumlarına bakıldığında 3'ü (%1,0) okur yazar iken, 28'i (%9,5) ilkokul, 3'ü (%1,0) ortaokul, 45'i (%15,3) lise, 213'ü (%72,2) üniversite, 3'ü (%1,0) lisans üstü programlardan mezun olduklarını belirtmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 72'si (%24,4) sağlık çalışanı iken, 223'ü (%75,6) sağlık çalışanı değildir. Katılımcıların 180'i (%61,0) bugüne kadar en az bir kez jinekolojik muayene olduklarını belirtirken, 115'i (%39,0) hiç jinekolojik muayene olmadıklarını belirtmiştir. Katılımcıların 79'u (%26,8) bugüne kadar hiç pap smear testini duymadıklarını belirtirken, bugüne kadar pap smear testi yaptıranların oranı %38,6 (n=114) olarak saptanmıştır. Katılımcıların 167'si (%56,6) HPV'nin rahim ağzı kanseri yaptığını bildiğini belirtirken, 128'i (%43,4) virüsün kanserojen olduğunu bilmediklerini belirtmiştir. HPV aşısından haberdar olup olmadıkları sorulduğunda, katılımcıların 139'u (%47,1) daha önceden aşından haberdar olduklarını belirtmiştir. Aşığı daha önce yaptırmaları sorulduğunda, katılımcıların 12'sinin (%4,1) aşığı yaptırdığı, 283'ünün ise aşığı yaptırmadığı saptanmıştır. Katılımcıların 103'ü (%34,9) sigara kullandığını belirtirken, 205'i (%69,5) sigaranın serviks kanseri yaptığını bildiğini ifade etmiştir. Birden fazla cinsel partnerin serviks kanseri yapacağını

**Tablo 1.** Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ile Pap Smear testi yaptırmaları arasındaki ilişki

	Pap Smear Yaptıran (n=114)	Pap Smear Yaptırmayan (n=181)	X <sup>2</sup> , p
<b>Medeni Durum</b>			
Evli	102	71	72.815, <0.001
Bekar	12	110	
<b>Sağlık Çalışanı</b>			
Evet	29	43	1.971, 0.373
Hayır	85	138	
<b>Gebelik Öyküsü</b>			
Evet	96	44	100.650, <0.001
Hayır	18	137	
<b>Jinekolojik Muayene Öyküsü</b>			
Var	111	69	115.543, <0.001
Yok	3	112	
<b>HPV Hakkında Bilgi</b>			
Var	63	104	0.137, 0.711
Yok	51	77	

katılımcıların 186'sı (%63,1) bildiğini belirtirken, 120'si (%40,7) ilk cinsel yaşın erken olmasının serviks kanserine sebep olacağını bildiğini belirtmiştir. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ile Pap Smear testi yaptırmaları arasındaki ilişki ve istatistiksel olarak anlamlılık değerleri **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

Eğitim durumu ile rahim ağzı kanseri taraması arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. ( $X^2: 3,103$ ,  $p=0,078$ ) Jinekolojik muayene olanların Pap Smear testi yaptırmaları oranları, jinekolojik muayene yaptırmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur ( $X^2:115,543$ ,  $p < 0,001$ ). Rahim ağzı kanser tarama testi ile ilgili daha önceden bilgi sahibi olan kadın hastaların, Pap Smear testi ile ilgili bilgilendirme almayanlara göre testi yaptırmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $X^2:0,137$ ,  $p=0,711$ ). Sağlık çalışanları ile sağlık çalışanı olmayan katılımcılar arasında Pap Smear testini yaptırmaları oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $X^2:1,971$ ,  $p=0,373$ ). Gebelik öyküsü olan katılımcıların gebelik öyküsü olmayan katılımcılara göre Pap Smear testini yaptırmaları oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmıştır ( $X^2:100,650$ ,  $p < 0,001$ ).

Sigara kullanımı olan katılımcıların, sigara kullanımı olmayanlara göre Pap Smear yaptırmaları oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $X^2:7,887$ ,  $p=0,005$ ). Sağlık çalışanlarının sağlık çalışanı olmayan katılımcılara göre birden fazla cinsel partnerin ve ilk cinsel yaşın erken olmasının serviks kanseri için risk faktörü olduğunu bilme durumları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $X^2:19,289$ ,  $p < 0,001$ ,  $X^2:32,437$ ,  $p < 0,001$ ).

## TARTIŞMA

Etkili tarama programları yapıldığında rahim ağzı kanseri önlenmektedir ve bu da morbidite ve mortalitenin azalmasına yardımcı olmaktadır [9]. Taramadaki başarı, sağlık sunucularına erişim, tarama testlerinin kalitesi, izlemin yeterliliği, tespit edilen lezyonların tanı ve tedavisi gibi bir dizi faktöre bağlıdır [10]. Serviks kanseri önlenabilir bir sağlık problemidir. Bundan dolayı kadınlar serviks kanseri hakkında bilgilendirilmeli, erken tanı ve aşılama yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidirler. Fakat çalışmalar göstermektedir ki, toplumun büyük bir kısmı serviks kanserine neden olan risk faktörlerini bilmemektedir [10]. Ozan ve arkadaşları çalışmalarında Jinekoloji polikliniklerine başvuran kadın hastaların %33,6'sının HPV patojeninden haberdar olduklarını saptamışlardır [11]. Çalışmamızda ise katılımcıların %56,6'sı HPV'nin serviks kanseri yapan bir etken olduğunu bildiklerini belirtmiştir.

Dünyada 33 ülkede ulusal aşı programı uygulanmaktadır. Bununla birlikte servikal kanser insidansının yüksek olduğu ülkelerin çok azının ulusal aşılama programını uyguladığı bilinmektedir [12]. Ragin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışma popülasyonunun %87'si HPV aşısını daha önce duymuş olduğunu belirtirken, bizim çalışmamızda katılımcıların 139'u (%47,1) daha önceden aşidan haberdar olduklarını belirtti [13]. Çalışmamızda HPV aşılama yaptıran 12 hasta (%4,1) mevcut olup, bu oran oldukça düşüktür. Aynı zamanda Pap Smear testi ile ilgili önceden bilgi sahibi olanların bu testi yaptırmalarının bilgi sahibi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olması, eğitimin kanserden korunmada etkili olduğunu göstermektedir. Görkem ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada eğitim durumu arttıkça HPV enfeksiyon farkındalığının arttığı gösterilmiştir [14]. HPV ile ilgili toplumu eğitici politikaların uygulanmasının, aşı farkındalığını ve aşı yapılma oranlarını arttıracakı kanaatindeyiz.

Kanser tüm sosyoekonomik seviyedeki insanları etkilemektedir ve küresel kanser yükü her geçen gün artmaya devam etmektedir [15]. Rahim ağzı kanserinin tespiti için çeşitli tarama testleri vardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2013 ve 2014 yıllarında kadınlar için serviks kanserinde prekürsör lezyonların taranmasına ilişkin kılavuzlar yayınlamıştır. Bu Pap-Smear testi ile yapılan sitolojik taramayı, asetik asit (VIA) ile basit görsel incelemeyi ve HPV tiplendirmesi için DNA testini içerir [16]. Singh ve arkadaşları çalışmalarına katılan katılımcılara HPV aşılama hakkında bilgi vermişler, katılımcıların aşı yaptırmaya isteklerini sorgulamışlardır. Katılımcıların çoğu (%91,4) daha önceden aşılanmadıklarını ve kendilerinin aşılama konusunda isteksiz olduklarını belirtirken,

katılımcıların isteksizliklerinin sebebi olarak belirttikleri temel neden, aşılama sonrası gelişebilecek komplikasyon hakkında endişe duymaları ve aşı konusunda sınırlı bilgiye sahip olduklarını belirtmeleridir [17].

Kişilerin aşılama durumlarını belirlemede sağlık çalışanlarının çok önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir [18]. Brezilya'da yapılmış olan bir çalışmada sağlık çalışanlarının HPV aşısının yararlarını yüksek oranlarda kabul ettikleri ve aşığı hastalarına önermeyi düşündükleri belirlenmiştir [19]. Önsüz ve arkadaşları, çalışmalarında tıp fakültesi öğrencilerinin HPV aşılması ve serviks kanseri hakkındaki bilgi durumlarını değerlendirmişler, öğrencilerin bilgi düzeylerinin düşük olmasına rağmen büyük bir bölümünün (%95,8) ileride hastalarına HPV aşısını önermeyi düşündüklerini belirtmişlerdir. Aynı zamanda, öğrenciler HPV aşısının önerilmesinde en önemli etkenin aşının maliyeti olduğunu göstermişlerdir [20]. Çalışmamızda sağlık çalışanı olan katılımcıların sağlık çalışanı olmayan katılımcılara göre serviks kanseri hakkındaki bilgi durumları arasında anlamlı yüksek bir fark saptanırken, HPV aşılması oranlarında sağlık çalışanları ile sağlık çalışanı olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Sağlık çalışanlarının toplum sağlığını sağlamada, hastalıklar hakkında bilgilendirmede ve doğru kaynaklara yönlendirmede üzerine büyük sorumluluklar düşmektedir. Bu anlamda, sağlık çalışanları serviks kanseri tarama yöntemlerinin faydalarının ve risklerinin farkında olmalıdır.

## SONUÇ

Kanser tarama testleri konusunda ve farkındalığının artırılmasında aile hekimleri önemli role sahiptirler. HPV aşılması oranlarının artırılması, serviks kanserinden korunmada oldukça önemlidir. Kanser taramalarında sağlık çalışanlarının yeterli bilgi düzeyine sahip olması ve davranışlarıyla örnek olmaları, kanser taramalarının başarıya ulaşmasında oldukça etkili olacaktır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

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

## KAYNAKLAR

1. Internship in a Medical School about Human Papilloma Virus Vaccine. TAF Preventive Medicine Yazar H, Karaca İR. Invasive cancers of the oral cavity: review. Ortadogu Medical Journal, 2018;10(4):523-529.

2. Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccine information for clinicians. 2016. <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/need-to-know.pdf> (Accessed June 11, 2018).
3. Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*, 2006;24(3):52–61.
4. Nazlıcan E, Akbaba M, Koyuncu H, Savaş N, Karaca B. Cervical Cancer Screening between 35–40 Aged Women at Kisecek Region of Hatay Provincence. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2010;9(5):471-474.
5. Ge Y, Zhong S, Ren M, Ge Y, Mao Y, Cao P. Yanmei Ge, Shanliang Zhong Email authorView ORCID ID profile, Meng Ren, Yanping Ge, Yuan Mao and Peng Cao. *BMC Public Health*, 2019;19:178.
6. Kaya C, Üstü Y, Özyörük E, Aydemir Ö, Şimşek Ç, Demirci Şahin A. Sağlık Çalışanlarının Kanser Taramaları Hakkındaki Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, 2017;17(1).
7. Malik H, Khan FH, Ahsan H. Human papillomavirus: current status and issues of vaccination. *Arch Virol*, 2013.
8. Özçam H, Çimen G, Uzunçakmak C, Aydın S, Özcan T, Boran B. Evaluation of the Knowledge, Attitude, and Behavior of Female Health Workers about Breast Cancer, Cervical Cancer, and Routine Screening Tests *Istanbul Medical Journal*, 2014;15(3).
9. Şahbaz A, Erol O. HPV vaccination practice. *J Turk Soc Obstet Gynecol*, 2014;2:126-30.
10. Wiley DJ, Monk BJ, Masongsong E, Morgan K. Cervical cancer screening. *Curr Oncol Rep.*, 2004;6(6):497–506.
11. Ozan H, Çetinkaya Demir B, Atik Y, Gümüş E, Özerkan K. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Başvuran Hastaların Human Papilloma Virüs ve Hpv Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.*, 2011; 37 (3) 145-148.
12. Financing HPV vaccination in developing countries. *Lancet*, 2011;377:1544.
13. Ragin CC, Edwards RP, Jones J, Thurman NE, Hagan KL, Jones EA, ve ark. Knowledge about human papillomavirus and the HPV vaccine – a survey of the general population. *Infect Agent Cancer*, 2009;4supel 1:s10.
14. Görkem Ü, Arslan E, Toğrul C, Efetürk T, Güngör T. Human Papilloma Virüs Enfeksiyonu Farkındalığı Açısından Kimler Hedef Kitle Olmalıdır? Anket Çalışması. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, 2013;16(3):93-98.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018 Jan;68(1):7-30.
16. Singhal T. Indian Academy of Pediatrics Committee on Immunisation (IAPCOI)-Consensus Recommendations on Immunization 2008. *Indian Pediatr.*, 2008;45:635-48.
17. Singh J, Roy B, Yadav A, Siddiqui S, Setia A, Ramesh R, Singh K. Cervical cancer awareness and HPV vaccine acceptability among females in Delhi: A cross-sectional study. *Indian Journal of Cancer*, 2018;55(3):233-7.
18. Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A. Chapter 14: HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine*, 2006;24(3):122-131.
19. De Carvalho NS, Teixeira LM, Pradel EM, Gabardo J, Joly C, Urbanetz AA. Vaccinating against HPV: Physicians' and medical students' point of view. *Vaccine*, 2009;27:2637-2640.
20. Önsüz MF, Topuzoğlu A, Bilgi Z, Yılmaz M, Amuk N, Fahrudin F. The Evaluation of the Knowledge Levels and Attitudes of Medical Students Who Have Accomplished Obstetric and Gynaecological Diseases *Bulletin*, 2011;10(5).











To cite this article: Küpeli A, Ahmetoğlu A, Güvendağ Güven ES, Cansu A, Süleyman Ş, Dinç H. 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında fetal nazal kemik uzunluğunun değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 461-467. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.454826>

## ■ Orijinal Makale

# 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında fetal nazal kemik uzunluğunun değerlendirilmesi

## *Evaluation of fetal nasal bone length during 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup> gestational weeks*

Ali Küpeli <sup>1\*</sup> , Ali Ahmetoğlu <sup>2</sup> , Emine Seda Güvendağ Güven <sup>3</sup> , Ayşegül Cansu <sup>2</sup> , Şakir Süleyman <sup>4</sup> , Hasan Dinç <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim dalı, Erzincan, Türkiye

<sup>2</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim dalı, Trabzon, Türkiye

<sup>3</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı, Trabzon, Türkiye

<sup>4</sup> Siverek Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Ali Küpeli E-posta: [dr.ali\\_3383@hotmail.com](mailto:dr.ali_3383@hotmail.com) ORCID: 0000-0002-5322-2972

Gönderim: 21 Ağustos 2018 Kabul: 7 Ocak 2019

## ÖZ

**Amaç:** Etnik farklılıklar gösteren ve kromozomal anomalilerle ilişkisi bildirilen fetal nazal kemik uzunluğunun 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup>. gebelik haftaları arasındaki nomogramlarının oluşturulmasıdır.

**Materyal ve Metod:** Ocak 2009-Eylül 2014 tarihleri arasında, 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup> gebelik haftalarında, US bulguları normal olan ve doğum sonrası anomali saptanmayan 2653 fetus retrospektif olarak değerlendirildi. Detaylı fetal anomali taraması yapılan her fetusun biparietal çapı (BPD), kafa çevresi (HC), karın çevresi (AC), femur uzunluğu (FL), nazal kemik (NK) uzunluğu ve ortalama gebelik haftası (GH) kaydedildi. NK uzunlukları ile GH, BPD, HC, AC ve FL arasında korelasyon analizi yapıldı. Her gebelik haftası için 5-10-25-50-75-90-95. persentil değerleri hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 2626 gebenin 27'sinde ikiz gebelik saptandı. Gebelerin yaşları 17-46 yıl (30,02 ± 5,78 yıl) arasındaydı. Çalışmamızda, 18 ile 23. gebelik hafta arasında sırasıyla 159, 214, 528, 599, 563, 583 fetus mevcuttu ve fetal NK uzunluğu ortalama değerleri sırasıyla 5,5 ± 0,85; 6,3 ± 0,83; 6,6 ± 0,81; 6,9 ± 1; 7,1 ± 0,86; 7,6 ± 0,89 (minimum 4 mm ve maksimum 10,1 mm) olarak bulundu. NK uzunlukları GH, BPD, HC, AC ve FL artışı ile lineer olarak arttı. Korelasyon analizinde fetal NK uzunluğu GH, BPD, HC, AC ve FL ile anlamlı pozitif korele bulundu (p < 0,001).

**Sonuç:** Çalışmamızda bölgemize ait 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında sağlıklı fetuslarda nazal kemik uzunluğu nomogramları oluşturduk. Bu referans değerlerin, prenatal taramada nazal kemik hipoplazisi tanısında kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** fetal nazal kemik, nomogram, ultrason

**ABSTRACT**

**Purpose:** To establish the nomograms of fetal nasal bone length reported the ethnic differences and relationship between chromosomal abnormalities, between 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup> gestational weeks.

**Material and Method:** In this study, 2653 fetus between 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup> gestational weeks had normal US findings and had not postnatal anomaly were retrospectively evaluated between January 2009 and September 2014. After detailed fetal anomaly scan, biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC), femur length (FL), nasal bone (NB) length and mean gestational weeks (GW) of each fetus were recorded. Regression analyses were performed between NB length and GW, BPD, HC, AC and FL. The reference values for 5-10-25-50-75-90-95. percentiles were established for each gestational week.

**Results:** In this study, 27 twin pregnancies were detected in the 2626 pregnant women (age range, 17–46 years; mean age, 30.02 ±5.78 years). There were 159, 214, 528, 599, 563, 583 fetuses and the mean NB lengths were 5.5 ± 0.85, 6.3 ± 0.83, 6.6 ± 0.81, 6.9 ± 1, 7.1 ± 0.86, 7.6 ± 0.89 (minimum 4 mm and maximum 10.1 mm) between 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup> gestational weeks, respectively. NB length was increased linearly consistent with GH, BPD, HC, AC and FL during 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup> gestational weeks. In correlation analysis, the fetal NB length were significantly correlated with GW, BPD, HC, AC and FL (p<0.001).

**Conclusion:** In our study, we established the NB length nomogram in healthy fetuses between 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup> gestational weeks. We think that this reference values can be used for diagnosis of nasal bone hypoplasia in prenatal screening.

**Keywords:** fetal nasal bone, nomogram, ultrasound

**GİRİŞ**

15-22. gebelik haftaları arasında fetal nazal kemik uzunluğunun 2,5 milimetre ve daha altında olması nazal kemik (NK) hipoplazisi, nazal kemiğinin izlenmemesi nazal kemiği yokluğu olarak adlandırılır [1]. Langdon Down 1866'da trizomi 21'li hastaların bulgularını tarif ederken nazal kemiğin küçük olmasını en sık saptanan bulgu olarak tanımlamıştır. Down Sendromlu 105 hastada doğum sonrası 7 ay ile 35 yaş arası dönemde yapılan çalışmada, olguların %49,5'inde burun kökü derinliğinin kısa olduğu gösterilmiştir [2]. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, Trizomi 21 taramasında NK incelemesinin yüksek duyarlılığa sahip olduğu ve invazif test ihtiyacını azalttığı saptanmıştır [3].

Down sendromlu fetüslerin ikinci trimesterde sonografik olarak tanısı alması amacıyla fetal NK uzunluğunu değerlendiren çalışmalarda, nazal kemiğin izlenmemesinin Down sendromu tanısında yanlış pozitiflik oranı 0 ile %20 arasında, duyarlılık %28 ile %60 arasında değişmektedir [4-9]. Bununla birlikte bazı çalışmalarda yanlış pozitiflik oranının 0 ile %3,7 ve duyarlılığın ise %34,6 ile %57 arasında olduğu gösterilmiştir [10,11]. Down sendromu tanısında belirteç olarak NK uzunluğunun değerlendirilmesiyle duyarlılık ve yanlış pozitiflik oranı, nukal kalınlık ölçümünün kromozomal anomaliler için belirteç olarak kullanıldığında

elde edilen sonuçlara yaklaşmıştır (%40 duyarlılık, %0,1 yanlış pozitiflik oranı) [12].

Ultrasonografi incelemesi ikinci trimesterde anomali taramasının ayrılmaz bir parçası olmuştur ve önemi gün geçtikçe artmaktadır. Ultrasonografi sırasında fetusa ait ölçümler fetus gelişimi hakkında bilgi verdikleri gibi, kromozom anomalilerinin erken tanınmasında da yardımcı rol oynamaktadır. Uzun kemik ölçümleri ile ilgili klasik nomogramlar uluslararası kaynaklardan edinilmiş olup ölçüm yapılan cihazların içinde yüklü bulunurlar. Bu nomogramlar toplumlar arasında farklılık gösterebileceğinden her topluma ait kendi verilerinin bilinmesi gerekmektedir. Her toplumun kendine ait verilerinin toplanması ve özellikle nazal kemik ölçümlerine ait nomogramların oluşturulması önemlidir. Ülkemizde bu konuda yapılmış geniş vaka sayısına ulaşan çalışma sayısı azdır. Ülkemizde bu verilerin artması sonucunda kendi nomogram değerlerimizin oluşmasına olanak sağlayacaktır.

Bu çalışmada antenatal takibinde bir problem saptanmamış gebelerde, fetal NK uzunluğunun gebelik haftasına ve standart kemik ölçümlerine göre değerlendirilmesi ve bölgemize ait Türk popülasyonunda 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup>. gebelik haftaları arasındaki fetal NK uzunluğu referans değerlerinin ve büyüme nomogramlarının oluşturulması amaçlanmıştır.



**Resim 1.** Sagittal planda nazal kemik uzunluğunun ölçümü

## MATERYEL VE METOD

Ocak 2009-Eylül 2014 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde değerlendirilip 18<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup> gebelik haftaları arasında olan, ikinci trimester anomali taraması ultrasonografisi için Radyoloji Anabilim Dalı Ultrasonografi (US) Ünitesine gönderilen ve detaylı fetal anomali taraması sırasında ultrason bulguları normal olan 2626 gebeye ait 2653 fetus retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Her fetus Voluson 730 Expert (General Electric, Waukesha, Wisconsin) ultrasonografi cihazında, 2-6 MHz transabdominal transduser ile değerlendirildi. Sonografik inceleme sırasında BPD, HC, AC, FL, NK uzunluğu iki veya üçer defa ölçülerek en yüksek değerler kaydedildi. Her gebe için gebelik haftası (GH) kaydedildi.

Fetal baş ile ilgili ölçümler yapılırken talamus çiftlerinin ve kavum septum pellucidum düzeyindeki transaksiyel görüntü planı kullanıldı. Biparietal çap ölçümü, talamus düzeyinde öndeki pariyetal kemiğin dış kenarından, arkadaki pariyetal kemiğin iç kenarına yapıldı. Baş çevresi fetal başın aynı transaksiyel görüntüsü kullanılarak elektronik elips kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yapılırken en uzun ön arka planın kullanıldığına dikkat edildi. Abdominal çevre ölçümü, midenin görülüp portal venin sağ ve sol dallarına ayrıldığı transvers düzlemde yapıldı. Femur uzunluğu ölçümü, femur diyafizinin proksimal ucundan distal ucu ölçülerek gerçekleştirildi. Fetal biyometrik parametrelerin ölçümünden sonra detaylı fetal yapısal değerlendirme yapıldı.

NK uzunluğu fetusun nötral pozisyonunda çene ve dudakların görüntülediği sagittal planda ölçüldü. Ultrason ayarları kemik kenarlarının görüntüsünü minimal dağıtacak şekilde ayarlandı. NK uzunluğu ölçümleri yapılırken üç ekojenik hattın (nazal uç, nazal kemik üzerindeki cilt dokusu,

**Tablo 1.** Gebelik Haftasına göre fetal nazal kemik uzunluğu (mm) dağılımı

Nazal Kemik Uzunluğu								
GH	Sayı	Frekans (%)	Ortalama	Median	Std. Sapma	Std. Hata	Min.	Maks.
18	159	6,0	5,5	5,4	0,73	0,05	4,0	7,3
19	216	8,1	6,2	6,2	0,67	0,04	4,5	8,1
20	532	20,1	6,6	6,6	0,74	0,03	4,7	9,0
21	600	22,6	7,0	7,0	0,72	0,02	5,4	9,5
22	563	21,2	7,3	7,3	0,70	0,02	5,3	9,9
23	583	22,0	7,8	7,8	0,76	0,03	5,7	10,1
Toplam	2653	100,0	7,0	7,0	0,95	0,01	4,0	10,1

nazal kemik) görülmesine dikkat edildi. Ölçüm yapılırken işaretlerin nazal kemiğin en üst ve en alt uçlarına denk getirilmesine dikkat edildi (**Resim 1**). Nazal kemiğin burnun ekojenik deri çizgisi ile karışmamasına özellikle önem verildi.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS 13.0 istatistiksel yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Sağlıklı 2653 olgunun verileri kullanılarak, gebelik haftasına göre NK ölçüm değerlerinin minimum, maksimum, ortalama değerleri, standart sapmaları hesaplandı. Her gebelik haftasındaki vaka sayısı ve frekansı hesaplandı. Her gebelik haftası için 5-10-25-50-75-90-95. persentilleri içeren referans değerler oluşturulup bölgemize ait nomogram oluşturuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım görmeyen veriler Spearman korelasyon testi ile analiz edilerek R katsayıları ve p değerleri hesaplandı. İstatistiksel olarak p değeri 0.05'ten küçük anlamlı olarak kabul edildi. BPD, HC, AC, FL ve GH ile NK uzunluk değerleri arasında regresyon analizi yapılarak regresyon katsayısı hesaplandı ve regresyon denklemleri çıkarıldı. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul No:2014/98).

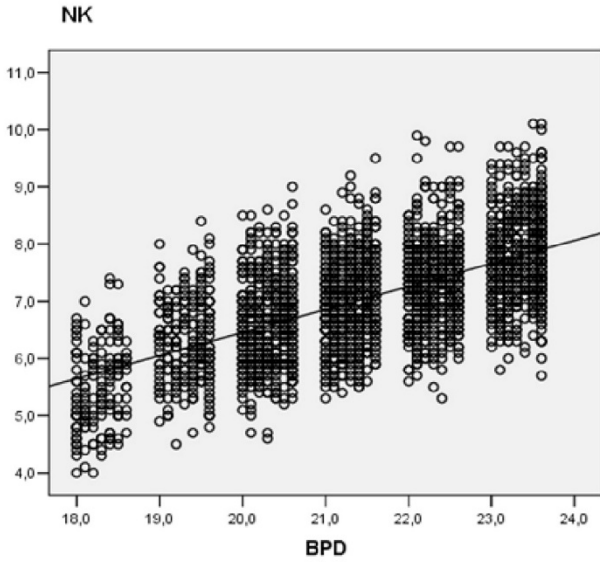
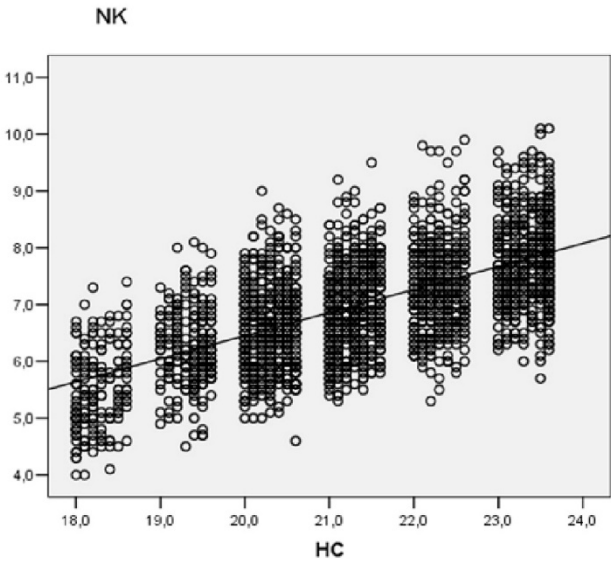
## BULGULAR

Gebelerin yaşlarının ortalaması 30,02 yıl ( $\pm 5,78$ ) olup en az 17 yıl, en fazla 46 yıldır. Gebelerin 27 tanesinde ikiz gebelik mevcuttu. Toplam 2653 fetusun 159 tanesi 18-18+6. haftada, 214 tanesi 19-19+6. haftada, 528 tanesi 20-20+6. haftada, 599 tanesi 21-21+6. haftada, 563 tanesi 22-22+6. haftada, 583 tanesi 23-23+6. haftada değerlendirildi (**Tablo 1**). Toplam 2653 olgunun hepsinde BPD, HC, FL, AC ve NK uzunluğu ölçümü yapıldı, gebelik haftası kayıt edildi.

Gebelik haftası 18 ile 23 olan fetuslarda ortalama NK uzunluğu sırasıyla  $5,5\pm 0,85$ ;  $6,3\pm 0,83$ ;  $6,6\pm 0,81$ ;  $6,9\pm 0,82$ ;  $7,1\pm 0,86$ ;  $7,6\pm 0,89$  ve minimum 4 mm ve maksimum 10,1 mm, ortalama 7,02 mm ( $\pm 0,95$ ) olarak bulundu. Gebelik haftalarına göre NK uzunluğunun en az, en fazla ve ortalama değerleri elde edildi (**Tablo 1**). Her gebelik haftası için 5-10-

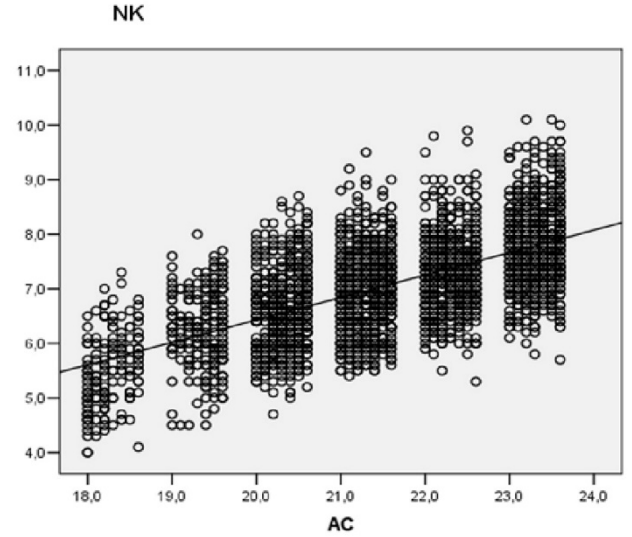
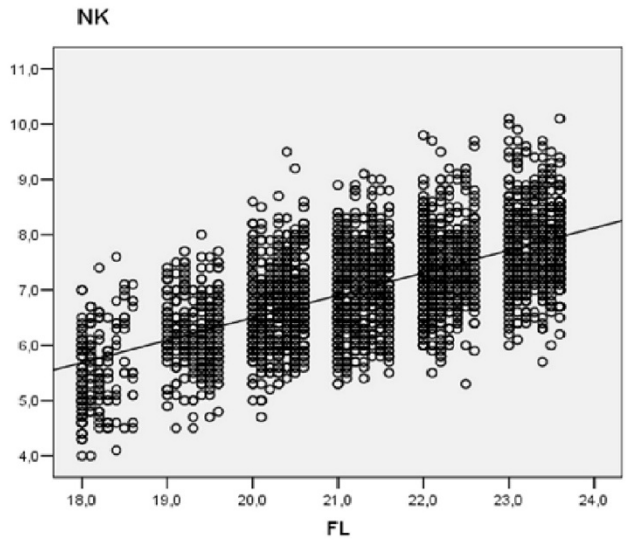
**Tablo 2.** 18-23. gebelik haftasında fetal nazal kemik uzunluğu (mm) persentilleri

Gebelik Haftası	Persentiller						
	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
18	4,4	4,6	5,0	5,4	6,0	6,5	6,7
19	5,1	5,4	5,8	6,2	6,7	7,1	7,4
20	5,5	5,7	6,0	6,6	7,1	7,6	7,9
21	5,9	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0	8,2
22	6,2	6,4	6,9	7,3	7,8	8,2	8,6
23	6,6	6,9	7,3	7,8	8,3	8,8	9,1

**Resim 2.** Biparietal çap ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki**Resim 3.** Kafa çevresi ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki

25-50-75-90-95. persentilleri içeren referans değerler oluşturuldu (**Tablo 2**).

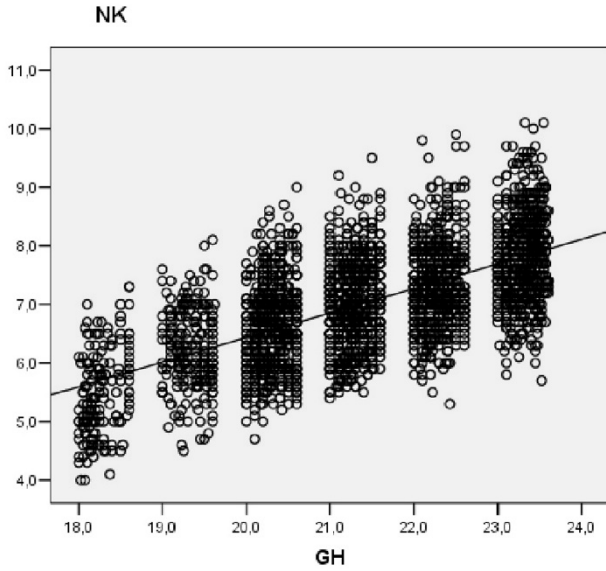
Olgularda, NK uzunluğu ölçüm değerleri, BPD, HC, FL, AC ve ilerleyen GH ile birlikte lineer artış göstermektedir. NK uzunluğu ile BPD, HC, FL, AC ve gebelik haftaları arasında

**Resim 4.** Abdominal çevre ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki**Resim 5.** Femur uzunluğu ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki

istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p < 0,001$ ). NK uzunluğu ile BPD, HC, AC, FL ve GH arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemleri sırasıyla  $NK = 1,591 + 0,402 \times BPD$ ,  $R = 0,606$ ,  $R^2 = 0,39$ ;  $NK = 1,665 + 0,406 \times HC$ ,  $R = 0,620$ ,  $R^2 = 0,41$ ;  $NK = 1,796 + 0,411 \times AC$ ,  $R = 0,609$ ,  $R^2 = 0,40$ ;  $NK = 1,618 + 0,406 \times FL$ ,  $R = 0,608$ ,  $R^2 = 0,40$  ve  $NK = 1,618 + 0,406 \times GH$ ,  $R = 0,623$ ,  $R^2 = 0,40$  olarak bulundu (**Resim 2-6**).

## TARTIŞMA

Bu çalışma, 15 ile 23 gebelik haftaları arasında, normal fetuslar için fetal NK uzunluğu referans aralığı sağlamaktadır. Ortalama fetal NK uzunluğu 18. gebelik haftasında 5,5 ( $\pm 0,73$ ) mm'den 23. gebelik haftasında 7,5 ( $\pm 0,76$ ) mm'ye artış göstermiştir. Bizim çalışmamızda normal gebeliklerde



**Resim 6.** Gebelik haftası ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki

fetal NK uzunluğunu lineer bir şekilde artış göstermiştir. Fetal NK uzunluğu ile gebelik haftası, BPD, HC, AC ve FL arasında arasında anlamlı pozitif korelasyon elde edildi.

İkinci trimesterde fetal NK uzunluğu ile gestasyonel yaş ve BPD arasındaki korelasyonu araştıran birkaç çalışma bulunmaktadır. Sonek ve ark. [13] 11 ile 38. gebelik haftası arasındaki 234 Afroamerikan ve 1223 Kafkas fetal NK uzunluğunu değerlendirdikleri çalışmalarında NK ile BPD arasında pozitif korelasyon bildirdiler. Xie ve ark. [14] ikinci ve üçüncü trimesterde, 1863 normal fetusun NK uzunluğunu değerlendirmek için iki boyutlu ultrasonografi kullandılar. Çalışmalarında, fetal NK uzunluğunun lineer bir şekilde arttığını ve büyüme paternin gebelik haftası ile pozitif korele olduğunu bildirmişlerdir. Jung ve ark. [15] 16 ile 28. gebelik haftası arasında 2885 fetüsde fetal NK uzunluğunu ölçmüşler ve fetal NK uzunluğunun gebelik haftası ile lineer şekilde arttığını bildirmişlerdir.

Birçok çalışmada fetal NK uzunluğunun etnik köken ile değiştiği bildirilmiştir [16-19]. Bu yüzden ırk ve etnik kökene göre fetal NK uzunluğunu için referans aralıkları ihtiyaç duyulmaktadır. Sonek ve ark. [13] fetal NK uzunluğunun ırksal gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini savunmakta, Afroamerikan ve Kafkas kökenli kadınlar için farklı nomogramlara gerekli olduğunu önermişlerdir. Fakat, Chiu ve ark. [19] Çinli erkek ve kadınlarda fetal NK uzunluğunun anlamlı şekilde farklı olmadığını bildirmişlerdir.

Chen ve ark. [17] fetal NK uzunluğu ortanca değerinin 15. gebelik haftasında 3,5 mm'den 23. gebelik haftasında 6,7 mm'ye artış gösterdiğini ve fetal NK uzunluğu ile

**Tablo 3.** Fetal nazal kemik uzunluğu (mm) literatür incelemesi

Gebelik Haftası	Persentiller							
	Çalışmamız		Sonek ve ark.		Chiu ve ark.		Bunduki ve ark.	
	5.	50.	5.	50.	5.	50.	5.	50.
18	4,4	5,4	4,0	5,7	4,4	5,7	4,6	6,5
19	5,1	6,2	4,8	6,3	5,5	6,3	4,9	6,8
20	5,5	6,6	5,1	6,7	6,1	6,7	5,2	7,0
21	5,9	7,0	5,2	7,1	6,6	7,1	5,4	7,3
22	6,2	7,3	5,7	7,5	6,9	7,5	5,7	7,6
23	6,6	7,8	6,1	7,9	7,3	7,9	6,0	7,8

gestasyonel yaş arasında lineer bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bunduki ve ark. [11] fetal NK uzunluğu ortanca değerinin 16. gebelik haftasında 5,9 mm'den 24. gebelik haftasında 6,3 mm'ye arttığını, Sonek ve ark. [13] fetal NK uzunluğu ortanca değerinin 15. gebelik haftasında 3,0 mm'den 24. gebelik haftasında 6,8 mm'ye arttığını, Kanagava ve ark. [18] fetal NK uzunluğu ortanca değerinin 15. gebelik haftasında 3,2 mm'den 25. gebelik haftasında 7,6 mm'ye arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, fetal NK uzunluğu ortanca değerinin 18. gebelik haftasında 5,4 mm'den 24. gebelik haftasında 7,8 mm'ye artış göstermiştir. Çalışmamızı literatürde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda gebelik haftalarına göre fetal NK uzunluğunun 5 ve 50. persentil değerleri bazı haftalarda örtüşse de genellikle diğerlerinden farklı bulunmuştur (**Tablo 3**).

Ülkemizde fetal NK uzunluğu nomogramı için yapılan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Goynumer ve ark. [20] 15-24. gebelik haftaları arasında fetal NK uzunluğu ortalama değerlerini 18-23. gebelik hafta arasında 4,0-5,9 mm olarak bildirmişlerdir. Pelin ve ark. [21] 16-22. gebelik haftaları arasında fetal NK uzunluğu ortalama değerlerini 18-22. gebelik hafta arasında 4,9-6,5 mm olarak bulmuşlardır. Arısoy ve ark. [22] 15-22. gebelik haftaları arasında fetal NK uzunluğu ortalama değerlerini 18-22. gebelik hafta arasında 4,2-5,8 mm olarak bildirmişlerdir. Yalınkaya ve ark. [23] 11-40. gebelik haftaları arasında fetal NK uzunluğu ortalama değerlerini 18-23. gebelik hafta arasında 5,0-7,0 mm olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda, 18-23. gebelik haftaları arasında fetal NK uzunluğu ortalama değerlerini 5,5-7,8 mm olarak bulduk. Çalışmamızı ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda gebelik haftalarına göre fetal NK uzunluğunun ortalama değerleri diğer çalışmaların ortalama değerlerinden yüksek bulunmuştur (**Tablo 4**). Bu farkın ırklar arasında uzunluk farkı bildirilen nazal kemiğin aynı ülkede bölgeler arasında da farklılık gösterebileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Nazal kemik ölçümü 10. haftadan itibaren gerçekleştirilebildiği için birinci trimesterde de ölçüm

yapılmaktadır. Ancak bu dönemde NK ossifikasyonun tam olarak oluşmadığı ve nazal kemik çok küçük boyutlarda olduğu için pozisyona bağlı olarak bazen var olduğu halde olmadığı düşünülebilir ya da ölçümdeki çok küçük bir hata persentillerde çok büyük değişikliklere neden olabilir. Bu nedenler NK uzunluk ölçümlerinin ikinci trimesterde yapılması daha doğru sonuçlar vermektedir.

NK ultrasonografik olarak değerlendirilirken, doğru teknik ve açı ile inceleme yapılmalıdır. Fetal profil, orta sagittal hatta olmalı ve ultrason probu burun ile paralel konumda olmalıdır. Böylece 45 derece ya da 135 derece elde edilerek değerlendirme yapılır. Bu şekilde ölçüm, artefaktların ve yanlış ölçümlerin önlenmesi amacıyla önerilmektedir. Ölçüm 45 dereceden az ya da 135 dereceden fazla açılı yapılırsa NK yanlışlıkla yokmuş gibi izlenebilir. Diğer yandan açı 90 dereceye yaklaştığında nazal kemiğin uç kısımlarının saptanması zorlaşacak yanlış ölçüm yapılmasına neden olabilir. Eğer tarif edilen şekilde ölçüm yapılacak olursa, NK lineer ekojenik yapı olarak izlenecektir [24]. Ayrıca cihaz kalitesi, uygulayıcının tecrübesi, oligohidramniyoz, obezite, fetüs pozisyonu ve gebelik haftası da değerlendirme başarısını etkilemektedir [24, 25].

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları, çalışmanın retrospektif olması nedeniyle NK uzunluğu değerlendirilmesinde kullanıcı içi ve kullanıcılar arası değişkenliği değerlendirememiş olmamız, fetüs pozisyonu nedeniyle her gebede NK uzunluğu ölçümü yapılmamasıdır.

Sonuç olarak, ikinci trimesterde NK ölçümleri fetal kromozom anomaliler hakkında bize önemli bilgiler verir. NK yokluğu ve hipoplazisi büyük oranda fetal trizomilerle birliktelik gösterir. Prenatal sonografide NK uzunluk ölçümleri rutin bir tarama testi olarak kullanılmamaktadır. Ancak, ek çalışmalarla veriler desteklendiğinde, trizomi 21'in önemli ultrasonografik belirteçleri arasında yerini alacağı düşünülmektedir. NK uzunlukları etnik farklılıklar gösterdiğinden ölçümlerin doğru yorumlanabilmesi için her toplumun kendi verileriyle oluşturulmuş nomogramlara ihtiyaç vardır. Bizde bu amaçla 2653 sağlıklı fetusun verileriyle bölgemize ait NK nomogramını oluşturduk. Ülkemizin tümünü kapsayan nomogramların oluşturulabilmesi için, tüm bölgeleri içeren geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi veya kuruluş yoktur. Ayrıca yazarların herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi de yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer I. Development of the Human Nasal and Vomer Bone. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994; 14: 124-34.
2. Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11-14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 27-30.
3. Cicero S, Sonek J, McKenna D, Croom C, Johnson L, Nicolaides K. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 21: 15-8.
4. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, ve ark. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1387-1394.
5. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, ve ark. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1327-1333.
6. Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 19-24.
7. Vintzileos A, Walters C, Yeo L. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 905-8.
8. Gámez F, Ferreira P, Salmeán JM. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in a low-risk population at 19-22 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 152-3.
9. Sonek D, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003; 21: 152-5.
10. Tran LT, Carr DB, Mitsumori LM, ve ark. Second-trimester biparietal diameter/nasal bone length ratio is an independent predictor of trisomy 21. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 805-810.



11. Bunduki V, Ruano J, Miguelez J, ve ark. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for Trisomy 21, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 156–160.
12. Bromley B, Benacerraf BR. The genetic sonogram scoring index. *Semin Perinatol* 2003; 27: 124–9.
13. Gian ferrari EA, Benn PA, Dries L, Brault K, Egan JF, Zelop CM. Absent or shortened nasal bone length and the detection of Down Syndrome in second-trimester fetuses. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 371-5.
14. Xie HN, Zhu YX, Li LJ, He H. Ultrasonographic fetal nasal bone assessment in prenatal screening for Down syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2008; 43: 171–4.
15. Jung E, Won HS, Lee PR, Kim A. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone length in the second trimester in Korean population. *Prenat Diagn* 2007; 27: 154–7.
16. Zelop CM, Milewski E, Brault K, Benn P, Borgida AF, Egan JF. Variation of fetal nasal bone length in second-trimester fetuses according to race and ethnicity. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1487–9.
17. Chen M, Lee CP, Leung KY, Hui PW, Tang MH. Pilot study on the midsecond trimester examination of fetal nasal bone in the Chinese population. *Prenat Diagn* 2004; 24: 87–91.
18. Kanagawa T, Fukuda H, Kinugasa Y, Son M, Shimoya K, Murata Y. Mid-second trimester measurement of fetal nasal bone length in the Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 403–7.
19. Chiu WH, Tung TH, Chen YS, ve ark. Normative curves of fetal nasal bone length for the ethnic Chinese population. *Ir J Med Sci* 2011; 180: 73–7.
20. Goynumer G, Arisoy R, Yayla M, Erdogdu E, Ergin N. Fetal nasal bone length during the second trimester of pregnancy in a Turkish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 96-8.
21. Dizen P, Asal N, Kaçar M, ve ark. İkinci trimester gebeliklerde fetal nazal kemik uzunluğunun değerlendirilmesi. *S.D.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2013; 4: 3.
22. Arisoy R, Ergin N, Yayla M, Göynümer G. Biparietal Çapın Burun Kemiği Uzunluğuna Oranı. *Perinatoloji Dergisi* 2010; 18: 3.
23. Yalınkaya A, Güzel A, Uysal E, Kangal K, Kaya Z. Gebelik Haftalarına Göre Fetal Nazal Kemik Uzunluğu Nomogramı. *Perinatoloji Dergisi* 2009; 17: 8.
24. Sonek JD, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 139-141.
25. Yayla M, Uysal E, Bayhan G, ve ark. Gebelikte nazal kemik gelişimi ve ultrasonografi ile değerlendirilmesi. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji* 2003; 7: 20–4.



■ Original Article

## Turkish orthopedists do not use anesthetics methods always for reduction of Colles fractures

### *Türk ortopedistler Colles kırığı redüksiyonunda her zaman anestezi yöntem tercih etmezler*

Ahmet Issin<sup>1\*</sup> , Nizamettin Koçkara<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Erzincan, Turkey

\* Corresponding author: Ahmet Issin E-mail: [ahmet.issin@gmail.com](mailto:ahmet.issin@gmail.com) ORCID: 0000-0002-3084-0372

\*\* Bu çalışmanın sonuçları 1 Mayıs 2016 tarihinde Antalya'da düzenlenen Kemik ve Eklem Kongresi'nde sözlü sunum olarak sunulmuş ve en iyi ikinci sözlü sunum ödülü almıştır.

Received: 31 October 2018 Accepted: 2 February 2019

#### ABSTRACT

**Aim:** This study determines the current anesthetic approach for the reduction of a Colles fracture among Turkish orthopedists.

**Material and Method:** An online survey was conducted to determine the approach and beliefs about anesthetic use in fracture reduction among Turkish orthopedists who are registered to Turkish orthopedic communities by sending them invitations.

**Results:** Approximately 50% of the Turkish orthopedists never use anesthetic methods for the reduction of Colles fractures. This rate is 72% for residents. Most common excuses for such a practice were to finish the job quickly (53%) and belief of unnecessary of the anesthesia in such a quick procedure (58%).

**Conclusion:** Most of the Colles fractures in Turkey are being reduced without any kind of anesthesia. More than a half of the Turkish orthopedists do not believe the necessity of anesthesia in such a quick procedure. Risky and time-consuming anesthetic methods for such a quick procedure are not approved by the majority of Turkish orthopedists.

**Keywords:** fracture, reduction, anesthesia, Colles, Turkish



**ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışmayla Türk ortopedistlerin Colles kırığı redüksiyonu yaparken kullandıkları anestezi yaklaşımını ve bunun nedenlerini belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Türk ortopedi cemiyetlerine üye hekimlere davetiye gönderilerek çevrimiçi anketimize katılmaları istenmiştir.

**Bulgular:** Türk ortopedistlerin takriben %50'si Colles kırığı redüksiyonu için herhangi bir anestezi yöntemi kullanmamaktadır. Bu oran asistanlarda %72'dir. Anestezi yöntemi kullanmama için en sık bahaneler %58 ile "bu kadar kısa bir işlem için anestezi gerektiğine inanmama" ve %53 ile "iş çabuk bitirmek için"dir.

**Sonuçlar:** Türkiye'de Colles kırıklarının çoğu hiçbir anestezi yöntemi kullanılmadan redükte edilmektedir. Türk ortopedistlerin yarısından fazlası bu işlem sırasında anestezinin gerekliliğine inanmamaktadır. Bu kadar basit ve kısa bir işlem için riskli ve uzun anestezi yöntemlerinin kullanılması Türk ortopedistlerinin çoğunun onayladığı bir yöntem değildir.

**Anahtar kelimeler:** kırık, redüksiyon, anestezi, Colles, Türk

**INTRODUCTION**

For an urban scenario, more than one fourth of all fractures are distal radius fractures in Turkey [1]. Colles fractures are mostly treated by closed reduction and casting. Fracture reduction is painful. Therefore, various anesthetic techniques including hematoma block (HB), peripheral nerve block (PNB), intravenous regional anesthesia (IVRA), procedural sedation (PS), and even general anesthesia were recommended in all the mainstream textbooks and guidelines for reduction pain. Anesthetic methods vary depending on the doctors' choice or the facilities resources. Reducing the cost and the waiting time of the patient are also concerns [2-7].

However, these procedures are not commonly used for fracture reductions in Turkey.

The main purpose of this study was to determine and document the current situation, find the causes that lead such an approach and inform the medical community about this.

**MATERIAL AND METHOD**

An online survey link was sent to the e-mails of orthopedic surgeons registered to Turkish orthopedic communities (Totder, Turk orthopod). Current approach and beliefs about anesthetic use in fracture reduction were determined among 302 physicians. Participants were informed about the purpose of the survey. We acquired study approval from our institute's ethical committee. All data were analyzed by using SPSS Statistics version 22.0 software (SPSS Inc, IBM, Chicago, IL, USA).

**RESULTS**

A total of 302 orthopedists responded to the online survey. 39 (13%) were residency students and 263 (87%) were surgeons. The mean time spent as a surgeon was 9.7 years (1-43 SD: 8).

Overall, 48% of the surgeons never use any kind of anesthetic method, within residency students this ratio was 72%.

Anesthetic use according to experience was shown on **Table 1**.

**Table 1.** Anesthetic usage rate according to the experience

Experience	Anesthetic Use (%)	
	Never	Always
1-10 Years	61	9
10-20 Years	34	21
>20 Years	14	45

For adult and pediatric patients, anesthetic usage attitudes were shown on **Table 2**.

**Table 2.** Anesthetic usage on adults and children

	For Adults (%)	For Children (%)
Never Use	42	52
Occasionally (<50%)	28	23
Usually (>50%)	15	10
Always	15	15

For those respondents who do not routinely use or never use anesthetic techniques for the reduction of a Colles fracture; the reason for their practice and the complication beliefs were asked. The questions were multi-choice and the results were shown on **Table 3**.

**Table 3.** Motives and beliefs of the respondents who sometimes or never use any anesthetic method for the reduction of a Colles fracture

MOTIVE FOR THE PRACTICE	Sometimes (%)	Never (%)
To finish my job quickly	34	53
Fear of complications	44	44
It is not in my doctrine; I'm not accustomed to it	20	37
Procedure is quick and easy. I do not think it is necessary	38	58
I have no logical explanation. I am too lazy to do that, acting arbitrarily	2	1
<b>COMPLICATION BELIEFS</b>		
There is a risk of osteomyelitis by inoculation during hematoma block	41	53
Cardiac or respiratory arrest might happen during sedation	71	67
Uncontrolled release of tourniquet might cause serious complications during *IVRA	32	37
Permanent damage may happen during peripheral nerve block	40	40
I do not agree with those above, but I act arbitrarily / too lazy to do it	15	17

\*IVRA: intravenous regional anesthesia

147 respondents who always or sometimes use anesthetic methods were asked for their choice of anesthesia; 130 (88%) used sedation, 15 (11%) used HB and 2 (1%) used IVRA.

Among those 147 respondents, 19 (13%) reported at least one complication experience due to anesthetic method.

One had infection after HB, 1 failed PNB, 13 respiratory problems after PS, 4 cardiac problems after PS and 1 convulsion after PS. In addition, one of the respondents reported violence by the child's parents after a respiratory complication.

Respectively 167 (55%) and 172 (57%) respondents told that they would approve a reduction without anesthesia if themselves or their children had such a fracture.

## DISCUSSION

There are 2757 orthopedics and traumatology surgeons actively working in Turkey according to Turkish Statistical Institute reports [8]. With 302 respondents of our survey, we approached approximately 10% of the Turkish orthopedic surgeons.

Our results showed that almost 50% of the Turkish orthopedists never use an anesthetic method for the reduction of a Colles fracture. The most common excuse for such a practice was "to finish my job quickly." That excuse was also supported by the belief of "unnecessariness of the analgesia in such a quick and easy procedure."

Some anesthetic methods like PS and IVRA require an IV access. However, IV access is the leading cause of pain on par with postsurgical pain in children [9]. More than a half of the preadolescents and up to 83% of toddlers had reported severe distress from a simple venipuncture [9,10]. Furthermore, a successful IV access on a pediatric patient usually requires more than 2 attempts and more than 2 minutes at its best [11]. Another study about venipuncture pain among 7 to 11 ages old children reported an average pain score of 7.6 out of 10 [12]. Considering these, it sounds like a good compromise of the pain over suffering time, if the intensity of the pain is ignored.

In our survey, residency students seem to be the cruelest group with 72% never uses an anesthetic method for fracture reduction. 37% of the respondents who never use anesthesia reported that it was not in their doctrine. It was 20% with the ones who sometimes use anesthetic methods.

In training hospitals, practical procedures are usually taught by senior residents and done by the younger ones as they learn it. Even though the use of anesthesia is increasing with the experience (**Table 1**), it is uncommon that a senior surgeon in a training hospital performs fracture reductions in emergency department. That explains why it was not in their doctrine for many respondents. Residency students should be trained and encouraged to use anesthesia during fracture reductions.

Fear of complications was another concern for avoiding anesthesia with 44%. However, common beliefs for some are not so valid. For instance, one of the concerns for not using HB in our study was probability of osteomyelitis by inoculation. Up to 50% of the respondents agreed with that argument. However, studies showed HB is safe and the risk of infection is theoretical [13,14]. There is only one case report about osteomyelitis after a HB [15].

The most common complication belief that affects the decision of orthopedists in our survey was the cardiac and respiratory risks of PS. Also mostly reported complications in our survey were those.

There are several drugs in common use for PS. Midazolam, fentanyl and etomidate all has respiratory depression risks. With propofol that risk is up to 30%. Fasting is required for most. For all types of PS, at least two trained practitioners and close monitoring are recommended which also increases the cost [16]. Procedural sedation is time-consuming. Patients spend an average of 2.2 hours more time in the ED with PS and patient satisfaction is similar to HB [17]. Its use in such a quick procedure is questionable.

Both IVRA and PNB are also time-consuming, require special equipment and skilled physician and IV line which is not desirable for children. However, they are safer than Turkish orthopedists think. Large series reported no serious complications or mortality even in the case of uncontrolled cuff deflations during IVRA [18].

Reduction of Colles fracture without anesthesia is highly painful but only takes a couple of seconds and the intense pain decreases as soon as the maneuver ends. Needle phobia, especially in younger children, seems to cause as much distress. More than 50% of the orthopedists in Turkey approve such a reduction without anesthesia for themselves and their children. Turkish orthopedists should be educated well about this issue and should be encouraged to treat fractures in a more humane way. On the other hand, maybe, the necessity of relatively risky anesthetic methods, which involve venipunctures for such a quick procedure, should be reconsidered.

## CONCLUSION

Colles fractures in Turkey not always reduced with anesthesia. More than a half of Turkish orthopedists do not approve risky and time-consuming anesthetic methods for a quick procedure.

## DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Issin A, Kockara N, Oner A, Sahin V. Epidemiologic Properties of Pediatric Fractures in a Metropolitan Area of Turkey. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(43): 1877.
2. Duncan FMS, Weiland AJ. Extraarticular Distal Radius Fractures. In: Berger RA, Weiss APC, eds. *Hand surgery*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 248-272.
3. Bae DS. Hand, Wrist, and Forearm Fractures in Children In: Wolfe, S. W., Pederson, W. C., Hotchkiss, R. N., Kozin, S. H., & Cohen, M. S. eds. *Green's Operative Hand Surgery: Expert Consult: Online and Print*. Elsevier Health Sciences. 2010; 1525-1539.
4. Connolly JF. Nonoperative Fracture Treatment In: Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown CM. eds. *Rockwood and Green's Fractures in Adults 6th Ed*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006;176.
5. Mencio GA. Pain Relief and Related Concerns in Children's Fractures In: Beaty JH, Kasser JR. eds. *Rockwood and Green's Fractures in Children 7th Ed*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010;46-67.
6. Kennedy RM, Luhmann JD, Luhmann SJ. Emergency department management of pain and anxiety related to orthopedic fracture care: a guide to analgesic techniques and procedural sedation in children. *Paediatr Drugs*. 2004; 6(1): 11-31.
7. Kennedy RM, Luhmann JD. Pharmacological Management of Pain and Anxiety during Emergency Procedures in Children. *Paediatric Drugs*. 2001; 3(5): 337-354.
8. Solak M. Ed. "Türkiye'de sağlık eğitimi ve sağlık insangücü durum raporu – 2014". Medical education and health care labour in Turkey, status report 2014. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Web-Ofset, 2014; 50.
9. Zempsky WT. Optimizing the management of peripheral venous access pain in children: evidence, impact, and implementation. *Pediatrics*. 2008; 122 Suppl 3: S121-4.
10. Walco GA. Needle pain in children: contextual factors. *Pediatrics*. 2008; 122 Suppl 3: S125-9.
11. Lininger RA. Pediatric peripheral i.v. insertion success rates. *Pediatr Nurs*. 2003; 29(5): 351-4.
12. Tüfekci FG, Celebioğlu A, Küçükoğlu S. Turkish children loved distraction: using kaleidoscope to reduce perceived pain during venipuncture. *J Clin Nurs*. 2009; 18(15): 2180-6.
13. Johnson PQ, Noffsinger MA. Hematoma block of distal forearm fractures. Is it safe? *Orthop Rev*. 1991; 20(11): 977-9.
14. Case RD. Haematoma block a safe method of reducing Colles' fractures. *Injury*, 1985; 16: 469-470.
15. Basu, A, Bhalai, V, Stanislas, M, Harvey IA. Osteomyelitis following a haematoma block. *Injury*. 2003; 34(1): 79-82.
16. Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *The Lancet*, 2006; 367: 766-780.
17. Bear DM, Friel NA, Lupo CL, Pitetti R, Ward WT. Hematoma block versus sedation for the reduction of distal radius fractures in children. *J Hand Surg Am*. 2015; 40(1): 57-61.
18. Brill S, Middleton W, Brill G, Fisher A. Bier's block; 100 years old and still going strong! *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(1): 117-22.



■ Original Article

## Physicians' awareness and knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw

### *Hekimlerin ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozu ile ilgili farkındalık ve bilgi düzeyleri*

Hamed Deveci <sup>1\*</sup> , Dilek Aynur Uğar Çankal <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Uzm. Dt., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

\* Corresponding author: Hamed Deveci E-mail: [hamed.rad34@gmail.com](mailto:hamed.rad34@gmail.com) ORCID: 0000-0001-7670-6323

Received: 11 September 2018 Accepted: 14 May 2018

#### ABSTRACT

Increasing usage of bisphosphonates, denosumab, and other drugs with similar side effects, which are prescribed for osteoporosis, cancer-related metastases, and bone-related diseases such as Paget's disease, cause medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) cases to be encountered more frequently. Medical doctors and dentists who prescribe or employ these drugs must have comprehensive knowledge about the usage indications, mechanisms of action, and complications which may be caused by these drugs. However, there are few studies evaluating physicians' awareness of MRONJ. In this review, osteonecrosis, mechanisms of action, and complications which may be caused by bisphosphonates, denosumab, and other drugs with similar side effects are examined. Studies from various countries of the world related to the awareness of physicians who prescribe these drugs were reviewed for the purpose of this study. Also, the results of a study from the city of Ankara are presented.

**Keywords:** bisphosphonate, denosumab, osteonecrosis, awareness

**ÖZ**

Bifosfonat, denosumab ve benzer yan etkilere sahip ilaçların osteoporoz, kanser ile ilişkili kemik metastazları ve Paget hastalığı gibi kemik ile ilişkili hastalıklarda kullanımının artması hekimlerin çenelerde ortaya çıkan osteonekroz [ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozu (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, MRONJ)] tablosu ile sıkça karşılaşmalarına neden olmaktadır. Bu durum özellikle söz konusu ilaçları reçete eden tıp hekimlerinin ve diş hekimlerinin ilaçların kullanım alanları, etki mekanizmaları, ortaya çıkabilecek komplikasyonları konusunda gerekli bilgi ve donanımına sahip olmalarını gerektirmektedir. Hekimlerin MRONJ ile ilgili farkındalığını değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Osteonekrozun, bifosfonat, denosumab ve benzer ilaçların etki mekanizmalarının ve yan etkilerinin anlatıldığı bu derlemede, bu ilaçları reçete eden hekimlerin farkındalıkları ile ilgili tüm dünyada yapılmış çalışmalar gözden geçirilmiş ve Ankara şehrinde yapılmış bir çalışmanın sonuçları sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** bifosfonat, denosumab, osteonekroz, farkındalık

**INTRODUCTION**

Since the late 20<sup>th</sup> century, medicines from the bisphosphonate group have been prescribed by physicians for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, hypercalcemia, bone-related conditions such as Paget's disease, cancers which metastasize to the lungs, prostate and breast cancers, and multiple myeloma [1].

Bisphosphonates are pyrophosphate analogues of inorganic pyrophosphates which contain a phosphorous-carbon-phosphorus group instead of a phosphorous-oxygen-phosphorous group [2]. The basic biological effect of all bisphosphonates is the inhibition of bone resorption through osteoclasts and, thus, bone turnover and regeneration [3].

Over the past few years, antiresorptive and antiangiogenic medicines have also been used in addition to these medicines. Antibody-mediated antiresorptive therapy (AMART) uses monoclonal antibodies targeting molecular stabilizers involved in bone resorption pathways to stop both osteoporosis and metastatic bone diseases [4]. Of these medicines, denosumab is generally the first choice for treatment. It has been used since 2010 to prevent skeletal disorders and osteoporosis [4]. Denosumab suppresses both osteoporosis and skeletal-related events (SREs) in bone by inhibiting the receptor activator for nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) [4,5]. For some medicines, Phase II and Phase III studies are in progress. Romosozumab is now in Phase III trials. Romosozumab functions by blocking sclerostin activity. Sclerostin suppresses bone formation by limiting osteoblast function [6]. Inhibition of proteases is also an effective way to prevent bone resorption. Odanacatib inhibits cathepsin K, which is a protease and causes the degradation of type I collagen. Therefore, this medicine protects the extracellular matrix [7].

Reports of osteonecrosis of jaw bones due to bisphosphonate usage was first published by Marx et al. in 2003 [8]. Until the report published in 2009 by the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), there was no universally accepted definition of bisphosphonate osteonecrosis [1].

In the 2009 AAOMS guidelines, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) was defined as the presence of an eight-week long exposure of the bone of a patient who is using or has used bisphosphonates in the mandible or maxilla, but who was not treated with radiation therapy. However, the use of other medicine groups may cause osteonecrosis of the jaw and, therefore, cause a delay in recovery procedures in the jaw. The report published in 2009 was modified in 2014 to better distinguish this type of osteonecrosis seen in the jaw; it was named medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), and it constituted a new definition [9].

**PHYSICIANS' AWARENESS**

An increased awareness of the physicians who prescribe medications with bisphosphonates, denosumab, and other drugs having similar side effects, and dentists who provide oral care and treatment for their patients will prevent the uncontrolled use of these medicines and the risk of complications by insuring that these practitioners will take the necessary precautions before using them and, thus, will reduce the risk of MRONJ [10].

Currently, the increased use of bisphosphonates, denosumab, and other medicines with similar side effects often lead to cases involving osteonecrosis of the jaws. According to the Turkish Republic Ministry of Health Public Health Institution's 2015 data, deaths from cancer in Turkey accounted for 12% of all deaths in 2002 and rose to 20.7% in

2014. If a similar increase occurs in cancer, it is expected that, by 2030, there will be 22 million new cases per year, a 75% rate increase in new cases compared to the 2008 data [11]. According to the World Health Organization (WHO), in 2012, there were 14.1 million new cancer cases and 8.2 million cancer deaths in the world [12]. Parallel to this, it is predicted that the prescription rate of bisphosphonate, denosumab, and similar medicines will also increase. This means that the medical and dental practitioners who prescribe these medicines to patients need to have the necessary knowledge about the usage of these medicines, their mechanisms of action, and possible complications [10]. However, there exist very few studies evaluating physicians' awareness of and knowledge about MRONJ.

Raj et al. [13] conducted a survey of 136 medical practitioners, 283 dental practitioners, and 26 pharmacists registered in Victoria, Australia, and they reported that 88% of the medical doctors, 76% of the dentists, and 85% of the pharmacists were aware of jaw osteonecrosis. A total of 76% of the medical doctors and 100% of pharmacists stated that they were advising their patients to inform their dentists about it. Some medical doctors (45%) guided their patients to dentists for a dental examination before starting bisphosphonate therapy, and 71.9% of the dentists reported that they had experienced this kind of guidance. The authors of the study proposed a common guideline on the subject because of the discrepancies in the understanding and procedures among the different health groups of practitioners.

In a study conducted by Alhussain et al. [14], a random web-based questionnaire was sent to 1,579 dentists in Ontario, Canada. The following information was gathered: bisphosphonate awareness, experience treating patients with jaw osteonecrosis, experience with various surgical procedures in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates, and awareness of BRONJ regulation. The rate of response to questionnaire was 30%. Of the responding physicians, 60% were found to have a good knowledge of bisphosphonates and BRONJ; however, only 23% reported that they were following surgical treatment guidelines for bisphosphonates, and 63% of the physicians stated that they had counseled patients with BRONJ. Approximately 50% of the responding dentists in Ontario stated that they were not comfortable treating BRONJ patients. The authors proposed that it might be beneficial to establish specific training strategies.

In 2010, López-Jornet et al. [15] conducted a survey in an autonomous community in Spain with 60 dentists and 60

dentistry students; the participants were asked questions about their knowledge, attitudes, and practices in respect to osteonecrosis of the jaw. Participants' knowledge of osteonecrosis associated with bisphosphonates was evaluated, and it was determined that 30 (50%) of the students and 41 (68.36%) of the dentists had up-to-date knowledge of the subject. Most were able to correctly identify the risk-related factors. Only eight (13.33%) of the students and 20 (33.33%) of the dentists stated that they did not know about osteonecrosis treatment. The authors proposed that training strategies related to BRONJ be established.

In a 2010 study conducted by Yoo et al. [16] in Korea, 264 dentists were surveyed about the AAOMS guidelines. The proportion of the dentists who knew the relationship between bisphosphonate use and osteonecrosis of the jaws was 56%, while physicians reported that the rate of registering bisphosphonates for the anamnesis forms of the patients was 31.4%. In the cross-sectional analysis, the recognition of the AAOMS directive was found to be very low. In terms of clinical experience, they reported that physicians with less than five years of clinical experience were more knowledgeable than doctors with more than five years of experience.

El Osta et al. [17] investigated the awareness and the level of knowledge of Lebanese physicians concerning BRONJ. They distributed 190 medical questionnaires, but only 136 physicians responded and participated in the survey. According to the cross-sectional descriptive study provided by the participation of specialist doctors from the Departments of Endocrinology, ENT, Gynecology, Internal Medicine, Maxillofacial Surgery, Nephrology, Oncology, Orthopedics, and Rheumatology, 85 of the participating physicians indicated that they applied bisphosphonate therapy, but the level of knowledge that such medicines prescribed by physicians had BRONJ complications was found to be inadequate.

Before applying any invasive treatment to a bisphosphonate-using patient, the dentists should consult the patient's physician regarding medication or dose adjustments and respond accordingly. Even though there is not a similar study to El Osta's in Turkey, it is believed that it is important for dentists to write detailed explanations of the consultations which need to be made, considering that medical doctors have a low awareness of MRONJ [10].

In a cross-sectional descriptive study conducted with a group of 222 physicians (endocrinologists: 6, oncologists: 5, rheumatologists: 8, maxillofacial surgeons: 5, dentists: 39,

orthopedic specialists: 25, internal specialist: 25, and family physicians: 109) in the Kingdom of Saudi Arabia, four questions were asked by Al-Mohaya et al. [18]. More than the half of the physicians prescribed bisphosphonates, but only 31.5% of these were aware of osteonecrosis of the jaw, and their BRONJ knowledge was inadequate.

In 2009, McLeod et al. [19] conducted a survey of 117 oral and maxillofacial surgery (OMFS) units in the United Kingdom (UK), and 63 replies were received. The units were surveyed as to how they managed patients presenting for treatment who had previously taken or were currently taking oral or parenteral bisphosphonates. Closed questions were asked regarding their use of chlorhexidine mouthwash, antibiotics, hyperbaric oxygen, and vasoconstrictors in local anesthetic solutions. Only 8% of the units which responded had a protocol for managing these patients. Current strategies for the prevention of bisphosphonate osteonecrosis include chlorhexidine mouthwash and pre- and post-operative antibiotics. The authors stated that establishing protocols related to the treatment of MRONJ could be important.

In a study [10] conducted in Ankara over a one-month period, 130 dentists participated in a web-based survey, and 173 dentists were interviewed face-to-face. Despite the fact that, 94.1% (285 subjects) know that bisphosphonates, denosumab and other drugs with similar side effects may cause osteonecrosis of the jaws and 74% appropriately answered question of "which jaw is more likely to be affected by osteonecrosis of the jaw"; only 6.6% correctly answered questions about the indications of such drugs. The correct response rate of 25% for the diagnosis of osteonecrosis decreased to 7.9% in the awareness of treatment approaches which may cause risks for the patients who are prescribed such medicines. As a result of these findings, it was suggested by the researchers that physicians should increase their knowledge about the subject.

## CONCLUSION

As is the case in many developed countries, continuous education in Turkey will enable physicians to update their knowledge. Furthermore, it is considered that the awareness level of physicians can be increased through comprehensive study and dentistry training, publication of special editions related to this topic in journals, and organizing congresses and symposiums in the fields of medicine, dentistry, and pharmacology throughout Turkey [10].

Involvement in the medical profession implies a lifelong responsibility to continuously update knowledge, and physicians have no right to ignore this. Since medicine is an active field where constant developments, new therapies, medications, and applications occur daily, the main task of physicians is to follow these developments and continuously update their knowledge [10].

## DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-2009 Update. *Aust Endod J.* 2009; 35(3): 119-30.
2. McLeod NMH, Brennan PA, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a historical and contemporary review. *Surg.* 2012; 10(1): 36-42.
3. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. Chicago, Ill, USA Quintessence. 2007; 12.
4. Farrier AJ, Franco LCS, Shoaib A, Gulati V, Johnson N, Uzoigwe CE, et al. New anti-resorptives and antibody mediated anti-resorptive therapy. *Bone Jt J.* 2016; 98(2): 160-5.
5. Wang Z, Qiao D, Lu Y, Curtis D, Wen X, Yao Y, et al. Systematic literature review and network meta-analysis comparing bone-targeted agents for the prevention of skeletal-related events in cancer patients with bone metastasis. *Oncologist.* 2015; 20: 440-449.
6. Shah AD, Shoback D, Lewiecki EM. Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. *Int J Womens Health.* 2015; 7: 565.
7. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011; 377(9773): 1276-87.
8. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(9): 1115-7.

9. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(10): 1938–56.
10. Noury Rad Davaji H. How dentists in Ankara approach patients who use drugs that have side effects similar to bisphosphonates, denosumab and etc. [Ankara]: Gazi University Faculty of Dentistry, Speciality Thesis. 2017.
11. Keskinçilic B, Gültekin M, Karaca AS, Öztürk C, Boztaş G, Zayıfoğlu Karaca M, et al. editors. Turkey Cancer Control Programme. first ed. ANKARA: Republic of Turkey, Ministry of Health. 2016; p.18.
12. Cancer Fact Sheets: All Cancers Excluding Non-Melanoma Skin Cancer [Internet]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. 2016 [cited 2017 October 21]. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-29.pdf>
13. Raj D V, Abuzar M, Borromeo GL. Bisphosphonates, healthcare professionals and oral health. *Gerodontology.* 2016; 33(1): 135–43.
14. Alhussain A, Peel S, Dempster L, Clokie C, Azarpazhooh A. Knowledge, practices, and opinions of ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 73(6): 1095–105.
15. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Miñano F, Gomez-Garcia F. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study. *J Eval Clin Pract.* 2010; 16(5): 878–82.
16. Yoo J, Park Y, Kwon Y, Kim D, Ohe J. Survey of Korean dentists on the awareness on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Investig Clin Dent.* 2010; 1(2): 90–5.
17. El Osta L, El Osta B, Lakiss S, Hennequin M, El Osta N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: awareness and level of knowledge of Lebanese physicians. *Support Care Cancer.* 2015; 23(9): 2825–31.
18. Al-Mohaya MA, Al-Khashan HI, Mishriky AM, Al-Otaibi LM. Physicians' awareness of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Saudi Med J.* 2011; 32(8): 830–5.
19. McLeod NMH, Davies BJB, Brennan PA. Management of patients at risk of bisphosphonate osteonecrosis in maxillofacial surgery units in the UK. *Surg.* 2009; 7(1): 18–23.








To cite this article: Mahmutoğlu Çolak S, Yılmaz Karadağ F, Vahaboğlu MH. Rekürren alt ekstremite selülitlerinde risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve laboratuvar ile klinik bulguların tedavi yanıtına etkisi. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 477-483. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.485764>

## ■ Orijinal Makale

# Rekürren alt ekstremite selülitlerinde risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve laboratuvar ile klinik bulguların tedavi yanıtına etkisi

## *Assessment of the risk factors of recurrent lower extremity cellulits and the effect of clinical and laboratory findings on treatment response*

Sudem Mahmutoğlu Çolak <sup>1\*</sup> , Fatma Yılmaz Karadağ <sup>2</sup> , Mustafa Haluk Vahaboğlu <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Gümüşhane Devlet Hastanesi, Gümüşhane, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Sudem Mahmutoğlu Çolak E-posta: [sdmmahmutoglu@yahoo.com](mailto:sdmmahmutoglu@yahoo.com) ORCID: 0000-0001-7214-2305

\*\* Bu çalışma Ağustos 2016'da Sudem Mahmutoğlu Çolak tarafından İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 'Rekürren alt ekstremite selülitlerinde risk faktörlerinin değerlendirilmesi' başlığı ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi olarak hazırlanmıştır. Tez danışmanı Uzm. Dr. Fatma Yılmaz Karadağ, anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Mustafa Haluk Vahaboğlu'dur. Çalışmanın istatistik verileri Prof. Dr. Mustafa Haluk Vahaboğlu tarafından yapılmıştır.

Gönderim: 20 Kasım 2018 Kabul: 18 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada rekürren alt ekstremite selülitini nedeniyle takip edilen hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve laboratuvar bulguları ile klinik bulguların tedavi yanıtı üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Eylül 2011 ve Ekim 2015 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde yatırılarak takip edilen alt ekstremite selülit tanısı almış 18 ile 91 yaş arası tüm hastalar çalışmaya alınmıştır. Hasta dosyaları ve epikrizleri taranarak hasta bilgilerine ulaşılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, predispozan faktörleri, en son geçirdiği selülit atağı ve özellikleri, başvuru semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, verilen antibiyotik tedavisi, 72.saatteki kontrol laboratuvar değerleri incelenmiştir.

**Bulgular:** Bu çalışmaya 93 hasta dâhil edilmiştir ve 40'ında (%43) rekürrens saptanmıştır. Rekürrens öyküsü olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış; hastalarda risk faktörü olarak tinea pedisin (p=0.038) olması ve eşlik eden koroner arter hastalığının (p=0,015) olması rekürrens yönünden istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Rekürrens öyküsü olan ve olmayan hastaların başvuru lökosit sayısı (BK), CRP değerleri ile 72. saatteki laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Antibiyoterapi başlanan hastaların 28'inde tedavi yanıtı düşünlük 48-72 saat sonra antibiyoterapi değişimi yapılmıştır. Antibiyoterapi değişimi ile laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; yatış BK (p=0,016), yatış CRP (p=0,024), 72. saatteki BK (p=0,01) ve 72. saatteki CRP (p=0,001) değerlerinde istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir.

Aynı zamanda başvuru esnasında alt ekstremitede şiddetli ağrı yakınması olan hastalar ile antibiyotik tedavi değışim gerekliliği arasında ilişki olduğu gözlenmiştir (p=0,019).

**Sonuç:** Rekürren alt ekstremite selülit öyküsü olan hastalarda eşlik eden tinea pedis ve koroner arter hastalığının olması yeni bir selülit atağı için risk faktörü olarak değeriendirilebilir. Başvuru esnasında yüksek BK ve CRP değeri olan ve 72. saatteki kontrol değeriilerinin halen yüksek seyrettiği hastalarda tedavi yanıtırsızlık riskinin daha fazla olacağı düşünülebilir. Başvuru esnasında şiddetli ağrı öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre tedavi değışikliği ihtiyacı olma ihtimali daha fazladır.

**Anahtar kelimeler:** selülit, rekürren selülit, erizipel, alt ekstremite, risk faktörleri

## ABSTRACT

**Aim:** To determine the risk factors of patients followed with recurrent lower extremity cellulitis and to find out the effect of clinical and laboratory findings on treatment response.

**Material and Method:** This retrospective study was conducted between September 2011 and June 2016 at Infectious Disease clinic of Istanbul Medeniyet University Education and Research Hospital and all hospitalized patients diagnosed as lower extremity cellulitis, aged between 18-91, were involved. Data of all patients was determined by searching patients files and epicrisis. Demographic features, accompanying disease, predisposing factors, last cellulitis attack and its features, patients symptoms at hospitalization day, physical examination findings, laboratory values, given antibiotics and control laboratory values at 72 h were investigated.

**Results:** Totally 93 patients with a diagnosis of lower extremity cellulitis, 40 (43%) of whom had recurrent cellulitis were included in the study, Patients with a history of recurrent cellulitis compared with patients with first attack. Patients having tinea pedis (p=0.038) and diagnosed as coronary artery disease (0.015) were found statistically significant for recurrent cellulitis. Patients white blood cell (WBC), c-reactive protein (CRP) value at hospitalization day and control laboratory values at 72 h were compared and no statistically significant data obtained. Treatment change has done after 48-72 hours on 28 of patients whom receiving antibiotherapy with the idea of treatment failure. Between patients considering unresponsiveness to antibiotic therapy and undergone treatment change, statistically significant differences were detected for WBC (p=0.016) and CRP (0.024) value at the day of hospitalization, control WBC (0.01) and CRP (0.001) value at 72 h. Similarly, statistically significant results for the patients had severe pain in lower extremity at the day of hospitalization were obtained (p=0.019).

**Conclusion:** Patients having tinea pedis and accompanying coronary artery disease are more probable to new cellulitis attack whose had a history of recurrent lower extremity cellulitis. The risk would be more through nonresponder patients whom WBC and CRP value were high at hospitalization day and the continuation of high WBC and CRP values at 72 h were detected. In patients undergone treatment change, statistically significant differences were detected between patients have severe pain in lower extremity at the day of hospitalization and patients not.

**Keywords:** cellulitis, recurrent cellulitis, erysipelas, lower extremity, risk factors

## GİRİş

Selülit, retiküler dermis ve subkutan yağ dokusunu tutan; kızarıklık, ısı artışı, ödem gibi klinik bulgularla seyreden derinin akut bir enfeksiyonudur [1,2]. Selülitte neden olan etkenlerin %80'i gram pozitif bakterilerdir. En sık izole edilen bakteriler A grubu beta hemolitik streptokoklar (AGBHS) ve *S.aureus*'tur [3,4].

Vücudun herhangi bir bölgesinde selülit gelişebilir. En sık tutulan bölge alt ekstremitedir (%70). İkinci sıklıkla yüz

bölgesi tutulurken (%12,7); nadiren üst ekstremite, göz, baş-boyun ve perianal bölge tutulumu da olabilir [5,6].

Alt ekstremitede selülit oluşumunu etkileyen birçok predispozan faktör vardır. Bu faktörler cilt bariyerini kırılgan hale getirerek veya lokal konak savunmasını bozarak enfeksiyon riskini arttırmaktadırlar. Predispozan faktörler genel ve lokal olmak üzere ikiye ayrılır. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, obezite ve evsiz olmak gibi durumlar genel faktörlerdir. Cilt bariyerinin bozulması, lenfödem, venöz

yetmezliğe bağlı ödem, lenfatik obstrüksiyonlar, daha önce geçirilmiş selülit öyküsü, böcek ısırması, abrazyon, penetran yaralanmalar, tinea pedis, aynı tarafta cilt lezyonların olması, koroner arter bypass cerrahisi için yapılan safen venektomi, kanser cerrahisi ve eşlik eden radyoterapiler ile lenfatik drenajın bozulması, malignite varlığı, cerrahi operasyon öyküsü ve egzema gibi inflamatuvar dermatozlar lokal faktörler arasında yer almaktadır [3,7-14]. Hastalarda ilk atak sonrası rekürrens olasılığı predispozan faktörlerin varlığında daha yüksektir [5].

Alt ekstremitte selülit nedeniyle takip edilen hastalarda rekürrenslerin sık olması hastaların hastane başvurularını arttırmakta ve maliyeti olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi selülit gelişimini önlemede önemli rol oynamaktadır.

Selülit tedavisi planlanırken mutlaka streptokoklara karşı etkili bir antibiyotik ajan seçilmelidir. Ortalama tedavi süresi beş gündür ancak klinik düzelme olmadığı durumlarda tedavi süresi iki haftaya kadar uzatılabilir. Antibiyotik tedavisine ek olarak selülit gelişen ekstremitenin elevasyonu sağlanmalı, predispozan faktörler tespit edilmeli ve ortadan kaldırılmalıdır [15,16].

Bu çalışmanın amacı rekürren alt ekstremitte selülit gelişen hastalarda risk faktörlerinin tespit edilmesi, klinik bulgular ve laboratuvar değerlerinin antibiyoterapi değişimi üzerine etkisini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışmanın Tasarımı ve Hasta Populasyonu

Alt ekstremitte selülit ön tanısı ile 01.09.2011-01.06.2016 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi kliniğinde yatarak takip edilen 18 yaş ve üzeri tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Verilere hasta dosyaları taranarak ve hastalar telefonla aranarak ulaşılmıştır. Bu retrospektif çalışma için hastanemiz etik kurulundan 2015/0131 nolu etik kurul onayı alınmıştır ve çalışma Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

### Vaka Tanımları

Alt ekstremitte ısı artışı, ödem, kızarıklık veya hassasiyet gibi en az iki klinik bulgu görülen hastalar alt ekstremitte selülit olarak tanımlanmıştır. Nonenfeksiyöz durumlar, diyabetik ayak enfeksiyonu, sekonder enfekte olmuş kronik dermatolojik lezyonlar, ciddi komplike (apse ve nekrotizan fasiit) yumuşak doku enfeksiyonları çalışmaya dahil edilmemiştir. Alt ekstremitte geçirilmiş selülit öyküsü olan hastalarda tekrar selülit meydana gelmesi rekürren selülit

olarak tanımlanmıştır. Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan hastalar ise obez olarak değerlendirilmiştir.

### Verilerin Toplanması

Hasta takip formuna yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, altta yatan hastalıklar, alkol ve sigara kullanımı, geçirilmiş operasyon öyküsü, immunsupresyon durumu, predispozan faktörlerin varlığı kayıt edilmiştir. Daha önce selülit geçirme öyküsü olan hastalarda ise ek olarak en son selülit geçirdiği tarih, atak sayısı, selülit tablosunun geliştiği bölge ve tedaviye yanıt alınıp alınmadığı not edilmiştir. Bu formda ayrıca hastanın ilk başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, radyolojik özellikleri ve tedavi altında 72. saatteki kontrol laboratuvar parametreleri de kayıt edilmiştir. Hastalara verilen antibiyotik tedavisi ve verilme süresi incelenmiştir. Hastalarda ateşin devam etmesi, kızarıklığın gerilememesi ya da ilerlemesi, bül oluşması ve alerjik reaksiyon gelişmesi gibi sebepler sonucunda antibiyoterapi değişimi yapıldığı görülmüştür. Antibiyoterapi değişimi yapılan hastalara verilen yeni ajan ve değişim yapıldığı gün kayıt altına alınmıştır.

### İstatistik Yöntemler

Çalışmanın verileri Stata 13.1 (StataCorp., Texas USA) ile analiz edilmiştir. Sayısal veriler normal dağılım gösterdiğinde ortalama ve standart sapma ile, aksi durumda ortanca (median) ve dörte birlik sınır değerlerle (IQR) gösterilmiştir. Kıyaslamalarda kategorik veriler için uygun durumlarda Ki-kare testi veya Fisher's exact test kullanılmıştır. Sayısal veriler normal dağıldığında t-testi ile normal dağılmadığında ise Wilcoxon Rank-Sum testi ile kıyaslanmıştır.

### BULGULAR

Çalışmaya %57'si (n=53) erkek olmak üzere toplam 93 hasta dâhil edilmiştir. Rekürrens öyküsü olan hastaların %63'ünün (n=25) erkek, %38'inin (n=15) kadın olduğu saptanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 61±1 yıldır.

Hastaların %43'ünde (n=40) rekürren alt ekstremitte selülit öyküsü mevcuttur. En fazla gözlenen atak sayısı on; altı ve altıdan fazla atak geçiren hastaların oranı %5'tir. Rekürrens öyküsü olan hastaların %85,7'sinde selülit tablosunun aynı ekstremitte geliştiği görülmüştür.

Alt ekstremitte selülit ön tanısı ile yatışı yapılan hastaların ilk başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulguları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkların varlığı ve rekürren alt ekstremitte selülit gelişmesini

**Tablo 1.** Başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları

Başvuru bulgusu	Değerler (n=93)
<b>Anamnez sorgulaması</b>	
Ateş	37 (%40)
Halsizlik	34 (%37)
Lezyonda hafif ağrı	28 (%30)
Lezyonda orta şiddetli ağrı	30 (%32)
Lezyonda şiddetli ağrı	18 (%19)
<b>Lezyonun özellikleri</b>	
Kızarıklık	91 (%98)
İsı artışı	92 (%99)
Ödem	68 (%73)
Hassasiyet	62 (%67)
Akıntı	14 (%15)
Bül oluşumu	8 (%9)
Püstül	2 (%2)

**Tablo 2.** Rekürrens özelliği olan ve olmayan hastalar arasında demografik özellikler, predispozan faktörler ve eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması

	Rekürrens yok (n=53)	Rekürrens var (n=40)	P
<b>I. Demografik özellik</b>			
Yaş	60 (18)	63 (17)	0,43
Cinsiyet			0,35
Erkek	28 (53)	25 (63)	
Kadın	25 (47)	15 (38)	
Sigara	14 (26)	10 (25)	0,70
Alkol	6 (11)	7 (18)	0,51
<b>II. Predispozan faktör</b>			
Obezite	28 (53)	17 (43)	0,30
Tinea pedis	20 (38)	24 (60)	<b>0,038</b>
Onikomikoz	14 (26)	11 (28)	1,00
Safen venektomi	6 (11)	8 (20)	0,26
DVT*	1 (2)	5 (13)	0,081
KVY**	4 (7)	6 (15)	0,318
PAH***	4 (7)	7 (18)	0,197
Lenfödem	4 (7)	2 (5)	0,696
<b>III. Altta yatan hastalık</b>			
DM <sup>1</sup>	17 (32)	14 (35)	0,826
Malignite	7 (13)	2 (5)	0,19
İmmünyüpresyon	0	4 (10)	0,31
KAH <sup>2</sup>	5 (9)	12 (30)	<b>0,015</b>
KBY <sup>3</sup>	6 (11)	9 (23)	0,166

\*Derin ven trombozu, \*\*Kronik venöz yetmezlik, \*\*\*Periferik arter hastalığı, <sup>1</sup>Diyabetes mellitus, <sup>2</sup>Koroner arter hastalığı, <sup>3</sup>Kronik böbrek yetmezliği

etkileyen predispozan faktörlerin dağılımı **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Tinea pedis (p=0,038) ve koroner arter hastalığı (p=0,015) tanısı olan hastalarda rekürren alt ekstremitte selülit gelişme riski olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Rekürrens öyküsü olan ve olmayan hastaların başvuru beyaz küre ve CRP değerleri ile 72. saatteki beyaz küre ve CRP değerleri karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup değerler **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Rekürrens ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	WBC*	CRP**
<b>YATIŞ DEĞERLERİ</b>		
Rekürrens var	12150(7650, 15500) (n=40)	12 (5.3, 19) (n=40)
Rekürrens yok	11600 (8800, 14900) (n=53)	10 (3.4, 19) (n=53)
<b>72. SAAT DEĞERLERİ</b>		
Rekürrens var	7480 (6100, 9100) (n=38)	2.3 (1.1, 7.6) (n=36)
Rekürrens yok	8100 (5700, 10200) (n=53)	2.9 (1.2, 7.5) (n=52)

\*Beyaz küre (4000-10000/uL), \*\*C reaktif protein (0-0.5mg/dl). Parantez içindeki değerler normal referans aralığını göstermektedir

**Tablo 4.** Antibiyotik değişimi yapılan hastaların özellikleri

BULGU	ANTİBİYOTİK DEĞİŞİMİ		p
	YOK	VAR	
Yaş, mean (SD)	64 (15) (n=65)	56 (21) (n=28)	0,059
Cinsiyet			0,96
Erkek	37 (57)	16 (57)	
Kadın	28 (43)	12 (43)	
DM*	23 (35)	8 (29)	0,63
KBY**	10 (15)	5 (18)	0,77
Obezite	32 (49)	13 (46)	0,55
Rekürrens	29 (45)	11 (39)	0,63
Bül oluşumu	4 (6)	4 (14)	0,24
Ödem	48 (74)	20 (71)	0,8
Şiddetli ağrı	8 (12)	10 (36)	<b>0,019</b>
Akıntı	8 (12)	6 (21)	0,34

\*Diyabetes mellitus, \*\*Kronik böbrek yetmezliği

Ampirik olarak en sık kullanılan antimikrobiyal ajanlar sırasıyla piperasilin tazobaktam (%51, n=48), ampicilin sulbaktam (%26, n=25) ve tigesiklin (%11, n=10)'dir. Hastaların %22 (n=20)'sine piperasilin tazobaktam monoterapi uygulanmışken; %11 (n=10)'ine daptomisin, %17 (n=16)'sine klindamisin ve %2 (n=2)'sine linezolid ile kombine olarak piperasilin tazobaktam uygulanmıştır. Antibiyoterapi başlanan hastaların 28'inde tedavi yanıtızlığı düşünülerek 48-72 saat sonra tedavi değişimi yapılmıştır. Tedavi değişimi yapılan hastalarda klinik bulgular, predispozan faktörler ve eşlik eden hastalıklar incelenmiş ve şiddetli ağrı yakınması olan hastalar ile verilen antibiyotik tedavi değişim gerekliliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0.019). **Tablo 4**'te antibiyotik değişimi yapılan hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları ve klinik bulguların dağılımı gösterilmiştir.

Antibiyotik tedavi değişikliği ve laboratuvar bulguları arasında yapılan karşılaştırmada, ilk başvuruda ve 72. saatte bakılan beyaz küre ve CRP değerleri ile antibiyoterapi değişimi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (**Tablo 5**).

**Tablo 5.** Antibiyoterapi değişimi yapılan hastaların laboratuvar özellikleri

BULGU	ANTİBİYOTİK DEĞİŞİMİ (mean, (SD))		p
	YOK	VAR	
WBC* yatış	11344 (5466) (n=65)	14400 (5515) (n=28)	<b>0,016</b>
WBC* 72. saat	7770 (3233) (n=63)	10064 (4994) (n=28)	<b>0,01</b>
CRP** yatış	11 (8, 4) (n=65)	16 (13) (n=28)	<b>0,024</b>
CRP** 72. saat	3,8 (4, 2) (n=63)	11 (15) (n=28)	<b>0,001</b>

\*Beyaz küre (4000-10000/uL), \*\*C reaktif protein (0-0,5mg/dl). Parantez içindeki değerler normal referans aralığını göstermektedir

Hastaların hastanede kalış süresi ortalama dokuz gün olarak saptanmıştır (median; 9, 7-13 gün). Hastaların %68'i (n=64) kısmi iyileşme ile, %23'ü (n=22) tedavi tamamlanarak, %4'ü (n=4) kendi isteği ile taburcu edilirken; %3'ü (n=3) diğer sebepler nedeniyle başka bir servise devredilmiştir. Kısmi iyileşme gözlenen hastalar, oral antibiyoterapi verilerek ayaktan poliklinik kontrolüne çağırılmıştır.

## TARTIŞMA

Selülit, hastaneye yatış gerektirebilen cildin akut bir enfeksiyonudur. Ayaktan veya hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda altta yatan risk faktörlerinin varlığında ilk atak sonrası hastalığın tekrarlama olasılığı yüksektir. Bu nedenle altta yatan risk faktörlerinin saptanması, gerekli tedavilerin uygulanması ve önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada tinea pedis varlığının rekürrens gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Tay ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, alt ekstremitelerde selülit tanısı alan 225 hastayı risk faktörleri yönünden incelemişler ve %45,3'ünde rekürrens öyküsü olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları tek değişkenli analiz sonucunda, risk faktörü olarak tinea pedis istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analiz sonucunda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadıklarını belirtmişlerdir [23]. Alt ekstremitelerde rekürrens selülitlerinin incelendiği başka bir çalışmada ise tinea pedis ile rekürrens selülit arasında istatistiksel bir ilişki olmadığı bildirilmiştir [9]. Literatürdeki başka bir çalışmada obezite, venöz yetmezlik, lenfödem, tinea pedis ve bölgesel travma yada operasyon öyküsü olan hastalarda daha fazla oranda alt ekstremitelerde rekürrens selülit gelişebileceği vurgulanmıştır [20]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, abdest alan kişilerde tinea pedis görülme sıklığının yüksek olduğu belirlenmiştir [25]. Bu gibi nedenler göz önüne alındığında bizim çalışmamızda tinea pedis ve alt ekstremitelerde selülit arasında istatistiksel ilişki bulunmuş olması olağan karşılanmıştır.

Literatürde akut veya rekürrens selülit hastaları ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir

çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığının çoğunlukla kardiyovasküler hastalıklar başlığı altında incelenmiş olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hastaların tanıları ayrıntılı olarak değerlendirilmiş ve hastalıklar tek tek incelenmiştir. Bunun sonucunda koroner arter hastalığı ile rekürrens selülit arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Koroner arter hastalığı ile kardiyak bypass cerrahisi arasında yakın bir ilişki olduğu ve dolaylı olarak koroner arter hastalığının rekürrens için risk teşkil edebileceği düşünülmüştür ancak; bu çalışmada bypass öyküsü olan hastaların rekürrens yönünden riskli bulunmamış olması bu düşüncemizin doğru olmayacağını göstermiştir. Periferik arter hastalığı tanısı olan hastalar da bu yönde incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Bu sebeplerle, bizim çalışmamızda koroner arter hastalığı ve rekürrens alt ekstremitelerde selülit arasında ilişki bulunmuş olsa da bunu destekleyen ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada analiz edilen diğer demografik özellikler, predispozan faktörler, eşlik eden hastalıklar ve rekürrens arasında ise istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde; bazı çalışmalarda rekürrens ile lenfödem, venöz yetmezlik, dermatolojik lezyonlar, tekrarlayan selülit öyküsü, onikomikoz, bir ay içerisinde geçirilmiş travmatik yara öyküsü ve geçirilmiş operasyon öyküsü arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildiği görülmüştür. Obezite ve malignite öyküsü bazı çalışmalarda risk faktörü olarak gösterilmişken bazılarında ise rekürrens ile arasında istatistiksel ilişki bulunamamıştır. Diyabetes mellitus, alkol kullanımı, sigara kullanımı, immunsupresyon, safen venektomi ile rekürrens arasında ise istatistiksel anlamlılık saptanmadığı görülmüştür [9,17,18,20-22,24].

Tedaviye yanıtızlıkta laboratuvar bulguları kadar klinik bulgularda önemlidir. Bizim çalışmamızda klinik bulgular değerlendirilmiş ve hastanın hastaneye başvurduğu sıradaki ağrı şiddeti ne kadar yüksek ise antibiyotik değişim gerekliliğinin daha fazla olacağı tespit edilmiştir. Ampirik antibiyotik başlarken ağrı şiddeti fazla olan hastalarda klinik yanıtın geç meydana gelebileceği akıld tutulmalı ve hastalar daha sık takip edilmelidir. Hastaneye başvuru sırasındaki beyaz küre ve CRP değeri yüksek saptanan hastalar ampirik tedavi başladıktan 72 saat sonra değerlendirildiğinde, bu hastalarda antibiyotik değişim gerekliliğinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde, antibiyoterapi değişimi veya tedavi yanıtızlığı ile laboratuvar veya klinik bulguların karşılaştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bizim alışmamızda hastaların laboratuvar bulguları ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Yapılan bazı çalışmalarda da benzer şekilde ortalama beyaz küre değeri ve ortalama CRP değeri ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir durum gösterilememiştir [22,24]. Karppelin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise rekürren öyküsü olan ve olmayan hastalarda yüksek CRP ve beyaz küre değeri karşılaştırılmış ve rekürrens öyküsü olan hastalarda güçlü inflamatuvar yanıtın olduğu kanaatine varılmıştır [17].

## SONUÇ

Rekürren alt ekstremite selülit öyküsü olan hastalarda eşlik eden tinea pedis tanısının olması yeni gelişecek bir selülit atağı için risk faktörü olarak değeriendirilebilir. Koroner arter hastalığı olan hastalar rekürrens yönünden sıkı takip edilmelidir. Bu konuda daha kesin bilgiler elde etmek için hasta örneklem sayısının daha fazla olduğu ve yalnızca alt ekstremite rekürren selülitlerine yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastaneye ilk başvuru sırasında şiddetli ağrı yakınması olan hastaların antibiyoterapi değerişimine daha çok ihtiyacı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı zamanda laboratuvar değeriilerinin ve tedavi değeriışim kriterlerinin daha ayrıntılı incelendiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÇIKAR ATIşMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

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

## KAYNAKLAR

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases. 2014.
2. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and softtissues. N Engl J Med. 1996;334(4):240–246.
3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. Clin Infect Dis. 2005;41(10):1373–406.
4. Pasternak M, Swartz M. Cellulitis and subcutaneous tissue infections. Mandell Douglas and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Ersevier Churchill Livingstone: Philadelphia; 2005.
5. Chlebicki MP, Oh CC. Recurrent cellulitis: risk factors, etiology, pathogenesis and treatment. Curr Infect Dis Rep. 2014;16(9):1–8.
6. Carratala J, Roson B, Fernandez-Sabe N, Shaw E, Del Rio O, Rivera A, et al. Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious cellulitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22(3):151–7.
7. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, et al. Risk factors for erysipelas of the leg cellulitis: case-control study. BMJ. 1999;318(7198):1591–4.
8. Cox N. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis/erysipelas of the lower leg: a series with community follow-up. Br J Dermatol. 2006;155(5):947–50.
9. McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF, Lahr BD, Martinez J, Mirzoyev SA, et al. A predictive model of recurrent low erextremity cellulitis in a population-based cohort. Arch Intern Med. 2007;167(7):709–15.
10. Baddour LM, Bisno AL. Recurrent cellulitis after saphenous venectomy for coronary bypass surgery. Ann Intern Med. 1982;97(4):493–6.
11. Dan M, Heller K, Shapira I, Shibolet S, Vidne B. Incidence of erysipelas following venectomy for coronary artery bypass surgery. Infect. 1987;15(2):107–8.
12. Mokni M, Dupuy A, Denguezli M, Dhaoui R, Bouassida S, Amri M, et al. Risk factors for erysipelas of the leg in Tunisia: a multicenter case control study. Dermatology. 2006;212(2):108–12.
13. Lewis SD, Peter GS, Gomez-Marin O, Bisno AL. Risk factors for recurrent low erextremity cellulitis in a US Veterans Medical Center population. Am J Med Sci. 2006;332(6):304–7.
14. Pavlotsky F, Amrani S, Trau H. Recurrent erysipelas: risk factors. J Dtsch Dermatol Ges. 2004;2(2):89–95.
15. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the IDSA. Clin Infect Dis. 2014;59(2):e10–e52.
16. Esposito S, Bassetti M, Bonnet E, Bouza E, Chan M, De Simone G, et al. Hot topics in the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. Int J Antimicrob Agents. 2016.

17. Karppelin M, Siljander T, Vuopio-Varkila J, Kere J, Huhtala H, Vuento R, et al. Factors predisposing to acute and recurrent bacterial nonnecrotizing cellulitis in hospitalized patients: a prospective case control study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(6):729–34.
18. Karppelin M, Siljander T, Aittoniemi J, Hurme M, Huttunen R, Huhtala H, Kere J, Vuopio J, Syrjanen J. Predictors of recurrent cellulitis in five years. Clinical risk factors and the role of PTX3 and CRP. *J Infect.* 2015;70(5):467-73
19. Björnsdóttir S, Gottfredsson M, Thórisdóttir AS, Gunnarsson GB, Ríkardsdóttir H, Kristjánsson M, et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case control study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(10):1416–22.
20. Patlotsky F, Amrani S, Trau H. Recurrent erysipelas: risk factors. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004;2(2):89-95
21. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, et al. Risk factors for erysipelas of the leg cellulitis: case control study. *BMJ.* 1999;318(7198):1591-4.
22. Stoberl C. The importance of local factors in recurrent erysipelas. *Z Hautkr.* 1985;60(9):712-23.
23. Tay EY, Fook-Chong S, Oh CC, Thirumoorthy T, Pang SM, Lee HY. Cellulitis Recurrence Score: A tool for predicting recurrence of lower limb cellulitis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):140–5.
24. Inghammar M, Rasmussen M. Recurrent erysipelas risk factors and clinical presentation. *BMC Infect Dis.* 2014;14:270.
25. Ilkit M, Tanir F, Hazar S, Gümüşay T, Akbab M. Epidemiology of tinea pedis and toe nail tinea unguium in worshippers in the mosques in Adana, Turkey. *J Dermatol.* 2005;32(9):698-704.



■ Original Article

## Common Venous Variations on Abdominal Multislice Computed Tomography

### *Abdominal Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografide Saptanan Venöz Varyasyonlar*

Nuri Havan <sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup> Kartal Koşuyolu High Speciality Training and Research Hospital, Radiology Department, İstanbul, Turkey

\* Corresponding author: Nuri Havan E-mail: [nurihavan@hotmail.com](mailto:nurihavan@hotmail.com) ORCID: 0000-0003-1462-5012

Received: 2 March 2019 Accepted: 18 May 2019

#### ABSTRACT

**Purpose:** To determine the distribution of the types of variations in the portal vein and vena cava inferior and its branches using advanced image processing techniques in contrast enhanced abdominal multislice computed tomography (MSCT) examinations.

**Methods:** The study included 471 patients, comprising 254 males (53.9%) and 217 females (46.1%) with a median age of  $53.7 \pm 16.1$  years, who underwent abdominal MSCT between April 2011 and December 2017.

**Results:** Of 471 patients, 2 patients (0.4%) had variation of the inferior vena cava, 122 patients (25.9 %) had variation of the hepatic vein, 162 patients (34.4%) had variation of the renal vein and 138 patients (29.3%) had variation of the portal vein.

**Conclusion:** It is of great importance to use MSCT prior to surgical procedures such as transplantation, in which vascular variations are predetermined, and to pay attention to variations during reporting of the examination.

**Keywords:** abdominal vein variation, anatomy, hepatic vein, renal vein



**ÖZ**

**Amaç:** Çalışmamızın amacı rutin intravenöz kontrastlı abdominal çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) incelemelerinde portal venöz sistemde, vena kava inferior ve dallarında varyasyon tiplerinin dağılımını ileri görüntü işleme teknikleri kullanarak belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Nisan 2011-Aralık 2017 arasında abdominal ÇKBT çekilen ortalama yaşları  $53,7 \pm 16,1$  olan 254 erkek (%53,9), ve 217 kadın (%46,1) olmak üzere toplam 471 hasta dahil edildi.

**Bulgular:** 471 hastanın 2'sinde (%0,4) inferior vena kana varyasyonu, 122'sinde (%25,9) hepatik ven varyasyonu, 162'sinde (%34,4) renal ven varyasyonu ve 138 hastada (%29,3) da portal ven varyasyonu mevcuttu.

**Sonuç:** Özellikle vasküler varyasyonların önceden bilinmesinin gerektiği transplantasyon gibi cerrahi işlemlerden önce abdominal ÇKBT çekilmesi ve raporlama sırasında varyasyonlara dikkat edilmesi çok önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** abdominal venöz varyasyonlar, hepatik ven, portal ven, inferior vena kava, renal ven, çok kesitli bilgisayarlı tomografi

**INTRODUCTION**

Venous system variations are more common than other vascular variations [1]. Knowing the presence and course of variations in the venous system in the preoperative period reduces the complications that may occur during abdominal surgery operations and increases the success of the operation [2,3].

Advances in radiological imaging systems together with technological advances have led to the evaluation of vascular structures with non-invasive methods. Computed tomography (CT) has a particularly important role in non-invasive imaging of the vascular system [4]. As a consequence of these technological developments, multislice computed tomography (MSCT) can be used to evaluate the vascular system in a more detailed, easy and accurate way with post-process processes such as multiplanar reconstruction (MPR), volume rendering (VR), and maximum intensity projection (MIP) [5].

The aim of this study was to determine the distribution of the types of variations in the portal vein and vena cava inferior and its branches using advanced image processing techniques in contrast enhanced abdominal multislice computed tomography (MSCT) examinations.

**MATERIALS AND METHODS****Ethics**

This retrospective study was approved by the Local Ethics Committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2000). Informed consent was waived because of the retrospective nature of the study.

**Patients**

Between April 2011 and December 2017, 593 patients underwent abdominal MSCT. A total of 122 patients were excluded from the study as optimal contrast enhancement of CT was not achieved. As a result, the study included 471 patients comprising 254 males (53.9%) and 217 females (46.1%) with a median age of  $53.7 \pm 16.1$  years. The CT images of all the patients were retrospectively reviewed.

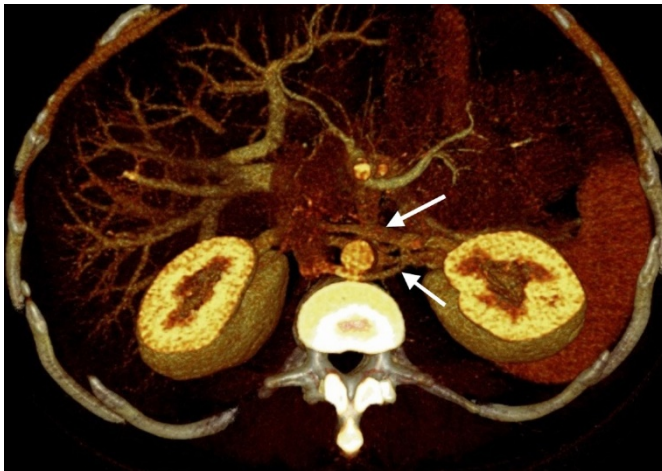
**CT Technique**

Abdominopelvic CT imaging was applied with a 128 detector CT (Toshiba Aquillion CX MDCT, Nasu Shiobara, Japan) scanner. One hundred milliliters (ml) of intravenous (IV) contrast material (Iopromid, 370/100 m/L Ultravist®, Bayer Schering Pharma AG, Germany) at a flow rate of 4 ml/sec was used in the CT examinations. No oral contrast material was given. The venous phase abdominal CT scans (tube voltage=120 kV, effective mAs=50-300, slice thickness 0.5 mm, collimation=64x0.5 mm, pitch=0.8) were acquired 65 seconds after the IV contrast injection. The abdominal CT scan area included the body region from the level of the upper diaphragm to the ischial tubercles.

**Image Analysis**

The CT images were reviewed retrospectively by a radiologist with 5 years of experience in abdominal radiology, who was blinded to the physical examination findings, laboratory results, and radiology reports.

The CT images were evaluated on axial, coronal and sagittal planes using the post-processing applications of MPR, VR and MIP on the workstation (Shina 2010, Caesarea, Israel).



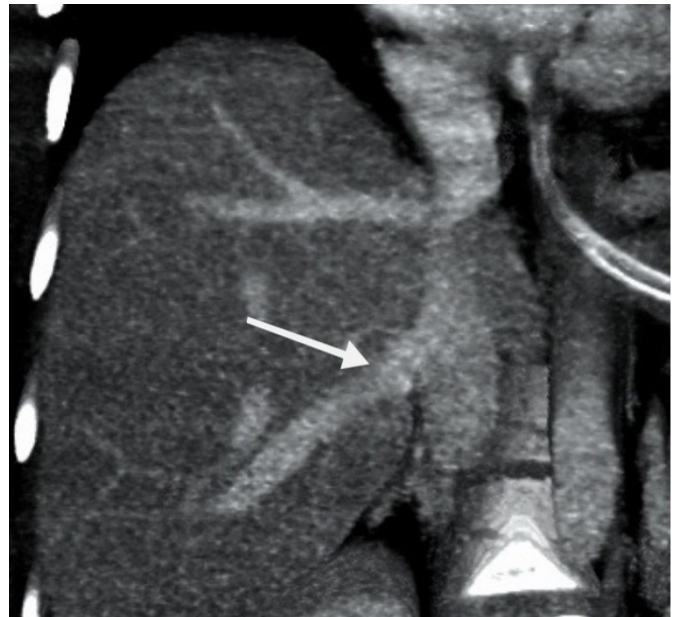
**Figure 1.** Axial VR image showing type 2 (circumaortical renal vein) renal vein anomaly (arrows)

MIP and MPR were used for the evaluation of intraparenchymal veins, especially the portal vein and hepatic vein. In general, an average thickness of 15 mm was used. VR images were preferred in the evaluation of extra-parenchymal venous structures and especially in renal veins and variations.

The data were analyzed in three categories: portal venous system, hepatic venous system, IVC and its branches. During examination of the portal system, the normal anatomic configuration of the portal vein and variations of main branches were investigated. In the evaluation of the hepatic venous system, variations in the main hepatic veins, differences in branching and expansions of IVC in hepatic veins were evaluated. Vascular relationships were evaluated in the area near the hepatic vein-IVC junction area (confluence) at a distance of 1 centimeter. Vascular structures more than 1 cm away from the confluence were evaluated in the branching configurations of the hepatic vein. The renal vein and its variations were investigated in the evaluation of IVC and its branches. The incidence of testicular and ovarian veins to the right renal vein was also evaluated. In addition, the distribution of the described variations according to gender and the possibility of an additional variation in the presence of venous variation were compared according to the frequency of normal venous variations in the population.

### Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0 software (Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Descriptive statistics were given as median (minimum – maximum) and mean  $\pm$  standard deviation. The Chi-square test was used to compare categorical data between male and female groups. The relationships between the



**Figure 2.** Type 2 (inferior right hepatic vein) hepatic vein variation is seen on the coronal inferior oblique VR image (arrow)

parametric data were investigated using Pearson correlation analysis. Statistical significance was accepted at the value of  $p < 0.05$ .

### RESULTS

At least one venous variation was detected in 388 patients (72.4%). In 471 patients, inferior vena cava (IVC) variation was observed in 2 (0.4%) patients. In these 2 patients, there were type 3 IVC (double IVC) and no patients had type 2 (left-sided IVC) variations.

Renal vein variation was detected in 127 patients (26.96%), of which 22 patients (4.7%) had type 2 (circumaortical renal vein) (**Figure 1**), 20 patients (4.3%) had type 3 (retroartical renal vein) and 68 patients (14.4%) had type 4 (double or more renal veins) renal vein variation. Type 5 (type 2 + type 4) variation was observed in 8 patients (1.7%) and type 6 (type 3 + type 4) in 9 patients (1.9%). Renal venous variation was higher in females than males ( $p = 0.044$ ).

Hepatic vein variation was detected in 122 patients (25.9%). The most frequently observed variation was type 2 (**Figure 2**). 87 patients (18.5%) had type 2 (inferior right hepatic vein), 13 patients (2.8%) had type 3 (same level anterior and posterior hepatic vein), 12 patients (2.5%) had type 4 (different level anterior and posterior hepatic vein), 3 patients (0.6%) had type 5 (accessory vein (tributary vein) to medium hepatic vein), 3 patients (0.6%) had type 7 (more than 2 hepatic veins at the same level) and 1 patient (0.2%) had type 8 (more than 2 hepatic veins at different levels) hepatic vein variation. None of the patients had type 6 (one, two or more right hepatic vein branches) hepatic vein

variation. Hepatic vein variations were also observed more frequently in females, similar to the renal vein ( $p=0.039$ ).

Portal vein variation was determined in 138 patients (29.3%). 57 patients (12.1%) had type 2 (trifurcation), 65 patients (13.8%) had type 3 (the right anterior portal vein and the left portal vein together form a common branch), 8 patients (1.7%) had type 4 (separate opening of the 6th and / or 7th segment branch) portal vein anomalies. No statistically significant difference was found between the genders in portal vein variations ( $p=0.065$ ).

## DISCUSSION

In this study, at least one venous variation was detected in 388 patients (72.4%). In a study conducted by Koc et al., this rate was found to be 67.5% [6]. IVC variation was found in 2 patients (0.42%). Type 3 IVC anomaly (double IVC) was present in these 2 patients. In the Koc et al. study, the prevalence of type 3 IVC was found to be 0.2% [6]. In a study by Boyaci et al., the prevalence of IVC variation was found to be 0.3% [7]. In a study by Dilli et al using lumbar MRI images, the prevalence of IVC variation was found to be 0.07% [8]. This difference may be related to the evaluation of MRI images, not CT, in the above-mentioned study. Double IVC anomaly should be investigated especially in patients with recurrent embolism. It should also be kept in mind that it may cause technical difficulties during the insertion of the IVC filter [9].

In the current study, renal vein variation was detected in 127 patients (26.96%). The most common variation was type 4 (double or more renal veins) detected in 68 patients (14.4%). In a study conducted by Koc et al., 24.4% of patients had renal vein variations. Similar to the current study, the most common variation was reported as type 4 and renal vein variations were found to be more common in females [6]. Chai et al. compared renal vein variations detected on CT with the surgical findings in patients who underwent CT before donor nephrectomy and only 2 of 153 cases had incompatibility [10]. Knowledge of renal vein anomalies is especially important in retroperitoneal surgery as they can cause complications such as bleeding, nephrectomy and even death [11,12]. In renal transplant donors, the left side is preferred because of the longer length of the left renal vein. Therefore, it is important to know whether the left renal vein has a normal pre-aortic course [13].

Hepatic vein variation was detected in 122 patients (25.9%). The most frequently observed variation was type 2 and was the inferior right hepatic vein (IRHV) anomaly, also known as caudal hepatic vein. 87 patients (18.5%) had type 2 hepatic

vein variations. Although the prevalence of hepatic vein variation has been reported as 86% in autopsy studies [14], this rate varies between 9-67% in imaging-based studies [15-17]. The reason for this difference may be that below a certain diameter, visualization cannot be determined by imaging. In the study by Koc et al., 41.8% of the patients had hepatic vein variation. Similar to the current study, the most common subtype was reported as type 2 [6]. The hepatic venous anatomy is important because it determines the anatomic structure of the liver. Identification of the location and variations of the preoperative hepatic veins is clearly important in terms of planning the surgery and reducing possible complications [18]. If accessory hepatic veins above 3 mm are not detected before the operation and if they are not reconstructed in the operation, congestion and liver failure may develop in the graft through venous drainage obstruction [18,19]. Even small hepatic veins seen on the dissection line in liver resections may cause graft congestion and may be the cause of insufficiency unless properly reconstructed [20].

Portal vein variation was determined in 138 patients (29.3%). The most common subtype was type 3 (the right anterior portal vein and the left portal vein together form a common branch) portal vein seen in 65 patients (13.8%). In previous studies, the rate of variation in studies using spiral CT has been found to be 6-13% [21,22], while studies using MSCT have reported rates of 20-29% [19,18,23]. The most important reason for this difference is the increase in the probability of variation as the section thickness decreases. Koc et al. found portal vein variation in 27.4% of patients, with no difference between the genders, similar to the current study. However, unlike the current study, the most frequent type reported was type 2 (trifurcation) [6]. There are some benefits in terms of operative and preoperative identification of portal variations. Sometimes, anatomic variations in the portal venous system create a contraindication to surgery or complicate surgery or increase the risk of postoperative complications [3,24]. In the absence of the right portal trunk, the right lobe is fed with more than one vein (Type 3 variation) originating separately from the main portal vein and / or the left portal vein. In this case, more than one portal vein anastomosis should be performed during transplantation, which increases both the duration of surgery and the risk of postoperative portal vein thrombosis [22].

This study had several limitations. First, only the imaging variables were evaluated and the clinical and laboratory data of patients were not taken into consideration. However, the primary aim of this study was to demonstrate the value

of MSCT findings. Second, the nature of the study was retrospective. Third, there was no assessment of interobserver variability, although this could be a subject for further study.

In conclusion, it is of great importance to use MSCT prior to surgical procedures such as transplantation, in which vascular variations are predetermined, and to pay attention to variations during reporting of the examination.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank to Dr. Murat Acar and Dr. Onur Taydaş who supported me during preparing this article.

#### DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

#### REFERENCES

- Covey AM, Brody LA, Getrajdman GI, Sofocleous CT, Brown KT. Incidence, patterns, and clinical relevance of variant portal vein anatomy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1055-1064.
- Madhusudhan KS, Vyas S, Sharma S, Srivastava DN, Gupta AK. Portal vein abnormalities: an imaging review. *Clin Imaging.* 2018;52:70-78.
- Lee WK, Chang SD, Duddalwar VA, Comin JM, Perera W, Lau WF, Bekhit EK, Hennessy OF. Imaging assessment of congenital and acquired abnormalities of the portal venous system. *Radiographics.* 2011;31:905-926.
- Fishman EK. From the RSNA refresher courses: CT angiography: clinical applications in the abdomen. *Radiographics.* 2001;21:3-16.
- Duddalwar V. Multislice CT angiography: a practical guide to CT angiography in vascular imaging and intervention. *The British Journal of Radiology.* 2004;77:27-38.
- Koc Z, Ulasan S, Oguzkurt L, Tokmak N. Venous variants and anomalies on routine abdominal multi-detector row CT. *Eur J Radiol.* 2007;61:267-278.
- Boyaci N, Karakas E, Dokumaci DS, Yildiz S, Cece H. Evaluation of left renal vein and inferior vena cava variations through routine abdominal multi-slice computed tomography. *Folia Morphol (Warsz).* 2014;73:159-163.
- Dilli A, Cosar Ayaz FS, Karacan K, Zengin K, Ayaz UY, Karabacak OR, Hekimoglu B. Evaluation of renal anomalies, inferior vena cava variations, and left renal vein variations by lumbar magnetic resonance imaging in 3000 patients. *Turk J Med Sci.* 2017;47:1866-1873.
- Smillie RP, Shetty M, Boyer AC, Madrazo B, Jafri SZ. Imaging evaluation of the inferior vena cava. *Radiographics.* 2015;35:578-592.
- Chai JW, Lee W, Yin YH, Jae HJ, Chung JW, Kim HH, Park JH. CT angiography for living kidney donors: accuracy, cause of misinterpretation and prevalence of variation. *Korean J Radiol.* 2008;9:333-339.
- Urban BA, Ratner LE, Fishman EK. Three-dimensional volume-rendered CT angiography of the renal arteries and veins: normal anatomy, variants, and clinical applications. *Radiographics.* 2001;21:373-386; questionnaire 549-355.
- Taydas O, Kantarci M, Bayraktutan U, Ogul H. Supradiaphragmatic origin of the renal artery; frequency on contrast-enhanced MR imaging. *Clin Imaging.* 2018;52:152-156.
- Sahani DV, Rastogi N, Greenfield AC, Kalva SP, Ko D, Saini S, Harris G, Mueller PR. Multi-detector row CT in evaluation of 94 living renal donors by readers with varied experience. *Radiology.* 2005;235:905-910.
- Champetier J, Haouari H, Le Bas JF, Letoublon C, Alnaasan I, Farah I. Large inferior right hepatic vein. Clinical implications. *Surg Radiol Anat.* 1993;15:21-29.
- Kamel IR, Kruskal JB, Pomfret EA, Keogan MT, Warmbrand G, Raptopoulos V. Impact of multidetector CT on donor selection and surgical planning before living adult right lobe liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:193-200.
- Akgul E, Inal M, Binokay F, Celiktaş M, Aikimbaev K, Soyupak S. The prevalence and variations of inferior right hepatic veins on contrast-enhanced helical CT scanning. *Eur J Radiol.* 2004;52:73-77.
- Soyer P, Bluemke DA, Choti MA, Fishman EK. Variations in the intrahepatic portions of the hepatic and portal veins: findings on helical CT scans during arterial portography. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164:103-108.

18. Kamel IR, Kruskal JB, Keogan MT, Goldberg SN, Warmbrand G, Raptopoulos V. Multidetector CT of potential right-lobe liver donors. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:645-651.
19. Guiney MJ, Kruskal JB, Sosna J, Hanto DW, Goldberg SN, Raptopoulos V. Multi-detector row CT of relevant vascular anatomy of the surgical plane in split-liver transplantation. *Radiology.* 2003;229:401-407.
20. Kruskal JB, Raptopoulos V. How I do it: pre-operative CT scanning for adult living right lobe liver transplantation. *Eur Radiol.* 2002;12:1423-1431.
21. Platt JF, Ellis JH, Korobkin M, Reige K. Helical CT evaluation of potential kidney donors: findings in 154 subjects. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169:1325-1330.
22. Morteale KJ, Cantisani V, Troisi R, de Hemptinne B, Silverman SG. Preoperative liver donor evaluation: Imaging and pitfalls. *Liver Transpl.* 2003;9:S6-14.
23. Sharma V, Chauhan R, Sood R, Makhaik S, Negi K, Chawla K, Diwan Y, Partap A, Rana S, Gupta A. Study of the normal anatomy and variations of portal vein in North Indian population: a MDCT study. *Eur j anat.* 2017;21:13-18.
24. Schmidt S, Demartines N, Soler L, Schnyder P, Denys A. Portal vein normal anatomy and variants: implication for liver surgery and portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25:86-91.




To cite this article: Tad M, Kulaçoğlu S. Memenin duktal karsinoma in situ lezyonlarında P53, HER2/neu, Bcl-2 ve PCNA ekspresyonu ve bunların invaziv karsinoma progresyonda rolleri. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 490-496. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.536772>

## ■ Orijinal Makale

# Memenin duktal karsinoma in situ lezyonlarında P53, HER2/neu, Bcl-2 ve PCNA ekspresyonu ve bunların invaziv karsinoma progresyonda rolleri

## *P53, HER2/neu, Bcl-2 and PCNA overexpression in ductal carcinoma in situ lesions of the breast and their role in progression to invasive carcinoma*

Murat Tad <sup>1\*</sup> , Sezer Kulaçoğlu <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Murat Tad E-posta: [murattad@yahoo.com](mailto:murattad@yahoo.com) ORCID: 0000-0003-2772-5856

Gönderim: 7 Mart 2019 Kabul: 14 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Proliferatif aktivitenin, onkogenlerde ve tümör süpresör genlerdeki değişikliklerin anlaşılması, duktal karsinoma in situ nun invaziv meme kanserine gelişme ihtimalinin yüksek olduğu olguları belirlemede önemli olabilir. Bu çalışmada p53, HER2/neu, bcl-2 ve PCNA overekspresyonunun duktal karsinoma in situ nun progresyonu ile ilişkisi değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Biz 20 duktal karsinoma in situ (grup 1) ve 20 invaziv duktal karsinoma birlikteliğinde duktal karsinoma in situ (grup 2) olgusunu değerlendirdik. Olgulara immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak p53, HER2/neu, bcl-2 ve PCNA çalışıldı.

**Bulgular:** Grup 2 olgularında p53, HER2/neu ve PCNA overekspresyonu daha yüksekti. Ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Grup 1 olgularının %36,8'inde, grup 2 olgularının %70'inde bcl-2 overekspresyonu izlendi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Çalışmamızda önemli bulgulardan biri de, p53, HER2/neu, bcl-2 ve PCNA overekspresyonunun aynı anda grup 2 olgularının 3'ünde izlenirken grup 1 olgularının hiçbirinde gözlenmemesiydi.

**Sonuç:** Bulgular bize, bcl-2 overekspresyonunun duktal karsinoma in situ nun invaziv duktal karsinomaya gelişim ihtimalinin yüksek olduğu olguları belirlemede daha değerli olabileceğini, invaziv duktal karsinoma gelişiminde farklı progresyon yollarının var olduğunu, preinvaziv evrede bu değişikliklerin birden fazlasının aynı olguda tespit edilmesinin invaziv duktal karsinomaya progresyon riskini belirlemede tek başlarına olduğundan daha değerli olabileceğini gösterdi. Bu sonuçlar farklı biyolojik davranışa sahip DKIS alt tiplerinin tanımlanmasına katkı sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Duktal karsinoma in situ, p53, HER2/neu, bcl-2, PCNA

**ABSTRACT**

**Objective:** Understanding proliferative activity and the changes in oncogenes and tumour suppressor genes may be important to predict the ductal carcinoma in situ cases that have high probability of progression to invasive breast carcinoma. In this study the correlation between p53, HER2/neu, bcl-2 and PCNA overexpression and progression of ductal carcinoma in situ were evaluated.

**Methods:** We evaluated 20 ductal carcinoma in situ (group 1) and 20 ductal carcinoma in situ associated with invasive ductal carcinoma cases (group 2). We studied p53, HER2/neu, bcl-2 ve PCNA to cases immunohistochemically.

**Results:** P53, HER2/neu and PCNA overexpression were higher in group 2 cases. But differences were not significant statistically ( $p>0,05$ ). Bcl-2 overexpression was seen 36.8% in group 1, 70% in group 2 cases. The difference between two groups was significant statistically ( $p<0,05$ ). In our study, also one of the important finding was that p53, HER2/neu, bcl-2 and PCNA overexpression were revealed 3 cases in group 2 at the same time but was not seen in any of group 1 cases.

**Conclusion:** These findings showed that bcl-2 overexpression may be more important in progression of ductal carcinoma in situ to invasive ductal carcinoma, existing different pathways in development of invasive ductal carcinoma and revealing more than one of these changes in the same case may be more important in defining progression risk to invasive ductal carcinoma. These results contribute to define DCIS subtypes that have different biological behaviour.

**Keywords:** Ductal carcinoma in situ, p53, HER2/neu, bcl-2, PCNA

**GİRİŞ**

Heterojen ve progresif bir hastalık olan meme karsinomu kadınlarda görülen en sık malignite olup önemli mortalite sebeplerinden biridir [1-6]. Duktal karsinoma in situ (DKİS) bir seri anormal hücrel değişikliğin artarak izlendiği, hiperplaziden atipik hiperplaziye, noninvaziv karsinomaya, invaziv karsinomaya ve son olarak metastatik karsinomaya giden bir spektrumda, normal epitelyal hücrelerden geliştiği varsayılmaktadır [7]. İnvaziv meme kanserinin (İMK) noninvaziv meme lezyonlarından nasıl geliştiği açık değildir. Histoloji ve diferansiyasyon derecesine bağlı olarak İMK gelişiminde farklı birçok progresyon yolu olduğuna dair veriler her geçen gün artmaktadır [8,9]. DKİS lezyonlarının biyolojik potansiyellerinin heterojenitesi ve meme koruyucu tedavinin artarak kullanımı nedeniyle lokal rekürrensi, invaziv kansere progresyonu ve tedaviye rezistansı gösteren prognostik markırların tanımlanmasına ihtiyaç vardır [10,11].

Çalışmalar, p53 gen ekspresyonunun meme karsinogenezinin erken dönemlerindeki olayların bir göstergesi olduğunu düşündürmekte ve İMK'ye ilerlemede artmış riski gösteren faydalı bir markır olduğu tezini güçlendirmektedir [12-13]. Bir çalışmada P53 pozitif nükleus oranı %50'den fazla olan DKİS olgularının tamamında DKİS komşuluğunda İMK izlenmiştir [14]. P53 overekspresyonuna benzer şekilde, HER2/neu overekspresyonunun İMK'ye komşu DKİS'de pür lezyonlara göre daha sık izlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [15-17]. Çalışmalar

HER2/neu'nun tümör hücrelerinin hareketinin kontrolünde, ekstrasellüler matris boyunca migrasyonunda ve bazal membranı yıkan enzimlerin sekresyonunda yer aldığını göstermiştir [18-19].

Bir hipoteze göre düzensiz moleküler olayların farklı birlikteliklerinin varlığı hızlı tümör büyümesi ve invazyon gelişimine yatkınlık ile ilişki göstermektedir. Apoptozisi düzenleyen genlerin etkileri ve bunların diğer onkogenlerle ilişkileri konusunda yapılacak ileri araştırmalar, farklı biyolojik davranışa sahip DKİS alt tiplerinin tanımlanması ile sonuçlanabilir ve DKİS olgularının kişiye özel tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olabilir [11].

Apoptozisi düzenleyen birçok genetik faktör gösterilmiştir. Bu faktörler arasındaki ilişki oldukça karışıktır ve tam olarak tanımlanamamıştır [20,21]. Apoptozisi düzenleyen faktörleri anlamak, preinvaziv meme lezyonlarının İMK'ye gelişim ihtimalinin yüksek olduğu olguları belirlemede değerli olabilir [22].

Yüksek proliferatif aktivite yüksek dereceli DKİS lezyonları için karakteristiktir. Genellikle yüksek sitolojik derece, negatif östrojen reseptör durumu, anöploid, mikroinvazyon odağı ve HER2/neu gibi onkogenlerin overekspresyonu gibi diğer kötü prognostik faktörlerle birlikte izlenir [23]. Proliferasyon indeksi p53 overekspresyonu ile birlikte, bunların tek başına olduğundan daha büyük prognostik değere sahiptir [24].

Hastalığın seyri her olgu için farklıdır fakat bir ölçüde öngörülebilir [25]. Biz p53 ve HER2/neu overekspresyonunun DKİS'nin progresyonu ile ilişkilerini açığa kavuşturmak istedik. Noninvaziv meme lezyonlarının progresyonunun artmış proliferasyon ve azalmış apoptozis ile birlikteliğini gösteren çalışmalar da mevcut olduğundan bu çalışmaya PCNA ve antiapoptotik protein olan bcl-2'yi de dahil ettik [26,27].

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Çalışma Helsinki Bildirgesi İlkeleri'ne sadık kalınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 2001-2007 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'ne gelen meme biyopsi materyallerinden DKİS tanısı almış 20 olgu (grup 1) ile invaziv duktal karsinoma (İDK) ve birlikteliğinde DKİS tanısı almış 20 olgu (grup 2) dahil edildi. Daha evvel DKİS ve İDK tanısı alıp cerrahi müdahale, kemoterapi ve radyoterapi uygulanmış olgular, parafin bloklarında uygun inceleme yapmak için yeterli doku bulunmayan olgular ve DKİS birlikteliğinde lobüler karsinoma in situ, kronik inflamasyon, granülomatöz mastitis veya yağ nekrozu bulunan olgular çalışmadan çıkarıldı. Olgulara ait tüm lamlar tek tek incelenerek tümörü en iyi temsil ettiği düşünülen bloklar belirlendi.

DKİS olguları Holland ve ark.'nın ortaya koyduğu kriterler kullanılarak derece 1 (düşük dereceli/iyi diferansiye), derece 2 (orta dereceli/orta derecede diferansiye) ve derece 3 (yüksek dereceli/az diferansiye) olarak üç sınıfa ayrıldı. İDK olguları ise tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısını dikkate alan Bloom-Richardson sisteminin Nottingham modifikasyonu kullanılarak derece 1, derece 2 ve derece 3 olarak sınıflandırıldı.

İmmünohistokimyasal çalışmalar için, %10'luk formalinde fikse edilmiş parafine gömülmüş bloklardan 2 mikron kalınlığında kesitler adezivli lamlara alınarak etüvde bekletildikten sonra 3'er dakika, ksilol ve %96, %80, %75 ve %70'lik alkollerden geçirilerek deparafinize ve dehidrate edildi. Fosfat buffer salinde 6 dakika, %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonunda 10 dakika bekletildi. Distile suda 3 kez yıkandıktan sonra sitrat buffer solüsyonu içinde mikrodalga fırına konarak 2 kez 7'şer dakika kaynatıldı. Oda ısısında soğumaya bırakılan preparatlar, PBS'de biraz bekletildi. Aynı bloktan alınan seri kesitlere monoklonal mouse anti-human p53 (klon DO-7 DAKO), bcl-2 (klon 100/D5 DAKO), HER2/neu (klon CB11 DAKO) ve PCNA (klon PC10 DAKO) primer antikoları damlatıldı. Oda ısısında 45 dakika bekletilerek 2 kez 3 dakika PBS ile muamele edildi. Kullanılan boya setinin prosedürüne uygun olacak şekilde link, label ve kromojen

damlatıldı ve etüvde yeterli sürelerde bekletildi. Her basamak arasında 2 kez 3'er dakika PBS'de bekletilen lamlara kontrast boyama için Mayer Hematoksilin damlatıldı. Uygun süre bekletildikten sonra preparatlar musluk suyunda yıkanarak mounting medium ile kapatıldı. Kuruduktan sonra ışık mikroskopunda incelendi. Pozitif kontrol olarak p53 ve HER2/neu için bunların yaygın ve kuvvetli ekspresyon gösterdikleri meme karsinomu olguları, bcl-2 ve PCNA için lenfoid hiperplazi gösteren tonsil dokusu kullanıldı. HER2/neu için sitoplazmik membran boyanması, p53 ve PCNA için nükleer ve bcl-2 için sitoplazmik, boyanma dikkate alındı.

İmmünreaksiyona semikantatif olarak p53, bcl-2 ve PCNA için tümör hücrelerinin boyanma yüzdelere bakılarak 5'li skala uygulandı. Buna göre;

0 = Boyanma yok veya pozitif boyanan tümör hücresi oranı %1'den az,

1 = Pozitif boyanan tümör hücresi oranı %1-10,

2 = Pozitif boyanan tümör hücresi oranı %11-25,

3 = Pozitif boyanan tümör hücresi oranı %26-50,

4 = Pozitif boyanan tümör hücresi oranı %51-100 olması.

P53 ve bcl-2 için %10'un üzerindeki boyanma (skor 2, 3 ve 4), PCNA için %25'in üzeri (skor 3 ve 4) overekspresyon olarak kabul edildi.

HER2/neu için 4'lü skala uygulandı. Buna göre;

0 = Hücrelerin sitoplazmik membranlarında boyanma yok veya %10'undan azında boyanma,

1 = Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında sitoplazmik membranın bir kısmında boyanma,

2 = Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında sitoplazmik membranın tamamında hafif boyanma,

3 = Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında sitoplazmik membranın tamamında kuvvetli boyanma.

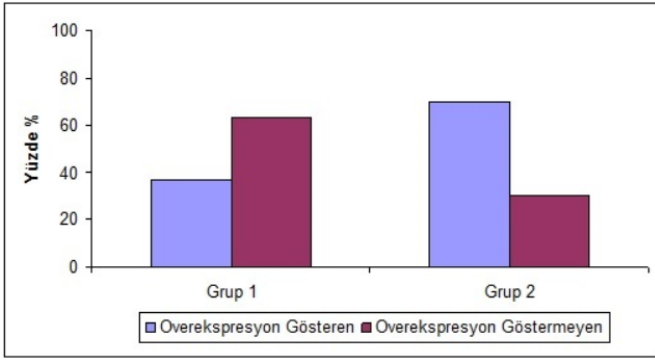
HER2/neu için skor 2 ve 3 overekspresyon kabul edildi.

P53, HER2/neu, bcl-2 ve PCNA overekspresyonu izlenen olgular tespit edildi. Bu ekspresyonlar açısından 2 grup arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  std. sapma biçiminde, kategorik değişkenler





**Resim 1.** Gruplar arasında bcl-2 overekspressyon dağılımının değerlendirilmesi

yüzde (%) şeklinde gösterildi. Ortalamalar açısından farkın anlamlılığı Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalar için Khi-Kare veya Fisher'in Kesin testi kullanıldı.  $P < 0,05$  olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Grup 1'deki olguların yaşları 25 ile 74 arasında, grup 2'deki olguların yaşları ise 27 ile 76 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş grup 1'de 49,71, grup 2'de 50,45 olarak saptandı. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Grup 1'de düşük dereceli 7 olgu (%35), orta dereceli 8 olgu (%40) ve yüksek dereceli 5 olgu (%25) mevcutken, grup 2'de düşük dereceli 4 olgu (%20), orta dereceli 9 olgu (%45) ve yüksek dereceli 7 olgu (%35) mevcuttu. Gruplar arasında derece açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

İmmünohistokimyasal çalışmalar sırasında p53 için kesit alınırken grup 1'de 1 olguda blokta DKİS alanı kalmadığı için değerlendirme yapılamadı. Grup 1'de p53 ekspresyon sonuçları; 17 olgu skor 0 (%89,5), 1 olgu skor 1 (%5,3), 1 olgu skor 3 (%5,3), grup 2'de ise 16 olgu skor 0 (%84,5), 4 olgu skor 2 (%10,3) şeklindeydi. Grup 1'de 1 (%5,3) olguda p53 overekspressyonu izlenirken, grup 2'de 4 olguda (%20) overekspressyon gözlemlendi. İDK komponenti bulunan grup 2 olgularında p53 overekspressyonu daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

HER2/neu overekspressyonu; grup 1'de 17 olguda skor 0 (%85), 1 olguda skor 1 (%5), 2 olguda skor 3 (%10), grup 2'de 16 olguda skor 0 (%80), 2 olguda skor 2 (%10), 2 olguda skor 3 (%10) şeklindeydi. Grup 1'de HER2/neu overekspressyonu 2 olguda izlenirken (%10), grup 2'de 4 olguda (%20) gözlemlendi. İDK komponenti bulunan grup 2 olgularında HER2/neu overekspressyonu daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 1.** Gruplar arasında overekspressyonların değerlendirilmesi

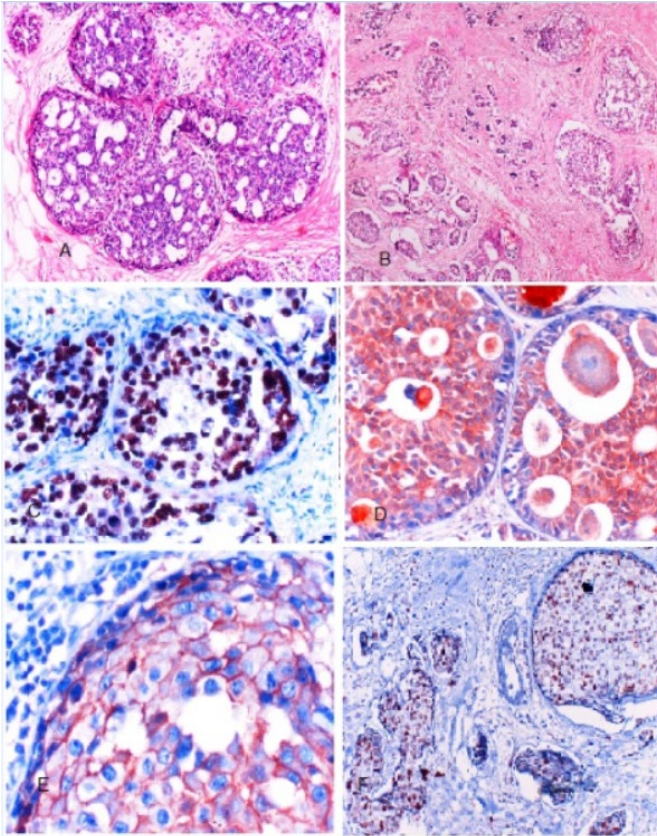
Antikor	Overekspressyon	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	P değeri
P53	-	18 (%94,7)	16 (%80,0)	0,342
	+	1 (%5,3)	4 (%20,0)	
HER2/neu	-	18 (%90,0)	16 (%80,0)	0,661
	+	2 (%10,0)	4 (%20,0)	
Bcl-2	-	12 (%63,2)	6 (%30,0)	0,038
	+	7 (%36,8)	14 (%70,0)	
PCNA	-	5 (%25,0)	3 (%15,0)	0,695
	+	15 (%75)	17 (%85,0)	

İmmünohistokimyasal çalışmalar sırasında bcl-2 için kesit alınırken grup 1'de 1 olguda blokta DKİS alanı kalmadığı için değerlendirme yapılamadı. Grup 1'de olguların 12'si skor 0 (%63,2), 2'si skor 2 (%10,5), 5'i skor 4 (%26,3) idi. Grup 2'de olguların 6'sı skor 0 (%30), 3'ü skor 2 (%15), 2'si skor 3, 9'u skor 4 (%45) şeklindeydi. Her iki grupta da skor 1 boyanan olgu izlenmedi. Grup 1'de 7 (%36,8) olguda grup 2'de 14 (%70) olguda bcl-2 overekspressyonu elde edildi (**Resim 1**). İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ).

PCNA ile grup 1'de 15 olguda (%75) overekspressyon izlenirken grup 2'de 17 olguda (%85) gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Grup 1 ve grup 2'ye ait İmmünohistokimyasal çalışma sonuçları **Tablo 1**'de verilmiştir.

P53, HER2/neu, bcl-2 ve PCNA overekspressyonunu aynı anda grup 2'de 3 olguda izlenirken grup 1 olgularının hiçbirinde gözlemlenmedi. Yine p53, bcl-2 ve PCNA overekspressyonu aynı anda grup 2'de 1 olguda izlenirken grup 1 olgularının hiçbirinde gözlemlenmedi.

Yüksek dereceli olguların %41,7'sinde (12 olgudan 5'inde) p53 overekspressyonu izlenirken düşük dereceli olguların hiçbirinde p53 overekspressyonu gözlemlenmedi (**Resim 2**). Düşük dereceli olguların hiçbirinde HER2/neu overekspressyonu izlenmezken yüksek dereceli olguların %50'sinde (12 olgudan 6'sında) gözlemlendi (**Resim 2**). Düşük dereceli olgularda bcl-2 overekspressyonu %55,6 (27 olgunun 15'inde) iken, yüksek dereceli olgularda bu oran %50 (12 olgunun 6'sında) idi (**Resim 2**). Yüksek dereceli olguların tamamında (12 olgu) PCNA overekspressyonu izlenirken, düşük dereceli olgularda bu oran %71,4 (28 olgunun 20'sinde) idi (**Resim 2**). Sonuç olarak P53 ve HER2/neu overekspressyonu, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek dereceli DKİS olgularında daha yüksekti ( $p < 0,05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bcl-2 overekspressyonu düşük dereceli DKİS olgularında, PCNA overekspressyonu yüksek dereceli DKİS olgularında daha fazla izlendi.



**Resim 2.** DKIS kribriform tip (H&E, x200) (A), invaziv duktal karsinoma ve DKIS birlikteliği (H&E, x40) (B), p53 ile yaygın kuvvetli nükleer boyanma (x200) (C), Bcl-2 ile yaygın kuvvetli sitoplazmik boyanma (x200) (D), HER2/neu ile yaygın kuvvetli sitoplazmik membran boyanması (x400) (E) ve PCNA ile yaygın nükleer boyanma (x200) (F)

## TARTIŞMA

Mammografi memenin noninvaziv malign lezyonlarının ve asemptomatik kadınlarda küçük invaziv tümörlerin yakalanmasını sağlamaktadır. Bu en erken dönemlerinde meme kanserinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır [4,10].

Noninvaziv meme lezyonlarının İMK'ye ilerlemesinde birbirinden farklı çok sayıda progresyon yolu olduğu düşünülmektedir [8,9]. Proliferatif aktivite, invazyon kapasitesi, angiogenezis ve apoptozis potansiyeli meme kanserinin en önemli biyolojik özelliklerinden bazılarıdır [28]. Meme tümörlerinde izlenen genetik değişikliklerin, bunların karsinogenezdeki etkilerinin ve karsinogeneze dahil olma zamanlarının daha iyi anlaşılması meme kanserinin alt tiplerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır [12].

DKIS meme kanserinin tanınabilen en erken evresidir ve intraduktal hastalığın invaziv kansere dönüştüğü görüşü yaygın olarak kabul görmektedir. Predominant intraduktal

komponenti olan invaziv duktal karsinomanın meme kanser progresyonunun erken evresini gösterdiği varsayılır [22].

P53 tümör süpresör gen mutasyonu meme tümörleri de dahil olmak üzere birçok tümör tipinde saptanmıştır [12,13]. Memenin glandüler epitelinde p53 birikimi in situ karsinoma gelişiminde kritik nokta olabilir. Meme kanserinde mutasyona uğramış p53 protein birikimi ve bu proteinin overekspresyonu yüksek proliferasyon hızı, artmış progresyon riski ve kötü prognoz ile birliktelik gösterir [12,13,29,30]. Biz bu çalışmada grup 1'de 1 olguda (%5,3) p53 overekspresyonu izlerken, grup 2'de 4 olguda (%20) overekspresyon gözledik. İDK komponenti bulunan grup 2 olgularında p53 overekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti ve bu sonuç p53 overekspresyonunun DKIS'nin invaziv hastalığa progresyonunda önemli olabileceği tezini destekler nitelikte idi.

HER2/neu overekspresyonu genel olarak kötü prognozla birliktelik gösterir [30,31]. DKIS'deki overekspresyonun invaziv kanser gelişimindeki önemi açık değildir<sup>11</sup>. HER2/neu ve p53 overekspresyonunun İMK'ye komşu in situ karsinomada pür lezyonlara göre daha sık izlendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [16,17]. Grup 1'de HER2/neu overekspresyonu 2 olguda izlenirken (%10), grup 2'de 4 olguda (%20) izlendi. İDK komponenti bulunan grup 2 olgularında HER2/neu overekspresyonu daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tümör oluşumunda apoptozisin rolüne ilgi artmaktadır [20,21]. Apoptozisi anlamak, preinvaziv meme lezyonlarının İMK'ye ilerleme ihtimalinin yüksek olduğu olguları belirlemede önemli olabilir [22]. Bu çalışmada bcl-2 overekspresyonu değerlendirildiğinde grup 1'de 7 olguda (%36,8), İDK komponenti bulunan grup 2'de 14 olguda (%70) bcl-2 overekspresyonu izlendi ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Bu sonuç bize bcl-2 overekspresyonunun preinvaziv meme lezyonlarından İMK'ye gelişim ihtimalinin yüksek olduğu olguları belirlemede daha değerli olabileceğini düşündürdü.

PCNA DNA sentezi için özel, nükleer bir proteindir. Primer olarak nükleusta, hücre siklusunun S fazında ortaya çıkar [1,3,25]. Yüksek PCNA skoru kötü prognozun bir göstergesidir. PCNA overekspresyonu grup 1'de 15 olguda (%75) izlenirken grup 2'de 17 olguda (%85) gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte invaziv komponenti bulunan grup 2 olgularında oran daha yüksekti.

İnvaziv meme kanseri gelişiminde farklı progresyon yollarının var olduğu yönündeki veriler her geçen gün

artmaktadır. Aynı diferansiyasyon derecesine sahip invaziv lezyonu olan DKİS olgularında proliferasyon invaziv komponentte artar. Proliferasyon ve apoptozis ilişkili proteinlerin ekspresyonundaki en büyük değişiklik hiperplaziden DKİS'ye dönüşüm döneminde olur. Bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlar DKİS'lerin aynı diferansiyasyon derecesine sahip İMK'ye dönüşümlerinde bu proteinlerin minor role sahip olabileceği yönündedir [14]. Bizim sonuçlarımıza bu açıdan baktığımızda p53, HER2/neu ve PCNA ile yapılan çalışmalardan elde ettiğimiz sonuçlar bu düşünceyi destekler nitelikte idi. Ancak bcl-2 ile yapılan çalışmalarda grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunması invazyon gelişiminin öngörülmesi açısından bu markırın daha belirleyici olabileceği sonucuna varmamıza yol açtı.

Çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biri de; p53, HER2/neu, bcl-2 ve PCNA overekspresyonu aynı anda invaziv komponenti bulunan grup 2'de 3 olguda izlenirken grup 1 olgularının hiçbirinde gözlenmemesiydi. Yine p53, bcl-2 ve PCNA overekspresyonu aynı anda grup 2'de 1 olguda izlenirken grup 1 olguların hiçbirinde gözlenmedi. Bu bulgular bize, preinvaziv evrede bu değişikliklerin birden fazlasının aynı olguda tespit edilmesinin meme lezyonlarının risk tahmininde ve invaziv kansere progresyon riskini belirlemede tek başlarına olduğundan daha değerli olabileceğini düşündürmekle birlikte olgu sayımız bu sonuca varmamız açısından yeterli değildi.

Sonuç olarak, bizim p53, HER2/neu ve PCNA ile yapılan çalışmalarda elde ettiğimiz bulgular DKİS'den İMK'ye dönüşümde bu proteinlerin minor role sahip olabileceği yönündeki düşünceyi destekler nitelikte idi [14]. Ancak bu ekspresyon paternlerinin DKİS derecesi ile korele olması ve gruplar arasında tespit edilen farklar, bunların meme karsinogenezinde farklı oranda da olsa rolleri olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle preinvaziv evrede bu değişikliklerin tespit edilmesinin meme patogenezinin anlaşılmasında ve bu lezyonların invaziv karsinoma progresyon riskini tahmin etmede önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Bcl-2 ile yapılan çalışmalarda grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunması invazyon gelişiminin öngörülmesi açısından bu markırın daha belirleyici olabileceği sonucuna varmamıza yol açtı. Çalışmamızın sonuçları daha fazla sayıda olgu dahil edilerek yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir. Ayrıca bu konu ile ilgili olarak gerçekleştirilecek daha ileri çalışmalar DKİS'nin farklı özelliklere sahip alt tiplerinin ortaya konularak kişiye özel tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bunların ve daha birçok genin ekspresyonunun değerlendirilmesiyle

prognostik açıdan farklı alt grupların bugün mümkün olandan daha keskin ayrımının mümkün olabileceği de mutlak bir gerçektir.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur. Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Mercier I, Gonzales DM, Quann K, ve ark. CAPER, a novel regulator of human breast cancer progression. *Cell Cycle* 2014 Apr 15; 13(8): 1256-1264.
2. Perez AA, Balabram D, Salles MA, Gobbi H. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between histopathological features and age of the patients. *Diagn Pathol*. 2014; 9: 227-232.
3. Terry G, Ho L, Londesborough P, Duggan C, Hanby A, Cuzick J. The expression of FHIT, PCNA and EGFR in benign and malignant breast lesions. *Br J Cancer* 2007 Jan 15; 96(1): 110-117.
4. Tot T. DCIS, cytokeratins and the theory of the sick lobe. *Virchows Arch* 2005; 447: 1-8.
5. Gerber B, Müller H, Reimer T, Krause A, Friese K. Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79(2): 265-276.
6. Gerber B, Mylonas I. Reduction of the risk of breast cancer. *Zentralbl Gynecol* 2003; 125(1): 6-16.
7. Pape-Zambito D, Jiang Z, Wu H, ve ark. Identifying a Highly-Aggressive DCIS Subgroups by Studying Intra-Individual DCIS Heterogeneity among Invasive Breast Cancer Patients. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100488.
8. Shang M, Zhang X, Liu X, ve ark. P16 and P53 Play Distinct Roles in Different Subtypes of Breast Cancer. *PLoS One*. 2013; 8(10): e76408.
9. Menard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER-2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncol* 2001; 61: 67-72.
10. Barlett JMS, Nofech-Moses S, Rakovitch E. Ductal carcinoma in situ of the breast: can biomarkers improve current management. *Clin Chem* 2014; 60(1): 60-67.
11. Siziopikou KP, Khan S. Correlation of HER-2 gene amplification with expression of the apoptosis-suppressing genes bcl-2 and bcl-x-L in ductal carcinoma in situ of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13: 14-18.

12. Keohavong P, Gao WM, Mady HH, Kanbour-Shakir A, Melhem MF. Analysis of p53 mutations in cells taken from paraffin-embedded tissue sections of ductal carcinoma in situ and atypical ductal hyperplasia of the breast. *Cancer Lett* 2004; 212(1): 121-130.
13. Mylonas I, Makovitzky J, Jeschke U, Briese V, Friese K, Gerber B. Expression of Her2/neu, Steroid Receptors (ER and PR), Ki-67, and p53 in Invasive Mammary Ductal Carcinoma Associated with Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Versus Invasive Breast Cancer Alone. *Anticancer Res* 2005; 25: 1719-1724.
14. Mommers ECM, Leonhart AM, Falix F, Michalides R, Meijer CJLM, Baak JP. Similarity in expression of cell cycle proteins between in situ and invasive ductal breast lesions of same differentiation grade. *J Pathol* 2001; 194: 327-333.
15. Mommers ECM, Van Diest PJ, Leonhart AM, Meijer CJLM, Baak JPA. Expression of proliferation and apoptosis-related proteins in usual ductal hyperplasia of the breast. *Hum Pathol* 1998; 29: 1539-1545.
16. Allred DC, Clark GM, Molina R, ve ark. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. *Hum Pathol* 1992; 23(9): 974-979.
17. Umekita Y, Takasaki T, Yoshida H. Expression of p53 protein in benign epithelial hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, noninvasive and invasive mammary carcinoma. An immunohistochemical study. *Virchows Arch* 1994; 424(5): 491-494.
18. Hung MC, Lau YK. Basic science of HER-2/neu: a review. *Semin Oncol* 1999; 26: 51-59.
19. Roetger A, Merschjann A, Dittmar T, Jackisch C, Barnekow A, Brandt B. Selection of potentially metastatic subpopulations expressing c-erbB-2 from breast cancer tissue by use of an extravasation model. *Am J Pathol* 1998; 153: 1797-1806.
20. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, Nahm M, Korsmeyer SJ. Bcl-2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 6961-6965.
21. Stewart BW. Mechanisms of apoptosis: integration of genetic, biochemical, and cellular indicators. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(17): 1286-1296.
22. Siziopikou KP, Prioleau JE, Harris JR, Schnitt SJ. Bcl-2 expression in the spectrum of preinvasive breast lesions. *Cancer* 1996; 77: 499-506.
23. Siziopikou KP, Schnitt SJ. MIB-1 proliferation index in ductal carcinoma in situ of the breast: relationship to the expression of the apoptosis-regulating proteins bcl-2 and p53. *Breast J* 2000; 6(6): 400-406.
24. Niewiadomska H, Jeziorski A, Olborski B. The expression of the proliferating antigen Ki67, PCNA and products of gene p53 in primary invasive ductal breast carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17(4): 503-510.
25. Haerslev T, Jacobsen GK, Zedeler K. Correlation of growth fraction by Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunohistochemistry with histopathological parameters and prognosis in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37: 101-113.
26. Mommers EC, van Diest PJ, Leonhart AM, Meijer CJ, Baak JP. Balance of cell proliferation and apoptosis in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58(2): 163-169.
27. Larsen MS, Bjerre K, Giobbie-Hurder A, ve ark. Prognostic value of Bcl-2 in two independent populations of estrogen receptor positive breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy. *Acta Oncol.* 2012 Jul; 51(6): 781-789.
28. Kushlinskii NE, Orinovskii MB, Gurevich LE, ve ark. Expression of biomolecular markers (Ki-67, PCNA, Bcl-2, BAX, BclX, VEGF) in breast tumors. *B Exp Biol Med* 2004; 137(2): 182-185.
29. Tunon G, Ricote M, Ruiz A, Fraile B, Paniagua R, Royuela M. Cell cycle control related proteins (p53, p21, and Rb) and transforming growth factor B (TGFB) in benign and carcinomatous (in situ and infiltrating) human breast: implications in malignant transformations. *Cancer Invest* 2006; 24: 119-125.
30. Tad M, Kulaçoğlu S. Memenin Duktal Karsinoma İn Situ Lezyonları: Histopatolojik Özellikler ile p53, HER2/neu, bcl-2 ve PCNA Ekspresyonu Arasındaki İlişki. *Dicle Med J* 2018; 45(3): 265-273.
31. Chaisson K, Rivere A, Corsetti R, Weiss T, Fuhrman GM. A potential additional variables to consider in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ. *Ochsner J* 2017 Winter; 17(4): 341-344.



To cite this article: Haciseyitoğlu D, Sümerkan B. Klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarının serotiplendirilmesi ve bazı antimikrobilyallere duyarlılık durumlarının araştırılması. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 497-503. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.544493>

## ■ Orijinal Makale

# Klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarının serotiplendirilmesi ve bazı antimikrobilyallere duyarlılık durumlarının araştırılması

## *Serotyping strains of Haemophilus influenzae isolated from clinical specimens and investigating their susceptibilities towards certain antimicrobials*

Demet Haciseyitoğlu <sup>1\*</sup> , Bülent Sümerkan <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Acıbadem Kayseri Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kayseri, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Demet Haciseyitoğlu E-posta: [demet634@gmail.com](mailto:demet634@gmail.com) ORCID: 0000-0001-7404-8347

Gönderim: 25 Mart 2019 Kabul: 18 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Çocuklarda, ciddi enfeksiyonların etkeni olan *Haemophilus influenzae*, önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Kapsüllü suşları a'dan f'ye kadar 6 gruptur. İçlerinde tip b en invaziv olanıdır. Diğer serotipler de ciddi enfeksiyonlar ve invaziv hastalıklara yol açabilir. Giderek artan beta laktamaz üretimi ve beta laktamaz negatif olup ampisilin dirençli suşlar nedeniyle antibiyotik duyarlılık testi tedavinin yönlendirilmesi açısından yararlı olmaktadır.

Bu çalışma ile çeşitli klinik örneklerden izole edilen *H. influenzae* suşlarının serotiplendirilmesi, beta laktamaz üretimi ve antimikrobilyallere duyarlılık durumunun araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çeşitli klinik örneklerde üreyen 100 *H. influenzae* çalışmaya alındı. Bakteriler X ve V faktörü ihtiyacına bakılarak veya API NH kullanılarak tanımlandı. Beta laktamaz üretimi, nitrosefin diskleriyle araştırıldı. Serotiplendirme, spesifik antiserumlarla lam aglütinasyon yöntemiyle yapıldı. Çeşitli antimikrobilyallere duyarlılıkları, Haemophilus Test Medium'da gradient testle belirlendi.

**Bulgular:** Örneklerin 59'u balgam, 23'ü nazotrakeal aspirat, 3'ü bronkoalveoler lavaj, 7'si orta kulak sıvısı, 3'ü beyin omurilik sıvısı, 2'si göz, 2'si plevra sıvısı ve 1'i kan idi. Yaş grupları dikkate alınmaksızın yapılan sıralamada a > b > d > THi > c > e idi. Suşlar arasında serotip f bulunamadı. Steril vücut boşluğu sıvılarının hepsinden tip b izole edildi. Beta laktamaz pozitifliğinin %2 ve BLNAR oranının %2 olduğu bulundu. Hepsisi sefotaksime ve siprofloksasine duyarlı, %66,6'sı azitromisine ve %93'ü TMP-SMX'e duyarlıydı.

**Sonuçlar:** Antimikrobiyal direnci izlemek amacıyla standardize duyarlılık testlerinin rutinde yapılması uygundur. *H.influenzae* tip b'nin aşılama programlarına alınması Hib dışı izolatlarla enfeksiyonlarda artışa yol açabileceğinden serotiplendirme yapılması önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** *H.influenzae*, serotiplendirme, antimikrobiyal duyarlılık

## ABSTRACT

**Aim:** *Haemophilus influenzae* is an agent of severe pediatric infections, and a significant cause of mortality and morbidity in children. Its capsulated strains are grouped from 'a' to 'f' in six groups, the most invasive among which is Type B. The other serotypes are also capable of causing severe infections and invasive diseases. Antibiotic sensitivity testing proves to be useful in directing course of treatment in view of the beta-lactamase-negative and ampicillin-resistant strains as well as the ever-increasing production of beta-lactamase.

In this study it has been aimed to serotype *Haemophilus influenzae* strains isolated from various clinical specimens, and to investigate their status of beta-lactamase production and susceptibilities towards antimicrobials.

**Materials and Methods:** 100 samples of *H. influenzae* proliferating in various clinical specimens were included in the study. The bacteria were identified according to their requirements of X and V factors, or through the usage of API NH. Detection of beta-lactamase production was made with nitrocefin disks. Serotyping was performed via slide agglutination method with specific antisera. Susceptibilities towards various antimicrobials were specified with gradient test in *Haemophilus* Test Medium.

**Results:** 59 of the specimens were sputum, 23 were nasotracheal aspirates, 3 were bronchoalveolar lavages, 7 were middle ear fluids, 3 were cerebrospinal fluids, 2 were eye fluids, 2 were pleural fluids, and 1 was a blood sample. The ranking was made without keeping age groups in regard and turned out as a>b>d>THi>c>e. Serotype f was not found among the strains. Type b was isolated from all of sterile body cavity fluids. Beta-lactamase positivity was found as 2% and the BLNAR ratio was found as 2%. All were found as susceptible towards cefotaxime and siprofloxacın while 66.6% were susceptible towards azithromycin, and 93% were susceptible towards TMP-SMX.

**Conclusion:** It will be appropriate to perform standardized susceptibility tests in routine in order to monitor antimicrobial resistance. Serotyping is important as inclusion of *H. influenzae* type b in vaccination programs may cause an increase in infections with non-Hib isolates.

**Keywords:** *H.influenzae*, serotyping, antimicrobial susceptibility

## GİRİŞ

*Haemophilus influenzae*, üst solunum yolunda ya da genital florada bulunan bir insan patojenidir. Solunum yolundan kana veya komşu organlara yayılımı sonucu enfeksiyon gelişir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda, ciddi enfeksiyonların majör etkeni ve önemli mortalite ve morbidite nedenidir. *H. influenzae* bakteriyemileri sonucu gelişen en sık enfeksiyon menenjitidir. Çocuklarda pürülan bakteriyel konjunktivitinin en sık, akut bakteriyel otitis media'nın ise ikinci sıklıktaki etiyolojik ajanıdır. Ayrıca epiglottit, sellülit, osteomyelit, septik artrit yapabilir. Kronik bronşit alevlenmelerinin önde gelen bakteriyel sebepleri arasındadır. *H.influenzae*'nin kapsüllü suşları a'dan f'ye kadar 6 gruptur. Bu gruplar arasında *H.influenzae* tip b (Hib) en

invaziv olanıdır ve özellikle 5 yaş altı çocuklardaki enfeksiyonların %90'nından sorumludur. Diğer serotipler de invaziv hastalık yapabilir. Farklı serotiplerin farklı enfeksiyonlara ve invaziv hastalıklara yol açması sebebiyle serotiplendirme önemlidir [1].

*H. influenzae*'de beta laktam antibiyotiklere direnci oluşturan en önemli mekanizma beta laktamaz üretimidir. Beta laktamaz direnci genellikle plazmid aracılı TEM-1 ve ROB-1 tip beta laktamaz üretimi sonucu oluşur. En yaygın beta laktamaz TEM-1 tiptir, ROB-1 ise nadiren görülür. Beta laktamaz üreten suşlar, aminopenisilinlere dirençlidir, sefakloram ise azalmış duyarlılık gösterir. Beta laktamaz üretimi dışında bir başka beta laktam direnç mekanizması ise

penisilin bağlayan proteinlerdeki değişikliklerdir. TEM-1 beta laktamaz aktivitesi nitrosefin yöntemiyle belirlenir. Beta laktamaz negatif, ampisiline dirençli ise beta laktam ile beta laktam inhibitörüne de dirençlidir [2].

1980'de beta laktamaz negatif, ampisiline dirençli (BLNAR) suşlar tanımlanmıştır. Burada ampisilin direnci beta laktam ile ilişkili değildir, kromozomal olabilir veya PBP 3A ve 3B'deki değişikliklerle ilgilidir. Son zamanlarda hücre duvarındaki peptidoglikan sentezinden sorumlu olan *ftsI* genindeki mutasyonların direnç mekanizmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [3]. BLNAR suşlar, ampisilin, amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, sefaklor, sefuroksim, sefonisid, sefamandol, sefprozil ve lorakarbefe dirençli kabul edilmelidir [4]. Bu nedenle sadece beta laktamaz testi, *Haemophilus* türlerinin ampisiline duyarlı ya da dirençli olduğunu belirlemek için yeterli değildir. Giderek artan beta laktamaz üretimi ve BLNAR suşlarının varlığı nedeniyle antibiyotik duyarlılık testi uygulanması tedavinin yönlendirilmesi açısından yararlı olmaktadır.

Bu çalışma ile çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve hastalık etkeni olduğu anlaşılan *H. influenzae* suşlarının serotiplendirilmesi, yaş grupları ve hastalıklara göre serotip dağılımının belirlenmesi, beta laktamaz üretimi ve antimikrobiallere duyarlılık durumunun araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'ne başvuran hastalardan izole edilen 100 *H. influenzae* kökeni çalışmaya alındı. Örneklerin 59'u balgam, 23'ü nazotrakeal aspirat (NTA), 3'ü bronkoalveoler lavaj (BAL), 7'si orta kulak sıvısı, 3'ü beyin omurilik sıvısı (BOS), 2'si göz, 2'si plevra sıvısı ve 1'i kan idi. BOS'unda *H. influenzae* üreyen 2 hastanın aynı anda kanında da üreme oldu, ancak sadece BOS izolatları çalışmaya alındı. Balgam ve NTA örnekleri, Gram boyamasının değerlendirilmesinde 25'ten fazla lökosit ve 10'dan az epitel görülmesi üzerine pürülan kabul edilerek ekimi yapıldı. Solunum yolu örneğinde üreme olan hastalardan akciğer enfeksiyonu tanısı alanlar çalışmaya alındı. Suşlar, çalışmaya alınacağı kadar %15 gliserin içeren triptik soy buyyon içeren besiyerinde, -70 °C'de saklandı. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 0-5, 6-18, 19-64, 65 ve üzeri şeklinde 4 gruba ayrıldı.

### Bakteri İdentifikasyonu

Laboratuvara gönderilen balgam, NTA, BAL örnekleri %5 koyun kanlı, basitrasinli çikolata ve eosin metilen blue (EMB) agara, diğer örnekler çikolata agar ve %5 koyun kanlı agara ekildi. Çikolata ve basitrasinli çikolata agarda üreyen şüpheli

kolonilerden alınarak, bakterilerin X ve V faktörü gereksinimleri, bunları içeren disklerle triptik soy agar besiyeri kullanılarak belirlendi. Hem X hem de V faktörü gereksinmesi olan bakteriler *H. influenzae* olarak tanımlandı, bazı kökenler ise API NH (BioMérieux, Fransa) kullanılarak tanımlandı. Beta laktamaz üretimi, nitrosefin (Oxoid BR 0066A, U.K.) diskleri kullanılarak araştırıldı.

### Serotiplendirme

Serotiplendirme, kapsüler polisakkrit antijenlerini araştırmak suretiyle, spesifik antiserumlarla (Denka Seiken, Japonya) lam aglütinasyon yöntemiyle yapıldı. Sırasıyla a, b, c, d, e, f antiserumlarıyla karşılaştırıldı. Bunlardan herhangi biri ile olumlu reaksiyon görülmeyen suşlar tiplendirilemeyen *H. influenzae* (THi) olarak kabul edildi.

### Antibiyotik Duyarlılık Testi

Duyarlılık testinde *Haemophilus* Test Medium (HTM) kullanıldı. HTM Base (CM898) kullanılarak yarım litre hazırlanan besiyeri otoklavda steril edildi, 50 °C'ye soğuyunca, 2 ml steril distile su ile çözünen, 7,5 mg hematin ve 7,5 mg nikotinamid adenin dinükleotid içeren *Haemophilus* Test Medium Supplement (Oxoid, SR158E,U.K.) yarım litre besiyeri içine aktarıldı. Petrilere 4 mm kalınlıkta dökülerek kullanıma hazır hale getirildi.

Suşların hepsine (n=100) amoksisilin/klavulanat, TMP-SMX, tetrasiklin, kloramfenikol ve sefotaksim test edildi, suşların 93'üne ampisilin, azitromisin, siprofloksasin ve sefuroksim için duyarlılık testi yapılabilir. Duyarlılıkları HTM'da, E test (AB Biodisk Solna, İsveç) kullanılarak belirlendi.

Duyarlılığı araştırılacak suşlar, çalışmanın yapılacağı döneme kadar -70°C'de saklandı. Çalışmak için -70°C'den çıkarılarak çikolata agara iki kez pasaj yapıldı. Buradan alınan kolonilerden 0,5 McFarland bulanıklığına eşit bulanıklıkta bakteri süspansiyonu hazırlandı. Süspansiyon HTM'a eküvyon aracılığı ile yayıldı. E test şeritleri yerleştirildi. %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda 37 °C'de 18-24 saat inkube edildi. Duyarlılık durumuna CLSI sınır değerleri ile kıyaslanarak karar verildi. Standart suş olarak *H. influenzae* ATCC 49766, ATCC 49247, ATCC 10211 kullanıldı [4].

### BLNAR Suşları Belirleme

Ampisilin için MİK'u  $\geq 8$  µg/mL olan ve amoksisilin/klavulanat'a dirençli olan suşlar BLNAR olarak kabul edildi [4].

### BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar, yaş gruplarına göre incelendiğinde, 0-5 yaş grubunda 19, 6-18 yaş grubunda 5,

**Tablo 1.** Yaş gruplarına göre serotip dağılımı

Yaş	a	b	c	d	e	f	THi	Toplam
0-5	4	7	-	6	-	-	2	19
6-18	2	1	1	0	-	-	1	5
19-64	17	14	6	9	1	-	5	52
65 ve üzeri	15	3	0	1	-	-	5	24
Toplam	38	25	7	16	1	-	13	100

**Tablo 2.** Hastalıklara göre serotip dağılımı

Hastalık	a (%)	b (%)	c (%)	d (%)	e (%)	f (%)	THi (%)	Toplam
Akut AC enf.	25 (36,8)	13 (19,1)	5 (7,3)	12 (17,7)	-	-	13 (19,1)	68
KOAH alevlenmesi	9 (7,4)	5 (25,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	1	-	-	19
Menenjit	-	3 (100,0)	-	-	-	-	-	3
Sepsis	-	1 (100,0)	-	-	-	-	-	1
Orta kulak iltihabı	3 (42,8)	2 (28,6)	-	2 (28,6)	-	-	-	7
Konjunktivit	1 (50,0)	1 (50,0)	-	-	-	-	-	2
<b>Toplam</b>	38	25	7	16	1	0	13	100

**Tablo 3.** Beta laktamaz durumuna göre duyarlılık dağılımı

Beta Laktamaz	AMP			A/K			AZ			C			CT			CXM			CIP			T			TMP-SMX		
	H	A	D	H	A	D	H	A	D	H	A	D	H	A	D	H	A	D	H	A	D	H	A	D	H	A	D
Pozitif	0	0	2	2	0	0	1	0	1	1	0	1	2	0	0	2	0	0	2	0	0	1	0	1	2	0	0
Negatif	87	4	0	96	0	0	60	0	0	98	0	0	98	0	0	90	1	0	98	0	0	98	0	0	91	0	7
Toplam	93			100			62*			100			100			93			100			100			100		

\*: CLSI'da azitromisin için orta duyarlı ve dirençli sınır değerleri verilmediğinden MİK'u 4 µg/mL'den yüksek olan 31 suşun dirençli veya orta duyarlı olup olmadığı söylenememektedir

19-64 yaş grubunda 52, 65 ve üzeri yaş grubunda 24 hasta vardı. 0-5 yaş grubunda en fazla tip b, 19-64 yaş grubunda ve 65 yaş ve üzerinde birinci sırada tip a görüldü. Yaş grupları dikkate alınmaksızın yapılan sıralamada a > b > d > THi > c > e idi. Suşlar arasında serotip f bulunamadı (**Tablo 1**).

Klinik örneklerinden *H. influenzae* üretilen, akciğer enfeksiyonu tanısı alan toplam 68 hastanın 36'sında sadece akciğer enfeksiyonu tanısı yer almaktaydı, geri kalan 32 hastada akciğer enfeksiyonuna ilave olarak serebrovasküler hastalık, diyabet, malignensi, siroz, hipotiroidi gibi alt hastalıklar da bulunmaktaydı (**Tablo 2**).

Serotiplerin örneklere göre dağılımı incelendiğinde steril vücut boşluğu sıvılarının hepsinden (3 menenjit, bir sepsis olgusunda ve 4 plevra sıvısında) tip b izole edildiği görüldü. Balgamların %25'inde Hia, %9'unda Hid, %9'unda THi, %8'inde Hib ve %7'sinde Hic ürettiği saptandı.

Yüz suştan ikisinin beta laktamaz ürettiği tespit edildi ve ampisilin MİK'u yüksek bulundu. Beta laktamaz üreten suşlardan birisinin aynı zamanda azitromisin, kloramfenikol ve tetrasikline de dirençli olduğu, diğerinin sadece ampisiline dirençli olduğu belirlendi. Her iki suşun da Hia olduğu saptandı.

Beta laktamaz üretmeyen suşlardan 4'ünün ampisiline orta duyarlı (MİK=2 µg/mL) olduğu, bunlardan 2'sinin

amoksisilin/klavulanata dirençli (MİK=8/4 µg/mL) olduğu bulundu ve bu iki suş BLNAR olarak tanımlandı. BLNAR suşlardan birinin sefuroksime orta duyarlı (MİK=8 µg/mL), diğerinin duyarlı (MİK=4 µg/mL) olduğu tespit edildi. Beta laktamaz varlığına göre diğer antibiyotiklere duyarlılık durumu **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Yüz *H. influenzae* suşunun hepsi sefotaksime, 93 izolatın hepsinin siprofloksasine duyarlı, 100 izolatın 7'sinin TMP-SMX'e dirençli olduğu bulundu (**Tablo 4**).

## TARTIŞMA

Tüm dünyada her yıl 5 yaşın altında milyonlarca çocuk, çoğunu pnömonilerin oluşturduğu akut solunum yolu enfeksiyonundan ölmektedir. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b gibi bakteriyel etkenler, pnömoniye bağlı ölümlerin çoğundan sorumludur. *H. influenzae* tip b menenjit, orta kulak iltihabı ve sinüzit gibi enfeksiyonların da nedenidir. Faringeal taşıyıcılık Hib'in bulaştırılmasında, Hib hastalığının patogenezinde ve bakteriyeye bağışıklık geliştirilmesinde önemlidir. Asemptomatik taşıyıcılık enfeksiyonun major kaynağı olarak kabul edilmektedir [1]. Rutin aşılama dahil edilmesinden sonra THi suşlar da bakteriyemi ve menenjit gibi invaziv hastalıklara neden olarak önem kazanmıştır [5].

Türkiye'den bir çalışmada kreşe bırakılmadan önceki zamanda faringeal Hib kolonizasyon oranı %4 olarak



**Tablo 4.** MİK değerleri ve duyarlılık durumu

Antibiyotikler	MİK (µg/mL)			Yorumlama kriterleri n (%)		
	MİK aralığı	MİK 50	MİK 90	Dirençli	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampisilin (n=93)	≤0.016-≥256	0.25	0.5	2 (2.1)	4 (4.3)	87 (93.5)
Amoksi/klav (n=100)	≤0.016-8	0.5	1	2 (2)	–	98 (98)
Azitromisin (n=93)	0.016-≥256	4	8	–	–	62 (66.6)
Kloramfenikol (n=100)	≤0.016-8	0.25	0.5	1 (1)	–	99 (99)
Sefotaksim (n=100)	≤0.002-0.125	0.016	0.064	–	–	100 (100)
Sefuroksim (n=93)	0.032-8	0.5	2	–	2.1 (2)	91 (98.9)
Siprofloksasin (n=93)	≤0.002-0.125	0.016	0.032	–	–	100 (100)
Tetrasiklin (n=100)	≤0.016-16	0.25	0.25	1 (1)	–	99 (99)
TMP-SMX (n=100)	≤0.002/0.038≥32	0.064/1.216	0.25/4.75	7 (7)	–	93 (93)

bulunmuş, kreşe geldikten 3 ay sonra oran %22'ye, 6 ay sonra %42,6'ya yükseldiği saptanmıştır [6].

Brezilya'da Hib aşılama öncesi ve sonrası dönemi kapsayan 4 yıl süresince menenjit olgularından izole edilen suşların %96,7'sini Hib, %2,7'sini Hia, %0,4'ünü kapsülsüz ve %0,2'sini Hif oluşturmaktadır. Burada aşılama çalışmanın son bir yılında rutin yapılmıştır. Bir yıllık bu dönemde Hib menenjiti sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştür [7].

Japonya'da çocuk hastalarda solunum yolundan izole edilen suşlar PCR ile serotiplendirilmiş, %2,5 serotip b, %0,8 serotip f ve %96,7 THi bulunmuştur [8]. Çalışmamızda 0-5 yaş grubundaki 19 çocuktan alınan klinik örneklerde 7 adet Hib, 6 adet Hid, 4 adet Hia, ve 2 adet THi bulunmuştur. Bu bulgulara bakılarak Hib'nin bizim ülkemizde yaşayan çocuklarda halen sorun teşkil ettiği söylenebilir.

Son yıllarda, aşının uygulanması ile *H.influenzae* enfeksiyonlarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri dramatik şekilde değişmiş ve tiplendirilemeyen suşlarla enfeksiyonların ön plana çıktığı gözlemlenmiştir [9].

Ülkemizde Hib aşısı Sağlık Bakanlığı'nca yürütülen bağışıklama programına 1 Ocak 2007 tarihinden itibaren 5'li karma aşısı şeklinde dahil edilmiştir [10]. Uygun aşılama rağmen doğuştan veya kazanılmış immune yetmezliği olan çocuklarda yeterli antikor cevabı gelişmediğinden invaziv Hib enfeksiyonu gelişebileceği bildirilmektedir [11]. Ülkemizde de aşılanmış çocuklarda gelişen invaziv Hib, Hia ve yeni doğmuş matür bebekte THi enfeksiyonu olguları bildirilmiştir [12, 13].

Ülkemizden bir diğer çalışmada 2008-2010 yılları arasında izole edilen suşların serotiplendirilmesi sonucunda en sık serotipin THi (%75,5) olduğu, bunu Hib (%13,7), Hia (%6,4), Hid (%1,4), Hif (%1,4) ve Hic (%0,7)'nin takip ettiğini bildirilmiştir [14]. Bizim çalışmamızda farklı olarak THi bulunmamıştır.

*H.influenzae*'da beta laktam antibiyotiklere direnci oluşturan en önemli mekanizma beta laktamaz üretimidir. Beta laktamaz pozitifliği coğrafik bölgeye göre farklılık göstermektedir [15, 16]. Örneğin beta laktamaz varlığı Asya'da %5,7-%61,4 arasında değişirken Avrupa'da %2,6-%26,2 arasında değişmektedir [16].

Kanada'da 2007-2014 yılları arasında izole edilen invaziv suşlardan tiplendirilen suşlarda beta laktamaz oranı %10,5 iken tiplendirilemeyen suşlarda %21,4, BLNAR oranı ise tiplendirilen suşlarda %0,3 ve tiplendirilemeyen suşlarda %27,7 olarak bildirilmektedir [17].

Çin'de toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonlarının araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada beta laktamaz oranı %31, BLNAR oranının %15 olduğunu, ampisilin direncinin %35 ve TMP-SMZ direncinin %54,4 olduğu bulunmuştur. Test edilen seftriakson, tetrasiklin ve azitromisin etkili olduğu bildirilmektedir [18].

Ülkemizde farklı bölgelerden beta laktamaz oranını %1,6, %5,5 ve %15,6 olarak bildiren çalışmalar yayınlanmıştır [19, 20, 21]. Bu bölgede daha önceden yapılan bir çalışmada %4 olarak bildirilmiştir [15]. Bizim çalışmamızda beta laktamaz üreten suşların oranı diğerlerinden farklı (%2) bulunmuştur. Yukarıdaki çalışmalardan birinde BLNAR izolat bulunmamışken [19] diğerlerinde %0,5 ve %8,6 olarak verilmiştir [20, 21].

Ülkemizden son yıllardaki bir çalışmada araştırmacılar ampisilin resistansının THi ve Hia suşlarında olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmada BLNAR suşlarına rastlamamışlar, fakat PBP-3-INT kodlayan gen bölgesinin mutasyonuna bağlı düşük BLNAR suşlarının varlığını tespit etmişlerdir, bu suşlarla gelişen enfeksiyonlarda empirik tedavi başarısının etkilenebileceğini vurgulamışlardır [14].

Bölgemizde önceki yıllarda yapılan diğer çalışmada amoksisilin/klavulanata %100 duyarlılık bulunmuş ve BLNAR izolata rastlanılmamıştır [15]. Bizim çalışmamızda suşların

ikisi (%2) ampisiline dirençli bulunmuştur, bunların aynı zamanda beta laktamaz ürettiği saptanmıştır. Orta duyarlı 4 suştan 2'sinin amoksisilin/klavulanata dirençli bulunması penisilin bağlayan proteinlerdeki bir değişikliğe bağlı olabileceğini düşündürmektedir, bunlar BLNAR (%2) olarak tanımlanmıştır. BLNAR olan suşlardan birisinin sefuroksime duyarlı, diğerinin orta duyarlı olduğu görülmüştür. Böylece sadece beta laktamaz bakılmasının yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır.

Beta laktamaz üretimi, sefalosporinlere duyarlılığı etkilememektedir [22]. Brezilya'da menenjit etkeni olan tüm suşlarda beta laktamaz oranı %6 iken sefotaksim, sefuroksim ve ofloksasine %100 duyarlı olarak saptanmıştır [23]. Bu çalışmada da beta laktamaz pozitif ve negatif suşların hepsi sefotaksime duyarlı ve %98,9'u sefuroksime duyarlı bulunmuştur.

Bu çalışmada hem kloramfenikol hem de tetrasiklin direnci %1 olarak bulunmuştur. Bu suşlar aynı zamanda beta laktamaz üreten suşlardır. TMP-SMX'e %7 oranında direnç saptanmıştır, bu durumda direnç konusunda azitromisinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bölgemizde yapılan bir başka çalışmada kloramfenikol direnci %3, tetrasiklin direnci %7 olarak bildirilmiştir, TMP-SMX direnci ise %15 ile birinci sıradadır [15]. Aynı bölgede farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda görülen bu farklılık antibiyotik kullanımındaki değişime bağlı olabilir.

2012-2014 yıllarında alt solunum yolu örneklerinde üreyen suşların duyarlılıklarını değerlendiren bir çalışmada ampisiline %63,4, ampisilin-sulbaktama %90,1, sefuroksime %89,3 ve TMP-SMX'e %61,7 oranında duyarlı olduklarını bulmuşlardır [24].

Çalışmamızda duyarlılık oranı en düşük olan antibiyotik azitromisin olarak görülmektedir (%66,6). Türkiye'nin de aralarında olduğu çok merkezli bir çalışmada azitromisine direnç bulunmamıştır [16]. 2004-2005 yıllarında ülkemizin farklı bölgelerinden toplanan izolatlarda totalde azitromisine %98,9 oranında duyarlılık bildirilmiştir [20]. Makrolidlerle duyarlılık testi yapmak makrolidlerin aktivitesi besiyeri pH'sından hayli etkilendiği için oldukça zordur ve pH değişiklikleri duyarlılık yorumlamayı da değiştirmektedir. Çünkü makrolidler noniyonize olduklarında daha aktiftirler, fakat asidik pH'da iyonize hale geldiklerinden daha az aktif olmaktadır [25]. Biz çalışmamızda HTM'un pH'sını ölçmediğimiz için duyarlılığın etkilenip etkilenmediğini bilememekteyiz.

## SONUÇLAR

Direnç durumundaki farklılıklar, *H. influenzae* kökenlerinin farklı bölgelerden izole edilmesine ve duyarlılık testlerinin birbirinden farklı yöntemlerle yapılmış olmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Aynı yöntemlerin farklı laboratuvarlarda uygulanması durumunda bile farklı sonuçlar alınabileceği düşünülerek duyarlılık testlerinin standardize edilmesi ve standart yöntemlerle çalışılması önem arz etmektedir. Bu mikroorganizmanın antimikrobiyal duyarlılık testlerinin, izolatların azalan duyarlılıklarını veya direnç oranındaki artışları izlemek amacıyla sürekli yapılması uygun olacaktır. *H.influenzae* tipb'nin aşılama programlarına alınması Hib dışı enfeksiyonlarda artışa yol açabileceğinden serotiplendirme yapılarak takibi önemlidir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

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

## KAYNAKLAR

1. Jordens JZ, Slack MPE. Haemophilus influenzae: Then and Now. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis 1995; 14: 935-48.
2. Gür D, Özalp M, Sümerkan B, ve ark. Prevalance of antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pyogenes: results of a multicentre study in Turkey. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 207-11.
3. Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, ve ark. Association of amino acid substitution in Penicilin-Binding Protein 3 with -lactam resistance in -lactamase-negative ampicillin-resistant Haemophilus influenzae. Antimicrobial Agents Chemother 2001; 45: 1693-99.
4. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty- Informational Supplement. CLSI Document M. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2011.
5. O'Neil MJ, St. Geme III JW, Cutter D, Adderson EE, Anyanwu J, ve ark. Invazive disease due to nontypeable Haemophilus influenzae among children in Arkansas. Journal of Clinical Microbiology 2003; 41: 3064-69.
6. Akçakaya N, Camcıoğlu Y, Belbek Ş, Eşkazan G, Çokuğraş H. Haemophilus influenzae type b colonization in children in a hospital-based day care center. European Journal of Epidemiology 2001; 17: 313-16.

7. Guilherme SR, Joice NR, Soraia MC, ve ark. Prevention of Haemophilus influenzae type b (Hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of Hib immunization in Brazil. The Journal of Infectious Diseases 2003; 187: 109-16.
8. Luong DC, Ishiwada N, Takeda N, Kohno Y. Serotypes of Haemophilus influenzae strains isolated from pediatric patients with respiratory tract infections. Tohoku J. Exp. Med 2004; 202: 245-54.
9. Agrawal A, Murphy TF. Haemophilus influenzae infections in the H.influenzae type b conjugate vaccine era. J Clin Microbiol. 2011 Nov; (11): 3728-32. (doi: 10.1128/JCM.05476-11).
10. Mevsim V. H.influenzae type b aşısı. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2011; 2(6): 82-6.
11. Rainbow J. H.influenzae Type b diseases in five young children-Minnesota. MMWR Weekly 2009; 58; 58-60).
12. Ödek Ç, Özdemir H, Tapısız A, ve ark. H.influenzae type b aşılması yapılan iki çocukta invaziv Haemophilus influenzae enfeksiyonları. Çocuk Enf Derg 2010; 4: 76-8.
13. Karademir F, Aydınöz S, Süleymanoğlu S, Meral C, Ataş E, Göçmen İ. Tiplendirilemeyen Haemophilus influenzae'ya bağlı neonatal sepsis. Nobel Med 2008; 4(3): 37-39.
14. Budak F, Ocak Z, Gür D. Prevalence and Genotypic Characteristics of  $\beta$ -Lactamase Negative-Ampicillin-Resistant Haemophilus influenzae in a Children's Hospital in Turkey. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2016; 36(2).
15. Eşel D, Karaca N, Sümerkan B. Klinik örneklerden izole edilen Haemophilus influenzae kökenlerinde antibiyotiklere duyarlılık. ANKEM Der 2000; 14: 555-59.
16. Turnak MR, Bandak SI, Bouchillon SK, Allen BC, Hoban DC. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis collected during 1999-2000 from 13 countries. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 671-677
17. Tsang RSW, Shuel M, Whyte K, Hoang L, Tyrrell G, Horsman G, Wylie J, Jamieson F, Lefebvre B, Haldane D, Gad RR, German GJ, Needle R. Antibiotic susceptibility and molecular analysis of invasive Haemophilus influenzae in Canada, 2007 to 2014. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 1314-1319. (doi: 10.1093/jac/dkw565).
18. Zhang Y, Zhang F, Wang H, ve ark. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolated from community-acquired respiratory tract infections in China: Results from the CARTIPS Antimicrobial Surveillance Program. J Glob Antimicrob Resist 2016 Jun;5:36-41. (doi: 10.1016/j.jgar.2016.03.002).
19. İlki A, Sağıroğlu P, Elgörmüş N, Söyletir G. Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae izolatlarının antibiyotik duyarlılık paternlerindeki değişim: dört yıllık izlem. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 169-175.
20. Şener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, ve ark. A survey of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in Turkey, 2004-2005. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007; 60: 587-593. (doi: 10.1093/jac/dkm232).
21. Alışkan HA, Çolakoğlu Ş, Göçmen JS. Solunum yolu örneklerinden izole edilen Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae suşlarının antibiyotiklere dirençlerinin belirlenmesi. Cukurova Med J 2016; 41(2): 201-20. (doi: 10.17826/cutf.196127).
22. Jones ME, Karlowsky JA, Blosser-Middleton R, Critchley IA, Thornsberry C, Sahm DF. Apparent plateau in  $\beta$ -lactamase production among clinical isolates of Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in the United States: results from the LIBRA Surveillance initiative. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 119-123.
23. Reis JN, Lima JB, Ribeiro GS, ve ark. Antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae isolated during population-based surveillance for meningitis in Salvador, Brazil. Antimicrobial Agents Chemother 2002; 46: 3641-43.
24. Beşli Y, Karatuna O, Akyar I. 2012-2014 Yıllarında alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae suşlarında antibiyotiklere duyarlılığın yıllara ve yaş gruplarına göre değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2015;29 (3): 114-121. (doi: 10.5222/ankem.2015.0114).
25. Nilius AM, Beyer JM, Flamm RK, Tanaka SK. Variability in susceptibilities of Haemophilus influenzae to clarithromycin and azithromycin due to medium pH. J Clin Microbiol 1997; 35(6): 1311-1315.



■ Original Article

## Approach to foreign bodies in the upper Gastrointestinal system

### Üst Gastrointestinal sistemdeki yabancı cisimlere yaklaşım

Mustafa Şentürk<sup>1\*</sup> , Halil Özer<sup>2</sup> , Yusuf Yavuz<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Ceylanpınar Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Şanlıurfa, Turkey

<sup>2</sup> Ankara Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Şanlıurfa, Turkey

\* Corresponding author: Mustafa Şentürk E-mail: [m-snrk@hotmail.com](mailto:m-snrk@hotmail.com) ORCID: 0000-0002-3230-1743

Received: 27 March 2019 Accepted: 14 May 2019

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to reveal the clinical presentations and treatment approaches to the patients applied with foreign body ingestion and food residue accompanied by literature.

**Materials and Methods:** Patients who were admitted to the general surgery clinic of Ceylanpınar State Hospital between March 2018 and March 2019 with the suspicion of ingestion of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract and food residue were evaluated retrospectively.

**Findings:** The mean age of our patients was 31.3 (min-max: 18-76). Endoscopy without sedation was performed to 3 patients (37.5%) due to the feeling of stuck. In 2 patients, the bone fragments detected in the esophagus were excised with the help of endoscopic forceps. One of the three endoscopic procedures have failed. Patient whose endoscopy was unsuccessful and five other patients were followed-up medically in order to let foreign bodies or food residues to leave the digestive tract spontaneously. None of the patients had esophageal disease or a known psychiatric disorder. The mean duration of admission to the hospital was 12.5 (min-max: 6-36) hours. Three patients (37.5%) had foreign body feeling and dysphagia. Four of the patients (50%) had foreign bodies and the rest of the patients had food residue. The localization of foreign bodies or food residues were detected as; stomach in 1 patient (12.5%), esophagus in 3 patients (37.5%) and intestines in other 4 patients (50%). None of the patients required surgical intervention.

**Conclusion:** In the early period, endoscopic procedures show a high success rate without complications in the treatment of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract. However, it is an appropriate approach to wait for the spontaneous exit of the foreign body in cases that the foreign body have already passed the upper gastrointestinal system.

**Keywords:** endoscopy, foreign body, food residue

**ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışma ile amacımız yabancı cisim yutulması ve gıda artığı ile başvuran hastalara kliniğimizin tedavi yaklaşımını ve klinik prezentasyonlarını literatür eşliğinde ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 2018 ve Mart 2019 tarihleri arasında Ceylanpınar Devlet Hastanesi genel cerrahi kliniğine üst gastrointestinal sistem yolunda yabancı cisim yutulması ve gıda artığı şüphesi ile başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi

**Bulgular:** Hastalarımızın ortalama yaşı 31,3 (min-max: 18-76) idi. 3 hastaya (%37,5) takılma hissi nedeniyle sedasyonsuz endoskopi yapıldı. 2 hastada özofagusta tespit edilen kemik parçası endoskopik foreps yardımıyla eksize edildi. Üç endoskopik işleminden biri başarısızlıkla sonuçlandı. Endoskopisi başarısızlıkla sonuçlanan hasta ile birlikte 6 hasta yabancı cisim veya gıda artıklarının sindirim kanalını spontan terk etmesi için medikal takip edildi. Hastaların hiçbirinde özofageal hastalık veya bilinen bir psikiyatrik hastalık yoktu. Hastaneye ortalama başvuru süresi 12,5 (min-max:6-36) saat olarak tespit edildi. 3 hastada (%37,5) yabancı cisim algısı ve disfaji mevcuttu. Hastaların 4'ünde (%50) yabancı cisim, geri kalanında ise gıda artığı izlendi. İlk başvuruda yabancı cisim veya gıda artıklarının lokalizasyonu 1 hastada midede (%12,5), 3 hastada özofagusta (%37,5), diğer 4 hasta ise bağırsaklarda (%50) tespit edildi. Hiçbir hastada cerrahi müdahale gerektirecek bir durum gelişmedi.

**Sonuç:** Erken dönemde başvurular endoskopik prosedürlerin, üst GI kanaldaki yabancı cisimlerin tedavisinde komplikasyonlar olmadan yüksek bir başarı oranı göstermektedir. Ancak üst gastrointestinal sistemi geçmiş olan yabancı cisim vakalarında yabancı cismin sponta çıkışını beklemek uygun bir yaklaşımdır.

**Anahtar kelimeler:** endoskopi, yabancı cisim, gıda artığı

**INTRODUCTION**

Foreign body ingestion and food residues (animal bones) are one of the conditions that will cause significant morbidity and mortality if not treated adequately. It is estimated that 1,500-1,600 patients die in the United States of America every year due to complications associated with ingestion of foreign bodies into the gastrointestinal tract [1]. The majority of ingested foreign bodies can pass spontaneously from the gastrointestinal tract, but 20% require endoscopic or surgical treatment [2,3]. The incidence of foreign bodies in the gastrointestinal tract is highest in the pediatric group, especially between 6 months and 6 years [4,5]. In patients with bowel malformations and gastrointestinal system surgery history, the incidence of foreign body complications is higher [6]. In adults, the majority of bones taken with food can be completely random; However, it may be associated with a number of factors such as mental or psychiatric disorders or alcohol intoxication. The need for radiological examination before endoscopy is determined according to the type, size and shape of the foreign body. The endoscopic method to be used to remove the foreign body is generally determined according to physical examination, symptoms and complications [7]. With the development of flexible endoscopy, the rate of successful removal of foreign bodies

in the upper gastrointestinal tract is over 95% [8-10]. In this study, we present our clinical experiences and analyzed the clinical presentation of the patients applied to the general surgery clinic of the Ceylanpınar State Hospital due to foreign body ingestion.

**MATERIALS AND METHODS**

Patients who were admitted to Ceylanpınar State Hospital General Surgery Clinic between March 2018 and March 2019 with suspicion of foreign body ingestion and food residue were evaluated retrospectively. The research was conducted in accordance with the principles of the World Health Organization Helsinki Declaration "Ethical Principles Regarding Medical Research Containing Human Issues". Corporate ethics committee approval was obtained for the study. Informed consent was obtained from all patients. 11 patients with suspicion of foreign body ingestion and food residue in the upper gastrointestinal tract were detected retrospectively, between March 2018 and March 2019. 8 cases were included in the study, patients with missing records were excluded. In 8 patient foreign bodies or animal bones taken with food were detected via x-ray or endoscopy. In 2 patients, food residues were removed with the aid of endoscopy, others were followed to allow the foreign bodies or food residue to leave the gastrointestinal



**Figure 1.** Endoscopic view of sheep bone in the proximal esophagus

tract spontaneously by providing pulpy food. X-ray images were performed in outpatient clinics controls. Demographic characteristics, presence of symptoms (no symptom, foreign body feeling, dysphagia, pain), history of esophageal disease (stenosis, rings), psychiatric status, type of treatment, type and location of foreign body were recorded. All endoscopies were performed by the same general surgeon and special endoscopy nurses without sedation.

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 21 Inc., Chicago, IL, USA) software was used for bio-statistical analysis. When the data were presented as mean values, standard deviation values were given, and when presented as median values, the minimum (min) -maximum (max) values were given.

## RESULTS

Our study included 8 patients applied to the general surgery clinic with suspicion of ingestion of foreign bodies and food residue in the upper gastrointestinal tract. 5 of our patients were male and 3 were female. Endoscopy was performed without sedation to 3 patients (37.5%) due to feeling of stuck. In 2 patients, the bone fragment detected in the esophagus was excised with the help of endoscopic forceps (**Figure 1**). In other patient, during endoscopy, the bone fragment in the esophagus hit to the esophagus mucosa

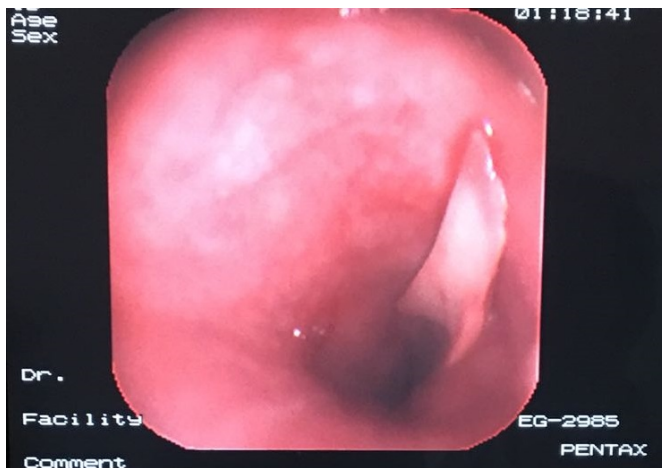


**Figure 2.** X-ray image of ingestion of nail

**Table 1.** Clinical and demographic variables

	Foreign body (n:4)	Food impaction (n:4)
Age, mean (SD)	22,7 (3,5)	40 (25,3)
Male gender	2 (%50)	3 (%75)
Symptoms (any)	1 (%25)	2 (%50)
Foreign body perception	1 (%25)	2 (%50)
Dysphagia	1 (%25)	2 (%50)
Pain	2 (%50)	2 (%50)
Application time/hour, mean (SD)	8 (2,8)	17 (12,7)
Psychiatric disorder	0	0
Oesophageal disease	0	0
Endoscopic treatment	0	2 (%50)

and then fell into the stomach. So, one of the three endoscopic procedures have failed. Six patients were followed-up medically in order to let foreign bodies or food residues to leave the digestive tract spontaneously. It was ensured that the patients consumed pulpy food. All foreign bodies were detected in x-ray imaging (**Figure 2**). None of the patients had esophageal disease or a known psychiatric disorder. Of the 4 patients who had swallowed bone, in 3 of them foreign bodies could not be visualized by x-ray imaging. The mean age was 31.3 (min-max: 18-76). The mean duration of admission to the hospital was 12.5 (min-max: 6-36) hours. 3 patients (37.5%) had foreign body feeling and dysphagia. In 4 (50%) of the patients, pain (retrosternal or non-specific pain in the abdomen) was observed. Four of the patients (50%) had foreign bodies and the rest of the patients had food residues. (**Table 1**). The localizations of foreign bodies or food residues were detected as; stomach in 1 patient (12.5%), esophagus in 3 patients (37.5%) and intestines in other 4 patients (50%). None of the patients required surgical intervention.



**Figure 3.** Sheep bone removed from the esophagus

## DISCUSSION

Foreign bodies may leave the digestive tract spontaneously or cause morbidity or mortality. Vesna et al. reported previous cardiac tamponade induced by a swallowed needle [11]. None of our patients developed any complications. In the literature, the rate of successful treatment of foreign bodies by endoscopy is 90%. In this study, endoscopic interventions in food residues like bone were successful in 2 patients and failed in 1 patient (**Figure 3**). This success rate was not consistent with previous studies in patients presenting with foreign bodies [6]. This was thought to be caused by the limited number of patients.

The removed various food residues seemed to be associated with the eating habits of different regions. In the United States, meat, especially beef, chicken or hot dog, are the most common causes of food effects [12]. In Asian and coastal countries, fishes are the most common food that causes trauma to the esophagus or oropharynx [13]. In our study, sheep bones were present in all cases of food residues due to the high consumption of sheep in the region.

It has been reported in European Gastrointestinal Endoscopy Association guidelines that endoscopy is not required in asymptomatic patients who swallowed blunt and small bodies (except batteries and magnets) [14]. Another study reported that upper gastrointestinal endoscopy may not be necessary in asymptomatic patients if more than 12 hours passed after food residues and foreign body ingestion [7]. In our study, if the bodies passed the stomach on the imaging methods, endoscopy was not performed to the patients who applied after foreign body ingestion. Esophageal motility disorder was the most common cause of foreign body ingestion [13]. In general, the underlying esophageal pathology causes deterioration

of the esophageal peristalsis and the stenosis of the lumen, thus increases the feeling of stucked food residue or foreign body in the esophagus [15]. None of our patients had a known esophageal disease.

Radiological procedures are important in determining the presence, location and type of the received foreign body, thus they help us to determine the most appropriate therapeutic approach [16]. In this study, most patients with suspicion of foreign body ingestion already had neck, chest or abdominal radiographs. This was useful in the detection of radiopaque foreign body ingestion. However, some bones were difficult to detect due to their radioactivity. In 3 patients (37.5%) with dysphagia and feeling of stuck, bones that could not be detected by direct radiography were seen endoscopically and two of them were treated endoscopically. In another study, only 47.1% of patients with foreign bodies suspicions had positive radiographic findings [16]. Therefore, negative radiographic findings do not exclude the foreign body definitely [17].

Consequently, ingestion of foreign bodies is a common clinical problem. The most common food residues encountered in this study were sheep bones and the most common foreign bodies were needles. In early period, endoscopic procedures show a high success rate without complications in the treatment of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract. However, it is an appropriate approach to wait for the spontaneous exit of the foreign body in cases that the foreign body have already passed the upper gastrointestinal system.

## DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Schwartz GF, Polsky HS. Ingested foreign bodies of the gastrointestinal tract. *Am Surg* 1976; 42: 236-238.
2. Anderson KL, Dean AJ. Foreign bodies in the gastrointestinal tract and anorectal emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2011; 29: 369-400.
3. Ginsberg GG. Management of ingested foreign objects and food bolus impactions. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 33-38.
4. Cheng W, Tam PK. Foreign body ingestion in children: Experience with 1,265 cases. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1472-1476.




5. Hachimi Idrissi S, Come L, Vandempias Y. Management of ingested foreign bodies in childhood: Our experience and review of the literature. *Eur J Emerg Med* 1998; 5: 319-323.
6. Yuan F, Tang X, Gong W, Su L, Zhang Y. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: An analysis of 846 case in China. *Experimental and therapeutic Medicine*. 2018; 15(2): 1257-1262.
7. Libânio D, Garrido M, Jácome F, Dinis-Ribeiro M, Pedrote I, Marcos-into R. Foreign body ingestion and food impaction in adults: Better to scope than to wait. *United European Gastroenterology Journal*, 2018, March 14; 205064061876580.
8. ASGE Standards of Practice Committee; Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben Menachem T, Decker GA, Fanelli RD, Fisher LR, et al: Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1085-1091.
9. Zhang S, Cui Y, Gong X, Gu F, Chen M and Zhong B: Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in South China: A retrospective study of 561 cases. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1305-1312.
10. Li ZS, Sun ZX, Zou DW, Xu GM, Wu RP, Liao Z. Endoscopic management of foreign bodies in the upper GI tract: Experience with 1088 cases in China. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 485-492.
11. Vesna D, Tatjana A, Slobodan S, Slobodan N. Cardiac tamponade caused by migration of a swallowed sewing needle. *Forensic Sci Int* 2004; 139: 237-239. 18. McKechnie JC: Gastroscopic removal.
12. Longstreth GF, Longstreth KJ, Yao JF. Esophageal food impaction: Epidemiology and therapy. A retrospective, observational study. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 193-198.
13. Stack LB, Munter DW. Foreign bodies in the gastrointestinal tract. *Emerg Med Clin North Am* 1996; 14: 493-521.
14. Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; 48: 489-496.
15. Lyons MF II, Tsuchida AM. Foreign bodies of the gastrointestinal tract. *Med Clin North Am* 1993; 77: 1101-1114.
16. Chiu YH, Hou SK, Chen SC, How CK, Lam C, Kao WF, Yen DH, Huang MS. Diagnosis and endoscopic management of upper gastrointestinal foreign bodies. *Am J Med Sci* 2012; 343: 192-195.
17. Webb WA. Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: Update. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 39-51.





■ Original Article

## Evaluation of Brain Death in Children: A Single Center Experience

Mahmut Aslan <sup>1\*</sup> , Serkan Kırık <sup>1</sup> , Bilge Özgör <sup>1</sup> , Neslihan Aslan <sup>2</sup> , Serdal Güngör <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Department of Pediatric Neurology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

<sup>2</sup> Malatya Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Malatya, Turkey

\* Corresponding author: Mahmut Aslan E-mail: [dr\\_mahmut\\_21@hotmail.com](mailto:dr_mahmut_21@hotmail.com) ORCID: 0000-0002-5355-8994

Received: 19 May 2019 Accepted: 30 May 2019

### ABSTRACT

**Introduction:** Brain death is defined as a status of apnea, coma and the absence of brainstem reflexes, in addition to the presence of electrocerebral silence (ECS) on an electroencephalography (EEG). Trauma and anoxic encephalopathy are the most common causes of brain death in children, with incidences of brain death reported to vary between 0.65–1.2 percent. A diagnosis of brain death can be made based on a detailed anamnesis, physical examination findings and supportive test results. When pediatric patients are being evaluated by EEG, they should also be assessed in terms of medications, metabolic encephalopathy, hypothermia, electrolyte imbalance and acid-base imbalance.

**Patients and Methods:** The present study included patients who suffered brain death during hospitalization in the pediatric intensive care unit of Inonu University Turgut Ozal Medical Center between 2010 and 2017. The medical files of the patients were reviewed retrospectively. All patients included in the study underwent an EEG and an apnea test was performed on all patients. The cerebral blood flow (CBF) measurement was obtained through a Computerized Tomography Angiography (CTA), and all patients underwent a Magnetic Resonance Angiography (MRA) and a Transcranial Doppler Ultrasonography (TCD).

**Results:** Of the 20 patients included in the study, nine (45%) were female and 11 (55%) were male, with a mean age of  $8.47 \pm 5.73$  years. Of the total, seven patients presented with fulminant hepatitis, three with trauma, three with sepsis, two with drowning, two with cerebrovaskuler disease (CVD), and one patient each with lymphoma, suicide and electric shock. The families of only two (10%) patients donated the organs of the deceased. Of the 20 patients, four were Syrian, and of which were being monitored with the diagnosis of liver failure. An apnea test was positive in all patients, and in all patients, the EEG findings supported brain death. Imaging methods were carried out to demonstrate the absence of CBF flow in 11 (55%) patients, and diabetes insipidus (DI) developed in nine (45%) of the patients with brain death.

**Conclusion:** In conclusion, a multidisciplinary approach is required for the diagnosis of brain death. An evaluation of laboratory findings and EEG results together with the findings of a physical examination is important, particularly in centers like our clinics where more than 50 pediatric transplantations are carried out each year. The development of hypernatremia in patients with DI is now an important parameter in the loss of brain function.

**Keywords:** Brain death, Childhood, EEG

**ÖZ**

**Giriş ve Amaç:** Beyin ölümü apne, koma ve beyin sapı reflekslerinin bulunmamasına ek olarak elektroserebral sessiz elektroensefalografi (EEG) bulunması durumudur. Çocuklarda beyin ölümü en sık travma ve anoksik ensefalopati sonucu ortaya çıkar. Beyin ölümü insidansının %0,65 ila %1,2 arasında değiştiğini bildirmiştir. Beyin ölümü tanısı iyi bir anamnez, fizik muayene ve yardımcı testler ile konulur. Pediatrik hastalar EEG açısından değerlendirilirken mutlaka medikasyon, metabolik ensefalopati, hipotermi, elektrolit dengesizliği, asit-baz dengesizliği açısından değerlendirilmelidir.

**Hastalar ve Metod:** Çalışmamıza 2010-2017 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi çocuk yoğun bakım ünitesinde beyin ölümü gerçekleşen hastalar alınmıştır. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmamıza alınan hastaların tamamına EEG çekildi. Hastalarımızın tamamına apne testi yapıldı. Beyin kan akımı (CSF) akımı ölçümünde bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), manyetik rezonans anjiyografi (MRA), transkraniyal doppler ultranografi (TCD) yapıldı.

**Sonuçlar:** Çalışmamıza alınan 20 hastanın 9'u (%45) kız, 11'i (%55) erkekti. Yaş ortalaması ise 8,47±5,73 yaş idi. Hastalarımızın 7'si fulminan hepatit, 3'ü travma, 3'ü sepsis, 2'si suda boğulma, 2'si SVO tanısı, birer hasta ise lenfoma, suicide, elektrik çarpması ile takip edilmmişti. Yirmi hastamızın sadece 2'si (%10) için aile organ bağışında bulunmuştu. Yirmi hastamızın 4'ü Suriyeli idi ve 4 hastanın tamamı da karaciğer yetmezliği ile takip edilmekteydi. Tüm hastaların apne testi pozitif, hastalarımızın tamamında EEG bulguları beyin ölümünü destekleyici nitelikteydi. Hastalarımızın 11'ine (%55) CSF akımının yokluğunu gösterebilmek adına görüntüleme yöntemleri yapıldı. Beyin ölümü gerçekleşen hastalarımızın 9'unda (%45) DI gelişti.

**Sonuç:** Sonuç olarak beyin ölümü tanısı multidisipliner yaklaşım gerektirir. Fizik muayenenin yanında laboratuvar bulgularının EEG'nin birlikte değerlendirilmesi özellikle klinğimiz gibi 50'den fazla pediatrik transplantın yapıldığı merkezler açısından önemlidir. Hastalarda hipernatremi ve DI gelişimi beyin fonksiyonlarında kaybın bir göstergesidir.

**Anahtar kelimeler:** Beyin ölümü, Çocukluk çağı, EEG

**INTRODUCTION**

A diagnosis of brain death in infants and children is made after a careful review of the medical history and a detailed neurological examination that demonstrates an irreversible loss of brain function [1]. Trauma and anoxic encephalopathy are the most common causes of brain death in children [2]. In the United States and in many other countries, the pediatric brain death guidelines issued in 1987 by the American Academy of Pediatrics (AAP) has served as the main guideline for the identification of brain death in children, and this guideline was revised in 2011 [1, 2]. In addition to the presence of apnea and coma and the absence of brainstem reflexes, electrocerebral silence (ECS) on an electroencephalography (EEG) most probably reflects brain death in a patient on long-term mechanical ventilation [2]. The guidelines underline the need for medical screening and an EEG review before declaring brain death [1, 2].

In the United States, brain death is declared in almost 1,800 children every year [1]. In studies performed in pediatric intensive care units in the 1990s, the incidence of brain death in infants and children was reported to vary between 0.65 and 1.2 percent [2]. Almost all guidelines have highlighted that the triad of coma, absence of brainstem

reflexes and unsuccessful apnea test are essential for a diagnosis of brain death. However, most physicians should perform EEG or brain imaging to support brain death. Clinical evaluations and all the relevant diagnostic investigations are important for a definite clinical decision [3] (**Table 1**). Moreover, in the most recent guidelines, issued in 2011, it is reported that EEG and CSF evaluations alone are not sufficient for a diagnosis of brain death and cannot replace neurological examinations [1- 3].

The majority of physicians still rely on an isoelectric EEG (ECS) combined with the triad of coma, the absence of brainstem reflexes and an unsuccessful apnea test, as a common approach to the diagnosis of brain death [3]. While pediatric patients are evaluated by EEG, they should also be assessed in terms of medications, metabolic encephalopathy, hypothermia, electrolyte imbalance and acid-base imbalance [4]. In a study that contributed significantly to the guidelines, ECS was detected again in the follow-up EEG of 97 percent of the children whose initial EEG showed ECS. In 1994, ECS was defined as "there should be an isoelectric line in recordings for at least 30 minutes and no electrical activity above 2 µV at 2 µV/mm sensitivity (at filter settings of 0.1 or 0.3 seconds at 70 Hz)" [3-4].

**Table 1.** Neurologic Examination Components to Assess for Brain Death in Neonates, Infants and Children\* Including Apnea Testing

<p><b>Reversible conditions or conditions that can interfere with the neurologic examination must be excluded prior to brain death testing.</b> See text for discussion</p> <p><b>1. Coma. The patient must exhibit complete loss of consciousness, vocalization and volitional activity.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Patients must lack all evidence of responsiveness. Eye opening or eye movement to noxious stimuli is absent.</li> <li>● Noxious stimuli should not produce a motor response other than spinally mediated reflexes. The clinical differentiation of spinal responses from retained motor responses associated with brain activity requires expertise.</li> </ul> <p><b>2. Loss of all brain stem reflexes including:</b></p> <p><b>Midposition or fully dilated pupils which do not respond to light.</b> Absence of pupillary response to a bright light is documented in both eyes. Usually the pupils are fixed in a midsize or dilated position (4–9 mm). When uncertainty exists, a magnifying glass should be used.</p> <p><b>Absence of movement of bulbar musculature including facial and oropharyngeal muscles.</b> Deep pressure on the condyles at the level of the temporomandibular joints and deep pressure at the supraorbital ridge should produce no grimacing or facial muscle movement.</p> <p><b>Absent gag, cough, sucking, and rooting reflex</b> The pharyngeal or gag reflex is tested after stimulation of the posterior pharynx with a tongue blade or suction device. The tracheal reflex is most reliably tested by examining the cough response to tracheal suctioning. The catheter should be inserted into the trachea and advanced to the level of the carina followed by 1 or 2 suctioning passes.</p> <p><b>Absent corneal reflexes</b> Absent corneal reflex is demonstrated by touching the cornea with a piece of tissue paper, a cotton swab, or squirts of water. No eyelid movement should be seen. Care should be taken not to damage the cornea during testing.</p> <p><b>Absent oculovestibular reflexes</b> The oculovestibular reflex is tested by irrigating each ear with ice water (caloric testing) after the patency of the external auditory canal is confirmed. The head is elevated to 30 degrees. Each external auditory canal is irrigated (1 ear at a time) with 10 to 50 mL of ice water. Movement of the eyes should be absent during 1 minute of observation. Both sides are tested, with an interval of several minutes.</p> <p><b>3. Apnea. The patient must have the complete absence of documented respiratory effort (if feasible) by formal apnea testing demonstrating a PaCO<sub>2</sub> &gt; 60 mm Hg and &gt; 20 mm Hg increase above baseline.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Normalization of the pH and PaCO<sub>2</sub>, measured by arterial blood gas analysis, maintenance of core temperature <math>\pm</math> 35°C, normalization of blood pressure appropriate for the age of the child, and correcting for factors that could affect respiratory effort are a prerequisite to testing.</li> <li>● The patient should be preoxygenated using 100% oxygen for 5–10 minutes prior to initiating this test.</li> <li>● Intermittent mandatory mechanical ventilation should be discontinued once the patient is well oxygenated and a normal PaCO<sub>2</sub> has been achieved.</li> <li>● The patient's heart rate, blood pressure, and oxygen saturation should be continuously monitored while observing for spontaneous respiratory effort throughout the entire procedure.</li> <li>● Follow up blood gases should be obtained to monitor the rise in PaCO<sub>2</sub> while the patient remains disconnected from mechanical ventilation.</li> <li>● If no respiratory effort is observed from the initiation of the apnea test to the time the measured PaCO<sub>2</sub> <math>\geq</math> 60 mm Hg and <math>\geq</math> 20 mm Hg above the baseline level, the apnea test is consistent with brain death.</li> <li>● The patient should be placed back on mechanical ventilator support and medical management should continue until the second neurologic examination and apnea test confirming brain death is completed.</li> <li>● If oxygen saturations fall below 85%, hemodynamic instability limits completion of apnea testing, or a PaCO<sub>2</sub> level of <math>\geq</math> 60 mm Hg cannot be achieved, the infant or child should be placed back on ventilator support with appropriate treatment to restore normal oxygen saturations, normocarbica, and hemodynamic parameters. Another attempt to test for apnea may be performed at a later time or an ancillary study may be pursued to assist with determination of brain death.</li> <li>● Evidence of any respiratory effort is inconsistent with brain death and the apnea test should be terminated.</li> </ul> <p><b>4. Flaccid tone and absence of spontaneous or induced movements, excluding spinal cord events such as reflex withdrawal or spinal myoclonus.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● The patient's extremities should be examined to evaluate tone by passive range of motion assuming that there are no limitations to performing such an examination (eg, previous trauma, etc) and the patient observed for any spontaneous or induced movements.</li> <li>● If abnormal movements are present, clinical assessment to determine whether or not these are spinal cord reflexes should be done.</li> </ul> <p>* Criteria adapted from 2010 American Academy of Neurology criteria for brain death determination in adults (Wijdicks et al, 2010).</p>
--

Among all the other brain imaging modalities used to confirm brain death, a cerebral angiography that demonstrates complete interruption of CBF is considered the standard method by many authors, while a computed tomography angiography (CTA), magnetic resonance angiography (MRA) and perfusion studies have a high specificity and sensitivity in adult patients [5]. A Transcranial Doppler ultrasonography (TCD) also offers advantages as a fast and easily-accessible method, although it has a limited use due to the high rate of false negative results [6,7].

A comparison of previous studies using EEG and CBF approaches involving infants older than one month reported similar outcomes with both methods, with neither emerging as superior to the other [8].

In this study, we evaluated 20 patients diagnosed with brain death in our clinics, where more than 50 pediatric transplantations are performed every year. Demographic data, clinical findings, EEG and imaging findings of our patients were evaluated retrospectively.

## PATIENTS AND METHOD

The present study included patients who suffered brain death during hospitalization in the pediatric intensive care unit of the Inonu University Turgut Ozal Medical Center between 2010 and 2017. In total, 20 patients with brain death were evaluated in this study, for which their medical files were reviewed retrospectively.

The criteria for a diagnosis of brain death include the status of coma, immobility, absence of spontaneous respiration and lack of oculocephalic, vestibulo-ocular, corneal, palatal and tracheal brainstem reflexes [9]. Detailed neurological examination oculocephalic, vestibulo-ocular, corneal, palatal and tracheal brainstem reflexes were evaluated.

All patients included in the study underwent an EEG lasting for 20–30 minutes. EEG's role in determining BD diagnosis is controversial since it cannot record brainstem function cessation. Patients with electro cerebral silence (ECS) on their EEG may have normal brainstem function and vice-versa in BD patients with loss of brain function, cortical activity (even transitory) may be traced.

Imaging methods were carried out for some patients and an apnea test was performed on all patients, and was considered positive when the patient did not show any respiratory effort, despite PaCO<sub>2</sub> levels of  $\geq 60$  mmHg and increased for  $\geq 20$  mmHg compared to the baseline value. CBF was measured by CTA, MRA and TCD, and the results were considered positive when an absence of flow was identified.

A diabetes insipidus (DI) diagnosis was made in the presence of pollakiuria for at least two consecutive hours (urine output  $>4$  mL/kg/hour in children weighing  $\geq 70$  kg,  $> 300$  mL/hour in children weighing  $<70$  kg), hyponatremia (Serum Na  $> 145$  mmol/L), high serum osmolality ( $> 300$  mOsm/kg) and low urine osmolality ( $<300$  mOsm/kg).

Brain death information was given to the families of patients by the brain death committee, psychologist and psychiatrist.

Ethical board approval (2018/10-5 decision number) for the study was from the İnönü University Scientific Research and Publication Ethics Board. Financial support for the study was not received from any institution. Patients were not approved because it was a retrospective study.

## RESULTS

The study included 20 patients with confirmed brain death, of which nine (45%) were female and 11 (55%) were male, corresponding to an M/F ratio of 1.22. The age range was 1–

**Table 2.** Demographic information and examinations performed

Patient	n (%)
Age (Mean $\pm$ SD)	1-17 (8,45 $\pm$ 5,93)
Gender	
Male	11 (%55)
Female	9 (%45)
Auxiliary Tests	n (%)
EEG	20 (%100)
CT angiography	3 (%15)
MR angiography	5 (%25)
Transkraniyal doppler	3 (%15)
Diagnoses	
Fulminan Hepatitis	7 (%35)
Sepsis	3 (%15)
Trauma	3 (%15)
Drowning	2 (%10)
CVD	2 (%10)
Electric shock	1 (%5)
Suicide	1 (%5)
Lymphoma	1 (%5)
Organ donors	2 (%10)
DI diagnoses	9 (%45)
After brain death (4-7 day) Na mean	152,2 $\pm$ 16,2 mmol/L
Hospitalization (mean)	4-40 gün (16,7 $\pm$ 10,7 gün)
Hospitalization -Brain Death Diagnosis (mean)	2-33 gün (11,1 $\pm$ 8,94 gün)
Life After Brain Death Diagnosis (mean)	1-25 gün (5,6 $\pm$ 6,05 gün)

EEG: Electroencephalography CT: Computed Tomography MR: Magnetic Rezonans  
CVD: Cerebrovascular diseases Na: Sodium

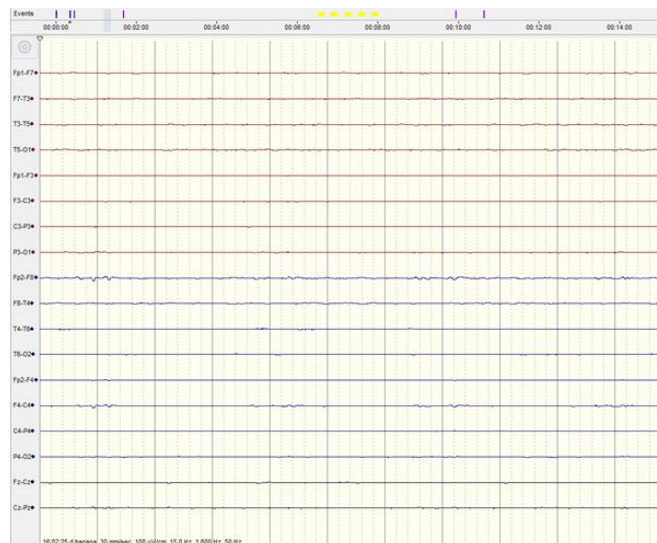
17 years and the mean age was  $8.47\pm 5.73$  years (**Table 1**). In total, seven (35%) patients were followed-up with a diagnosis of fulminant hepatitis, three (15%) patients were with trauma, three (15%) had sepsis, two (10%) were monitored after drowning and two (10%) were diagnosed with CVD. One of these two patients with CVD had cerebral bleeding when healthy, while other patient experienced cerebral bleeding while being monitored for multiple factor deficiency. One of the patients with sepsis was being followed-up with a diagnosis of glutaric aciduria, one patient was being monitored due to cerebral palsy and one patient was a healthy individual in the past. Among the remaining patients, one patient each was followed up with lymphoma, electric shock and suicide (**Tables 2 and 3**). The families of only two (10%) of the 20 patients donated the organs of the deceased (**Table 2**). Of all the patients, four were Syrian and others Turkish, and all four of these were followed-up with a diagnosis of liver failure (**Table 3**).

The duration of hospital stay of the study sample was 4–40 days (mean:  $16.7\pm 10.7$  days). The time between the hospital admission and diagnosis of brain death ranged between 2–33 days (mean:  $11.1\pm 8.94$  days). In patients with confirmed brain death, the time between brain death and declared death/becoming organ donor ranged between 1–25 days (mean:  $5.6\pm 6.05$  days).

**Table 3.** Clinical features of patients

Patients No	Gender	Age	Primary Disease	Duration of Hospitalization (Day)	Hospitalization-diagnosis	Life After Brain Death (Day)	DI	AT	MR Anjio	BT Anjio	TCD	EEG	Transplante organs
1	M	17	Electric Shock	9	3	6	-	+	-	-	-	+	-
2	F	16	FH	7	6	1	+	+	+	-	-	+	-
3	M	9 (S)	FH	15	14	1	+	+	-	-	-	+	-
4	F	17	CVD	6	5	1	+	+	+	-	-	+	+
5	M	2	CP+sepsis	20	17	3	-	+	-	-	-	+	-
6	M	1,5 (S)	FH	35	33	2	+	+	-	-	+	+	-
7	M	12 (S)	FH	35	10	25	+	+	-	+	-	+	-
8	F	5	Multiple factor deficiency +CVD	14	2	12	-	+	-	+	-	+	-
9	F	11	FH	20	8	12	+	+	-	-	-	+	-
10	F	3	Drowning in water	7	6	1	-	+	+	-	-	+	+
11	M	8	Lymphoma	15	14	1	-	+	-	-	-	+	-
12	F	17	Suicide	20	8	12	+	+	-	-	-	+	-
13	M	1	Trauma	5	4	1	-	+	-	-	+	+	-
14	M	2	FH	40	33	7	+	+	-	-	-	+	-
15	F	1	Drowning	30	20	10	+	+	-	-	+	+	-
16	M	9 (S)	FH	4	2	2	-	+	-	-	-	+	-
17	M	16	Sepsis	15	10	5	+	+	+	-	-	+	-
18	F	3	Glutaric asiduria+Sepsis	8	5	3	+	+	+	-	-	+	-
19	M	10	Trauma	16	12	4	+	+	-	+	-	+	-
20	F	8,5	Trauma	13	10	3							

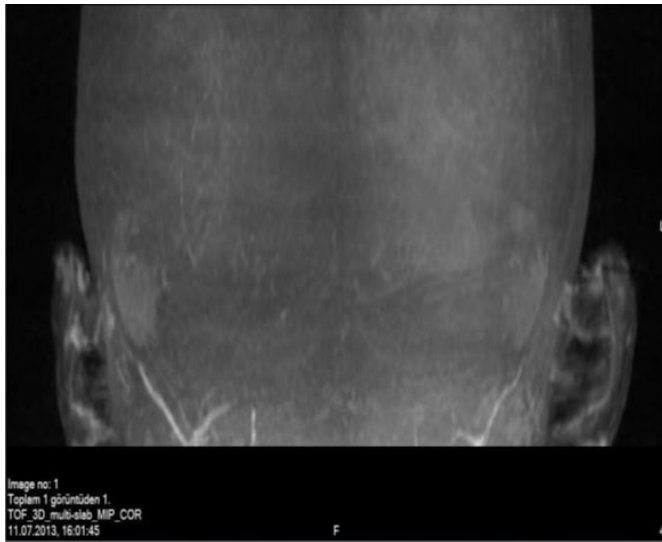
EEG: Electroencephalography CT: Computed Tomography MR: Magnetic Rezonans CVD: Cerebrovascular diseases TCD: Transkraniel Doppler FH: Fulminant Hepatititis AT: Apnea Tests S: Syrian



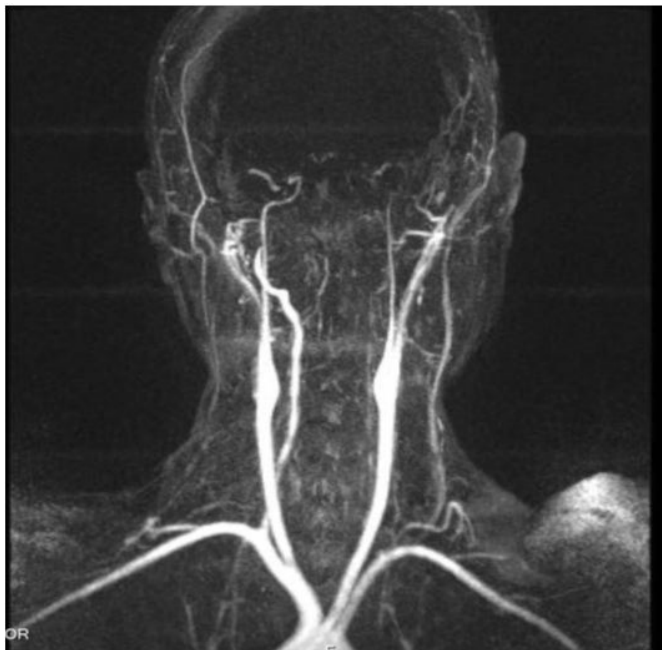
**Figure 1.** ECS on EEG of the patient who experienced an extravehicular traffic accident

In terms of the fundamental clinical examination findings, all patients had findings of coma and lost brainstem reflex, with glasgow coma scores (GCS) of 3. The patients had normal metabolic values and body temperatures (vital signs, electrolyte values) before the declaration of brain death, and an apnea test of all patients was positive. In all patients, EEG findings supported brain death diagnosis. In the EEGs, a diffuse voltage suppression, isoelectric line and ECS were present. **Figure 1** shows the EEG imaging of a patient with

confirmed brain death after an extravehicular traffic accident. In total, 12 (60%) patients underwent the caloric test, resulting in positive results, while a CTA was performed on three patients (15%), with CBF noted in only one of them. **Figure 2** shows the absence of CBF in the CTA of a patient whose brain death occurred after drowning. An MRA was performed on five patients (25%) and CBF was not observed in three of them. **Figure 3** shows the absence of CBF in the MRA of a patient whose brain death occurred after CVD.



**Figure 2.** CTA of the patient whose brain death occurred after drowning



**Figure 3.** MRA of the patient whose brain death occurred after CVD

Furthermore, three patients underwent TCD and no flow was recorded in any of them (**Tables 1** and **2**).

Patients with confirmed brain death had normal biochemical parameter levels at the time of diagnosis. On the other hand, upon the progression of cerebral dysfunction, hypernatremia developed in 13 patients (65%) during the follow-up period. Diabetes insipidus (DI) developed in nine (45%) patients with brain death, and the mean Na levels of the patients who developed DI was found to be  $152.2 \pm 16.2$  mmol/L four to seven days after the diagnosis of brain death (**Table 1**).

## DISCUSSION

The criteria for a diagnosis of brain death include the status of coma, immobility, absence of spontaneous respiration and lack of oculocephalic, vestibulo-ocular, corneal, palatal and tracheal brainstem reflexes [9]. Prior to examination, such potential causes as intoxication, hypothermia and the use of sedative analgesics or neuromuscular blocker agents should be excluded [10]. Conditions that mimic brain death, such as cervical cord injuries, fulminant Guillain-Barre Syndrome, organophosphate intoxication, and baclofen and lidocaine toxicity should be also kept in mind. Based on patient's age, clinical evaluations should be performed twice within a time interval of 12–24 hours [9, 10]. In total, 20 patients with brain death were evaluated in this study, and clinical evaluations were repeated twice with a time interval of 24 hours during which the patients showed no brainstem reflexes. The patients had normal metabolic values and body temperatures before the declaration of brain death. Moreover, all patients had undergone an apnea test and had recorded positive results.

In literature, the M/F ratio was found to be comparable in patients with confirmed brain death and age range was between 1–17 years [8, 11]. In two different studies, the mean age was 7 and 7.8 years [12,13], while in the present study, the age range was 1–17 years and the mean age was  $8.47 \pm 5.73$  years. Of the 20 patients, four were Syrian, all four of which were followed-up with liver failure. There is a lack of previous data on this issue, as this is the first study to be performed in Turkey since the arrival of Syrian refugees. The fact that more than half of the fulminant hepatitis patients with brain death were Syrian is an interesting finding that requires further investigation.

It should be multidisciplinary for brain death. We are working together with anethesis, neurosurgery, pediatric cardiology, while deciding on brain death. In several studies, trauma has been reported as the most common cause of brain death, and the rates are similar in Turkey [1]. In a study by Gençpınar et al. [11], the rate of trauma-related brain death was reported as 47 percent, while Gündüz et al. [14] reported trauma-related brain death in 55 percent of the patients included in their study. In the present study, trauma-related brain death occurred in 15 percent ( $n=3$ ) of the patients, with the most common cause of brain death being fulminant hepatitis, observed in 35 percent ( $n=7$ ) of the patients. This can be attributed to the fact that our hospital is a transplantation center, and a high number of patients refer to our hospital with fulminant hepatitis.

The duration of hospital stay is generally long in patients with confirmed brain death. In the present study, the mean duration of hospital stay was found to be 4–40 days (mean:  $16.7 \pm 10.7$  days), while Gündüz et al. [14] reported a duration of hospital stay of between 3–40 days and a mean duration was 12.4 days. In several studies, diagnoses of brain death are made within two hours of admission to the hospital [15], while in two other studies, diagnoses of brain death were made 4.2 days and 6 days after hospital admission [14,16].

DI is an expected outcome in patients with brain death [17], and various studies have reported DI rates varying between 35–75 percent [11, 14]. Similarly, the rate of DI was found to be 45 percent in the present study. The most important positive outcome of confirmed brain death is organ donation. In our study, only two (10%) families gave consent for organ donation, while in a study by Gündüz et al. [14] that was carried out in Turkey, the rate of organ donation was found to be 25 percent. This rate is reported as being much higher in several studies performed in other countries, for instance, this rate is almost 70 percent in Japan [18].

The fundamental triad for the diagnosis of brain death includes coma, the absence of brainstem reflexes and an unsuccessful apnea test, although most clinicians insist on supportive tests such as EEG, imaging methods measuring CBF, and caloric tests to confirm brain death [2, 3]. EEG in particular is in common use among pediatric neurologists. In the present study, EEG imaging was performed for all patients, and ECS was noted in all of them. Similarly, in the study by Gündüz et al. [14], EEG was performed in 90 percent of the patients and the results were comparable to our findings.

Another supportive test involves the use of imaging methods to measure CBF. Characteristic findings in MRA include transtentorial and foramen magnum herniation, the absence of intracranial contrasting and widening of the carotid artery. In recent years, TCD has become more common as a non-invasive and widely available approach, although current studies suggest that this technique has limited use in the confirmation of brain death due to the high rate of false negative test results as well as low levels of specificity and sensitivity [5- 7]. In the present study, 11 patients underwent imaging (three patients underwent CTA, five patients underwent MRA and three patients underwent TCD) and CBF was not observed in any patients.

In conclusion, additional tests are required for a diagnosis of brain death, among which, EEG is particularly important as a non-invasive and easily-applicable procedure. The

development of hypernatremia in patients with DI is now an important parameter in the loss of brain function.

#### DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

#### REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics, Task Force on Brain Death in Children. Report of Special Task Force: guidelines for determination of brain death in children. *Pediatrics*. 1987; 80: 298 –300.
2. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M. Society of Critical Care Medicine, Section on Critical Care and Section on Neurology of American Academy of Pediatrics; Child Neurology Society. Clinical report— Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations. *Pediatrics*. 2011; 128: 720-40.
3. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore MR, Bruce D, Conway EE Jr, et al. Society of Critical Care Medicine; Section on Critical Care and Section on Neurology of the American Academy of Pediatrics; Child Neurology Society. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 Task Force recommendations. *Crit Care Med*. 2011; 39: 2139-55.
4. American Electroencephalographic Society. Guideline three: minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebraldeath. *J Clin Neurophysiol*. 1994; 11: 10–3.
5. Coker SB, Dillehay GL. Radionuclide cerebral imaging for confirmation of brain death in children: the significance of dural sinus activity. *Pediatr Neurol*. 1986; 2: 43–46.
6. Ashwal S, Smith AJ, Torres F, Loken M, Chou SN. Radionuclide bolus angiography: a technique for verification of brain death in infants and children. *J Pediatr*. 1977; 91: 722-7.
7. Garrett MP, Williamson RW, Bohl MA, Bird CR, Theodore N. Computed tomography angiography as a confirmatory test for the diagnosis of brain death. *J Neurosurg*. 2017; 17: 1-6.
8. Drake M, Bernard A, Hessel E. Brain Death. *Surg Clin North Am*. 2017; 97: 1255-73.

9. Kainuma M, Miyake T, Kanno T. Extremely prolonged vecuronium clearance in a brain death case. *Anesthesiology* 2001; 95(4): 1023-4.
10. Ostermann ME, Young B, Sibbald WJ, Nicolle MW. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med* 2000; 26(8): 1144-6.
11. Gençpınar P, Dursun O, Tekgüç H, Ünal A, Haspolat Ş, Duman Ö. Pediatric Brain Death: Experience of a Single Center Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2015; 35(2): 60-6.
12. Au AK, Carcillo JA, Clark RS, Bell MJ. Brain injuries and neurological system failure are the most common proximate causes of death in children admitted to a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: 566-571.
13. Joffe AR, Shemie SD, Farrell C, Hutchison J, McCarthy-Tamblyn L. Brain death in Canadian PICUs: demographics, timing, and irreversibility. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 1-9.
14. Gündüz C, Şahin Ş, Uysal-Yazıcı M, et al. Brain death and organ donation of children. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2014; 56: 597-603.
15. Ashwal S, Serna-Fonseca T. Brain death in infants and children. *Crit Care Nurse* 2006; 26: 117-124, 126-128.
16. Tsai WH, Lee WT, Hung KL. Determination of brain death in children—a medical center experience. *Acta Paediatr Taiwan* 2005; 46: 132-137.
17. Alharfi IM, Stewart TC, Foster J, Morrison GC, Fraser DD. Central diabetes insipidus in pediatric severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14(2): 203-9.
18. Shemie SD, Pollack MM, Morioka M, Bonner S. Diagnosis of brain death in children. *Lancet Neurol* 2007; 6: 87-92.







■ Original Article

## Artificial intelligence and machine learning in orthodontics

### *Ortodontide yapay zeka ve makine öğrenimi*

Süleyman Kutalmış Büyük <sup>1\*</sup> , Sedanur Hatal <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, Ordu University, Ordu, Turkey

\* Corresponding author: Suleyman Kutalmış Buyuk E-mail: [skbuyuk@gmail.com](mailto:skbuyuk@gmail.com) ORCID: 0000-0002-7885-9582

Received: 1 April 2019 Accepted: 14 May 2019

#### ABSTRACT

**Objective:** The clinical use of information technology in orthodontics has increased significantly in recent years. The aim of this systematic review is to perform a scientific analysis of artificial intelligence and machine learning in orthodontics.

**Methods:** An electronic search and manual search were performed on September 25, 2018 about using artificial intelligence and machine learning in orthodontics.

**Results:** A total of 107 studies were found. Nine studies were excluded because of duplication. After exclusion of all the irrelevant and non-English articles, 23 full-text articles remained to be included in this systematic review. 3 additional articles were included in this systematic review. Twelve automatic cephalometric landmark determination, 6 orthodontic diagnosis and treatment outcomes, 2 orthodontic tooth extraction decision, 3 facial attractiveness, 1 headgear selection, 1 touchless sterilisation system and 1 automatic skeletal age determination studies were included in this systematic review.

**Conclusions:** Artificial intelligence and machine learning are mainly focused on determination of automatic cephalometric points, facial attractiveness and tooth extraction decisions for orthodontic purposes. The use of artificial intelligence in orthodontics is important in terms of obtaining more accurate and rapid results clinically.

**Keywords:** artificial intelligence, machine learning, orthodontics

## ÖZ

**Amaç:** Bilgi teknolojisinin ortodontide klinik kullanımı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Bu sistematik derlemenin amacı, ortodonti alanındaki yapay zeka ve makine öğreniminin bilimsel bir analizini yapmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 25 Eylül 2018 tarihinde ortodonti yapay zeka ve makine öğrenimi hakkında elektronik arama ve el ile arama işlemleri gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Toplam 107 çalışma bulunmuştur. Dokuz çalışma, duplikasyon nedeniyle hariç tutulmuştur. Yazım dili İngilizce olmayan ve konuyla ilgisi olmayan makaleler hariç tutulduktan sonra, bu sistematik derleme için 23 tam metin makale incelenmiştir. Bu sistematik derlemeye 3 makale daha eklenmiştir. On iki otomatik sefalometrik işaret belirleme, 6 ortodontik tanı ve tedavi sonuçları, 2 ortodontik diş çekimi kararı, 3 yüz çekiciliği, 1 headgear seçimi, 1 dokunmatik sterilizasyon sistemi ve 1 otomatik iskelet yaşı tayini bu sistematik derlemede yer almıştır.

**Sonuçlar:** Yapay zeka ve makine öğrenimi, esas olarak otomatik sefalometrik nokta belirleme, yüz çekiciliği ve ortodontik amaç için diş çekimi kararlarının belirlenmesine odaklanmaktadır. Yapay zekanın ortodontide kullanılmasının klinik olarak daha doğru ve hızlı sonuçlar elde edilmesi açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** yapay zeka, makine öğrenmesi, ortodonti

## INTRODUCTION

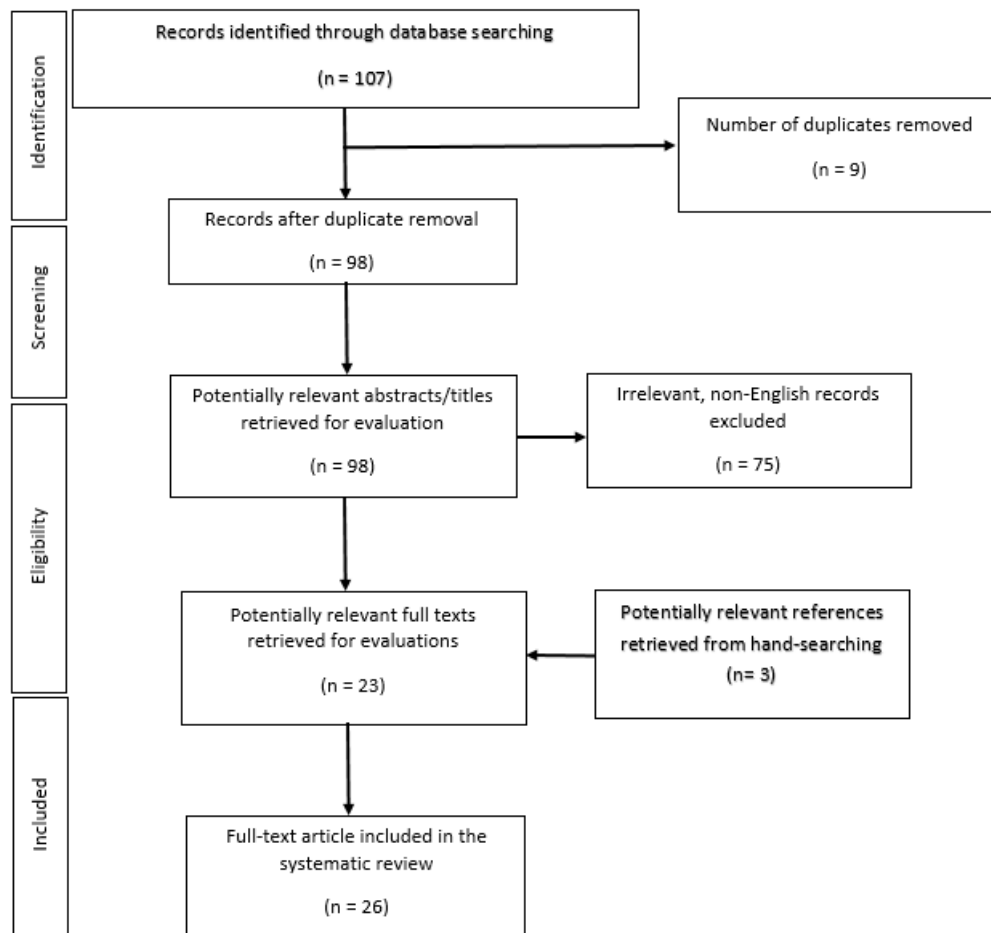
The clinical use of information technology in dentistry has increased significantly over the past 25 years. The use of technology, especially artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) technology, in medical and dental practices reduces cost, time, required human expertise and medical errors. AI is a concept that imitates human intelligence through computer technology. It allows examination, organization, representation and cataloguing of medical information. It also offers a rich discipline of content for future scientific medical expertise. Software that use AI techniques have some significant advantages over those that use more conventional methods. These programs have a greater capacity to quickly narrow down the number of diagnostics [1].

Orthodontic diagnoses generally require orthodontists to diagnose a patient from a comprehensive perspective, look at them from different points of view and evaluate various characteristics. This assessment process takes a lot of time, even for a single patient. In an orthodontic diagnosis, orthodontists are required to make a comprehensive diagnosis of the patient by evaluating multiple parts of the face from different perspectives rather than targeting the oral and maxillofacial region. Therefore, there is a need to automate diagnostic imaging to improve evaluation speed and accuracy [2, 3].

Cephalometry refers to the morphology of the craniofacial skeleton and skull measurements from lateral or antero-posterior cephalometric radiographs. Cephalometric

radiographs are frequently used in conventional cephalometry, but unlike cone-beam computed tomography (CBCT) which provides high-resolution images, they provide information in only one plane (coronal, sagittal or axial) from the 3D space. CBCT is widely used as a clinical and research instrument in assessment of complex malocclusions, oral and maxillofacial lesions and craniofacial deformities for orthodontic diagnosis and treatment planning. CBCT naturally eliminates the limitations associated with conventional two-dimensional X-ray images and provides precise accuracy in bookmark planning with excellent reliability and repeatability. Manual cephalometric marking and monitoring are monotonous, difficult and time-consuming processes. Many orthodontists prefer not to follow cephalograms because of the time-consuming process of manual marking. Thus, an affordable, fast and automated 3-dimensional system of cephalometric marking for analysis may help diagnose the traditional disadvantages of cephalograms, such as overlapping bone structures and facial asymmetries, while increasing the effect on orthodontic practice and maintaining diagnostic protocols [1, 4-6].

The most important part of orthodontic treatment is to determine a treatment plan. A significant part of treatment planning is decision-making on tooth extraction before starting orthodontic treatment, as tooth extractions are irreversible. An incorrect decision may result in many problems during and after orthodontic treatment. Factors such as dental models, cephalometry and growth are considered primarily in deciding on tooth extraction by



**Figure 1.** The flow diagram for the selection of studies

orthodontic treatment. Since such an assessment depends on a number of factors, it generally cannot provide general guidance for the practitioner; more precisely, the decision to extract teeth often requires a multifactorial analysis that includes the clinical experience of the orthodontist. Recent studies determined whether the patient needs to be imaged with high reliability on lateral cephalometric radiographs using neural network machine learning [7].

The aim of this systematic review was to perform a scientific analysis of artificial intelligence and machine learning in orthodontics.

## METHODS

In this systematic review, articles were searched using PubMed on September 25, 2018 by Medline. PRISMA, which is used as a standard for systematic compilation and meta-analysis, was followed but not approved. Additionally, articles were manually scanned through Google Scholar and other databases. Manuscripts whose language was not English and those whose abstracts could not be reached were excluded. No restrictions were imposed on the publication year. In the last evaluation, articles in which orthodontics have reached the full text of AI and ML criteria were examined. The keywords 'machine learning AND

orthodontics' and 'artificial intelligence AND orthodontics' were searched in PubMed. This study is a systematic review and the data were obtained on PubMed, so no ethics committee approval was required.

The literature search was conducted by one of the authors (S.K.B.), and the articles were selected independently by two authors (S.K.B. and S.H.) based on full texts, titles and abstracts. Publications that were not relevant or did not meet the specified search strategy were excluded. In the first round of the selection process, the titles and abstracts of the articles were evaluated, and the initially accepted studies were screened for eligibility.

## RESULTS

A total of 107 studies were found in the initial searching step. Nine studies were excluded because of duplication. The remaining 98 studies were evaluated in terms of their relevance to the subject. After excluding 75 non-relevant and/or non-English studies, 23 full-text articles remained for this study. As a result of manual searching, 3 more articles were included in this systematic review. Consequently, 26 full-text articles were included in this study, and their results were shared (**Figure 1**) (**Table 1**).

**Table 1.** Summary of the main characteristics of the studies for this systematic review

Author, Year, Reference Number	Title	Conclusion
Patcas et al., (2018), (16)	Applying artificial intelligence to assess the impact of orthognathic treatment on facial attractiveness and estimated age	Artificial intelligence might be considered to score facial attractiveness and apparent age in orthognathic patients.
Montufar et al., (2018), (5)	Automatic 3-dimensional cephalometric landmarking based on active shape models in related projections	This study shows that a fast 2-dimensional landmark search can be useful for 3D localization, which could save computational time compared with a full-volume analysis.
Montufar et al., (2018), (6)	Hybrid approach for automatic cephalometric landmark annotation on cone-beam computed tomography volumes	A fast initial 2-dimensional landmark search can be useful for a more accurate 3D annotation and could save computational time compared with a full-volume analysis.
Niño-Sandoval et al., (2017), (8)	Use of automated learning techniques for predicting mandibular morphology in skeletal class I, II and III.	This study may be the key to facial reconstruction from specific craniomaxillary measures in the three skeletal classifications using artificial neural networks and support vector regression.
Spampinato et al., (2017), (20)	Deep learning for automated skeletal bone age assessment in X-ray images	This study tests several deep learning approaches to assess skeletal bone age automatically.
Murata et al., (2017), (2)	Towards a fully automated diagnostic system for orthodontic treatment in dentistry	The authors proposed a deep convolutional neural network (CNN) and the recurrent neural network model with an attention mechanism to automate diagnostic imaging for orthodontic treatment
Wang et al., (2016), (18)	Objective method for evaluating orthodontic treatment from the lay perspective: An eye-tracking study	The eye-tracking device was able to objectively quantify the effect of malocclusion on facial perception and the impact of orthodontic treatment on malocclusion from the lay perspective.
Jung and Kim, (2016), (7)	New approach for the diagnosis of extractions with neural network machine learning	Artificial intelligence expert systems with neural network machine learning could be useful in diagnosis of extractions orthodontics.
Wan Hassan et al., (2016), (12)	User acceptance of a touchless sterile system to control virtual orthodontic study models	The adoption of this promising development for a sterile touch-free patient record-management system.
Nino-Sandoval et al., (2016), (9)	An automatic method for skeletal patterns classification using craniomaxillary variables on a Colombian population.	Support Vector Machines created an important model of classification of skeletal patterns using craniomaxillary variables.
Gupta et al., (2015), (4)	A knowledge-based algorithm for automatic detection of cephalometric landmarks on CBCT images	The proposed knowledge-based algorithm for automatic detection of landmarks on 3D images was able to achieve relatively accurate results than the currently available algorithm.
Auconi et al., (2014), (21)	Prediction of Class III treatment outcomes through orthodontic data mining	Fuzzy clustering repartition can be usefully used to estimate an individualized risk of unsuccessful treatment outcome in Class III patients.
Yu et al., (2013), (17)	Evaluation of facial attractiveness for patients with malocclusion: A machine-learning technique employing Procrustes	Geometric morphometrics combined with support vector regression may be a prospective method for objective comprehensive evaluation of facial attractiveness in the near future.
Auconi et al., (2011), (22)	A network approach to orthodontic diagnosis	Various types of malocclusion are characterized by different networks, suggesting the possibility of novel orthodontic diagnostic and treatment approaches.
Yagi et al., (2010), (23)	Decision-making system for orthodontic treatment planning based on direct implementation of expertise knowledge	The decision-making system for orthodontic treatment planning was successfully developed by implementing the expertise knowledge in the prediction algorithms for the optimum decisions intuitively to demonstrate the prediction accuracy of 90.5%.
Tanikawa et al., (2010), (10)	Automatic recognition of anatomic features on cephalograms of preadolescent children	The systems optimized in the present study for cephalograms of mixed dentition were more accurate and reliable in recognizing the anatomic features on the cephalograms of preadolescent children, compared with the previous system.
Xie et al., (2010), (19)	Artificial neural network modeling for deciding if extractions are necessary prior to orthodontic treatment	The constructed artificial neural network in this study was effective, with 80% accuracy, in determining whether extraction or nonextraction treatment was best for malocclusion patients between 11 and 15 years old.
Mario et al., (2010), (24)	Paraconsistent artificial neural network as auxiliary in cephalometric diagnosis	Paraconsistent artificial neural network is a promising theory in the cephalometric analysis, opening a new promising tool of research in the health area.
Kim et al., (2009), (25)	Prognosis prediction for class III malocclusion treatment by feature wrapping method	The feature wrapping method, which uses a learning algorithm, might be an effective alternative to discriminant analysis for prognosis prediction.
Banumathi et al., (2009), (15)	Diagnosis of Dental Deformities in Cephalometry Images Using Support Vector Machine	The accurate location estimation of the landmark is obtained using the recognizer, which is as good as the performance of the expert dentists for a similar task.
Tanikawa et al., (2009), (14)	Automated cephalometry: system performance reliability using landmark-dependent criteria	The system successfully identified all specified anatomic structures in all the cephalometric images and determined the positions of the landmarks with a mean success rate of 88%.
Noroozi, (2006), (26)	Orthodontic treatment planning software	The computer program can propose treatment for some special cases, such as incomplete dentition.
Rueda and Alcaniz, (2006), (13)	An approach for the automatic cephalometric landmark detection using mathematical morphology and active appearance models.	Active appearance models combined with mathematical morphology is the suitable method for clinical cephalometric applications.
Akçam and Takada, (2002), (27)	Fuzzy modelling for selecting headgear types	A fuzzy model that can infer precise choice of headgear types appropriate to the treatment of an orthodontic case.
Chen et al., (1999), (11)	Improving cephalogram analysis through feature subimage extraction	The genetic algorithm is a good approach to speed up the process of feature subimage extraction based on the fitness evaluated using the multilayer perceptron.
Levy-Mandel et al., (1986), (12)	Knowledge-based landmarking of cephalograms	The first study regarding the automatic detection of cephalometric landmarks first proposed the edge tracking method for identifying craniofacial landmarks

When the studies were examined, only 2 studies published before 2000 were included, and the interest in artificial intelligence increased after 2010.

12 of the studies included in the systematic review consist of those on machine learning and super vector analysis to automatically determine cephalometric points on three-dimensional or two-dimensional radiography images [4-6,8-15]. Artificial intelligence and super vector machine were used in 3 studies that worked on facial attractiveness and perception [16-18]. Jung and Kim [7] and Xie et al. [19] evaluated the results of machine learning in deciding tooth extraction for orthodontic purposes. In the first and only study performed in 2017 [20], the authors evaluated hand-wrist radiographies automatically with the deep learning method in the evaluation of bone age. In three studies, deep convolutional neural network systems were used for orthodontic diagnosis. Six of these 26 articles described orthodontic diagnosis and treatment outcomes using AI and super vector regression [21-26]. Sterilization of the models was provided by a touchless sterile method in 1 study [27]. Headgear selection was performed by using the fuzzy method, which is one of the basic methods of artificial intelligence, in the study performed by Akçam and Takada [28].

## DISCUSSION

In this systematic review, detailed information on 26 studies is presented. Twelve automatic cephalometric landmark determination, 6 orthodontic diagnosis and treatment outcomes, 2 orthodontic tooth extraction decision, 3 facial attractiveness, 1 headgear selection, 1 touchless sterilisation system and 1 automatic skeletal age determination studies were included in this study.

Recently, face assessment may be achieved by face analysis and interpretation through artificial intelligence by using facial identification with the expansion of application areas in the field of dentistry. Additionally, AI may be used in orthognathic surgery or to evaluate changes occurring in percentages using fixed or removable functional devices [16]. AI is also used to determine whether premolar teeth would be extracted using the artificial neural network model. Jung and Kim reported that AI and ML would be a new and reliable approach to detect tooth extraction in orthodontic treatment [7].

Montufar et al. [5], in their study on CBCT images, performed automatic cephalometric point determination with artificial intelligence by using an active surface model, and they determined localisation with this method with a mean error value of 3.64 mm at 18 anatomical points. Most authors, such as Sella and Porion, reported more errors especially in areas such as irregular structures. Furthermore, Montufar et al. [6] performed 3-dimensional hybrid cystectomy on cone beam computed tomography images. Holistic three-dimensional cephalometric point determination of 18 anatomical points was determined by a localisation error of 2.51 mm.

Yu et al. [17] evaluated facial attractiveness by the ML method, and they reported that a combination of geometric morphometry and super vector regression methods could be used. Likewise, Patcas et al. [16] used artificial intelligence to evaluate the effects of changes that occur on the face with orthognathic surgery. Facial attractiveness and appearance were scored using algorithms on starting and ending photographs of 146 orthognathic surgery patients. The results of their study indicated that artificial intelligence may be used to evaluate facial attractiveness and apparent age in patients receiving orthognathic surgery.

A limitation of this systematic review was that we were not able to perform a meta-analysis due to the heterogeneity of the studies that were included.

## CONCLUSIONS

This systematic review presents the areas of use of AI and ML in orthodontics. Nowadays, AI is mainly concentrated on orthodontics and determination of automatic cephalometric points, facial attractiveness and tooth extraction decisions for orthodontic purposes. AI and ML will be more dominant in the future in every field of dentistry especially in orthodontics. So, this issue on the topic of orthodontics is believed to need more studies to be carried out. The use of AI in orthodontics is thought to be clinically more accurate, and results may be achieved faster with this method.

## DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Khanna S. Artificial intelligence: contemporary applications and future compass. *Int Dent J* 2010; 60: 269-72.
2. Murata S, Lee C, Tanikawa C, Date S. (2017, October). Towards a Fully Automated Diagnostic System for Orthodontic Treatment in Dentistry. In *e-Science (e-Science)*, 2017 IEEE 13th International Conference on (pp. 1-8). IEEE.
3. Leonardi R, Giordano D, Maiorana F, Spampinato C. Automatic cephalometric analysis. *Angle Orthod* 2008; 78: 145-51.
4. Gupta A, Kharbanda OP, Sardana V, Balachandran R, Sardana HK. A knowledge-based algorithm for automatic detection of cephalometric landmarks on CBCT images. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2015; 10: 1737-52.
5. Montúfar J, Romero M, Scougall-Vilchis RJ. Automatic 3-dimensional cephalometric landmarking based on active shape models in related projections. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2018; 153: 449-458.
6. Montúfar J, Romero M, Scougall-Vilchis RJ. Hybrid approach for automatic cephalometric landmark annotation on cone-beam computed tomography volumes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2018; 154: 140-150.
7. Jung SK, Kim TW. New approach for the diagnosis of extractions with neural network machine learning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2016; 149: 127-33.
8. Niño-Sandoval TC, Guevara Pérez SV, González FA, Jaque RA, Infante-Contreras C. Use of automated learning techniques for predicting mandibular morphology in skeletal class I, II and III. *Forensic Sci Int* 2017; 281: 187.e1-187.e7.
9. Niño-Sandoval TC, Guevara Perez SV, González FA, Jaque RA, Infante-Contreras C. An automatic method for skeletal patterns classification using craniomaxillary variables on a Colombian population. *Forensic Sci Int* 2016; 261: 159.e1-6.
10. Tanikawa C, Yamamoto T, Yagi M, Takada K. Automatic recognition of anatomic features on cephalograms of preadolescent children. *Angle Orthod* 2010; 80: 812-20.
11. Chen YT, Cheng KS, Liu JK. Improving cephalogram analysis through feature subimage extraction. *IEEE Eng Med Biol Mag* 1999; 18: 25-31.
12. Lévy-Mandel AD, Venetsanopoulos AN, Tsotsos JK. Knowledge-based landmarking of cephalograms. *Comput Biomed Res* 1986; 19: 282-309.
13. Rueda S, Alcañiz M. An approach for the automatic cephalometric landmark detection using mathematical morphology and active appearance models. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2006; 9: 159-66.
14. Tanikawa C, Yagi M, Takada K. Automated cephalometry: system performance reliability using landmark-dependent criteria. *Angle Orthod* 2009; 79: 1037-46.
15. Banumathi A, Raju S, Abhaikumar V. Diagnosis of dental deformities in cephalometry images using support vector machine. *J Med Syst* 2011; 35: 113-9.
16. Patcas R, Bernini DAJ, Volokitin A, Agustsson E, Rothe R, Timofte R. Applying artificial intelligence to assess the impact of orthognathic treatment on facial attractiveness and estimated age. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; 48: 77-83.
17. Yu X, Liu B, Pei Y, Xu T. Evaluation of facial attractiveness for patients with malocclusion: a machine-learning technique employing Procrustes. *Angle Orthod* 2014; 84: 410-6.
18. Wang X, Cai B, Cao Y, Zhou C, Yang L, Liu R, Long X, Wang W, Gao D, Bao B. Objective method for evaluating orthodontic treatment from the lay perspective: An eye-tracking study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2016; 150: 601-610.
19. Xie X, Wang L, Wang A. Artificial neural network modeling for deciding if extractions are necessary prior to orthodontic treatment. *Angle Orthod* 2010; 80: 262-6.
20. Spampinato C, Palazzo S, Giordano D, Aldinucci M, Leonardi R. Deep learning for automated skeletal bone age assessment in X-ray images. *Med Image Anal* 2017; 36: 41-51.
21. Auconi P, Scazzocchio M, Cozza P, McNamara JA Jr, Franchi L. Prediction of Class III treatment outcomes through orthodontic data mining. *Eur J Orthod* 2015; 37: 257-67.



22. Auconi P, Caldarelli G, Scala A, Ierardo G, Polimeni A. A network approach to orthodontic diagnosis. *Orthod Craniofac Res* 2011; 14: 189-97.
23. Yagi M, Ohno H, Takada K. Decision-making system for orthodontic treatment planning based on direct implementation of expertise knowledge. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010;2010:2894-7.
24. Mario MC, Abe JM, Ortega NR, Del Santo M Jr. Paraconsistent artificial neural network as auxiliary in cephalometric diagnosis. *Artif Organs* 2010; 34: E215-21.
25. Kim BM, Kang BY, Kim HG, Baek SH. Prognosis prediction for Class III malocclusion treatment by feature wrapping method. *Angle Orthod* 2009; 79: 683-91.
26. Noroozi H. Orthodontic treatment planning software. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 129: 834-7.
27. Wan Hassan WN, Abu Kassim NL, Jhawar A, Shurkri NM, Kamarul Baharin NA, Chan CS. User acceptance of a touchless sterile system to control virtual orthodontic study models. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2016; 149: 567-78.
28. Akçam MO, Takada K. Fuzzy modelling for selecting headgear types. *Eur J Orthod* 2002; 24: 99-106.



■ Orijinal Makale

## Aksaray ilindeki HBsAg/HCV prevalansı, HCV'li hastaların demografik verileri ve yeni tedavilere ulaşım oranları

### *The prevalence of HBsAg / HCV in Aksaray province, demographic data of patients with HCV and the rates of access to new treatments*

Mehmet Suat Yalçın <sup>1\*</sup> , Fatih Kaya <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Aksaray, Türkiye

<sup>2</sup> Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Aksaray, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Mehmet Suat Yalçın E-posta: [drsuat02@hotmail.com](mailto:drsuat02@hotmail.com) ORCID: 0000-0003-1054-1882

Gönderim: 1 Nisan 2019 Kabul: 14 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Tüm dünyada yaklaşık olarak 210 milyona yakın kişinin kronik HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde doğrudan etkili antiviral ajanların kullanılmasıyla HCV'de tedavi başarısı %95'in üzerinde kalıcı viral yanıt oranlarına ulaşılmıştır. Ülkemizde de bu ilaçlar son iki yıldır kullanılmaktadır. Tedaviye ulaşan hasta sayılarında istenen sonuçlara ulaşılamamıştır.

Bu çalışmada Aksaray ilindeki HBsAg ve HCV prevalansını araştırdık. Ayrıca HCV ile enfekte olan hastaların demografik özellikleri, hastalıkla ilgili farkındalıklarını ve tedaviye ulaşım oranlarını ortaya çıkarmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada Ocak 2016 ile Ekim 2018 tarihleri arasında Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji, Enfeksiyon hastalıkları polikliniği ve endoskopi ünitesine başvuran 11716 hasta geriye doğru tarandı. HCV pozitif hastalar iletişim numaralarından arandı.

**Bulgular:** 11716 hastanın 244'ünde (%2,08) HBsAg ve 71'inde (%0,6) anti-HCV pozitifliği saptandı. Ulaşılabilen elli üç HCV'li hasta çalışmaya alındı. 16 hastaya ulaşılamadı. Bu hastalardan 9'unun dış merkezde yeni tedavi rejimleri ile tedavi aldıkları saptandı. Dokuz hastaya bu çalışma sırasında ulaşılarak tedaviye ulaşmaları sağlandı. Bu hastaların tamamının tedaviyi tolere edebildiği ve kalıcı viral yanıt sağlandığı tespit edildi.

**Sonuç:** HCV'li hastalarda doğrudan etkili antiviral ajanlar etkili ve güvenilir ilaçlardır. Hastaların ilaçlara ulaşımını sağlamak için ek çabalara ve bilgilendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** hepatit C virüsü, direk etkili antiviral ilaçlar, kalıcı viral yanıt



**ABSTRACT**

**Aim:** Approximately 210 million peoples worldwide are estimated to be infected with chronic HCV. Nowadays, with the use of direct-acting antiviral agents, sustained viral response rates of more than 95% have been achieved in HCV. In our country, these drugs have been used for the last two years. The desired results could not be reached in the number of patients reaching treatment.

In this study, we investigated the prevalence of HBsAg and HCV in Aksaray. In addition, we aimed to reveal the demographic characteristics of patients infected with HCV, their awareness about the disease and the rates of access to treatment.

**Material and methods:** In this study, 11716 patients admitted to Aksaray Training and Research Hospital Gastroenterology, Infectious Diseases Outpatient Clinic and Endoscopy Unit between January 2016 and October 2018 were retrospectively screened. HCV positive patients were called from their contact numbers.

**Results:** HBsAg was detected in 244 (2.08%) and anti-HCV positivity in 71 (0.6%) of 11716 patients. Fifty-three patients with HCV were included in the study. 16 patients could not be reached. Nine of these patients were treated with new treatment regimens at the external center. Nine patients were reached during this study and were provided access to treatment. All of these patients were able to tolerate treatment and a permanent viral response was found.

**Conclusion:** Direct effective antiviral agents are effective and safe drugs in patients with HCV. Additional efforts and means of communication are needed to enable patients to access drugs.

**Keywords:** hepatitis C virus, direct effective antiviral agents, permanent viral response

**GİRİŞ**

Tüm dünyada yaklaşık olarak 210 milyona yakın kişinin kronik HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir [1]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, yılda yaklaşık 3-4 milyon yeni vaka meydana gelir [2, 3]. Gelişmiş ülkelerde HCV bulaşmasında en etkili yol intravenöz ilaç kötüye kullanımudur. Gelişmekte olan fakir ülkelerde ise invaziv prosedürler veya kontamine olmuş aletlerle enjeksiyon yeni enfeksiyonların asıl kaynağıdır [4].

Hepatit C prevalansı coğrafik bölgelere göre büyük değişimler gösterir. Gelişmiş Avrupa ülkelerinde %0,4 ile %0,7 arasında iken Mısır'da %12,5'e kadar çıkmaktadır [5, 6].

Son yirmi yılda kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunun seyrinde iki önemli değişiklik meydana geldi. Birincisi oral yolla alınabilen ve çok etkili bir tedaviye olanak veren ilaçların kullanıma girmesidir. Bu doğrudan etkili antiviral (DAA) ajanların yan etkileri oldukça azdır. Bu ilaçlarla 8-12 haftada tedavide başarı oranları %90'ın üzerine çıkmaktadır [7]. İkinci değişiklik, bimodal bir kronik HCV demografisinin gelişmesidir. Amerika'da intravenöz ilaç bağımlısı gençler arasında enfeksiyonun yayılmasından dolayı HCV olgularının sayısında artış meydana geldi. 2014 yılında yeni akut HCV vakaları arasında, üçte ikiden fazlasında intravenöz ilaç kullanımı saptanmıştır [8].

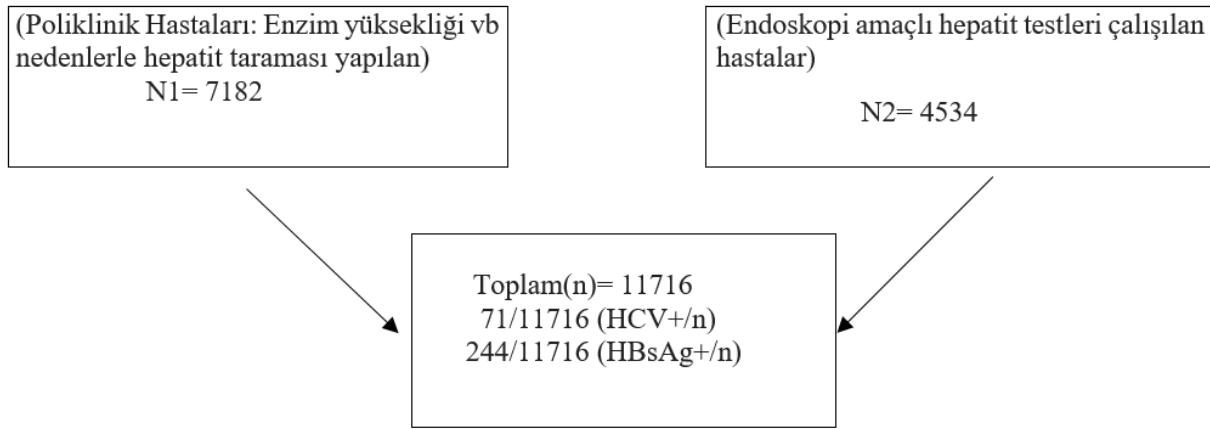
1989'da HCV virüsünün bulunmasıyla 2000'li yılların başına kadar insidansında düşüş olmuştur. 1990'da transfüzyon öncesi kan ürünü taramasına başlanması 1992'de bu yolla bulaşma yolunu neredeyse ortadan kaldırmıştır. Tek kullanımlık iğne kullanım çabaları ve uyuşturular ile mücadele sonucu 2000'lerin başında HCV insidansı 100.000'de 1'in altına düştü. 2010 ve 2015 arasında bu eğilim tersine döndü; akut HCV enfeksiyonları yaklaşık üç kat arttı [9, 10].

Günümüzde doğrudan etkili antiviral ajanların kullanılmasıyla HCV'de tedavi başarısı %95'in üzerinde kalıcı viral yanıt (KVY) oranlarına ulaşılmıştır. Ülkemizde de bu ilaçlar son iki yıldır kullanılmaktadır. Tedaviye ulaşan hasta sayılarında istenen sonuçlara ulaşamamıştır.

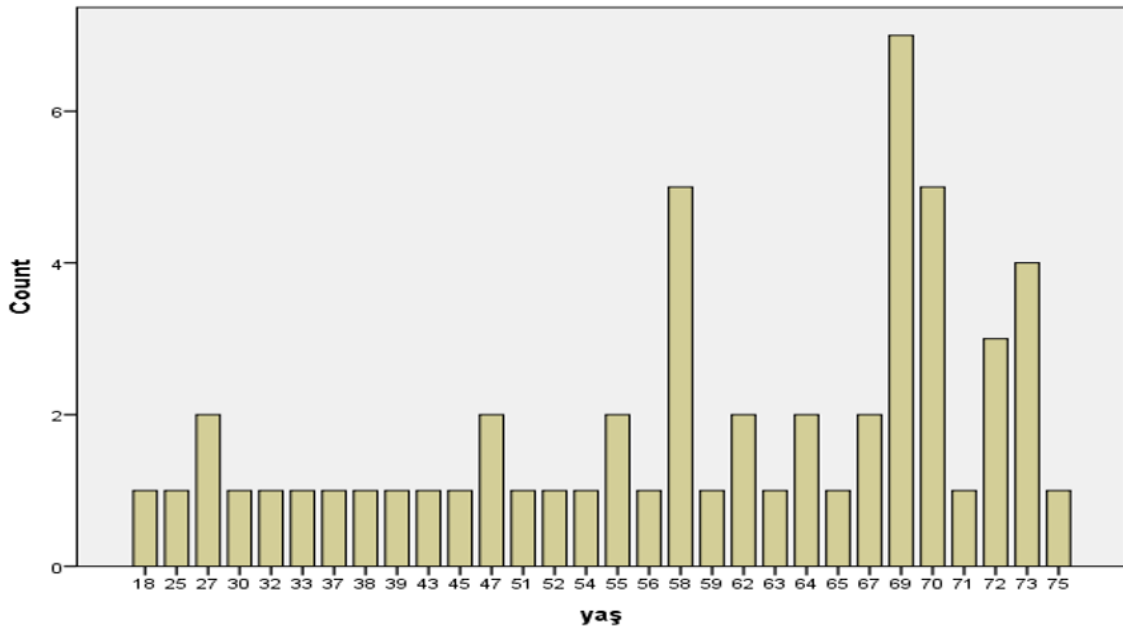
Bu çalışmada Aksaray ilindeki HBsAg ve HCV prevalansını araştırdık. Ayrıca HCV ile enfekte olan hastaların demografik özellikleri, hastalıkla ilgili farkındalıklarını ve tedaviye ulaşım oranlarını ortaya çıkarmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmada Ocak 2017 ile Ekim 2018 tarihleri arasında Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji, Enfeksiyon hastalıkları polikliniği ve endoskopi ünitesine başvuran hastalar tarandı (**Resim 1**).



**Resim 1.** Çalışmaya alınan hastaların tasarımı



**Resim 2.** HCV (+) hastaların yaş dağılımı (n=55)

Çalışmamıza poliklinikten hepatit paneli çalışılan 7182 hasta ve endoskopi ünitesinde hepatit paneli çalışılan 4534 hasta olmak üzere toplam 11716 hasta geriye dönük olarak tarandı. Anti-HCV pozitifliği saptanan hastalar iletişim numaralarından telefonla arandı. HCV'li hastaların demografik verileri, hastalığın evresi ve tedavi durumları sorgulandı. Ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

## BULGULAR

Toplam 11716 hastanın hepatit paneli çalışılmıştı. Bu hastalardan 244'ünde (%2,08) HBsAg ve 71'sinde (%0,60) anti-HCV pozitifliği saptandı. Hastane bilgi işlem sistemine kayıtlı iletişim numaralarından ulaşılabilen anti-HCV pozitif 55 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların yaş, cinsiyet, daha önceki tedavi deneyimleri ve güncel ALT, AST, HCV-RNA değerleri kayıt altına alındı. HCV-RNA'ları pozitif olan hastalar tedavi başlanması amacı ile değerlendirildi. Tedavi endikasyonu olan hastalara iletişim sonrası HCV-RNA'ları ve

genotipleri çalışılarak, biyopsileri sonrası tedavi başlandı. On altı hastaya sistemde kayıtlı iletişim numaralarına ulaşamadığı için çalışmaya demografik verileri alınmadı.

Çalışmaya alınan hastaların 36'sı kadın (%65,4) ve 19'u erkek (%34,5) idi. Yaş ortalamaları  $57,6 \pm 15,3$  yıl olarak saptandı. Hastaların 29'nun (%52,7) 60 yaş ve üstü oldukları görüldü (**Resim 2**). On bir hastada (%20) kronik karaciğer hastalığı bulguları saptandı. Bu 55 hastanın 21'inin (%38,1) baştan beri HCV-RNA değerinin negatif olduğu ve tedavi almadıkları saptandı. Otuz dört hastanın 26 tanesinin DAA öncesi dönemde tedavi aldığı ve bu hastaların 15 tanesinin HCV-RNA negatif olarak takip edildikleri saptandı. İnterferon bazlı tedavi sonrası nüks olan 11 hasta ve hiç tedavi almamış 8 hasta olmak üzere 18 hasta DAA ile tedavi edilmiş oldukları saptandı. Bu hastaların 9'u dış merkezlerde tedavi almıştı ve kalıcı virolojik yanıt sağlanmış idi. HCV pozitif hastaların demografik ve laboratuvar bulguları **Tablo 1**'de verilmiştir.

**Tablo 1.** HCV pozitif hastalarımızın özellikleri (n=55)

Cinsiyet (E/K)	19 (%33,9) /36 (%66)
Yaş ortalaması	57,6±15,3
HCV-RNA (+/-)	10/55
Genotip dağılımı (1a, 1b, 3)	1, 29, 2
ALT	38,8±12,6
AST	38,9±21,1
Siroz (var/yok)	11/44
Tedavi (almamış/DAA öncesi/DAA)	21, 16, 18

**Tablo 2.** DAA ile tedavi verdiğimiz hastalar (n=9)

Cinsiyet (E/K)	4/5
Yaş ortalaması	56.2±14.7
Genotip dağılımı (1b, 3)	9
Siroz (var/yok)	2/7
Tedavi sonu HCV-RNA 3. Ay (+/-)	0/9
Tedavi sonrası HCV-RNA 12. Ay(+/-)	0/9

Yeni tedavilere henüz ulaşmayan HCV-RNA'sı pozitif olan 4'ü erkek, 5'i kadın toplam dokuz hastaya tarafımızdan bu çalışma sırasında tedavi verildiği tespit edildi. Bir hastaya tedavi ilaç ödenme kriterlerine uymadığı için ilaç başlanamadı. Böylece toplam 10 hastanın (%18,1) çalışmamız aracılığı yeni tedavilerden haberdar olduğu ve dokuzuna tedavi verildiği saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması 56,2±14,7 yıl olarak tespit edildi. Tamamı genotip 1b olan bu hastaların yedisine karaciğer biyopsisi sonrası tedavi başlandı. Dokuz hastanın ikisinde Child A siroz bulguları mevcuttu. Siroz olan iki hastaya biyopsi yapılmadan tedavi başlanmıştı. Bu hastaların hepsinin HCV-RNA değerlerinin birinci ay sonunda negatifleştiği saptandı. Tedavileri sırasında ilacı kesmeyi gerektirecek herhangi bir yan etki ile karşılaşmadı. İki hastada kaşıntı yakınması ile karşılaşıldı. Takiplerinde karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma meydana gelmedi ve tedavi süresi başarıyla tamamlandı. Tedavi sonrası takiplerinde dokuz hastamızın hepsinde tedavi sonu ve on ikinci ay takiplerinde HCV-RNA negatif olarak saptandı. Tarafımızdan DAA ile tedavi edilen hastaların klinik özellikleri **Tablo 2'**de verilmiştir. Bu çalışmada taramada genotip 3 olan ve Child A siroz bulguları olan Orta Asya kökenli bir hastamıza tedavi verilemedi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada yaklaşık 130 ila 210 milyon insanın kronik olarak HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir [4]. Türkiye'de bildirilen hepatit C prevalansı değerleri %0,4-2,2 arasındadır [5, 11, 12]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Batman bölgesinde hepatit C prevalansı %1,9, Şanlıurfa bölgesinde %2,6, Diyarbakır bölgesinde %0,72 ve Van bölgesinde %0,8 olarak tespit edilmiştir [13-15]. Çalışmamızda HBsAg pozitifliği %2,08 ve anti-HCV pozitifliği %0,6 olarak saptandı. Çalışmamızda bölgemizdeki HBsAg ve anti-HCV

pozitifliğinin literatür ile genel olarak uyumlu sıklıkta olduğunu saptadık.

Bizim bu çalışmayı yapmamızın amacı bölgemizdeki hepatit sıklığını saptamak ve hastanemize tedavi amacı ile başvuran hepatit C'li hastaların sayısını saptamaktır. Ayrıca bu taramayla tedaviye ulaşan hasta sayısını artırmayı amaçladık. Toplam ulaştığımız 55 hastanın 19'unun (%34,5) DAA ajanlarla tedavi endikasyonu olduğunu ve 9'unun tedaviye ulaştıklarını saptadık. Tedavi endikasyonu olan on hasta çalışmamız sırasında tespit edilerek 9'unun tedaviye ulaşmaları sağlandı. Bu veri çalışmanın en değerli sonucudur. Bu çalışmada HCV pozitifliği olduğu halde ulaşılamayan 16 hasta (%22,5) çalışmamızın önemli bir eksikliğidir. Bu oran çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek önemli bir değerdir. Bu konu ile ilgili olarak hastaların iletişim bilgilerinin bilgi işlem sistemine doğru kayıt edilmesi çok önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmıştır.

Tedavi ettiğimiz dokuz hastanın hepsinde ciddi bir yan etki izlenmedi ve kalıcı viral yanıt sağlandığı saptandı. Vatandaşlık sorunundan dolayı Özbek kökenli bir hastaya tedavi verilemedi. Sonuç olarak HCV'li hastalarda doğrudan etkili antiviral ajanlar oldukça etkili ve güvenilir ilaçlardır. İlimizde Orta Asya kökenli mülteciler çoğunlukta olmakla beraber Ülkemizde misafir olan milyonlarca mülteci nedeniyle tedavi verilemeyen hastalar ileride bizim için önemli bir sağlık problemi oluşturma tehlikesi taşımaktadır. Tedaviye ulaşamayan ve endikasyon dışı kalan hastalar için yeni tedavilerle ilgili ek çabalara ve önlemlere ihtiyaç vardır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

## KAYNAKLAR

1. European Association of the Study of the Liver. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. Liver Int. 2012; 32(Suppl 1): 2-8.
2. World Health Organization. Hepatitis C fact sheet. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>. Updated April 2014. Accessed February 18, 2015
3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology 2013; 57: 1333-1342. PMID: 23172780. (doi: 10.1002/hep.26141).

4. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 7-16. PMID: 14769164. (doi: 10.1258/0 95646204322637182).
5. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus AL, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, ve ark. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014; 21(Suppl 1): 5-33.
6. van de Laar M, Veldhuijzen I, Hahn S. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC 2010; 56.
7. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available from URL: <http://www.hcvguidelines.org/>. Accessed 3 Jul 2017.
8. Division of Viral Hepatitis, Center for Disease Control and Prevention (CDC). U. S. 2014 surveillance data for viral hepatitis 2016. Available from URL: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2014surveillance/index.htm#tabs-1170600-11>.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis C kills more Americans than any other infectious disease. 2016. Available from URL: <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/p0504-hepc-mortality.html>. Accessed 20 July 2017.
10. Hepatitis Awareness Month and Testing Day–May 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017; 66: 465.
11. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEPstudy. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015; 21: 1020-1026.
12. Çeldir M, Kara I, Coşkuner S, Keskin B, Küçükler M, Ozer H, Ergönül O. Hepatitis C prevalence in Turkey: estimation through meta-analysis: İlayda Arjen Kara. *European Journal of Public Health* 2014; 24: cku163-032.
13. Demirpençe Ö, Tezcan SI, Değirmen E, Mert D, Gümüş A, Çelen MK. Seroprevalence of HAV, HBV, HCV and HIV in People Admitted to Batman State Hospital. *Viral Hepat J*. 2012; 18: 6-10.
14. Gültepe B, Dülger AC, Aytemiz E. Epidemiology of the hepatitis C infection in Van's region. *Eastern Journal of Medicine*. 2013; 18: 123-126.
15. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi. İçinde: Tabak F, Tekeli E (eds). *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007. p. 10-50.



To cite this article: Solmaz İ, Ceylan A, Eşkin MB, Coşar A. Ketamin ve tramadolün postoperatif kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 529-534. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.553672>

■ Orijinal Makale

## Ketamin ve tramadolün postoperatif kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı üzerine etkilerinin karşılaştırılması

### *The comparison of the effects of ketamine and tramadol on postoperative catheter-related bladder discomfort*

İlker Solmaz<sup>1</sup> , Ayşegül Ceylan<sup>1\*</sup> , Mehmet Burak Eşkin<sup>1</sup> , Ahmet Coşar<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Gülhane Tıp PR, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Ayşegül Ceylan E-posta: [ceylan.ayegl@gmail.com](mailto:ceylan.ayegl@gmail.com) ORCID: 0000-0003-2816-2629

Gönderim: 15 Nisan 2019 Kabul: 14 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı (KKMR) post anestezi hastalarda yaygın görülen bir durumdur. Bu çalışmanın amacı tramadolün ve ketaminin KKMR bulgusunun azaltılmasındaki etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Üroloji ameliyathanesinde genel anestezi altında peruktan nefrolitotomi ameliyatı olan 90 hasta ile yapılmıştır. Hastalara intraoperatif foley sonda takıldı. Uyandırma işleminden 20 dk önce grup K hastaya ketamin (250 ugr/kg) grup T hastaya tramadol (1,5 mg/kg) ve grup S hastaya plasebo (%0,9 sf) ilaç IV uygulandı.

Hastaların post op 5., 10., 15., 30. dk'da VAS değeri, hemodinamik parametreleri kaydedildi. VAS'ı 3 ve üzeri olan üç gruptaki hastalara, acil analjezi için meperidin 0.5-1 mg/kg IV meperidin verildi. KKMR nin seviyesi ve bulantı bağımsız bir gözlemci tarafından 0., 1., 4., 6. saatlerde ayrıca değerlendirildi. 3. derece bulantı - kusması olan hastalara anti-emetik olarak, 4mg iv ondansetron verildi.

**Bulgular:** Ekstübasyondan 20 dakika önce verilen, ketamin ve tramadolün, VAS değerlerini azalttığı, KKMR skorlarını düşürdüğü, ek analjezik gereksiniminin tramadol grubunda daha az olduğu sonuçlarına ulaşıldı.

**Sonuç:** Biz genel anestezi altında elektif perkütan nefrolitotomi operasyonu uygulanan hastalarda, tramadolün, postoperatif KKMR şiddeti ve insidansını azaltmada güvenli ve etkili bir yöntem olabileceği kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** tramadol, ketamin, üriner kateter

## ABSTRACT

**Objective:** CRBD is a condition that occurs commonly in postanesthetic patients who undergo intraoperative urinary catheterization. The aim of this study is to investigate and compare the effects of ketamine and tramadol on severity and incidence of CRBD. The patients that underwent elective percutaneous nephrolithotomy operations under general anesthesia were monitored perioperatively.

**Material and Method:** After induction of anaesthesia Foley urinary catheters were introduced.

20 minutes before extubation placebo (0.9% NaCl), 250 µg/kg ketamine IV and 1.5 mg/kg tramadol IV were administered to the patients in the group S, K and T, respectively. VAS (Visual Analogue Scale), arterial blood pressure, heart rate, saturation of arterial oxygen are assessed and recorded at 5, 10, 15 and 30 minutes postoperatively. Severity of CRBD and incidence of nausea are assessed and recorded by an observer who was blind to the study at 0, 1, 4 and 6 hours postoperatively. If VAS 3, 0.5-1 mg/kg meperidine IV were administered to the patients as an urgent analgesia. Patients with 3rd degree nausea and vomiting were given anti-emetic and 4 mg iv ondansetron.

**Results:** In conclusion we have found that ketamine and tramadol which were given 20 minutes before extubation reduced the VAS and CRBD scores, and analgesic need in tramadol group was lesser than the other two groups.

**Conclusion:** We think that in patients who undergo elective percutaneous nephrolithotomy under general anesthesia tramadol is a safe and effective method which reduces severity and incidence of postoperative CRBD.

**Keywords:** tramadol, ketamine, urinary catheter, bladder

## GİRİŞ

Kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı (KKMR), intraoperatif üriner kateterizasyon yapılan, postanestezik hastalarda yaygın görülen bir durumdur. Postoperatif periyotta intraoperatif mesane kateterizasyonu yapılan hastalar sıklıkla acil miksiyon ihtiyacı ya da suprapubik bölgede rahatsızlık hissi tarifleyerek KKMR'den yakınrlar. Bu semptomlar miksiyon sıklığında artış ve aciliyet hissi gibi hiperaktif mesane semptomlarıyla benzerdir ve muskarinik reseptörlerle oluşan istemsiz mesane kası kasılmalarına bağlıdır [1].

Mesanenin pelvik sinirlerle kolinerjik, hipogastrik sinirle de adrenerjik innervasyonu vardır. Diğer düz kas yapılarına benzer şekilde, mesane kasında da M2 muskarinik reseptör subtipi baskınlığı ve az miktarda M3 reseptörü bulunmaktadır. M2 reseptör aktivasyonu detrusör düz kasının kasılmasına neden olurken, selektif M3 reseptör inaktivasyonu, M2'nin bulunduğu detrusör kasındaki kontraksiyona neden olur [2].

Ketamin HCl (2-o-klorofenil-2-metilaminosikloheksanon hidroklorür):

Ketamin (fensiklidin türevi), kuvvetli analjezik ve hafif narkotik özellikleri olan ve hızlı etki ortaya koyan anestetik bir ilaçtır [3]. Spesifik olarak NMDA reseptörlerini bloke ederek etki gösterir. Bileşik, NMDA reseptörlerinde bulunan

fensiklidin bağlanma bölgelerine zayıf bağlarla bağlanır ve enzimi yarışmasız bloke eder [4]. Ketamin ayrıca mü (µ), delta (δ) ve kappa (κ) opiyat reseptörleri ile etkileşir [5]. Nikotinik ve muskarinik kolinerjik reseptörler ile etkileşim gösterir [6-8]. Ketaminin etki mekanizması oldukça komplekstir. Ketaminin analjezik etkisinde aktif metaboliti olan norketaminin büyük payı bulunmaktadır [9].

Tramadol hidroklorid (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoksifenil):

Sikloheksanal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir [10]. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de non-opioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilaçtır. M1 ve M3 muskarinik reseptörler üzerinde inhibitör etkisi vardır [11,12].

Literatürlerde tramadolün ve ketaminin KKMR üzerindeki etkisini karşılaştıran çalışmaya rastlayamadık. Bu çalışmada, tramadolün ve ketaminin, KKMR şiddeti ve insidansı üzerindeki etkilerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kurumsal etik komitenin onayı (1491-680-09/1539 sayılı karar) alındıktan sonra, çalışmaya 18-60 yaş arasında, ASA fiziksel durum sınıflaması I-II olan ve genel anestezi altında elektif peruktan nefrolitotomi operasyonu uygulanacak 90

gönüllü hasta alındı. Hastalar, çalışma öncesinde, çalışma ile ilgili tüm detaylar hakkında hem sözel hem de yazılı olarak bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı.

### Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya katılmak istemeyen ve çalışma ilaçlarından herhangi birine karşı bilinen bir allerjisi olan hastalar, morbid obez hastalar, hipertansiyonu olanlar, koroner arter hastalığı olanlar, konvülsiyon hikayesi olanlar, kardiyopulmoner ve nöromusküler patolojisi olanlar, mesane akımında obstrüksiyon olanlar, hiperaktif mesane (sıklığı, gecede 3, 24 saatte 8'den fazla)'si olanlar, böbrek yetmezliği (son 24 saatte 500 ml'den az idrar çıkışı) olanlar, santral sinir sistemi veya nörovasküler rahatsızlığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

### Gruplar

İntraoperatif dönemde verilen ilaçlara göre gönüllüler rastgele üç gruba ayrıldı.

- Grup serum (grup S): Kontrol grubu (n= 30)
- Grup ketamin (grup K): Ketamin grubu (n= 30)
- Grup tramadol (grup T): Tramadol grubu (n= 30)

### Yöntem

Genel anestezi altında elektif perkütan nefrolitotomi operasyonu planlanan hastalar, operasyon salonuna alındı. Hastalara 18 veya 20 gauge anjioket ile periferik intravenöz damar yolu açıldı 100 ml/saatten 0,9% NaCl infüzyonuna başlandı. Hemodinamik takip için rutin monitörizasyonları yapıldı. Tüm hastalara standardize edilmiş genel anestezi uygulandı. Anestezi indüksiyonunda IV fentanil (1 µg/kg), propofol (2-3 mg/kg) ve veküronyum 0,1 mg/kg kullanıldı. Anestezi idamesinde oksijen/ azot protoksit karışımı ile sevofluran (MAC 1-1,5), ihtiyaç durumunda veküronyum 0,02-0,03 mg/kg kullanıldı. İndüksiyondan sonra, hastalara 16 Fr Foley sonda takıldı ve balon 10 ml distile su ile şişirildi. Ekstübasyondan 20 dakika önce, Grup S'ye plasebo (%0,9 NaCl), Grup K'ya ketamin 250 µg/ kg (IV), Grup T'ye tramadol 1,5 mg/ kg (IV) verildi.

Ekstübasyon sonrası bakım ünitesinde takip edilen (ASBÜ) bütün hastalar monitorize edildi.

Tüm gruplarda demografik veriler ve operasyon süreleri kaydedildi.

Postoperatif 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda VAS (Görsel Ağrı Skalası) değerleri ölçülerek kaydedildi. VAS 3 ve üzeri olanlara meperidin 0.5-1mg/kg IV bolus uygulandı.

Postoperatif ilk 6 saatteki toplam analjezik tüketimi kaydedildi.

KKMR'nin seviyesi ve bulantı kusma skorları tarafsız bir gözlemci tarafından operasyondan sonra 0., 1., 4. ve 6. saatlerde değerlendirildi.

KKMR şiddeti değerlendirme skoru;

Yok (0): Sorulduğunda hiçbir şekilde KKMR ile ilgili yakınması olmayan hastalar,

Hafif (1): Sadece sorulunca yakınması olduğunu söyleyen hastalar,

Orta (2): Hasta tarafından yakınma belirtildiğinde (sorulmadan ve herhangi davranışsal bir yanıt içermeyen),

Şiddetli (3): Hasta tarafından sorulmadan söylenen ve davranışsal yanıt içeren.

olmak üzere 4 seviyeye ayrıldı. ASBÜ'ye alındığında KKMR'den yakınması olduğunu hemen belirten hastalar orta ve şiddetli olarak değerlendirildi. Davranışsal yanıtlar arasında; dudak ısırma, şiddetli sesli yanıtlar ve kateteri çıkarma teşebbüsü vardı.

Postoperatif bulantı-kusma derecesi ise

0: bulantı yok,

1: hafif bulantı,

2: orta derecede bulantı,

3: kusmayla birlikte şiddetli bulantı

kabul edilerek 4 kademeli bir skala ile değerlendirildi.

3. derece bulantı-kusması olan hastalara anti-emetik olarak, 4mg iv ondansetron verildi. Gruplarda postoperatif dönemde antiemetik gereksinimi kaydedildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz standart bir istatistik programı kullanılarak yapıldı (SPSS-15). Tanımlayıcı özellikler; kişi sayısı, yüzde, ortalama, standart sapma olarak verildi. Gruplar normal dağılıma uygun olduğundan parametrik testler kullanıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile sürekli değişken olarak kabul edilen veriler ANOVA testi ile değerlendirildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi p < 0,05 olarak tayin edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya katılan 90 hastanın demografik verileri karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (**Tablo 1**).

**Tablo 1.** Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup S	Grup K	Grup T	p değeri
Cinsiyet (E/K)	26/4	21/9	24/6	0,282
Yaş (yıl)	34,3 ± 14,3	38 ± 17,2	33,2 ± 12,8	0,426
Boy (cm)	172,4 ± 5	172,4 ± 7,6	173,7 ± 7,4	0,489
Ağırlık (kg)	75,7 ± 12,4	73,7 ± 11,9	77,8 ± 14,9	0,489
ASA (I/II)	21 / 9	21/9	20/10	0,893

**Tablo 2.** Gruplar arasında 5., 10., 15. ve 30. dakikalardaki VAS değerlerinin karşılaştırılması

VAS	Grup S	Grup K	Grup T	p değeri
5. Dk	2,1 ± 1,6	1,4 ± 0,9	0,8 ± 0,8	0,001*
10. Dk	2 ± 1,9	1,3 ± 1,4	0,7 ± 0,6	0,001*
15. Dk	1,3 ± 1,6	1,1 ± 1,4	0,6 ± 0,7	0,155
30. Dk	1,2 ± 1,6	0,9 ± 1,5	0,5 ± 0,6	0,156

\* p &lt; 0,05

**Tablo 3.** Gruplar arasında analjezik gereksiniminin karşılaştırılması

Analjezik Gereksinimi	Grup S	Grup K	Grup T	p değeri
Postop çıkış	13	6	3	0,009*
1. Saat	9	3	2	0,026*
4. Saat	5	1	0	0,024*
6. Saat	3	0	0	0,045*

\* p &lt; 0,05

**Tablo 4.** Gruplar arasında 0. 1. 4. ve 6. saatlerdeki KKMR skorlarının karşılaştırılması

KKMR	Grup S	Grup K	Grup T	p değeri
Postop çıkış	1,8 ± 1,1	1,4 ± 1,1	0,9 ± 0,6	= 0,001*
1. Saat	1,7 ± 1,1	0,7 ± 1,0	0,2 ± 0,5	< 0,001*
4. Saat	0,9 ± 0,8	0,5 ± 0,7	0,1 ± 0,3	< 0,001*
6. Saat	0,7 ± 0,6	0,4 ± 0,6	0,0 ± 0,0	< 0,001*

\* p &lt; 0,05

Hastaların operasyon sonrası VAS değerleri 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Hastaların 15. ve 30. dakikalardaki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat 5. ve 10. dakikalardaki VAS değerleri arasında Grup S ile Grup K ve Grup T arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p < 0,05).

İki grup verileri karşılaştırıldığında Tramadol grubu hastalarının 5. dakikada (p=0,001) ve 10. dakikada (p=0,002) VAS skorları değerleri diğer druplardan anlamlı düzeyde düşük bulundu (**Tablo 2**).

Hastaların postop çıkış, 1., 4. ve 6. saatlerdeki analjezik gereksinimi karşılaştırılmış kontrol grubuna göre analjezik gereksiniminin tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı azaldığı sonucuna ulaşılmıştır.

Postop çıkış (p=0,009) ve 1. saat (p=0,026) de analjezik ihtiyacının kontrol ve ketamin grubuna göre tramadol grubunda daha az olduğu bulundu.

**Tablo 5.** Gruplar arasında 0., 1., 4. ve 6. saatlerdeki bulantı skorlarının karşılaştırılması

Bulantı Skoru	Grup S	Grup K	Grup T	p değeri
Postop çıkış	16	17	17	0,017*
1. Saat	9	9	8	0,044*
4. Saat	3	2	5	0,016*
6. Saat	2	1	0	0,160

\* p &lt; 0,05

4. saat (p=0,024) ve 6. saat (p= 0,045) değerlendirmelerde analjezik ihtiyacının ketamin ve tramadol grubunda kontrol grubuna göre daha az olduğu bulunmuştur (**Tablo 3**).

Hastaların operasyon sonrası KKMR skorları Postop çıkış, 1., 4. ve 6. saatlerde kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Tüm zaman noktalarında KKMR skorları tramadol grubunda daha düşük bulunmuştur (P<0,001) (**Tablo 4**).

Hastaların bulantı kusma skorları Postop çıkış, 1., 4. ve 6. saatlerde karşılaştırılmış ve Postop çıkış, 1. ve 4. saatlerde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

0. saat (p=0,017), 1. saat (p=0,044) ve 4. saat (p=0,016) tramadol grubunda bulantı anlamlı olarak daha fazladır.

4. saat (p=0,016) ketamin grubunda kontrol grubuna göre bulantı insidansı daha yüksektir.

6. saatteki bulantı insidansları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**Tablo 5**).

## TARTIŞMA

Üriner traktın innervasyonları üç periferel sinir grubundan oluşmaktadır. Bunlar sakral parasempatik, torakolumbar sempatik ve sakral somatik sinirlerdir [13]. Hiperaktif mesane, miksiyon sıklığında artma ve acil miksiyon ihtiyacı olarak tanımlanmaktadır. Mesanenin bu istemsiz kasılmaları muskarinik reseptörlerden kaynaklanmaktadır [1,14,15]. Muskarinik reseptör stimülasyonunun tetikleyicileri mesane kateteri ve veziko-üretal anastomozdur. Bu nedenle, antimuskarinik ilaçlar hiperaktif mesane hastalığının tedavisinde ana ilaçlardır. Kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı (KKMR), intraoperatif üriner kateterizasyon yapılan, postanestezi hastalarda yaygın görülen bir durumdur [16]. Bu sıkıntı verici semptomu hafifletmek için değişik derecelerde başarı sağlanmış birçok tedavi uygulanmıştır [17]. Çalışmamızda ekstübasyondan 20 dakika önce verilen plasebo, ketamin ve tramadolün KKMR şiddeti ve insidansı üzerindeki etkilerini karşılaştırdık.

Ketamin ve tramadolün VAS değerlerini azalttığı (Tramadol>Ketamin>Kontrol), analjezik gereksiniminin tramadol grubunda 0. ve 1. saatlerde daha az olduğu



(Tramadol>Ketamin>Kontrol), KKMR skorlarını düşürdüğü (Tramadol>Ketamin>Kontrol), bulantı insidansının tramadol grubunda 4. saatte daha fazla olduğu (Tramadol> Ketamin> Kontrol), sonuçlarına ulaşıldı.

Son zamanlarda yapılmış hayvan çalışmalarında, tramadolün normal miksiyon ve detrusor hiperaktivitesi üzerinde inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir [18].

Agarwal ve arkadaşları [19] kateter kaynaklı mesane rahatsızlığından korunmada tramadolün etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, tramadolün tüm zaman noktalarında, kontrol grubuna karşılık KKMR'nin şiddeti ve insidansını azalttığı ( $p<0,05$ ), operasyondan sonra tramadol grubunda, kontrol grubuna kıyasla total fentanil ihtiyacının azaldığı ( $p<0,05$ ), ancak tramadol kontrol grubuna oranla, bulantı, kusmada daha fazla artışına neden olduğu ( $p<0,05$ ) sonucuna ulaştılar.

Durieux, ketaminin klinikle uyumlu konsantrasyonun muskarinik reseptör sinyalizasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiğini söylemiştir [20]. Tesadüfen, postoperatif titremeyi tedavi etmek için verilen ketaminin KKMR üzerinde de tedavi edici etkisi olduğu görülmüştür [21].

Agarwal ve arkadaşları (1) ketaminin etkinliğini KKMR de araştırdıkları çalışmalarında, kontrol grubuna göre ketaminin, postoperatif 1. saatte ( $p<0,05$ ), 2. ve 6. saatlerde KKMR'yi azalttığını ( $p<0,001$ ), postoperatif bulantı-kusma için gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını, hasta kontrollü analjezi ile iv fentanil ile post op ağrıda total fentanil dozunu her iki grup için de benzer bulmuşlardır ( $p>0,05$ ).

Bizim çalışmamızda da ketamin, kontrol grubuna göre KKMR insidansını ve şiddetini azaltmış, 0., 1., 4. ve 6. saatlerde yapılan bulantı değerlendirmesinde kontrol grubuna göre ketaminin etkileri benzer bulunmuştur. Ancak 0., 1. ve 4. saatlerde tramadol grubunda daha çok hastada bulantı görülmüş fark anlamlı bulunmuştur. Analjezik ihtiyacı kontrol ve ketamin grubuna göre 0. ve 1. saat tramadol grubunda daha az, 4. ve 6. saatler de kontrol grubuna göre ketamin ve tramadol grubunda daha az görülmektedir.

Biz genel anestezi altında elektif perkütan nefrolitotomi operasyonu uygulanan hastalarda, ekstübasyondan 20 dakika önce verilen tramadolün, postoperatif KKMR şiddetini, VAS değerlerini, ek analjezik ihtiyacını azaltmada güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Agarwal A, Gupta D, Kumar M, Dhiraaj S, Tandon M, Singh PK. Ketamine for treatment of catheter related bladderdiscomfort: a prospective, randomized, placebo controlled and doubleblind study Br J Anaest 2006; 96: 587-9.
2. Yamanishi T, Chapple CR, Chess-Williams R. Which muscarinicreceptor is important in the bladder? World J Urol 2001; 19: 299-306.
3. Tso MM, Blatchford KL, Callado LF, McLaughlin DP, Stamford JA. Stereoselective effects of ketamine on dopamine, serotonin andnoradrenaline release and uptake in rat brain slices. Neurochem Int 2004; 44: 1-7.
4. Shiue CY, Vallabhahosula S, Wolf AP, et al. Carbon-11 labelledketamine-synthesis, distribution in mice and PET studies in baboons.Nucl Med Biol 1997; 24: 145-50.
5. Hustveit O, Maurset A, Oye I. Interaction of the chiral forms ofketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. Pharmacol Toxicol 1995; 77: 355-9.
6. Kohr R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks.Anesth Analg 1998; 87: 1186-93.
7. Wilson LE, Hatch DJ, Rehder K. Mechanism of the relaxantaction on isolated porcine tracheal muscles. Br J Anaesth 1993; 71: 544-50.
8. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: Its mechanism(s) of action andunusual clinical uses. Br J Anaesth, Editorial 1996; 77: 441-4.
9. Furuhashi-Yonaha A, Lida H, Asano T, Takeda T, Dohi S. Shortand long-term efficacy of oral ketamine in eight chronic-pain patients. Can J Anaesth 2002; 49: 886-7.
10. Rafa RB, Friderichs E. Profile of tramadol and tramadol analog. In: Bountra C, Munglani R, Schmidt K. Editors. Pain-Current Understanding, Emerging Therapies and Novel Approaches to Drug Discovery. New York: Marcel Dekker 2003: 731-742.
11. Shiraishi M, Minami K, Uezono Y, Yanagihara N, Shigematsu A. Inhibition by tramadol of muscarinic receptor-induced responses incultured adrenal medullary cells and in Xenopus laevis oocytesexpressing cloned M1 receptors. J Pharmacol Exp Ther 2001; 299: 255-60.


12. Shiga Y, Minami K, Shiraishi M, et al. The inhibitory effects of tramadol on muscarinic receptor-induced responses in *Xenopus* oocytes expressing cloned M3 receptors. *Anesth Analg* 2002; 95: 1269-73.
13. De Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 383-401.
14. Andersson KE. Advances in the pharmacological control of the bladder. *Exp Physiol* 1999; 84: 195-213.
15. Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscle and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 253.
16. Agarwal A, Raza M, Singhal V, et al. Evaluation of efficacy of tolterodine for prevention of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo controlled double blind study. *Anesth Analg* 2005; 101: 1065-7.
17. Park JM, Houck CS, Sethna NF, et al. Ketorolac suppresses post-operative bladder spasms after paediatric ureteral reimplantation. *Anesth Analg* 2000; 91: 11-5.
18. Pehrson R, Stenman E, Andersson KE. Effects of tramadol on rat detrusor overactivity induced by experimental cerebral infarction. *Eur Urol* 2003; 44: 495-9.
19. Agarwal A, Yadav G, Gupta D, Singh PK, Singh U. Evaluation of intra-operative tramadol for prevention of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, double-blind study. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 101: 506-10.
20. Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg* 1995; 81: 57-62.
21. Gupta D, Agarwal A, Dhiraaj S. Ketamine for treatment of catheter-related bladder discomfort. *Br J Anaesth* 2005; 95: 720.



■ Original Article

## Effects of fatty filtration at the pediatric liver hemodynamic changes evaluated by Doppler ultrasonography

### *Çocukluk dönemi karaciğer yağlanmasındaki hemodinamik değişikliklerin Doppler sonografi ile değerlendirilmesi*

Mehmet Burak Özkan <sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup> Department of Pediatric Radiology Department, Antalya Research and Training Hospital, Muratpasa, Antalya, Turkey

\* Corresponding author: Mehmet Burak Özkan E-mail: [bozkan04@me.com](mailto:bozkan04@me.com) ORCID: 0000-0002-4672-0671

Received: 2 May 2019 Accepted: 14 May 2019

#### ABSTRACT

**Background:** Hemodynamic changes in liver vascular structures of patients in the pediatric age group are evaluated by doppler ultrasonography.

**Material:** Fifty- nine hepatosteatosis patients, classified as mild, moderate or severe, and 23 healthy volunteers were included in this 82-person study. The height, weight, liver size tests of the subjects were measured. Those values were compared in the patient and control groups. In the patient and control groups, color duplex Doppler ultrasonography was used to examine portal vein peak velocity, portal vein flow volume, hepatic artery resistive index (RI), hepatic artery pulsatility index (PI) and hepatic artery flow volume.

**Results:** Similar to the degree of hepatosteatosis, increases in body mass index, liver size were statistically significant ( $p < 0.05$ ). The difference between portal vein peak velocity hepatosteatosis and control groups was found statistically significant. As the hepatosteatosis grade increased, there was no statistically significant decrease in hepatic arterial flow volume, portal vein flow volume, and total flow volume. Hepatic artery RI and PI values were statistically significantly lower in the control group than the other groups ( $p < 0.05$ ). There was a significant mild decrease in the mild stool group compared to the middle steat group. Although the hepatic artery RI and PI values did not differ statistically in the comparison of the hepatosteatosis group, there was a minimal increase in the RI and PI values as the steatosis grade increased.

**Discussion:** According to these results, as the level of steatosis increases, the changes in the portal venous structures become more prominent and the resistance increases in vascular structures.

**Keywords:** Doppler sonography, pediatric fatty liver

## ÖZ

**Giriş:** Pediatrik yaş grubundaki hastaların karaciğer vasküler yapılarındaki hemodinamik değişikliklerin doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesidir.

**Materyal / Metot:** Bu 82 kişilik çalışmada, hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılan 57 hepatosteatoz hastası ve 23 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Deneklerin boy, kilo, karaciğer büyüklüğü testleri ölçüldü. Bu değerler hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarında portal ven tepe hızını, portal ven akım hacmini, hepatik arter rezistif indeksi (RI), hepatik arter pulsatilite indeksini (PI) ve hepatik arter akım hacmini incelemek için renkli dupleks Doppler ultrasonografi kullanıldı.

**Sonuçlar:** Hepatosteatoz derecesine benzer şekilde, vücut kitle indeksindeki artışlar, karaciğer boyutu, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Portal ven tepe hızı hepatosteatoz ve kontrol grupların arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hepatosteatoz derecesi arttıkça hepatik arter akım hacminde, portal ven akım hacminde ve toplam akış hacminde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemiştir. Hepatik arter RI ve PI değerleri kontrol grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0,05$ ). Hafif steatoz grubunda, orta steatoz grubuna göre anlamlı hafif oranda düşüklük vardı. Hepatosteatoz grubunun kendi içinde karşılaştırılmasında, hepatik arter RI ve PI değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermese de steatoz derecesi arttıkça RI ve PI değerlerinde minimal bir artış vardı.

**Tartışma:** Bu sonuçlara göre steatoz derecesi arttıkça portal venöz yapılarındaki değişiklikler daha ön planda olmakla birlikte vasküler yapılarda direnç artışı da meydana gelmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Doppler sonografi, pediatrik dönem, yağlı karaciğer

## INTRODUCTION

Hepatosteatoz is the accumulation of excess fat in the liver by more than 5%. Early stage steatoz does not cause serious problems, but cirrhosis can lead to progressive stages. In the pediatric age group, the causes of steatoz vary in a wide spectrum including metabolic diseases, non-alcoholic fatty liver diseases and obesity [1–6]. Although steatoz is considered reversible, it must be confirmed by biopsy depending on the effect. Because USG is non-invasive, cheap and reproducible, it is the preferred diagnostic method for the diagnosis of steatoz in the pediatric age group [4,5].

Sonoelastography, which provides measurement of tissue stiffness, increases the diagnosis and progression of steatoz, and limits the value of early stage diagnosis in diseases such as NAFLD [7]. It has now led to the necessity of understanding the pathology of steatoz with the cause of increased incidence of obesity [7,8].

In the adult age group, studies to explain the changes in the liver vascular bed have been made, but the effects on the childhood age group are limited [1,9].

The aim of this study is to understand the physiopathology of vascular inpatients using the Doppler USG technique in

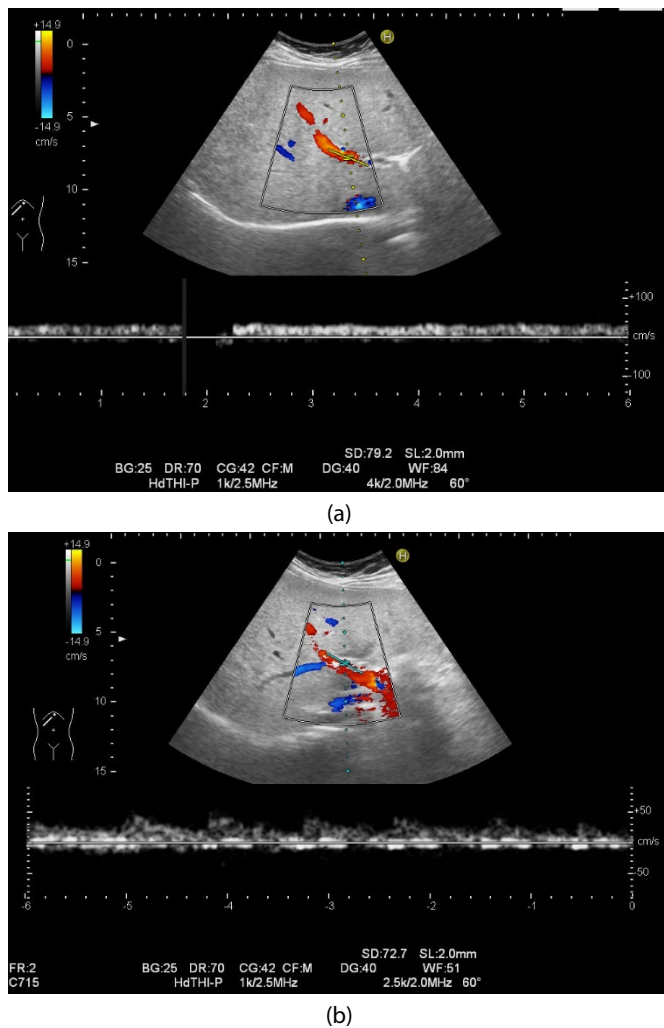
the comparison of different stages of steatoz in the pediatric age group.

## MATERIALS AND METHODS

Patients who were referred to the pediatric gastroenterology polyclinic for obesity were evaluated retrospectively. The control group consisted of patients who were referred to the same polyclinic with dyspeptic complaints. Doppler examinations were performed for ultrasonography and hepatic arterial in the outpatient clinic, and patients enrolled in our imaging radiology records were included in the study.

The presence of any person other than obesity from the etiologic factors that may be caused by hepatosteatoz was considered as the criterion for exclusion. The cases in the control group consisted of healthy individuals who had no known systemic problems and only dyspeptic complaints. According to age and sex, body mass index was 95 percent greater than that of obese.

Routine sonographic evaluation was performed in a quiet room, supine position, subcostal or intercostal approach after at least 8 hours of fasting. Doppler spectral recordings were performed at 30-60 degrees using sampling interval of 1/2-1/3 of artery diameter at the time of breath holding after inspiration. The study used records of the main hepatic



**Figure 1.** A thirteen years old boy with a slightly fat infiltrated liver underwent sonography examination. (a) Doppler examination shows monophasic waveform at portal vein. (b) The hepatic artery with the appropriate patient position and angle sonation, the waveform obtained by doppler sonography

artery Doppler parameters at portal hilus level and records of current volume and liver parenchyma echogenicity. Patients were informed about the application in our department.

Patients in the supine position were examined from subcostal or intercostal approaches. On the midclavicular line in the sagittal plane, the craniocaudal size of the liver was measured. After hepatosteatosis diagnosis was confirmed, the degree of hepatosteatosis was classified as mild (grade I), moderate (grade II) or severe (grade III) using USG data.

Patients with a slight increase in the diffusion of liver echogenicity, with normal echogenicity of the diaphragm and intrahepatic vein walls were classified as grade I hepatosteatosis. Increased liver echogenicity, with minimal washout of intrahepatic vein walls and diaphragm echogenicity were evaluated as grade II hepatosteatosis. Patients with a definite increase in liver echogenicity with

posterior segments of the liver not clearly visible and intrahepatic vein walls and diaphragm partly or fully obscured were classified as grade III hepatosteatosis.

After hepatosteatosis investigation was completed, portal vein and hepatic artery were examined using color duplex Doppler. Patients were examined in supine or left lateral decubitus position. A 3.5 MHz convex probe was used. Vascular structures were investigated with gray scale, color Doppler and spectral Doppler USG (**Figure 1a, 1b**).

Portal vein between splenoportal junction and intrahepatic bifurcation was visualised as an anechoic tubular structure on gray-scale images. On color Doppler, the lumen was fully filled with homogeneous color and flow direction was towards the liver. On spectral exam the sample window was located in the center of the lumen. The flow cursor was placed parallel to the portal flow. While the portal flow was examined, the angle was held between 30–60 degrees. For that reason, the majority of patients were examined in the left lateral decubitus position. As portal vein flow reflects the respiratory phase, flow measurements were made while the patients held their breath.

After the patient inhaled and held their breath, the flow spectrum was examined and images were frozen to measure and record portal vein diameter, velocity, and flow volume.

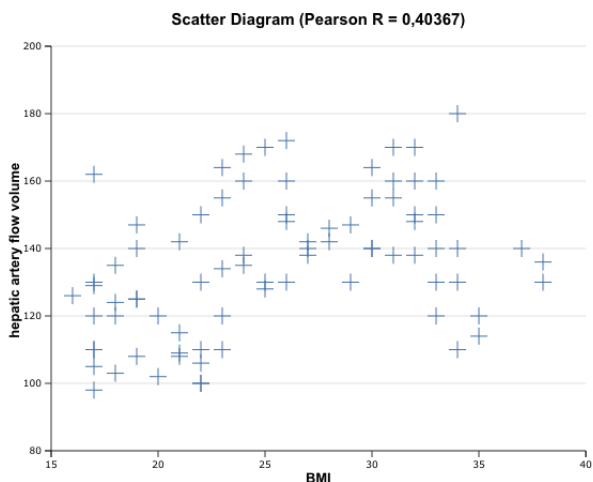
The hepatic artery was examined by Doppler USG after deep inspiration, in right intercostal or subcostal direction. The diameter of the hepatic artery is much smaller than of the portal vein and due to anatomic variations, it was difficult to observe in some patients. The majority of examinations showed the hepatic artery anterior and slightly diagonal to the portal vein on a 30–60-degree angled image. On spectral examination, at least three consecutive wave forms were used to measure hepatic artery diameter, peak systolic speed, end diastolic speed, RI, PI, and flow volume.

After USG examination was complete, the patients' height and weight were measured and body mass index (BMI) was calculated.

StatPlus V6 were used as the statical analysis program. Continuous variables were given as mean, standard deviation, minimum and maximum values; categorical variables were given as frequency and percentages. Normal distribution of variables was tested with the Shapiro-Wilk test. Comparison of normally distributed variables in 3 or more groups was completed with one-way analysis of variance (ANOVA). Paired comparisons used the post-hoc test. Variables not compliant with parametric tests were compared using the Mann-Whitney U test for paired

**Table 1.** Mean liver size, BMI and portal vein peak velocity values according to groups and relevant p values

Variables	Group 1 (control group)	Group 2 (Grade I hepatosteatosi)	Group 3 (grade II hepatosteatosi)	Group 4 (Grade III hepatosteatosi)	p value
Liver size	127.31	149.66	157.79	181.625	0.001
BMI	19.7	25.6	31.9	34.2	0.01
Portal vein peak velocity	33.6	39.8	42.1	38.1	0.023



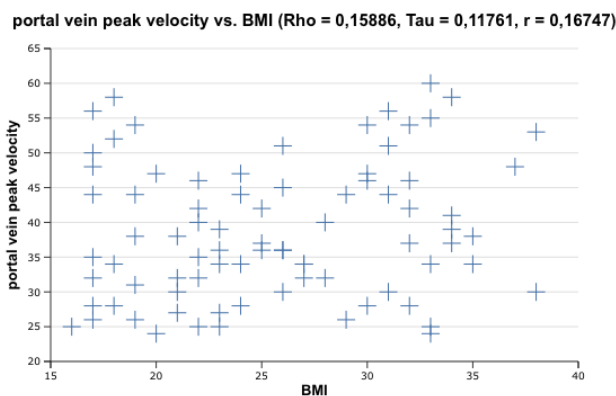
**Figure 2.** The scatter diagram analysis of correlation between body mass index and hepatic artery flow volume (r=0.403)

comparisons and Kruskal Wallis test for 3 or more group comparisons. Relationships between continuous variables were interpreted using the Spearman correlation coefficient. A p value of less than 0.05 was accepted as significant.

**RESULTS**

A total of 82 cases were evaluated. The control group of 23 healthy people without hepatosteatosi, and other groups of mild 28 patients (grade I), 23 patients moderate (grade II) and 8 patients severe (grade III) hepatosteatosi, were analysed. The control group comprised 9 males and 14 females between the age of 7 and 18; grade I hepatosteatosi group included 16 males and 12 females between the age of 6 and 17; grade II hepatosteatosi group included 11 males and 12 females between the age of 7 and 18 while the grade III hepatosteatosi group included 5 males and 3 females between the age of 9 and 17.

Liver size, Body Mass Index values for each group were detailed in (Table 1). When the groups were compared with each other, statistically significant differences were found (p=0.001). In the correlation analysis, liver size and BMI were positively correlated with hepatosteatosi (r=0.629). In



**Figure 3.** The scatter diagram analysis of portal vein peak velocity and body mass index (r=0.167)

**Table 2.** Doppler ultrasonographic parameters according to groups and relevant p values

Variables	Group 1 (Control group)	Group 2 (Grade I hepatosteatosi)	Group 3 (Grade II hepatosteatosi)	Group 4 (Grade III hepatosteatosi)	p value
Portal vein flow volume	719.36	671.07	729.16	648.75	0.273
Hepatic artery flow volume	123.67	135.48	145.20	136.20	0.53
Hepatic perfusion index	0.782	0.812	0.761	0.734	0.631
Hepatic artery RI	0.61	0.66	0.698	0.696	0.021
Hepatic artery PI	1.022	1.266	1.24	1.325	0.038

RI – resistivity index; PI – pulsatility index. Data were given as mean ± standard deviation.

**Figure 2,** the body mass index and the hepatic artery flow correlation analysis were mentioned.

While portal vein peak velocity measured on Doppler USG was not significant between the groups, there was a decrease with increase in the degree of hepatosteatosi (p=0.207) (Table 1). In Figure 3 the portal vein peak velocity and the BMI correlation is shown.

Between the groups there were no significant statistical differences in hepatic artery flow volume (p=0.53), portal vein flow volume (p=0.273), hepatic perfusion index (p=0.631). Between the groups there was a statistically significant difference in hepatic artery RI (p=0.021) and hepatic artery PI (p=0.038) (Table 2).

When we compared hepatic artery (HA) RI and PI values in patient group and control group; we observed increase that is statistically significant. This significant changes include Comparing HA RI and PI values in Group 2 (grade I hepatosteatosi), Group 3 (grade II hepatosteatosi) and

**Table 3.** Mean hepatic artery RI and PI values according to groups and relevant p values for double-group comparisons

	Hepatic artery RI	p value	Hepatic artery PI	p value
Group 1	0.61	0.001	1.022	0.001
Group 2	0.66		1.266	
Group 1	0.61	0.001	1.022	0.001
Group 3	0.698		1.24	
Group 1	0.61	0.001	1.022	0.001
Group 4	0.696		1.32	
Group 2	0.66	0.01	1.266	0.948
Group 3	0.698		1.24	
Group 2	0.66	0.069	1.266	0.815
Group 4	0.696		1.32	
Group 3	<b>0.698</b>	<b>0.99</b>	<b>1.241</b>	<b>0.604</b>
Group 4	<b>0.696</b>		<b>1.32</b>	

Group 4 (grade III hepatosteatois) with Group 1 (control). To identify paired groups in regards of hepatosteatois where HA RI and PI values were significant, results indicated only a significant increase between Group 2 and Group 3 HA RI values ( $p=0.01$ ). There were not any other significant changes in terms of at the comparison of hepatic artery resistive and PI values at the patient group (**Table 3**).

## DISCUSSION

Hepatosteatois is an increasingly reversible public health problem in childhood that develops as a secondary to obesity [10,11]. The exact diagnosis is made histopathologically. With techniques such as USG and elastography, it can be diagnosed with high specificity and sensitivity [7]. In this study, it was aimed to investigate the changes in steatois grade and vascular area in childhood patients with hepatosteatois diagnosed using doppler USG.

In this study, 6 to 18 year old cases were examined. Four groups of normal (control) or mild, moderate and severe hepatosteatois were formed and compared in 82 subjects. There was a statistically significant difference between the mean values when comparing the groups in terms of liver size and BMI. As hepatosteatois grade increased, there was a significant increase in liver size and BMI. In addition, the correlation between BMI and liver size was statistically significant ( $r=0.629$ ).

All the portal vein measurements in the study were obtained at the monophonic stage for getting appropriate results. When comparing the portal vein peak velocity between the control group and hepatosteatois group, we found a statistically significant different but a slightly weak correlation linked to the degree of steatois ( $p=0.023$ ,  $r=0.167$ ). However, within the comparison of steatois groups there was not any statical difference has been found.

In literature Ulusan et al. and, Karasin et al. found a significant decrease between the mean velocity and the hepatosteatois group [1,12]. But these studies were done at the adult age groups. In our study group there were not such kind of a decrease within the steatois group. The number of patients at the grade-3 steatois group were only eight. Therefore, a large number of further studies should evaluate this issue.

There was no statistically significant difference ( $p> 0.05$ ) between portal vein flow volume, hepatic arterial blood flow volume and hepatic perfusion index (hepatic arterial flow volume / total hepatic flow volume) between the control group and the patient groups. Portal vein and hepatic arterial flow volume were increased in the grade I and grade II hepatosteatois groups without statistically significant increase. In the Grade III hepatosteatois group, there is a statistically insignificant decrease when compared with the control group. Studies in the literature have concluded that as the hepatosteatois grade increases, the flow volume decreases. As the fat density in the liver increases, the volumetric increase in hepatocyte volume may cause a pressure effect on the vasculature, leading to a decrease in flow volume.

Hepatosteatois, portal vein, previously affects arterial structures and causes a decrease in portal venous flow and portal flow volume. The hepatic artery flow volume increases to compensate for this decrease. As the rate of fat ratio increases, the compensatory mechanisms stop and the arterial flow is affected, which causes a decrease in arterial flow, despite the decrease in portal volume. In hepatosteatois, the hepatic perfusion index increases as the level of steatois increases. When we compared hepatic perfusion index values between hepatosteatois groups and hepatosteatois groups in our study, no statistically significant difference was found ( $p>0.05$ ). In our study, an increase in the hepatic perfusion index was observed only in the control group and

Steatois was present in group 1 patients. There was a decrease in group 2 and 3 patients. However, none of these comparisons reached a statistically significant level ( $p>0.05$ ). These findings support similar results when compared with studies in the adult group [1].

In our study, there was a significant difference between the control group and the steatois groups between the hepatic artery PI and RI values. When compared with the control group, there is a significant difference between all steatois groups. However, in the comparison of steatois groups within themselves, only stage 1 steatois was found to differ

between groups 2 and 3. There was no significant difference between groups 3 and 4. Hepatic artery RI values increased with control group and steatosis grade ( $r=0.697$ ). This finding supports the findings of Hizli et al in the literature [13]. However, in the literature, Mihmanli et al. reported a correlation between elevated steatosis grade and decreased HA RI values [10]. They claimed that oil infiltration caused the compression of portal triad structures. This infiltration affected the portal vein earlier and caused a decrease in portal flow, leading to increased HA diastolic flow and decreased RI. Mohammadinia et al. Color Doppler and spectral Doppler USG were used to study HA RI in a study of 80 patients in the mild, moderate and severe hepatosteatosis group and in the control group [14]. There was a significant decrease in HA RI values with increasing hepatosteatosis grade.

In our study, there are incomplete aspects such as the inadequacy of grade 3 hepatosteatosis, the absence of any number of cases where parametric testing can be performed at every steatosis level and the absence of gold standart biopsy diagnosis showing the degree of steatosis. In addition, changes in the prepubertal and pubertal period in the volume of hepatic artery flow can be demonstrated by studies to be carried out in a wider series, and findings need to be supported by techniques such as elastography by decreasing dependency on the practitioner.

## CONCLUSION

Hepatosteatosis causes changes in the vascular bed in the liver in childhood and these changes lead to increased resistance compared to the steatosis rate. Doppler USG is a useful method for understanding and monitoring hemodynamic changes.

## DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Karasin M, Tokgoz O, Serifoglu İ, Oz İ, Erdem O. The doppler ultrasonographic evaluation of hemodynamic changes in hepatic vascular structures in patients with hepatosteatosis. *Polish J Radiol*. 2014.
2. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Complication of Insulin Resistance. *Medical Clinics of North America*. 2007; 91(6): 1125–1149.
3. Pico Aliaga SD, Muro Velilla D, Garcia-Marti G, Sanguesa Nebot C, Marti-Bonmati L. [Acoustic radiation force impulse imaging elastography is efficacious in detecting hepatic fibrosis in children]. *Radiologia*. 2015.
4. Alp H, Karaarslan S, Selver Eklioğlu B, Atabek ME, Altın H, Baysal T. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Can J Cardiol*. 2013.
5. Uzun H, Yazici B, Erdogmus B, Kocabay K, Buyukkaya R, Buyukkaya A, et al. Doppler waveforms of the hepatic veins in children with diffuse fatty infiltration of the liver. *Eur J Radiol*. 2009.
6. Perito ER, Tsai PM, Hawley S, Lustig RH, Feldstein VA. Targeted hepatic sonography during clinic visits for detection of fatty liver in overweight children: A pilot study. *J Ultra-sound Med*. 2013.
7. Özkan MB, Bilgici MC, Eren E, Caltepe G, Yilmaz G, Kara C, et al. Role of Point Shear Wave Elastography in the Determination of the Severity of Fibrosis in Pediatric Liver Diseases With Pathologic Correlations. *J Ultrasound Med [Internet]*. 2017 Jun 6 [cited 2017 Aug 16]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jum.14277>
8. Tuncel SA, Koçyiğit A, Demircioğlu F, Hızlı Ş. HC. Assessment of hepatic artery flow volume changes due to hepatosteatosis on pediatric obese patients. *Pamukkale Med J*. 2014; 7(2): 131–6.
9. Erdogmus B, Tamer A, Buyukkaya R, Yazici B, Buyukkaya A, Korkut E, et al. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Tohoku J Exp Med*. 2008.
10. Mihmanli I, Kantarci F, Yilmaz MH, Gurses B, Selcuk D, Ogut G, et al. Effect of diffuse fatty infiltration of the liver on hepatic artery resistance index. *J Clin Ultrasound*. 2005.
11. Tutar O, Beser OF, Adaletli I, Tunc N, Gulcu D, Kantarci F, et al. Shear wave elastography in the evaluation of liver fibrosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jun; 58(6): 750–5.
12. Ulasan S, Yakar T, Koc Z. Evaluation of portal venous velocity with doppler ultrasound in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Radiol*. 2011.
13. Hizli S, Kocyigit A, Arslan N, Tuncel SA, Demircioglu F, Cakmakci H, et al. Hepatic artery resistance in children with obesity and fatty liver. *Indian J Pediatr*. 2010.



14. Mohammadinia AR, Bakhtavar K, Ebrahimi-Daryani N, Habibollahi P, Keramati MR, Fereshtehnejad SM, et al. Correlation of hepatic vein doppler waveform and hepatic artery resistance index with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Ultrasound. 2010.



■ Orijinal Makale

## Çocukluk çağı gastrointestinal sistem hastalıklarında D vitamini düzeyleri

### *Vitamin D levels in Children with Gastrointestinal System Disorders*

Halil Kocamaz<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup> Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Halil Kocamaz E-posta: [drkocamaz@hotmail.com](mailto:drkocamaz@hotmail.com) ORCID: 0000-0002-3366-1695

Gönderim: 26 Ekim 2018 Kabul: 18 Mayıs 2019

#### ÖZ

Gastrointestinal sistem hastalıklarında D vitamini eksikliğine farklı nedenlerle sık rastlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı gastrointestinal sistemi ilgilendiren hastalıkları olan çocukların D vitamini düzeylerini incelemek ve D vitamini izlemi gerektiren hastalık gruplarını belirlemektir. Mart 2015–Aralık 2016 tarihlerinde Çocuk Gastroenterolojisi polikliniğinde en az 3 aydır izlenen ve D vitamini düzeyi belirlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya toplam 294 hasta dâhil edildi. Hastaların 138'i (%47) erkek, 156'sı (%53) kız idi. Hastaların ortalama yaşı  $80,04 \pm 65,24$  (1-225) ay idi. Otuz bir hastada (%10) D vitamini eksikliği (<12 ng/ml) ve 57 hastada (%20) D vitamini yetersizliği (12-20 ng/ml) tespit edildi. D vitamini eksikliği ve yetersizliği en fazla kış mevsiminde (sırasıyla %18 ve %29) yapılan analizlerde tespit edildi. D vitamini eksikliği ve yetersizliği en sık inflamatuvar bağırsak hastalığı, Gastroözofageal reflü hastalığı ve Çölyak hastalığı olan hastalarda tespit edildi. Yaş gruplarına göre en düşük D vitamini düzeyleri adolesan yaştaki hastalarda izlendi. Sonuç olarak çocuk gastroenterolojisi polikliniğinde adolesan yaştaki hastalar ile inflamatuvar bağırsak, çölyak ve gastroözofageal reflü hastalığı olan çocukların D vitamini eksikliği açısından izlenmesinin yararlı olacağı kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** çocuk, gastroenteroloji, vitamin D

#### ABSTRACT

Vitamin D deficiency is common in gastrointestinal system disorders for various reasons. We aimed to evaluate Vitamin D levels of children who suffer from gastrointestinal system disorders and to identify disease which leads to Vitamin D deficiency commonly. The data and files of children on follow-up at least for 3 months on pediatric gastroenterology outpatient clinic were retrospectively screened between March 2015 and December 2016. Totally 294 patients were included to the study. 138 (47%) were male and 156 (53%) were female of patients. Mean age of patients was  $80.04 \pm 65.24$  (1-225) months. Thirty one (10%) patients had Vitamin D deficiency (<12 ng/ml) and 57 (20%) patients had Vitamin D insufficiency (12-20 ng/ml). Vitamin D deficiency and insufficiency was mostly found in winter season (18% and 29% respectively) and was mostly seen in children with Inflammatory bowel disease, Gastroesophageal reflux disease and Celiac

disease. According to the age groups vitamin D deficiency was lower in adolescent age group. In conclusion we emphasized that it would be logical to determine vitamin D levels in adolescent patients and for children with Inflammatory bowel disease, celiac disease and gastroesophageal reflux disease in pediatric gastroenterology outpatient clinic.

**Keywords:** child, gastroenterology, vitamin D

## GİRİŞ

Vitamin D; başlıca Vitamin D<sub>2</sub> (Ergokalsiferol) ve Vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol)'den oluşan, yağda çözünebilen sekosteroid yapıda bir grup hormondur. Ergokalsiferol, öncüsü olan ergosterolün insan bedeninde sentezlenememesi nedeniyle başlıca dış kaynaklardan elde edilir [1]. Kolekalsiferol ise epiderminin ultraviyole B ışınlarına maruziyeti ile 7-dehidrokolesterolün pre-vitamin D<sub>3</sub>'e ve bunu takiben Vitamin D<sub>3</sub>'e endojen dönüşümü ile elde edilir [2]. Vitamin D yağlı balıklar (örn somon, istavrit), organ etleri, balık yağı ve yumurta sarısı gibi doğal kaynaklarda yeterli miktarda mevcuttur. Bununla birlikte D vitamininden zengin bu ürünlerin çocukların hoşuna gittiği ve onlar tarafından düzenli tüketildiği söylenemez. Ayrıca D vitaminin başlıca kaynaklarından olan güneş ışığı, ultraviyole ışınlarının cilt kanseri ile ilişkisi sebebiyle son 20 yıldan beri bebeklerin ve çocukların çoğuna kısıtlanmıştır [3]. D vitamininin kemik sağlığı üzerine olan etkileri iyi bilinmektedir. Son yıllarda D vitamini reseptörlerinin oldukça çeşitli dokularda bulunduğu keşfedilmesiyle D vitamininin diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, psikiyatrik bozukluklar, enfeksiyonlar ve ayrıca alerjik, immünolojik ve inflamatuvar hastalıklarda da rol oynadığı kabul görmüştür [4]. Yeteri kadar güneş ışını almayan, iyi beslenmiş ve bağırsak hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde bile D vitamini eksikliği yaygın olarak görülmektedir [5,6]. Gastrointestinal sistem hastalıklarında ayrıca beslenme problemleri ve emilim bozukluğu da yaygın görüldüğünden D vitamini eksikliği görülme riski yüksektir. Özellikle çölyak ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında D vitamini eksikliğinin yaygın görüldüğü bilinmektedir [7,8]. Bu çalışmada çocuk gastroenteroloji polikliniğinde çeşitli tanılarla izlenen hastaların D vitamini düzeylerinin irdelenmesi ve D vitamini eksikliği tespit edilen hastalardaki ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Mart 2015–Aralık 2016 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterolojisi polikliniğinde en az 3 aydır izlenen ve D vitamini düzeyi belirlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların primer tanıları ile birlikte, yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri, 25(OH) vitamin D düzeyi, vitamin

D düzeyinin belirlendiği mevsim, kalsiyum, fosfor, parathormon, alkalin fosfataz, total protein, albümin düzeyleri, hemogram parametreleri incelendi. Antropometrik ölçümlerde vücut ağırlığı, boy, boya göre ağırlık ve vücut kitle indeksinin persentil ve standart sapmaları hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) 95 persentilin üzerinde olanlar obezite olarak sınıflandırıldı. Boya göre ağırlığı -2 SDS (Standart Deviasyon Skoru) 'nin altında olanlar malnutrisyon olarak kabul edildi. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi >20 ng/mL normal, 12-20 ng/mL ise yetersizlik, <12 ng/mL ise eksiklik olarak değerlendirildi [9]. Hastalar tanılarına göre şu şekilde sınıflandırıldı: Dispepsi, gastrit, laktoz intoleransı ile fonksiyonel karın ağrısı olan hastalar tekrarlayan karın ağrısı başlığı adı altında toplandı.

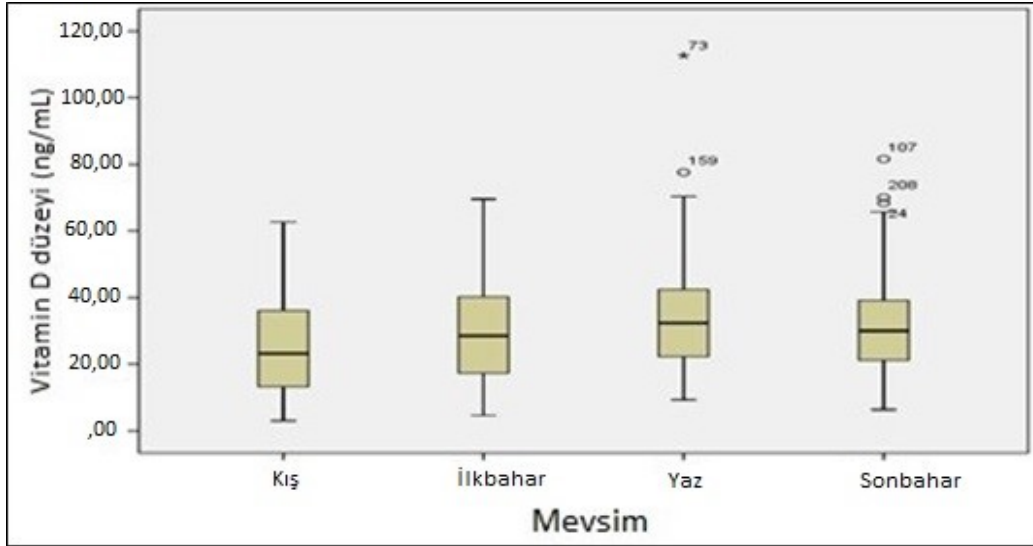
Çalışma protokolü için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için Statitcal Package for Social Sciences (SPSS Inc, Chi, IL) version 18 programı kullanıldı. Shapiro-Wilk testi ile verilerin normal dağılıma uyduğu görüldü. Ki kare (Fisher's, Pearson), Mann Whitney ve Student T-testi ile gruplar ve parametreler arasında karşılaştırmalar yapıldı. P<0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya 138 (%47)'i erkek, 156 (%53)'sü kız olmak üzere toplam 294 hasta dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı 80,04 ± 65,24 (1-225) ay idi. Hastaların 75 (%25)'inde malnutrisyon ve 5(%2)'inde obezite tespit edildi. Ortalama ağırlık Z skoru değeri -1.38 ± 1.37 SDS, ortalama boy Z skoru değeri -1.07 ± 1,38 SDS idi. Hastaların demografik verileri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama VKİ Z skoru değeri -1,09 ± 1,39 SDS idi. Otuz bir (%10) hastada D vitamini eksikliği (<12 ng/mL) ve 57 (%20) hastada D vitamini yetersizliği (12-20 ng/mL) tespit edildi. Mevsimlere göre tespit edilen D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu (p<0,01). D vitamini eksikliği ve yetersizliği en fazla kış mevsiminde (sırasıyla %18 ve %29) yapılan analizlerde tespit edildi (**Resim 1**). Malnutrisyonu olan ve olmayan hastalar arasında D vitamini eksikliği ve yetersizliği açısından anlamlı

**Tablo 1.** Hastaların demografik verileri

		n	(%)
Cinsiyet	Kız	138	(47)
	Erkek	156	(53)
25 (OH) vit. D düzeyleri Ort 30,3±16,2 ng/mL	Eksiklik (<12 ng/mL)	31	(10)
	Yetersizlik (12-20 ng/mL)	57	(20)
	Normal (>20 ng/mL)	206	(70)
Test anında malnutrisyon	Var	75	(25)
	Yok	219	(75)
Test anında obezite	Var	5	(2)
	Yok	289	(98)

**Resim 1.** Mevsimlere göre Vitamin D düzeylerinin dağılımı**Tablo 2.** Hastaların 25(OH) vit. D düzeylerine göre ortalama laboratuvar değerleri

	D vit. Eksikliği n=31	D vit. yetersizliği n=57	D vit. normal n=206	p
Ca (mg/dL) (min-maks)	9,65 (9,03 - 11,3)	9,7 (8,9 - 11,1)	9,91 (7,96 - 11,4)	<0,05
P (mg/dL) (min-maks)	4,3 (2,7 - 5,36)	4,8 (1,5 - 9,5)	4,87 (1,39 - 7,5)	<0,01
ALP (U/L) (min-maks)	189 (43 - 272)	196 (49 - 446)	195 (61 - 599)	0,989
PTH (pg/mL) (min-maks)	32,97 (21,1 - 61,7)	31,57 (11,2 - 57,5)	31,47 (7,16 - 65)	0,878

bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Kız hastalarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ( $p<0,05$ ). D vitamini normal olan grup ile D vitamini düşük saptanan hastalar arasında Ca (Kalsiyum) ve P (Fosfor) değerleri bakımından anlamlı farklılık saptanırken, ALP (Alkaline fosfataz) ve PTH (Parathormon) değerleri bakımından fark olmadığı görüldü (**Tablo 2**). D vitamini düzeyi normal olan bir ve D vitamini yetersizliği olan bir hastanın PTH değerleri düşük saptandı. Parathormon değeri yüksek olan hasta yoktu. Kolestatik sarılığı olan ve D vitamini normal saptanan bir hastanın ALP değeri, GGT (Gama glutamiltransferaz) değeri ile birlikte yüksek idi. D vitamini değeri düşük olan ya da laboratuvar testlerinde anormallik saptanan hastaların hiçbirinde rikets belirti ve fiziki bulgularına rastlanmadı. D vitamini eksikliği ve yetersizliği en sık inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve çölyak hastalığı (ÇH) olan

hastalarda (sırasıyla %50-%25, %34-%16 ve %16-%33) tespit edildi. Yaş gruplarına göre en düşük D vitamini düzeyleri adolesan yaşta hastalarda, en yüksek D vitamini düzeyleri süt çocuklarında idi (**Tablo 3**). Yaş gruplarına göre hastaların D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ).

## TARTIŞMA

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir ve emilimi için sağlam ince bağırsaklar, yeterli miktarda safra ve pankreas salgısına ihtiyaç duyulur. Bu nedenle vücuttaki D vitamini düzeyi gastrointestinal sistemin pek çok hastalığından etkilenmektedir [10]. Çocuk gastroenteroloji polikliniğimizde izlenen hastaların D vitamini düzeylerini irdelediğimiz bu çalışmada hastalarımızın %30'unda D vitamini düzeyleri normalden düşük bulunmuştur. Bölgemizden Özhan ve arkadaşlarının hastaneye başvuran sağlıklı çocuklarda yaptığı analizde ise hastaların %63,5'inde

**Tablo 3.** Hastaların yaş aralığına ve primer tanılarına göre 25(OH) Vitamin D düzeyleri

Hasta grubu		25(OH)vit.D*	Eksiklik n (%)	Yetersizliği n (%)	Normal n (%)	Toplam n (%)
Yaş aralığı	Süt Çocuğu	45,5 ±21	-	5 (9)	28 (14)	33 (11)
	Oyun Çocuğu	38,4±14,2	4 (13)	6 (10)	99 (47)	109 (37)
	Okul Çocuğu	23,5±10,1	10 (32)	26 (46)	51 (25)	87 (30)
	Adolesan	18,9±8,7	17 (55)	20 (35)	28 (14)	65 (22)
Toplam		30,3±16,2	31 (100)	57 (100)	206 (100)	294(100)
Primer Tanısı	Kabızlık	29,2±15,7	10 (9)	21 (19)	78 (72)	109 (37)
	ÇH	21,8±11,8	4 (16)	8 (33)	12 (50)	24 (8)
	HBH	34,9±15,1	-	3 (21,4)	11 (78,6)	14 (5)
	İBS	36,6±17,4	1 (9)	1 (9)	9 (82)	11 (3,8)
	Malnutrisyon	34,1±17,2	9 (9)	16 (16)	73 (75)	98 (33)
	GÖRH	24,3±16,6	4 (34)	2 (16)	6 (50)	12 (4,2)
	TKA	28,6±13,3	1 (5)	5 (22)	16 (73)	22 (7)
	İBH	16,4±11,1	2 (50)	1 (25)	1 (25)	4 (2)
						294 (100)

HBH: Hepatobiliyer sistem Hastalığı; ÇH: Çölyak Hastalığı,  
 GÖRH: Gastroözofagealreflü hastalığı, İBS: Irritabl Bağırsak Sendromu  
 TKA: Tekrarlayan karın ağrısı,  
 \* ng/mL

D vitamini düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır [11]. Aynı bölgeden yapılan çalışmalarda farklılığın nedeni Özhan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 30 ng/mL'nin altındaki değerleri düşük D vitamini olarak sınıflandırmalarıdır. Ayrıca çocuk gastroenteroloji polikliniğimize gelen hastaların naif hasta olmaması da önemli bir faktördür. Demiral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran hastaların %86,6 'sının D vitamini düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür [12]. Bu çalışmanın ise kış döneminde yapılması sonuçları etkileyen faktörlerden biridir. Çalışmamızda da kış dönemindeki analizlerde D vitamini düzeylerinin diğer mevsimlere oranlara daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda kış mevsiminde yapılan analizlerin %47,2'sinde D vitamini düzeyleri düşük olarak saptanmıştır. Demiral ve arkadaşları çalışmadaki hasta yaş grubunun çoğunlukla pubertal yaş grubundaki hastalardan oluşmasının bu kadar yüksek oranda D vitamini düşüklüğüne neden olduğunu bildirmiştir. Endokrinoloji hastalarını kapsayan bu çalışmada yine hastaların %27'sinin obezitesi mevcuttur. Obezitesi olan çocuklarda da D vitamini düzeyleri beklenenden daha düşüktür [13]. Çalışmamızda analiz yapıldığı sırada hastalarımızın sadece %2'sinin obezitesi mevcuttu. Malnutrisyonu olan hastalarda yüksek oranda D vitamini eksikliği beklenmesine rağmen malnutrisyonlu hastalarımızın %75'inde D vitamini düzeylerinin normal saptanması bu hastaların multivitamin ve D vitamininden zengin enteral beslenme solüsyonları kullanması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Çalışmamızda D vitamini düzeylerinin en yüksek olduğu yaş aralığının 0-1 yaş bebekleri kapsayan süt çocukluğu grubunda olduğu görülmüştür. Ülkemizde 2005 yılından itibaren 0-1 yaş aralığındaki tüm bebeklere günde 400 IU olacak şekilde rutin

olarak D vitamini uygulanmaktadır [14]. Çalışmamızda da D vitamini düzeylerinin infantlarda diğer yaş gruplarına oranla daha yüksek olması bu gruptaki hastaların rutin olarak D vitamini desteği almasına bağlanmıştır. Akman ve arkadaşları Ankara'da 1-16 yaş arası 420 sağlıklı çocukta D vitamini eksikliğini %8, yetersizliğini ise %25,5 olarak saptamıştır [15]. Bu çalışmada da, yine D vitamini eksikliği ve D vitamini yetersizliği için farklı eşik değerler alınmış olması, hasta yaş gruplarının farklı olması, sağlıklı çocukların seçilmesi ve sadece ilkbahar aylarında yürütülmesi çalışmamıza göre sonuçların farklı olmasına neden olmuştur. Karagüzel ve arkadaşları 2014 yılında 11-18 yaş aralığındaki sağlıklı okul çağı çocuklarında D vitamini eksikliği oranını ilkbaharda %93, sonbaharda %71 olarak bulmuş ve kızlarda D vitamini eksikliğini erkeklere göre daha yüksek sıklıkta saptamıştır [16]. Çalışmamızda da, mevsimler arasında D vitamini düzeylerinin farklılık gösterdiği ve en fazla kış mevsiminde D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin olduğu saptanmıştır. Adolesan yaş grubundaki hastalarda D vitamini eksikliği diğer gruplara oranla daha fazla bulunmuş ve kızlarda erkeklere oranla D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin daha fazla olduğu görülmüştür. Karagüzel ve arkadaşlarının, okul çocuklarını seçmeleri, sadece ilkbahar ve son baharın ilk aylarında analiz yapmaları ve çalışmanın yapıldığı bölgenin ülkenin kuzeyinde yapılmış olmasına bağlı olarak çalışmamızla bu çalışma sonuçları arasındaki farklılığa yol açtığı düşünülmüştür. Çalışmamızda en fazla D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin görüldüğü hastalıklar inflamatuvar bağırsak hastalığı, GÖRH ve Çölyak hastalığı olarak belirlenmiştir. Pediatrik İBH da besinsel eksiklikler oldukça yaygındır ve hastalığın aktivitesine, ciddiyetine, etkilediği bölgeye ve ilişkili bozukluklara bağlıdır [17].

İnflamatuvar bağırsak hastalığına sahip çocuklarda D vitamini eksikliğin sıklığı %14 ile %62 arasında değişmektedir [18, 19]. Çalışmamızda da İBH olan çocuklarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği sırasıyla %50 ve %25 oranında tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki diğer hasta gruplarına oranla İBH olan çocuklarda yüksek oranda D vitamini eksikliğin saptanması da beklenen ve literatür ile uyumlu olan bir bulgudur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarımızın, hastalığa özgü aktivite indekslerinin belirlenmemiş olması ve hasta sayısının az olması bu konuda bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Çalışmamızda D vitamini eksikliği ve yetersizliğin sıklık görüldüğü bir başka hasta grubu ise GÖRH'dir. Gastroözofageal reflü hastalığı tanımlı hastaların besinlerle günlük D vitamini alımının düşük olduğu Mehta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir [20]. Ancak Black ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada besinlerle D vitamini alımının tüm yaş grubundaki çocuklarda günlük önerilen miktarlara ulaşamadığı bildirilmiştir [21]. Gastroözofageal reflü hastalığında oldukça yaygın kullanılan proton pompa inhibitörlerinin (PPI) mide asidinde uzun süreli azalmaya ve sonrasında hipergastrinemiye yol açtığı bu nedenle vitamin ve minerallerin emilimini etkilediği bildirilmektedir [22]. Hastalarımız arasında GÖRH tanımlı olanlarda D vitamini düzeylerinin belirgin olarak düşük olması da PPI kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak GÖRH tanımlı hastalarımızın ne kadarının, ne zamandan beri PPI kullanmakta olduğunun bilinmemesi bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Çölyaklı hastalarımızın da %16'sında D vitamini eksikliği ve %33'ünde D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir. Yeni tanı almış çölyak hastalarında D vitamini düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir [23]. Bununla birlikte tanı sonrasında diyetle uymayan çölyak hastalarında da kemik metabolizmasının olumsuz etkilendiği ve D vitamini malabsorpsiyonunun buna katkı sağlayan bir faktör olduğu bildirilmiştir [24]. İrritabl bağırsak sendromu inflamatuvar bir sürece dâhil edilmese de çocukluk çağı İBS'li hastalarda da kontrol grubuna göre D vitamini eksikliğin anlamlı olarak sık rastlandığı gösterilmiştir [25]. Çalışmaya dâhil edilen İBS'li hastalarımızdan sadece iki tanesinde (%18) D vitamini düzeyleri normalden düşük bulunmuş olup tüm hastalarda bu oran %30 olduğu için az sayıdaki İBS'li hastamız için bu çıkarım elde edilememiştir. Gastrointestinal sistemin diğer hastalıklarında da D vitamini eksikliğin anlamlı olarak sık görüldüğü gösterilmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada *Helicobacter pylori* ile ilişkili gastritlerde vitamin D düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir [26]. D vitamini eksikliğin otoimmün gastritlerin bir ön belirteci olabileceği gösterilmiştir [27]. Yine D vitamini reseptör eksikliklerinin disbiyozisi tetiklediği ve intestinal

immuniteye olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir [28]. Tekrarlayan karın ağrısı olan hastalarımızın da ortalama vitamin D düzeylerine göre yüksek oranda olmasa da %27'sinde D vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur.

Çalışmamızın güçlü yönü çocukluk çağında gastrointestinal sistemi ilgilendiren hastalıklarda D vitamini düzeylerini gösteren tek çalışma olmasıdır. Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların güneşe maruziyet sürelerinin belirlenmemesi, D vitamini düzeylerini etkileyebilecek faktörlerin bilinmemesi ve hastalıkların aktivite durumları ile hastaların tedaviye uyum durumlarının ortaya koyulmamasıdır. Sonuç olarak gastrointestinal yakınmaları olan hastalardan özellikle inflamatuvar bağırsak, gastroözofageal reflü ve çölyak hastalığına sahip çocuklarda D vitamini eksikliğin daha yaygın olabileceği akıld tutulmalıdır. Ayrıca adolesan yaş grubundaki hastalarda ve kış mevsiminde de D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-81.
2. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT Jr, Anderson RR, P. ve ark. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 1980; 210: 203-5.
3. Lee JY, So TY, Thackray J. A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013; 18(4): 277-91.
4. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res* 2014; 7: 69-87.
5. Poskitt EM, Cole TJ, Lawson DE. Diet, sunlight, and 25-hydroxy vitamin D in healthy children and adults. *Br Med J* 1979; 1: 221-3.
6. Devgun MS, Paterson CR, Johnson BE, Cohen C. Vitamin D nutrition in relation to season and occupation. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1501-4.
7. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 125-136.

8. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013; 5: 3975-92.
9. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, ve ark. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394-415.
10. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, ve ark. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-58.
11. Ozhan B, Evrengul H, Agladioglu SY. Vitamin D Status of Children in an University Hospital in West Turkey. *HK J Paediatr* 2016; 21: 251-256.
12. Demiral M, Sirmagül B, Kirel B. Endokrin Polikliniğine Başvuran Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri. *Curr Pediatr* 2016; 14: 60-6.
13. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weightloss. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 225-32.
14. Hatun S, Bereket A, Ozkan B, Coşkun T, Köse R, Calıkoğlu AS. Free vitamin D supplementation for every infant in Turkey. *Arch Dis Child*, 2007; 92: 373-4.
15. Akman AO, Tumer L, Hasanoglu A, Ilhan M, Caycı B. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int* 2011; 53: 968-73.
16. Karaguzel G, Dilber B, ve ark. Seasonal vitamin D status of healthy school children and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 654-60.
17. Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, ve ark. Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 93-108.
18. Pappa HM, Langereis EJ, Grand RJ, Gordon CM. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 361-364.
19. Alkhouri RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 89-92.
20. Mehta P, Furuta GT, Brennan T, Henry ML, Maune NC, Sundaram SS, ve ark. Nutritional State and Feeding Behaviors of Children With Eosinophilic Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Apr;66(4):603-608.
21. Black LJ, Walton J, Flynn A, Kiely M. Adequacy of vitamin D intakes in children and teenagers from the base diet, fortified foods and supplements. *Public Health Nutr* 2014; 17(4): 721-31.
22. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017; 153(1): 35-48.
23. Erdem T, Ferat Ç, Nurdan YA, Halime E, Muhammed Selçuk S, Hamza K, Mukadder Ayşe S. Vitamin and mineral deficiency in children newly diagnosed with celiac disease. *Turk J MedSci* 2015; 45: 833-836.
24. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltık İN, Gürakan F, Ozen H. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 434-436.
25. Nwosu BU, Maranda L, Candela N. Vitamin D status in pediatric irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173779.
26. Antico A, Tozzoli R, Giavarina D, Tonutti E, Bizzaro N. Hypovitaminosis D as predisposing factor for atrophic type A gastritis: a case-control study and review of the literature on the interaction of vitamin D with the immune system. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2012; 42: 355-364.
27. Guo L, Chen W, Zhu H, Chen Y, Wan X, Yang N. *Helicobacter pylori* induces increased expression of the vitamin D receptor in immune responses. *Helicobacter*. 2013; 19: 37-47.
28. Jin D, Wu S, Zhang YG, Lu R, Xia Y, Dong H, Sun J. Lack of Vitamin D Receptor Causes Dysbiosis and Changes the Functions of the Murine Intestinal Microbiome. *Clin Ther*. 2015; 37(5): 996-1009.



To cite this article: Nişancı Kılınc F, Çakır B, Ekici M, Temizhan A. Metabolik sendromlu bireyler günlük besin ögesi gereksinimlerini karşılayabiliyor mu?. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 548-554. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.553694>

## ■ Orijinal Makale

# Metabolik sendromlu bireyler günlük besin ögesi gereksinimlerini karşılayabiliyor mu?

## *Can individuals with metabolic syndrome meet their recommended daily nutrients?*

Fatma Nişancı Kılınc<sup>1</sup> , Biriz Çakır<sup>1\*</sup> , Merve Ekici<sup>1</sup> , Ahmet Temizhan<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Biriz Çakır E-posta: [birizcakir1@gmail.com](mailto:birizcakir1@gmail.com) ORCID: 0000-0002-3501-3253

\*\* Bu çalışma, Uluslararası Kardiyometabolik Sendrom Doğu Akdeniz Kongresinde (5-9 Kasım 2014, Gazi Mağusa, KKTC) "Metabolik Sendromlu Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Besin Tüketim Durumlarının Belirlenmesi" başlığıyla sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Gönderim: 14 Nisan 2019 Kabul: 14 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma, metabolik sendromlu bireylerin beslenme alışkanlıkları, besin tüketimleri ve günlük besin ögesi gereksinimlerinin karşılanma düzeyinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, 19 yaş üstü, Uluslararası Diyabet Federasyonu kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 113 bireyde yürütülmüştür. Bireylerin boy uzunlukları, vücut ağırlıkları, bel çevreleri ölçülmüş, beden kütle indeksleri hesaplanmış, demografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları ile besin tüketim durumları sorgulanmış, elde edilen veriler önerilen değerler ile karşılaştırılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) ve SPSS 21.0 programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** Bireylerin %71,7'si kadın, yaş ortalaması 47,54±10,14 yıl, %53,1'i ilköğretim mezunu olup %2,6'sı fazla kilolu, %71,7'si obez ve %25,7'si morbid obezdir. Erkeklerin diyetle 2524,1±890,5 kkal/gün enerji aldıkları, %52,9'nun A vitamini, %35,3'nün C vitamini, %35,3'nün kalsiyum ve magnezyum; kadınların ise 1999,0±615,9 kkal/gün enerji aldıkları, %37,8'inin proteinden gelen enerji oranı, %33,3'nün B<sub>6</sub> vitamini, %11,1'inin kalsiyum, %44,4'nün demir, %17,8'nin magnezyum alımlarının önerilen miktarları karşıladığı görülmüştür.

**Sonuçlar:** Bu çalışmada, erkeklerde C vitamini, kadınlarda proteinden gelen enerji oranı, B<sub>6</sub> vitamini ve demir, her iki cinsiyette ise posa, kalsiyum ve magnezyum alımının düşük olduğu, önerilen alım düzeylerini karşılayan birey sayısının düşük oranda olduğu (<%50) belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** besin alımı, besin ögesi, beslenme durumu, metabolik sendrom



**ABSTRACT**

**Aim:** This study was carried out to determine nutrition status, habits and the level of meeting daily nutrient requirements of individuals with metabolic syndrome.

**Material and Methods:** This study was conducted on 113 individuals, over 19 years old, with metabolic syndrome according to International Diabetes Federation criteria. Height, body weight, waist circumference were measured, body mass indexes were calculated, demographic characters, nutrition habits and food consumption status were asked and compared recommended values. All data was evaluated by using Nutrition Information System and Statistical Package for the Social Sciences 21.0 for Windows.

**Results:** In this study, 71.7% of the individuals were women, mean age was  $47.54 \pm 10.14$  years, 53.1% of them graduated from primary school, 2.6% were overweight, 71.7% were obese and 25.7% were morbid obese. Men had  $2524.1 \pm 890.5$  kcal/day energy, 52.9% of men met vitamin A, 35.3% of them met vitamin C, 35.3% of them met calcium and magnesium intake; women had  $1999.0 \pm 615.9$  kcal/day energy, 37.8% of them met energy from the protein, 33.3% of them met the vitamin B<sub>6</sub>, 11.1% of them met calcium, 44.4% of them met iron, 17.8% of them met magnesium intake according to the recommended values for Turkey.

**Conclusion:** It was determined that vitamin C intake in men, the energy ratio from protein, vitamin B6 and iron intake in women, and fiber, calcium and magnesium intake in both genders were low and the number of individuals meeting the recommended intake levels was low (<50%).

**Keywords:** food intake, nutritional status, metabolic syndrome

**GİRİŞ**

Metabolik Sendrom, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından en tehlikeli kalp krizi risk faktörlerinin (diyabet, artmış açlık plazma glikozu, abdominal obezite, yüksek kolesterol ve yüksek kan basıncı) bir araya geldiği bir durum olduğu, dünya yetişkin nüfusunun %20-25'inde metabolik sendrom (MetS) hastalığı bulunduğu ve bu bireylerde MetS'lu olmayan bireylere göre 2 kat ölüm, 3 kat kalp krizi veya inme ve 5 kat daha fazla Tip 2 diyabet gelişme riski olduğu belirtilmiştir [1]. Türkiye Metabolik Sendrom Araştırma Grubu'nun (METSAR) yaptığı çalışmaya göre, ülkemizde kentsel yerleşimlerde MetS sıklığı ortalama %33,9'dur. METSAR'ın verilerine göre, Türkiye'de 20 yaş üstü nüfusun üçte birine yakını metabolik sendromludur ve kadınlardaki metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %39,6, erkeklerde %28,0) [2].

Metabolik Sendrom tedavisinin üç temel bileşeni vardır: İnsülin direncini azaltabilen yaşam tarzı değişiklikleri (fiziksel aktivitenin artırılması, diyet, sigaranın bırakılması, vb.), kalp-damar hastalıkları (KDH) risk faktörlerinin tedavisi ile glukoz intoleransı ve diyabetin tedavisidir [3]. Yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde yer alan beslenmeye yönelik yapılan çalışmalarda sebze ve meyve, kurubaklagil, tam tahıl, yağlı tohumlar, n-3 yağ asitleri ve zeytinyağı tüketimini içeren

Akdeniz diyet örüntüsünün MetS'a karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir [4].

Bu çalışmada, MetS tanısı almış bireylerin beslenme alışkanlıkları, besin seçimleri ve besin tüketim sıklıkları belirlenmiş, günlük besin ögesi gereksinimleri karşılanma düzeyleri Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi (TÖBBR) önerileri ve Diyet Referans Değerleri (DRI)'ne göre değerlendirilmiştir [5].

**GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Bu çalışmaya Ankara'da bulunan Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğinde Kasım 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında muayene olup IDF kriterlerine göre MetS tanısı aldıktan sonra diyet polikliniğine yönlendirilen, 19 yaş üstü, en az ilkokul mezunu, tiroid fonksiyon testleri normal, herhangi bir steroid ve hormon ilacı kullanmayan 113 birey katılmıştır. Herhangi bir örneklem yöntemi uygulanmamış çalışma süresi içinde yeni MetS tanısı alan ve çalışma kriterlerini karşılayan bireylere çalışma hakkında bilgi verilmiş, onamları alınan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler, çalışmaya katılan bireylerle yüz yüze görüşme yapılarak toplanmıştır. Çalışma, Helsinki İlkeleri Deklarasyonuna uyularak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın yürütüldüğü kurumdan alınmış Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu izni bulunmaktadır.

**Tablo 1.** Metabolik sendromlu bireylerin genel özellikleri ve beslenme alışkanlıkları

Değişken		Kadın (n=81)		Erkek (n=32)		p
		n	%	n	%	
		Ortalama ± SD		Ortalama ± SD		
Cinsiyet		81	71,7	32	28,3	0,00*
Yaş (yıl)		49,43 ±9,60		42,75± 10,01		
Vücut ağırlığı (kg)		90,25±13,84		103,65±12,83		
Boy uzunluğu (m)		1,56 ± 0,08		1,74 ± 0,12		
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )		37,43± 7,30		33,50 ± 5,33		0,01*
Bel çevresi (cm)		112,36±10,996		116,22±8,051		
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Fazla kilolu	1	1,2	2	6,2	0,06
	1.derece obez	29	35,8	18	56,3	
	2.derece obez	27	33,4	7	21,9	
	Morbid obez	24	29,6	5	15,6	
Eğitim durumu	İlköğretim	49	60,5	11	34,4	0,03*
	Lise	17	21,0	9	28,1	
	Üniversite	15	18,5	12	37,5	
Çalışma durumu	Çalışan	19	23,5	21	65,6	0,00*
	Çalışmayan	62	76,5	11	34,4	
Öğün sayısı	<3	40	49,4	7	21,9	0,01*
	3	29	35,8	22	68,7	
	>3	12	14,8	3	9,4	
Kahvaltı yapma alışkanlığı	Her zaman	70	86,4	27	84,4	0,8
	Bazen	6	7,4	2	6,2	
	Hiçbir zaman	5	6,2	3	9,4	
Gece yeme alışkanlığı	Var	43	53,1	19	59,4	0,54
	Yok	38	46,9	13	40,6	
Televizyon izleme süresi (saat/gün)	1-3	33	41,2	16	50,0	0,50
	4-5	18	22,5	9	28,1	
	≥6	29	36,3	7	21,9	
Düzenli fiziksel aktivite	Var	13	16,3	5	15,6	0,50
	Yok	67	83,7	27	84,4	

\*Ki-kare testine göre p&lt;0,05 anlamlı olarak değerlendirilmiştir

Çalışmada bireylerin antropometrik ölçümleri (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel çevresi) alınmış, beden kütle indeksi (BKİ) hesaplanmış, demografik özellikleri ve beslenme alışkanlıklarını sorgulayan anket uygulanmıştır. Çalışmada 112 bireyden besin tüketim sıklığı kaydı, bu bireylerin 62'sinden de ayrıca 24 saatlik besin tüketim kaydı alınmıştır. Besin tüketim miktarları Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS) programı ile hesaplanmıştır [6]. Elde edilen değerlerin günlük gereksinimi karşılama oranları TÖBBR, DRI üst alım seviyeleri günlük tavsiye edilen alım ile karşılaştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler cevap verenler üzerinden değerlendirilmiş, verilerin analizi SPSS 21.0 istatistik programı ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 113 bireyin %71,7'si kadın, yaş ortalaması 47,54±10,14 yıl olup %53,1'i ilköğretim mezunudur.

**Tablo 2.** Metabolik sendromlu bireylerin besin tüketim sıklıklarının dağılımı

Besin	Besin Tüketim Sıklığı			
	Günlük n (%)	Haftalık n (%)	Aylık n (%)	Hiç n (%)
Süt (Tam yağlı)	11 (9,7)	22 (19,6)	8 (7,1)	62 (63,6)
Süt (Yarım yağlı)	2 (1,8)	24 (21,5)	6 (5,4)	80 (71,3)
Yoğurt (Tam yağlı)	30 (26,8)	44 (39,3)	3 (2,7)	35 (31,2)
Yoğurt (Yarım yağlı)	17 (15,2)	19 (16,9)	1 (0,9)	75 (67,0)
Beyaz peynir (Tam yağlı)	60 (53,6)	15 (13,4)	1 (0,9)	36 (32,1)
Beyaz peynir (Yarım yağlı)	16 (17,0)	10 (9,0)	1 (0,9)	82 (73,1)
Beyaz ekmek	96 (85,8)	6 (5,3)	1 (0,9)	9 (8,0)
Tam tahıllı ekmek	31 (27,7)	13 (11,6)	9 (8,1)	59 (52,6)
Makarna	5 (4,5)	48 (42,9)	44 (39,3)	15 (13,3)
Kırmızı et	10 (8,9)	53 (47,3)	39 (34,8)	10 (9,0)
Kümes hayvanları	8 (7,1)	75 (66,9)	21 (18,8)	8 (7,2)
Balık	0 (0,0)	25 (22,3)	14 (12,5)	73 (65,2)
Yumurta	20 (18,0)	80 (72,0)	9 (8,1)	2 (1,9)
Kurubaklagiller	2 (1,8)	80 (71,4)	22 (19,7)	8 (7,1)
Sebze (Pişmiş)	35 (31,3)	70 (62,5)	5 (4,5)	2 (1,7)
Sebze (Taze)	70 (62,5)	37 (33,0)	1 (0,9)	4 (3,6)
Meyve (Taze)	76 (67,9)	28 (25,0)	6 (5,4)	2 (1,7)
Meyve (Kuru)	10 (8,9)	29 (25,9)	28 (25,0)	44 (40,2)
Çay-Bitki çayı	101 (90,2)	3 (2,7)	1 (0,9)	7 (6,2)
Kolalı içecekler	7 (6,3)	25 (22,4)	20 (17,8)	60 (53,5)
Zeytinyağı	58 (51,8)	13 (11,6)	3 (2,7)	38 (33,9)
Ayçiçeği yağı	80 (71,4)	8 (7,2)	2 (1,8)	22 (19,6)
Margarin	15 (13,4)	24 (21,4)	18 (16,1)	55 (49,1)
Tereyağ	24 (21,7)	30 (26,9)	14 (12,7)	43 (38,7)
Yağlı tohumlar	13 (11,6)	57 (50,9)	27 (24,1)	15 (13,4)
Şeker	63 (56,2)	9 (8,1)	1 (0,9)	39 (34,8)
Pekmez-tahin	13 (11,6)	23 (20,6)	25 (22,3)	51 (45,5)
Bal-reçel	36 (32,2)	42 (37,5)	11 (9,9)	23 (20,4)

Bireylerin eğitim ve çalışma durumları ile cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Kadınların %29,6'sı, erkeklerin %15,6'sı morbid obez olup cinsiyete göre BKİ ortalamaları arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Beslenme alışkanlıklarında cinsiyete göre öğün sayısı arasında farklılık gösterirken (p<0,05), kahvaltı yapma alışkanlığı ve gece yeme davranışı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0,05). Kadınların %83,7'si, erkeklerin %84,4'ü düzenli fiziksel aktivite yapmamakta kadınların %41,2'sinin günde ortalama televizyon izleme süresi 1-3 saat/gün iken %36,3'ünün 6 saat/gün ve daha fazlasıdır (**Tablo 1**).

Metabolik sendromlu bireylerin %9,7'sinin tam yağlı sütü, %26,8'inin tam yağlı yoğurdu, %53,6'sının tam yağlı peyniri her gün tükettikleri belirlenmiştir. Diğer besinleri tüketim durumları **Tablo 2**'de yer almaktadır.

Çalışmaya katılan MetS'lu erkeklerin 2524,1±890,5 kkal, kadınların 1999,0±615,9 kkal enerji aldıkları, enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan gelen oranlarının ortalaması sırasıyla erkeklerde %48,3, %16,0, %35,4,

**Tablo 3.** Metabolik sendromlu bireylerin cinsiyete göre diyetle enerji ve besin öğeleri alımlarının dağılımı

Enerji ve besin öğeleri	Diyetle alım miktarı	
	Erkek (n:17)	Kadın (n:45)
	x ±SD	x±SD
Total enerji (Kkal)	2524,1±890,5	1999,0±615,9
Karbonhidrat enerji (%)	48,3± 5,89	54,2 ± 9,74
Protein enerji (%)	16,0 ± 3,22	13,1 ± 3,40
Yağ enerji (%)	35,4 ± 5,91	32,3 ± 9,95
Total karbonhidrat (g)	297,1±104,7	270,0±101,5
Total protein (g)	99,1± 39,0	62,4 ± 19,7
Total yağ (g)	100,6 ± 40,9	71,2± 28,6
Total doymuş yağ (g)	34,6 ± 18,6	24,4± 9,4
Total PUFA (g)	25,4 ± 9,97	17,1± 11,2
Total MUFA (g)	33,1 ± 14,2	24,8 ± 10,7
Omega 3 yağ asidi (g)	2,25 ± 1,31	1,67± 1,05
Omega 6 yağ asidi (g)	22,0± 9,36	15,4± 10,7
Kolesterol (mg)	257,9± 131,3	217,4 ± 135,7
Posa (g)	29,2± 14,5	24,6± 9,91
Vitamin A (µg)	895,6 ± 395,4	1426,4±1628,3
Karoten (mg)	2,03 ± 0,71	2,73 ± 2,76
Vitamin D (µg)	0,68± 0,51	1,07 ± 1,01
Vitamin E (mg)	19,9 ± 8,95	15,2± 10,1
Vitamin B <sub>12</sub> (µg)	4,80 ± 3,87	2,91 ± 3,45
Vitamin B <sub>6</sub> (mg)	1,53±0,45	1,16±0,41
Vitamin C (mg)	102,3 ± 104,6	133,9± 108,5
Kalsiyum (mg)	868,8 ± 500,8	605,7± 278,4
Demir (mg)	14,6± 5,86	10,8 ± 3,66
Sodyum (mg)	8558,0±12225,5	3963,0±6712,3
Fosfor (mg)	1540,6 ± 694,2	963,4 ± 289,8
Çinko (mg)	13,59 ± 6,08	8,35 ± 2,45
Magnezyum (mg)	329,4 ± 161,4	231,0 ± 92,6

kadınlarda ise %54,2, %13,1 ve %32,3 olduğu görülmüştür (**Tablo 3**).

Erkeklerin tamamının (%100) proteinden ve yağdan gelen enerji oranı ile sodyumu, %52,9'unun A vitamini, %35,3'ünün C vitamini, %35,3'ünün kalsiyum ve magnezyum alım düzeyleri önerilen miktarları karşılamaktadır. Kadınların ise tamamının (%100) sodyum, %37,8'inin proteinden gelen enerji oranını, %33,3'ünün B6 vitamini, %11,1'inin kalsiyum, %44,4'ünün demir, %17,8'inin magnezyum alım düzeylerinin önerilen miktarları karşıladığı cinsiyete göre protein, B6 vitamini ve kalsiyum alımının erkeklerde daha yüksek oranda karşılandığı görülmüştür (p<0,05). Ayrıca, Amerika Ulusal Bilimler Akademisi Gıda ve Beslenme Kurulu ve Tıp Enstitüsünün belirlemiş olduğu DRI günlük tolere edilebilir üst alım seviyeleri yaş ve cinsiyete göre değerlendirilmiş kadınlarda sodyumun %88,9, A vitamini ve magnezyumun %8,9'unun, erkeklerde ise sodyumun %100'ünün, magnezyumun %29,4'ün belirlenen bu değerlerin üzerinde alındığı görülmüştür. Magnezyum açısından üst tolere edilebilir alım düzeyleri cinsiyetler arasında fark göstermektedir (p<0,05). Bunlar dışında kalan

**Tablo 4.** Bireylerin enerji ve bazı besin öğeleri alım düzeylerinin cinsiyete göre önerilen düzeyleri karşılama durumu\*

Enerji (%) ve besin öğeleri	Erkek (n:17)	Kadın (n: 45)	p
	n (%)	n (%)	
Karbonhidrat enerji (%)	13 (76,5)	37 (82,2)	0,60
Protein enerji (%)	17 (100,0)	17 (37,8)	0,00**
Yağ enerji (%)	17 (100,0)	43 (95,6)	0,37
Posa (g)	7(41,2)	22 (48,9)	0,58
Vitamin A (µg)	9 (52,9)	29 (64,4)	0,40
Vitamin E (mg)	14 (82,4)	31 (68,9)	0,28
Vitamin B <sub>6</sub> (mg)	12 (70,6)	15 (33,3)	0,008**
Vitamin B <sub>12</sub> (µg)	9 (52,9)	56 (90,3)	0,8
Vitamin C (mg)	6 (35,3)	26 (57,8)	0,11
Kalsiyum (mg)	6 (35,3)	5 (11,1)	0,02**
Demir (mg)	11 (64,7)	20 (44,4)	0,15
Sodyum (mg)	17 (100,0)	45 (100,0)	-
Fosfor (mg)	16 (94,1)	40 (88,9)	0,53
Çinko (mg)	11 (64,7)	26 (57,8)	0,62
Magnezyum (mg)	6 (35,3)	8 (17,8)	0,14

\*TÖBBR'e göre karşılama durumu her bireyin yaşı ve cinsiyetine göre değerlendirilmiştir.

\*\*p<0,05

besin öğeleri açısından ise tolere edilebilir üst alım seviyesini aşan birey bulunmamaktadır (**Tablo 4**).

## TARTIŞMA

Metabolik Sendromda cinsiyetin etkisinin incelendiği çeşitli çalışmalarda cinsiyete özgü farklılıkların MetS riskini etkilediği görülmüş, ancak MetS'un cinsiyet ile ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır [7]. Türkiye'de de MetS sıklığının 20 yaş üstü kadınlarda (%38,6-45,0), erkeklerden (%23,7-32,2) daha sık görüldüğü raporlanmıştır [8]. Benzer şekilde bu çalışmada da hastaların büyük çoğunluğunun (%71,7) kadın olduğu görülmüştür.

Eğitim düzeyi, gelir durumu vb. sosyal faktörlerin de MetS oluşumunu etkilediği bildirilmiştir [9]. Buckland ve ark. tarafından Akdeniz toplumunda yapılan bir çalışmada sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan bireylerde MetS'un daha sık görüldüğü bildirilmiştir [10]. Hane halkı gelir durumunun kadınlarda MetS riski ile ters yönde ilişkili olduğu görülmüştür [11]. Bu çalışmada literatürü destekleyecek şekilde MetS bireylerin çoğunun kadın olduğu, eğitim düzeylerinin düşük olduğu ve bir işte çalışmadıkları görülmüştür.

Obezite, MetS, Tip 2 diyabet, KDH vb. pek çok hastalık için risk faktörü olup, fazla kiloluluk ve farklı derecelerde obezite ile mortalite riskinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [12,13]. Flegal ve ark. tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında normal ağırlıkla kıyaslandığında tüm derecelerde obezitenin ve 2. ve 3.derece obezitenin tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile önemli derecede

yüksek ilişkili olduğu bildirilmiştir [13]. Bu çalışmada dört hastadan birinin (%25,7) morbid obez olduğu (K:%29,6; E:%15,6) bireylerin cinsiyete göre BKİ ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ), fazla kilolu ve farklı derecelerde obez olan bireylerde ise cinsiyete göre farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Ayrıca bu çalışmada bireylerin çoğunun fazla kilolu ve obez olması bu bireylerin bel çevresi ortalamalarının yüksek olmasının nedenidir. Bel çevresi, karın bölgesi ve iç organlarda yağ birikiminin (abdominal obezite) göstergesidir [14].

Bu çalışmada kadınların %49,4'ünün, erkeklerin %21,9'unun günde 1-2 öğün beslendiği, kadınların %53,1'inin, erkeklerin %59,4'ünün ise gece 22.00'den sonra yeme alışkanlığı bulunduğu görülmüştür. Cinsiyete göre öğün sayısı arasındaki fark anlamlı bulunurken ( $p<0,05$ ), kahvaltı yapma alışkanlığı ve gece yeme davranışı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Öğün sıklığının vücut ağırlığı üzerine etkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [15,16]. Stote ve ark. günde tek öğün beslenmenin açlık duygusunu artmasına ve yağ kütlesinin azalması gibi vücut kompozisyonunda önemli değişikliklere yol açtığını bulmuşlardır [16]. Bu çalışmada MetS'lu bireylerde obezitenin yüksek görülmesinin nedeninin gece yeme alışkanlığının bulunması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Sağlıksız beslenme gibi fiziksel hareketsizlik de MetS ile ilişkili risk faktördür [17]. Yapılan çalışmalarda MetS'li bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin yetersiz olduğu ve MetS'un en önemli belirleyicilerinden olan obeziteye de bu durumun etki ettiği vurgulanmıştır [18,19]. Bu çalışmada da literatür ile benzer şekilde bireylerin büyük çoğunluğunun düzenli fiziksel aktivite yapmadığı, zamanlarının çoğunu televizyon başında geçirdikleri belirlenmiştir. Cinsiyete göre fiziksel aktivite durumu ve televizyon izleme süresi arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Beslenme ve fiziksel aktivite MetS'dan korunmanın yanı sıra tedavisinde de önemli rol oynar [20]. Artan BKİ'nin kronik hastalıklar için majör risk faktörü olduğu, ancak toplam yağ ve şeker alımının kısıtlanması, meyve, sebze tüketiminin artırılması ve düzenli fiziksel aktivitenin teşviki ile fazla kiloluluk ve obezitenin önlenebileceği raporlanmıştır [21]. Az miktarda kırmızı et ve et ürünleri ile daha fazla miktarda meyve, sebze, yağlı tohumlar, tam tahıllar, kurubaklagiller, zeytin, zeytinyağı, orta düzeyde balık ve yemeklerle birlikte şarap ile düşük ve orta düzeyde süt ürünleri tüketimini içeren Akdeniz diyetinin, obezite, MetS, diyabet gibi kronik hastalıklardan korunmaya yönelik beslenme örüntüsüne

sahip olduğu kabul edilmektedir [4]. Bu çalışmada MetS'lu bireylerin günlük süt tüketimlerinin düşük, yoğurt ve peynir tüketimlerinin orta düzeyde olduğu ancak tam yağlı yoğurt ve peynir tercih ettikleri, esmer ekme tüketimlerinin çok düşük olduğu, beyaz ekme tüketimini tercih ettikleri, balık tüketimlerinin yetersiz olduğu, basit şeker tüketimlerinin ise yüksek olduğu belirlenmiştir.

Günlük besinlerle alınan enerjinin yağdan gelen oranının yetişkinler için %20-35'i aşmaması (doymuş yağ <%10, MUFA: %12-15, PUFA: %7-10) önerilmekte, kardiyometabolik riskin sınırlandırılmasının tek yolunun toplam yağ ve doymuş yağların kısıtlanması olduğu belirtilmektedir [22]. Bu çalışmada diyetin yağdan gelen enerji oranının erkeklerde üst sınırdaki (%35,4), kadınlarda ise üst sınıra yakın (%32,3) olduğu görülmüştür. Öte yandan toplam yağ alımının yaklaşık 1/3'ünün doymuş yağlardan sağlandığı, total MUFA alımının önerildiği şekilde PUFA'dan daha yüksek olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada yaş ve cinsiyete göre erkeklerin tamamının protein, yağ ve sodyumu yeterli miktarlarda aldığı, posa, C vitamini ile kalsiyum ve magnezyumu karşılayanların ise düşük düzeyde (<%50) olduğu görülmüştür. Kadınların ise tamamının sodyumu yeterli miktarda aldığı, protein, posa, B6 vitamini, kalsiyum, demir ve magnezyumu karşılayanların ise düşük düzeyde (<%50) olduğu belirlenmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda MetS'lu bireylerde görülen hipertansiyonun tuz duyarlılığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [23,24]. Bu çalışmada da kadınların %88,9'unun erkeklerin ise tamamının günlük sodyum tolere edilebilir üst alım düzeyini aştığı görülmüştür. Kalsiyum ve süt ürünleri tüketiminin vücut ağırlığı, hipertansiyon, glukoz homeostası ve Tip 2 Diyabet ile ters ilişkili etkisi belirtilerek 45 yaş ve üstü kadınlarda daha düşük MetS prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [25]. Kadınlarda yaş ortalamasının  $49,43 \pm 9,60$  olduğu bu çalışmada da, benzer olarak MetS'lu bireylerin çoğunun kadın olduğu ve erkeklere göre kalsiyumun karşılanma oranının düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca proteinden zengin kaynaklarda bulunan B6 vitamini karşılanma oranının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olmasının erkeklerin proteinli besinleri daha fazla tüketmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

## SONUÇ

Bu çalışmada MetS'un çoğunlukla kadınları etkilediği görülmüştür. Bireylerin yanlış beslenme alışkanlıklarına sahip olduğu, cinsiyete göre günlük almaları gereken besin öğelerini önerilen düzeyden düşük veya yüksek aldıkları, gece yeme davranışlarının bulunduğu ve düzenli egzersiz yapmadıkları belirlenmiştir. MetS'lu bireylerin,

hastalıklarının tedavisinde başarıya ulaşmaları için vücut ağırlığı denetimlerini yapmaları, sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite alışkanlığı kazanmaları için gerekmektedir. Bu kapsamda MetS'li bireylere periyodik olarak beslenme eğitimleri verilerek doğru alışkanlıkların kazandırılması konusunda destek olunmalıdır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

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

#### KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. "The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome". Brussels, International Diabetes Federation, 2006. <http://www.idf.org/metabolic-syndrome> Erişim tarihi: 16.03.2017.
2. Kozan Ö, Oğuz, A, Erol Ç, ve ark. <http://www.metsend.org/pdf/Metsar-metsend.pdf> Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR), 2004, Erişim tarihi: 29.08.2018
3. Gören B, Fen T. Metabolik Sendrom. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2008; 28: 686-96.
4. García-Fernández E, Rico-Cabanas L, Rosgaard N, Estruch R, Bach-Faig A. Mediterranean diet and cardiometabolic risk: A review. *Nutrients* 2014; 6: 3474-3500. (doi: 10.3390/nu6093474).
5. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. Yenilenmiş 1.Baskı, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2015: 88-92.
6. BeBiS (Beslenme Bilgi Sistemi). (2011), Bilgisayar Yazılım Programı Versiyon 7.2, (Ebispro für Windows, Stuttgart, Germany: Türkçe Versiyonu), Veri Kaynakları: Bundeslebensmittelschlüssel (BLS II.3), Alman Veri Besin Bileşim Veri Bankası ve Başka Kaynaklar.
7. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A Review of the Literature. *Pharmacol Res* 2017; 120: 34-42.
8. Ünal B, Ergör G, Horasan G, Kalaça S, Sözmén K. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909, 2013: 143-150.
9. Wu HF, Tam T, Jin L, ve ark. Age, gender, and socioeconomic gradients in metabolic syndrome: Biomarker evidence from a large sample in Taiwan, 2005-2013. *Ann Epidemiol* 2017; 27: 315-22.
10. Buckland G, Salas-Salvadó J, Roure E, Bulló M, Serra-Majem L. Sociodemographic risk factors associated with metabolic syndrome in a Mediterranean population. *Public Health Nutr* 2008; 11: 1372-78.
11. Dallongeville J, Cotel D, Ferrieres J, Arveiler D, Bingham A, Ruidavets JB, ve ark. Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in sex-specific manner. *Diabetes Care* 2005; 28: 409-15.
12. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, ve ark. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211-19.
13. Flegal KM, Kit, BK, Orpana, H, Graubard, BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 71-82.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. NIH Publication No:02-5215, 2002.
15. Franko DL, Striegel-Moore RH, Thompson D, ve ark. The relationship between meal frequency and body mass index in black and white adolescent girls: More is less. *Int J Obes* 2008; 32: 23-29.
16. Stote KS, Baer DJ, Spears K, ve ark. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 981-88.
17. Tran VD, Lee A.H, Jancey J, James A.P, Howat P, Mai LT. Physical activity and nutrition behaviour outcomes of a cluster-randomized controlled trial for adults with metabolic syndrome in Vietnam. *Trials* 2017; 18: 18. (doi: 10.1186/s13063-016-1771-79).
18. Turi BC, Codogno JS, Fernandes RA, Monteiro HL. Low levels of physical activity and metabolic syndrome: cross-sectional study in the Brazilian public health system. *Cien Saude Colet* 2016; 1043-50.
19. Sharma M, Mahna R. Obesity, metabolic syndrome and physical activity in Indian adults. *J Metabolic Syndr* 2012; 1: 4. (doi: 10.4172/2167-0943.1000114).
20. Iglesia R, Loria-Kohen V, Zulet M, Martinez J, Reglero G, Ramirez de Molina A. Dietary strategies implicated in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Int J Mol Sci* 2016; 10: 17 (11), pii: E1877.

21. World Health Organization. "Obesity and Overweight". <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. Erişim tarihi: 10.02.2017.
22. Ristic-Medic D, Vucic V. Dietary fats and metabolic syndrome. *J Nutrition Health Food Sci* 2013; 1: 8. (doi: 10.15226/jnhfs.2013.00105).
23. Hoffmann IS, Cubeddu LX. Salt and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 123-28.
24. Toshiro F. Insulin resistance and salt-sensitive hypertension in metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3102-07. (doi: 10.1093/ndt/gfm409).
25. Liu S, Song Y, Ford SE, Manson JE, Buring JE, Ridker P.M. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 28: 2926-32.






To cite this article: Erdoğan F, Dayangan Sayan C, Yeral Mİ, Özkan ZS, Sağsöz N. Histerektomi sonrası adenomyozis ve leiomyoma tanıları alan hastaların pre-operatif inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 555-560. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.449994>

■ Orijinal Makale

## Histerektomi sonrası adenomyozis ve leiomyoma tanıları alan hastaların pre-operatif inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

### *Comparison of pre-operative inflammation parameters of adenomyosis and leiomyoma patients after hysterectomy*

Funda Erdoğan <sup>1</sup>, Cemile Dayangan Sayan <sup>1\*</sup> , Mahmut İlkin Yeral <sup>1</sup> , Zehra Sema Özkan <sup>1</sup> ,  
Nevin Sağsöz <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Cemile Dayangan Sayan E-posta: [c.dayangan-sayan@hotmail.com](mailto:c.dayangan-sayan@hotmail.com) ORCID: 0000-0002-9220-8903

Gönderim: 1 Ağustos 2018 Kabul: 9 Ekim 2018

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada histerektomi sonrası, adenomyozis ya da leiomyoma histopatolojik tanısı alan hastaların pre-operatif beyaz küre ve platelet sayısı, nötrofili, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, platelet dağılım genişliği, ortalama platelet hacmi ve plateletcrit değerlerinin değerlendirilmesi ve iki hastalık arasında bu değerler açısından fark olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Post-operatif histopatolojik tanıları leiomyoma ya da adenomyozis olan 640 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve hemogram testi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Toplam 640 hastanın, %61,40'ı (n=393) leiomyoma ve %38,60'ı (n=247) adenomyozis histopatolojik tanısı almıştı. Gruplar arasında beyaz küre ve platelet sayısı, platelet dağılım genişliği, platelet crit, platelet/lenfosit oranları ve nötrofil/lenfosit oranları açısından fark yoktu. Leiomyoma grubunda ortalama platelet hacmi değerleri ve nötrofil yüzdeleri anlamalı olarak adenomyozis grubuna göre yüksekti.

**Sonuçlar:** Ortalama platelet hacmi ve nötrofili yüzdesi değerleri leiomyoma ve adenomyozis hastalıkları ayırıcı tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceği konusunda umut vericidir ancak bu bulguların prospektif kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** adenomyozis, leiomyoma, platelet/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı

## ABSTRACT

**Aim:** The purpose of the research is evaluation of pre-operative white blood cell, neutrophil, lymphocyte, platelet, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, platelet distribution width, mean platelet volume and plateletcrit values of patients who diagnosed with adenomyosis or leiomyoma histopathologically.

**Material and Method:** The research group consist of 640 patients. For gathering data, we review the patients' files retrospectively and we use patients' complete blood count (CBC) results.

**Results:** The mean age of the patients are  $54.89 \pm 5.11$  years. 61.40% (n=393) of them are diagnosed with leiomyoma and 38.60% (n=247) of them are diagnosed with adenomyosis histopathologically. There was no difference between the groups in terms of white cell and platelet count, platelet distribution width, platelet crit, platelet / lymphocyte ratios, and neutrophil / lymphocyte ratios. Mean platelet volume and neutrophil counts in the leiomyoma group were significantly higher than in the adenomyosis group.

**Conclusions:** The mean platelet volume and neutrophilia percentage values are promising as an adjunctive method in differential diagnosis of leiomyoma and adenomyosis diseases, but these findings should be supported by prospective controlled studies.

**Keywords:** adenomyosis, leiomyoma, platelet/lymphocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio

## GİRİŞ VE AMAÇ

Adenomyosis, uterin myometriyumun, hipertrofik ve hiperplastik düz kas hücreleri ile çevrili endometrial glandlar ve stroma içermediği benign jinekolojik bir hastalıdır ve kesin tanısı histopatolojik olarak konulur [1,2]. Adenomyosis prevelansı, histerektomi sonrası histopatoloji sonuçlarını inceleyen çeşitli çalışmalarda %5 ile %70 arasında bildirilmiştir [3-5]. Adenomyosis'in etyolojisi ve hastalığa yol açan süreç ile ilgili kesin bilgiler yoktur. Güncel olarak kabul gören görüş, hastalığın, endometriyumun bazal tabakasının myometriyum içerisine invajinasyonu sonucu oluştuğudur [2]. Leiomyoma ise düz kas hücrelerinden oluşan benign bir tümördür ve değişen miktarlarda fibröz bağ dokusu içermektedir [6]. Leiomyoma prevelansı yapılan çalışmalarda %5,4 ile %70 arasında bildirilmiştir [7,8].

Aktive plateletler çeşitli hastalıkların inflamatuvar süreçlerinde rol oynamaktadır [9-12]. Tam kan sayımında plateletler ile ilgili önemli dört parametre bulunmaktadır. Bunlar platelet sayısı (PC), ortalama platelet hacmi (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW), plateletcrit (PCT) ve platelet büyük hücre oranı (PLCR)'dir. Plateletler ile ilgili sıkça kullanılan bir marker olan ortalama platelet hacmi (MPV) kemik iliğinde plateletlerin üretim hızı ve platelet aktivitesi hakkında bilgi vermektedir [13]. Platelet dağılım genişliği (PDW) platelet hacmindeki varyasyonların bir göstergesidir. MPV ve PDW değerlerinin birçok hastalıkta değiştiği gösterilmiştir [14-17].

Son yıllarda nötrofil/lenfosit oranının ve platelet/lenfosit oranının çeşitli hastalıkların teşhisinde ve prognozun belirlenmesinde yardımcı bir yöntem olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştıran birçok çalışma yapılmıştır [18-21].

Bu çalışmada histerektomi sonrası, adenomyosis ya da leiomyoma histopatolojik tanısı alan hastaların pre-operatif beyaz küre ve platelet sayısı, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, platelet dağılım genişliği, ortalama platelet hacmi ve plateletcrit değerlerinin değerlendirilmesi ve iki hastalık arasında bu değerler açısından fark olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2010-Eylül 2017 tarihleri arasında opere edilen hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.10.2017 tarih ve 17/02 karar numaralı etik kurul onayı alındı.

Post-operatif histopatolojik tanıları leiomyoma ya da adenomyosis olan 640 hasta çalışmaya dahil edildi. Leiomyoma ve adenomyosis hastalıklarından her ikisinden birden tanı alan hastalar, bu iki hastalık dışında başka bir histopatolojik tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta dosyalarından yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida, parite, yaşayan sayısı gibi demografik özellikler kaydedildi. Bilgisayar kayıtlarından ise hemogram testi sonuçları



**Tablo 1.** Demografik verilerin karşılaştırılması

	Leiomyoma (N:393)	Adenomyozis (N:247)	p
Yaş (yıl)	54±15,2	55±13,5	0,226
Gravida (sayı)	2 (0-11)	3 (0-10)	0,199
Parite (sayı)	2 (0-8)	2 (0-8)	0,385
Yaşayan (sayı)	2 (0-8)	2 (0-8)	0,436
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29±3,9	31±4,5	0,665

\*Veriler ortalama ± standart sapma olarak ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

kaydedildi. Bu sonuçlarda platelet/lenfosit oranı ve nötrofil/lenfosit oranı hesaplandı.

İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) versiyonu kullanıldı. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma olarak verildi. Gruplu verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal veriler üzerinde Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak normal dağılıma uyup uymadıkları tespit edildi. Karşılaştırılacak sayısal verilerin normal dağılıma uymadığının belirlenmesi üzerine, sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplu verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya postoperatif leiomyoma ya da adenomyosis tanısı alan 640 hasta dahil edildi. Toplam 640 hastanın, %61,40'ı (n=393) leiomyoma ve %38,60'ı (n=247) adenomyosis histopatolojik tanısı almıştı. Hastaların yaş ortalamaları 54,8±5,1'di. Hastaların demografik verileri **Tablo 1**'de verilmiştir. Leiomyoma ve adenomyozis grupları arasında demografik veriler açısından fark yoktu.

Leiomyoma tanılı hastaların platelet sayısı ortalamaları 261,49 X 10<sup>9</sup>/L±94,02 X 10<sup>9</sup>/L idi, adenomyosis tanılı hastaların platelet sayısı ortalamaları ise 244,51 X 10<sup>9</sup>/L±81,97 X 10<sup>9</sup>/L idi. Platelet sayıları karşılaştırıldığında, leiomyoma ve adenomyosis tanılı hastalar arasında platelet sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi (p=0,053).

Leiomyoma tanılı hastaların platelet dağılım genişliği ortalamaları %15,65±%1,53; adenomyosis tanılı hastaların platelet dağılım genişliği ortalamaları ise %15,77±%1,36 idi. Platelet dağılım genişliği ortalamaları karşılaştırıldığında, leiomyoma ve adenomyosis tanılı hastalar arasında platelet dağılım genişliği ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi (p=0,347).

**Tablo 2.** Leiomyoma ve adenomyozis gruplarının PC, PDW, MPV, PCT ortalamalarının karşılaştırılması

	Leiomyoma (N:393)	Adenomyozis (N:247)	p
PC (10 <sup>9</sup> /L)	261±94	244±81	0,053
PDW (%)	15,6±1,5	15,7±1,3	0,347
MPV (fl)	9,5±1,5	9,3±1,3	<b>0,046</b>
PCT (%)	0,27±0,08	0,26±0,08	0,621

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Leiomyoma tanılı hastaların ortalama platelet hacmi ortalamaları 9,52 fl±1,54 fl idi, adenomyosis tanılı hastaların ortalama platelet hacmi ortalamaları ise 9,32 fl±1,39 fl'dir. Ortalama platelet hacmi ortalamaları karşılaştırıldığında, leiomyoma ve adenomyosis tanılı hastalar arasında ortalama platelet hacmi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu tespit edildi (p=0,046).

Leiomyoma tanılı hastaların plateletcrit ortalamaları %0,27±%0,08 idi, adenomyosis tanılı hastaların plateletcrit ortalamaları ise %0,26±%0,08 idi. Plateletcrit ortalamaları karşılaştırıldığında, leiomyoma ve adenomyosis tanılı hastalar arasında plateletcrit ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi (p=0,621) (**Tablo 2**).

Leiomyoma tanılı hastaların beyaz küre ortalamaları 10.1±2.7 idi, adenomyozis tanılı hastaların beyaz küre ortalamaları 9.9±2.9 idi ve gruplar arasında beyaz küre sayıları açısından anlamlı fark yoktu (p=0,368). Gruplar nötrofil oranları açısından karşılaştırıldığında ise leiomyoma grubunda nötrofil oranlarının adenomyozis grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p=0,048).

Leiomyoma tanılı hastaların platelet/lenfosit oranı ortalamaları 139,80±67,52 idi, adenomyosis tanılı hastaların platelet/lenfosit oranı ortalamaları ise 140,43±81,64 idi. Platelet/lenfosit oranı ortalamaları karşılaştırıldığında, leiomyoma ve adenomyosis tanılı hastalar arasında platelet/lenfosit oranı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi (p=0,728).

Leiomyoma tanılı hastaların nötrofil/lenfosit oranı ortalamaları 3,76±2,92 idi, adenomyosis tanılı hastaların nötrofil/lenfosit oranı ortalamaları ise 3,68±3,06 idi. Nötrofil/lenfosit oranı ortalamaları karşılaştırıldığında, leiomyoma ve adenomyosis tanılı hastalar arasında nötrofil/lenfosit oranı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi (p=0,340) (**Tablo 3**).

**Tablo 3.** Leiomyoma ve adenomyozis gruplarının platelet/lenfosit oranı ve nötrofil/lenfosit oranı ortalamalarının karşılaştırılması

	Leiomyoma (N:393)	Adenomyozis (N:247)	p
Beyaz Küre sayısı (10 <sup>9</sup> /L)	10,1±2,7	9,9±2,9	0,368
Nötrofil (%)	35,9	28,3	<b>0,048</b>
Platelet/lenfosit oranı	139±67	140±81	0,728
Nötrofil/lenfosit oranı	3,7±2,9	3,6±3	0,340

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda leiomyoma tanılı hasta grubu ile adenomyozis tanılı hasta grupları arasında yaş, gravida, parite, yaşayan sayıları ve VKİ parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Yine gruplar arasında PC, PDW, PCT ortalama değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Ortalama MPV değerleri ise leiomyoma grubunda adenomyozis grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Beyaz küre sayısı, platelet/lenfosit oranı ve nötrofil/lenfosit oranı açısından da gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Takamizawa ve ark. [22] leiomyoma ön tanısı ile total histerektomi uyguladıkları 923 hastanın dosyalarını geçmişe dönük olarak tarayarak total histerektomi komplikasyonlarını araştırdıkları çalışmada hastaların yaş ortalamasını 44,5±5,2 olarak bildirmişlerdir. Madendağ ve ark. [23] da çalışmalarında, leiomyomalı hasta grubunda yaş ortalamasını 47,30±4,69 olarak bulmuşlardır. Bizde çalışmamızda leiomyoma tanılı hasta grubunun yaş ortalamasını 54 olarak tespit ettik. Çakmak ve ark. [24] benign endikasyonlar nedeniyle uygulanan histerektomilerde adenomyosis sıklığını araştırmak üzere uyguladıkları bir çalışmada, histopatolojik tanısı adenomyosis olan hastaların yaş ortalamasını 49,4±8,3 olarak bildirmişlerdir. Şentürk ve ark. [25] histerektomi olgularında adenomyosis prevalansı ve ilişkili faktörleri araştırmak üzere uyguladığı çalışmada adenomyosis histopatolojik tanılı hastaların yaş ortalamasını 55,31±9,70 olarak bildirilmiştir. Bizde çalışmamızda adenomyozis tanılı hasta grubunun yaş ortalamasını 55 olarak tespit ettik.

Madendağ ve ark. [23] 124 hastanın preoperatif tetkiklerini geçmişe dönük olarak inceledikleri; platelet/lenfosit oranı ve nötrofil/lenfosit oranının, leiomyoma ve adenomyosis hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini araştırdıkları çalışmalarında gruplar arasında bu değerler açısından anlamlı fark bulmadıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca grupları nötrofil sayıları açısından da karşılaştırmışlar ve adenomyozis grubunda ortalama nötrofil sayılarının

leiomyoma grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda benzer şekilde leiomyoma tanılı hasta grubu ile adenomyozis tanılı hasta grubu arasında platelet/lenfosit oranı ve nötrofil/lenfosit oranı açısından anlamlı fark tespit etmedik. Ancak biz çalışmamızda grupları nötrofil oranları açısından karşılaştırdık ve söz konusu çalışmadan farklı olarak leiomyoma grubunda nötrofil oranlarını daha fazla tespit ettik.

Çalışmamıza katılan ve leiomyoma histopatolojik tanısı konulan hastaların platelet sayısı ortalamaları adenomyozis grubu ile karşılaştırdığımızda, leiomyoma ve adenomyosis tanılı hastalar arasında platelet sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını belirledik. Literatür tarandığında, leiomyoma ve adenomyosis hastalıkları arasında platelet sayısı düzeylerinin farklılığını araştıran herhangi bir çalışma olmadığı görülmektedir. Ancak Keçecioğlu ve ark. [26] 72 adenomyosis tanılı hasta ve 100 tane kontrol hastası üzerinde, nötrofil/lenfosit oranının preoperatif adenomyosis tanısında kullanılabilirliğini araştırdıkları çalışmalarında, platelet sayısı ortalamalarını adenomyosis tanılı hasta grubu ve kontrol grubunda karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada adenomyosis tanılı hasta grubunun platelet sayı ortalamalarının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük tespit edildiği bildirilmiştir.

Ortalama platelet hacmi açısından gruplar karşılaştırıldığında, leiomyoma grubunun ortalama platelet hacminin adenomyozis grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bodur ve arkadaşları, ortalama platelet hacminin adenomyosis tanı ve tedavisindeki önemini araştırdıkları çalışmalarında, adenomyosis histopatolojik tanısı konulan hastalar ile sağlıklı erişkinleri karşılaştırmışlardır. Bu karşılaştırma sonucunda adenomyosis histopatolojik tanısı konulan hastaların ortalama platelet hacmi ortalaması 9,3 fl ±0,8 fl olarak, sağlıklı erişkinlerin ortalama platelet hacmi ortalaması ise 7,3 fl±0,8 fl olarak hesaplanmış ve adenomyosisli grupta ortalama platelet hacmi ortalamasının sağlıklı erişkinlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada adenomyosis tanılı hastalar leiomyomalı hastalarla karşılaştırılmamıştır, bu çalışmanın sonucu adenomyosis tanılı hastalarda ortalama platelet hacmi değerlerini göstermesi bakımından önemlidir [27].

Çalışmamızda leiomyoma ve adenomyosis tanılı gruplar arasında platelet/lenfosit oranı ve nötrofil/lenfosit oranı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmadığı tespit edilmiştir. Madendağ ve ark. [23] çalışmalarında, platelet/lenfosit oranı ortalamalarını leiomyomalı hasta grubunda  $141,46 \pm 44,17$  olarak, adenomyosisli hasta grubunda ise  $150,30 \pm 52,54$  olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlar arasındaki farkın bizim çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada nötrofil/lenfosit oranı incelendiğinde, leiomyomalı hasta grubunda ortalamasının  $1,99 \pm 0,95$  olduğu, adenomyosisli hasta grubunda ortalamasının  $2,26 \pm 0,66$  olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar arasındaki farkın ise bizim çalışmamızdan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır. Keçecioğlu ve arkadaşlarının 72 adenomyosis tanılı hasta ve 100 tane kontrol üzerinde, nötrofil/lenfosit oranının preoperatif adenomyosis tanısında kullanılabilirliğini araştırdıkları çalışmalarında, Adenomyosisli hasta grubunda nötrofil/lenfosit oranı kontrol grubundan fazla olmakla birlikte iki grup arasında bu oranın farklılığı açısından istatistiksel olarak anlamlılık olmadığını bildirmişlerdir. [26].

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma oluşu en önemli kısıtlılığı gibi gözükmektedir. Fakat geniş bir zaman diliminde araştırmanın yapılarak çok sayıda hastanın dahil edilmesi ve PDW ve PCT değerlerinin leiomyoma ve adenomyosis hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini araştıran ilk çalışma olması avantajları olarak ön plana çıkmaktadır.

Sonuç olarak, leiomyomalı hasta grubu adenomyozis tanılı hasta grubundan daha yüksek ortalama platelet hacimlerine ve nötrofil oranlarına sahiptir. Bu sonuçlar, bu iki inflamatuvar değerini leiomyoma ve adenomyozis hastalıkları ayırıcı tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceği konusunda umut vericidir ve daha pahalı ve uygulaması zor magnetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerinin kullanımını azaltmada faydalı olabilecek bulgulardır ancak bu bulguların prospektif kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

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

#### KAYNAKLAR

1. Brosens JJ, Barker FG, de Souza NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 496-502.

2. Ferency A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 312-22.
3. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T, Crosignani PG. Adenomyosis at Hysterectomy - a Study on Frequency-Distribution and Patient Characteristics. *Human Reproduction* 1995; 10: 1160-2.
4. Panganamamula UR, Harmanli OH, Isik-Akbay EF, Grotegut CA, Dandolu V, Gaughan JP. Is prior uterine surgery a risk factor for adenomyosis? *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1034-8.
5. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Human Reproduction* 2012; 27: 3432-9.
6. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 630-5.
7. Lurie S, Piper I, Woliovitch I, Glezerman M. Age-related prevalence of sonographically confirmed uterine myomas. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 42-4.
8. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *Am Fam Physician* 2005; 71: 1753-6.
9. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruikar K, Nallulwar S. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *J Cardiovasc Dis Res* 2012; 3: 272-5.
10. Ladhani S, Lowe B, Cole AO, Kowuondo K, Newton CR. Changes in white blood cells and platelets in children with falciparum malaria: relationship to disease outcome. *Br J Haematol* 2002; 119: 839-47.
11. Varma N, Naseem S. Hematologic changes in visceral leishmaniasis/kala azar. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010; 26: 78-82.
12. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hematol* 2009; 31: 277-97.
13. Yang SW, Cho SH, Kwon HS, Sohn IS, Hwang HS. Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 175: 107-11.

14. Koçer A, Yaman A, Niftaliyev E, Dürüyen H, Eryılmaz M, Koçer E. Assessment of platelet indices in patients with neurodegenerative diseases: mean platelet volume was increased in patients with Parkinson's disease. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2013; 2013: 986254.
15. Liang QC, Jin D, Li Y, Wang RT. Mean platelet volume and platelet distribution width in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Platelets* 2014; 25: 433-8.
16. Białas AJ, Pedone C, Piotrowski WJ, Antonelli Incalzi R. Platelet distribution width as a prognostic factor in patients with COPD - pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2261-7.
17. Hou J, Liu C, Yao P ve ark. Association of adiposity indices with platelet distribution width and mean platelet volume in chinese adults. *PLoS One* 2015; 10: 0129677.
18. Aldemir MN, Turkeli M, Simsek M, ve ark. Prognostic value of baseline neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in local and advanced gastric cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 5933-7.
19. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 218-30.
20. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/ lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5237-42.
21. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y. Evaluation of mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in advanced stage endometriosis with endometrioma. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2013; 14: 210-5.
22. Takamizawa S, Minakami H, Usui R, ve ark. Risk of complications and uterine malignancies in women undergoing hysterectomy for presumed benign leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 193-6.
23. Madendağ Y, Şahin E, Aydın E, Madendağ IÇ, Açmaz G, Karaman H. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can be useful markers for distinguishing uterine adenomyosis and leiomyoma. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2017; 23: 00-00.
24. Çakmak B, Özsoy Z, Hısım Y, Nacar M. Benign endikasyonlar nedeniyle uygulanan histerektomi materyallerinde adenomyozis sıklığı. *J Contemp Med* 2012; 2.
25. Şentürk M, Budak M, Çkamak Y, Durukan Ö, Polat M. Histerektomi olgularında adenomyosis prevalansı ve ilişkili faktörler. *Zeynep Kamil Tıp Bül* 2015; 46: 102-5.
26. Kececioğlu M, Tokmak A, Sarıkaya E, ve ark. Role of neutrophil lymphocyte ratio at preoperative adenomyosis diagnosis. *Medicine Sci* 2016; 5: 426-31.
27. Bodur, S., I. Gun, and M. Alpaslan Babayigit. The significance of mean platelet volume on diagnosis and management of adenomyosis. *Med Glas (Zenica)* 2013; 10: 59-62.



■ Derleme

## İlginç bir hormon ilginç bir hastalık: hiperprolaktinemi ve prolaktinoma

### *An interesting hormon and interesting disease: hyperprolactinemia and prolactinoma*

Mustafa Taşdelen<sup>1</sup> , Şenay Durmaz Ceylan<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Şenay Durmaz Ceylan E-posta: [sarikan822@gmail.com](mailto:sarikan822@gmail.com) ORCID: 0000-0001-7982-3031

Gönderim: 3 Ekim 2018 Kabul: 14 Mayıs 2019

## ÖZ

Prolaktin (PRL) hormonunun normalden daha yüksek miktarda salınımı olarak adlandırılan hiperprolaktinemi endokrinolojik tetkikler sırasında en sık rastlanılan patolojik durumdur. Hormon hipersekresyonuna neden olan hipofiz adenomlarının en sık karşılaşılan tipi prolaktinomalardır. Prolaktinomalar hemen her zaman benign olmalarına karşın, prolaktin hipersekresyonuna bağlı gonadal disfonksiyon yapmaları veya kitle etkisine bağlı çevre dokulara bası belirtileri oluşturmaları nedeni ile çoğunlukla tedavi gerektiren durumlardır.

**Anahtar kelimeler:** Hiperprolaktinemi, prolaktinoma, dopamin agonist tedaviler

## ABSTRACT

Hyperprolactinemia, which is called as a normal release of prolactin hormone (PRL), is the most common pathological condition during endocrinological examinations. The most common type of pituitary adenomas that cause hormone hypersecretion is prolactinoma. Prolactinoma are almost always benign, but require treatment due to prolactin hypersecretion or gonadal dysfunction due to hypersecretion.

**Keywords:** Hyperprolactinemia, prolactinoma, dopamine agonist treatments

## GİRİŞ VE AMAÇ

Prolaktin hormonunun normalden daha yüksek miktarda salınımı olarak adlandırılan hiperprolaktinemi endokrinolojik tetkikler sırasında en sık rastlanılan patolojik durumdur [1]. Hormon hipersekresyonuna neden olan hipofiz adenomlarının en sık karşılaşılan tipi prolaktinomalardır [2,3]. Prolaktinomalar pituitier tümörlerin yaklaşık %30-40'ını oluşturur [4]. Hastaların %70'den fazlası kadındır [5]. Prolaktinomalar hemen her zaman benign olmalarına karşın, prolaktin hipersekresyonuna bağlı gonadal disfonksiyon yapmaları veya kitle etkisine bağlı çevre dokulara bası belirtileri oluşturmaları nedeni ile çoğunlukla tedavi gerektiren durumlardır [6,7]. Prolaktinoma tedavisinde amaç prolaktin hipersekresyonunu normale getirerek olumsuz etkileri gidermek, kitleyi küçültüp mümkünse yok ederek bası etkilerini ortadan kaldırmak, bu etkilerini kalıcı bir şekilde elde etmek ve yan etkisiz bu sonuçlara ulaşmaktır.

## PROLAKTİN, PROLAKTİN RESEPTÖRÜ VE PROLAKTİNİN FEED BACK KONTROLÜ

Prolaktin ilk defa 1970'li yıllarda tanımlanan polipeptid yapıda bir hormondur [16]. Hipofizin lateralinde bulunan laktotrop hücrelerden salgılanır. Üç disülfid bağı ile bağlı altı sistein rezidüsünden oluşur, 199 amino asitli ve 23 kDa ağırlığındadır [17]. Üç boyutlu yapısı anti-paralel tarzda düzenlenmiş dört büyük  $\alpha$ -heliksten oluşur fakat çok farklı PRL varyantları da bulunmaktadır [18]. Prolaktin dolaşımında farklı büyüklükte moleküller şeklinde bulunur. Monomerik form (23 kDa molekül ağırlığında) serumdaki total prolaktinin büyük bir kısmını (%85) oluşturmaktadır. Ayrıca ortalama %10-15 oranında 50 kDa'lık "big PRL" ve az miktarda da 150 kDa molekül ağırlığında "big big PRL" bulunmaktadır [19].

PRL geni 6. kromozomda bulunmaktadır [17]. Hipofizer PRL gen ekspresyonu hipofize özgü bir transkripsiyon faktörüne (Pit-1) bağlıdır [20]. Bir transmembran protein olan PRL reseptörü (PRL-R) ise sitokin reseptör ailesine aittir ve bunu kodlayan gen 5. kromozomdadır [21]. PRL kısa döngü geri besleme mekanizması yoluyla kendi hipotalamus kontrolünü düzenleyerek kendi salgılanmasını etkiler. Serum PRL yüksekliği hipotalamik dopamin sentezini ve portal kandaki dopamin konsantrasyonunu artırır; artan dopamin nedeniyle PRL salgısı azalır [22].

## Prolaktinin Etkileri

### *Meme gelişimi ve laktasyon üzerine etkileri*

Puberte döneminde meme gelişimi PRL olmaksızın da, büyüme hormonu (GH), östrojen, insülin growth faktör-1 (IGF-1) etkisiyle gerçekleşir [23].

Gebelikte hipofiz bezi boyutları laktotropların artışı ile iki katına çıkar. Gebelik boyunca PRL konsantrasyonu artar ve doğumda 200-300 ng/ml düzeyine ulaşabilir. Üçüncü ve dördüncü gestasyonel haftada terminal duktal filizlenme ve bunu izleyen lobülarveolar formasyon ile süt proteinleri ve kolostrum üretimi başlar. Bu etki esas olarak östrojen, progesteron ve PRL etkisiyle olurken plasental protein hormonlar da katkıda bulunur. Östrojen bu dönemde PRL hormonunun meme üzerindeki etkilerini bloke ederek gebelik boyunca laktasyonun olmasını da engeller. PRL yokluğunda alveolar yapının formasyonu bozulur ve laktasyon gerçekleşmez [24]. Doğumdan sonra PRL seviyesindeki yükselme ile östrojen ve progesterondaki kısmi düşüş aktif laktasyonu sağlar. Emzirme olmazsa PRL düzeyleri doğumdan sonra yaklaşık 1-4 haftada normal seviyesine geriler [24].

### *Üreme fonksiyonu üzerine etkileri*

PRL-R ekspresyonu olmayan farelerde hem ovulasyon hem de primer folikül sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular PRL hormonunun luteotropik fonksiyonunu vurgularken, hiperprolaktinematik hastalarda gonad fonksiyonları baskılandığına işaret etmektedir [25]. Luteal fazın kısalması, luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) düzeylerinde azalma, granülosa hücre sayısında ve östradiol düzeylerindeki azalmalar sonucu amenore görülür. Bu hastalarda ovaryan disfonksiyonun major belirleyicisi azalmış gonadotropin sekresyonudur. Erkek hiperprolaktinematik hastalarda LH-FSH pulsatilitesi azalır, testosteron düzeyleri baskılanır, sperm sayı ve motilitesi azalır [26].

### *Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri*

Prolaktin en iyi gebelikte olmak üzere diğer zamanlarda da vazokonstrüktif etkiye neden olur [27]. Birçok çalışma gebelikte ilişkili hipertansiyon ve preeklampside kan PRL düzeyinin yüksek olduğunu göstermiştir fakat bu tartışmalıdır. Bununla birlikte Leanos-Miranda ve ark. [28] 207 sağlıklı gebe, 124 gebelikte ilişkili hipertansiyon, 48 hafif preeklampsi ve 167 şiddetli preeklampsi olmak üzere toplam 546 gebeyi idrar prolaktin konsantrasyonu açısından incelemiş, gebelikte idrar prolaktin atılımının preeklampsi için güvenilir bir biyomarker olduğunu göstermiştir. Yapılan bu çalışmada preeklampsili gebelerde idrar prolaktin

konsantrasyonu 11,99 ng PRL/mg kreatinin, sağlıklı gebelerde 0,2 ng PRL/mg kreatinin, gestasyonel hipertansiyonda 0,19 ng PRL/mg kreatinin olduğu tespit edilmiştir [28]. Esansiyel hipertansiyonda kan prolaktin düzeyi yüksek bulunmaktadır [29]. PRL arteriyel sertlik ve kan basıncını etkileyerek erken menopozda ateroskleroza neden olabilir [30]. Diğer yandan kalp ritmi ve kalp yetmezliği üzerine de olumsuz etkileri olup bunu muhtemelen nitrik oksit sentetaz aktivitesini azaltarak ve serbest oksijen radikallerini artırarak yapmaktadır [31]. Kardiyak yan etkileri göstermek üzere natriüretik peptidler ile yapılan çalışmalar devam etmektedir [15].

### **Santral sinir sistemi üzerine etkileri**

PRL nörogeneze katkıda bulunur. Nöral kök hücrelerinin çoğalma, farklılaşma ve göçünde artışa neden olabilir [32]. Merkezi sinir sistemi miyelinasına giden, gliyal kök hücreleri ve oligodendrosit hücreleri üzerinde PRL'in proliferatif etkisi gözlenmiştir [32].

### **İmmün sistem üzerine etkileri**

Prolaktinin bir lenfosit growth faktör olduğu ve immün yanıtı uyardığı bildirilmiştir [33]. B-lenfosit toleransını engelleyerek antijen ve mitojenlere karşı proliferatif yanıt geliştirir ve immünglobulinler, sitokinler ve otoantikörlerin üretimini artırır. PRL'nin bu fonksiyonunda amino asit dizilimleri ve sitoplazmik domain boyutları farklılık gösteren izoformlarının PRL-R üzerinden farklı biyoaktivite göstermesi rol oynuyor olabilir [34].

### **Diğer hormonlar üzerine etkileri**

PRL'in hipofiz-gonadal aks üzerine olan etkilerinden diğer hormonlarda etkilenir. Pankreas ve adrenal bez üzerine PRL'in doğrudan etkileri gösterilmiştir [35,36]. Gebelikte PRL glukoz dengesinin düzenlenmesine pankreas beta hücresi üzerine etkisiyle olumlu katkıda bulunur fakat hipofiz adenomuna bağlı PRL yüksekliği insülin direncini artırır [36].

### **Prolaktin Sekresyonunun Nöroendokrin Kontrolü**

#### **Prolaktin inhibisyonu**

PRL hipofizden sentezlenen hormonlar içinde sekresyonu tonik inhibisyonla kontrol edilen tek hormondur. Hipotalamik tübuloinfundibular hücrelerde tirozin hidroksilaz ile açığa çıkan dopamin PRL için major inhibitör faktördür. Dopaminden başka PRL sekresyonunu inhibe eden diğer faktörler endotelin-1 ve transforme edici growth faktör  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) gibi parakrin etkili olanlar ve hipotalamus kaynaklı kalsitonindir [37].

### **Prolaktin stimülasyonu**

Hipofizden PRL salınımını uyarıcı çeşitli faktörler ya direkt hipofize etki ederek ya da hipotalamik dopaminerjik aktiviteyi baskılayarak PRL salınımını uyarabilirler.

Östrojen prolaktin salınımının güçlü bir uyarıcısıdır ve bu etkisini direkt hipofiz üzerinden yapar. Hipofiz hücre kültürlerinde östradiole maruz kalmanın spesifik PRL deoksiribonükleik asit transkripsiyonunu arttırdığı invitro çalışmalarda gösterilmiştir. Östrodiol akut olarak verildiğinde PRL saatler içinde yükselir [38].

Tirotropin-releasing hormon (TRH) hipotalamik dopamin salınımını azaltarak PRL salınımını uyarır [39]. Serotonerjik mekanizmalar PRL salınımını artırır. Serotonin re-uptake inhibitörleri de (L-triptofan veya 5-OH triptofan) değişik düzeylerde PRL artışına yol açarlar [40].

Opiyatların santral etki ile hipotalamik dopamin salınımını azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Histamin ise H1-reseptörleri uyararak ve H2-reseptörleri baskılayarak PRL sekresyonuna etki etmektedir. Oksitosin ve vazopressinin de PRL salınımına etkisi vardır. Nörotensin, bombesin, substans-P, kolesistokinin ve anjiotensin-II gibi çeşitli peptidler PRL sekresyonunu etkilemektedir ancak bunların fizyolojik rolü net değildir [38]. Gamma aminobütirik asit (GABA) deriveleri, metoklopramid, sülpirid gibi dopaminerjik blokerler ve opiyat agonistleri ( $\beta$ -endorfin, enkefalin, morfin) de PRL salınımını arttırmaları [41]. Fibroblast growth faktör (FGF), epidermal growth faktör (EGF) ve vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) PRL sentez ve sekresyonunu uyarır [42].

### **Prolaktinin fizyolojisi**

En önemli fizyolojik stimulanları; emme, stres ve östrojen basta olmak üzere ovarian steroidlerin artmasıdır [22]. Hipofizer PRL sekresyonu sirkadien ritim gösterir. En yüksek değerlere uykuda ulaşırken en düşük düzeyler uyanma peryodundadır. Ayrıca PRL salınımı episodiktir ve 24 saat boyunca her biri yaklaşık 1 saat süren 4-14 salınım "pulse"ları olur. Yaşla beraber erkekler ve kadınlarda PRL düzeylerindeki düşme hem sentez hem de "pulse" sıklığında azalmaya bağlıdır [43].

### **Prolaktin ölçümü**

"Endocrine Society" 2011 kılavuzu venöz staz oluşturulmadan alınan tek bir serum örneğinde PRL bakılmasını yeterli bulmaktadır. PRL ölçümü günün herhangi bir saatinde bakılabilirse de sabah aç karnına ölçümü önerilir. Değerlendirmede tek bir örnek yeterli olmasına rağmen 15-20 dakika aralıklarla alınan iki örnekte PRL ölçümü, pulsatile hakkında bilgi verir [10].

## Hiperprolaktinemi ve Makroprolaktinemi

Hiperprolaktinemi nedenleri basitçe fizyolojik, farmakolojik ve patolojik nedenler olarak ayrılabilir. Normal prolaktin seviyesi bayanlarda 25 ng/ml ve erkeklerde 20 ng/ml den az olmalıdır fakat normal aralık kullanılan ölçüm yöntemine bağlıdır [44]. Özellikle asemptomatik hiperprolaktineminin önemli bir nedeni makroprolaktinemi [45]. PRL dolaşımdaki immünglobülin G (IgG) yapısındaki antiprolaktin antikoları ile bağlanarak makroprolaktini oluşturur ve molekül ağırlığı 150 kDa nun üzerindedir. Nadir olarak PRL'nin kovalent veya nonkovalent bağlı heterojen dimerleri de makroprolaktinemiye neden olabilir. Makroprolaktinin reseptöre bağlanma afinitesinin düşüklüğü nedeniyle biyolojik aktivitesi azdır ancak klerensinin düşük olması sonucu serumdaki düzeyi yüksektir [46]. Hiperprolaktinemi ayırıcı tanısında yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin polietilen glikol (PEG) ile çöktürülmesi yöntemi kullanılmaktadır [47]. PEG ile makroproteinlerin çöktürülmesi sonrası ölçülen PRL konsantrasyonunun (monomerik PRL) kontrol örneklerindeki PRL konsantrasyonuna (total PRL) oranı **"recovery oranı"** olarak ifade edilir. Bu oran %60'ın üzerinde ise "normal monomerik prolaktin", %40'ın altında ise "makroprolaktin", %40-60 arasında ise "ara bölge" olarak ifade edilir ve makroprolaktinle birlikte oligomerik ve monomerik PRL içeriyor olabilir. Bu durumda kesin makroprolaktin varlığı tespiti *"gel-filtration chromatography"* ile yapılır [48].

Makroprolaktin ölçümü *"Endocrine Society"* 2011 kılavuzunda sadece asemptomatik hiperprolaktinematik kişilerde önerilmektedir [10].

Prolaktinomalarda PRL düzeyleri ile tümör büyüklüğü arasında genellikle pozitif bir ilişki vardır [10]. Görüntüleme tespit edilen bir makroadenom ile PRL düzeyleri arasında bu korelasyon yok ise adenom nonfonksiyonel olabilir veya PRL yüksekliği sap basısına sekonderdir. Bir diğer olasılık ise immünoradyometrik ölçümlerin neden olduğu yalancı PRL düşüklüğüdür. *"Hook effect=kanca etkisi"* denilen bu durum çift yanlı immünoradyometrik assaylerde kullanılan antikoların yüksek serum PRL düzeyleri nedeniyle doyumluğa ulaşmasıdır. Bu durumda serumun 1:100 oranında sulandırılarak çalışılması uygundur [10,44].

## Hiperprolaktinemi semptom ve bulguları

Kadınlarda hiperprolaktinemiye bağlı başlıca klinik bulgular menstruasyonların gecikerek daha az menstruasyon görmesi (oligoamenore), meme uçlarından süt akıntısı gelmesi (galaktore), infertilite, seksüel disfonksiyon, kilo

artışı, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve adölesan çağda puberte gecikmesidir. Erkeklerde ise libido kaybı, impotans, infertilite, jinekomasti, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve yine adölesan çağda gecikmiş pubertedir. Hiperprolaktinemi nedeni makroadenom ise bunun kitle etkisi nedeniyle başağrısı, görme alanı defekti, hipopitüitarizm bulguları, kranial sinir tutulumları (kavernöz sinüs sendromu) ve rinore de görülebilir [49].

Hiperprolaktinemisi olan kadınlarda galaktore sıklığı %80'den fazladır. Galaktore premenopozal kadınlarda daha sık görülür. Sekonder amenore ise %30 sıklığındadır [50]. İnfertilite nedeni ile başvuran hiperprolaktinematik hastaların %55'inde amenore ve %37'sinde oligoamenore saptanırken %9'unun ise normal menstruasyon gördüğü tespit edilmiştir [51]. Hiperprolaktinematik kadınlarda kronik hiperandrojenizme bağlı olarak hirsutizm ve akne görülme sıklığında da artma saptanmıştır. Jinekomasti ise yüksek PRL düzeylerinden daha çok sekonder hipogonadizmin bir belirtisi olarak görülmektedir [52].

Hiperprolaktinematik kadın ve erkeklerde hipogonadizmin başlıca nedeni; Gonadotropin Relasing Hormon (GnRH) salınımdaki azalma, GnRH reseptörlerine GnRH yanıtında azalma, GnRH reseptörlerinde down-regülasyon ve bunlara bağlı olarak LH "pulse" sıklığı ve amplitüdünde azalmadır [53,54]. Büyük hipofizer kitlelerin gonadotropik hücrelere baskı oluşturması sonucu oluşan harabiyet de bir diğer nedendir [55]. Bunların dışında bir başka hipogonadizm nedeni ise suprafizyolojik düzeylerdeki PRL'nin overler üzerindeki PRL-R'lerine bağlanarak östrojen ve progesteron sentezini azaltmasıdır. Oluşan luteal faz yetmezliği de infertilite ve abortuslarla sonuçlanmaktadır [25,56].

Hiperprolaktinemi ile kilo alımı, artmış vücut kitle indeksi (VKİ), insülin direnci ve metabolik sendrom arasında bir ilişki de bildirilmiştir [57]. Bu ilişki tam olarak bilinmemekle birlikte lipogenezin uyarılması ve santral sinir sisteminde dopaminerjik tonusun bozulması olarak açıklanmaktadır. Ayrıca insan yağ dokusu hücrelerinde PRL-R'leri de gösterilmiştir [58]. Bunlar glukoz metabolizmasını etkileyerek insülin direncine neden olur. Hiperprolaktinematik hastalarda bazal ve uyarılmış insülin düzeyleri yüksektir. Hiperprolaktinematik hastalarda nonobezlere göre *"Homeostatic model assessment"* (HOMA) insülin rezistansı indeksi yüksek bulunmuştur. İnsan yağ dokusu kaynaklı adiposit spesifik protein olan adiponektin, insülin duyarlılığı ile pozitif ilişkilidir ve in vitro olarak PRL'nin adiponektin üretimini suprese ettiği bildirilmiştir [59]. Tedavi sonucu normoprolaktinemi sağlanması ile VKİ tamamen normale



gelmesi de metabolik parametrelerde düzelme, kilo kaybı, insülin duyarlılığında artma görülmüştür [57].

Hiperprolaktinemiye bağlı gelişen hipogonadizm kemik kaybının nedenidir. Düzenli menstruasyon görenlerde kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma görülmemiştir [60].

### **Hiperprolaktinemi nedenleri**

Gebelik, emzirme, meme uyarısı, stres, egzersiz, koitus ve uyku gibi birçok fizyolojik durum PRL düzeylerini yükseltebilir [61].

Hiperprolaktineminin tümör dışı en sık nedeni ilaçlardır. İlaça bağlı hiperprolaktinemde PRL düzeyleri genellikle 25-100 ng/mL arasındadır ancak metoklopramid, risperidon ve fenotiazinler daha yüksek PRL düzeylerine neden olabilir. İlaça bağlı hiperprolaktinemde PRL düzeyleri yavaş yükselir ve genellikle ilaç kesildikten 3 gün sonra normale döner [62].

İlaça bağlı hiperprolaktineminin en sık nedeni nöroleptikler/antipsikotiklerdir. Bu ilaçlar dopamin antagonistik etkiye sahiptirler. Tipik antipsikotikler (fenotiazin veya butirofenon) ve atipik antipsikotiklerden (2. jenerasyon) risperidon hiperprolaktinemiye en sık neden olanlardır [63].

Antipsikotik ilaca bağlı hiperprolaktineminin tedavi esasları psikiyatrist ile birlikte değerlendirilmelidir. Düşük dopamin antagonistik etkisi olan aripiprazol ile hem dopamin agonistik hem de antagonistik etkisi olan atipik antipsikotiklerin kullanılabilirliği değerlendirilmelidir [64]. "Endocrine Society" 2011 kılavuzunda ilaca bağlı hiperprolaktinemde uzun süreli hipogonadizm, osteopeni gibi semptomları olanlarda öncelikli olarak ilacın kesilmesi veya başka bir ajanla değiştirilmesi önerilmektedir. İlacın kesilmesi mümkün değilse hiperprolaktinemi semptomları olan hastalara östrojen veya testosteron tedavisi önerilmektedir [10].

Verapamil kullanımına bağlı yüksek prolaktin düzeyleri %8 oranında görülür ve muhtemelen hipotalamik dopamin blokajına bağlıdır. Opiyatlar ve kokain reseptör düzeyine etki ederek orta derecede prolaktin yüksekliğine neden olabilir [65].

Böbrek yetmezliği olan hastaların yaklaşık %30'unda PRL klirensinin azalması ve üretiminin artması nedeniyle orta dereceli hiperprolaktinemi görülür. Böbrek nakli sonrası PRL normal düzeylere geriler. Kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden hiperprolaktinemi hipogonadal semptomlara neden olabilir ve bu hastalarda bromokriptin tedavisi sonrası menstrüasyonların geriye döndüğü gösterilmiştir [66].

Primer hipotiroidide orta dereceli PRL yüksekliği görülebilir. Uzun süreli veya yetersiz tedavi edilmiş primer hipotiroidi hipofiz tümörünü taklit edebilen tirotrop hiperplazisine neden olabilir. Bu değişiklikler L-tiroksin tedavisi ile tirotropin releasing hormonun (TRH) azalması sonucu geriye döner [67].

Büyük nonfonksiyone hipofiz tümörleri, kraniyofarengiomalar, parasellar kitleler ve hipotalamik infiltratif hastalıklar sap basısı veya dopaminerjik nöronların hasarlanması sonucu dopaminin tonik inhibisyonunun ortadan kalkmasıyla hiperprolaktinemiye neden olurlar. Histolojik olarak nonfonksiyone olduğu kanıtlanmış makroadenomlu 226 hastanın ele alındığı bir çalışmada, PRL düzeylerinin 94 ng/ml'nin üzerinde bulunmasının prolaktinoma ve nonfonksiyone adenom ayırımında güvenilir bir değer olduğu gösterilmiştir [68]. GH sekrete eden tümörlerin %50'sinden fazlasında sap basısı veya mikst tümör olasılığı PRL düzeylerini yükseltebileceğinden akromegalide hiperprolaktinemiye rastlanabilmektedir [69].

Hiperprolaktinemiye yol açan durumlar ve hastalıklar **Tablo 1**'de özetlenmiştir [65,70].

### **Prolaktinoma**

Prolaktinomalar, hormon salgılayan hipofiz tümörleri arasında en sık görülenidir ve tüm hipofiz tümörlerinin yaklaşık %40'ını oluşturur [9,71]. Prolaktinoma tanısı öncesi hiperprolaktinemiye neden olabilecek nedenler mutlaka ekarte edilmelidir [9]. Prolaktinomalar mikroprolaktinoma ve makroprolaktinoma olarak ikiye ayrılırlar. 1 cm'den küçük olanlara mikroprolaktinoma, 1 cm'den büyük olanlara ise makroprolaktinoma denmektedir. Mikroprolaktinomalar prolaktinomaların %90 oluşturur [7]. Büyüklükleri 4 cm'den büyük olup oldukça agresif karakterli, ekstrasellar yayımlı ve çok yüksek PRL düzeylerine sahip olan dev prolaktinomaların sıklığı makroadenomlardan da nadirdir [72,73].

Erişkinlerde prolaktinoma sıklığı milyonda 100 olarak tahmin edilmektedir. Otopsi serilerinde klinik olarak sessiz hipofiz adenomları arasındaki sıklığı %12'dir [74]. Prolaktinoma prevalansı, yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Daha çok 20-50 yaş arası kadınlarda görülmektedir. Erkek kadın oranı 1/10'dur [61]. Ancak 50 yaş üzerinde her iki cinsteki sıklığı benzerdir [5,75]. İki yaşından 80 yaşına kadar olgular bildirilmiştir [44]. Prolaktinomalar, pediatrik ve adölesan yaşlarda nadirdir fakat buna rağmen hipofiz adenomlarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadırlar [61]. Pediatrik/adölesan çağlarda prolaktinomalar kızlarda primer amenore, menstrüal düzensizlik ve galaktore, erkeklerde gecikmiş

**Tablo 1.** Hiperprolaktineminin etyolojisi

<b>Fizyolojik</b> Egzersiz Koitus Laktasyon Gebelik Uyku Stres Meme uyarısı	<b>Hipotalamik-Hipofiz Sapı Hasarı</b> Granülomlar İnfiltratif hastalıklar Radyasyon Rathke kleft kisti Psödötümör serebri Travma (sap kesisi, cerrahi) Tümörler (kraniofaringioma, germinom, glioma, suprasellar kitleler, metastazlar, glioma, hamartom)
<b>İlaçlar</b> Antihipertansifler (verapamil, rezerpin, labetolol) Anestezikler Antikonvülsanlar (fenitoin) Antihistaminikler (H2) Antidepresanlar → Trisiklik antidepresanlar → Monoamin oksidaz inhibitörleri → Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri Kolinergik agonistler Dopamin reseptör blokleri (Metoklopramid, Domperidon, Sülpirid) Dopamin sentez inhibitörleri (α-metildopa) Östrojenler Nöropeptidler (Tirotropin releasing hormon) Opiyatlar (Apomorfın, eroın) Kokain Antipsikotikler/Nöroleptikler → Fenotiazin → Butirofenon → Atipik Proteaz inhibitörleri	<b>Hipofizer Hastalıklar</b> Lenfositik hipofizitis, parasellar kitle Travma/ cerrahi Nonfonksiyone makroadenom Empty sella sendromu İnfiltratif hastalıklar (Dev hücreli granülom, sarkoidozis) <b>Sistemik Hastalıklar ve Diğer Nedenler</b> Primer hipotiroidi Kronik böbrek yetmezliği Kronik karaciğer hastalığı-siroz Polikistik over sendromu Epileptik nöbetler Nörojenik (göğüs duvarı ve spinal kord lezyonları) İdyopatik

puberte ve hipogonadizme neden olmaktadır. Bu yaşlarda erişkinlerin aksine makroadenomlar daha sıktır ve bası bulguları ile gelebilirler [76].

Prolaktinoma genellikle sporadik bir tümördür ancak %5'i ailevi veya genetik nedenli olabilir ve "Ailevi izole hipofiz adenomları" içinde görülebilir [77]. Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1) de en sık görülen hipofiz tümörüdür ancak bunlar sporadiklere göre daha agresiftir [78]. MEN 1 olan hastaların %22'sinde prolaktinoma gelişmektedir. MEN 1 olan hastalarda makroadenomlar daha sık görülmektedir ve PRL seviyelerinde normalleşme daha az görülmektedir [78,79].

### **Prolaktinoma tedavisi**

Prolaktinoma tedavisinde amaç; PRL düzeylerini normale getirmek, fertilizasyonu sağlamak, gonad fonksiyonlarını düzeltmek, tümör boyutunu küçültmek, varsa görme alanı kaybı ve kranial sinir felçlerini düzeltmek, hipofiz fonksiyon bozukluklarını mümkünse geri döndürmektir. Bunların dışında galaktorenin kesilmesi kemik mineral dansitesini korumak, metabolik sendrom ve hirsutizm gibi hiperandrojenemi komponentlerini düzeltmektir. Bu amaçlarla medikal tedavi, cerrahi, konvansiyonel ve

stereotaktik radyosurgery uygulanmaktadır. Menstruasyonların düzenli olduğu, gebelik istenmeyen ve osteoporozun da olmadığı asemptomatik hiperprolaktinemilerde tedavi verilmeyebilir. Sadece hiçbir belirtisi olmayan, 10 mm'den küçük çaplı mikroprolaktinomalar tedavi verilmeden izlem altına alınabilirler [8,9]. Yapılan çalışmalarda tedavisiz bırakılan mikroprolaktinomalarda belirgin tümör büyümesi gösterilmemiştir [80]. Bir çalışmada bilgisayarlı tomografi (BT) ile 8 yıl takip edilen 139 mikroprolaktinomalı kadının sadece %7'sinde tümörde büyüme saptanmıştır [81]. Tümörde büyüme olmaksızın anlamlı PRL yüksekliği olmayacağından tedavi verilmeyen mikroadenomların PRL düzeyleri ile yakın takibe alınması yeterlidir. Tersine makroprolaktinomalar biyolojik özellikleri nedeni ile büyüme eğilimi gösterirler ve belirgin PRL yüksekliği sonucu hastalar semptomatik olurlar [9].

### **1. Medikal Tedavi**

Dopamin agonistleriyle tedavi prolaktinomalarda birinci seçenek tedavidir [82]. Medikal tedavi tümör çapı, gonad fonksiyonları ve fertilité isteğine göre düzenlenir. Bu amaçla ergo türevi Bromokriptin (BRC) ve Kabergolin (CAB) kullanılır. Diğer dopamin agonistlerine kıyasla prolaktin

**Tablo 2.** Hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan DA' leri ve özellikleri [84]

Dopamin Agonisti	Dopamin reseptör sensitivitesi	Prolaktinomada kullanım dozu	Yan etki	Valvülopati riski	Yorumlar
<b>Bromokriptin</b>	D1 antagonist, D2 agonist	2,5-7,5 mg/gün	Bulantı, Burun tıkanıklığı, baş ağrısı,	Zayıf	Gebelik istendiğinde ilk tercih edilen
<b>Kabergolin</b>	D2 selektif Agonist	0,25-4 mg/hft	baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon.	Olası	Medikal tedavide ilk tercih edilen
<b>Quinagolid</b>	D2 selektif Agonist	75-300 mg/gün	Daha nadir olarak; vazospazm, uykusuzluk, ruhsal değişiklikler	Zayıf	Non-ergo bileşiği
<b>Lisurid</b>	D2 selektif Agonist	>2mg /gün		Zayıf	
<b>Pergolid</b>	D1 ve D2 selektif agonist	ABD de kullanımı yok		ABD'de bu nedenle piyasadan çekilmiş	

seviyesini normalize etmedeki yüksek başarısı ve tümörü küçültme sıklığındaki yükseklik nedeniyle kabergolin tavsiye edilmektedir [10]. Kabergolin (0,5 mg) ile tedaviye haftada 0,25- 0,5 mg/1-2 kez başlanır, PRL normale dönene kadar doz ayda bir arttırılır ve genellikle maksimum doz haftada 7 mg'dır [10].

Prolaktinomada primer tedavinin temelini dopamin agonistleri (DA) oluşturur Bromokriptin, kabergolin, quinagolid (QG), lisurid (LIS) ve pergolid (PER) başlıca DA ajanlardır. Bu ajanlar ve özellikleri **Tablo 2'** de özetlenmiştir.

Tedavide sıklıkla bromokriptin ve kabergolin gibi dopamin agonistleri kullanılmaktadır. Bütün dopamin agonistleri prolaktinomada etkilidir, fakat pergolid ve quinagolid daha nadir kullanılır. Herhangi bir dopamin agonistini tolere edemeyen veya dirençli hastaların ilaçları başka bir dopamin agonisti ile değiştirilmelidir [44]. Bromokriptin ve CAB en sık kullanılan ergo-türevi dopamin agonistleridir. Bromokriptin 1973 yılından beri kullanılan ilk dopamin agonistidir [80]. Genel klinik deneylerde kabergolin daha etkili sonuçlar ve daha az yan etki göstermiştir. Bromokriptine dirençli olan birçok hasta kabergoline cevap vermiştir [80]. Prolaktinomaların çoğunda çok düşük dozlar (2,5-5 mg/gün) ile yanıt alınır. Yarılanma ömrü 6-20 saat olup, etki süresi 24 saati bulmaktadır. İstenen PRL düzeylerine ulaşmak ve yan etkileri en aza indirmek için düşük dozlarda artış yapılmalıdır. Mikroprolaktinoma ve makroprolaktinomalarda BRC ile PRL düzeylerinin normale gelmesi, gonad fonksiyonlarının düzelmesi ve tümör boyutlarında küçülme sırasıyla vakaların %80,90 ve %70'inde görülür [84]. Makroprolaktinoması olan hastalarda başağrısı ve görme alanı defekti düzelmesi tedaviden günler sonra dramatik olarak düzelir, gonad ve seksüel fonksiyonlar ise PRL düzeyleri tamamen normale gelmeden iyileşir. Bromokriptin tedavisi ile kadın ve erkeklerde KMY artar, erkeklerde semen kalitesi de düzelir [85,86].

Kabergolin yüksek D2 reseptör afinitesi olan uzun etkili DA'dir. Bromokriptinden daha düşük dozlarda haftada 1-2 kez kullanılır. Prolaktinoma tedavisinde 0,5-4 mg/hafta dozunda kullanılırken, Parkinson hastalığında 25 mg/hafta gibi çok daha yüksek dozlarda kullanılmaktadır [84]. Mikro ve makroprolaktinomalarda PRL düzeylerinin normale gelmesi ve gonad fonksiyonlarının düzelmesi, tümör boyutlarının küçülmesi CAB tedavisinde sırasıyla %95, %80 oranlarında bildirilmiştir (Colao A, Di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. Expert Opin Investig Drugs 2002;11:787-800.). Hem makro ve mikroprolaktinomalarda hem de nontümöral hiperprolaktinemide CAB ile pozitif yanıt BRC den daha yüksektir [87]. CAB ile makroprolaktinomlarda tümör hacminde dramatik azalma görülür; vakaların %80'inde tümör boyutunda %20'den fazla küçülme sağlanırken, yaklaşık üçte birinde de tümörün tamamen kaybolduğu bildirilmiştir [88]. Öncesinde BRC'e duyarlı olanlarda bile CAB'nin daha etkili olduğu görülmüştür [89]. CAB çocukluk veya adolesan çağı prolaktinomaların tedavisinde de güvenlidir [80].

Lisurid ergo-türevi D2 reseptör agonistidir. Günde 3 defa verilerek 2 mg/gün dozunun üzerine çıkılabilir. En önemli yan etki olan bulantı nedeniyle kullanımı oldukça kısıtlıdır. Liuzzi ve ark. [90] çalışmasında tümör küçülmesinin BRC ile benzer olduğu gösterilmiştir.

Quinagolid iyi tolere edilen non-ergo türevi D2 reseptör agonistidir. 25-50 µg günlük başlangıç dozlarından sonra 75 µg/gün dozuna arttırılır. Maksimum 300 µg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Birkaç çalışmada günde tek doz QG ile PRL düzeyleri düşmüş, tümör boyutu küçülmüş, gonad disfonksiyonu düzelmiş ve fertilitate sağlanabilmiştir [82,84]. Etkinliği CAB ile benzerlik gösterse de günlük kullanımı ve tedavi kesildiğinde başarı oranlarının düşük olması başlıca dezavantajlarıdır [9].

Pergolid uzun etkili, D1 ve D2 özelliği, BRC'den 100 kat daha güçlü, günde tek doz kullanılan ajandır. Valvülopati ile ilişkilendirilen ilk dopamin agonistidir ve bu nedenle kullanımdan çekilmiştir [91]. Tergurid lisurid analogu diğer bir dopamin agonisti ve metergolin ise serotonin antagonistidir [80,92].

Dopamin agonist tedavi yan etkilerini kardiyovasküler gastrointestinal ve nörolojik etkiler olmak üzere 3 gruba ayırabiliriz. Bu yan etkileri minimize etmek için DA akşamları düşük dozda gıda ile birlikte verilmeli ve doz artırımları düşük miktarda yapılmalıdır. En sık gastrointestinal yan etkiler bulantı (%30) ve kusmadır (%20). BRC başlanan hastaların yaklaşık %25'inde postural hipotansiyon, baş dönmesi hatta senkop görülebilir. Yüksek dozda BRC (30-75 mg/gün) verilenlerin %30'unda parmaklarda ağrısız vazospazm olabilir. En sık görülen nörolojik yan etkiler ise baş ağrısı ve baş dönmesidir. BRC kullanımı ile psikoz belirti ve bulguları ortaya çıkabilir veya varolan psikoz ağırlaşabilir. Ancak normoprolaktinemiye sağlayan dozlarda psikiyatrik yan etkiler pek görülmez ise de postpartum manik dönem tetiklenebilir [80]. Turner ve ark. [93] BRC veya LIS ile tedavi edilen 600 hastanın sekizinde yeni başlayan psikotik reaksiyon gözlemlenmişlerdir. Nadiren rinore, pulmoner infiltrasyon, fibrozis, plevral efüzyon, plevral kalınlaşma ve retroperitoneal fibrozis tanımlanmıştır [80]. Günümüzde iki büyük çalışmada Parkinson hastalığında PER ve CAB kullanımı ile ilişkili artmış kalp kapak rejürjitasyon riski gösterilmiştir [94,95].

Parkinsonlu hastalarda yüksek doz ve uzun süreli kabergolin kullanımıyla kalp kapak regürjitasyonu sıklığında artış gösterilmiştir [11]. Bu nedenle pek çok araştırmacı prolaktinomali hastalarda dopamin agonist tedavinin kalp kapak hastalıkları ve kalp yetmezliği ile ilişkisini araştırmıştır. Colao ve arkadaşlarının [12] 2008 yılında yaptığı ortalama tedavi süresinin 74 ay ve ortalama kümülatif kabergolin dozunun 414 mg olduğu bir çalışmada kontrol grubuna göre orta dereceli triküspid regürjitasyon riski artmış fakat klinik kalp kapak hastalığı ile uzun süreli kabergolin kullanımı arasında ilişki görülmemiştir. Delgado ve ark. [13] 2012 yılında yayınlanan çalışmasında kabergolin ile tedavi edilen prolaktinomali 45 hastada kalp kapak yapısı ve fonksiyonlarındaki değişim 2 yıllık süreyle izlenmiş, sonuç olarak uzun süreli kabergolin tedavisi alan hastalarda valvüler kalsifikasyon gelişiminde artış tespit edilmiş fakat bunun valvüler disfonksiyon prevelansında bir artışa neden olmadığı raporlanmıştır. Boguszewski ve ark. [14] ortalama kabergolin kullanım süresinin 37 ay, ortalama kabergolin kümülatif dozunun 238 mg olduğu bir çalışmada kabergolin tedavisi alan hastalarda valvüler anormalliklerin hiçbirinin

semptomatik olmadığı, kabergolin tedavisi alanlarda triküspit ve mitral kapak yetersizliğinin daha fazla olduğu fakat bu artışın klinik olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Dopamin agonistleri ile ilişkili valvülopati patogeneziinde, serotonin klirensini düzenleyen serotonin taşıyıcısında reseptör veya postreseptör düzeydeki değişiklikler sorumlu olabilir [96]. Özellikle PER ve CAB kalp kapakları üzerindeki 5-hidroksitriptamin 2B (5 HT2B) reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır ve reseptör aktivasyonu ile mitogenez ve fibroblast proliferasyonunu başlatır. BRC ve QG'in 5-HT2B reseptör afinitesi daha düşüktür [97]. Valassi ve ark. [97] 2010 yılında yayınladığı 9 büyük çalışmanın derlemesinde, çalışmaların çoğunda CAB ile ilişkili artmış valvüler regürjitasyon riski bulunmazken birkaçında özellikle triküspid kapakta olmak üzere hafif veya orta dereceli bir risk artışı saptanmıştır.

## 2. Dopamin Agonist Tedavinin Kesilmesi

Prolaktinomada medikal tedavi kesildikten sonra nüksler sıklıkla [9]. En az 2 yıl süre ile dopamin agonist tedavisi almış olup serum prolaktin düzeyi normal olan, MR'da tümör volümünde %50'den fazla azalma sağlanan, kavernoöz sinüs invazyonu göstermeyen, tümörü optik kiazmadan 5 mm'den daha uzak olan hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Tedavi aniden değil, doz azaltılarak kesilmelidir [10]. Tedavi kesildikten sonra nüks riski %26-69'dur. Nüksler en sık tedavi kesildikten sonraki bir yıl içinde olur. Nüksü belirleyen en önemli iki parametre; tedavi öncesindeki prolaktin değeri ve tümör boyutudur. Her 1 ml tümör dokusu, nüks oranında %18'lik artışla ilişkili bulunmuştur [106]. İlaç kesildiğinde ilk bir yıl üç ayda bir, daha sonra yılda bir prolaktin ölçülmelidir. Takipte prolaktin düzeyinde artış saptanırsa hipofiz MR planlanmalıdır [10].

"Endocrine Society" 2011 kılavuzunda en az 2 yıl tedavi almış, PRL düzeyi normale gelmiş ve tümör kalıntısı olmayan hastaların takip önerileri [10] aşağıdadır.

1. PRL ölçümünün ilk yıl 3 ayda bir, ardından yıllık ölçülmesi,
2. Hipofiz MR görüntülemenin hiperprolaktinemi geliştiğinde tekrarlanması,
3. Menopozu giren mikroadenomlarda DA tedavi kesilmesi,
4. İzlemede tümör boyutu artışı olduğunda düzenli takiplere devam edilmesidir.

### **Prolaktinoma tedavisinde cerrahi**

Günümüze prolaktinoma tedavisinde ilk basamak DA'lerdir [61]. Ancak;

1. DA tedavisine iyi yanıt vermeyen kistik prolaktinomalar,

2. Yüksek doz CAB'e rağmen yeterli PRL düşüşü veya tümörde küçülme olmayan hatta tümörü büyüyenlerde veya DA direnci olanlar,
3. DA tedavi ile fertilitate sağlanamadığında ve de özellikle makroadenomda gebelik istendiğinde "*debulking*" amaçlı,
4. İntratümöral hemoraji sonrası oluşan kitle etki veya nörolojik bulguların ortaya çıktığı tümör apopleksisi,
5. DA intoleransı,
6. Görme alan defekti ya hızla geliştiğinde veya DA tedavi altında ortaya çıkması,

gibi durumlarda transsfenoidal cerrahi önerilmektedir [9,107].

Kraniyotomi günümüzde transsfenoidal yaklaşımla ulaşılamayan tümörlerde ve oldukça nadir vakalarda endikedir. Dev-invaziv makroadenomlarda cerrahiden bağımsız olarak küratif tedavi oldukça zordur. Bu yüzden bu tip tümörlerde tümör "*debulking*" ile kitle küçültücü etkiden faydalanılmalıdır [80].

Son yıllarda Colao ve ark. [9] bir çalışmasında cerrahi remisyon oranı 1211 mikroprolaktinomada %73, 1480 makroprolaktinomada ise %38 olarak bildirilmiştir. Makroadenomlarda cerrahi sonrası başarıyı etkileyen en önemli faktörler tümör boyutu ve bazal PRL düzeyleridir. PRL > 200 ng/ml olanlarda cerrahi sonrası kür şansı oldukça düşüktür.

Hipopitüitarizm, diabetes insipidus, görme kaybı, rinore, lokal enfeksiyon, menenjit ve septisemi ise cerrahın tecrübesine bağlı oluşabilecek yan etkilerdir [108,109].

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Schlechte JA. Update in Pituitary 2010. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96: 1-8.
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Ban-bury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72(3): 377-82.
3. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(12): 4769-75.

4. Randall RV, Laws ER, Abboud CF, ve ark. Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin producing pituitary adenomas. Mayo Clin Proc 1983; 58:108-21.
5. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. Clin Endocrinol 1994; 41: 359-64.
6. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, ve ark. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(2): 273-88.
7. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. N Engl J Med. 2003; 349(21): 2035-41.
8. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68(2): 412-8.
9. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009; 23: 575-96.
10. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 273-88.
11. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, ve ark. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine-agonist. Mov Disord 2004; 19: 656-62.
12. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, Guerra E, Pivonello R, Lerro G, Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3777-84.
13. Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW, Ewe SH, Marsan NA. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up Clinical Endocrinology, 2012; 77: 99-105.
14. Boguszewski CL, dos Santos CMC, Sakamoto KS, Marini LC. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas Pituitary, 2012; 15: 44-49.
15. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. Curr Probl Cardiol. 2004; 29: 707-769.

16. Hwang P, Guyda H & Friesen H. A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 1902–6.
17. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *EndocrRev* 1995; 16(3): 354–69.
18. Keeler C, Dannies PS & Hodsdon ME. The tertiary structure and backbone dynamics of human prolactin. *J Mol Biol* 2003; 328: 1105–21.
19. Cooke NE, Coit D, Shine J, ve ark. Human prolactin cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J Biol Chem* 1981; 256: 4007–16.
20. Adamson AD, Fiedrichsen S, Semprini S, ve ark. Human prolactin gene promoter regulation by estrogen: convergence with tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling. *Endocrinology* 2007; 149: 687–94.
21. Bazan JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6934–8.
22. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, ve ark. PRL: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80(4): 1523–631.
23. Kleinberg DL. Endocrinology of mammary development, lactation and galactorrhoea. In DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 2464-75.
24. Tyson JE, Hwang P, Guyda H. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 14-20.
25. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54: 1246-50.
26. Melmed S, Kleinberg D. Anterior Pituitary. In: Kronenberg HM, Larsen PR, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008: 180-92.
27. Molinari C, Grossini E, Mary DA, ve ark. Prolactin induces regional vasoconstriction through beta-2-adrenergic and nitric oxide mechanisms. *Endocrinology* 2007; 148: 4080–90.
28. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Cardenas-Mondragon GM, ve ark. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2492–9.
29. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens* 2010; 28: 1400–5.
30. McClure CK, Catov JM, Ness RB, Schwarz EB. Lactation and maternal subclinical cardiovascular disease among premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 46.e1–8.
31. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 207–15.
32. Pathipati P, Gorba T, Scheepens A, ve ark. Growth hormone and prolactin regulate human neural stem cell regenerative activity. *Neuroscience* 2011; 190: 409–27.
33. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012; 11: 465-70-.
34. Chikanza IC. Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo observations. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 119–30.
35. Park S, Kim da S, Daily JW, Kim SH. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair b-cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 564–74.
36. Glasow A, Breidert M, Haidan A. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 3103–11.
37. Horseman ND. Prolactin. In DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*, 4th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 209-20.
38. Cooke NE. Prolactin: normal synthesis, regulation and actions. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GFJ. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1989; 384-407.
39. Reichlin S. TRH: Historical aspects. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 553: 1-6.

40. Di Renzo G, Amoroso S, Tagliatela M. 1989. Pharmacological characterization of serotonin receptors involved in the control of prolactin secretion. *Eur J Pharmacol.* 1989; 162: 371-73.
41. Muller EE, Locatelli V, Cella S, Peñalva A, Novelli A, Cocchi D. Prolactin lowering and releasing drugs. Mechanisms of action and therapeutic applications. *Drugs.* 1983; 25: 399-432.
42. Benker G, Jaspers C, Hausler G, Reinwein D. Control of prolactin secretion. *Klin Wochenschr.* 1990; 68: 1157-67.
43. Veldhuis JD, Johnson ML. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 116-23.
44. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(2): 265-73.
45. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003; 92: 171-77.
46. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, Bronstein MD. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1048-55.
47. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinemia: validation and application polyethylene glycol test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 119-26.
48. Kudryavtsev AN, Krasitskaya VV, Petunin AI, Burakov AY, Frank LA. Simultaneous bioluminescent immunoassay of serum total and Ig G-bound prolactins. *Anal Chem.* 2012; 84: 3119-24.
49. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med.* 2002; 20(4): 365-74.
50. Vance ML, Thorner MO. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 731-53.
51. Bahamondes L, Faundes A, Tambascia M, Trevisan M, Dachs JN, Pinotti JA. Menstrual pattern and ovarian function in women with hyperprolactinemia. *Int J Gynaecol Obstet* 1985; 23: 31-6.
52. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22(2): 341-53.
53. Sartorio A, Pizzocaro A, Liberati D, De Nicolao G, Veldhuis JD, Faglia G. Abnormal LH pulsatility in women with hyperprolactinemic amenorrhea normalizes after bromocriptine treatment: deconvolution-based assessment. *Clin Endocrinol.* 2000; 52: 703-12.
54. Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: response to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 941-8.
55. Salenave S, Trabado S, Maione L, Brailly-Tabard S, Young J. Male acquired hypogonadotropic hypogonadism: Diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol* 2012; 73(2): 141-6.
56. Saito T, Saxena BB. Specific receptors for prolactin in the ovary. *Acta Endocrinol.* 1975; 80: 126-37.
57. Dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, Gadelha MR. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity* 2011; 19(4): 800-5.
58. Ling C, Svensson L, Ode'n B, Weijdegård B, Edén B, Edén S, Billig H. Identification of functional prolactin (PRL) gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. 2003; 88(4): 1804-8.
59. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr J* 2006; 53: 555-62.
60. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab,* 1988; 67: 124-30.
61. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 67-99.
62. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(5): 929-51.

63. Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 686-90.
64. Lu ML, Shen WW, Chen CH. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1978-81.
65. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clinic Proceedings*, 2005; 80: 1050-7.
66. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 846-52.
67. Keye WR, Yuen BH, Knopf RF, Jaffe RB. A menorrhagia, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. Successful treatment with thyroid replacement. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 697-702.
68. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified nonfunctioning macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 524-9.
69. Bonert VS, Melmed S. Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006; 2: 408-12.
70. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol*. 2009; 71(5): 702-8.
71. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8(1): 3-6.
72. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002; 97: 299-306.
73. Corsello SM, Ubertaini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA, Colosimo C. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 662-70.
74. Buurman H, S aeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 753-8.
75. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Biondi B, Lombardi G. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 325-31.
76. Colao A, Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. *Endocr Dev*. 2010; 17: 146-59.
77. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 371-82.
78. Burgess JR, Shepard JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Prolactinomas in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and inheritance pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1841-5.
79. Verges B, Bourelle F, Goudet P, ve ark. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 457-65.
80. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
81. Weiss MH, Teal J, Gott P, Wycoff R, Yadley R, Apuzzo ML, Giannotta SL, Kletsky O, March C. Natural history of microprolactinomas: six-year follow-up. *Neurosurgery* 1983; 12: 180-3.
82. Colao A, Annunziato L & Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med* 1998; 30: 452-9.
83. Ogilvie CM, Milsom SR. Dopamine agonists in the treatment of prolactinoma-are they still first choice? *Intern Med J*. 2010; 40(2): 156-61.
84. Colao A, Di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 787-800.
85. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhoea. *N Eng J Med* 1986; 315: 542-6.



86. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, Paesano L, Merola B, Lombardi G. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 286-93.
87. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5256-25.
88. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Savastano S, Grasso LF, Lombardi G. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009; 10(2): 111-23.
89. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, Volpe R, Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:22.
90. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde GG, Cozzi R, Chiodini P, Luccarelli G. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas: *N Engl J Med* 1985: 313: 656-9.
91. Lamberts SW, Quik RF. A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*.1991; 72: 635-41.
92. Dallabonzana D, Liuzzi A, Oppizzi G, Cozzi R, Verde G, Chiodini P, Rainer E, Dorow R, Horowski R. Chronic treatment of pathological hyperprolactinemia and acromegaly with the new ergot derivative terguride. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63: 1002-7.
93. Turner TH, Cookson JC, Wass JA, Drury PL, Price PA, Besser GM. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. *Br Med J* 1984; 289: 1101-3.
94. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 39-46.
95. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29-38.
96. Bhattacharyya S, Schapira AH, Mikhailidis DP, Davar J. Drug-induced fibrotic valvular disease. *Lancet* 2009; 374: 577-85.
97. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Clinical Review: Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95(3): 1025-33.
98. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Salvetti A, Martino E. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract* 2008;62:18.
99. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: R11-14.
100. Devin JK, Lakhani VT, Byrd III BF, Blevins LS Jr. Prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. *Endocr Pract*, 2008; 14: 672-7.
101. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3348-56.
102. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betea D, Pierard L, Beckers A.. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 1-5.
103. Nachtigall LB, Valassi E, Lo J, McCarty D, Passeri J, Biller BM, Miller KK, Utz A. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72(1): 53-8.
104. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 104-8.
105. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, Kahtani N, Beauregard H, Aris-Jilwan N, Houde G, Serri O. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2009; 12: 153-7.
106. Molitch ME. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4643-4645.

107. Oh MC, Aghi MK. Dopamine agonist-resistant prolactinomas. 2011; 114(5): 1369-79.
108. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3180-86.
109. Sinha S, Sharma BS, Mahapatra AK. Microsurgical management of prolactinomas clinical and hormonal outcome in a series of 172 cases. *Neurol India*. 2011; 59(4); 532-6.
110. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
111. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; 332: 78-81.
112. Kruger S, Hoffmann R, Graf J, ve ark. Brain natriuretic Peptide. Diagnostic and prognostic value in chronic heart failure. *Med Klin (Munich)* 2003; 98: 562-567.
113. Chen HH, Burnett JC Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 22-28.
114. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136.
115. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992; 130: 229-239.
116. Raine AE, Erne P, Burgisser E, ve ark. Atrial natriuretic peptide ve atrial pressures in patients with kongestive heart failure. *N Engl J Med*. 1986; 315: 533-537.
117. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
118. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 828-831.
119. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*. 1992; 86: 1081-1088.
120. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, ve ark. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in homans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-1412.
121. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, ve ark. Clearance receptors and endopeptidase 24.11: Equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996; 271: 373-380.
122. Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: Structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 87-146.
123. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1999; 59: 132-142.
124. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessie D. The circulating levels of cardiac natriuretic peptide hormones in healthy adults; effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-377.
125. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, ve ark. Impact of age and sex on natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-258.
126. Taemura G, Fujifars H, Horike K. Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with the hemodynamics and histology in dilated human hearts. *Circulation* 1989; 80: 1137-1147.
127. Yandle T. Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi* 1994; 135: 561-576.
128. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M ve ark. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-994.
129. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM ve ark. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.

130. Yasue H, Yashimura M, Sumida H. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
131. Yoshimura M, Yasue H, Okumara K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, ve ark. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
132. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745.
133. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanaawaroon S, Chivatanaporn B, ve ark. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai*, 2003; 86 (Suppl1): 46-51.
134. Maisel A, Hollander JE, Guss D, ve ark. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter Study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1328-1333.
135. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, ve ark. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.
136. Eric J Topol. *Textbook of cardiovascular medicine*. 2002: 1091-165.
137. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography* 2005: 11-45.
138. DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA eds. *Hurst's The Heart: Echocardiogram*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2004; 351-65.
139. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:49-55.
140. Yen SSC. A contemporary overview. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 1117-1126.
141. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria B. History of echocardiography and its future applications in medicine. *Crit Care Med* 2007; 35: 309-13.
142. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.
143. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-4.
144. Terzioğlu M. Kalp Siklusu. In: Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T. *Fizyoloji Ders Kitabı*, 2. Baskı. 1993; 10: 253-60.
145. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, ve ark. Segmental isovolumic relaxation time of the left ventricular myocardium by pulsed Doppler tissue imaging: a new index of regional diastolic function and normal pattern description. *Eur Heart J*, 1996.
146. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, ve ark. Doppler Tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-1533.
147. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52.
148. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al: Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 99: 2927, 1999.
149. Pravin M. Shah: Hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 286-287.
150. Farias CA, Rogriguez L, Garci MJ, ve ark. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 609-617.
151. Matsumura Y, Elliott P M, Virdee M S, et al. Left ventricular diastolic function assessed using doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity: *Heart* 2002; <https://doi.org/87;247-251>.

152. Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A ve ark. Comparison of tissue Doppler with conventional transmitral Doppler: Noninvasive in left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1153-1160.
153. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
154. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, American Society of Echocardiography 2003 Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003 Jul; 16(7):777-802.
155. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ 2004 Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:71-75.
156. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, ve ark. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
157. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, ve ark. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38: 436-42.
158. Wanaga Y, Nishi I, Furuichi S, ve ark. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 742-8.
159. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, ve ark. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107: 1884-90.
160. Weber M, Arnold R, Rau M, ve ark. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1023-30.
161. Bergler-Klein J, Klar U, Heger M, ve ark. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109: 2302-8.
162. Weber M, Hausen M, Arnold R, ve ark. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol* 2008; 127: 321-7.
163. Yoon CH, Zo JH, Kim YJ, ve ark. B-type natriuretic peptide in isolated severe tricuspid regurgitation: determinants and impact on outcome. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010; 18: 139-45.
164. Cheung D, Heaney A. Dopamine agonist and valvular heart disease. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity* 2009; 16: 316-20.
165. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 1999; 83: 897-902.
166. Choong CY, Abascal VM, Weyman J, Levine RA, Gentile F, 1989 Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*, 117: 636-642.
167. Verhelst J, ABS R, Maiter D ve ark. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 2518-2522.
168. Tuzcu A, Yalaki S, Arikan S, ve ark. Evaluation of insulin sensitivity in hyperprolactinemic subjects. *Pituitary*, 2009, 12: 330-334.



■ Review

## Management of hepatitis C patients with kidney failure

### *Renal yetmezlikli hepatit C hastalarının yönetimi*

Emine Parlak<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup> Atatürk University Medical Faculty Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzurum, Turkey

\* Corresponding author: Emine Parlak E-mail: [eparlak1@yahoo.com](mailto:eparlak1@yahoo.com) ORCID: 0000-0001-8912-6360

Received: 6 November 2018 Accepted: 18 May 2019

#### ABSTRACT

Chronic hepatitis C (CHC) infection is a significant health problem that affects 185 million people worldwide. Complications such as fibrosis, cirrhosis, liver failure and liver cancer may also develop. The hepatitis C virus (HCV) may also progress with non-hepatic involvement. At least one extrahepatic manifestation (EHM) is observed in two out of three of these patients. EHMs may not always be seen together with liver disease findings, and may even appear before clinical chronic viral hepatitis findings. HCV can be diagnosed earlier by means of careful systematic examination. EHMs such as kidney diseases, autoimmune diseases, hematological diseases, diabetes and cardiomyopathy may be encountered in chronic HCV. EHMs can cause morbidity and mortality. Contemporary effective, oral, direct-acting antiviral (DAA) drugs are the first-choice medications. Sustained virological response (SVR) and a high success rate can be achieved in HCV patients with access to these drugs. This report discusses the current status of HCV infection, EHMs, and the available therapeutic options in the treatment of renal failure.

**Keywords:** chronic hepatitis C, extrahepatic manifestation, direct-acting antiviral

**ÖZ**

Kronik Hepatit C (KHC) infeksiyonu önemli bir sağlık problemidir. Dünyada 185 milyon insanı etkilemiştir. Hastalarda fibroz, siroz, karaciğer yetmezliği, karaciğer kanseri gibi komplikasyonlar gelişebilir. Özellikle hepatit C virüsü (HCV) karaciğer dışı tutulumlarla da seyredebilir. Bu hastaların üçte ikisinde en az bir ekstrahepatik bulgu (EHB) izlenmektedir. EHB her zaman karaciğer hastalığı bulguları ile birlikte görülmez. Hatta kronik viral hepatit klinik bulgularından önce EHB çıkabilmektedir. Dikkatli yapılan sistematik muayene ile HCV tanısı daha erken konulabilir. Kronik HCV'de böbrek hastalıkları, otoimmün hastalıklar, hematolojik hastalıklar, diyabet, kardiomyopati gibi EHB ile karşılaşabiliriz. EHB morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Güncel etkili, oral, güvenilir direkt etkili antiviral (DEA) ilaçlar birincil tercih edilen ilaçlardır. Bu ilaçlara ulaşabilen HCV hastalarında sürekli virolojik yanıt (SVR) ulaşabilmektedir. Yüksek başarı oranı sağlanmaktadır. Bu raporda HCV infeksiyonunun güncel durumu, ekstrahepatik bulgular, renal yetmezlikte güncel yeni tedavi tercihlerine değinilecektir.

**Anahtar kelimeler:** kronik hepatit C, ekstrahepatik bulgular, direkt etkili antiviral

**INTRODUCTION**

HCV is an RNA lipid membrane-bearing virus from the genus Hepacavirus, from the family Flaviviridae, with six major genotypes and more than 100 subtypes. Ninety percent of chronic hepatitis C (CHC) patients in Turkey are infected with genotype 1. The most commonly encountered genotype in Turkey is 1b. Hepatitis C is transmitted by the parenteral route (by health workers, blood and blood product transfusion recipients, hemodialysis patients and iv drug dependents), sexually, perinatally, and by the intra-familial route [1]. The prevalence of hepatitis C is less than 2% in developed countries. However, in Latin America, Western Europe, the former USSR, Western Africa, the Middle East and Southern Asia the prevalence is above 2%. The highest prevalence is in Egypt, at approximately 10% [2]. The prevalence in Turkey varies from region to region, but a general figure of approximately 1% has been determined at anti-HCV screening. Turkish provinces with prevalences of 1% or more include Afyon, Düzce, Erzurum, Manisa, and Samsun [3].

The prevalence of hepatitis C increases with age. Reported anti-HCV positivity levels are 4.2% in the 50-59 age group, 3.4% in the 60-69 age group, and are highest, at 7.1%, in the 70-79 age group [4]. Recent analysis has revealed chronic kidney disease (CKD) in 8.52% of HCV patients aged 20-64 and in 26% of those aged 65 or over [5]. Anti-HCV positivity is particularly high in CKD, hemodialysis, peritoneal dialysis and kidney transplantation patients. HCV infection is the most commonly determined cause of CKD in hemodialysis patients [6,7].

The prevalence of anti-HCV positivity in hemodialysis patients cited by the Turkish Association for the Fight against Viral Hepatitis is 41.5% [8] while the Turkish Society of Nephrology reports a figure of 21.3% [9]. Köksal [10]

reported an anti-HCV positivity rate of 31.4-51% in dialysis patients. However, anti-HCV (+) rates in kidney disease patients in Turkey have decreased significantly in recent years, with the Turkish Society of Nephrology reporting a figure of 6.64% at the end of 2014 [11]. In the last 20 years, positivity has decreased from approximately 50% to 6% in hemodialysis patients and from approximately 25% to 3% in peritoneal dialysis patients. Anti-HCV positivity of 3-10% has been observed in hemodialysis centers in Europe and the USA [12,13]. Kheirabad et al. reported anti-HCV positivity in 149 patients entering hemodialysis [14].

**The Causes of HCV Infection Epidemics in Hemodialysis Units**

Failure to disinfect equipment, combined use of drugs involving multiple doses such as heparin, failure to routinely clean and disinfect dialysis machines, failure to immediately remove spilled blood, cross-contamination of health personnel working in hemodialysis units, nosocomial transmission, the presence of anti-HCV positive patients in the hemodialysis unit, sex (male>female), history of renal transplantation, intravenous drug use, transfusions of blood and blood products, and frequent medical test requirements (endoscopic tests, surgical procedures, etc.) have all been reported among the causes of HCV infection [15].

Risk factors for HCV infection in hemodialysis patients include blood transfusion, the amount of blood transfused, and duration of dialysis. The prevalence of HCV infections increases in line with duration of dialysis. Length of dialysis is an independent risk factor for high HCV infection [15,16,17].

The anti-HCV test can give unreliable results in the event of autoimmune disease or spontaneous resolution of viral

**Table 1.** Extrahepatic Manifestations of HCV infection [24]

Definitely related, as proved by pathogenetic studies and comorbidity incidence	Relation identified with relatively higher comorbidity rates compared to controls	Probably associated	Anecdotal observational association finding	
Mixed cryoglobulinemia	B-cell NHL	Autoimmune thyroiditis	Psoriasis	Fibromyalgia
	Monoclonal gammopathies	Thyroid cancer	Peripheral/central neuropathies	Chronic urticaria
	Porphyria cutanea tarda	Sicca syndrome	Chronic polyarthritis	Chronic pruritus
	Lichen planus	Alveolitis-lung fibrosis	Rheumatoid arthritis	Kaposi's pseudo-sarcoma
		Diabetes mellitus	Polyarthritis nodosa	Vitiligo
		Non-cryoglobulinemic nephropathies	Behcet's syndrome	Cardiomyopathies
		Aortic atherosclerosis	Poly/dermatomyositis	Mooren's corneal ulcer
			Erectile dysfunctions	Necrolytic acral erythema

infection. It can also give unreliable results in patients with chronic immune suppression, transplant recipients, dialysis patients with chronic kidney failure, and HIV-positive patients [18,19]. Biochemical evidence of active liver disease may not be observed in hemodialysis patients, and anti-HCV may be negative [15,17]. The HCVcAg test is important in the identification and monitoring of viral replication. This can be determined 4-50 days before anti-HCV. It can be used before transplantation and transfusion and for screening high-risk groups (hemodialysis, IVDU and HIV). Apart from examples of a low viral load, it has also been reported to be useful in diagnosis and screening in hemodialysis patients. The test has high sensitivity and specificity in this patient group. It is also recommended as a quantitative marker in the monitoring of antiviral therapy and for the determination of viral replication in patients infected with HIV and not receiving treatment [19].

Extrahepatic manifestations (EHMs) associated with chronic HCV infection are frequently encountered in clinical practice. At least one EHM is observed during the course of the disease in 74% of patients diagnosed with chronic HCV, although the reason for this is unclear [20]. These findings have been attributed to increased oxidative stress and cytokine release in some studies. EHMs are also more common in the elderly, female patients, subjects with increased hepatic fibrosis and patients with a greater infection age [21].

The principal manifestations are essential mixed cryoglobulinemia, B cell non-Hodgkin's lymphoma, seronegative arthritis, keratoconjunctivitis sicca, sialadenitis, lichen planus, neuropathies, neurocognitive disorders and porphyria cutanea tarda, all conditions with a significant deleterious impact on quality of life [22].

Essential mixed cryoglobulinemia is also known as type 2 cryoglobulinemia and is the most common EHM encountered in HCV. It is a lymphoproliferative disease

occurring with immune complex in small- and medium-diameter vessel walls. Arthritis attacks, diffuse arthralgia, purpuric eruptions and glomerular kidney disease are frequently seen. The disease also has a well-known association with chronic HCV infection [23].

Several autoimmune diseases may develop in association with the course and treatment of HCV infection. Reported conditions include rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, polyarteritis nodosa, and antiphospholipid syndrome (**Table 1**) [24].

Hepatitis C infection frequently causes renal involvement associated with mixed cryoglobulinemia, membranoproliferative glomerulonephritis (GN), membranous GN and polyarteritis nodosa. Other less common associations include crescentic GN, focal segmental glomerulosclerosis, proliferative GN, fibrillary GN, and immunotactoid GN [7]. HCV infection is also associated with renal function losses. Increased albuminuria, a decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR), kidney failure progression, and even kidney disease-related mortality have been reported in infected patients [25,26]. HCV infection exacerbates kidney disease-related morbidity and mortality [7,27,28]. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline recommends that patients with CKD be screened for hepatitis C [29].

Interferon was previously recommended in CKD patients. However, the response to interferon therapy was much lower in genotype 1 compared to genotypes 2 and 3. Ribavirin is reported to be contraindicated due to the risk of life-threatening hemolysis [29,30].

Numerous novel diagnostic agents (DAAs) have been licensed since 2014. Interferon-free regimens subsequently entered into routine clinical use (27). CKD consists of five phases, as shown in **Table 2** [31]. The selection of DAAs in patients with CKD is determined based on the HCV

**Table 2.** Stages of Chronic Kidney Disease [31]

Stage of CKD	Description	GFR mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Prevalence %
1	Kidney damage with normal or increased GFR	>90	2.8
2	Kidney damage with mild decrease in GFR	60-89	2.8
3	Moderate decrease in GFR	30-59	3.7
4	Severe decrease in GFR	15-29	0.1
5	Kidney failure	<15	0.2

genotype, viral load, eGFR, other drugs used concomitantly, comorbidities, and transplant status [28].

Eight end-stage renal disease (ESRD) patients infected with HCV were started on full-dose sofosbuvir/simeprevir or sofosbuvir/ledipasvir in one recent study. Six of these patients were genotype 1. No cardiac or hepatobiliary toxicity was observed in any cases, and no patients discontinued treatment due to side-effects. However, one patient died during follow-up. Sustained virological response at week 12 (SVR12) thus developed in seven patients [32].

Fifty HCV-positive patients (36 male/14 female) with severe renal failure were started on sofosbuvir-based treatments in another study. Thirty-five of these were hemodialysis patients, and 21 were genotype 1b. Patients were started on sofosbuvir /ribavirin (n = 7), sofosbuvir/RBV/pegylated interferon (n = 2), sofosbuvir /daclatasvir ± RBV (n = 30), or sofosbuvir /simeprevir ± RBV (n = 11) as antiviral therapies. Hemodialysis patients used reduced-dose sofosbuvir (400 mg three times a week, or 400 mg every other day). SVR12 was determined in 86% of patients [33].

A poster exhibited at the European Association for the Study of the Liver in 2015 reported that seven patients with genotype 1a, and nine with chronic kidney failure (CKF) or ESRD were treated with full-dose sofosbuvir. Seven patients with ESRD were in the hemodialysis program. One patient was excluded due to stroke. SVR was determined at a rate of 89% on the 12<sup>th</sup> week of the study. The authors finally concluded that a full-dose sofosbuvir regimen was safe for dialysis patients despite the contradictory data elicited [34]. Sofosbuvir has a high genetic barrier and is of very great importance for the treatment of HCV. However, it is contraindicated in severe kidney failure in some countries. Further, wide-ranging studies are still needed on this subject [35]. Nonetheless, sofosbuvir-based regimens can be used when emergency treatment is required due to liver disease and drug-drug interaction [40]. Sofosbuvir is the only DAA drug expelled from the kidney [27,28]. Since the others are essentially metabolized from the liver, there is no need for dose adjustment in CKD patients [36].

In one study from Spain involving 33 patients and reporting true life data, seven patients had stage 4 renal failure and 26 had stage 5 renal failure. Seventy percent of patients were genotype 1b, and 25% were treatment-experienced. Patients were started on ombitasvir/paritaprevir/r/ and dasabuvir ± ribavirin 200 mg/day (OBV/PTV/r ± DSV ± RBV). One hundred percent SVR12 results were achieved [37].

A poster presented at the EASL in 2016 reported the enrolment of 1712 patients. Sixty percent of these were genotype 1b. Fifty-five of the 116 CKD patients were stage 3b, 21 were stage 4, 40 were stage 5, and 34 were hemodialysis patients. Patients were started on sofosbuvir/ribavirin (n=4), sofosbuvir/ledipasvir (n=20), ombitasvir/paritaprevir/r (2D)/ ombitasvir ritonavir with paritaprevir and dasabuvir) 3D (n=12), sofosbuvir/daclatasvir (n=14), simeprevir/daclatasvir (n=48), or sofosbuvir+simeprevir (n=18) as antiviral therapies. Effectiveness was shown to be independent of genotype, viral load, presence of cirrhosis, antiviral regimens, or ribavirin. SVR rates were also achieved independently of anemia development and ribavirin dose adjustment [38].

One study employed PubMed to screen studies published between 2014 and 2016, revealing that 350 CKD patients with CHC and using DAAs had been investigated. Apart from one randomized controlled study examining elbasvir and grazoprevir therapy, all the other study populations consisted of small groups. Similar result and side-effect profiles were observed in patients with and without CKD. DAA drug therapy was assessed as highly effective in CKD patients. The best evidence for patients with HCV genotype (GT) 1a, 1b or 4 and stage 4 or 5 CKD patients was for elbasvir and grazoprevir use. For patients infected with HCV genotype 1, the combination of paritaprevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir is also indicated. These drugs were reported to be well tolerated, and examination of SVR at 12 weeks revealed rates of 90-100% [39].

I examined studies involving the DAA grazoprevir/elbasvir (GZR/EBR) and published on Pubmed and Cochrane in 2005-2016. The novel oral combination GZR/EBR received U.S. Food and Drug Administration approval for advanced kidney disease patients and hemodialysis patients. Various



**Table 3.** Patients with Renal Impairment AASLD [46]

Recommendations for Patients with CKD Stage 1, 2, or 3	Patients with CKD Stage 4 or 5 (eGFR <30 mL/min or End-Stage Renal Disease)
Daclatasvir (60 mg)	Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) 1a, 1b, 4 (12 weeks)
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg)	Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) 1, 2, 3, 4, 5, 6 (8 to 16 weeks)
Fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	
Fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/voxilaprevir (100 mg)	
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg)	
Fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)	
Simeprevir (150 mg)	
Sofosbuvir (400 mg)	

Chronic kidney disease (CKD) stages: 1 = normal (eGFR >90 mL/min); 2 = mild CKD (eGFR 60-89 mL/min); 3 = moderate CKD (eGFR 30-59 mL/min); 4 = severe CKD (eGFR 15-29 mL/min); 5 = end-stage CKD (eGFR <15 mL/min)

studies have shown that elbasvir and grazoprevir can be used in standard doses in all stages of CKD [40]. One phase 3 study published in the Lancet and using a grazoprevir/elbasvir combination reported a SVR12 rate of 94.3% (115/122). This was a particularly important study in terms of the patients being genotype 1 and including CKF stages 4 and 5 [41].

Twenty-one patients infected with HCV and receiving an asunaprevir (ASV) and daclatasvir (DCV) combination were evaluated in another study, and SVR 12 rates of 95.5% (20/21) were reported [42]. Toyoda et al. [43] used ASV/DCV combination therapy with 28 dialysis patients and 56 patients with no kidney disorder. SVR12 rates were 100% (28/28) in the dialysis patients and 94.6% in the subjects with normal renal functions. The authors showed that HCV RNA was eliminated considerably earlier in hemodialysis patients.

Priority must be attached to subjects with a high risk of HCV transmission, such as long-term hemodialysis patients, whose risk of transmission will decrease when treated. Treatment is also recommended in patients with clinically significant EHMs (such as HCV-related cryoglobulinemia) [44,45].

Glecaprevir and pibrentasvir have been determined to be effective in CHCV infection with CKD independent of stage in the six major genotypes [45]. This recommendation has been reflected in the guidelines as a daily full-dose glecaprevir and pibrentasvir combination. The American Association for the Study of Liver Diseases recommendation is shown in **Table 3** [46].

The Turkish Diagnosis and Treatment of Viral Hepatitis Guideline 2017 also reported recommendations for chronic

kidney disease patients among special patient groups. Treatment is indicated in subjects with GFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or entering hemodialysis and in whom kidney transplantation cannot be performed. It is recommended that patients infected with genotype 1a receive: paritaprevir+ritonavir+ombitasvir+dasabuvir+ribavirin (200 mg/day) for 12 weeks, and grazoprevir+elbasvir for 12 weeks. Ribavirin must not be used if Hgb <10 g/dl or <8.5 g/dl during treatment, and treatment should be extended to 24 weeks. Paritaprevir+ritonavir+ombitasvir+dasabuvir for 12 weeks grazoprevir+elbasvir for 12 weeks, and daclatasvir+asunaprevir for 24 weeks are recommended in patients infected with genotype 1b [47].

According to the Turkish Health Implementation Directive, the general rule in the treatment of CHC is that genotype screening should be performed in HCV RNA-positive patients. Rules for liver biopsy were determined based on ISHAK (modified Knodell score) scoring. CHC treatment is started in patients with fibrosis grade 1 and above based on ISHAK scores. Patients who have not previously received chronic hepatitis C treatment; 1) Treatment in genotype 1 patients; b) treatment in cirrhotic patients; 1- Genotype 1a and genotype 1b (child A, B or C): Total duration of (Sofosbuvir + Ledipasvir) + Ribavirin therapy is 12 weeks. 2- Genotype 1a and genotype 1b (child A, B or C): The total duration of sofosbuvir + ledipasvir therapy is 24 weeks. 3- Genotype 1b (Child A): Total duration of (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir) + Dasabuvir therapy is 12 weeks. 4- Genotype 1a (Child A): Total duration of (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir) + Dasabuvir + (Ribavirin) therapy is 24 weeks [48].

In conclusion, CHC infection is a curable disease. High rates of HCV infection are seen in the CKD patient group,

particularly in hemodialysis patients. It also causes significant morbidity and mortality. EHM's are common in CHC patients, and may sometimes appear before hepatic involvement. Improvement in EHM is achieved with the virus being eliminated with hepatitis C treatment. The treatment decision varies, depending on CKD stage, the speed of progression of the disease, and the patient's suitability for kidney transplantation. New treatments possess the advantages of high efficacy and shortening treatment. Sofosbuvir, simeprevir and daclatasvir are recommended for subjects with a glomerular filtration rate >30 ml/min. Elbasvir / grazoprevir and glecaprevir / pibrentasvir are recommended for use in advanced stage (stages 4, and 5) kidney patients.

#### DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

#### REFERENCES

1. Tabak F. Kronik hepatit C'de güncel tedavi. ANKEM Derg. 2013;27(Ek 2):135-136.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333-1342.
3. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Ulusal Hepatit Sıklığı Çalışması (TÜRKHEP 2010) [www.tasl.org.tr/dosya/tasl](http://www.tasl.org.tr/dosya/tasl) Ulusal Hepatit Sıklığı Çalışması.
4. Yildirim B, Barut S, Bulut Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *Turk J Gastroenterol*. 2009;20(1):27-30.
5. Senaka Peter, Craig Solid, Tanya Bovitz, Haifeng Guo, Allan J. Collins, Jean Marie Arduino. Hepatitis C and renal disease: differences in patient characteristics and clinical outcomes in the United States. *Hepatology* 2015; 62(suppl):1120A; (poster 1867)
6. Kidney Disease: Improving. Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008;73 (Suppl 109):1-99.
7. Oruç A, Ersoy A. Kronik böbrek hastalığında hepatit C virüs enfeksiyonunun tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Turk Neph Dial Transpl*. 2016;25(Ek / Suppl 1):31-40.
8. Mistık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Ed. Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit*. 1. Baskı. Karakter Color A.Ş. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2003:9-55.
9. Türk Nefroloji Derneği merkezlerden gelen bilgilerin analizi dönem 2003, [http://www.tsn.org.tr/registry/Registry\\_2003.pdf](http://www.tsn.org.tr/registry/Registry_2003.pdf)
10. Koksall I. Pegylated interferon for treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Mar;21(3):491-494.
11. Türk Nefroloji Derneği merkezlerden gelen bilgilerin analizi, dönem 2014. T.C. Sağlık Bakanlığı Ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu, Ankara. 2015: Türk Nefroloji Derneği Yayınları.
12. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial*. 2005;18:52-61.
13. Alter J, Tokars JI, Arduino MJ, Favero MS. Nosocomial infections with hemodialysis. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1139-1160.
14. Kheirabad K, Bahri F, Kargar M, Ghasemzadeh I. Hepatitis C and G Virus Infection Prevalence Among Hemodialysis Patients and Associated Risk Factors in the Hormozgan Province of Southern Iran. *Hepat Mon*. 2016;13;16(10):e40375.
15. CDC Recommendations for Preventing Transmission of Infections among Chronic Hemodialysis Patients. *MMWR* 2001;50(RR05):1-43.
16. Huang CC. Hepatitis in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatology*. 1997;12(9-10):236-241.
17. Leroux-Roels G, Dhondt A. Hepatitis and dialysis. Infectious problems in dialysis patients. In: Lameire N, Mehta RL (eds). *Complications of Dialysis*. New York: Marcel Dekker, 2000:673-696.
18. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39(4):1147-1171.

19. Ergünay K, Sener B, Alp A, Karakaya J, Hascelik G. Utility of commercial quantitative hepatitis C virus core antigen assay in a diagnostic laboratory setting. *Diagn Microbiol Infect. Dis.* 2011;70:486-491.
20. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V, Yamamoto AM, Camproux AC, Hausfater P, Musset L, Veyssier P, Raguin G, Piette JC. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. *Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. Medicine (Baltimore).* 2000;79(1):47-56.
21. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, Zampino R, Rinaldi L, Sellitto A, Giordano M, Marrone A. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol.* 2015; 28;21(8):2269-2280.
22. Hofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(S1):21-29.
23. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. Arole for hepatitis C virus infection in type II cryogloblunemi. *N. Engl. J. Med* 1992;19;327(21):1490-1495.
24. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCV infection. Dig Liver Dis.* 2007;39(1):2-17.
25. Fabrizi F, Piergiorgio M, Martin P. The Unravelled Link between Chronic Kidney Disease and Hepatitis C Infection. *New Journal of Science* 2014. Article ID 180203. (doi: 10.1155/2014/180203).
26. Lucas GM, et al. Hepatitis C Viremia and the Risk of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Individuals. *J Inf Dis* 2013;208:1240-1249.
27. Cholongitas E, Pipili C, Papatheodoridis GV. Interferon-free regimens in patients with hepatitis C infection and renal dysfunction or kidney transplantation. *World J Hepatol.* 2017;8;9(4):180-190.
28. Jadoul M, Martin P. Hepatitis C Treatment in Chronic Kidney Disease Patients: The Kidney Disease Improving Global Outcomes Perspective. *Blood Purif.* 2017;43(1-3):206-209.
29. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int Suppl.* 2008;(109):1-99.
30. Carrion AF, Fabrizi F, Martin P. Should ribavirin be used to treat hepatitis C in dialysis patients? *Semin Dial.* 2011;24(3):272-274.
31. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;8;354(23):2473-83.
32. Singh T, Guirguis J, Anthony S, Rivas J, Hanouneh IA, Alkhouri N. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver Int.* 2016;36(6):802-806.
33. Dumortier J, Bailly F, Pageaux GP, Vallet-Pichard A, Radenne S, Habersetzer F, Gagnieu MC, Grangé JD, Minello A, Guillaud O, Kamar N, Alric L, Leroy V. Sofosbuvir-based antiviral therapy in hepatitis C virus patients with severe renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;1;32(12):2065-2071.
34. Saxena, EASL, 2015, LP08. *Journal of Hepatology* 2015;63:763-773.
35. Suda G, Ogawa K, Kimura M, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Sakamoto N. Novel Treatment of Hepatitis C Virus Infection for Patients with Renal Impairment. *J Clin Transl Hepatol* 2016;4:320-327.
36. Kiser JJ, Burton JR Jr, Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(10):596-606.
37. Gómez RM, Rincónb D, Hernándezc E, Ahumadab A, Valderasb P, Izquierdod S, Devesad MJ, Fernándezc C, Gutiérrez ML, Ortizf M, Calvog M, Castellanoae G, Fernández I. Estudio multicéntrico sobre la eficacia y seguridad en práctica clínica del tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal e infección por el vhc gt1 y 4. 41st. Congreso Anual AEEH. 17-19 Feb, 2016. Madrid, Spain. P#105. P-105.
38. Efficacy and safety of HCV-treatment with Direct-Acting Antiviral Agents Interferon-Free, in patients with severe renal impairment in clinical practice. *EASL 2016, p. 179.*

39. Kohli A, Alshati A, Georgie F, Manch R, Gish RG. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9(6):887–897.
40. Papudesu C, Kottlilil S, Bagchi S. Elbasvir/grazoprevir for treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2017;11(2):152-160.
41. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet.* 2015;386:1537–1545.
42. Suda G, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2016;51:733–740.
43. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, et al. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol* 2016;51:741–747.
44. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001> (Şubat 2018).
45. Kosloski MP, Zhao W, Marbury TC, Preston RA, Collins MG, Pugatch D, Mensa F, Kort J, Liu W. Effects of Renal Impairment and Hemodialysis on the Pharmacokinetics and Safety of the Glecaprevir and Pibrentasvir Combination in HCV-Negative Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Dec 20. pii: AAC.01990-17. (doi: 10.1128/AAC.01990-17).
46. The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America Present. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C, 2018. at: <http://www.hcvguidelines.org> Last Updated: September 21, 2017.
47. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017.
48. Sağlık uygulama tebliği (SUT) 25 Mart 2017 CUMARTESİ Resmî Gazete Sayı: 30018.



■ Derleme

## Nörogelişimsel bozukluklar ve empati

### *Neurodevelopmental disorders and empathy*

Merve Günay Ay <sup>1\*</sup> , Birim Günay Kılıç <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Merve Günay Ay E-posta: [mervegünayay@gmail.com](mailto:mervegünayay@gmail.com) ORCID: 0000-0002-7156-7181

Gönderim: 16 Şubat 2019 Kabul: 17 Şubat 2019

## ÖZ

Başarılı bir sosyal etkileşim, diğer insanların duygularını ve zihninden geçenleri anlayabilme yeteneği olarak tanımlanan sosyal bilişsel özelliklere bağlıdır. Başkalarının duygularını ve davranışlarındaki motivasyonu doğru değerlendirememesi ve öfke kontrol bozuklukları çağımızda tırmanışta olan şiddet davranışlarının altında yatan nedenler arasında sayılmaktadır. Öte yandan empati ve suç davranışları arasında olumsuz yönde bir ilişki olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu bağlamda nörogelişimsel bozuklukların bu tip davranışların gelişiminde rolü tartışılmaktadır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozuklukları (OSB), özgül öğrenme bozukluğu, anlıksal yetiyitimi gibi nörogelişimsel bozuklukların empati gelişimi üzerine olumsuz etkileri olabileceği bildirilmektedir. Özellikle DEHB başta olmak üzere nörogelişimsel bozukluğu olan çocuk ve ergenler, bilişsel, duygusal, akademik ve sosyal alanlarda gelişimsel zorluklar yaşamaktadır. Ancak araştırmalarda DEHB’de sosyal ipuçlarını yorumlama güçlükleri ve empati becerileri ile ilgili tutarsız bulgular saptanmış ve bu durumun komorbid psikopatolojilerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. OSB’de de sosyal biliş sorunlarına bağlı olarak bilişsel empatide bozulmalar olduğu saptanmıştır. Bu yazıda, başta DEHB olmak üzere nörogelişimsel bozukluklarda empati gelişimi ile ilgili yazın bilgilerinin gözden geçirilmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda ‘empati’, ‘dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu’, ‘otizm’, ‘disleksi’, gibi anahtar sözcükleri girilerek Medline, PSYInfo ve Türk Tıp Dizini 1990 yılından itibaren taranmıştır.

**Anahtar kelimeler:** empati, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otizm, disleksi

**ABSTRACT**

A successful social interaction depends on the social cognitive traits that are defined as the ability to understand other people's feelings and what goes through their minds. Inability to correctly assess the motivation of other's feelings and behaviors, and anger control disorders are among the underlying causes of violent behaviors that have been escalating in our day. On the other hand, there is a negative relationship between empathy and criminal behavior. In this context, the role of neurodevelopmental disorders in the development of such behaviors have been discussed. It has been reported that neurodevelopmental disorders such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorders (OSD), specific learning disabilities, and intellectual disability may have negative effects on empathy development. Children and adolescents with neurodevelopmental disorders, especially ADHD, are experiencing developmental difficulties in cognitive, emotional, academic, and social areas. However, in the research, inconsistent findings related to difficulties in interpreting social cues and empathy skills in ADHD have been found, and it has been suggested that this may be related to comorbid psychopathologies. It has been determined that cognitive impairment is deteriorated in OSD due to social cognitive problems. In this article, it is aimed to review the literature on development of empathy in neurodevelopmental disorders, especially ADHD. Key words such as 'empathy', 'attention deficit hyperactivity disorder', 'autism', 'learning disabilities' were entered in this direction and Medline, PSYInfo and Turkish Medical Journal were scanned from 1990.

**Keywords:** empathy, attention deficit hyperactivity disorder, autism, learning disabilities

**GİRİŞ**

Nörogelişimsel bozukluklarda belirtiler gelişimin erken dönemlerinde, çoğu zaman da çocuk okula başlamadan önce ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluklar bireysel, toplumsal, eğitsel ve uğraşsal işlevlerde aksamalara yol açan gelişimsel yetersizliklerle karakterizedir. Gelişimsel yetersizlikler, yönetici işlevlerin öğrenilmesi ve kontrolündeki özgül bazı sınırlılıklardan, toplumsal becerilerin ya da zekânın genel yetersizliğine kadar değişebilmektedir. Nörogelişimsel bozukluklar anıksal yetersizlik, iletişim bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, özgül öğrenme bozukluğu, motor bozukluklar ve tik bozukluklarını içermekte olup, genelde bir arada ortaya çıkma eğilimindedirler. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dikkat süresi kısalığı/dağınıklığı, kaotik hareketlilik ve fevrillilikle karakterize, belirtileri büyük oranda yaşam boyu süren nörogelişimsel bir bozukluktur [1]. Karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), davranım bozukluğu (DB), depresyon, kaygı bozuklukları, bipolar bozukluk, tik bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, otizm spektrum bozuklukları, zeka geriliği ve öğrenme bozuklukları ile sık birliktelik göstermektedir.

Başarılı bir sosyal etkileşim, diğer insanların duygularını ve zihninden geçenleri anlayabilme yeteneği olarak tanımlanan sosyal bilişsel özelliklere bağlıdır. Sosyal biliş, sosyal davranışların altında yatan mekanizmalardır ve sosyal ipuçlarının kodlanması, ipuçlarının temsili ve yorumlanması, yüzlerden ve prozodiden emosyonları tanıma, zihin kuramı, empati ve mizahın anlaşılmasını içermektedir [61]. Sosyal

bilişsel özellikleri zayıf olan çocuklar birçok alanda sorun yaşamaktadır. Bu çocuklar; daha fazla kişilerarası çatışma ve iletişim sorunları [12], yaşlıları arasında daha az kabul görme [57], daha düşük sosyal beceriler [3], daha fazla davranış sorunu [27], daha az gelişmiş ve donanımlı akademik beceriler [2] göstermektedir. Empati ise bireyin sosyal yaşama uyumunu kolaylaştıran önemli sosyal bilişsel bir yetidir. Şizofreni [41], asperger sendromu [49], psikopati [14], beyin hasarı [55], frontotemporal lob dejenerasyonu [47] gibi pek çok nöropsikiyatrik bozuklukta empati eksikliği önemli bir sorun olarak görülmektedir.

DEHB'de bilişsel yetersizlikler ve sosyal bilişteki bozukluklar frontostriatal işlev bozukluğu kapsamında değerlendirilmektedir. Barkley, DEHB'li çocukların davranışsal ketleme (inhibisyon) eksikliklerinin sosyal bilişsel alanlardaki çeşitli becerileri bozduğunu göstermiş, bu çocukların nörolojik temelli (prefrontal) inhibitör kontrol eksikliklerine bağlı olarak daha az empati göstereceklerini ve diğer insanlar hakkında öngörü oluşturma yeteneklerinin azalacağını ileri sürmüştür [7]. Bu kurama göre kendini düzenleme becerileri; öngörü oluşturma ve empati için bir ön koşuldur. Çocukların diğer insanların duygusal durumunu anlaması ve bunun kendisinininkinden farklı olabileceğini değerlendirmesi için yeterince güçlü ketleme becerilerine sahip olmaları gerekmektedir. Öte yandan diğer araştırmacılar DEHB'deki bozukluğun sadece davranışsal ketleme eksikliği ile ilişkili olmadığını, başka yönetici işlevsellik alanlarının da sosyal bilişsel beceriler gibi kendini düzenleme sisteminde önemli olduğunu vurgulamıştır. Nijmeijer ve arkadaşları, DEHB'de sosyal işlev bozukluğu

olduğunu, KOKBG ve DB gibi komorbid durumların sosyal bozulmaları artırdığını ve komorbid psikopatolojileri de şiddetlendirdiğini bildirmişlerdir [43].

Başkalarının duygularını ve davranışlarındaki motivasyonu doğru değerlendirememesi ve öfke kontrol bozuklukları çağımızda tırmanışta olan şiddet davranışlarının altında yatan nedenler arasında sayılmaktadır. Öte yandan empati ve suç davranışları arasında olumsuz yönde bir ilişki olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu bağlamda empatinin nörogelişimsel bozukluklarda bu tip davranışların gelişimindeki rolü tartışılmaktadır. Bu yazıda empati kavramı ve onun nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili yönlerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda 'empati', 'dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu', 'otizm', 'özellik öğrenme bozukluğu', 'anlık yetiyitimi' gibi anahtar sözcükleri girilerek Medline, PSYCIInfo ve Türk Tıp Dizinini 1990 yılından itibaren taranmıştır. Yazıda empati kavramı, bileşenleri ve nörobiyolojisi ele alındıktan sonra nöropsikiyatrik klinik bozukluklarla ilişkisine ayrı ayrı değinilecektir.

## SOSYAL BİLİŞ VE EMPATİ

Sosyal bir varlık olan insan, yaşamının her döneminde başkalarıyla ilişki kurmak zorundadır. Diğerleriyle ilişki kurmak, insanın temel gereksinimlerden biridir. İnsan ilişkilerindeki temel motivasyonlardan biri, ilişkideki bireylerin, karşısındaki tarafından yaşantılarının, duygularının ve düşüncelerinin anlaşılması ihtiyacıdır [31]. Sosyal biliş, diğerlerinin inançlarını ve sosyal niyetlerini anlayabilme aracılığıyla onların davranışlarının anlamını çıkarabilme, öngörebilme ve karmaşık sosyal çevreler ile etkileşime girebilme yeteneğidir [25]. Sosyal bilişsel özellikler, sosyal davranışların altında yatan mekanizmalardır. Sosyal ipuçlarının kodlanması, ipuçlarının temsili ve yorumlanması, yüzlerden ve prozodiden emosyonları tanıma, zihin kuramı, empati ve mizahın anlaşılmasını içermektedir.

Empati kavramını açıklayan çok sayıda tanım vardır. Kavrama yönelik farklı yaklaşımlar, doğal olarak farklı tanımları ortaya çıkarmaktadır. Bu durum, empati kavramının özelliklerini, farklı yönlerini ortaya koyarak kuramsal açıdan zengin bir perspektif sunmuş olmaktadır. Günümüzde genel kabul gören tanım Carl Rogers'ın empati anlayışından çıkan tanımdır. Rogers'a göre empati, bir kişinin kendisini karşısındaki kişinin yerine koyarak olaylara onun bakış açısıyla bakması, o kişinin duygularını ve düşüncelerini doğru olarak anlaması, hissetmesi ve bu durumu ona iletmesi sürecidir. Rogers'ın empati tanımı, içinde üç temel öğeyi barındırmaktadır [48]. Birincisi empati kuracak kişinin

kendini karşısındakinin yerine koyması ve olaylara onun bakış açısıyla bakması, ikincisi empati kurulan kişinin duygu ve düşüncelerini doğru olarak anlaması, üçüncüsü ise empati kuran kişinin zihninde oluşan empatik anlayışı, empati kurulan kişiye iletmesidir.

## Empatinin Bileşenleri

Bireyin sosyal yaşama uyumunu kolaylaştırmak için ortaya çıkmış olan önemli sosyal bilişsel bir yeti olan empatiyi, bazı yazarlar afektif bir süreç olarak, bazıları da bilişsel bir süreç olarak tanımlamıştır. Günümüzde ise empatinin, hem afektif (duygusal empati) hem de bilişsel (bilişsel empati) süreçlerin katkısıyla ortaya konan, birden çok boyutu olan bir yeti olduğu kabul edilmiştir [19]. Brems'e göre empati, bilişsel ve duygusal olmak üzere iki bileşenden oluşmaktadır [11]. Empatinin bilişsel boyutu diğer kişinin duygusunun anlaşılmasına işaret etmektedir, ancak bu boyutta kişinin diğer kişiyi anladığını paylaşması gerekli değildir [66,13]. En basit düzeyde diğer kişinin duygusal durumunu doğru olarak değerlendirme, daha karmaşık düzeyde ise olayları diğerinin bakış açısından değerlendirebilme anlamına gelen bilişsel empati, bireylerin sosyal işlevselliğinde etkili olmaktadır [58]. Empatinin duygusal boyutu ise, diğer kişinin yaşadığı duyguyu hissedebilme ve diğerinin duygusal durumuna en uygun tepkiyi verebilme anlamına gelmektedir [66,13]. Duygusal empati, bireylerin ailelerine, arkadaşlarına ve yabancılara karşı fedakarca davranışlarda bulunması için bireyleri güdülerken ahlaki gelişim açısından da oldukça önemlidir. Hatta duygusal empatinin şiddetin bastırılmasında anahtar bir mekanizma olabileceği açıklamaları da yazın bilgileri arasında yer almaktadır. Bilişsel empatiden farklı olarak bir günlük bebeklerin bile duygusal empati duyarlılığına sahip olduğu bildirilmiştir [58]. Genellikle kişinin ses tonu ya da yüz ifadesi gibi bazı uyarıcılar, karşımızdaki kişinin duygusunu doğru bir şekilde hissedebilmemizde ve duruma uygun tepkiler vermemizde bize yardımcı olan ipuçlarıdır.

## Empatinin Gelişimi ve Nörobiyolojisi

Empatinin gelişimi ile ilgili kuramsal açıdan farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Psikoanalitik kurama göre, empatinin erken çocukluk dönemindeki çocuk-ebeveyn ilişkilerinden itibaren gelişmeye başladığı ileri sürülmektedir. Bir kısım sosyal öğrenme kuramcıları ise, empatinin koşullar dâhilinde kazanılacağını ileri sürmekte ve bu görüşe göre, bireyin geçmişinde hoşuna gitmeyen bir yaşantısı, kendisinininki ile benzer olan diğer kişinin yaşantısından dolayı canlanabilmektedir. Empati gelişimini inceleyen bazı yazarlar ise, bilişsel boyutun yanı sıra duygusal boyutun önemini de vurgulayarak, doğumdan itibaren insanın

çevresindekilerin duygularını bilişsel olarak algılayıp duygusal olarak tepkiler verdiğini dile getirmişlerdir. Miller ve Haar empati düzeyi yüksek çocukların bir yaşından itibaren duygusal tepkilerinin, kendilerini kontrol yetilerinin ve içsel bir motivasyon ile prososyal davranış sergileme düzeylerinin daha yüksek olduğunu belirlemiştir [39].

Empati kavramı ilk olarak psikolojik kuramlar içerisinde tanımlanmakla birlikte; son yıllarda psikolojik kuramların biyolojik yansımalarına ilişkin araştırmalar yoğunluk kazanmaktadır. Tarihsel süreçte yer aldığı psikolojik kuramlara ek olarak günümüzde empatiyle ilgili biyolojik yönden açıklayıcı çalışmalar giderek artmaktadır. Türe özgü empatiye ilişkin kanıtlar heyecan verici olmakla birlikte empatinin biyolojik göstergelerine ilişkin en önemli gelişmeler ayna nöronların keşfi ile başlamıştır. Wicker ve arkadaşları koku duyusunun aynalanışını sorguladıkları fMRI çalışmalarında; tiksindirici kokuyu yaşantılayan ve kötü kokudan tiksinen bir kişinin video görüntüsünü izleyen kişilerin beyinlerinde ortak olarak insular bölgede işlev artışı olduğunu saptamışlardır [65]. Yani kişiler kokuyu yaşantılamasalar da "sanki" aynı kokuyu alıyormuş gibi hissettiklerini düşündüren ortak beyin bölgelerinde aktivite gözlemlenmiştir. Aynı bulgular nötral koku ve hoşça giden koku için gösterilemese de; empatinin biyolojik olarak da yaşantılanan bir süreç olduğuna ilişkin önemli kanıtlar ortaya koymuştur. Benzer modelde tad duyusunun çalışıldığı bir araştırmada, Jabbi ve arkadaşları, empati ölçeği skorları ile fMRI aktivitesi arasında anlamlı derecede bir doğrusal ilişki olduğunu göstermişlerdir. Farklı kişilerin beyinlerinde insular bölge ve frontal operkulumda benzer düzeyde aktivite artışı olduğu gösterilmiştir [29].

Nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen kanıta göre sosyal biliş prefrontal korteksi içeren ağlarda işlemlenir [61]. Prefrontal korteks lezyonlarında empatide bozulmalar sıklıkla görülmektedir. Yapılan görüntüleme çalışmalarında, parasingulat korteks, anterior ve posterior singulat korteks ve amigdalanın empati ile ilişkili olabilecek beyin bölgeleri olduğu saptanmıştır [60,56]. Ayrıca, anterior insular korteks aktivasyonu ile empati düzeyleri arasında pozitif bir ilişkili bulunmuştur [29]. Başka çalışmalarda, DEHB'de karmaşık sosyal becerilerle orbitofrontal korteks, kaudat nukleus, ventral striatum ve serebellumun ilişkili olduğu gösterilmiştir [5,8,51,62]. Uzun yıllardır prefrontal korteks lezyonlarından sonra empatik anlamının bozulabildiği iyi bilinmektedir [21]. Seger ve arkadaşlarının yaptıkları bir görüntüleme çalışmasında, katılımcılara kendilerinin ve iyi tanıdıkları birisinin yemek tercihlerine ilişkin bir yargılama yapmalarını istemişlerdir. Kendini yargılama sırasında medial prefrontal korteks, insular bölgenin ön bölümü ve

ikincil somatosensoryal bölgede; diğerlerinin tercihlerini yargılama sırasında ise medial prefrontal korteks, frontopolar korteks ve singulat korteksin arka bölümünde aktivasyon artışı görülmüştür [54]. Bu araştırmanın en can alıcı sonuçlarından biri, kendi-öteki değerlendirmesinde, diğer kişinin yaklaşımı değerlendirildiğinde frontopolar korteks, medial prefrontal korteks ve posterior singulat korteksin sistemli olarak aktivasyon döngüsüne katılmasıdır. Nöropsikoloji ve sinirbilimden gelen kanıtlar frontal korteksin düzenleme (regülatör) ve ketleme (inhibitör) işlem süreçlerinde yönetici rolüne işaret etmektedir. Frontal hasar kendi ve başkasının yaklaşımını anlama becerisinde ve bilişsel esneklikte azalmaya neden olabilmektedir [21,46]. Empatinin kaybı temel olarak frontal lob, daha özgül olarak prefrontal korteks lezyonlarından sonra tanımlansa da; empati ile ilişkili tek bir beyin bölgesinde eksiklikten çok birbirinden ayrı birçok bölgede bozukluk olabileceği öne sürülmektedir [15].

Son yıllarda farklı değişkenlerin empatinin biyolojik göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür. Harrison ve arkadaşlarının pupil boyutunun duyguların dışavurumundaki rolünü sorguladıkları araştırmalarında, tüm duygusal yüz ifadeleri için daha küçük pupil boyutlarında empati yoğunluk skorlarının daha yüksek olduğunu, ayrıca pupil boyutu değişikliklerine duyarlılık gösterenlerin empati ölçeği skorlarının da yüksek olduğu bulunmuştur [26]. Marci ve arkadaşlarının, deri iletkenliğinin empatinin biyolojik göstergesi olabileceğini öne sürdükleri araştırmalarında, deri iletkenliğindeki değişimlerin uyumlu olduğu bölümler ile gözlemcinin empati skorlamasının paralel olduğu, aynı zamanda hastaların empati skorlarının da aynı oranda yüksek olduğu gözlenmiştir [36].

### Nörogelişimsel Bozukluklar Ve Empati

Özellikle DEHB başta olmak üzere nörogelişimsel bozukluğu olan çocuk ve ergenler, bilişsel, duygusal, akademik ve sosyal alanlarda gelişimsel zorluklar yaşamaktadır. Otizm ve Asperger sendromu gibi bazı nöropsikiyatrik bozukluklarda belirgin olarak bilişsel empati düzeylerinde [18], antisosyal kişilik bozukluğunda ise duygusal empati düzeylerinde azalmalar görülmektedir [9]. Ayrıca şizofreni ve frontotemporal demansta da empati eksikliği olduğu ileri sürülmektedir [41,34].

DEHB, otizm spektrum bozuklukları (OSB), özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB), anlıksal yetiyitimi gibi nörogelişimsel bozuklukların empati gelişimi üzerine olumsuz etkileri olabileceği bildirilmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar **Tablo 1**'de özetlenmiştir.



**Tablo 1.** Nöro gelişimsel bozukluklarda empati ile ilgili yapılan çalışmalar

Çalışma	Tanı/ Örneklem boyutu	Yaş	Cinsiyet (E/K)	Ölçüm araçları	Sonuçlar
Marton ve ark., 2009	DEHB 50, Kontrol 42	8-12 yaş	DEHB (36E, 24K) Kontrol (30E, 12K)	The Interpersonal Negotiation Strategies, The Index of Empathy for Children and Adolescents	DEHB ve kontrol grubu arasında empati açısından fark yok, aileler DEHB'li çocuklarını daha az empatik bildirmişler, DB ek tanısının empati eksikliği için riskleri artırdığı ve kızların erkeklerden daha fazla empatik olduğu saptanmıştır.
Schwenck ve ark., 2011	Dikkatsizlik alttip DEHB 20, Kombine tip DEHB 20, DEHB +DB 20, Kontrol 36	12 yaş	Erkek	The Interpersonal Reactivity Index, The Index of Empathy for Children and Adolescents, Empathy Response Task	Dikkatsizlik baskın tip DEHB olan çocuklarda kombine tipe göre emosyonel empati düzeyleri daha fazla, duygu tanıma açısından fark yok. DEHB ve davranım bozukluğu olan çocuklarda ise duygusal ve bilişsel empati düzeyleri açısından fark yok.
Deschamps ve ark., 2013	DB ±DEHB 67, DEHB 27, Kontrol 37	6-7 yaş	DB±DEHB (55E, 11K), DEHB (17E, 10K), Kontrol (18E, 19K)	Griffith Empathy Measure, Story Task, Interpersonal Response Task	DB ve DEHB olan çocuklar kontrol grubuna göre öğretmenleri tarafından daha az empatik, aileleri tarafından ise farklılık yok. DB olan çocuklar üzüntü ve strese yanıt olarak daha az prososyal davranış göstermiş, DEHB olan çocuklar ile kontrol grubu arasında ise anlamlı fark yok.
Gambin ve ark., 2016	Yatan hasta 507,	12-17 yaş	319K, 188E	Basic Empathy Scale, The Youth Self-Report Form, Child Behavior Checklist	Kızlarda duygusal ve bilişsel empati davranış sorunları ile negatif yönde ilişkili iken erkeklerde değil. Kız ve erkeklerdeki DEHB semptomları ve içselleştirilmiş sorunlar duygusal empati ile pozitif yönde ilişkili saptanmıştır.
Schwenck ve ark., 2012	OSB 55, DB (katı duygusuz özellikleri olan) 36, DB (katı duygusuz özellikleri olmayan) 34 Kontrol 67	6-17 yaş	Tümü erkek	Observer Rating Scale for conduct disorder Inventory of callous-unemotional traits Child Behavior Checklist Autism diagnostic interview revised(ADI-R) Autism diagnostic observation schedule (ADOS) Empathy tasks	OSB'li erkeklerde bilişsel empatide bozulmalar saptanırken, katı-duygusuz özellikli DB olanlarda duygusal empatide bozulmalar saptanmıştır. Katı duygusuz özelliği olmayan DB grup ile kontrol grubu arasında fark saptanmazken, tüm gruplarda yaştan bilişsel ve duygusal empatideki artışında güçlü etkileri olduğu saptanmıştır.
Pasalich ve ark., 2014	134 (KOKGB, DB )	3-9 yaş	%79 erkek	The Griffith Empathy Measure Diagnostic Interview Schedule for Children, Adolescents and Parents (DISCAP) Strengths and Difficulties Questionnaire Social Responsiveness Scale Family Observation Schedule- 6th edition (FOS-VI) McMaster Family Assessment Device (FAD)	Hem OSB semptomları hem de katı duygusuz özellikler bilişsel empati eksiklikleri ile ilişkili. Katı duygusuz özellikler duygusal empati ile bağımsız ilişki gösterirken ve bu ilişkinin OSB semptomları tarafından hafifletildiği gösterilmiştir. Düşük OSB semptomlarına karşı yüksek duygusal empati ile katı duygusuz özellikler arasında güçlü negatif bir ilişki bulunmuştur.
Montgomery ve ark., 2016	Yüksek işlevli otizm n:43, Asperger Sendromu n:43	18 yaş üstü	40E, 46K	The Empathy Quotient The 'Reading the Mind in the Eyes' Test	Gruplar arasında empati skorlarında anlamlı fark gözlenmezken, AS'li erişkinlerin gözlerden zihin okuma testinde yüksek işlevli otizmlilerle erişkinlere göre anlamlı derecede daha iyi performans gösterdikleri saptanmıştır.
Jones ve ark., 2010	n: 96, 4 grup (psikopatik eğilimli grup, OSB, DB, Kontrol )	9-16 yaş	Tümü erkek	Inventory of Callous / Unemotional Traits, Child Symptom Inventory IV and Adolescent Symptom Inventory IV, Wechsler Abbreviated Scales of Intelligence, Outcome Values Measure, Emotion Attribution to Self First and Second Order Theory of Mind	Psikopatik eğilimli olan erkeklerde duygusal empati disfonksiyonu saptanırken, bilişsel perspektif alma becerilerinde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Aksine OSB olan erkeklerde bilişsel perspektif alma becerilerinde disfonksiyon saptanırken, duygusal empati becerilerinde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır.
Eyuboglu ve ark., 2018	Kontrol 43 ÖÖB 40	7-12 yaş	51 E, 32 K	Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for Schoolage Children - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL), ToM tasks, Emotion recognition scales.	ÖÖB tanısı alan çocuklar empati ve zihin kuramını değerlendiren testlerden istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde düşük skor almış, ancak zeka düzeyi açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır.

## DEHB ve Empati

DEHB'li çocuk ve ergenler gelişimsel, bilişsel, duygusal, akademik ve sosyal alanlarda zorluklar yaşamaktadır. Bu alanlardaki bozulmalar hem ailenin hem de çocuk ve ergenin yaşam kalitesini etkilemektedir. Psikososyal işlevsellikte bozulma, DEHB'nin temel semptomları olan dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ile ilişkilidir. Ayrıca yönetici işlev bozukluğu, duygusal ve davranışsal sorunlar, komorbid psikopatolojiler de sosyal alanlarda zorluklara neden olmaktadır. DEHB'li çocukların sosyal alanlardaki zorlukları ve buna bağlı olarak ortaya çıkan akran reddi, uygun sosyal beceriyi öğrenmeleri için gerekli olan

sosyal olanaklarının ellerinden alınmasına yol açar. [45]. Sosyal alanlardaki sorunların sonucunda depresyon, davranışsal sorunlar ve madde kötüye kullanımı [28] gibi ek problemler görülmektedir. Tüm bunları göz önüne aldığımızda, son yıllarda DEHB'de sosyal biliş ve empati üzerine odaklanan çalışmaların sayısının giderek artmakta olduğunu görmekteyiz. Bazı çalışmalarda DEHB'li çocukların PFK işlev bozuklukları nedeniyle duygusal ve bilişsel empati becerilerinin azaldığı, sosyal ipuçlarını yorumlamada güçlük çektikleri bildirilmiştir [6,64]. Marton ve arkadaşları ile Deschamps ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda öz bildirim, ebeveyn ve öğretmen empati ölçekleri kullanılmış ve birbirleri ile tutarsız bulgular saptanmıştır.

Marton ve arkadaşları'nın yaptıkları çalışmada; 8-12 yaşları arasında 50 DEHB, 42 kontrol grubu çalışmaya alınmış, öz bildirim ölçeklerinde DEHB ve kontrol grubu arasında empati açısından fark bulunmazken, aileler DEHB'li çocuklarını daha az empatik olarak bildirmişlerdir, fakat bu durum eşlik eden KOKGB ve davranım bozukluğu ile açıklanmıştır. Ayrıca bu çalışmada; DB ek tanısının empati eksikliği için riskleri artırdığı ve kızların erkeklerden daha fazla empatik olduğu gösterilmiştir. DEHB ile KOKGB komorbiditesi %30-40 oranında görülmesine ve 6 yaştan büyük çocuklarda agresif eğilimlerin empati ile negatif ilişkili olduğu bilinmesine karşın, mevcut çalışmalarda DEHB'de empati ile ilişkili olabilecek DB ek tanısının varlığı yeterince hesaba katılmamıştır. Dolayısıyla DEHB'li çocuklarda düşük empati düzeylerinin DB'ye bağlı olup olmadığı konusu halen belirsizlik taşımaktadır [37]. Yapılan birçok çalışmada, empati ile saldırganlık ve zorbalık arasında ters yönlü bir ilişki bulunduğu ve empatinin, saldırgan ve antisosyal davranışların azaltılmasında rolü olduğu bildirilmiştir [20,24,40]. Başka bir çalışmada ise empati ile ilişkili bozuklukların karşı gelme ve davranış problemleri ile DEHB'den daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir [37]. Deschamps ve arkadaşları'nın yaptıkları çalışmada; 6-7 yaşları arasında DEHB ve/veya DB olan 93, kontrol grubu olarak 37 çocuk çalışmaya alınmış, DB ve DEHB olan çocukların kontrol grubuna göre öğretmenleri tarafından daha az empatik olarak değerlendirildiği, aileleri tarafından ise farklılık olmadığı saptanmıştır. Ayrıca, DB olan çocuklar üzüntü ve strese yanıt olarak daha az prososyal davranış göstermiş, DEHB olan çocuklar ile kontrol grubu arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır [17]. Schwenck ve arkadaşları'nın yaptıkları çalışmada; ortalama yaşları 12 olan dikkatsizlik baskın tip DEHB 20, kombine tip DEHB 20, DB eşlik eden DEHB 20, kontrol grubu 36 erkek çalışmaya alınmış, öz bildirim ölçekleri ile bilişsel ve duygusal empati düzeylerine bakılmıştır. Dikkatsizlik baskın tip DEHB olan çocuklarda kombine tipe göre emosyonel empati düzeyleri daha fazla saptanmış, duygu tanıma açısından fark bulunmamıştır. DEHB ve davranım bozukluğu olan çocuklarda ise duygusal ve bilişsel empati düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Davranım bozukluğu olan grupta empati düzeylerinde fark saptanmaması, bu çocukları öz farkındalıkları yetersiz olması sebebiyle içinde oldukları durumları fark edemeyip, olmak istedikleri durumları yansıtmış olabileceğinden (pozitif hayali yanlılık) kaynaklanmış olabilir şeklinde yorumlanmıştır [52]. Bu yüzden empati düzeyinin yalnızca öz bildirim ölçekleriyle değerlendirilmesi yerine hem ebeveyn ve öğretmen ölçekleri, hem de çocukla yarı-yapılandırılmış görüşmelerle

empati değerlendirilmesi yapılmasının daha sağlıklı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

DEHB alt tiplerinde empati düzeylerini inceleyen çalışmalarda, birleşik tip DEHB'de empati düzeyleri dikkat eksikliği alt tipe göre daha düşük saptanmıştır [52,59]. Bu durum birleşik tip DEHB'ye agresyon gibi dışavurum sorunlarının, DB ve KOKGB'nin daha sık eşlik etmesi şeklinde açıklanmıştır. Bizde kliniğimizde DEHB'li ergenlerde empati düzeylerini araştırdığımız bir çalışmada; DEHB ile kontrol grubu arasında empati düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamazken, KOKGB eşlik eden grupta empati düzeylerinin daha düşük olduğunu saptadık [32].

İçe atım ve dışa vurum bozuklukları ile empati arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, duygusal ve bilişsel empatinin kızlarda davranış sorunları ile negatif yönde ilişkili olduğu, erkeklerde ilişkili olmadığı saptanmıştır. Hem kız hem de erkeklerdeki DEHB semptomları ve içe atım sorunları ise duygusal empati ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur [23].

Oksitosin, sosyal etkileşim üzerindeki etkileri nedeniyle bir takım psikiyatrik rahatsızlıklarda araştırılmaktadır. Oksitosinin DEHB'de sosyal yaşamı etkileyen saldırganlık ve empati becerilerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Demirci ve arkadaşlarının, DEHB olan erkek çocuk ve ergenlerde saldırganlık ile empati becerileri ve serum oksitosin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, DEHB'li çocuk ve ergenlerin serum oksitosin düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca yine bu çalışmada DEHB grubunda serum oksitosin düzeyi ile saldırganlık skoru arasında negatif bir ilişki, empati skorları arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır [16].

DEHB tedavisinin sosyal bilişe etkisine baktığımızda, metilfenidat ya da psikoterapinin DEHB'de sosyal biliş üzerindeki etkisi net değildir. Bir araştırmada metilfenidatın nöral aktiviteyi düzenleyerek duygu tanıma bazı düzeltilmeler sağladığı öne sürülmüştür. Bununla birlikte başka çalışmalarda ilaç tedavisinin DEHB'li çocuklarda dikkatsizlik, hareketlilik, yıkıcı ve uyumsuz davranışları düzelttiği bilinmekle birlikte, sosyal biliş, davranış ve karşılıklı ilişkiler üzerine etkisinin olmadığı söylenmektedir [61].

### OSB ve Empati

Otizm spektrum bozuklukları iletişim, sosyal biliş ve duygusal işaretlerin işlenmesi gibi kişiler arası ilişkileri oluşturan birçok alanda ciddi ve süregen bozukluklarla karakterize, genetik temelleri olan ve anormal beyin gelişiminin görüldüğü nörogelişimsel bir hastalıktır. OSB'deki bilişsel yetersizlikler; zihin kuramı bozukluğu, yönetici

işlev bozukluğu ve zayıf merkezi bütünleşme gibi nöropsikiyatrik modellerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Temelde bir sosyal biliş sorunu olduğunu söyleyebileceğimiz OSB’de, kişiler arası ilişkileri oluşturan birçok yapı taşı bozulmuştur. OSB olan bireylerin, zihinsel süreçleri tanımlayan düşünmek, bilmek, hayal etmek gibi sözcükleri kavrama ve anlamlandırmada, empatik olabilmede, amaçlarını ve duygularını denetlemede, göz göze ilişki kurmada, yüz tanıma ve yüzdeki emosyonu okumada yetersizlikleri vardır. Otizmdeki sosyal biliş sorunlarının anlaşılması üzerine çalışılırken, temelde bilinmesi gereken şey, otizmin bir tek nöroanatomi yapı ya da döngünün hastalığı değil, daha yaygın birçok nöronal sistemin etkilendiği nörogelişimsel bir bozukluk olduğudur. Sosyal bilişle ilgili sorunların diğer yönetici işlevlerden ayrılması ve ayrı olarak yorumlanması oldukça zordur [38].

OSB ve DB olan çocuklardaki sosyal etkileşim zorluklarının altında yatan empati eksikliklerinin tartışıldığı bir çalışmada, OSB’li erkeklerde bilişsel empatide bozulmalar saptanırken, katı-duygusuz özellikli DB olanlarda duygusal empatide bozulmalar saptanmıştır. Katı duygusuz özelliği olmayan DB grup ile kontrol grubu arasında fark saptanmazken, tüm gruplarda yaşın bilişsel ve duygusal empatideki artışında güçlü etkileri olduğu belirlenmiştir [53].

DB olan çocuklarda yapılan bir başka çalışmada hem OSB semptomları hem de katı duygusuz özelliklerin, bilişsel empati eksiklikleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Dahası katı duygusuz özellikler duygusal empati ile bağımsız ilişki göstermiş ve bu ilişkinin OSB semptomları tarafından hafifletildiği belirlenmiştir. Düşük OSB semptomlarına karşı yüksek duygusal empati ile katı duygusuz özellikler arasında güçlü negatif bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular DB olanlarda atipik empati gelişim modellerinin hem katı duygusuz özellikler hem de OSB’deki sosyal bozulmaları içerdiğini göstermektedir [44].

Asperger sendromu (AS), sınırlı ilgi alanları, duygu tanıma bozulmaları ve sosyal karşılıklılığın olmaması gibi sosyal bozulmalarla karakterize bir sendromdur. Özellikle bu sosyal bozulmalar arasında empati ve zihin kuramı dikkati çekmekte ve uzun süredir bu konu üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Rogers ve arkadaşları Asperger sendromunda ‘zihin kuramı’ eksikliği ve empati becerilerini gözden geçirdikleri bir çalışmada bilişsel ve duygusal empati becerilerini ayırtlaştırmada performans görevleri kullanmanın yararlı olacağına dikkati çekmiş ve bu kişilerde zihin kuramında bozulmalar olduğunu ancak bunun mentalizasyon becerilerinin tümüyle yokluğu şeklinde açıklanamayacağını ifade etmişlerdir [50].

Montgomery ve arkadaşlarının yüksek işlevli otizm ve Asperger sendromu olan yetişkinlerde empati ve duygu tanıma farklılıklarını araştırdığı bir çalışmada, gruplar arasında empati skorlarında anlamlı fark gözlenmezken, AS’li erişkinlerin gözlerden zihin okuma testinde yüksek işlevli otizmlilerle erişkinlere göre anlamlı derecede daha iyi performans gösterdikleri saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda, yüksek işlevli otizmlilerin zihinselleştirme ve kompleks duyguları tanıma daha fazla desteğe ihtiyaç duyabileceği düşünülmektedir [42].

Her ne kadar otizmde empati oldukça araştırılmış bir konu olsa da bu konuda cinsiyet farklılıklarına pek değinilmemiştir. Yapılan bir çalışmada; OSB’li kadınların tipik gelişen erkek ve kadınlara göre daha düşük empati becerilerine, ancak OSB’li erkeklerle benzer empati düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. OSB’li kadın ve erkekler arasındaki bu benzerlik genel popülasyonda empati konusundaki cinsiyete dayalı farklılıklar göz önüne alındığında şaşırtıcı bir bulgudur [33].

Jones ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, psikopatik eğilimi olan erkeklerde duygusal empati disfonksiyonu saptanırken, bilişsel perspektif alma becerilerinde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Aksine OSB olan erkeklerde bilişsel perspektif alma becerilerinde disfonksiyon saptanırken, duygusal empati becerilerinde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Davranım bozukluğu olan erkeklerin kontrol grubuna benzer bir profil sergiledikleri, duygusal empati defisiti olan psikopatik eğilimli erkeklerdeki bu sorunun spesifik olduğu, davranım bozukluğuna genellenmemesi gerektiği ifade edilmiştir. Psikopatik eğilimli grup ile OSB grubu arasında duygu ve bilgi işleme süreçlerinin oldukça farklı olduğu, psikopatik eğilimli grubun diğer insanların sıkıntılarını tolere etmede zorlandıkları, OSB grubunun ise diğer insanların ne düşündüğünü anlamada zorlandıkları bildirilmiştir [30]. Buna benzer sonuçları Schwenck ve arkadaşları da rapor etmiştir [53].

Bons ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, hem OSB hem de davranım bozukluğunda motor ve bilişsel empati bozuklukları görülmektedir, ancak özgüllüğü farklılık göstermektedir. OSB’de yüz taklidi ve duygu tanıma tüm temel duygular için bozulabilirken, DB’da bu yalnızca olumsuz duygular için geçerlidir. Her iki bozuklukta da motor ve bilişsel empatideki bozulmanın gözlere dikkat etmemenin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Duygusal empatideki farklılığın ise amigdala hipo-hiper duyarlılığı ve yine gözlere dikkat etmeme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [10].

Güncel kanıtlar göstermiştir ki, empati profilleri AS ve psikopati olan durumlarda çarpıcı bir şekilde farklı ve empati çerçevesinde nörolojik ve davranışsal ayrışmalara işaret etmektedir. Bilişsel ve duygusal empatideki bu ayrışma şizofreni, şizotipi ve borderline kişilik bozukluğu gibi empati eksikliği olan bozukluklarda da gösterilmiştir [50].

### ÖÖB ve Empati

Yapılan çalışmalarda öğrenme güçlüğü tanısı alan çocukların akranları tarafından daha az sevildiği, davranışsal ve duygusal sorunlarının olduğu ve sosyal biliş eksikliklerine bağlı sorunlar yaşadıkları bildirilmiştir. Bu çocukların sosyal güçlüklerinin yalnızca düşük başarı öyküsü ve düşük öğretmen kabulünün bir sonucu olmadığı ifade edilmiştir [63]. Klinik gözlemler ve deneysel araştırmalara göre bu çocukların sosyal ipuçlarını tanıma ve yorumlamada ÖÖB tanısı almayan çocuklara göre daha fazla zorluk yaşadığı bilinmektedir. Ayrıca bu sosyal biliş eksikliklerinin akran ve öğretmen ilişkileri yanı sıra gündelik yaşamda karşılaşılan pek çok olumsuz durumdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir [35]. Bachara ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ÖÖB tanısı alan çocukların öğretmenleri bu çocukları sosyal olarak daha az kabul gören çocuklar olarak tanımlamışlardır. ÖÖB tanısı alan bu çocuklarda empati becerilerinde bozulmanın daha fazla olduğu, sosyal durumları anlama ve kişilerarası ilişki kurmada zorlandıklarını gösterilmiş ve bu durumun algısal (işitsel, görsel) engellerden kaynaklanabileceği, işitsel ve görsel yanılığının hatalı sosyal öğrenme ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür [4]. Eyüboğlu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ÖÖB tanısı alan çocukların zihin kuramı ve empati becerilerini değerlendiren testlerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kötü performans sergiledikleri, bu çocukların normal gelişim gösteren çocuklara göre zihin kuramı ve empati becerilerinde zorluklarının daha fazla olduğu, bu yüzden özel eğitim programlarının sosyal bilişsel zorlukları da dikkate alınarak geliştirilmesinin daha fazla yarar sağlayacağı ifade edilmiştir [22].

### ÖNERİLER VE GELECEK ÇALIŞMALAR

Çocuk ve ergenin arkadaşları tarafından dışlanmasının önemli öngörücülerinden birinin saldırgan ve yıkıcı davranışlar olduğu düşünülürse, sosyal işlev bozukluğuna neden olan yollar, ek tanısı olan ve olmayan DEHB olgularında farklı olabilir. Yani sosyal işlevsellikte psikiyatrik ek tanılarının ve olumsuz çevre koşullarının (arkadaş ilişkileri ve ebeveyn tutumları) da katkısı olabileceği unutulmamalıdır. Bu güne kadar bu alanda yapılan az sayıda çalışmanın sonuçları tutarlılık göstermemektedir.

KOKGB ile empatide azalma arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalara baktığımızda, bu ilişki iki yönlü de olabilir. Karşıt olma davranışları mı empatiyi etkiliyor, yoksa empati düşüklüğü mü karşıt olma sorunlarına neden oluyor sorusu ileri çalışmalarda araştırılması gereken bir konudur. Öte yandan frontostriatal yapıların DEHB yanı sıra OKB'de de rolü olduğu bilindiğinden; OKB ve empati ilişkisi gelecek çalışmalarda aydınlatılması gereken bir konudur.

Miller ve Eisenberg'in yaptıkları çalışmada, kendini açma, toplumsallaşma, sosyal duyarlılık, topluma uyum ve özsaygı gibi olumlu özellikler ile empati arasında pozitif bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür [40]. Empatinin sosyal ilişkilerdeki önemi göz önüne alınırsa, sosyal beceri bozukluğunun eşlik ettiği psikiyatrik hastalıklarda çocuk ve ergenin olumlu özelliklerinin desteklenmesi empati becerileri ve dolayısıyla sosyal alanda işlevselliği artırarak tedavi sürecini destekleyebilir.

### SONUÇ

Bütün bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, DEHB' ye eşlik eden karşıt olma karşı gelme ve saldırgan davranışların erken saptanması, tedavisinin bir an önce yapılması ve ergenin güçlü yönlerinin fark edilip desteklenmesinin ergenin empati gelişimine olumlu katkısının olabileceği düşünülebilir. Bu yaklaşım hem DEHB'li hem de herhangi bir psikopatolojisi olmayan ergenlerde empati becerilerinin artırılarak kişiler arası ilişkilerin daha uyumlu ve doyumlu olmasında katkı sağlayabilir. Böylece saldırgan davranışların azalarak toplumsal bir sorun haline gelen öfke kontrol sorunlarının ortaya çıkmadan önce önlenmesi konusunda bir ilerleme sağlanmış olacaktır.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

### KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; 5th Edition (DSM-V) Washington DC: APA 2013.
2. Astington JW, J Pelletier. Theory of mind, language, and learning in the early years: Developmental origins of school readiness. The development of social cognition and communication 2005. p. 205-230.
3. Astington JW. Sometimes necessary, never sufficient: False-belief understanding and social competence. 2013.
4. Bachara, Gary H. Empathy in learning disabled children. Perceptual and Motor Skills. 1976; 43(2): 541-542.

5. Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O. The role of the dorsal striatum in re-ward and decision-making. *J Neurosci*. 2007; 27(31): 8161–8165
6. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive function: Constructing a unified theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997; 121: 65-94.85.
7. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006; 45(2): 192-202.
8. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex*. 2000; 10(3): 295–307.
9. Blair J, D Mitchell, K Blair. *The Psychopath: emotion and the Brain*. Blackwell Publishing. 2005.
10. Bons D, Van Den Broek E, Scheepers F, Herpers P, Rommelse N, Buitelaar JK. Motor, emotional, and cognitive empathy in children and adolescents with autism spectrum disorder and conduct disorder. *Journal of abnormal child psychology*. 2013; 41(3): 425-443.
11. Brems, Christiane. Dimensionality of empathy and its correlates. *The Journal of Psychology*. 1989; 123(4): 329-337.
12. Cutting AL, J Dunn. The cost of understanding other people: Social cognition predicts young children's sensitivity to criticism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2002; 43(7): 849-860.
13. De Kemp RA, Overbeek G, de Wied M, Engels RC, Scholte RH. Early adolescent empathy, parental support, and antisocial behavior. *The Journal of Genetic Psychology*. 2007; 168(1): 5-18.
14. De Oliveira-Souza R, Hare RD, Bramati IE, Garrido GJ, Ignácio FA, Tovar-Moll F, Moll J. Psychopathy as a disorder of the moral brain: fronto-temporo-limbic grey matter reductions demonstrated by voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2008; 40(3): 1202-1213.
15. Decety J, Jackson PL. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2004; 3: 71-100.
16. Demirci E, Özmen S, Öztop DB. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Erkek Çocuk ve Ergenlerde Dürtüsellik ve Serum Oksitosin İlişkisi: Bir Ön Çalışma. 2016.
17. Deschamps PKH, Schutter DJLG, Kenemans JL, Matthys W. Empathy and prosocial behavior in response to sadness and distress in 6-to 7-year olds diagnosed with disruptive behavior disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *European child & adolescent psychiatry*. 2015; 24(1): 105-113.
18. Dziobek I, Rogers K, Fleck S, Bahnemann M, Heekeren HR, Wolf OT, Convit A. Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *Journal of autism and developmental disorders*. 2008; 38(3): 464-473.
19. Eisenberg N, J Strayer. *Critical issues in the study of empathy*. 1987.
20. Endresen IM, D Olweus. Self-reported empathy in Norwegian adolescents: Sex differences, age trends, and relationship to bullying. 2001.
21. Eslinger PJ. Neurological and neuropsychological bases of empathy. *Eur Neurol*. 1998; 39: 193-199.
22. Eyuboglu D, Bolat N, Eyuboglu M. Empathy and theory of mind abilities of children with specific learning disorder (SLD). *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2018; 28(2): 136-141.
23. Gambin M, Carla S. "The Differential Relations Between Empathy and Internalizing and Externalizing Symptoms in Inpatient Adolescents." *Child Psychiatry & Human Development*. 2016; 47(6): 966-974.
24. Gini G, Albiero P, Benelli B, Altoè G. Does empathy predict adolescents' bullying and defending behavior? *Aggressive Behavior: Official Journal of the International Society for Research on Aggression*. 2007; 33(5): 467-476.
25. Grady CL, ML Keightley. Studies of altered social cognition in neuropsychiatric disorders using functional neuroimaging. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2002; 47(4): 327-336.
26. Harrison NA, Wilson CE, Critchley HD. Processing of observed pupil size modulates perception of sadness and predicts empathy. *Emotion*. 2007; 7: 724–729.
27. Hughes C, R Ensor. Behavioural problems in 2-year-olds: links with individual differences in theory of mind, executive function and harsh parenting. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006; 47(5): 488-497.

28. Humphreys KL, Katz SJ, Lee SS, Hammen C, Brennan PA, Najman JM. The association of ADHD and depression: Mediation by peer problems and parent-child difficulties in two complementary samples. *Journal of abnormal psychology*. 2013; 122(3): 854.
29. Jabbi M, Swart M, Keysers C. Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex. *Neuroimage*. 2007; 34: 1744-1753.
30. Jones AP, Happé FG, Gilbert F, Burnett S, Viding E. Feeling, caring, knowing: different types of empathy deficit in boys with psychopathic tendencies and autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010; 51(11): 1188-1197.
31. Kaya A, Siyez DM. KA-S\_ Çocuk ve Ergenler için Empatik Eğilim Ölçeği: Geliştirilmesi Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Eğitim ve Bilim*. 2010; 35(156): 111-125.
32. Kilic BG, Gunay Ay M. Factors Associated With Empathy among Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. P-6.48, AACAP's 63rd Annual Meeting, October 24-29. 2016. New York, NY.
33. Kok FM, Groen Y, Becke M, Fuermaier AB, Tucha O. Self-reported empathy in adult women with autism spectrum disorders-A systematic mini review. *PloS one*. 2016; 11(3): e0151568.
34. Lough S, Kipps CM, Treise C, Watson P, Blair JR, Hodges JR. Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2006; 44(6): 950-958.
35. Maheady, Larry, George EM. Assessing social perception abilities in learning disabled students. *Learning Disability Quarterly*. 1982; 5(4): 363-370.
36. Marci C, Ham J, Moran E, Orr SP. Physiologic correlates of perceived therapist empathy and social-emotional process during psychotherapy. *J Nerv Ment Dis*. 2007; 195: 103-111
37. Marton I, Wiener J, Rogers M, Moore C, Tannock R. Empathy and social perspective taking in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of abnormal child psychology*. 2009; 37(1): 107-118.
38. Mehrabian A, Epstein N. A measure of emotional empathy. *Journal of Personality*. 1972; 40: 525-543. (doi: 10.1111/1467-6494.ep8970028).
39. Miller PA, Op De Haar MAJ. Emotional, cognitive, behavioral, and temperament characteristics of high-empathy children. *Motivation and Emotion*. 1997; 21(1): 109-125.
40. Miller PA, Eisenberg N. The relation of empathy to aggressive and externalizing/antisocial behavior. *Psychological bulletin*. 1988; 103(3): 324.
41. Montag C, Heinz A, Kunz D, Gallinat J. Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2007; 92(1-3): 85-89.
42. Montgomery CB, Allison C, Lai MC, Cassidy S, Langdon PE, Baron-Cohen S. Do adults with high functioning autism or Asperger Syndrome differ in empathy and emotion recognition? *Journal of autism and developmental disorders*. 2016; 46(6): 1931-1940.
43. Nijmeijer JS, Minderaa RB, Buitelaar JK, Mulligan A, Hartman CA, Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. *Clinical psychology review*. 2008; 28(4): 692-708.
44. Pasalich DS, Dadds MR, Hawes DJ. Cognitive and affective empathy in children with conduct problems: Additive and interactive effects of callous-unemotional traits and autism spectrum disorders symptoms. *Psychiatry research*. 2014; 219(3): 625-630.
45. Pelham JR, William E, Daniel A Waschbusch. "Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)." *Practitioner's Guide to Evidence-Based Psychotherapy*. Springer US. 2006: 93-100.
46. Price BH, Daffner KR, Stowe RM, Mesulam MM. The comportmental learning disabilities of early frontal lobe damage. *Brain*. 1990; 113(5): 1383-1393.
47. Rankin KP, Kramer JH, Miller BL. Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2005; 18(1): 28-36.
48. Rogers CR. Empatik Olmak Değeri Anlaşılmamış Bir Varoluş Şeklidir (İngilizce'den Çeviren: F. Akkoyun). *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 1975; 16(1): 103-122.
49. Rogers K, Dziobek I, Hassenstab J, Wolf OT, Convit A. Who cares? Revisiting empathy in Asperger syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*. 2007; 37(4): 709-715.

50. Rueda P, Fernández-Berrocal P, Schonert-Reichl KA. Empathic abilities and theory of mind in adolescents with Asperger syndrome: Insights from the twenty-first century. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014; 1(4): 327-343.
51. Schutter DJ, van Honk J. An electrophysiological link between the cerebellum, cognition and emotion: frontal theta EEG activity to single-pulse cerebellar TMS. *Neuroimage*. 2006; 33(4): 1227-1231.
52. Schwenck C, Schmitt D, Sievers S, Romanos M, Warnke A, Schneider W. Cognitive and emotional empathy in children with ADHD and conduct disorder. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2011; 39(4): 265-276.
53. Schwenck C, ve ark. Empathy in children with autism and conduct disorder: Group-specific profiles and developmental aspects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012; 53(6): 651-659.
54. Seger CA, Stone M, Keenan JP. Cortical activations during judgments about the self and an other person. *Neuropsychologia*. 2004; 42: 614-624.
55. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Goldsher D, Berger BD, Aharon-Peretz J. Impairment in cognitive and affective empathy in patients with brain lesions: anatomical and cognitive correlates. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2004; 26(8): 1113-1127.
56. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Goldsher D, Aharon-Peretz J. Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2005; 18(1): 55-67.
57. Slaughter V, MJ Dennis, M Pritchard. Theory of mind and peer acceptance in preschool children. *British journal of developmental psychology*. 2002; 20(4): 545-564.
58. Smith A. Cognitive Empathy and Emotional Empathy in Human Behavior and Evolution." *Psychological Record*. 2006; 56(1): 3.
59. Steingard R, Biederman J, Doyle A, Sprich-Buckminster S. Psychiatric comorbidity in attention deficit disorder: Impact on the interpretation of Child Behavior Checklist results. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1992; 31(3): 449-454.
60. Stuss DT, Gallup Jr GG, Alexander MP. The frontal lobes are necessary for theory of mind. *Brain*. 2001; 124(Pt 2): 279-286.
61. Uekermann J, ve ark. Social cognition in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010; 34(5): 734-743.
62. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2007; 61(12): 1361-1369.
63. Vaughn S, Hogan A, Kouzekanani K, Shapiro S. Peer acceptance, self-perceptions, and social skills of learning disabled students prior to identification. *Journal of Educational Psychology*. 1990; 82(1): 101.
64. Westby CE, Cutler SK. Language and ADHD: Understanding the bases and treatment of self-regulatory deficits. *Topics in language disorders*. 1994; 14(4): 58-76.
65. Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*. 2003; 40(3): 655-664.
66. De Wied M, Goudena PP, Matthys W. Empathy in boys with disruptive behavior disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2005; 46(8): 867-880.



## ■ Derleme

# Ağız, diş ve çene cerrahisinde piezoelektrik cerrahi aletlerinin kullanımı

## *Using of piezoelectric surgical instruments in oral and maxillofacial surgery*

Özgün Yıldırım <sup>1\*</sup> , Mustafa Öztürk <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Özgün Yıldırım E-posta: [ozgunyldrm89@gmail.com](mailto:ozgunyldrm89@gmail.com) ORCID: 0000-0002-7974-1359

Gönderim: 7 Mart 2019 Kabul: 30 Mayıs 2019

## ÖZ

Piezoelektrik cerrahi, piezoelektrik ultrasonik titreşimler kullanarak güvenli ve etkili osteotomiler yapılmasını sağlayan nispeten yeni bir tekniktir, her geçen gün yeni özelliklere sahip cihazlar üretilip piyasaya sürülmektedir. Piezocerrahi aletleri, konvansiyonel döner cerrahi aletlerine göre üstün özelliklere sahiptir. Mikrometrik ve seçici kesim yapabilmesinden dolayı piezoelektrik cerrahi cihazı, kemik üzerinde nekrotik hasarlar vermeden güvenli ve hassas bir osteotomi sağlar. Geleneksel döner aletlere kıyasla en önemli özelliği, yumuşak doku ve kan desteğini koruyarak sadece mineralize dokular üzerinde çalışmasıdır. Operasyon alanında ve çevresindeki kemik harici sinir ve mukoza gibi yumuşak dokularla teması halinde bu dokulara zarar vermemektedir. Bu çalışmada tıbbın ortopedi ve beyin cerrahisi gibi birçok alanında olduğu gibi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi uygulamalarında da sıklıkla tercih edilen piezoelektrik cerrahi aletlerinin özellikleri, kullanım alanları, avantaj ve dezavantajları anlatılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** ağız diş ve çene cerrahisi, diş hekimliği, piezoelektrik cerrahi

## ABSTRACT

Piezoelectric surgery is a relatively new technique that provides safe and effective osteotomies using piezoelectric ultrasonic vibrations, and every day new devices with new features are produced and marketed. Piezosurgery instruments have superior properties compared to conventional rotary surgical instruments. Because of its micrometric and selective cutting, the piezoelectric surgery device provides a safe and sensitive osteotomy without causing necrotic damage to the bone. Compared to conventional rotary instruments, the most important feature is that it works only on mineralized tissues while maintaining soft tissue and blood support. It does not damage the tissues in contact with soft tissues such as the bone and mucous membranes in and around the operation area. In this study, properties, usage areas, advantages and disadvantages of piezoelectric surgical instruments which are frequently preferred in Oral, Dental and Maxillofacial Surgery applications as in many fields of orthopedics and brain surgery of medicine are explained.

**Keywords:** dentistry, oral and maxillofacial surgery, piezoelectric surgery



## GİRİŞ

Piezoelektrik cerrahi, ultrasonik cerrahi titreşimler kullanılarak güvenli ve etkili osteotomiler yapılmasını sağlayan nispeten yeni bir tekniktir. Son yıllarda tıbbın birçok alanında kullanılmaya başlanan ultrasonik piezoelektrik cihazlarının üstün özellikleri olduğu görülmüştür [1]. Piezoelektrik cerrahi cihazı, mikrometrik ve seçici kesim yapabilmesinden dolayı kemik üzerinde herhangi bir osteonekrotik hasar yaratmadan güvenli ve hassas osteotomiler yapılmasına imkan sağlar. Cihaz sadece mineralize dokular üzerinde çalışır ve mukoza, sinir, damar gibi yumuşak dokulara zarar vermez. Kesici uç mineralize olmayan dokularla temas ettiğinde kesme işlemi sonlanır. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde kemik, sinir ve damarlar arasında çok yakın bir ilişki olduğundan piezocerrahinin kullanımı doku travmasını minimize etmek için çok iyi bir yöntem olabilir. Bu cihazlar osteotomi sırasında meydana gelen ısı artışını ve buna bağlı olarak gelişen osteonekroz riskini en aza indirerek iyileşmenin daha hızlı olmasını sağlar [1,2].

## PIEZOELEKTRİK CERRAHİNİN TANIMI VE TEMELLERİ

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kemik cerrahisinde kullanılan geleneksel cihazlara oranla daha hassas ve güvenli osteotomi ve ostektomi ihtiyacına alternatif olarak daha iyi bir osteotomi ve ostektomi cihazı üretmek ve geliştirmek için ciddi deneysel çabalar sarf edilmiştir [1,3]. Diş hekimliğinde ultrasonik cihazlar, yüksek frekanslı ses dalgalarının diş sert dokuları üzerindeki kesme etkilerinin 1953 yılında bulunmasının ardından temel olarak periodontoloji ve endodonti alanında kendilerine yer edinmişlerdir. Ultrasonik osteotomi tekniği; ilk olarak 1975 yılında Horton ve arkadaşları tarafından tarif edilmesine rağmen, Vercellotti ve arkadaşlarının 2000 yılında, bu yumuşak doku koruyucu yaklaşımı yenileyip kullanıma sunana kadar işlerlik kazanmamıştır [4,5].

Minimal invaziv cerrahi, doku travmasının ve hasta morbiditesinin azaltılması için oldukça önemlidir [1]. Son yıllarda, modern tıbbın minimal invaziv cerrahiye doğru yönelmesiyle, ultrasonik mikro hareketlerin komşu yumuşak dokulara gözle görülür bir hasar vermediği sonucundan hareket edilerek kemik osteotomisi için ultrasonik dalgaların kullanımı Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde de önem kazanmıştır [6].

## PIEZOELEKTRİK CERRAHİ TEKNİĞİNİN ENDİKASYONLARI

Piezoelektrik cerrahi cihazı, osteotomi uygulamalarında sinir, damar, mukoza gibi çevre yumuşak dokulara zarar verme riskini en aza indirmektedir [1]. Histolojik bulgularla

desteklenen çalışmalar ile piezoelektrik cerrahi aletlerinin osteotomi hattındaki güvenilirliği ve hassaslığı kanıtlanmıştır. Operasyon esnasında görüş alanı kısıtlılığı olduğunda ve operasyon bölgesinde bulunan hassas anatomik yapıların var olduğu durumlarda kullanımı önerilmiştir [7,8].

Piezoelektrik cerrahi aletlerinin Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde kullanım alanları şöyle sıralanabilir;

- Dento-alveoler girişimler (Diş çekimi, endodontik cerrahi, periodontal cerrahi, gömülü dişlerin açığa çıkarılması ya da cerrahi çekimi)
- İmplant sahasının hazırlığı
- İmplant yerleştirme işlemleri
- Alveoler kret genişletilmesi
- Sinüs tabanı elevasyonu
- İmplant alveoler sinir lateralizasyonu
- Kemik grefti toplama
- Ortognatik cerrahi
- Distraksiyon osteogenezi
- Kist enükleasyonu
- Odontojenik tümör rezeksiyonları
- Temporomandibuler eklem cerrahisi [9].

## PIEZOELEKTRİK CERRAHİNİN AVANTAJLARI

Piezoelektrik cerrahinin en önemli avantajı; doku sertliğini tanıyarak seçici kesim yapabilmesi ve mineralize dokular üzerinde çalıştığında yumuşak dokulara zarar vermemesidir. Bu özellik, osteotomi sırasında kesici ucun mineralize olmayan dokularla temas etmesi halinde işlemin kendiliğinden durması ile sağlanır [7,10-12]. Schaeren ve arkadaşları [13], piezoelektrik cerrahi aletinin ucunun bir sinirin doğrudan ucuna temas ederken sinirin parçalanmadığını, yapısal veya fonksiyonel bir zarar görmediğini belirtmişlerdir. Sinir dokusundaki zararın, uygulayıcı tarafından cihazın uçlarıyla sinir üzerine aşırı kuvvet uygulamasından kaynaklandığını tespit etmişlerdir [13,14].

Piezoelektrik cerrahi uygulanmasından sonra yara iyileşmesinin konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha hızlı olduğunu gösterilmiştir. Osteotomi ve osteoplasti işlemlerinde piezoelektrik cihazının geleneksel fissür ve rond frezlere oranla daha iyi bir kemik iyileşmesi ve

remodelasyonu sağladığı belirtilmiştir [15]. Piezocerrahi cihazıyla uygulanan osteotomide bozulmuş yara iyileşmesi gibi bir komplikasyonla karşılaşılmaştır. Osteotomi uygulanan kemik yüzeyinde BMP (bone morphogenetic protein)'lerin daha hızlı indüklenmesini sağlayarak kemik iyileşmesi fazında enflamatuvar fazı hızlandırdığı ve kemiğin normalden çok daha erken remodele olmasını sağladığı gösterilmiştir [6,15].

Piezoelektrik cerrahi cihazın önemli avantajlarından birisini de kavitasyon fenomeni oluşturmaktadır. Kavitasyon fenomeni; Vercolloti tarafından tanımlanmıştır. Cihazın uç kısmında oluşan vibrasyon, irrigasyon solüsyonunda köpük oluşmasına neden olmakta; bu köpük bölgeyi yıkamakta, küçük kan damarlarını tıkamakta, artıkları ve kanı uzaklaştırmakta, böylece operasyon bölgesinin kolay görülmesini sağlamaktadır [16-20]. Geleneksel frezlerin kullanımı sırasında operasyon bölgesinde yoğun kanama meydana gelir ve görüş azalır, piezoelektrik cerrahide osteotomi sırasında kanama daha az olmaktadır. Piezoelektrik cerrahi yumuşak dokulara minimum zarar vererek ve kemikte minimum kayıp sağlayarak hemorajiyi azaltmaktadır ve böylece postoperatif ödem daha az miktarda olur [15]. Basınçlı hava ile çalışan geleneksel döner aletlerle yapılan osteotomilerde ise meydana gelen hava-su basınç spreyi yerine aerosol etki olduğundan, irrigasyon ile meydana gelen deri altı amfizem riski azalmaktadır [12].

Piezoelektrik cerrahi aletleri ile yapılan ameliyatlarda daha az titreşim ve ses oluşmaktadır. Konvansiyonel döner aletlerin oluşturduğu makrovibrasyon ve aşırı ses hastaları rahatsız etmektedir. Lokal anestezi altında osteotomi sırasında piezoelektrik cerrahi aletinin mikrovibrasyonu daha az ses yaparak hastanın stresinin ve korkusunun azaltmasını sağlamaktadır [6,21].

Konvansiyonel döner alet ile kullanılan cerrahi frezlerle kıyaslandığında piezoelektrik cerrahi cihazının, ergonomik olması ve farklı açılara sahip kesici uçlarının bulunması oral kavitenin ulaşılması zor bölgelerinde hem rahat kullanım hem de hassas kesim işlemi yapabilmesine imkan sağlamaktadır [22].

Bunlara ek olarak; basit kurulumu ve kullanımı, parçalarının steril edilebilir olması, steril irrigasyon sisteminin olması, işlem sırasında güvenilir performansının ve ayak kontrol sisteminin olması piezoelektrik cerrahi aletinin fiziksel diğer avantajları arasında yer alır [23].

### **PIEZOELEKTRİK CERRAHİNİN DEZAVANTAJLARI**

Piezoelektrik cerrahi aletinin Ağız, Diş ve Çene Cerrahisindeki birçok avantajına rağmen bazı dezavantajları

da vardır. Piezoelektrik cerrahi osteotomisinin en büyük dezavantajı zaman faktörünün uzun olmasıdır [10]. Bu cihazlar ile yapılan osteotomi geleneksel döner aletlere kıyasla önemli ölçüde daha uzundur. Kemik yapısına ve kalınlığına bağlı olarak değişmekle beraber osteotomi süresi 3-5 kata kadar uzayabilmektedir [14,23]. Bu nedenle, piezoelektrik cerrahi osteotomisi sert kompakt kemikte ve uzun süreli osteotomilerde önerilmemektedir [24]. Araştırmacılar piezoelektrik cerrahi aletinin uçların beşinci kullanımdan sonra yenilenmesini önermektedir ve kemik ne kadar sert ve kalın ise uçların kırılma riskinin de o kadar fazla olduğu bildirilmektedir [14,15]. Bu cihazları yeni kullanmaya başlayan uygulayıcıların tekniğe alışması ve tecrübe kazanması için zaman gerekir [23].

### **PIEZOELEKTRİK CERRAHİ İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR**

Alexandre Anesi ve arkadaşlarının [25] yaptığı bir deneysel çalışmada iki farklı piezocerrahi aletinin [Piezosurgery® Medical(PM) and Piezosurgery® Plus(PP)] ve bir konvansiyonel döner el aletinin (RO) kemik doku üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 16 adet tavşanın kafatasında açılan 1cm uzunluğundaki kemik defektleri, hayvanların 15 gün sonra sakrifikasyonunu takiben histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. PP ve PM kullanılarak yaratılan kesi hatlarının RO kullanılarak oluşturulan hatlara kıyasla iyileşme potansiyelinin daha yüksek olduğu, ancak PP'nin PM'den daha güçlü bir cihaz olmasına rağmen çok fazla fark olmadığı tespit edilmiştir [25].

Friedhelm Heinemann ve arkadaşlarının [26] yaptığı bir çalışmada ultrasonik cerrahi (Piezosurgery®), sonik cerrahi SONICflex® ve konvansiyonel bur yöntemi birbiri ile kıyaslanmıştır. Domuz mandibularından angulus bölgelerini içeren parçaların alınmasının ardından her üç alet için eşit uzunluk ve derinlikte 5 farklı kesi hattı oluşturulmuş ve kemik içinde oluşan ısı ölçülerek etkileri araştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda konvansiyonel bur yöntemi ile SONICflex® arasında çok fazla fark olmamasına rağmen (1,54–2,29 °C), ultrasonik cerrahi ile yapılan kesilerde 18,17 °C'ye kadar yüksek bir ısı artışı tespit edilmiştir [26].

Li Ma ve arkadaşlarının [27] yaptığı bir çalışmada, bir tavşan modelinde geleneksel döner aletler ve piezoelektrik cerrahi ile yapılan osteotomilerin ardından yara iyileşme sürecinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. 16 adet tavşanın nasal kemikleri üzerinde iki farklı alet ile iki osteotomi hattı kıyaslanmıştır. Defektler resorbe olabilen membran ile kapatılmıştır. Hayvanlar 4 alt gruba ayrılmış ve 1, 2, 3 ve 5'inci haftalarda sakrifiye edilmiştir. Histolojik ve

morfolometrik değerlendirmeler, çeşitli doku bileşenlerinin volumetrik yoğunluğunu değerlendirmek için yapılmıştır: kan pıhtısı, vaskülarize yapılar, geçici matriks, osteoid, mineralize kemik, kemik artıkları, kalıntı doku ve eski kemik. Piezocerrahi ile hazırlanan defektler, geleneksel rotatif kemik defektine kıyasla, 1. haftada kemik debrisinde anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. 2. ve 3. haftalarda yeni oluşan kemik doku köprüsü izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır. 5. haftada, defektlerin yeni kemikle tamamen dolduğu tespit edilmiştir [27].

Stephan Hollstein ve arkadaşları [28] yaptıkları bir çalışmada, beş yeni ultrasonik osteotom arasındaki farklılıkları ortaya koymak ve osteotomize kemik yüzeylerinin mikromorfolojik ve kantitatif pürüzlülük analizlerini yapmayı amaçlamışlardır. 15 adet tavşanın kafatasından 6\*6mm boyutlarında ikişer adet kemik parçası beş farklı alet ile alınmış ve hazırlanan yüzeyler ışık mikroskobu, çevresel yüzey elektron mikroskobu (ESEM) ve konfokal lazer tarama mikroskopisi ile incelenmiş ve süre takibi yapılmıştır. Araştırılan tüm piezoelektrik osteotomlar, kemiğin anatomik yapısını korumuştur. İncelenen piezoelektrik osteotomlar kullanılarak elde edilen osteotomize kemik kenarının ortalama pürüzlülük değerleri şu şekildedir: 2,47 mm (Piezosurgerys 3), 9,79 mm (Piezosurgerys Medical), 4,66 mm (Piezon Master Surgerys), 6,38 mm (VarioSurgs) ve 6,06 mm (Piezotome 2). Piezosurgerys Medical kullanırken Piezosurgerys 3 (Po0.0001) ve Piezon Master Surgerys (P¼0.002) ile karşılaştırıldığında, daha yüksek pürüzlülük değerleri gözlenmiştir. Farklı piezoelektrik osteotomlar kullanılarak farklı osteotomi süreleri elde edilmiştir: 144 s (Piezosurgerys3), 126 s (Piezosurgerys Medical), 142 s (Piezon Master Surgerys), 149 s (VarioSurgs) ve 137 s (Piezotome 2). Sonuç olarak araştırılan tüm piezoelektrik osteotomların kemiğin anatomik yapısını korumasıyla beraber oluşturdukları yüzey pürüzlülüğünün birbirinden farklı olduğu tespit edilmiştir [28].

Li Ma ve arkadaşlarının [29] yaptığı diğer bir çalışmada, bir tavşan modelinde piezocerrahi ve iki farklı testere bıçağının uygulandığı deneysel osteotomilerde kemik iyileşmesini karşılaştırmayı amaçlanmışlardır. Bu çalışmada 16 tavşan, bir, iki, üç ve beş haftalık gözlem sürelerine uymak üzere rastgele dört gruba ayrılmıştır. Tüm hayvanlarda, geleneksel bir testere bıçağı, yeni bir testere bıçağı ve piezocerrahi kullanılarak sol ve sağ burun kemiği üzerinde dört osteotomi hattı yapılmıştır. Her üç osteotomi tekniğinde de bir hafta sonra başlayan kemik iyileşmesi gözlenmiştir. En belirgin yeni kemik oluşumu iki ve üçüncü haftalar arasında gerçekleşmiş ve piezoelektrik cerrahisinin daha hızlı kemik

oluşumu ve yeniden biçimlenme eğilimi gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak, üç modalite arasında anlamlı fark yoktur [29].

Jônatas Caldeira Esteves ve arkadaşları yaptıkları [30] bir çalışmada, piezocerrahi ve geleneksel drillerin osteotomiler sonrası kemik iyileşme dinamiklerini kıyaslamayı amaçlamışlardır. 110 adet fare, bir grupta 55 fare olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve de tibialarında iki farklı alet ile çapı 2 mm olan defektler açılmıştır. Histolojik, histomorfometrik, immünohistokimyasal ve moleküler analiz için hayvanlar 3, 7, 14, 30 ve 60 günlerde kurban edilmiştir. Sonuç olarak histolojik ve histomorfometrik açıdan, piezocerrahiden 30 gün sonra gözlemlenen yeni oluşan kemiğin biraz daha yüksek olması dışında iki grupta da hemen hemen benzer olarak tespit edilmiştir [30].

Hoigne ve arkadaşları [31] piezoelektrik cerrahi sonrası yara iyileşmesinin ve kemik konsolidasyonunun sorunsuz gerçekleştiğini, iyileşme süresinin geleneksel iyileşme süresinden daha kısa olduğunu belirtmişlerdir. Tekniğin doku seçici olması nedeniyle minimal invaziv cerrahi için periostun daha az sıyrılmasına ve yumuşak dokuların daha az çekilmesine izin vererek, iyileşme sürecine pozitif etki sağlayabileceğini düşünmüşlerdir [31].

## SONUÇ

Minimal invaziv cerrahi; doku travması ve buna bağlı olarak hastaların operasyon sonrası konforunun artması için oldukça önemlidir. Son yıllarda, modern tıbbın minimal invaziv cerrahiye doğru yönelmesiyle, ultrasonik mikro hareketlerin komşu yumuşak dokulara gözle görülür bir hasar vermediği sonucundan yola çıkılarak kemik osteotomisi için ultrasonik dalgaların kullanımı Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde de önem kazanmıştır. Piezoelektrik cerrahi aletleri, geleneksel döner aletlere kıyasla kemik cerrahisinde daha hassas ve güvenli osteotomi ve ostektomi ihtiyacına cevap olarak geliştirilmiştir. Tıbbın ortopedi ve beyin cerrahisi gibi birçok bölümünde kullanıldığı gibi diş hekimliğinin cerrahi uygulamaları arasında da oldukça popüler hale gelmiştir. Son yıllarda yapılan klinik ve histopatolojik çalışmalarla da piezoelektrik cerrahi aletlerinin kemik doku üzerinde daha az nekroz yarattığı ve konvansiyonel döner aletlere göre olan üstün özellikleri kanıtlanmıştır. Ancak gelişen teknoloji ile birlikte üretilip her geçen gün piyasaya yeni cihazlar sürülmektedir. Yeni cihazların da etkinliğinin, avantaj ve dezavantajlarının tespiti için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

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

## KAYNAKLAR

1. Schaller BJ, Gruber R, Merten HA, ve ark. Piezoelectric bone surgery: a revolutionary technique for minimally invasive surgery in cranial base and spinal surgery. Technical note. *Neurosurgery* 2005; 57(4): 410.
2. Vercellotti T, Nevins ML, Kim DM, ve ark. Osseous response following resective therapy with piezosurgery. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005; 25: 543-549.
3. Sherman JA, Davies HT. Ultracision: the harmonic scalpel and its possible uses in maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 530-532.
4. Horton JE, Tarpley TM Jr., Wood LD. The healing of surgical defects in alveolar bone products with ultrasonic instrumentation, chisel, and rotary bur. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 39: 536-546.
5. Vercelotti T. Piezoelectric surgery in implantology: a case report--a new piezoelectric ridge expansion technique. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2000; 20: 358-365.
6. Robiony M, Polini F, Costa F, Zerman N, Politi M. Ultrasonic bone cutting for surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME) under local anaesthesia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36: 267-269.
7. Robiony M, Polini F, Costa F, Vercelotti T, Polliti M. Piezoelectric bone cutting in multipiece maxillary osteotomies. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 759-761.
8. Vercellotti T, De Paoli S, Nevins M. The piezoelectric bony window osteotomy and sinus membrane elevation: introduction of a new technique for simplification of the sinus augmentation procedure. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001; 21: 561-567.
9. Aly LAA. Piezoelectric surgery: Applications in oral & maxillofacial surgery. *Future Dental Journal* 2018(4); 105-111.
10. Gruber, RM, Kramer FJ, Merten HA, Schliephake H. Ultrasonic surgery an alternative way in orthognathic surgery of the mandible: A pilot study. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2005; 34(6): 590-593.
11. Eggers, G, Klein J, Blank J, Hassfeld S. Piezosurgery®: an ultrasound device for cutting bone and its use and limitations in maxillofacial surgery. *British Journal of oral and maxillofacial surgery* 2004; 42(5): 451-453.
12. Torrella, F, Cabanes G, Pitarch J, Anitua E. Ultrasonic ostectomy for the surgical approach of the maxillary sinus: a technical note. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 1998; 13(5): 697-700.
13. Schaeren, S, Jaquiéry C, Heberer M, Tolnay M, Vercellotti T, Martin I. Assessment of nerve damage using a novel ultrasonic device for bone cutting. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2008; 66(3): 593-596.
14. Pavlíková, G, Foltán R, Horká M, Hanzelka T, Borunská H, Sedý J. Piezosurgery in oral and maxillofacial surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2011; 40(5): 451-457.
15. Schlee, M, Steigmann M, Bratu E, Garg AK. Piezosurgery: basics and possibilities. *Implant dentistry* 2006; 15(4): 334-340.
16. Eggers G, Blank J, Hassfeld S. Piezosurgery: an ultrasound device for cutting bone and its use and limitations in maxillofacial surgery. . *British Journal Oral Maxillofacial Surgery* 2004; 42: 451-3.
17. Vercellotti T. A new bone surgery device: sinus grafting and periodontal surgery. *Compend Contin Education Dentistry* 2006; 27: 319-25.
18. Gruber RM, Merten HA, Schliephake H. Ultrasonic surgery an alternative way in orthognathic surgery of the mandible. A pilot study. *International Journal Oral Maxillofacial Surgery* 2005; 34: 590-3.
19. Robiony M, Costa F, Vercelotti T, Polliti M., Piezoelectric bone cutting in multipiece maxillary osteotomies. *International Journal Oral Maxillofacial Surgery* 2004; 62: 759-61.
20. Kotrikova B, Krempien R, Blank J, Eggers G, Samiotis A, Mühling J., Piezosurgery--a new safe technique in cranial osteoplasty. *International Journal Oral Maxillofacial Surgery* 2006; 35: 461-5.
21. Schultes G, Gaggl A, Kärcher H. Periodontal disease associated with interdental osteotomies after orthognathic surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 1998; 56(4): 414-417.

22. Sohn DS, Ahn MR, Lee WH, Yeo DS, Lim SY. Piezoelectric osteotomy for intraoral harvesting of bone blocks. *The International journal of periodontics & restorative dentistry* 2007; 27(2): 127.
23. Labanca M, Azzola F, Vinci R, Rodella LF. Piezoelectric surgery: twenty years of use. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008; 46(4): 265-269.
24. Kotrikova, B, R. Wirtz, R. Krempien, ve ark. Piezosurgery a new safe technique in cranial osteoplasty. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2006; 35(5): 461-465.
25. Alexandre A, Marzia F, Francesco C, ve ark. Structural and ultrastructural analyses of bone regeneration in rabbit cranial osteotomy: Piezosurgery versus traditional osteotomes. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2018; 107-118.
26. Friedhelm H, Istabrak H, Christiane KK, ve ark. Experimental and histological investigations of the bone using two different Oscillating Osteotomy techniques compared with conventional rotary osteotomy. *Annals of Anatomy* 2012(164); 165-170.
27. Li M, Nikos M, Yan S, Xi LL, Ying YC, Niklaus PL. Wound healing of osteotomy defects prepared with piezo or conventional surgical instruments: a pilot study in rabbits. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* 2015(6); 211-220.
28. Stephan H, Eike H, Jurgen V, Frank H, Nora P, Peter M. Micromorphometrical analyses of five different ultrasonic osteotomy devices at the rabbit skull. *Clin. Oral Impl. Res* 2012(23); 713-718.
29. Li M, Stefan S, Xi LL, Urs AS, Niklaus PL. Healing of osteotomy sites applying either piezosurgery or two conventional saw blades: a pilot study in rabbits. *International Orthopaedics (SICOT)* 2013(37); 1597-1603.
30. Jônatas CE, Elcio MJ, Ana PSF, ve ark. Dynamics of bone healing after osteotomy with piezosurgery or conventional drilling – histomorphometrical, immunohistochemical, and molecular analysis. *Esteves ve ark. Journal of Translational Medicine* 2013(11); 221.
31. Hoigne DJ, Stübinger S, Von Kaenel O, Shamdasani S, Hasenboehler P. Piezoelectric osteotomy in hand surgery: first experiences with a new technique. *BMC Musculoskeletal Disord* 2006; 7: 36.








To cite this article: Alev M, Duran M, Murat S, Cesur S, Çerçioğlu D, Altun Demircan Ş, Kınıklı S, Çalışır B. Pacemaker and pacemaker lead infections due to *Ochrobactrum anthropi*: a case report. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 602-605. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.344684>

## ■ Case Report

# Pacemaker and pacemaker lead infections due to *Ochrobactrum anthropi*: a case report

## *Ochrobactrum anthropi*'ye bağlı olarak gelişen pacemaker ve pacemaker kablosu enfeksiyonu: olgu sunumu

Mehtap Alev <sup>1</sup> , Mustafa Duran <sup>2</sup> , Sani Murat <sup>2</sup> , Salih Cesur <sup>1\*</sup> , Duygu Çerçioğlu <sup>1</sup> ,  
Şerife Altun Demircan <sup>1</sup> , Sami Kınıklı <sup>1</sup> , Büşra Çalışır <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ankara Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Ankara Training and Research Hospital, Clinic of Cardiology, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Ankara Training and Research Hospital, Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

\* Corresponding author: Salih Cesur E-mail: [scesur89@yahoo.com](mailto:scesur89@yahoo.com) ORCID: 0000-0003-4960-7375

Received: 16 October 2017 Accepted: 29 November 2017

### ABSTRACT

Pacemakers are foreign bodies which often used in the treatment of arrhythmias. Infection of pacemaker and the parts associated with pacemaker is extremely rare. The most important risk factors for development of infection; duration of the procedure, complications during operation and immunodeficiency of the patient. These infections are often seen when the pacemaker was inserted or removed as a result of the contamination. Although pacemaker infections are rare, the mortality rate is high. The most common causative agent is staphylococcus, gram negative bacteria and fungi may also be rarely causative agents. *Ochrobactrum anthropi* is a gram-negative, aerobic, oxidase positive, urease positive, motile and non-lactose-fermenting bacillus previously known as "Achromobacter group". It is an opportunistic pathogen that can cause infection in especially immunosuppressive patients with permanent central venous catheter. The main infections reported due to this agent; bacteremia, central venous catheter-related sepsis, endocarditis, endophthalmitis, pancreatic abscess, urinary tract infections, meningitis, pelvic abscess and osteomyelitis. In the literature, just one case has been reported which developed pacemaker infection due to this agent. In this manuscript, fifty-four-year-old Afghan nationality patient was presented with the diagnosis of pacemaker and pacemaker lead infections.

**Keywords:** pacemaker, infection, *Ochrobactrum anthropi*, case report

**ÖZ**

Pacemakerlar aritmi tedavisinde sıklıkla kullanılan yabancı cisimlerdir. Pacemaker ve pacemaker ile ilişkili kısımların enfeksiyonu oldukça nadir görülür. Enfeksiyon gelişmesi açısından en önemli risk faktörleri; işlemin süresi, işlem sırasında komplikasyon gelişmesi ve hastanın immün yetmezlik durumudur. Pacemaker enfeksiyonları nadir görülmele birlikte, mortalite oranı yüksektir. Pacemaker enfeksiyonuna en sık neden olan etkenler Stafilokoklar olup, nadiren Gram-negatif bakteriler ve mantarlar da etken olabilir. *Ochrobactrum anthropi* (*O. anthropi*) daha önce *Achromobacter* cinsinde yer alan Gram-negatif, aerob, oksidaz pozitif, üreaz pozitif, hareketli ve non-fermantatif bir basildir. Özellikle kalıcı santral venöz kateteri olan immünsüpresif hastalarda enfeksiyona neden olabilen fırsatçı bir patojendir. Bu etkene bağlı olarak bildirilmiş başlıca enfeksiyonlar; bakteriyemi, santral venöz kateterle ilişkili sepsis, endokardit, endoftalmit, pankreatik apse, üriner sistem enfeksiyonu, menejit, pelvik apse ve osteomyelittir. Literatürde bu etkene bağlı olarak pacemaker enfeksiyonu gelişen yalnızca bir olgu bildirilmiştir. Bu yazıda, *O. anthropi*'nin neden olduğu pacemaker ve pacemaker kablo enfeksiyonu olan 54 yaşında Afgan uyruklu erkek bir olgu sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** pacemaker, enfeksiyon, *Ochrobactrum anthropi*, olgu sunumu

**INTRODUCTION**

Cardiac pacemakers and intra-cardiac defibrillators (ICDs) are commonly used in today's practice in the treatment of patients with arrhythmias. These implanted devices are foreign bodies, and may cause foreign body infections as seen with other prostheses and central venous catheters. The infections caused by pacemakers and devices connected to the pacemaker are rare foreign body infections. The incidence of cardiac pacemaker infection ranges from 0.13 to 20%, and the rate of mortality associated with these infections ranges from 27 to 65% [1]. Erythema, elevated tissue temperature, and purulent discharge from the pacemaker implantation site are the local manifestations of pacemaker pocket infection, which can be accompanied by fever.

Herein, we report a 54-year-old Afghan-born male case who sustained a fatal pacemaker and pacemaker lead infection caused by *Ochrobactrum anthropi* (*O. anthropi*) in the light of the literature data.

**CASE REPORT**

A fifty-four-year-old Afghan-born male patient presented to the cardiology outpatient clinic complaining of swelling, tenderness, and redness on the pacemaker implantation site. The patient underwent pacemaker implantation in India 10 months prior. He was hospitalized with a preliminary diagnosis of pacemaker pocket infection, and was placed on an empiric treatment with intravenous ampicillin/sulbactam (SAM). The patient had not received antibiotic treatment previously. The pacemaker was removed on day 4 of the treatment, and the abscess within the pacemaker pocket was drained off.

While the patient had no fever on day 7, his general condition deteriorated and he was transferred to the intensive care unit for the consultation by an infectious diseases specialist. On physical examination, his general condition was poor, he was conscious, and he had hypothermia (35 °C) and hypotension (80/40 mmHg). There was a 6x10 cm tissue defect on the left pectoral area after the removal of the pacemaker with persistent purulent discharge. Laboratory test results were as follows: white blood cell (WBC): 17.700/mm<sup>3</sup>, erythrocyte sedimentation rate (ESR): 16 mm/hour, C-reactive protein (CRP): 8.8 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST): 916 U/L, alanine aminotransferase (ALT): 1048 U/L, alkaline phosphatase (ALP): 213 U/L, and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT): 220 U/L. Based on his findings, severe sepsis and multiple organ failure were diagnosed. Vasopressor treatment was started. The patient was from Afghanistan and had no previous echocardiography reports. Blood cultures were negative. Transthoracic echocardiography did not reveal a mass of vegetation on the pacemaker lead; however it showed decreased ejection fraction (25%), second-degree tricuspid regurgitation, third-degree mitral regurgitation, enlarged right heart chambers, and an increased pulmonary artery pressure (pulmonary artery pressure [PAP]: 60 mmHg). Due to unresponsiveness to SAM treatment, empiric antibiotherapy with intravenous meropenem 1 g tid and intravenous vancomycin 1 g bid was initiated.

The bacteria growing in the culture material obtained during abscess drainage and in the culture of pacemaker and pacemaker lead was reported as *O. anthropi* using conventional methods (Gram staining, oxidase test, IMVIC test) and automated microbiology identification system (Phoenix Automated System, Becton Dickinson, USA).

Antibiotic susceptibility was performed by using disk-diffusion test according to EUCAST recommendations [2]. Antibiotic susceptibility testing showed that the bacteria were sensitive against amikacin, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, meropenem, and netilmicin, and resistant to piperacillin-tazobactam, cefepime, ceftazidime, and aztreonam. Vancomycin treatment was discontinued on day 7, based on the results of antibiotic susceptibility testing, and meropenem was initiated. There was no *O. anthropi* infection in our clinic beforehand. Tissue defect at the pacemaker implantation site was closed using local flaps at the department of plastic reconstructive and aesthetic surgery clinic due to regression of infection symptoms with antibiotherapy and wound dressing. Hypervolemic hyponatremia which developed during follow-up was corrected with medical treatment, and ultrafiltration was performed due to findings of overloading which did not respond to diuretics. Signs and symptoms of the patients disappeared with ultrafiltration and he underwent coronary angiography (CAG) at cardiology clinic after which surgical treatment was planned for mitral and tricuspid regurgitation. A pacemaker was implanted during surgery, and the heart was resuscitated. In addition, the mitral valve was resected and replacement was performed, and as tricuspid regurgitation was deemed to be insignificant, valvular replacement was cancelled. Unfortunately, the patient developed hypotension on day 2 following surgery and died due to cardiac arrest. There was no endocarditis finding in the patient. Autopsy was not performed and the heart valves were not sent to the pathological examination.

A written informed consent was obtained from the patient on day 5 of hospitalization for publication.

## DISCUSSION

Infective complications caused by the pacemaker and related devices are rarely seen infections which are foreign body reactions with high rates of mortality. These complications can occur at the insertion site of the pacemaker or be localized within the pacemaker pocket, leading to further complications including infective endocarditis, septic embolism, and septicemia. The risk factors for these infections include the procedure time, development of hematoma during the procedure, experience of the operating surgeon, and immune status of the patient. The infection often occurs after changing the pacemaker and electrodes [3].

Pacemaker infections can be classified as early and late infections. Early infections usually occur within the first four weeks which are caused by contamination during

implantation or change of the pacemaker. *Staphylococci* (*S. aureus* and coagulase-negative *Staphylococci* [CNS]) are the most common causes of infections [4]. Late infections, on the other hand, are rare and often occur one year after the implantation, caused by contamination of the implantation site due to mechanical erosion of the battery. The cause of infection is mostly *S. aureus* in early infections and CNS in late infections. Infections caused by CNS are often associated with foreign body reactions. Hematogenous spread from a distant infection focus is typically seen with *S. aureus* bacteremia [1].

Gram-negative bacilli (i.e., *Enterobacter*, *E. coli*, *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella* spp.) are less often associated with the infections, and fungal agents are rarely reported as the causative agents [5].

In a case series involving 123 patients (87 permanent pacemaker infections and 36 ICD infections) reported from the Cleveland Clinic in the US, CNS (68%), *S. aureus* (24%), and *Enteric Gram-negative bacilli* (17%) were reported as the most common causative agents with similar distribution in the two groups [1,4].

*O. anthropi* has recently emerged as an opportunistic agent causing infections in immunosuppressive patients with an indwelling central venous catheter [6]. There are several reports of mostly central venous catheter infections, rarely bacteremia, sepsis associated with central venous catheter, endophthalmitis, infective endocarditis, pancreas abscess, urinary tract infection, meningitis, pelvic abscess, and osteomyelitis associated with this agent [7,8] Review of the literature reveal only one case of pacemaker infection associated with *O. anthropi*, although there are several reports of central venous catheter infections related to this organism.

Earth et al. [9] reported a case of pacemaker lead infection caused by *O. anthropi*, and found that CNS and *O. anthropi* were reproduced in the culture of the pacemaker lead. *O. anthropi* was found to be susceptible to trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX), ciprofloxacin, imipenem, and gentamicin and, therefore, the patient was treated with vancomycin, ciprofloxacin, rifampicin, and TMP-SMX for six weeks. The wound healed and symptoms did not recur.

In the present case, pacemaker and pacemaker lead infection occurred 7 days following admission. An empiric treatment with vancomycin and meropenem was initiated. Afterwards, *O. anthropi* was reproduced in cultures obtained from the pacemaker and lead and from the abscess, and



vancomycin treatment was discontinued on day 7 based on the results of antibiotic susceptibility testing. Mitral valve replacement was performed at the department of cardiovascular surgery. However, the patient died from cardiac arrest on day 43 of hospitalization.

Soloag et al. [8] reported a male case of central venous catheter infection caused by *O. anthropi*. Bacterial identification was performed using API and VITEK 1 automated identification system. In addition, Berman et al. [10] reported bilateral endophthalmitis caused by *O. anthropi* in an immunosuppressive case with a central venous catheter.

Colbay et al. [3] also reported pacemaker infection caused by *Aspergillus fumigatus* in a 52-year-old male patient. The patient's clinical findings disappeared after the initiation of intravenous treatment with amphotericin-B.

In another report from Turkey, Sipahi et al. [11] presented a case of bacteremia associated with *O. anthropi* following cholangiopancreatography. However, this patient was reported to have a Klatskin tumor as a risk factor for this infection.

In conclusion, it should be kept in mind that pacemaker and pacemaker lead infections can be caused by rarely seen agents such as *O. anthropi*, and the treatment must be planned according to the results of the antibiotic susceptibility testing.

#### DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

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

#### REFERENCES




1. Çetinkaya Şardan Y. Pacemaker ve ICD ilişkili enfeksiyonlar, Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Derg 2009;7-2:64-9.
2. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Antimikrobiyal Duyarlılık Testi için EUCAST Disk-Difüzyon Yöntemi - Versiyon 3.0 (Nisan 2013) www.eucast.org.
3. Çölbay B, Biberöğü K. Aspergillus fumigatus'a bağlı kalp pili enfeksiyonu, Kocatepe Tıp Derg 2005;6:49-50.
4. Chua JD, Wilkof BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. Ann Intern Med 2000;133:604-8.
5. Bongiorno MG, Tascini C, Tagliaferri E, et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. Europace 2012;14:1334-9.
6. Yu WL, Lin CW, Wang DY. Clinical and microbiologic characteristics of Ochrobactrum anthropi bacteremia. J Formos Med Assoc 1998;97:106-12.
7. Hagiya H, Ohnishi K, Maki M, Watanabe N, Murase T. Clinical Characteristics of Ochrobactrum anthropi Bacteremia J Clin Microbiol 2013;51:1330-3.
8. Soloaga R, Carrion N, Pidone J, Guelfand L, Margari A, Altieri R. Catheter-associated bacteremia caused by Ochrobactrum anthropi. Medicina (B Aires) 2009;69:655-7.
9. Earhart KC, Boyce K, Bone WD, Wallace MR. Ochrobactrum anthropi infection of retained pacemaker leads. Clin Infect Dis 1997;24:281-2.
10. Berman AJ, Del Priore LV, Fischer CK. Endogenous Ochrobactrum anthropi endophthalmitis. Am J Ophthalmol 1997;123:560-2.
11. Sipahi OR, Çalık Ş, Mazharoğulları K, Aydemir Ş, Yamazhan T, Tekeşin O. Olgu Sunumu: kolonjiopankreatografi sonrasında gelişen Ochrobactrum anthropi bakteriyemisi. Mikrobiyol Bul 2007;41:469-72.



## ■ Case Report

# Metastasis of lung cancer in jugular foramen: a case report

## *Jugular foramende akciğer kanseri metastazı: olgu sunumu*

Meltem Özdemir <sup>1</sup> , Aynur Turan <sup>1\*</sup> , Önder Eraslan <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Radiology, Ankara, Turkey

\* Corresponding author: Aynur Turan E-mail: [aturanrad@gmail.com](mailto:aturanrad@gmail.com) ORCID: 0000-0001-6654-3129

Received: 19 July 2018 Accepted: 15 October 2018

### ABSTRACT

Jugular foramen tumors are uncommon cranial base lesions that cause difficulties not only in diagnosis but in treatment as well. Paraganglioma is the most common tumor involving this region. Other common tumors arising in the jugular foramen are meningiomas, schwannomas and chondrosarcomas. Metastatic involvement of this location is rare. We present a case of metastasis of lung adenocarcinoma in jugular foramen presented with cranial neuropathy. Although it is rare, metastasis of a systemic malignancy should always be considered in the differential diagnosis of a mass involving jugular foramen.

**Keywords:** Jugular foramen tumor, jugular foramen metastasis, lung cancer

### ÖZ

Jugular foramen tümörleri, sadece tanı için değil aynı zamanda tedavide de zorluklara neden olan nadir kafa tabanı lezyonlardır. Paraganglioma bu bölgede görülen en yaygın tümördür. Jugular foramende diğer sık görülen tümörler meningioma, schwannoma ve kondrosarkomlardır. Bu bölgenin metastatik tutulumu nadirdir. Burada kranial sinir tutulumu ile başvuran jugular foramende akciğer adenokarsinomu metastazı olgusu sunulmaktadır. Nadir olmasına rağmen, sistemik bir malignitenin metastazı her zaman jugular foramen kitlelerinin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Jugular foramen tümörü, jugular foramen metastazı, akciğer kanseri

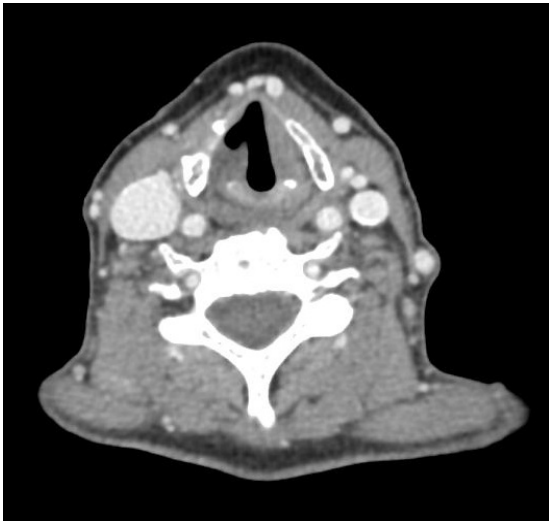
## BACKGROUND

Jugular foramen tumors are rare cranial base lesions which cause difficulties not only in diagnosis but in treatment as well. Paraganglioma is the most common tumor involving this region. Other common tumors arising in the jugular foramen are meningiomas, schwannomas, and chondrosarcomas. Metastatic involvement of this location is rare [1]. We report a case of a lung cancer metastasis in jugular foramen who presented with a cranial neuropathy.

## CASE REPORT

A 56-year-old woman who has been under the follow-up for a surgically treated primary lung adenocarcinoma for 6 years, admitted to the Department of Otorhinolaryngology suffering from hoarseness and a pharyngeal pain of 1 week. On examination, she was noted to have a right vocal cord palsy. Computerized tomography (CT) of thorax showed

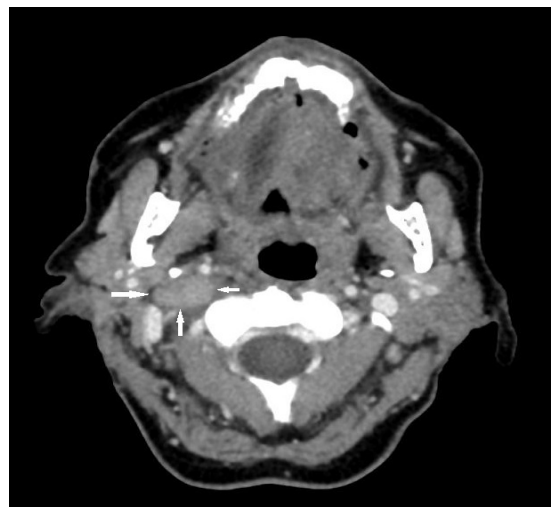
no remarkable change compared to her prior examination. CT of neck revealed a right vocal cord palsy (**Figure 1**). Contrast-enhanced neck CT demonstrated a well defined, diffusely enhancing skull base mass involving the right jugular foramen and extending extracranially (**Figure 2**). The jugular spine was well delineated and no evidence of bone erosion in either the right jugular foramen or the neighboring bone structures was noted. The right jugular vein was displaced posterolaterally (**Figure 3**). On magnetic resonance imaging (MRI), the mass was; 3.3x1.4x1.1 cm on size, showed high signal on T2 weighted images and was diffusely enhancing on gadolinium enhanced sequences. There was no evidence of vascular infiltration on MRI (**Figure 4**). On 18-fluoro deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) scan, the mass revealed high positive FDG



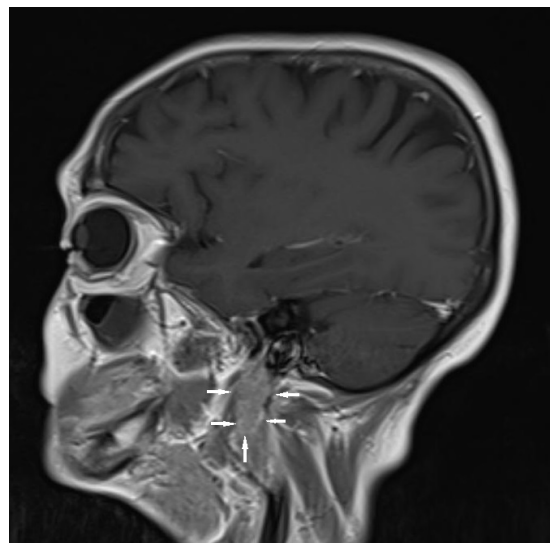
**Figure 1.** Axial contrast-enhanced computerized axial tomography image through larynx shows a right vocal cord palsy



**Figure 2.** Coronal contrast-enhanced computerized axial tomography image demonstrates a relatively well defined, lobulated, diffusely enhancing mass involving the right jugular foramen (white arrows). Note the extracranial extension of the mass



**Figure 3.** Axial contrast-enhanced computerized axial tomography image shows that the right jugular vein is displaced posterolaterally by the mass involving the right jugular foramen (white arrows)



**Figure 4.** Sagittal contrast-enhanced T1 weighted magnetic resonance image shows a well defined, lobulated, diffusely enhancing mass of the right jugular foramen with an extracranial extension (white arrows)

uptake and diagnosed as metastasis. Chemotherapy in conjunction with radiation therapy was planned for the treatment of the patient. She rejected chemotherapy. The patient was then transferred to the Department of Radiation Oncology and an external-beam radiation therapy was planned.

## DISCUSSION

Metastatic involvement of cranial base is seen in only 4% of patients with systemic malignancies. The breast, lung, and prostate malignancies are shown to have a tendency to metastasize to the structures of cranial base [2]. Being only 3.5% of all cranial base metastases, jugular foramen involvement is very uncommon among the other cranial base structures [3].

The presenting symptoms of jugular foramen metastases are; hoarseness, dysphagia, and pain in the occipital and pharyngeal regions, as in the present case. Neurological examination reveals involvement of the last four cranial nerves (IX- XII), occasionally associated with Horner's syndrome [2]. A similar clinical presentation may be the result of a large number of lesions, so the differential diagnosis of a jugular foramen tumor may be very difficult. This is true especially in the cases without a previous cancer diagnosis. Radiological assessment plays a critical role in both accurate diagnosis and management [4-8]. The identification of most lesions can be made by combination of CT and MRI [9].

The evaluation of bone structures in cases of meningiomas, aneurysmatic bone cysts, and chondrosarcomas is made by CT. It is also the choice of imaging modality in demonstrating hyperostosis and tumor calcification. Gadolinium enhanced MRI clearly demonstrates the morphology and extension of the tumor, its vascularization and its relationship with other structures. If needed, MR angiography and/or digital subtraction angiography (DSA) may be performed to show the tumor vascularization and venous circulation. Paragangliomas are highly vascularized lesions that show heterogeneous contrast enhancement. Schwannomas are also strongly enhancing masses which present a regular contour, cystic appearance in some cases, and occasionally "hour glass" shape. Meningiomas may show dural tail, hyperostosis, and characteristic "sunburst" appearance following gadolinium administration. Chondrosarcomas are destructive masses with irregular contours, showing heterogeneous contrast enhancement [1,9]. Metastases at the jugular foramen and at other regions of the skull base classically present as lytic lesions [9-13]. In the present case, imaging findings of the mass were not

typical of a metastasis. There was neither bone destruction nor soft tissue infiltration. In contrast to most of the previously reported cases, it was a homogeneously enhancing, well defined, lobulated mass which is consistent with a benign lesion rather than a metastasis. However, sudden onset of the symptoms and the known primary lung malignancy of the patient were taken into account and the final diagnosis was a metastasis. In the cases of jugular foramen involvement, surgical resection has the potential risks of; cerebrovascular morbidity, meningitis, cerebrospinal fluid leakage, and additional cranial nerve deficits. Conformal fractionated radiation therapy to the region of involvement and control of the systemic malignancy with chemotherapy are shown to be the best choices of treatment for most cases [2]. For primary management or for the treatment of residual and recurrent skull base metastases following surgery or radiotherapy, stereotactic radiosurgery is a minimally invasive palliative option. The prognosis for skull base metastases is poor, with a median survival of about 1 year [11].

Although it is rare, metastasis of a systemic malignancy should always be considered in the differential diagnosis of a mass involving jugular foramen.

## DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

There is no conflict of interest concerning this manuscript.

## REFERENCES

1. Ramina R, Maniglia JJ, Fernandes YB et al. Tumors of the jugular foramen: Diagnosis and management. *Neurosurgery* 2005; 57: 59-68.
2. Hayward D, Morgan C, Emami B, et al. Jugular foramen syndrome as initial presentation of metastatic lung cancer. *J Neurol Surg Rep* 2012; 73:14-8.
3. Laigle-Donadey F, Taillibert S, Martin-Duverneuil N, et al. Skull-base metastases. *J Neurooncol* 2005; 75: 63-9.
4. Vogl TJ, Bistas S. Differential diagnosis of jugular foramen lesions. *Skull Base* 2009; 19: 3-16.
5. Robbins KT, Fenton RS. Jugular foramen syndrome. *J Otolaryngol* 1980; 9: 505-16.
6. Biller J, Brazis PW, Masdeu JC. *Localization in Clinical Neurology*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
7. Shine NP, O'Sullivan P. Collet-Sicard syndrome: a rare presentation of metastatic prostate adenocarcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2005; 32: 315-8.

8. Agarwal A, Baisakhiya N, Kakani A, et al. Metastatic lung cancer presenting with a jugular foramen syndrome in a case of von Recklinghausens disease. *J Cancer Res Ther* 2010; 6: 391-3.
9. Lowenheim H, Koerbel A, Ebner FH, et al. Differentiating imaging findings in primary and secondary tumors of the jugular foramen. *Neurosurg Rev* 2006; 29: 1-1.
10. Bourlon MT, Glode LM, Crawford ED. Base of the skull metastases in metastatic castration-resistant prostatic cancer. *Oncology*, Dec 15, 2014. Published on Cancer Network (<http://www.cancernetwork.com>)
11. Mitsuya K, Nakasu Y. Metastatic Skull Tumors: Diagnosis and management. *Eur Assoc Neurooncol Mag* 2014; 4: 71-4.
12. Kaloostian PE, Chen H, Stippler M. Case report: Uterine adenocarcinoma metastasis to the skull base and cervical spine presenting with pathological fracture and myelopathy. *OJMN* 2013; 3: 33-5.
13. Çetinalp NE, Divanlıoğlu D, Yıldırım AE, Belen AD. Juguler foramen sendromu ile prezente olan kafa tabanının adenokarsinom metastazı: bir olgu sunumu. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2013; 23: 319-22.



## ■ Olgu Sunumu

# Tekrarlayan polikondritli bir hastada açık açılı glokom varlığı

## *Open angle glaucoma in a patient with relapsing polychondritis*

Mehmet Coşkun <sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup> Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Karabük, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Mehmet Coşkun E-posta: [mdmehmetcoskun@yahoo.com](mailto:mdmehmetcoskun@yahoo.com) ORCID: 0000-0001-7315-2994

Gönderim: 22 Ocak 2019 Kabul: 18 Mayıs 2019

## ÖZ

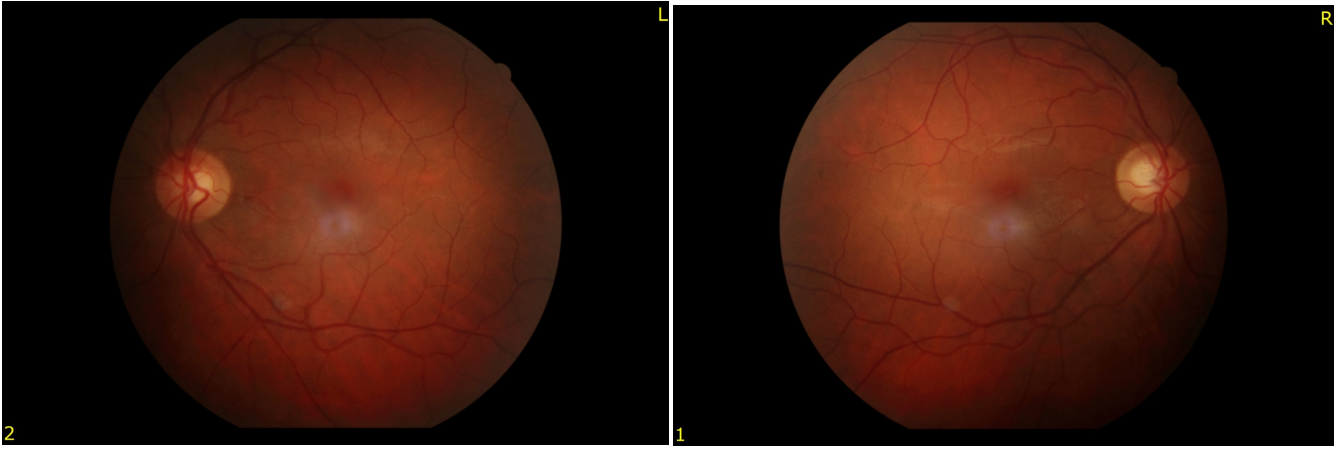
Tekrarlayan polikondrit (TP) nedeni tam olarak bilinmeyen, kırıldak ve bağ dokunun etkilendiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tip 2 kollajen ve matrilin-1 proteinine karşı gelişen antikorlar hastalığın patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. Göz tutulumu başlangıçta hastaların %19'unda, hastalık seyrinde %50'inde görülür. Periorbital ödem, tarsit, kemozis ve propitozis, kas felci gibi ekstraoküler tutulumlar, lokal veya diffüz episklerit, ön ve arka sklerit hastalık başlangıcında veya seyrinde ortaya çıkar. Polikliniğimize gözde ağrı, yanma, batma, kızarıklık şikayeti ile başvuran 36 yaşında erkek hastanın TP nedeniyle tedavi aldığı öğrenildi. Yapılan oftalmolojik değerlendirilmesinde açık açılı glokom tanısı konulmuş ve tedavisi başlanmıştır. Bu olgu sunumunda amaç TP hastasında glokomun daha önce tanımlanmamış açık açılı glokom şeklinde de kendini gösterebileceğini vurgulamaktır.

**Anahtar kelimeler:** tekrarlayıcı polikondrit, açık açılı glokom

## ABSTRACT

Relapsing polychondritis (RP) is a chronic inflammatory disease that affects cartilage and connective tissue, the cause of which is unknown. Antibodies against type 2 collagen and matrilin-1 protein are responsible for the pathogenesis of the disease. Ocular involvement initially occurs in 19% of patients and in 50% of disease course. Periorbital edema, tarsitis, chemosis and propitis, extraocular involvements such as muscle palsy, local or diffuse episcleritis, anterior and posterior scleritis occur at the onset or course of the disease. A 36-year-old male patient who was admitted to the outpatient clinic with complaints of pain, burning, stinging, redness in the eye was being treated for RP. On the ophthalmologic evaluation, open angle glaucoma was diagnosed and the treatment started. In this case report, the aim is to emphasize that glaucoma in RP patients can also manifest itself as an open glaucoma not previously defined.

**Keywords:** relapsing polychondritis, open angle glaucoma



**Resim 1.** Hastanın sağ-sol göz renkli fundus resimleri

## GİRİŞ

Tekrarlayan polikondrit (TP), artiküler ve non-artiküler kıkırdak dokuda epizodik inflamatuvar ataklarla seyreden ve nadir görülen otoimmün bir hastalıktır. Hastaların yarısının serumunda tip-2 kollagene karşı gelişen IgG tipi antikorlar gösterilmiştir [1]. Klinikte en sık aurikuler kondrit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın insidansı 3,5 /1000000'dir. TP, klinikte hastaların %83'ünde günler veya haftalar süren, bilateral veya unilateral aurikuler kondrit şeklinde karşımıza çıkmaktadır [2]. Kulak ve burunda elastik, periferik eklemlerde hyalin kıkırdak, aksial iskelette fibrokartilajinöz yapı, trakeobronşiol sistemdeki kartilaj tiplerinin tümü tutulabilir. Ayrıca göz, kalp, kan damarları ve iç kulak gibi proteoglikandan zengin yapılar da hastalıktan etkilenebilir [3].

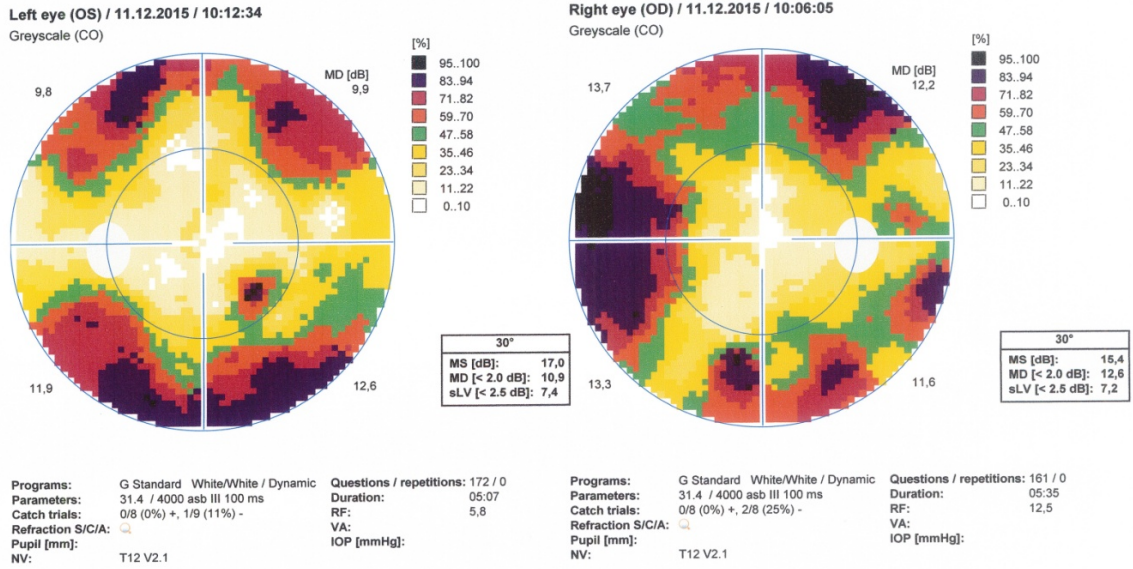
TP hastalarında silier cisim inflamasyonu, iris lens diyaframının öne yer değiştirmesi sonucunda açık kapanması bildirilmiştir [4]. Bu olgu sunumunda hem TP ile açık açılı glokomun bir arada olabileceğini göstermeyi hem de bu olgudaki göz bulgularını göstermeyi amaçladık.

Hastadan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

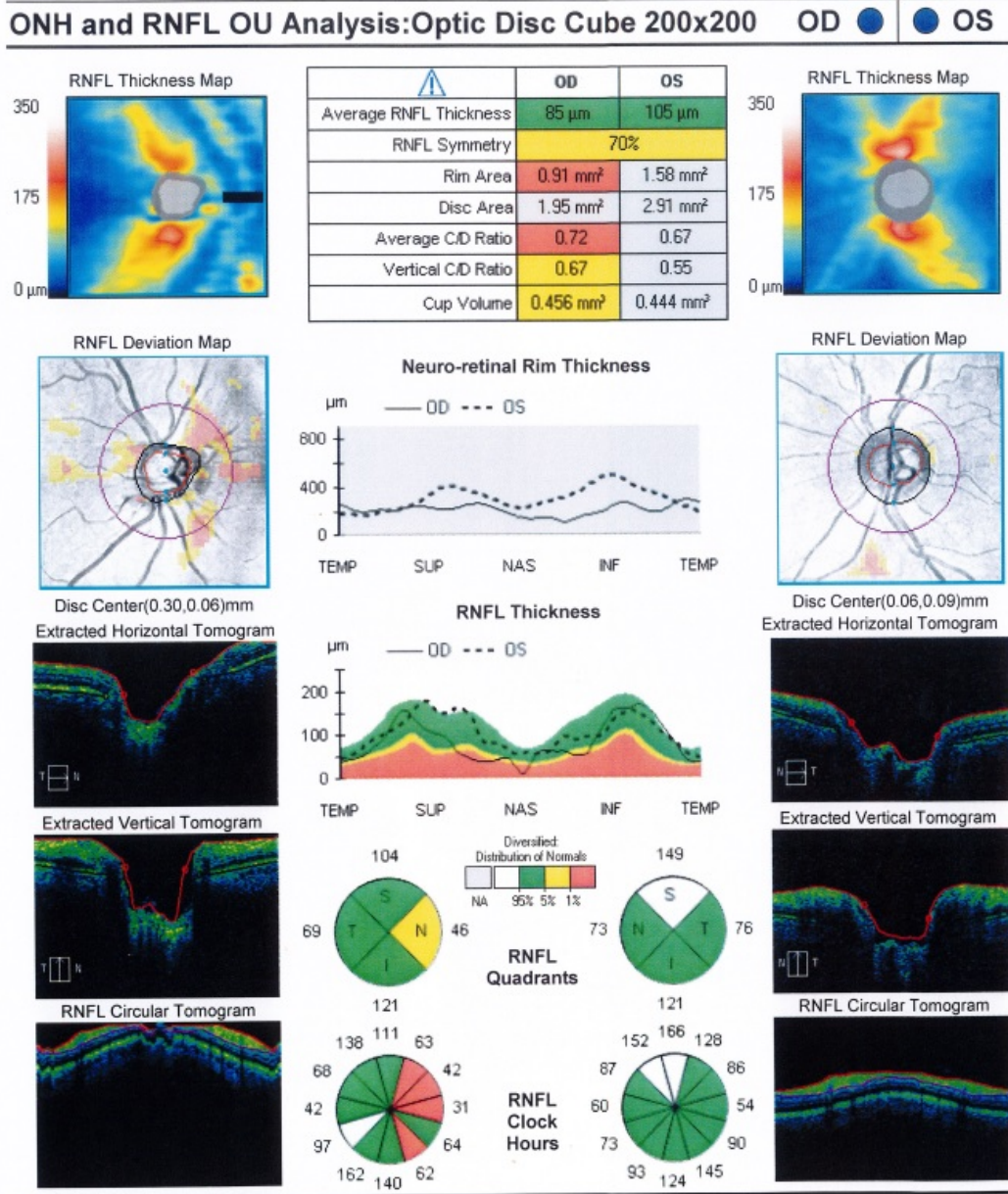
## OLGU SUNUMU

36 yaşında erkek hasta gözlerinde ağrı, yanma, batma, kızarıklık şikayeti ile başvurdu. Hastanın anamnezinde 2 yıldır TP nedeniyle tedavi aldığı son 1 aydır göz şikayetlerinin olduğu anlaşıldı. Yapılan oftalmolojik muayenesinde görmeleri her iki gözde -0.50 tashih ile tamdı. Göz içi basınçları sağda 24 mm Hg, solda 23 mm Hg idi. Biomikroskopik muayenesinde konjonktivaları hafif hiperemik, kornealar saydam, ön kamara derinliği doğal olarak izlendi. Gözdibi incelemesinde artmış cup/disk oranı dışında patolojik bulgu izlenmedi (**Resim 1**). Göz hareketleri her yöne serbestti. Işık reaksiyonları hem direkt hem indirekt

pozitif. Her iki gözde açı açık olarak izlendi. Topikal anestezişiz schirmer testi 5.dakikada sağda 12 mm, solda 13 mm idi. Gözyaşı kırılma zamanı sağda 9 saniye, solda 10 saniyeydi. Merkezi kornea kalınlıkları sağda 540 µm solda 537 µm bulundu. Kornea speküler mikroskopi incelemesinde endotel hücre yoğunluğu sağda 2795 hücre/mm<sup>2</sup>, solda 2513 hücre/mm<sup>2</sup>, varyasyon katsayısı sağda %33, solda %40, hexagonalite değerleri ise her iki gözde %44 olarak bulundu. Oküler A/B mod ultrasonografide ön kamara derinliği sağda 3,14 mm, solda 3,20 mm bulunurken retina yatışıktı ve belirgin vitreus ve retina patolojisi izlenmedi. Yapılan bilgisayarlı görme alanı incelemesinde her iki görme alanı defektleri izlendi (**Resim 2**). Optik koherens tomografi (OKT) incelemesinde retina sinir liflerinde bazı kadrantlarda incelleme ve ganglion hücre-iç pleksiform tabaka kalınlıklarında azalma izlendi (**Resim 3**). Bu bulgular ışığında hastaya açık açılı glokom tanısı konularak Brimonidin-Timolol damla 2x1 ve suni gözyaşı damla (Na Hyaluronat) 4x1 başlandı. Tedavinin 1. ayında hastanın göz şikayetleri büyük oranda azalmıştı. Bu tedaviyle hastaya 6 aylık kontroller önerildi.



Resim 2. Hastanın bilgisayarlı görme alanı incelemesi



Resim 3. Hastanın OKT ile retina sinir lifi değerlendirmesi



**TARTIŞMA**

Tekrarlayan polikondrit; nedeni tam olarak bilinmeyen, kıkırdak ve bağ dokunun etkilendiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tip 2 kollajen ve matrilin-1 proteinine karşı gelişen antikolar hastalığın patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. Tekrarlayan polikondrit olgularının %30'undan fazlasında, lökositoklastik vaskülit, Liken planus, Juvenil/Adult Romatoid Artrit, Sjögren, SLE, Hashimoto tiroiditi gibi diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilmektedir. Hastamızda diğer otoimmün hastalıklar yoktu. Klinikte en sık aurikuler kondrit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Erkek/kadın oranı 1/1'dir. Her yaşta görülebilmekle birlikte 4. ve 5. dekatta sıklığı artmaktadır [5].

TP'in histopatolojisinde glikozaminoglikan azalmasına bağlı kıkırdakta bazofilik boyanmasında kayıp, perikondrial dokuda polimorfonükleer lenfosit plazma hücre infiltrasyonu görülür. Hastalığın son evresinde kıkırdak dokunun yerini fibröz doku alır. TP için özgün laboratuvar testleri bulunmamakla birlikte akut alevlenme sırasında eritrosit sedimentasyon hızında ve CRP değerlerinde yükselme, anemi, lökositoz, trombositoz görülebilir. Kortikosteroidler tedavide altın standart olup, akut alevlenmeyi ve atakların görülme sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır. Buna rağmen, uzun dönem hastalığın progresyonunu etkileyebileceği belirtilmiştir. Başlangıç dozu olarak oral prednizon 30-60 mg (akut atak) sonrasında mümkünse giderek azaltılan en düşük dozda (5-10 mg) önerilmektedir. Bazı hastalar belirgin organ tutulumu olmadan lokal aktif bir hastalığa sahiptir. Bu grup hastalar, aurikuler, nasal kondrit veya periferik artrit bulguları ile başvururlar. Bu grupta NSAİI (salisilat, naproxen, indometazin) belki yeterli olabilir ancak klinik süreç doğrudan takip edilmelidir. Kortikosteroidler dışında çeşitli immünomodülatör ve antiinflamatuvar ilaçlar da TP tedavisinde yer almaktadır. Siklofosfomid bu ajanlar içinde en sık kullanılanıdır [6]. Hastalığın öngörülemez gidişatından dolayı klinik bulgular gerilemeye başlamadan önce steroid veya diğer alternatif ilaçların ne kadar süre ile kullanılacağını kesin gösteren yayınlar yoktur. Ampirik olarak klinik gidiş laboratuvar değerleri ile birlikte ele alındığında en az 3 aylık bir süre ile stabil seyrediyorsa ilaçlar kesilebilir. Hastalığın prognozu oldukça değişken olup hastaların %30'u bir şekilde hastalıkla ilişkili olarak ölmektedir [7].

Tekrarlayan polikondritli olguların %60'ında erkek predominansı ile göz bulgularına rastlanmaktadır. En sık olarak sklerit, episklerit ve konjunktivit görülür. Sklerit ve keratiti olan olguların %30'unda iridit görülür. En sık görülen oküler adneksiyal bulgu orbital pseudotümörü taklit eden kemozis ve proptozisdir, proptozis genelde glob arkasındaki

inflamasyona bağlı olarak görülür [8]. Ekstraoküler kaslardaki vaskülitte ya da sinir harabiyetine bağlı ortaya çıkan kas felçleri de bildirilmiştir. Nekrotizan sklerit ya da posterior sklerit de dahil skleral inflamasyonun tüm tipleri, anterior üveit ve skleroüveit görülebilir. Bazı olgularda korneal melting ve pannus oluşumu da bildirilmiştir [9]. Bizim hastamızda göz bulgularından kuru göz sendromu, korneal endotelial değişiklikler ve glokom görüldü. Isaac ve ark, intraretinal kanamalar, retinal ven tıkanıklıkları gibi retinopati bulgularından bahsetmişlerdir. Eksudatif retina dekolmanı, koryoretinit ve retinal infiltratlar da bildirilmiştir [8]. İskemik optik nöropati, kistoid maküla ödemi ve katarakt da nadir bulgulardandır [10]. Bizim olgumuzda ise herhangi bir retinal patolojiye rastlanmadı. Tekrarlayan polikondrit tanısında laboratuvar bulguları da önemli yer tutar. Spesifik bir test olmamasına rağmen, aktif dönemde anemi, lökositoz, trombositoz gözlenebilir. Sedimentasyon ve CRP artmış bulunabilir. Olgumuzda hafif yüksek CRP dışında laboratuvar bulguları normal olarak bulundu. Literatürde açılı kapanması glokomu ile TP'nin birliktelik gösterdiği olgu sunumları mevcuttur [4]. Bu olguda biz, iridokorneal açının açık olduğu bir TP hastasında glokom varlığını göstermeyi amaçladık. Aynı zamanda bu hastada kuru göz varlığı ve kornea endotel değişiklikleri de dokümanate edildi. Kornea endotelinde varyasyon katsayısının yüksek, hexagonalite oranının da düşük olması dikkat çekiciydi. Olgumuzun bir başka farklılığı da TP hastalarında sıklıkla kullanılan steroid tedavisi ile değil de topikal antiglokomatöz ve gözyaşı damlalarıyla tedavi edilmesiydi. Hastamız uzun süreli sistemik steroid kullanmasa da steroide hassas bir göz içi basınç artışı olması durumu da göz ardı edilmemelidir. Olgu sayılarının artması ve göz hekimine TP hastalarının yönlendirilmesi ile bu konunun daha açık hale geleceğini düşünmekteyiz. Tekrarlayan polikondrit nadir bir inflamatuvar hastalıktır. Burada genellikle gözler en önemli etkilenen bölgelerden biri olduğundan, beklenen göz bulgularına ek olarak açık açılı glokom olabileceğini düşünmek ve erken tanı ile uygun tedaviye başlamak önemlidir.

**ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI**

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

**KAYNAKLAR**

1. Rapini RP, Warner NB. Relapsing polychondritis. Clin Dermatol 2006;24(6):482-5
2. Cody DT, Sones DA. Relapsing polychondritis: audiovestibular manifestations. Laryngoscope. 1971;81(8):1208-22.

3. Estes SA. Relapsing polychondritis. A case report and literatüre review. *Cutis* 1983;32(5):471-4.
4. Ekinci B, Aslan BS, Duman S. Tekrarlayan Polikondritli Bir Olguda Silier Blok ve Akut Glokom Krizi. *Glo-Kat* 2007;2:131-4.
5. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med.*1998;129(2):114-22.
6. Stewart KA, Mazonik DJ. Pulse intravenous cyclophosphamide for kidney disease in relapsing polychondritis. *J Rheumatol.* 1992;19(3):498-500.
7. Lahmer T, Treiber M, Werder von A, et al. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces; *Autoimmunity Reviews.* 2010;9(8): 540-6.
8. Isaac BL, Liesegang TJ, Michet CJ Jr.: Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. *Ophthalmology.* 1986;93(5): 681-689.
9. Trust SG, Watson PG.: Progression of scleral disease. *Ophthalmology.* 1991;98(4):467-71.
10. Killian PJ, Susac J, Lawless OJ.: Optic neuropathy in relapsing polychondritis. *JAMA.* 1978;239(1):49-50.



To cite this article: Sel G, Harma M, Zengin T, Özyayın D, Harma M. Forgotten vaginal bees wax contraceptive insert in a 96 year-old woman presenting with tenesmus: a case report. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 615-617. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdersisi.516797>

## ■ Case Report

# Forgotten vaginal bees wax contraceptive insert in a 96 year-old woman presenting with tenesmus: a case report

## *Tenesmus ile başvuran 96 yaşındaki bir kadında saptanan, unutulmuş vajinal kontrasepsiyon amaçlı balmumu insert: bir olgu sunumu*

Görker Sel <sup>1\*</sup> , Müge Harma <sup>1</sup> , Tuba Zengin <sup>1</sup> , Dilara Özyayın <sup>1</sup> , Mehmet Harma <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Zonguldak Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

\* Corresponding author: Görker Sel E-mail: [gorkersel@gmail.com](mailto:gorkersel@gmail.com) ORCID: 0000-0001-8653-5687

Received: 23 January 2019 Accepted: 18 May 2019

### ABSTRACT

**Objective:** Contraception prevents unintended pregnancy. Birth control has been used since ancient times. In this case report, we will discuss an old-fashioned method of contraception mimicking a cervical mass.

**Case report:** A 100-year-old, according to her relatives but according to her identity card 96-year-old, woman was admitted to Zonguldak Bülent Ecevit University Health Application and Research Center Gynecology Clinic with a complaint of tenesmus. Under general anesthesia gently, a 4x4x3 cm cervical mass was extracted. It was grey in color, round and composed of a firm material. It was a piece of beeswax that had been inserted probably 60 years ago, used for contraception.

**Conclusion:** In the Ottoman era, several plant roots, such as hibiscus root, were used as a contraceptive barrier method. However, some Turkish women still use traditional methods as seen in our patient. It is important to provide public education about safe contraceptive methods, especially before marriage to prevent unintended pregnancies.

**Keywords:** contraception, beeswax

## ÖZ

**Amaç:** Kontrasepsiyon istenmeyen gebeliği önler. Doğum kontrolü eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. Bu olgu sunumunda servikal kitleyi taklit eden eski moda bir doğum kontrol yöntemini tartışacağız.

**Olgu sunumu:** Akrabalarına göre 100 yaşında, ancak kimlik kartına göre 96 yaşındaki, bir kadın tenesmus şikayeti ile Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Kliniğine kabul edildi. Genel anestezi altında kontrollü bir şekilde 4x4x3 cm servikal kitle ekstrakte edildi. Rengi gri, yuvarlak ve sert natürdeydi. Muhtemelen 60 yıl önce doğum kontrolü için kullanılan bir balmumu parçasıydı.

**Sonuç:** Osmanlı döneminde, hibiscus kökü gibi bazı bitki kökleri kontraseptif bariyer yöntemi olarak kullanılmıştır. Ancak bazı Türk kadınları hala hastamızda görüldüğü gibi geleneksel yöntemleri kullanmaktadır. İstenmeyen gebeliklerin önlenmesi için, özellikle evlilik öncesi, güvenli doğum kontrol yöntemleri hakkında halk eğitimi verilmesi önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** kontrasepsiyon, balmumu

## INTRODUCTION

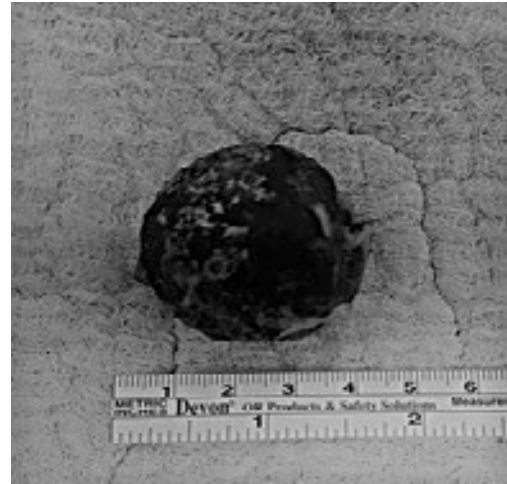
Contraception provides control over the timing of pregnancy and or prevents unintended pregnancy [1]. Birth control has been used since ancient times, but effective and safe methods of birth control only became available in the 20<sup>th</sup> century [2]. However, it is not always easy to access safe and modern methods of contraception especially in conservative rural areas. In this case report, we will discuss an old-fashioned method of contraception mimicking a cervical mass.

## CASE PRESENTATION

A 100-year-old, according to her relatives but according to her identity card 96-year-old, woman was admitted to Zonguldak Bülent Ecevit University Health Application and Research Center Gynecology Clinic with a complaint of tenesmus. A gynecological physical examination revealed a cervical mass filling the vaginal cavity, a possible reason for the tenesmus. A rectal examination also revealed that the vaginal mass was exerting pressure on the rectum. Upon speculum examination, minimal vaginal discharge was detected, along with a cervical mass with dimensions of around 3x3x3 cm. The mass was firmly attached to the vagina, and was impossible to move.

The patient did not have history of post-menopausal bleeding, nor gynecological operations. We planned to examine the mass under general anesthesia to avoid patient discomfort. After preoperative preparations were done, under general anesthesia, a vaginal examination was performed at the lithotomy position to make it possible to excise the cervical mass filling the vaginal cavity. Gently, a

4x4x3 cm cervical mass was extracted with the use of ring forceps. It was grey in color, round and composed of a firm material (**Figure 1**). The operation was completed uneventfully.



**Figure 1.** Extracted material, beeswax

The relatives of the patient explained the odd situation when they saw the foreign material that had been extracted from the vaginal cavity of the patient. It was a piece of beeswax that had been inserted a long time ago, probably 60 years ago, used for contraception. The pathologic examination also revealed this material as beeswax.

## DISCUSSION

Contraceptive methods have been used since ancient times. The earliest known illustration of a man using a condom during sexual intercourse is painted on the wall of a cave in France, which has been found to be 12,000-15,000 years old [3]. The oldest excavated condoms were found in the foundations of Dudley Castle in England. They were made of

animal gut and dated back to 1640 [3]. However, condoms at that time were generally used to prevent sexually transmitted diseases. By 1924, the condom was the most commonly prescribed method of birth control [4]. The Ebers Papyrus from 1550 BC and the Kahun Papyrus from 1850 BC have within them some of the earliest documented descriptions of birth control, i.e. the use of honey, acacia leaves and lint to be placed in the vagina to block sperm [5,6]. Throughout history, women have used various substances to block sperm passage. Vegetable seedpods were used in South Africa, plugs of grass and crushed roots were used in other parts of Africa, wads of seaweed, moss, and bamboo were used in Japan, China, and the South Sea Islands, and empty halves of pomegranates were used in ancient Greece [7]. In the 7th century BC, Sun Ssu-mo documented "thousands of gold contraceptive prescriptions" for women who no longer wanted to bear children. This prescription, which was supposed to induce sterility, was made of oil and quicksilver heated together for one day and taken orally [8].

Beeswax has also been used as a contraceptive barrier method, especially in Hungary and Germany [9]. From our patient, we learned that beeswax was also used as a contraceptive barrier method in rural areas of Turkey in 1950s. In the Ottoman era, several plant roots, such as hibiscus root, were used as a as a contraceptive barrier method [10]. However, some premenopausal Turkish women still use traditional methods like vaginal lavage, vaginal Aspirin® (acetylsalicylic acid tablets), and sponges soaked in fresh lemon juice or coke inserted deep into the vagina [11].

It is important to provide public education about safe contraceptive methods, especially before marriage to prevent unintended pregnancies. Even educated people may not know about safe contraceptive methods, become pregnant and unintentionally could exposed to teratogenic medicines or radiologic assessments in hospitals [12,13]. For instance, coitus interruptus still remains a popular method for contraception in Turkey.

#### DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

#### REFERENCES

1. Peipert JF, Madden T, et al. "Preventing unintended pregnancies by providing no-cost contraception." *Obstetrics and gynecology*, 2012;120(6):1291.
2. Hanson SJ, Burke AE. Fertility Control: Contraception, Sterilization, and Abortion. In Hurt KJ, Guile MW, Bienstock JL, Fox HE, Wallach EE. *The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics (4thed)*. Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins. 2010:382–395.
3. Parisot J, McCann B, Rudge G, Piggins B. *Johnny come lately: a short history of the condom*. 1987.
4. TONE, Andrea. *Devices and desires: A history of contraceptives in America*. Macmillan, 2002.
5. Cuomo A. Birth control. In O'Reilly, Andrea. *Encyclopedia of motherhood*. Thousand Oaks, Calif.: Sage Publications. 2010:121–126.
6. Lipsey RG, Carlaw K, Bekar C. *Historical Record on the Control of Family Size. Economic Transformations: General Purpose Technologies and Long-Term Economic Growth*. Oxford University Press. 2005: 335–40.
7. [https://www.plannedparenthood.org/files/2613/9611/6275/History\\_of\\_BC\\_Methods.pdf](https://www.plannedparenthood.org/files/2613/9611/6275/History_of_BC_Methods.pdf)
8. Middleberg MI. *Promoting reproductive security in developing countries*. Springer. 2003: 4.
9. International Planned Parenthood Federation. *Contraception at a Crossroads*. 2008:11.
10. Ejder Apay S, Sakar T. A Different View to the Reproductive Health: Ottoman Period-Üreme Sağlığına Farklı Bir Bakış: Osmanlı Dönemi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2015;5(2):45-51.
11. Şahin NH, Kharbouch SB. Perimenopausal contraception in Turkish women: A cross-sectional study. *BMC nursing*, 2007;6(1):1.
12. Sel G, Küçük H, İbrahim Harma M, Harma M. Preferences of Pregnant Women for Continued Pregnancy Who Use Drugs with Teratogenic Risk in the First Trimester. *Tıp Araş Arşivi*, 2017;2(2):17-20. (doi: 10.5799/ahinjs.03.2017.02.007).
13. Sel G, Özün B, İbrahim Harma M, Harma M. Teratojenite Riski İçeren İyonlaştırıcı Radyasyona Maruz Kalan İlk Trimesterdeki Gebelerin, Gebeliklerinin Devamı Açısından Tercihleri, *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*, 2018;2(1):139-43. (doi:10.29058/mjwbs.2018.1.3).








To cite this article: Bodur Ş, Gul H, Ersöz Alan B, Tekin OT, Congologlu MA. Inappropriate sexual behaviors and Mirtazapine treatment in Autism Spectrum Disorders: A case report. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 618-620. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.528772>

## ■ Case Report

# Inappropriate sexual behaviors and Mirtazapine treatment in Autism Spectrum Disorders: A case report

## *Otizmde Spektrum Bozukluklarında uygunsuz cinsel davranışlar ve Mirtazapin tedavisi: Bir Olgu Sunumu*

Şahin Bodur <sup>1</sup> , Hesna Gul <sup>1\*</sup> , Burcu Ersöz Alan <sup>2</sup> , Ozgun Ture Tekin <sup>1</sup> ,  
Mehmet Ayhan Congologlu <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry, Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

\* Corresponding author: Hesna Gül E-mail: [drhesnagul@gmail.com](mailto:drhesnagul@gmail.com) ORCID: 0000-0002-1696-1485

Received: 18 February 2019 Accepted: 14 May 2019

### ABSTRACT

Autism spectrum disorder is characterized by patterns of delay and deviance in the development of social, communicative, and cognitive skills that arise in the first years of life. Although many approaches were investigated for the behavioral problems in ASD, investigations of the treatment of inappropriate sexual behaviors (ISB) were still so rare. Mirtazapine has been a promising intervention for the ISB which do not decrease with behavioral interventions recently. In this case, we aimed to present the dramatic benefit of mirtazapine in a 14-year-old autistic boy with inappropriate sexual behaviors.

**Keywords:** sexual behaviors, autism, mirtazapine

### ÖZ

Otizm spektrum bozukluğu, yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan sosyal, iletişimsel ve bilişsel becerilerin gelişiminde gecikme ve sapma ile karakterize bir bozukluktur. OSB'deki davranışsal problemler için birçok yaklaşım araştırılmış olmasına rağmen, uygunsuz cinsel davranışların (UCD) tedavisine ilişkin araştırmalar hala çok nadirdir. Mirtazapin, son zamanlarda davranışsal müdahalelerle azalmayan UCD için umut verici bir müdahale olmuştur. Bu yazıda, uygunsuz cinsel davranışları olan 14 yaşındaki otistik bir çocukta mirtazapinin dramatik faydasını sunmayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** cinsel davranışlar, otizm, mirtazapin

## INTRODUCTION

Autism spectrum disorder (ASD) is described by early onset behaviors of social communication deficit and repetitive sensory-motor behaviors with strongly genetic but mostly unknown causes [1]. In the United States, the prevalence of ASD is 59 (1,7%) and it's most diagnosed in preschool years [2]. Although the core symptoms of ASD has not been treated by any of the medications yet, prescription is given for the associated symptoms like irritability, aggression, self-injurious behaviors, anxiety, hyperactivity, impulsivity, inattention, and insomnia [3].

Inappropriate sexual behaviors (ISB) are also reported as associated behaviors of ASD. Masturbation and fetishism in public, and touching other people's genital regions are common examples. These are thought to be caused by the lack of social awareness, reciprocal interaction, adaptive social behaviors, and interpreting social cues and considered as self-stimulatory behaviors to reduce sexual tension [4].

Although ISB in ASD are distressing situations for the patient, family and environment, only few articles on the subject has been published [4-10].

While psychoeducation programs and behavior therapy have been proposed as an effective first-line intervention to prevent and treat ISB, pharmacological treatment could be needed when these programs failed. However, still little is known about medication of ISB in ASD [11].

Mirtazapine may be helpful in curbing excessive masturbation and other inappropriate sexual behaviors in children and adolescents with ASD.

## CASE PRESENTATION

One year ago, a 14 year-old boy diagnosed with ASD and has been taken special education since he was 2 years old, admitted to our hospital with complaints of irritability, aggression, and self-injurious behavior (biting his hands, hitting his head) and was prescribed aripiprazole 6 ml/day. ISB was described for the last six months and was seen everyday in public for the last month. He wanted to touch the people whose feet were bare and then started to masturbate. The family was so distressed, they could not go anywhere. Although behavioral interventions were applied, nothing was changed. During his psychiatric examination, he was very irritable without any eye contact, making meaningless sounds, biting his hands, did not obey any commands. He could not speak. Psychiatric history of the family was normal. Netrolex 500 mg/day was prescribed for

epilepsy one year ago. Although last EEG was abnormal, no epileptic seizure was seen clinically. During psychometric evaluation, he could not cooperate during the administration of the Stanford-Binet test. According to clinical judgments of autors and the psychologist, he had moderate mental retardation. Because behavioral interventions were ineffective, mirtazapine 15 mg/day was started for ISB. The family telephoned two days later and told that ISB decreased and he slept comfortably for the last two nights. After one month ISB disappeared completely. The score of Clinic Global Impression Scale (CGI) was 7 at the first examination while it was 2 after one month. His follow-up has continued.

## DISCUSSION

Although many approaches were investigated for the behavioral problems in ASD, investigations of the treatment of ISB were still so rare. This case represented a boy diagnosed with ASD who suffered from fetishism and masturbation in public. Cases like our one, ASD with sexual behaviors, are rare in literature. Because sexual behaviors trouble the caregiver, family and community, treatment become more important. There are studies shown the ineffectiveness of psychoeducation and behavioral interventions [12]. Pharmacological treatments could be preferred in those cases. To date, many medications were used and there are only 7 case reports and one case series study in literature [5,9,11,13].

Mirtazapine has been a promising intervention for the ISB which do not decrease with behavioral interventions recently.

Mirtazapine has both noradrenergic and serotonergic properties. By blocking the presynaptic  $\alpha_2$ -adrenergic receptor (autoreceptors), it increases norepinephrine (NE) and NE facilitates serotonin (5-HT) release via  $\alpha_1$ -adrenergic receptors on 5-HT neurons.  $\alpha_2$ -adrenergic antagonism of mirtazapine at the presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoreceptor on 5-HT neurons (Heteroceptors) facilitates this action. Mirtazapine also blocks 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors which is responsible of its anxiolytic and hypnotic properties. Its activating (5-HT<sub>2</sub>) and gastrointestinal (5-HT<sub>3</sub>) side effects rare. Mirtazapine has a half-life of 20–40 hours. Potential pharmacokinetic drug–drug interactions with mirtazapine are minimal. Although laboratory monitoring is not recommended during the mirtazapine treatment, elevations in liver enzymes and lipids have been reported. Agronulocytosis is rare [14].

In our case mirtazapine was used, because behavioral interventions were tried and found ineffective. Mirtazapine was effective for both ISB and sleep problems in our patient. It was chosen for this case because of its serotonergic and antilibidinal effects at the low doses. There are also case studies with SSRI, nevertheless we preferred mirtazapine because of the side effects of behavioral inhibition, insomnia, aggression of SSRI [13].

This case confirms the effectiveness of mirtazapine at ASD with ISB as shown at previous case studies. Mirtazapine is an antidepressant agent which has been using for a long time and affects serotonergic at low doses and noradrenergic at high doses.

Mirtazapine could become an important psychopharmacological agent in cases of ASD with ISB. However, only case reports have been published in literature yet. Further research with placebo controlled, double-blind studies should be performed.

#### DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

#### REFERENCES

1. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *The Lancet*. 2018.
2. Bennett AE, Miller JS, Stollon N, Prasad R, Blum NJ. Autism Spectrum Disorder and Transition-Aged Youth. *Current psychiatry reports*. 2018; 20(11): 103.
3. DeFilippis M, Wagner KD. Treatment of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Psychopharmacology bulletin*. 2016; 46(2): 18.
4. Coskun M, Mukaddes NM. Mirtazapine treatment in a subject with autistic disorder and fetishism. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2008; 18(2): 206-9.
5. Realmuto GM, Ruble LA. Sexual behaviors in autism: problems of definition and management. *Journal of autism and developmental disorders*. 1999; 29(2): 121-7.
6. Jones MC, Okere K. Treatment of hypersexual behavior with oral estrogen in an autistic male. *Southern medical journal*. 2008; 101(9): 959-60.
7. Nguyen M, Murphy T. Mirtazapine for excessive masturbation in an adolescent with autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2001; 40(8): 868-9.
8. Albertini G, Polito E, Sarà M, Di Gennaro G, Onorati P. Compulsive masturbation in infantile autism treated by mirtazapine. *Pediatric neurology*. 2006; 34(5): 417-8.
9. Coskun M, Karakoc S, Kircelli F, Mukaddes NM. Effectiveness of mirtazapine in the treatment of inappropriate sexual behaviors in individuals with autistic disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009; 19(2): 203-6.
10. Deepmala, Agrawal M. Use of propranolol for hypersexual behavior in an adolescent with autism. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014; 48(10): 1385-8.
11. Chen F, Grandjean C, Richard S. Pharmacological management of inappropriate sexual behaviors in youth with autism spectrum disorder: A case study and review of the literature. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2016; 64(3): 163-7.
12. Ayaydin H, Ulgar ŞB. Diagnosis and treatment of early childhood masturbation in a case of autism spectrum disorder: a case report. 2018.
13. Hergüner S. Otistik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde asiri masturbasyon davranisi: Üç olguda essitalopram etkinligi/Excessive masturbation in children and adolescents with autistic disorder: efficacy of escitalopram in three cases. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2009; 10: S102.
14. Dincer M, Gul A, Gul H, Aydın MS, Bodur S, Tas Torun Y, Congologlu MA, Ozmenler KN. Mirtazapine-related manic/hypomanic shift: mini review and case report. *Neurological Sciences*. 2018; 31: 209-14.












To cite this article: Gürkaynak P, Cesur S, Altun Demircan Ş, Sevim Ş, Ataman Hatipoğlu Ç, Kınıklı S, Gürsoy G. Sürekli ayaktan periton diyalizi hastasında polimikrobiyal infektif endokarditi takiben gelişen karbapeneme dirençli, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı olarak gelişen peritonit. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 621-625. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.497912>

## ■ Olgu Sunumu

# Sürekli ayaktan periton diyalizi hastasında polimikrobiyal infektif endokarditi takiben gelişen karbapeneme dirençli, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı olarak gelişen peritonit

*Peritonitis due to carbapenem resistant, multidrug resistant Acinetobacter baumannii in a patient with continuous ambulatory peritoneal dialysis following the polymicrobial infective endocarditis*

Pınar Gürkaynak<sup>1</sup> , Salih Cesur<sup>1\*</sup> , Şerife Altun Demircan<sup>1</sup> , Şükran Sevim<sup>1</sup> ,  
Çiğdem Ataman Hatipoğlu<sup>1</sup> , Sami Kınıklı<sup>1</sup> , Gül Gürsoy<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Salih Cesur E-posta: [scesur89@yahoo.com](mailto:scesur89@yahoo.com) ORCID: 0000-0003-4960-7375

Gönderim: 16 Aralık 2018 Kabul: 21 Mart 2019

## ÖZ

Karbapeneme dirençli, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) infeksiyonları sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonların önemli bir etkeni olup, mortalite ve morbidite nedenidir.

Çoklu ilaca dirençli *A.baumannii*'ye bağlı peritonit nadiren bildirilmektedir. Çoklu ilaca dirençli *A.baumannii*'ye bağlı olarak gelişen peritonitlerin tedavisi güçtür. Bu yazıda, 60 yaşında kronik böbrek yetmezliği nedeniyle periton diyalizi uygulanan bir kadın hastada polimikrobiyal infektif endokarditi takiben *A.baumannii*'ye bağlı olarak gelişen ve mortal seyreden peritonit bildirilmiş ve literatür gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Acinetobacter baumannii*, peritonit, çoklu ilaca direnç, tedavi

## ABSTRACT

Carbapenems resistant, multi drug resistant *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) infections are important health-care-associated infections and cause mortality and morbidity.

Peritonitis due to multidrug resistant *A.baumannii* is rarely reported. Treatment of peritonitis due to multidrug resistant *A.baumannii* is difficult. In this article, peritonitis due to *A.baumannii* following the polymicrobial infective endocarditis in a female patient who underwent peritoneal dialysis due to chronic renal insufficiency at the age of 60 years has been reported and the literature has been reviewed.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, peritonitis, multi-drug resistance, treatment

## GİRİŞ

*Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonların en sık karşılaşılan etkenlerinden biri olup, yoğun bakımlarda ventilatörle ilişkili pnömoninin en sık etkenidir [1-3]. Pnömoni dışında kataterle ilişkili bakteriyemi, üriner sistem ve yara infeksiyonu, postoperatif menenjit, sepsis ve peritonit gibi pek çok organ ve sistemi tutan hastalıklara neden olabilir [2,3].

Periton diyalizi uygulanan hastalarda gelişen PD ile ilişkili peritonit önemli bir komplikasyondur. PD ile ilişkili peritonitlerden en sık sorumlu etken *Staphylococcus epidermidis*'dir. *A.baumannii* ve diğer Gram negatif basillere bağlı PD ile ilişkili peritonit literatürde nadiren bildirilmektedir [5-7].

Burada, periton diyalizi uygulaması sırasında karbapeneme dirençli, çoklu ilaca dirençli, kolistine duyarlı *A.baumannii*'ye bağlı peritonit gelişen bir olgu sunuldu.

## OLGU

Altmış yaşında kadın hasta hipotansiyonu olması nedeniyle hemodiyalizi tolere edemediğinden hemofiltrasyon için dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırılmış. Anamnezinde 8 yıldır böbrek yetmezliği olduğu, 6 yıldır hemodiyalize girdiği ve diabetesinin olduğu öğrenildi. Hastanın yatışının 4. gününde 38,5°C ateşi oldu, fizik muayenede belirgin infeksiyon odağının saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde; kreatinin 10,8 mg/dl, K 6,4 mg/dl, albümin 2,13 gdL (normali 3,5-5,2 g/dl), CRP 299 mg/dL (normali 0-5 mg/dL), lökosit sayısı 12.500/mm<sup>3</sup> idi. Hastaya kateter infeksiyonu ön tanısıyla kateter içi ve periferik ven kan kültürleri alındıktan sonra daptomisin tedavisi başlandı. Hipotansiyonu devam eden hastaya pozitif inotrop olarak norepinefrin tedavisi başlandı. Tansiyonu stabil hale gelen hasta hemodiyaliz programına tekrar alındı. Periferik venöz kan ve kateter içi kan kültürlerinde ampisiline duyarlı enterokok üremesi rapor edildi, mevcut tedavi devam edildi.

Femoral kateteri çekilerek subklavian kateter takıldı. Bakteriyemi odağı açısından istenen EKO'da mitral kapakta ventrikül tarafında 0,5 cm boyutunda hareketli, vejetasyonla uyumlu kitle saptandı. Tedavinin 9. gününde hastanın 39°C ateşi oldu. Tedavinin 10. gününde subklavian kateter içi ve periferik ven kan kültürlerinde *Enterococcus faecalis* ve *Klebsiella pneumoniae* üremesi rapor edildi. *Klebsiella pneumoniae* suşunun gentamisin için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ≤1µg/L, tigesiklin için MİK değeri ≤1µg/L, trimetoprim-sulfametoksazol için MİK değeri ≤1, imipenem ve meropenem için MİK değeri >8 µg/L idi. *Enterococcus faecalis* suşunun ampisilin için MİK değeri ≤2 µg/L, vankomisin için MİK değeri 1 µg/L, teikoplanin için MİK değeri ≤0,5, linezolid için MİK değeri ≤1µg/L idi. Birden fazla kan kültüründe aynı etkenlerin izole edilmesi ve EKO'da vejetasyon saptanması nedeniyle (iki major Duke kriteri) hastaya infektif endokardit tanısı kondu. Antibiyogram sonucuna göre meropenem, gentamisin ve ampisilin tedavisi başlandı, daptomisin tedavisi kesildi ve subklavian kateteri çekildi. Tedavi 14 gün süreyle uygulandı. Hemodiyaliz uygulanamayan hasta periton diyalizi programına alındı. Periton diyalizinin 5. gününde karın ağrısı olan, periton sıvısı bulanık saptanan hastanın periton sıvısında 4000 hücre/mm<sup>3</sup> sayıldı, periton sıvısı kültürü gönderildikten sonra peritonit tanısıyla intraperitoneal (IP) olarak vankomisin 4x50 mg, imipenem 500 mg yükleme sonrası 4x100 mg IP olarak başlandı. Periton sıvısı kültüründe karbapenemlere (imipeneme ve meropenem için MİK değeri >8 1µg/L), amikasin, siprofloksasin, tigesiklin ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençli, kolistine duyarlı (MİK değeri ≤ 11µg/L) *A.baumannii* üremesi üzerine intraperitoneal tedavileri kesilerek, meropenem, ampisilin ve gentamisin tedavisine intravenöz kolistin eklendi. Tedavinin 5. gününde periton sıvısında lökosit saptanmadı, periton sıvısı kültüründe üreme olmadı. Laboratuvar incelemesinde CRP 64 mg/dl, lökosit sayısı 8000/mm<sup>3</sup> idi. Tedavinin 9. gününde genel durumu kötüleşen hasta kardiyopulmoner yetmezlik sonucu kaybedildi.

**TARTIŞMA**

*A.baumaanii* nonfermentatif Gram negatif basil olup, yoğun bakım ünitelerinde sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlarda en sık karşılaşılan etkenlerin başında gelmektedir [1,3].

Çoklu ilaca dirençli *A.baumannii*, üç farklı antibiyotik grubuna dirençli suşları tanımlamak için kullanılan bir tanımlama olup, sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir ve önemli oranda mortalite ve morbiditeye neden olur [3,4].

Son yıllarda ülkemizde ve tüm dünyada karbapeneme dirençli, çoğul ilaca dirençli *A.baumannii* infeksiyonları artan oranda bildirilmektedir ve önemli bir endişe kaynağıdır [8-10]. *A.baumaanii* hastane kaynaklı bakteriyemi, pnömoni, cerrahi alan infeksiyonu, üriner sistem infeksiyonu, peritonit, kateter infeksiyonu ve sepsisi içeren çeşitli infeksiyonlara neden olabilir. *A.baumannii* suşları genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimi, karbapenemaz/metallo-betalaktamaz veya Amp C beta-laktamaz enzimi üretimi gibi farklı mekanizmalarla çoklu antibiyotik direnci gösterebilir [11].

Peritonit, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulanan hastalarda mortal seyredilebilen önemli bir komplikasyondur. Çoklu ilaca dirençli *A.baumannii*'ye bağlı gelişen SAPD peritoniti mortalite ve morbidite oranı yüksektir. SAPD peritoniti periton diyalizi kateterinin çekilmesine de neden olabilir.

Zhang ve ark. [5] *A. baumannii*'ye bağlı periton diyaliziyle ilişkili peritonit gelişen 7 olguyu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada olguların 2'sinde çoklu ilaca dirençli (ÇİD) *A.baumannii*, 1'inde karbapeneme dirençli *A.baumannii*'ye bağlı peritonit geliştiği ve ÇİD *A.baumannii* infeksiyonu gelişenlerde tedavinin başarısızlıkla sonuçlandığı bildirilmiştir.

Chao ve ark. [7] *Acinetobacter* türlerine bağlı peritoneal diyalizle ilişkili peritonit gelişen 25 hastadaki 26 epizodu incelemişlerdir. Çalışmada *A.baumannii* %54 oranıyla en sık karşılaşılan patojen olarak saptanırken, bunu %34 oranı ile *A. iwoffii* izlemiştir. Hastaların yaklaşık yarısı (%46) *Acinetobacter*le ilişkili peritonit nedeniyle hastaneye yatırılmış ve %27'sinde antibiyotik tedavisini değiştirmek gerekmiştir. Hastalarda mortalite bildirilmezken, %12 oranında periton diyalizi tekniğinde yetersizlik saptanmıştır. Bu çalışmada periton diyalizi teknikleri konusunda yeniden eğitim ve bakımda steriliteye dikkat edilmesinin *Acinetobacter* türlerine bağlı peritonitlerini azaltacağı bildirilmiştir.

Sunduğumuz hastada hemodiyalizde hipotansiyon gelişmesi ve kateter infeksiyonu nedenleriyle hastaya hemodiyaliz uygulanmıştır. Hastada polimikrobiyal iki farklı etkene bağlı infektif endokarditi takiben çoğul ilaca dirençli *A.baumannii* peritoniti gelişmesi nedeniyle ilginçtir. Polimikrobiyal endokarditler, altta yatan hastalığı olanlar (özellikle diabetes mellitus), önceden kardiyak girişim uygulananlar, prostetik kapağı olan hastalar ve daha önceden hastane yatış öyküsü olanlarda daha sık görülür. Polimikrobiyal endokarditin en sık etkenleri; koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar, Gram negatif basiller, anaeroblar ve mantarlardır [12,13]. Sunduğumuz olguda polimikrobiyal endokardit etkenleri; *Enterococcus faecalis* ve *Klebsiella pneumoniae* idi. Endokardit için risk faktörleri; konjenital kalp hastalıkları, önceden var olan kapak hastalığı, hemodiyaliz, immünsüpresif hastalık, intravenöz ilaç bağımlılığı, altta yatan komorbid durumlar ve girişimsel işlemlerdir [14].

Sunduğumuz olguda endokardit gelişimi için risk faktörleri; hemodiyaliz, kateter uygulamaları ve diabetes mellitus idi. Hastada karbapeneme dirençli *A.baumannii* üremesinin nedenleri; hastanın kateter infeksiyonu nedeniyle önceden geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alması, yoğun bakım ünitesinde yatması, kateterinin olması ve hemodiyalize girmesi gibi çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* infeksiyonu için risk faktörlerine sahip olmasından kaynaklanabilir [1]. *A.baumannii* hastane ortamındaki yüzeylerde uzun süre canlı olarak kalabilir, solunum ekipmanlarında kolonize olabilir ve salgınlara neden olabilir [2]. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastada *A.baumannii* peritoniti gelişmesi nedeni ise periton diyalizi uygulanırken asepsi ve antisepsiye dikkat edilmemesi sonucunda yoğun bakım ortamından hastanın kendisi veya sağlık personelinin elleri aracılığı ile periton diyalizi kateteri veya dializat sıvısının kontamine olması sonucu gelişmiş olabilir. Sunduğumuz hastada kan kültüründe *A.baumannii* üremediğinden bakteriyemi sonucu peritonit gelişme olasılığı düşünülmüdü.

Fitzpatrick MA ve ark. [6] yakın zamanda antibiyotik kullanımı ve hastaneye yatış öyküsü olan 54 yaşında son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle periton diyalizi uygulanan bir kadın hastada yaygın ilaca dirençli (kolistin ve tigesiklin dışındaki diğer antibiyotiklere dirençli) *A.baumannii*'ye bağlı gelişen peritonit bildirmişlerdir. Olgu intraperitoneal polimiksin B ve ampisilin sulbaktam kombinasyonu ile periton diyalizi çekilmeksizin başarı ile tedavi edilmiştir. Sunduğumuz olguda kolistininin intraperitoneal uygulaması ile ilgili endikasyon ve insan çalışması olmadığından kolistin intravenöz yolla uygulanmıştır. Literatürde intraperitoneal kolistin

uygulanmasıyla ilgili birkaç hayvan deneyi çalışması mevcuttur [15,16]. Türkiye'den Tas ve ark. [17] yaklaşık bir yıldan beri SAPD uygulanan 42 yaşında bir erkek hastada *A. lwoffii*'nin etken olduğu SAPD peritoniti bildirmişlerdir. Olgu onbeş gün intraperitoneal seftazidim ve intravenöz piperasilin-tazobaktam tedavisi sonrasında tamamen iyileşmiştir.

*Acinetobacter* türleri nadir görülen ancak önemli bir SAPD peritoniti etkenidir. Avusturalya'da yapılan bir çok merkezli çalışmada 5.367 hastada gelişen 11.122 peritonit atağı incelenmiştir. Peritonit ataklarının 228 (%4,2)'i *Acinetobacter* türlerine (176'sı tek başına *Acinetobacter* türlerine, 77'si diğer bakterilerle koinfeksiyon şeklinde) bağlı olarak gelişmiştir. Tek başına *Acinetobacter* peritoniti epizodu gelişen 176 olgunun 131'i (%74) tek başına antibiyotik tedavisi ile tamamen iyileşmiştir. *Acinetobacter* peritonitine oranla *Pseudomonas* peritoniti gelişen olgularda kür oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada *Pseudomonas*, diğer gram negatif etkenler, fungal ve polimikrobiyal etkenlere bağlı peritonitlerde periton diyalizi çekilmesi ve hemodiyalize geçme oranlarının *Acinetobacter* peritonitlerine oranla daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir [18].

Li ve ark. [19] *Acinetobacter* peritoniti gelişen 59 hastadaki 66 epizodu incelemişlerdir. Çalışmada epizodların 12'sinin çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter*, 5'inin ise karbapenem dirençli *Acinetobacter* suşları ile geliştiği saptanmıştır. Suşların büyük kısmının sulbaktam içeren kombinasyonlara (ampisilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam), amikasin, gentamisin ve imipenem duyarlı olduğu belirlenmiştir. Epizodların 15'inde kateter çekilmesi gerekmiş, 7 hasta ölmüş, bir olguda ise relaps görülmüştür. Çalışmada hipoalbuminemi ve karbapenem direncinin tedavi başarısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sunduğumuz olguda da hipoalbuminemi (Alb 2,13 g/L) ve SAPD peritoniti etkeni *A.baumannii* suşunda karbapenem ve çoklu ilaç direnci mevcuttu.

Ataş ve ark. [20] 8 yıldan beri SAPD uygulayan, daha önce MRSA'ya bağlı peritonit atağı geçiren bir olguda *Acinetobacter ursingii*'ye bağlı SAPD peritoniti bildirmişlerdir. Olgu üç haftalık intraperitoneal seftazidim ve amikasin tedavisi sonrasında tamamen düzelmiştir.

Literatürde çoklu ilaca dirençli *A.baumannii*'ye bağlı PD ilişkili peritonit gelişen olguların tedavisi kolistin veya polimiksin B'nin diğer antibiyotik grupları ile kombinasyonu şeklinde düzenlenmektedir [1,2,6]. Sunduğumuz olguda çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* etken olduğundan tedavi

kolistin ve meropenem kombinasyonu şeklinde düzenlendi.

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitesinde yatan ve periton diyalizi uygulanan hastalarda nozokomiyal patojenlere bağlı PD ile ilişkili peritonit gelişiminin engellenmesi için periton diyalizi uygulaması esnasında asepsi-antisepsi kuralları ve infeksiyon kontrol önlemleri sıkı bir şekilde uygulanmalıdır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. *Acinetobacter* infection: Treatment and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention>
2. Phillips M. *Acinetobacter* Species. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edi. Elsevier Company: 2552-2558.
3. Blanco N, Harris AD, Rock C, Johnson JK, ve ark. Risk Factors and Outcomes Associated with Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* upon Intensive Care Unit Admission. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 62(1) pii: e01631-17.
4. Almomani BA, McCullough A, Gharaibeh R, Samrah S, Mahasneh F. Incidence and predictors of 14-day mortality in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries.* 2015; 9(12): 1323-30.
5. Zhang W, Wu YG, Qi XM, Dai H, Lu W, Zhao M. Peritoneal dialysis-related peritonitis with *Acinetobacter baumannii*: a review of seven cases. *Perit Dial Int.* 2014; 34(3): 317-21.
6. Fitzpatrick MA, Esterly JS, Postelnick MJ, Sutton SH. Successful treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* peritoneal dialysis peritonitis with intraperitoneal polymyxin B and ampicillin-sulbactam. *Ann Pharmacother.* 2012; 46(7-8): e17.
7. Chao CT, Lee SY, Yang WS, ve ark. *Acinetobacter* peritoneal dialysis peritonitis: a changing landscape over time. *PLoS One.* 2014; 9 (10): e110315.
8. Zarakolu P, Ayaz ÇM, Metan G. Various antibiotic combinations against carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* infections and in vitro synergy test results (2002-2016). *Mikrobiyol Bul.* 2018; 52(2): 190-197.

9. Warner WA, Kuang SN, Hernandez R, ve ark. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolates obtained from two hospital outbreaks in Los Angeles County, California, USA. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 194.
10. Salehi B, Goudarzi H, Nikmanesh B, Houri H, Alavi-Moghaddam M, Ghalavand Z. Emergence and characterization of nosocomial multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran. *J Infect Chemother*. 2018; 24(7): 515-523.
11. Begum S, Hasan F, Hussain S, Ali Shah A. Prevalence of multi drug resistant *Acinetobacter baumannii* in the clinical samples from Tertiary Care Hospital in Islamabad, Pakistan. *Pak J Med Sci*. 2013; 29(5): 1253-8.
12. García-Granja PE, López J, Vilacosta I, Ortiz-Bautista C, Sevilla T, Olmos C, ve ark. Polymicrobial Infective Endocarditis: Clinical Features and Prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(49): e2000.
13. Chrissoheris MP, Libertin C, Ali RG, Ghantous A, Bekui A, Donohue T. Endocarditis complicating central venous catheter bloodstream infections: a unique form of health care associated endocarditis. *Clin Cardiol*. 2009; 32(12): E48-54.
14. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20(10): 86.
15. Cai Y, Yang D, Wang J, Wang R. Activity of colistin alone or in combination with rifampicin or meropenem in a carbapenem-resistant bioluminescent *Pseudomonas aeruginosa* intraperitoneal murine infection model. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 1; 73(2): 456-461.
16. Dinc G, Demiraslan H, Elmali F, Ahmed SS, Alp E, Doganay M. Antimicrobial efficacy of doripenem and its combinations with sulbactam, amikacin, colistin, tigecycline in experimental sepsis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *New Microbiol*. 2015; 38(1): 67-73.
17. Tas MY, Oguz MM, Ceri M. *Acinetobacter lwoffii* peritonitis in patient on automated peritoneal dialysis: a case report and review of the literature. *Case Rep Nephrol*. 2017: 5760254.
18. Htay H, Cho Y, Pascoe EM, Hawley C, Clayton PA, Borlace M. Outcomes of *Acinetobacter* peritonitis in peritoneal dialysis patients: a multicenter registry analysis. *Perit Dial Int*. 2018; 38(4): 257-265.
19. Li PH, Cheng VC, Yip T, Yap DY, Lui SL, Lo WK. Epidemiology and Clinical Characteristics of *Acinetobacter* Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis in Hong Kong-With a Perspective on Multi-Drug and Carbapenem Resistance. *Perit Dial Int*. 2017; 37(2): 177-182.
20. Atas DB, Velioglu A, Ascioglu E, Tigen E. Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis With *Acinetobacter ursingii*. *Ther Apher Dial*. 2016; 20 (2): 205-6.



## ■ Olgu Sunumu

# Ensele Nadir Görülen Ekstraosseöz Ewing Sarkomu Olgusu

## *A rare case of primary extra-osseous Ewing's sarcoma presenting in the posterior neck*

Emre Emekli <sup>1\*</sup>, Uğur Toprak <sup>1</sup>, Suzan Şaylısoy <sup>1</sup>, Lütfiye Demir <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir Türkiye

<sup>2</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Emre Emekli E-posta: [emreemekli90@gmail.com](mailto:emreemekli90@gmail.com) ORCID: 0000-0001-5989-1897

Gönderim: 5 Mart 2019 Kabul: 14 Mayıs 2019

## ÖZ

Ewing sarkomu, kemik dokusunun Ewing sarkomu, iskelet sistemi dışındaki Ewing sarkomu, periferik primitif nöroendokrin tümör, torakopulmoner bölgenin malign küçük hücreli tümörü (Askin) ve tipik olmayan Ewing sarkomu olarak sınıflandırılır. Ekstraosseöz Ewing sarkomu tüm vücutta görülebilir ancak boyunda %4 oranında bildirilmiştir. Olgumuzda, ensesinde 3 aydır giderek büyüyen ağrısız kitlesi olan hastada; manyetik rezonans görüntüleme perivertebral kasların arasında, yağ planlarının arasında büyüyen, kapsüllü, düzgün sınırlı kitle lezyonu saptandı. Cerrahi olarak çıkarılan tümörde patolojik olarak Ewing sarkomu tanısı koyuldu. Moleküler incelemede 22q11 translokasyonu tespit edildi. Ekstraosseöz Ewing sarkomları nadir olarak görülen yumuşak doku kitleleridir. Görüntüleme özellikleri özgün veya tanı koymada yeterli olmasa da, biyopsi için dokunun uygun yerden alınması ve tümörün evrelendirilmesi açısından önemli yer tutar. Ayrıca iskelet dışındaki Ewing sarkomunda, tam cerrahi rezeksiyonun diğer Ewing sarkomu ailesi tümörlerine kıyasla daha iyi sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle cerrahiye yön gösterme ve tümörün çıkarılabilirliğinin değerlendirilmesinde görüntüleme önemli yer tutmaktadır. Hızlı büyüyen, ele gelen kitlesi olan genç hastalarda, ilk planda morfolojik olarak benign izlenimi verse de dikkatle değerlendirip baş-boyun yumuşak doku kitlelerinin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Ekstraosseöz Ewins sarkomu, baş boyun kitlesi, manyetik rezonans görüntüleme

**ABSTRACT**

Ewing sarcoma is classified as Ewing's sarcoma of the bone tissue, extraskelletal Ewing's sarcoma, peripheral primitive neuroendocrine tumor, malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region (Askin) and non-typical Ewing's sarcoma. Extraosseous Ewing's sarcoma may be seen throughout the body, however only reported at 4% in the neck. In our case patient has a painless mass growing on his posterior neck for 3 months. On the magnetic resonance imaging, a well-defined, encapsulated, well-demarcated mass lesion between the perivertebral muscles and the subcutaneous fat tissue was detected. Tumor was surgically resected and diagnosis was pathologically Ewing's sarcoma. 22q11 translocation was detected in the molecular examination. Extraosseous Ewing sarcomas are rarely seen soft tissue masses. Although imaging features are not sufficient to make a specific diagnosis, it is important take the biopsy from the appropriate place and staging the tumor. In addition, complete surgical resection has been shown to associated with better survival rates compared to other Ewing sarcoma family. For this reason, imaging has an important role in the guidance of surgery and resectability of the tumor. Young patients with a fast growing, palpable mass should be evaluated carefully. Although the tumor is thought to be morphologically benign in the first, ekstraosseous Ewing's sarcoma must be considered in the differential diagnosis of head and neck soft tissue masses.

**Keywords:** Extraosseous Ewing's sarcoma, head and neck tumor, magnetic resonance imaging

**GİRİŞ**

Ewing sarkomu, pediatrik ve genç-yetişkinlerde genellikle primer kemik tümörü şeklinde karşımıza çıkar. Ewing sarkomu, kemik dokusunun Ewing sarkomu, iskelet sistemi dışındaki Ewing sarkomu, periferik primitif nöroendokrin tümör, torakopulmoner bölgenin malign küçük hücreli tümörü (Askin) ve tipik olmayan Ewing sarkomu olarak sınıflandırılır [1]. Bununla birlikte, moleküler inceleme yöntemleri ile bu gruptaki tümörlerin karyotip analizlerinde ortak olarak kromozom 11-22 translokasyonu mevcuttur. Tüm bu gruplardaki tümörler Ewing sarkomu ailesi şeklinde sınıflandırılır. Histolojik olarak ise tabakalar şeklinde dizilmiş küçük mavi hücrelerden oluşurlar [2].

Kemik Ewing sarkomu, uzun kemik metafizlerinde destrüksiyon yaratan ve çevre yumuşak dokuya invaze olan agresif kitleler şeklinde izlenirler [3]. Aksiyel iskelet dışında yerleşimli ise spesifik olmayan görüntüleme özellikleri gösterirler; vücudun tüm bölgelerinde bildirilmiştir [4]. Ancak genellikle paraspinal bölgede veya alt ekstremitede büyük yumuşak doku kitleleri şeklinde karşımıza çıkarlar [5,6]. Baş-boyun bölgesinde Ewing sarkomu nadir olarak izlenir. Literatürdeki Ewing sarkomlarının %1-9'u baş-boyun bölgesindedir [7]. Daha önce boyunda, parafaringeal bölgede, alında, nazal kavite, paranasal sinüsler, orafarinksde ve servikal bölgede ekstraosseoz Ewing sarkomu olguları bildirilmiştir [8-11].

Bu yazıda, kısa sürede hızla büyük boyutlara ulaşması ve morfolojik olarak ilk bakışta benign izlenimi vermesi ve boyunda nadir görülmesi nedenleri yüzünden, erişkin bir

hastada iskelet sistemi dışında yerleşimli Ewing sarkomu olgusu sunulmaktadır.

**OLGU SUNUMU**

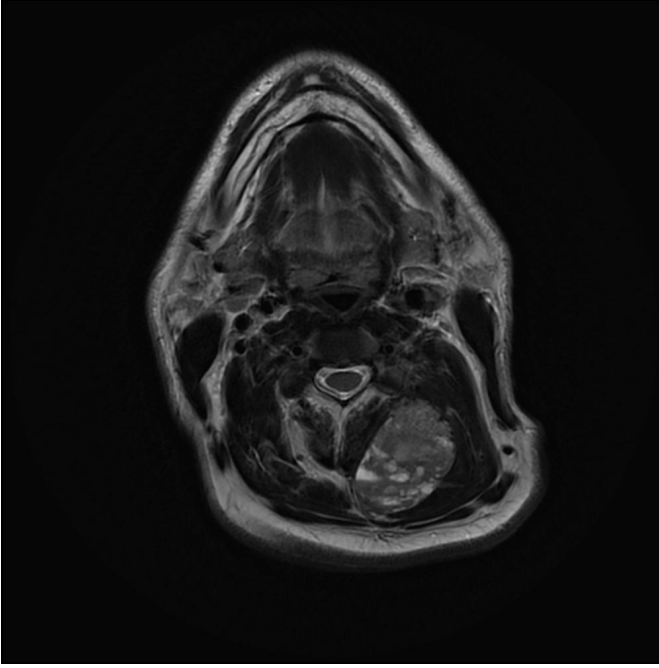
33 yaşında, ensesinde 3 aydır giderek büyüyen ağrısız kitlesi olan hastanın yapılan ultrasonografisinde 52x44 mm boyutlarında düzgün sınırlı, hipoekoik, ortası kistik dejenerasyon gösteren, solid kitle lezyonu tespit edildi ve kitle karakterizasyonu için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı.

Perivertebral kasların arasında, yağ planlarının arasında büyüyen, kapsüllü, düzgün sınırlı kitle heterojen sinyal özelliklerine ve santralinde hemorajik kistik dejenerasyon alanına sahipti; belirgin kontrastlanma gösteriyordu (**Resim 1** ve **2**). Difüzyon kısıtlaması izleniyordu (**Resim 3**). MRG sonrası kitle eksize edildi. Patolojik olarak Ewing sarkomu, moleküler incelemede 22q11 translokasyonu tespit edildi.

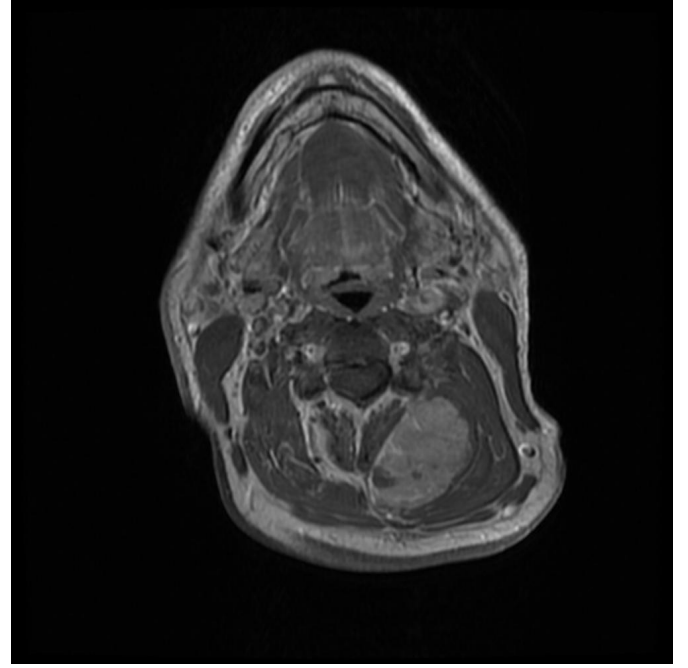
**TARTIŞMA**

İskelet sistemi dışındaki Ewing sarkomu, primer kemik Ewing sarkomuna kıyasla nadir görülür; genellikle Ewing sarkomu hastalarının % 15-20'sini oluşturur. Sıklıkla gençlerde görülür; hastaların %85 kadarı 20 aylık-30 yaş aralığındadır [7].

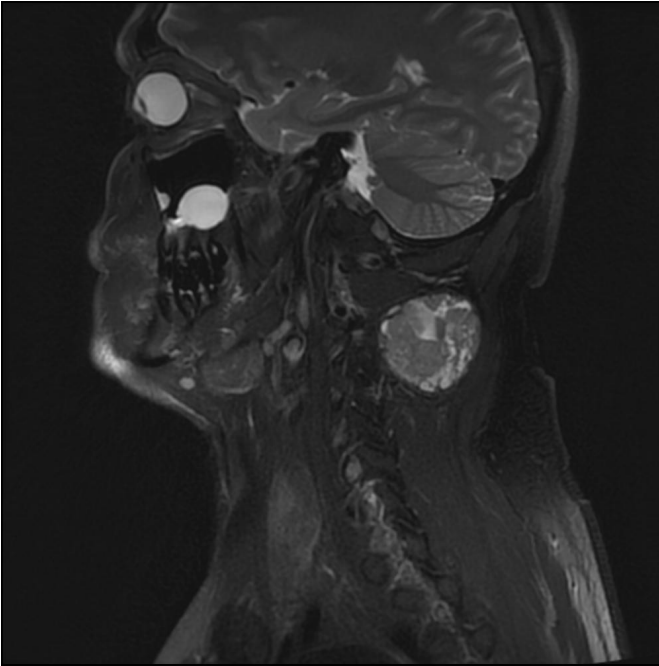
Olgular, ele gelen büyük, hızlı büyüyen, solid, yüzeysel veya derin yerleşimli yumuşak doku kitlesi ile başvururlar. Kitle boyutları ilk başvuru anında 5-10 cm'ye ulaşabilir. İskelet dışındaki Ewing sarkomları, paravertebral bölge (32%), alt ekstremitte (26%), göğüs duvarı (18%), retroperiton (11%),



**Resim 1.** Aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde perivertebral kasların arasında, yağ planlarının arasında büyüyen, kapsüllü, düzgün sınırlı kitle lezyonu



**Resim 3.** Kontast madde enjeksiyonu sonrası alınan aksiyel T1 ağırlıklı görüntüde kitle lezyonunun belirgin, diffüz kontrastlanması izleniyor



**Resim 2.** Sagittal yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde baskılanması izlenmeyen, heterojen içerisinde hemorajik ve kistik dejenere alanların izlendiği kitle lezyonu

pelvis ve kalça (%11), ve daha nadir olarak da üst ekstremitelerde (%3) görülür [12]. Ekstraosseöz Ewing sarkomunun baş boyun bölgesinde ise %4 oranında görüldüğü bildirilmiştir [7].

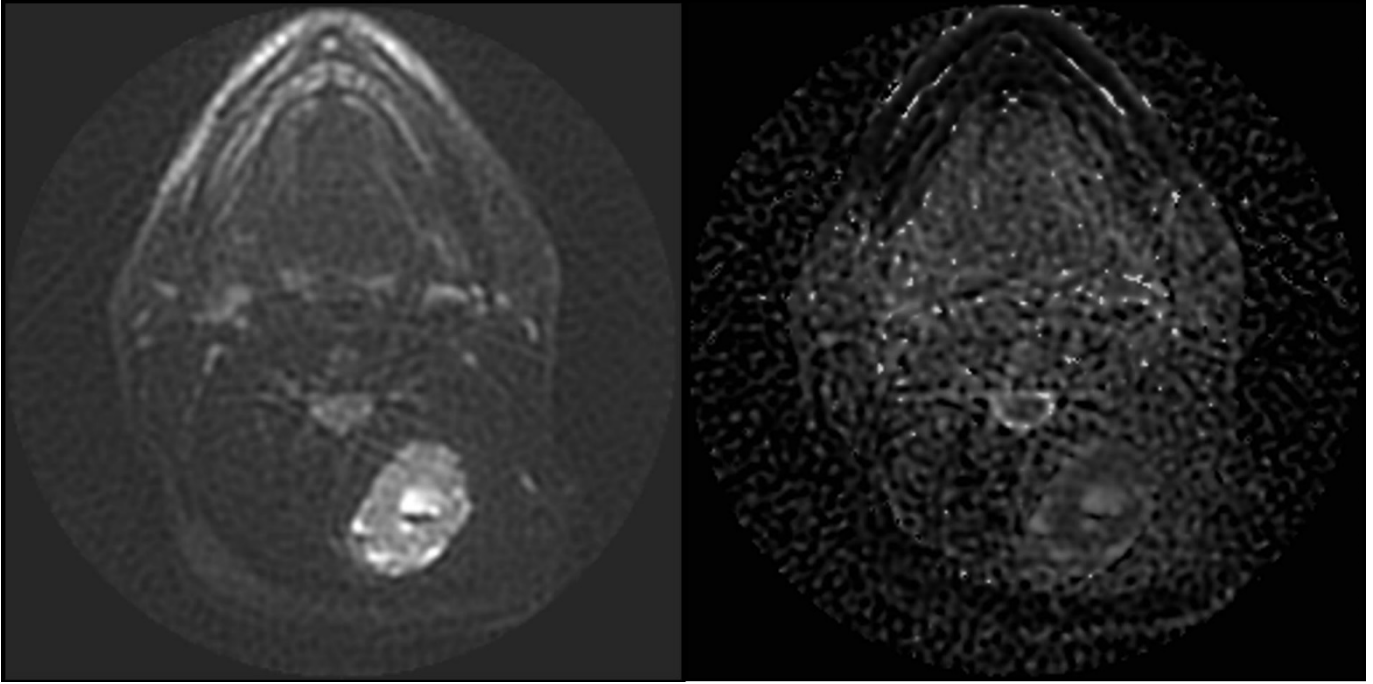
Kemik Ewing sarkomu ile karşılaştırıldığında epidemiyolojik olarak farklı özellikler gösterirler. Kemik Ewing sarkomlarında erkek baskınlığı izlenirken, iskelet dışındakilerde her iki cinsiyet de eşit olarak etkilenir. İskelet

dışındakilerin görülme yaşı da 5-10 yıl daha fazladır [12]. Ekstraosseöz Ewing sarkomu tanısı koyabilmek için, MRG ve kemik sintigrafisinde kemik tutulumu olmadığının gösterilmesi, histolojik olarak küçük mavi hücreli tümör grubuna dahil olması ve sitoplazmik glikojen deposu bulunması gerekmektedir [7].

Ekstraosseöz Ewing sarkomunun görüntüleme özellikleri spesifik değildir. Radyografilerde büyük yumuşak doku kitleleri olarak izlenebilirler (%50 olguda) ancak normal olarak da izlenebilirler. Komşu kemikte erozyon, kortikal kalınlaşma, kemik invazyonu veya periost reaksiyonu izlenebilir (%25-42). Kitlelerin %25 kadarında kalsifikasyon bildirilmiştir [13]. Kemik sintigrafisi ve PET-BT'de artmış radyonüklid birikimi izlenir. PET-BT, primer lezyonu görüntüleme dışında, akciğer, plevra, kemik, karaciğer yumuşak doku metastazlarını, nüksü ve rezidüel tümörü tespit edebilir.

Ultrasonografide iskelet dışındaki Ewing sarkomları genellikle hipoekoik izlenir. Hemoraji veya nekrozu temsil edebilecek sunulan olgudaki gibi anekoik alanlar barındırabilir. Doppler ultrasonografide belirgin vaskülarizasyon mevcuttur [6]. Bilgisayarlı tomografide (BT) nonspesifik, kas ile benzer dansitede yumuşak doku kitlesi olarak izlenirler (%87). Düşük dansitedeki alanlar hemorajik alanları veya nekrozu temsil eder. Kemik ile ilişkisi ve kalsifikasyon varlığı BT ile daha iyi değerlendirilir. Kalsifikasyon %25-30 kadar olguda izlenebilir. Kemik yüzeyinin etkilenmesi, kortikal erozyon, periost reaksiyonu





**Resim 4.** Kitle lezyonu difüzyon incelemede, belirgin difüzyon kısıtlaması gösteriyor

BT'de görülebilir. Bu bulgular yaklaşık olarak %40 olguda tespit edilir [13,14]. MRG'deki görüntü özellikleri de diğer modalitelerde olduğu gibi özgün değildir. T1AG'de kas ile benzer sinyal özelliğinde, T2AG'de ise yüksek sinyal özelliğinde, ancak genellikle heterojen sinyal özelliği gösterirler (%91). Lezyonların hemen hemen hepsi T2AG'de yüksek sinyal özelliği gösterir. Hemoraji ve nekroz ile uyumlu sinyal alanları izlenebilir. MRG, bölgesel evreleme ve çevre doku invazyonunu değerlendirmek için uygundur [6,13].

Olgumuzdaki gibi yalancı kapsülü ve sınırlarının düzensizliği MRG'de görülebilirse de, %45 kadar olguda sınırların düzensizliği ve infiltrasyon söz konusudur. Yalancı kapsül varlığı benignite yönünde izlenim yarattığından dikkatli olunmalıdır. Yüzde 73 kadar olguda ise nörovasküler tutulum saptanabilir [13]. Terminal dönemde kemiğe invazyon görülebilir [12]. BT ve MRG incelemede belirgin kontrastlanma izlenir.

Kesin tanısı patolojik olarak koyulur; ancak, genellikle ince iğne biyopsisi doku yetersizliği nedeni ile tanı koymada başarısızdır. Bundan dolayı açık veya kor biyopsi tercih edilir [5]. Bununla birlikte, moleküler inceleme yöntemleri ile 11-22 translokasyonu Ewing sarkomu grubundaki tümörlerde tanıyı destekler. Cerrahi ve radyoterapiye ek kemoterapi ile tedavi edilmesi tavsiye edilir. Ancak cerrahinin kemik Ewing sarkomuna kıyasla daha önemli olduğu ve tam rezeksiyonun iyi sağkalım oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [15].

## SONUÇ

Ekstraosseöz Ewing sarkomları nadir olarak görülen yumuşak doku kitleleridir. Baş-boyun da nadiren görüldüğü bölgelerdendir. Görüntüleme özellikleri özgün veya tanı koymada yeterli olmasa da, biyopsi için dokunun uygun yerden alınması ve tümörün evrelendirilmesi açısından önemli yer tutar. Ayrıca iskelet dışındaki Ewing sarkomunda, tam cerrahi rezeksiyonun diğer Ewing sarkomu ailesi tümörlerine kıyasla daha iyi sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle cerrahi yön gösterme ve tümörün çıkarılabilirliğinin değerlendirilmesinde görüntüleme önemli yer tutmaktadır. Klinik semptom vermeyebilirler ancak hızlı büyüyen, ele gelen kitlesi olan genç hastalarda, ilk planda morfolojik olarak benign izlenimi verse de dikkatle değerlendirip baş-boyun yumuşak doku kitlelerinin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Ambros I, Ambros PF, Strehl S, ve ark. MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 1991; 67: 1886-1893.



2. Lewis TB, Coffin CM, Bernard PS, Differentiating Ewing's sarcoma from other round blue-cell tumors using a RT-PCR translocation panel on formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Mod Pathol* 2007; 20: 397-404.
3. Resnick D, Kyriakos M, Greenway G. Tumors and tumor-like lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions. In: Resnick D, Niwayama G, eds. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia, Pa: Saunders, 2002; 4060-4073.
4. Galyfos G, Karantzikos GA, Kavouras N, Sianou A, Palogos K, Filis K. Extraosseous Ewing Sarcoma: Diagnosis, Prognosis and Optimal Management. *Indian J Surg*. 2016 Feb; 78(1): 49-53.
5. Olson MD, Van Abel KM, Wehrs RN, Garcia JJ, Moore EJ. Ewing sarcoma of the head and neck: The Mayo Clinic experience. *Head Neck*. 2018 Sep; 40(9): 1999-2006.
6. Murphey MD, Senchak LT, Mambalam PK, Logie CI, Klassen-Fischer MK, Kransdorf MJ. From the radiologic pathology archives: ewing sarcoma family of tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2013 May; 33(3): 803-31.
7. Javery O, Krajewski K, O'Regan K, Kis B, Giardino A, Jagannathan J, Ramaiya NH. A to Z of extraskeletal Ewing sarcoma family of tumors in adults: imaging features of primary disease, metastatic patterns, and treatment responses. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Dec; 197(6): W1015-22
8. Cho SI, Park YH, Cho JH, ve ark. Extraskeletal Ewing's sarcoma of the head and neck presenting as blindness. *Korean J Intern Med*. 2007; 22(2): 133-7.
9. Choi SH, Kim YJ, Kim H, Kim HJ, Nam SH, Choi YW. The Rare Presentation of Extraskeletal Ewing's Sarcoma on the Forehead. *Arch Plast Surg*. 2015; 42(1): 100-2.
10. Yang F, Zhao Y, Huang S, Sun R, Lei L. [Four cases of extraskeletal Ewing's sarcoma in the head and neck and literature review]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2013 Sep; 27(18): 1000-2, 1005. Review. Chinese. PubMed PMID:24459926.
11. Shin JH, Lee HK, Rhim SC, Cho KJ, Choi CG, Suh DC. Spinal epidural extraskeletal Ewing's sarcoma: MR findings in two cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(4): 795-98.
12. Kennedy JG, Eustace S, Caulfield R, Fennelly DJ, Hurson B, O'Rourke KS. Extraskeletal Ewing's sarcoma: a case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Aug 1; 25(15): 1996-9.
13. Robbin MR, Murphey MD, Jelinek JS, Temple HT. Imaging of soft tissue Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor. *Radiology* 1998; 209(P): 311.
14. Huh J, Kim KW, Park SJ, Kim HJ, Lee JS, Ha HK, Tirumani SH, Ramaiya NH. Imaging Features of Primary Tumors and Metastatic Patterns of the Extraskeletal Ewing Sarcoma Family of Tumors in Adults: A 17-Year Experience at a Single Institution. *Korean J Radiol*. 2015 Jul-Aug; 16(4): 783-90.
15. Biermann JS. Updates in the treatment of bone cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 May; 11(5 Suppl): 681-3.



## ■ Olgu Sunumu

# Turner sendromu ve alopesi universalis birlikteliği: 45,X/ 46,X,i(X)(q10) karyotipli bir olgu

## *A case with Turner syndrome and alopecia areata*

Murat Kaya <sup>1\*</sup> , Mustafa Doğan <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. Tıbbi Genetik B.D., İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Murat Kaya E-posta: [kmurat@istanbul.edu.tr](mailto:kmurat@istanbul.edu.tr) ORCID: 0000-0003-2241-7088

Gönderim: 3 Nisan 2019 Kabul: 14 Mayıs 2019

## ÖZ

Turner sendromu en sık görülen cinsiyet kromozom anomalilerinden biridir. Turner sendromunun, konsepsiyondaki sıklığı yüksektir ancak bu konsepsiyonların çok büyük bir kısmı intrauterin dönemde mortalite ile sonuçlanmaktadır. Alopesi areata saç dökülmesi anlamına gelen her iki cinsiyeti de etkileyebilen bir hastalıktır ve dünya genelinde görülme sıklığı yaklaşık %1-2'dir. Alopesi areatanın bütün saç ve vücut kıllarındaki dökülmeler ile oluşan formu alopesi universalis olarak adlandırılır. Turner sendromu ve alopesi universalis birlikteliği literatürde nadir olarak bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda Turner sendromu ve alopesi universalisin birlikte görüldüğü 45,X/46,X,i(X)(q10) karyotipli olgu tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** alopesi areata, alopesi universalis, Turner sendromu

## ABSTRACT

Turner syndrome is one of the most common sex chromosomal abnormalities. The incidence of Turner's syndrome is higher in conception, but the majority of these conceptions result in mortality in intrauterine period. Alopecia areata meaning hair loss is a disease that can affect both sexes, and its prevalence is around 1-2% in the world. Alopecia universalis is an advanced form of alopecia areata and it is characterized by the complete loss of hair on the scalp and body. The association of Turner syndrome and alopecia universalis has been reported rarely in the literature. In this case report, a case with alopecia universalis and Turner syndrome whose karyotype is 45, X / 46, X, i (X) (q10) was discussed.

**Keywords:** alopecia areata, alopecia universalis, Turner syndrome

## GİRİŞ

Turner sendromu (TS), X kromozomunun tamamen veya kısmen kaybıyla veya X kromozomundaki çeşitli yapısal anomaliler neticesinde oluşan ve yaklaşık 2500 canlı kız bebek doğumunda 1 sıklıkla görülen hastalıktır [1]. Tüm spontan düşüklere yaklaşık %7-10'u TS nedeniyle olmaktadır. TS genotipinin intrauterin ölüm riski oldukça yüksektir, TS gebeliklerinin yaklaşık %95-98'i spontan düşükle sonuçlanmaktadır. TS'li bireylerde sıklıkla görülen bulgular; büyüme geriliği, düşük saç çizgisi, yele boyun, kalkan göğüs, mikrognati, gonadal disgenezi v.d. dir [2].

Alopesi Areata (AA), değişik şekil ve büyüklükte olabilen, deride iz bırakmayan saç, kirpik, kaş, sakal, bıyık ya da vücudun diğer bölgelerindeki kılların yama biçimli dökülmesiyle karakterize otoimmün bir hastalıktır. AA her iki cinsiyeti de etkileyebilen bir hastalıktır ve dünya genelinde görülme sıklığı yaklaşık %1-2'dir [3]. AA'da saç kaybının olduğu alanlarda deri normal görünümündedir. AA' da farklı şekillerde görülebilen saç ve kıl dökülmelerine tırnak bozuklukları da eşlik edebilir. Tutulmanın olduğu bölge ve şekline göre AA klinik olarak çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır. Tüm saçlı deri, sakal, bıyık, kirpik ve kaş dökülmeleri söz konusuysa alopesi totalis olarak isimlendirilirken bütün saç ve vücut kıllarındaki dökülmeler alopesi universalis olarak adlandırılmaktadır [4]. AA'lı vakaların daha küçük bir bölümünü oluşturan alopesi universalisin ortaya çıkması 30 yaş öncesinde olur.

Bu olgu sunumunda Turner sendromu ve alopesi universalisin birlikte görüldüğü 45,X/46,X,i(X)(q10) karyotipli olgu tartışılmıştır. Hasta tarafından imzalanmış bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## OLGU

Beş yıldır alopesi universalis tanısı ile dermatolojide takip edilmesine rağmen tedaviye yanıt alınamayan 32 yaşındaki kadın hasta boy kısalığı, primer amenore, hipergonadotropik hipogonadizm bulguları nedeniyle Turner sendromu açısından değerlendirilmesi için bilim dalımıza refere edildi. Olgunun 18 yaşına kadar adet görmediği, sonrasında progesteron hormonu içeren ilaçlar altında adet gördüğü öğrenildi. Olgunun boyu 143 cm, kilosu is 40 kg idi. Olguda tırnak distrofisi vardı ve aktif kronik gastrit mevcuttu. Olgunun aile öyküsünde dikkat çekecek bir özellik yoktu. Olgunun periferik kanından karyotip analizi yapıldı. Uygulanan klasik sitogenetik yöntemde, olgudan alınan periferik kan lenfositleri fitohemaglutinin (PHA) ile uyarılarak 72 saat 37°C sıcaklıkta etüvde bekletildi. Daha sonra harvest işlemi yapıp yayma aşamasına geçildi. Yayma yapıldıktan sonra metafaz plaklarını içeren lamalar GTG

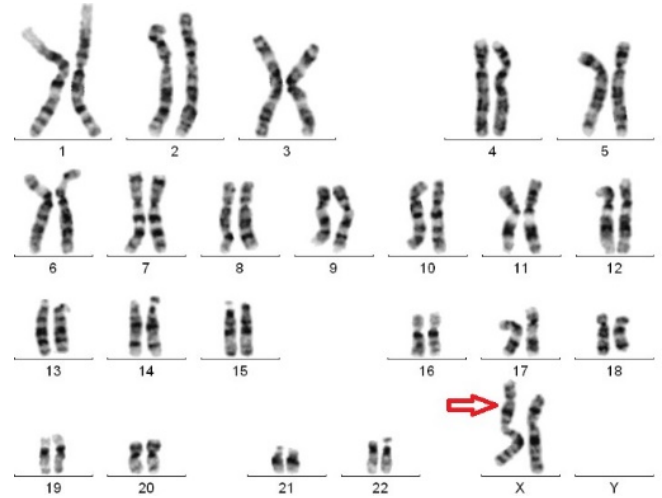


(A)



(B)

**Resim 1.** Alopesi Universalis ve TS birlikteliği olan olguya ait fotoğraflar. **A)** Saç, kaş, kirpik dökülmesini gösteren fotoğraftan bir kesit. **B)** Olgunun el tırnak distrofisini gösteren fotoğraf



**Resim 2.** Olguya ait karyotip örneği. İzokromozom X ok ile gösterilmiştir

bantlama ile bantlandı. Kromozomların sayısal ve yapısal olarak değerlendirilmesi için 40 metafaz plağı araştırıldı. Olgunun karyotip analiz sonucunda 14 metafazın 45,X karyotip özelliğinde olduğu 26 metafaz plağının ise izokromozom X içeren 46,X,i(X)(q10) karyotip yapısına sahip olduğu görüldü. Bu mozaik karyotip yapısının Turner sendromu ile uyumlu olduğu anlaşıldı. Karyotip analiz sonucu: 45,X[14]/46,X,i(X)(q10)[26]. Olgunun saç, kaş, kirpik dökülmesini ve el tırnaklarının yapısını gösteren hastaya ait fotoğraf görüntüleri **Resim 1**'de; karyotip analizinde elde edilen örnek karyotip görüntüsü ise **Resim 2**'de gösterilmiştir.

**TARTIŞMA**

TS'de en yaygın görülen karyotip özellikleri 45,X (%50); 45,X/46,XX (%20) iken 45,X/ 46,X,i(X)(q10) karyotipi daha az sıklıkta gözlenmektedir [5]. Yapılan karyotip analiz sonucunda olgumuzda, Turner sendromunda daha nadir görülen 45,X/ 46,X,i(X)(q10) karyotip sonucu tespit edilmiştir. AA her yaşta görülse de 30 yaşın altındaki bireylerde yaygındır. (Bizim olgumuzda da hastalığın başlangıç yaşı 27'dir) AA genellikle inflamatuvar veya otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir bunlardan bazıları atopik dermatit, hashimoto tiroidit, çölyak hastalığı, vitiligo, sedef hastalığı sayılabilir [6]. AA, multifaktöriyel bir hastalık olup etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Vakaların %10-42'sinin aile öyküsünde bu hastalığın yer alması, monozigot ikizlerde hastalığın eş zamanlı görülme oranının %55 olması gibi nedenlerle genetik faktörlerin AA oluşumunda belirgin şekilde rol oynadığı düşünülmektedir [7]. Sayısal kromozom anomali hastalıklarından birisi olan down sendromlu bireylerde de AA yaygın olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda AA'nın çeşitli kromozomal bölgelerde yer alan genler ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [8]. Literatürde AA ve Turner sendromu birlikteliğini gösteren çalışma sayısı çok azdır [6,9,10]. Buna rağmen TS'li bireylerin, çölyak hastalığı ve tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklara yatkınlığının olmasından dolayı [11] otoimmün bir hastalık olan AA ile TS arasında organik bir ilişki olabilir.

**SONUÇ**

Olgumuzdaki AA ve TS birlikteliğinin sadece bir koincidans olmayabileceğini, AA ve TS arasındaki ilişkinin gelecek yıllarda yapılacak moleküler düzeydeki çalışmalar ile daha iyi aydınlatılabileceğini düşünüyoruz.

**ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI**

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

**KAYNAKLAR**

1. Kriksciuniene R, Zilaitiene B, Verkauskiene R. The current management of Turner Syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2016; 41(1): 105-21.

2. Akcan A.B. Turner Syndrome. *Konuralp Tıp Dergisi* 2013; 5(2): 53-61.
3. Conteduca G, Rossi A, Megiorni F, Parodi A, ve ark. Single nucleotide polymorphisms in the promoter regions of Foxp3 and ICOSLG genes are associated with Alopecia areata. *Clin Exp Med.* 2014; 14(1): 91-7.
4. Aktaş E, Aykol D. Approaches in the treatment of alopecia areata. *TÜRKDERM* 2004; 39: 20-27.
5. Akbaş E, Altintas Z.M, Celik SK, ve ark. Rare Types of Turner Syndrome: Clinical Presentation and Cytogenetics in Five Cases. *Laboratory Medicine.* 2012; 43(5): 197-204.
6. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Lotti T. A Case of Alopecia Areata in a Patient with Turner Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017; 5(4): 493-496.
7. Friedmann PS. Decreased lymphocyte reactivity and auto-immunity in alopecia areata. *Br J Dermatol.* 1981; 105(2): 145-51.
8. Jabbari A, Petukhova L, Cabral RM, Clynes R, Christiano AM. Genetic basis of alopecia areata: a roadmap for translational research. *Dermatol Clin.* 2012; 31(1): 109-117.
9. Tebbe B, Gollnick H, Muller R, ve ark. Alopecia areata and diffuse hypotrichosis associated with Ullrich-Turner Syndrome. Presentation of 4 patients. *Hautarzt* 1993; 44: 647-652.
10. Bouayed Abdelmoula N, Portnoï MF, Amouri A ve ark. Turner syndrome female with a small ring X chromosome lacking the XIST, an unexpectedly mild phenotype and an atypical association with alopecia universalis. *Ann Genet.* 2004; 47(3): 305-13.
11. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, ve ark. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. *Clin Exp Immunol.* 2009; 156(2): 205-210.



## **ORTADOĞU TIP DERGİSİ / YAZIM KURALLARI**

### **YAZARLARIN DİKKATİNE**

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

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

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

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

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

### **ÖRNEK:**

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

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

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

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

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

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

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

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

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

**Eserlerin gönderilmesi:** Metinlerin tamamı elektronik olarak <https://www.editorialpark.com/otd> adresindeki gönderim sistemi üzerinden gönderilmelidir. Telif hakkı devir formu doldurularak metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazının yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtilmelidir.

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

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

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

## **ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL / WRITING RULES**

### **INSTRUCTIONS TO AUTHORS**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Abbreviations**

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



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

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

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

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

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

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

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

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

**Submission:** All manuscripts should be submitted via the submission system at <https://www.editorialpark.com/otd> website. It should indicated by filling a copyright transfer form that the text is read and approved by all authors, and the copyright will be transferred to the journal in case the manuscripts are approved to be published.

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

## **REFERENCES**

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

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