

KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi
On Behalf of Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University
Owner and Responsible Manager**

Prof.Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekan V.
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof.Dr. Ümit DÜNDAR

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof.Dr.Sefa ÇELİK

Doç.Dr. Saliha Handan YILDIZ

Doç.Dr.Mehmet Nuri KONYA

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Doç. Dr. İbrahim KELEŞ

Doç. Dr. Mükremin UYSAL

Doç. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Doç.Dr.Ahmet Ali TUNCER

Doç.Dr.Hilal YEŞİL

Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

Dr.Öğr.Üyesi Selvihan BEYSEL

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN TERZI

Dr. Öğr. Üyesi Murat KORKMAZ

Dr.Öğr.Üyesi Şule ÇİLEKAR

Dr.Öğr.Üyesi Sevda ADAR

Dr.Öğr.Üyesi Nuran EYVAZ

Dr.Öğr.Üyesi Fatma FIRAT

Öğr.Gr.v.Dr. Çiğdem KARACA

Öğr.Gr.v.Dr. Ebru KÖKEN

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING

Ayşe SÜRÜÇ

Cilt/Volume :21

Sayı/Number :1 Ocak /January 2020

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof.Dr. Ümit DÜNDAR
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dörtyol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@aku.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.aku.edu.tr/>

Yayın Sekreteri : Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt/Volume 21 Sayı/ Number 1 Ocak /January 2020

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

- Evre I Germ Hücreli Over Tümörlerinde Nüks Gelişimine Etki Eden Faktörler

Varol GÜLSEREN, Mustafa KOCAER, İsa Aykut ÖZDEMİR, Mehmet GÖKÇÜ, Muzaffer SANCI,
Kemal GÜNGÖRDÜK.....1-5

- Boğmaca Hastalığının Laboratuvar Tanısında Kültür ve Polimeraz Zincir Reaksiyonunun
Değerlendirilmesi

Selin NAR ÖTGÜN, Emek TÜRKEKUL ŞEN, Orhan ŞAYLI, Berrin ESEN,
Rıza DURMAZ.....6-11

- Hiperemesis Gravidarum'lu Gebelerde Tiroid Fonksiyon Testi Normal Olanlar Ve Tiroid
Fonksiyon Testi Normal Olmayanların Birinci Trimester Uterin Arter Doppler Ultrason
Parametreleri Açısından Değerlendirilmesi

İsa Şükrü ÖZ.....12-16

- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Hastaların Retrospektif
Değerlendirilmesi

Nuriye EMİROĞLU, Fatma Hilal YILMAZ, Nazlı Dilay GÜLTEKİN, Hüseyin
ALTUNHAN.....17-23

- Saç Dökülmesi: Laboratuvar İncelemeleri Kime Gerekli?

Habibullah AKTAŞ, Göksen ERTUĞRUL24-29

- Tükürük Bezinde Pleomorfik Adenomların İncelenmesi, İnce İğne Aspirasyon
Sitolojisinin Doku Biyopsisi İle Korelasyonu

Figen ASLAN, Ülkü KÜÇÜK30-34

- Eritrosit Dağılım Genişliği İki Yaşından Büyük Hastalarda Sepsis İle İlişkili Olabilir
Fatih AYGÜN35-42
- Göz Kapağındaki Lezyonların Klinikopatolojik Özellikleri
Meydan TURAN, Gülay TURAN.....43-47
- Travmatik Asfikside Literatüre Yeniden Bir Bakış ve Bir Olgu Sunumu
Ahmet AYDIN, Mustafa YAVUZ48-51
- Çoklu Girişim Sonrası Altı Aylık Bebekte Gelişen İatrojenik Femoral Ven Trombozu
Murat GÜNDAY, Özlem KAYACIK GÜNDAY.....52-54
- Ovarian Sarkom İlişkili Longitudinal Ekstensif Transvers Miyelit: Olgu Sunumu
Fettah EREN, Aydın Talip YILDOĞAN, Şerefnur ÖZTÜRK.....55-58
- Antibiyotik İlişkili Dress Sendromu: Nadir Bir Olgu
Alper Emre KURT, Tefik SOLAKOĞLU, Murat ARAZ.....59-63

EVRE I GERM HÜCRELİ OVER TÜMÖRLERİNDE NÜKS GELİŞİMİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

FACTORS AFFECTING RECURRENCE DEVELOPMENT IN STAGE I GERM CELL OVARIAN TUMORS

Varol GÜLSEREN¹, Mustafa KOCAER², İsa Aykut ÖZDEMİR³, Mehmet GÖKÇÜ⁴, Muzaffer SANCI⁴,
Kemal GÜNGÖRDÜK⁵

¹Mersin Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

³Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü

⁴İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü

⁵Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Evre I malign germ hücreli over tümörü (MGHOT) hastalarında nüks gelişimine ve hastalıksız sağkalım süresine etki eden faktörlerin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tepecik Eğitim Araştırma hastanesi jinekoloji onkoloji kliniğinde Ocak 1998 – Ocak 2016 tarihleri arasında MGHOT tanısını alan ve tedavi uygulanan 27 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Prognostik faktörlerden CA125 değeri >35, yaş ≥24, lenf nodu örneklemesi yapılmayan hastalar, kemoterapi verilmeyen hastalar, tümör boyutu >10 cm olan ve kapsül invazyonu olan hastalar değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya 27 MGHOT hastası alındı. Hastaların 7 (%25,9) tanesi sadece ameliyat olurken, 20 (%74,1) hasta ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi aldı. 20 hastanın tamamı biliomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) protokolünü aldı. Hastaların 4 (%14,8) tanesinde nüks gelişti. Prognostik faktörlerden yüksek CA125 (>35) değeri ve kemoterapi almayan hastaların univaryant lojistik regresyon analizine göre nüks riskini arttırdığı görüldü. Hastalıksız sağkalım süresine etki eden risk faktörü Cox-regresyon analizine göre yüksek CA125 ve kemoterapi almayan hastalardı.

SONUÇ: Evre I malign germ hücreli over tümörüne sahip hastalarda yüksek CA125 değeri ve adjuvan kemoterapi verilmemesinin nüks gelişimini anlamlı derecede arttırdığı ve hastalıksız sağkalımı kısalttığı görülmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Germ hücreli tümörler; Over tümörleri; Over kanseri; Overin germ hücreli tümörleri

ABSTRACT

OBJECTIVE: To investigate the factors affecting recurrence development and time of disease-free survival in stage I malignant germ cell over tumor (MGCOT) patients.

MATERIAL AND METHODS: Records of 27 patients who received MGCOT diagnosis between January 1998 and January 2016 in the gynecology oncology clinic of Tepecik Training and Research Hospital were reviewed retrospectively. Patients with CA125 value > 35, age ≥24, patients without lymph node sampling, patients without chemotherapy, patients with tumor size > 10 cm, and capsule invasion were evaluated from prognostic factors.

RESULTS: We received 27 MGCOT patients to study. Seven (25.9%) of the patients had only surgery and 20 (74.1%) patients received adjuvant chemotherapy after surgery. All 20 patients received bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) protocol. Four patients (14.8%) developed recurrence. Patients with high CA125 (> 35) values and those who did not receive chemotherapy from prognostic factors were found to increase risk of relapse according to univariate logistic regression analysis. The risk factors affecting the time of disease-free survival were high CA125 and patients who did not receive chemotherapy according to Cox-regression analysis.

CONCLUSIONS: In patients with stage I malignant germ cell over tumor, high CA125 values and no adjuvant chemotherapy appear to significantly increase recurrence development and shorten disease-free survival.

KEYWORDS: Germ cell tumors; Ovarian tumors; Ovarian cancer; Ovarian germ cell tumors

Geliş Tarihi / Received: 30.06.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 11.12.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Varol GÜLSEREN
Mersin Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

E-mail: varolgulseren@dr.com

Orcid No: 000-0002-0779-8305

GİRİŞ

Malign germ hücreli over tümörleri (MGHOT) nadir görülür ve ovaryan malignitelerin %2-3'ünü oluşturmaktadır (1,2). İlk 2 dekada görülen over tümörlerinin %70'i germ hücre kaynaklıdır ve yaklaşık üçte biri maligndir (2). Bu tümörler genellikle adelösan ve genç reproduktif dönemdeki bayanlarda görünmektedir. Germ hücreli tümör gelişimi için bilinen en önemli risk faktörü primer amenore ve pubertenin gecikmesine neden olan gonadal disgenezilerdir (1). Dünya sağlık örgütünün sınıflandırmasına göre germ hücreli tümörleri; primitif germ hücreli over tümörleri, bifazik veya trifazik teratomlar ve monodermal teratomlar gruplarına ayrılır (1,2).

Tedavide fertilite koruyucu cerrahi hastaların adelösan veya reproduktif yaşların başlarında olması nedeni ile tercih edilen prosedürdür (1). Diğer overi normal görünenlerde unilateral ooferektomi işlemi uygulanır. Disgerminomlar hariç germ hücreli tümörlerin %95'i unilateraldir ve uterusu yayılım nadirdir (3,4). Özellikle disgerminomlarda %10-15 bilateral tutulum olabilir ancak yine de fertilite koruyucu işlem için çaba sarfedilmelidir (1). Karşı taraf overi normal görünen hastalara, rutin biyopsi yapılmasından kaçınılmalıdır (2). Yapışıklık ve ovaryan yetmezlik gibi nedenler ile ilerde infertilite nedeni olabilir (2).

Cerrahi evreleme peritoneal sitoloji örneği, şüpheli peritoneal alanlardan biyopsi, retroperitoneal lenfadenektomi ve infrakolik omentektomiye içermektedir (2). Daha önceki yapılan çalışmalarda, malign germ hücreli over tümörü olan hastaların %18'inde lenf nodu tutulumu olduğu gösterilmiştir. Lenf nodu tutulumunun sağkalımı negatif yönde etkilediği saptanmıştır. Tam evreleme yapılmadan evre I olarak düşünülen ve kemoterapi verilmeyen hastaların, %40'ında nüks geliştiği görülmüştür. En sık kullanılan kemoterapi rejimi bliomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) kombine tedavidir (1). Genellikle 3 veya 4 kür verilir. Çoğunlukla tamamen tümör rezeke edildi ise 3, rezidü tümörü olanlarda 4 kür tedavi verilir.

Bu çalışmanın amacı, evre I MGHOT hastalarında nüks gelişimine ve hastalıksız sağkalım süresine etki eden faktörlerin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tepecik Eğitim Araştırma hastanesi jinekoloji onkoloji kliniğinde Ocak 1998 – Ocak 2016 tarihleri arasında MGHOT tanısını alan ve tedavi uygulanan 27 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmada yer alan MGHOT olan hastaların alt tipleri; disgerminom, yolk-sak tümörü (endodermal sinüs tümörü), miks (yolk sak + embriyonal karsinom) ve immatür teratomlardır. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: takiplere hiç gelmemiş olmak, evre II-IV tümörü olanlar ve eşlik eden diğer jinekolojik veya non-jinekolojik malignitenin olması olarak belirlendi.

Hastaların verileri dosyalarından geriye dönük olarak analiz edildi. Hastalara yapılmış olan görüntüleme yöntemleri ve patoloji sonuçları değerlendirilerek evrelemeleri yapıldı. Evreleme uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu (FIGO) 2014 cerrahi evreleme sistemine göre yapıldı. Evre IA tümör bir overde sınırlı kapsül intakt, yüzeyde tümör yok ve peritoneal sitoloji örneği benign olarak tanımlandı. Evre IB'de tümör iki overde ve diğer özellikler evre IA ile aynı. Tümör bir veya iki overde sınırlı ve bunun yanında cerrahi yayılım varsa evre IC1, ameliyattan önce tümör kapsülünün rüptürü veya over yüzeyinde tümör olması evre IC2, peritoneal sitoloji örneği veya asit örneğinde malign hücrelerin olması evre IC2 olarak tanımlandı. 2014'den önce gelen hastaların evreleri 2014 FIGO sistemine göre revize edildi.

Evre dışında hasta yaşı, parite sayısı, tedavi şekli, ameliyatta yapılan işlemler, tümör boyutu, biyopside histolojik tipi ve kapsül invazyonu varlığı incelendi. Nüks gelişimi ve tedavisi, hastalıksız sağkalım (DFS) ve toplam sağkalım (OS) süresi, kemoterapi tipi, kür sayısı ve dozu, radyoterapi tipi ve dozu analiz edildi. Labaratuvar sonuçlarından ameliyat öncesi kanser antijen (CA) 125, LDH, AFP ve β HCG sonuçları raporlandı. Kayıtlardan primer tedavide ameliyat anında veya sonrasında ve kemoterapi sonrasında meydana gelen komplikasyonlar araştırıldı. Yapılan tamamlayıcı ameliyatlar ve tipleri dosyalardan değerlendirildi. Hastalar 12 ay ile 180 ay arasında takip edildi. Hastaların takipten çıkma şekilleri, ölüm veya takibi kendileri terk etmeleri şeklinde idi.

DFS tanı anından nüks gelişene kadar veya son kontrole geldiği süreye kadar olan zaman aralığı olarak alındı. OS süresi tanı anı ile son muayene edildiği tarihe veya ölüm tarihine kadar olan zaman aralığı olarak alındı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı ve sonuçlar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Risk faktörleri değerlendirilirken lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sağkalıma etki eden prognostik faktörler karşılaştırılırken Cox-regresyon analizi kullanıldı. Parametrik olmayan gruplar karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı. Parametrik grupların karşılaştırılmasında ise student-t testi ve mann whitney u testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı ile yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

ETİK KURUL ONAYI

Tepecik eğitim ve araştırma hastanesi etik kurulundan onay alındı (12.05.2015/4-15)

BULGULAR

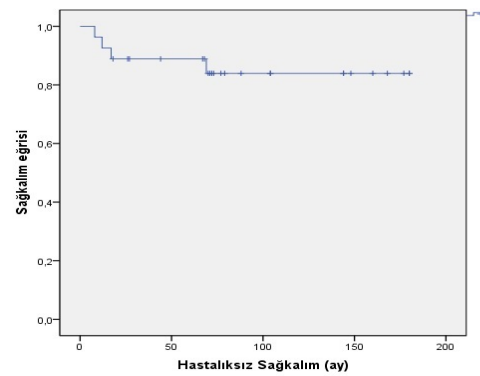
Çalışmaya 27 MGHOT hastası alındı. Nüks gelişen, gelişmeyen ve toplam hastaların klinik özellikleri ve demografik verileri tablo 1'de mevcuttur (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri

Klinik özellikler	Nüks gelişen (n=4)	Nüks gelişmeyen (n=23)	P	Tüm hastalar (n=27)
Yaş; yıl, ortalama (en az-en fazla)	25,2 (15-34)	22,9 (17-33)	0,415	23,3 (15-34)
Nulligravid hasta; n (%)	2 (50)	14 (60,9)	0,050	16 (59,3)
Histolojik tip; n (%)				
-Disgerminom	2 (50)	12 (52,2)	0,492	14 (51,9)
-Yolk sak tümörü	1 (25)	1 (4,3)		2 (7,4)
-Miks (Yolk sak + Embriyonal karsinom)	-	2 (8,7)		2 (7,4)
-Immatür teratom	1 (25)	8 (34,8)		9 (33,3)
Kapsül invazyonu olan; n (%)	2 (50)	5 (21,7)	0,234	7 (25,9)
Evre; n (%)				
-IA	2 (50)	18 (78,3)	0,234	20 (74,1)
-IC	2 (50)	5 (21,7)		7 (25,9)
CA125; U/mL, n (%)				
- 0-35	1 (25)	20 (87,0)	0,006	21 (77,8)
- >35	3 (75)	3 (13,0)		6 (22,2)
Tümör boyutu; cm, ortalama (en az-en fazla)	12,7 (9-16)	11,0 (5-25)	0,487	11,3 (5-25)
Pelvik lenf nodu, ortalama (en az-en fazla)	11,5 (7-22)	14,2 (5-43)	0,453	13,6 (5-43)
Paraaortik lenf nodu, ortalama (en az-en fazla)	3,5 (3-4)	5,1 (2-17)	0,505	5,0 (2-17)
CA125; U/mL, ortalama (en az-en fazla)	122,7 (4-400)	51,0 (6-596)	0,329	61,7 (4-596)
Hastaliksız sağkalım süresi; ay, ortalama ± standart sapma	26,5 ± 28,5	99,5 ± 52,3	0,013	88,7 ± 55,7

Hastaların 7 (%25.9) tanesi sadece ameliyat olurken, 20 (%74.1) hasta ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi aldı. Hastalardan 4'üne (%14.8) unilateral salpingo-ooferektomi, 21'ine (%77.8) unilateral salpingo-ooferektomi + omentektomi + pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu, 2'sine (%7.4) histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi + omentektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu işlemi yapıldı. 20 hastanın tamamı BEP protokolünü aldı. Hastaların 7 (%35.0) tanesi 3 kür ve 13 (%65.0) tanesi 4 kür tedavi aldı.

Hastaların 4 (%14.8) tanesinde nüks gelişti. 2 (%7.4) hastada diğer overe metastaz gelişirken, 1 (%3.7) hastada diğer over + sigmoid kolona ve 1 (%3.7) hastada iliak lenf nodunda nüks geliştiği saptandı. Nüks gelişme süreleri 8, 12, 17 ve 69. aylardı. Overlere nüks gelişen hastalara, rekürrens tedavisinde histerektomi + unilateral salpingo-ooferektomi işlemi yapıldı. Over + sigmoid kolon nüksü oluşan hastaya, rekürrens tedavisinde histerektomi + unilateral salpingo-ooferektomi işleminin yanısıra 4 kür BEP ve pelvik eksternal radyoterapi tedavisi verildi. İliak lenf nodu metastazı olan hastaya eksternal radyoterapi verildi. 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %88.9 olarak saptandı (**Şekil 1**).



Şekil 1: Malign germ hücreli over tümöründe hastaliksız sağkalım eğrisi, Kaplan Meier

MGHOT olan hastalarda nüks görülme riskini öngörebilen faktörleri araştırmak için lojistik regresyon analizi yapıldı (**Tablo 2**) ve hastaliksız sağkalım süresine etki eden faktörler Cox-regresyon analizi ile araştırıldı (**Tablo 3**). CA125 değeri >35 U/mL, yaş \geq 24, lenf nodu örneklemesi yapılmayan hastalar, kemoterapi verilmeyen hastalar, tümör boyutu >10 cm olan ve kapsül invazyonu olan hastalar değerlendirildi. Nüks oluşumuna veya hastaliksız sağkalım süresine etki eden prognostik faktörlerden; yüksek CA125 seviyesi (>35 U/mL) (Nüks oluşumu için p=0.022 ve hastaliksız sağkalım için p=0.033) ve kemoterapi verilmeyen (Nüks oluşumu için p=0.022 ve hastaliksız sağkalım için p=0.029) hastaların univaryant analizde istatistiksel anlamlı farklılığa sahip olduğu görüldü. Multivaryant regresyon analizinde yüksek CA125 (p=0.998) ve kemoterapi verilmeyen hastaların (p=0.997) nüks oluşumuna anlamlı etkisinin olmadığı bulundu. Hastaliksız sağkalım üzerine multivaryant Cox-regresyon analizine göre yük-

sek CA125 (p=0.953) ve kemoterapi verilmemesinin (p=0.872) anlamlı etkisinin olmadığı gösterildi.

Tablo 2: Evre I malign germ hücreli over tümörlerinde nüks gelişimine prognostik faktörlerin etkisi; Lojistik regresyon analizi

	OR	Univaryant 95% CI	P	OR	Multivaryant 95% CI	P
CA125 (>35 U/mL)	20,0	1,5-260,8	0,022	2,3	-	0,998
Yaş (≥24)	5,6	0,5-63,2	0,162	0	-	0,999
Lenfadenektomi yapılmayan	2,2	0,2-28,9	0,542	7,8	-	0,999
Kemoterapi verilmeyen	14,2	1,1-174,8	0,038	1,3	-	0,997
Tümör boyutu (>10 cm)	4,6	0,4-52,1	0,211	8,6	-	0,998
Kapsül invazyonu	3,6	0,4-32,3	0,253	0	-	0,999

Tablo 3: Evre I malign germ hücreli over tümörlerinde hastalıksız sağkalım süresine prognostik faktörlerin etkisi; Cox-regresyon analizi

	HR	Univaryant 95% CI	P	HR	Multivaryant 95% CI	P
CA125 (>35 U/mL)	11,7	1,2-111,1	0,033	0	0-3,7	0,953
Yaş (≥24)	0,2	0,1-1,7	0,142	0	0-8,2	0,968
Lenfadenektomi yapılmayan	0,6	0,1-5,3	0,615	0	0-2,0	0,939
Kemoterapi verilmeyen	12,9	1,3-125	0,029	0	0-5,0	0,972
Tümör boyutu (>10 cm)	0,2	0-2,2	0,203	0	0-1,3	0,959
Kapsül invazyonu	0,3	0,1-2,5	0,289	1	0-2,0	0,956

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, evre I MGHOT tanılı 27 hasta araştırıldı ve nüks gelişimi ve hastalıksız sağkalıma etki eden prognostik faktörler incelendi. Germ hücreli tümörler, overin germinal hücrelerinden köken alan ve over tümörlerinin %5'inden azını oluşturan disgerminom, yolk sak tümörü, immatür teratom ve daha az sıklıkta görülen grupları içerir (5). MGHOT'yi epitelyal tümörden ayıran tipik özellikleri; genelde onlu yada erken yirmili yaşlarda görülür, çoğu tanı sırasında evre I hastalığa sahiptir ve kemoterapiye duyarlılığından dolayı çok ilerlemiş hastalığı olanlarda bile prognoz mükemmeldir (5). Daha önce prognostik faktörleri araştıran çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda evre I MGHOT hastalarının kemoterapi almaması ve yüksek CA125 seviyesi (>35 U/mL) nüks ve hastalıksız sağkalım üzerine negatif prognostik etkili olduğu univaryant regresyon analizi ile bulundu.

MGHOT hastaları tanı aldıklarında ortalama 16-20 yaşlarında olduğu görülmüştür (1). En sık görülen malign germ hücreli tümör "Disgerminom"dur. Tüm germ hücreli tümörlerin %40'ını oluşturur (5). Bilateral disgerminomda 5 yıllık sağkalım %96 ve miks germ hücreli tümörü olanlarda %87 olarak raporlanmıştır (4). MGHOT 5 yıllık hastalıksız ve toplam sağkalım oranları %90.5 ve %96.3 olarak saptanmıştır (4). Miks germ hücreli over tümörlerinde en sık görülen kombinasyon disgerminom ve yolk sac tümürüdür (6). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması

23.3 ve en sık görülen tümör tipi disgerminom (%51.9) olarak tespit edildi. Hastalıksız sağkalım süresi ortalama 88.7 ± 55.7 ay hesaplandı. 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %88.9 olarak saptandı. Bizim çalışmamızda tespit edilen 2 miks germ hücreli tümör yolk sak + embriyonel karsinom histolojik tipine sahipti. MGHOT daha çok lenfatik peritoneal yüzeyler boyunca yayılırlar (5). Genellikle nükslerin ilk 24 ay içinde meydana geldiği gözlemlenmiştir (1.3). Bizim çalışmamızda nüks gelişen %14.8 hastanın; 2 (%7.4) tanesinde diğer overe, 1 (%3.7) tanesinde diğer over + sigmoid kolona ve 1 (%3.7) tanesinde iliak lenf noduna metastaz yaptığı saptandı. Nüks gelişen hastaların, hastalıksız sağkalım süreleri 8, 12, 17 ve 69. aylardı.

Germ hücreli over tümörlerinde prognoza etki eden faktörlerin araştırılmasına rağmen nadir görülen tümörler olduğu için sonuçlarda çelişkiler bulunmaktadır. Kötu prognozla ilişkili faktörler, 45 yaş üstünde olmak, ileri evre, yüksek AFP ve HCG, inkomplet cerrahi rezeksiyon ve yolk sak histolojik tipe sahip olmaktır (1). Kistektomi işleminin nüks riskini arttırdığı bulunmuştur (7). Nüks gelişimi için risk faktörleri araştırılan çalışmada ileri evre (evre III-IV) hastaların anlamlı farklılık gösteren riske sahip olduğu bulundu (6). Ancak yaş, histoloji, cerrahi tipi ve kemoterapi vermenin anlamlı farklılık göstermediği bulundu (6). Etkili kombine kemoterapi kullanımı, germ hücreli tümör prognozuna dramatik şekilde pozitif etki etmiştir (2). Vinkristin daktinomisin ve siklofosamid (VAC) rejiminin evre I non-disgerminom tümörlerde %86 kür sağladığı, ancak metastatik hastalıkta %50-70 mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir (2). Bleomisin, etoposid ve sisplatin rejimi ile disgerminomda 5 yıllık sağkalım oranının %100'e yakın ve non-disgerminomda %85 olduğu bulundu (2). Platin bazlı kemoterapi verilen hastalarda toplam sağkalım oranı %87-98 arasında olduğu bulundu (2). Toplam sağkalım üzerine ileri evre (III-IV) ve yüksek serum AFP ve HCG seviyelerinin kötü prognostik etki gösterdiği ancak ileri yaşın prognoza etki göstermediği saptanmıştır (8,9). Kim J ve ark yaptığı çalışmada, yüksek CA125 (≥ 250 U/mL) seviyesine sahip hastalarda, asit, over yüzey yayılımı, tümör rüptürü, büyük tümör boyutu (>15cm) ve ileri evre olma ihtimalinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Yüksek

ve düşük CA125 seviyesine sahip gruplar arasında hastaliksız sağkalım sonuçlarının farklı olmadığı ancak toplam sağkalım süresinin yüksek CA125 seviyeli grupta anlamlı derecede kısa olduğu bulunmuştur (10). Hastaliksız sağkalımın tümör tipi (disgerminom – nondisgerminom) ve sitoredüksiyon tipi (maksimal - optimal) ile ilişkili olduğu gösterildi. Evre, lenfadenektomi ve koruyucu cerrahinin anlamlı etki etmediği gösterildi (3). Bizim çalışmamızda nüks gelişimini öngörebilmek için yapılan lojistik regresyon analizinde kemoterapi almayan hastalar ile CA125 seviyesi (>35 U/mL) yüksek olan hastaların anlamlı derecede risk faktörü olduğu bulundu. Aynı şekilde hastaliksız sağkalım süresine etki eden faktörlerin araştırıldığı Cox-regresyon analizinde kemoterapi verilmeyen hastalar ile yüksek CA125 seviyesinin istatistiksel anlamlı prognostik etki gösterdiği saptandı. Çalışmamızda multivaryant analizlerin hiçbir risk faktöründe anlamlı etki göstermediği saptanmasına rağmen sonucun az hasta ile yapılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak CA125 seviyesinin laboratuvarlarda eşik değeri olarak kabul edilen 35 U/mL ve üzerinde olmasının germ hücreli over tümöründe riski arttırdığına dair fazla veri görülemedi. Benzer şekilde LDH, AFP ve BHCG değerlerinin de karşılaştırılması planlanmasına rağmen retrospektif çalışmanın yapısı gereği hasta dosyalarından birçok hastanın söz konusu değerlerine ulaşamadı.

Bu çalışmada bazı eksik yönler ve kısıtlamalar mevcuttur. En önemlilerinden bir tanesi, retrospektif çalışma tasarımının olmasıdır. Çalışmanın retrospektif doğası gereği, dosyalarda eksik olan bilgiler ve kayıtlarına ulaşılamayan sonuçlar bulunabilmektedir. Ek olarak, 18 yıl boyunca az sayıda hasta, farklı cerrahlar tarafından ameliyat edilmeleri ve farklı tedavi rejimleri kullanılması, karşılaştırmaları potansiyel olarak olumsuz yönde etkileyebilecek diğer sınırlayıcı faktörlerdendir. Bu kısıtlamalara rağmen, bizim çalışmamız, spesifik bir evre ile nadir görülen tümörde yapılan ve kısıtlı bir tedavi düzeninde yapıldığı için çalışmanın bulgularının değerini arttırmaktadır. Çalışma grubunda demografik veri ve klinik özellik açısından anlamlı farklılık olmaması, sonuçları daha güvenilir kılmaktadır.

Sonuç olarak, evre I malign germ hücreli over tümörüne sahip hastalarda yüksek CA125 değeri ve adjuvan kemoterapi verilmemesinin nüks gelişimini anlamlı derecede arttırdığı ve hastaliksız sağkalımı kısalttığı görülmektedir.

Finansal destek veya çıkar çatışması

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

KAYNAKLAR

1. Brown J, Friedlander M, Backes F, ve ark. Gynecologic Cancer Intergroup (GIG) Consensus Review for Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J Gynecol Cancer*; 2014;24: 48-54.
2. Low J, Ilancheran A, Ng J. Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*; 2012; 26: 347-355.
3. Turkmen O, Karalok A, Basaran D, ve ark. Fertility-Sparing Surgery Should Be the Standard Treatment in Patients with Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*; 2017; 6: 270-276.
4. Zhao T, Liu Y, Jiang H, Zhang H and LUY. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: Experience of a single institute. *Molecular and Clinical Oncology*; 2016; 5: 383-387.
5. Vazquez I and Rustin G. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours. *Current Opinion Oncology*; 2013; 25: 539-545.
6. Neeyalavira V and Suprasert P. Outcomes of Malignant Ovarian Germ-Cell Tumors Treated in Chiang Mai University Hospital over a Nine Year Period. *Asian Pac J Cancer Prev*; 2014; 15(12): 4909-4913.
7. Zhao T, Liu Y, Jiang H, Zhang H and Lu Y. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: Experience of a single institute. *Molecular and Clinical Oncology*; 2016; 5: 383-387.
8. Murugaesu N, Schmid P, Dancy G, ve ark. Malignant ovarian germ cell tumours: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol*; 2006; 24: 4862-4866.
9. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, ve ark. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol*; 2005; 96: 784-791.
10. Kim J, Park J, Kim J, Kim Y, Kim Y and Nam J. The role of preoperative serum cancer antigen 125 in malignant ovarian germ cell tumors. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*; 2018; 57: 236-240.

BOĞMACA HASTALIĞININ LABORATUVAR TANISINDA KÜLTÜR VE POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF CULTURE AND POLYMERASE CHAIN REACTION IN LABORATORY DIAGNOSIS OF PERTUSSIS

Selin NAR ÖTGÜN¹, Emek TÜRKEKUL ŞEN², Orhan ŞAYLI³, Berrin ESEN², Rıza DURMAZ⁴

¹Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarı,

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

³Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı

⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Boğmaca her yaştaki duyarlı bireyi etkileyebilen, *Bordetella pertussis*'in neden olduğu akut bir solunum sistemi enfeksiyonudur. Laboratuvar tanıda altın standart olan kültür yönteminin özgüllüğünün çok yüksek olduğu ancak duyarlılığının çeşitli faktörlerden etkilendiği ve uzun sürede sonuçlandığı bilinmektedir. Bu nedenle boğmacanın laboratuvar tanısında daha hızlı sonuç veren moleküler tabanlı yöntemlerin uygulanması her geçen gün daha önem kazanmaktadır. Söz konusu gelişmeler ışığında bu çalışmada boğmaca hastalığının laboratuvar tanısında kültür, laboratuvar yapımı konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve ticari kökenli gerçek zamanlı PZR (Light Cyler) yöntemlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Mayıs 2011 ile Kasım 2011 tarihleri arasında Ulusal Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarı'na gelen 240 olası boğmaca vakasına ait nazofarinks sürüntü örnekleri dahil edildi. Klinik örnek alınması ve laboratuvara ulaştırılması için Halk Sağlığı Müdürlüklerine daha önceden Ulusal Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarı tarafından gönderilen, Dacron uçlu, esnek gövdeli, steril eküvyon çubukları ile kömürlü Amies transport besiyerleri (Transwab Pernal, MW173C, Medical Wire & Equip. Co. Ltd, UK) kullanıldı. Laboratuvara gelen klinik örneklerde Boğmaca hastalığı etkeni *Bordetella pertussis*'in varlığı; kültür, laboratuvar yapımı konvansiyonel PZR ve ticari kökenli gerçek zamanlı PZR (Light Cyler, Roche, Germany) yöntemi ile incelendi.

BULGULAR: Klinik örneklerin 18'inin (%7.5) kültüründe *B. pertussis* üredi. Laboratuvar yapımı konvansiyonel PZR yöntemiyle 240 örneğin 59'unda (%24.6), ticari kökenli gerçek zamanlı PZR (Light Cyler) yöntemiyle 89 örnekte (%37) spesifik gen bölgeleri saptandı. Kültürde üreme olmayan örneklerin 43'ünde (%17.9) konvansiyonel PZR ile, 71'inde ise (%29.6) "Light Cyler" PZR ile *B. pertussis* genlerinin varlığı gösterildi.

SONUÇ: Özellikle klinik örnek alınmadan önce spesifik antibiyotik tedavisi uygulanan vakalar ile *B. pertussis*'in uygunsuz transport koşulları nedeniyle canlılığını kaybettiği durumlarda PZR yöntemlerinin ön plana çıktığı gözlemlendi. Sonuç olarak boğmacanın laboratuvar doğrulamasında kültür yönteminin PZR yöntemi ile birlikte uygulanması ve elde edilen bulguların hastanın epidemiyolojik ve klinik özellikleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varıldı.

ANAHTAR KELİMELER: Boğmaca, laboratuvar tanı, kültür, polimeraz zincir reaksiyonu

Geliş Tarihi / Received: 27.02.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 26.03.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Emek TÜRKEKUL ŞEN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

E-mail: emek276@hotmail.com

Orcid No: 0000-0002-4328-7190

ABSTRACT

OBJECTIVE: Pertussis is an acute respiratory tract infection caused by *Bordetella pertussis* that can affect a susceptible individual of all ages. It is known that the specificity of culture method, which is the gold standard in laboratory diagnosis, is very high but its sensitivity is affected by various factors and it results in a long time. Therefore, the application of molecular-based methods, which give rapid results in the laboratory diagnosis of pertussis, is becoming more and more important. In the light of these developments, the aim of this study was to evaluate the culture, laboratory-made conventional polymerase chain reaction (PCR) and commercial real-time PCR (Light Cyler) methods for laboratory diagnosis of pertussis.

MATERIAL AND METHODS: A total of 240 nasopharyngeal swab specimens from probable pertussis cases were included in the study from May 2011 to November 2011 in National Reference Laboratory for Respiratory Pathogens. Dacron tipped, flexible body, sterile swabs and charcoal Amies transport media (Transwab Pernal, MW173C, Medical Wire & Equip. Co. Ltd, UK) were used for clinical sampling and delivery to the laboratory. The presence of *Bordetella pertussis* in clinical samples was investigated by culture, laboratory made conventional PCR and commercial real-time PCR (Light Cyler, Roche, Germany) method.

RESULTS: *B. pertussis* was recovered in 18 (7.5%) of the clinical specimens by culture. Specific gene segments were detected in 59 (24.6%) of 240 samples by laboratory-made conventional PCR method, and 89 (37%) by the commercial real-time PCR (Light Cyler) method. The presence of *B. pertussis* genes was shown in culture negative clinical specimens by conventional PCR in 43 samples (17.9%) and Light Cyler PCR in 71 samples (%29.6).

CONCLUSIONS: PCR methods were observed to yield consistent results especially in cases where specific antibiotic treatment was applied before the clinical sample was taken, and in cases where *B. pertussis* lost its viability in the specimens, due to inappropriate transport conditions. In conclusion, it was concluded that the culture method should be applied together with PCR method and the findings should be evaluated together with epidemiological and clinical features of the patient.

KEYWORDS: Pertussis, laboratory diagnosis, culture, polymerase chain reaction

GİRİŞ

Boğmaca, *Bordetella pertussis*'in neden olduğu her yaş grubundaki duyarlı bireyleri etkileyebilen, özellikle bebeklik döneminde ağır seyreden, akut bulaşıcı bir solunum sistemi enfeksiyonudur. Dünyada her yıl 20 milyon boğmaca vakasının gözleendiği ve çoğu küçük çocuklar olmak üzere yaklaşık 200.000 ölüme neden olduğu bilinmektedir. Görülme sıklığı, aşı ve antibiyotik öncesi dönemlere göre azalmış olsa da boğmaca halen tüm dünyada endemik olarak gözlenmekte ve her 3-5 yılda bir epidemilere yol açmaktadır (1,2).

Boğmaca ülkemizde Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında izlenen bildirimi zorunlu hastalıklardan bir tanesidir (3-5). *B. pertussis* klasik mikrobiyoloji eğitiminin iyi bilinen mikroorganizmalarından biri olmasına rağmen ülkemizde az sayıda klinik laboratuvarın *B. pertussis* tanısı koyabiliyor olması dikkat çekicidir. 2012 yılında ülke genelinde laboratuvar kapasitesinin mevcut durumunun değerlendirildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre, çalışmaya katılan 510 klinik mikrobiyoloji laboratuvarının sadece %2.1'i boğmaca tanısı koyabilmektedir (6). Tanının sahada yaygın bir eğilimle klinikte karakteristik öykü ve fizik muayene bulgularına dayalı konuyor olması laboratuvar tanı kapasitesini sınırlayan faktörlerden biri gibi gözükmektedir. Çünkü çoğu laboratuvar boğmaca tanısı için gereken kaynağı (iş gücü, maddi vb.) yetersiz örnek akışı olasılığı yüzünden verimli kullanamayacağını varsayarak ayırmamaktadır. Ancak etkili bir eliminasyon ya da kontrol programı için laboratuvara dayalı tanı esastır (7).

Boğmaca tanısında kültür yöntemi altın standarttır ancak duyarlılığı hastalığın evresi, hastanın yaşı, aşı durumu, örnek alımında kullanılan ekipman, doğru örnek alım yönteminin uygulanması, ekim için kullanılan spesifik besiyerlerinin kalitesi, inkübasyon koşulları ve laboratuvarın deneyimi ile yakından ilişkilidir (7, 8).

Boğmaca şüpheli olgulardan alınan klinik örneklerde konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) veya gerçek zamanlı PZR yöntemleri ile patojen bakterinin saatler içerisinde saptanabildiği bilinmektedir (9-13).

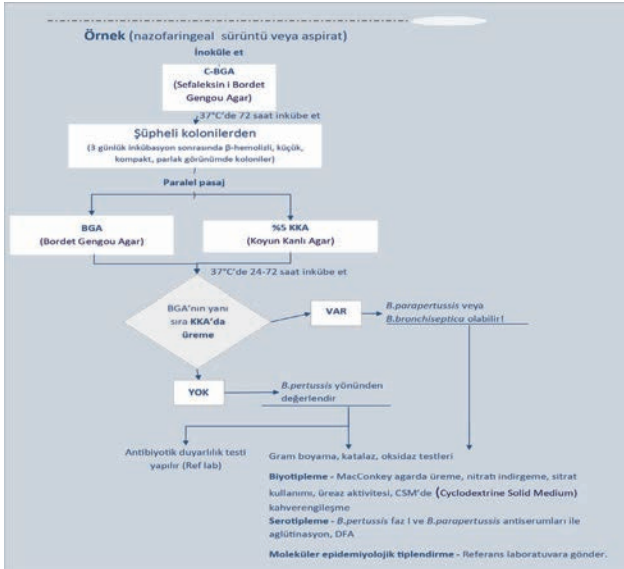
Gerek kültür yöntemine ilişkin özellikler, gerek *B. pertussis*'e spesifik gen bölgelerini hedefleyen DNA amplifikasyonu tabanlı ticari ürünlerin olmayışı, gerekse mevcut moleküler tanı kitlerinin yüksek maliyetli oluşu nedeniyle ülkemizde kısıtlı sayıda merkezde boğmaca tanı testleri uygulanmaktadır (6, 7).

Bu çalışmada amacımız boğmaca hastalığının laboratuvar tanısında kültür, laboratuvar yapımı konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu ve "Light Cycler" polimeraz zincir reaksiyonu yöntemlerinin değerlendirilmesidir. Aynı zamanda çalışmamızla ülkemizde boğmaca hastalık kontrol programına güncel ve geçerli yöntemleri kullanarak doğru, güvenilir ve zamanında veri sunulması, bu sayede ulusal verilerimizin oluşturulmasına destek olunması da mümkün olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2011 ile Kasım 2011 tarihleri arasında olası boğmaca olgularından alınan ve incelenmek üzere Ulusal Boğmaca Referans Laboratuvarı'na gönderilen 240 nazofarinks sürüntü örneği (NFS) dahil edildi. Klinik örnek alınması ve laboratuvara ulaştırılması için Halk Sağlığı Müdürlüklerine daha önceden kurumumuzca gönderilen Dacron uçlu, esnek gövdeli, steril eküvyon çubukları ile kömürlü Amies transport besiyerleri (Transwab Pernalal, MW173C, Medical Wire & Equip. Co. Ltd, UK) kullanıldı. Her bir hastanın epidemiyolojik ve klinik bilgilerini içeren vaka bilgi formu da örnekle birlikte laboratuvarımıza gönderildi. NFS örnekleri; %20 at kanı ve 10mg/L sefalekssin (Wako, Japan) içeren Bordet Gengou Agar (C-BGA) besiyerine (Becton, Dickinson and Company, United States) ekildi. Plaklar 36°C'de, yüksek nemli ortamda inkübe edildi ve 48. saatten itibaren kuşku lu kolonilerin varlığı açısından değerlendirildi. Üreme gözlenmeyen plakların inkübasyonu yedinci günün sonuna kadar uzatıldı. Üreme gözlenen plaklar koloni morfolojisi yönünden stereomikroskop altında incelendi. *Bordetella sp* ile uyumlu görünümde olan (klasik olarak düzgün kenarlı, düz yüzeyle, yaklaşık 1 mm çapında, transparan, konveks) koloniler incelemeye alındı. Kuşku lu kolonilerin Gram morfolojik

yapısı, oksidaz, üre hidrolizi, koyun kanlı agarda üreme ve *B. pertussis* faz I antiserum (Becton, Dickinson and Company, United States) ile aglütinasyon özellikleri incelendi. Ulusal Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarında nazofarinks örnekleri kültüründen *B. pertussis* izolasyonu ve tanımlanması için uygulanan akış şeması belirtildi (7)(Şekil 1).



Şekil 1: Nazofarinks örneklerinden *B. pertussis* izolasyonu ve tanımlanması için akış şeması

NFS örnekleri, ekim yapıldıktan sonra 500 mikrolitre fosfatlanmış tamponlu tuzlu su (PBS) içinde süspansiyon edilip -86°C'de stoklandı. Klinik örnek süspansiyonlarından genomik DNA ekstraksiyonu High Pure PCR Template Preparation Kiti (Roche, Germany) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. "Light Cycler" PZR yöntemi; LightCycler Fast Start DNA Master hibridizasyon problrarı (Roche, Germany) ve LightMix Kit *Bordetella pertussis* & *parapertussis* (TIB MOLBIOL, Germany) kullanılarak LightCycler 480 II cihazında (Roche, Germany) üretici firmaların önerilerine göre yapıldı. *B. pertussis* için IS481, *B. parapertussis* için IS1001 gen bölgelerinin hedeflendiği kantitatif multipleks PZR yöntemi uygulandı. Kitin prospektüsünde; yöntemin 10 kopya *B. pertussis*/*B. parapertussis* DNA'sını saptayabilecek duyarlılığa sahip olduğu belirtilmektedir (15).

Laboratuvar yapımı konvansiyonel PZR'da *B. pertussis*'in pertussis toksin promoter (ptxA-Pr) gen bölgesinin (191 bp) amplifikasyonu için PTP1 ve PTP2 primer çifti kullanıldı (14). Test, 50 mikrolitre reaksiyon karışımında (5 µl 10XPCR buffer, 2mM MgCl₂, 0.2mM dNTP, 0.26 pmol/µl

primer ve 1.3 U polimeraz (5 U/µl, MBI Ferman-tas); 4 µl kalıp DNA bulunacak şekilde "in-house" olarak hazırlandı. Amplifikasyon; 95°C'de 5 dakikalık ilk denatürasyonu takiben, 94°C'de 45 sn denatürasyon, 57°C'de 45 sn bağlanma ve 72°C'de 45 sn uzama adımlarından oluşan 35 siklus ve 10 dk 72°C'de son uzama olacak şekilde (Touchgene Techne, İngiltere) gerçekleştirildi. Amplifikasyon ürünleri 0.5 µg/ml etidyum bromür eklenmiş %2.5'lik agaroz jel (3:1 Nusieve agarose; FMC BioProducts, ABD; BioRad, İtalya) kullanılarak görüntülendi. Laboratuvarımızda yöntemin geçerli kılınması aşamasında daha önce yaptığımız çalışmalarda temsili nitelikteki klinik örneklerde PTP1/PTP2 primerleri ile en düşük saptanan sınır değeri 6.9 x 10² cfu/ml olarak bulunmuştu (14).

Laboratuvar çalışmalarında yöntemlerin kalite güvencesinin sağlanması amacıyla kontrol suşları olarak *B. pertussis* Tohama I, *B. pertussis* ATCC 9797, Bordetella parapertussis ATCC 15311, Bordetella bronchiseptica ATCC 4617 kullanıldı (7).

B. pertussis Risk Grubu 2 mikroorganizmalardan bir tanesi olduğu için boğmaca şüpheli klinik örneklerle ilgili laboratuvar incelemelerin tamamı Biyogüvenlik Düzeyi 2 laboratuvar şartlarında gerçekleştirildi (7).

BULGULAR

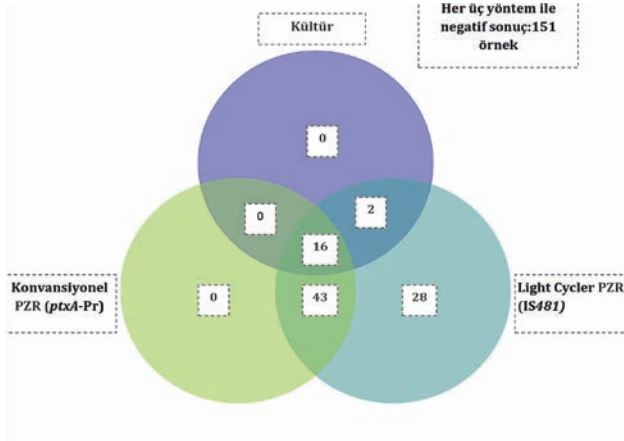
Olası boğmaca vaka tanımına uyan 240 hastanın %49.2'si erkek, %50.8'i kadındı. Olguların yaş gruplarına ve aşı öykülerine göre dağılımı belirtildi (Tablo 1).

Tablo 1: Olası boğmaca vakalarının yaş gruplarına ve aşı öykülerine göre dağılımı

Yaş grubu	Hasta sayısı (n)	Aşılı			Boğmaca Aşı Öyküsü		Bilinmiyor/ Belirtilmemiş
		<3 doz	=3 doz	>3 doz	Dozu bilinmiyor	Aşısız	
<2 ay	61	0	0	0	0	61	0
2-6 ay	119	36	4	0	7	38	34
7-23 ay	19	1	1	1	4	4	8
2-6 yaş	8	0	0	0	3	1	4
7-11 yaş	8	0	0	0	3	0	5
≥12 yaş	18	0	1	0	8	0	9
Belirtilmemiş	7	0	0	0	3	1	3
Toplam (n)	240	37	6	1	28	105	63
(%)	100	15,4	2,5	0,4	11,7	43,8	26,2

Olguların 72'si (% 30) boğmacaya karşı aşılı, 105'i (%43.8) aşısız olmakla birlikte, 63'ünün (%26.2) aşı öyküsü bilinmemektedir. NFS örnekleri spesifik kültür, laboratuvar yapımı konvansiyonel PZR ve ticari kökenli "Light Cycler" PZR yöntemleriyle incelendi. Örneklerin 18'inin (%7.5) kültüründe *B. pertussis* üredi. Laboratuvar yapımı konvansiyonel PZR yöntemiyle 240 örneğin

59'unda (%24.6), "Light Cycler" PZR yöntemiyle 89 örnekte (%37) spesifik gen bölgeleri saptandı. Kültürde üreme olmayan örneklerin 43'ünde (%17.9) laboratuvar yapımı konvansiyonel PZR ile, 71'inde ise (%29.6) "Light Cycler" PZR ile *B. pertussis* genlerinin varlığı gösterildi. Kültür, laboratuvar yapımı konvansiyonel PZR ve "Light Cycler" PZR ile elde edilen sonuçlar arasındaki ilişki **Şekil 2**'de belirtildi.



Şekil 2: Kültür, konvansiyonel PZR (ptxA-Pr) ve Light Cycler PZR (IS481) yöntemleri ile elde edilen pozitif sonuçların ilişkisi

Kültüründe *B. pertussis* saptanan 18 vakanın 16'sı bir yaşından küçük bebek olup sadece 6'sı boğmacaya karşı aşılama başlamış ancak primer immünizasyonları henüz tamamlanmamıştı. PZR'da pozitiflik saptanan olguların 31'i 2 aydan küçük bebekler iken 45'i 2-6 aylık bebeklerdi. Kültür ve/veya PZR ile tespit edilen vakaların klinik tabloları boğmacaya ile uyumluydu. Olguların 82'sinde öksürük nöbetleri, 44'ünde "öksürük nöbetleri ve iç çekmeli solunum", 32'sinde "öksürük nöbetleri ve öksürük sonrası kusma", 18'inde "öksürük nöbetleri, iç çekmeli solunum ve öksürük sonrası kusma" mevcuttu.

Dacron uçlu eküvyonla alınan ve kömürlü Amies transport besiyerinde laboratuvara gönderilen örneklerle ait laboratuvar kayıtları incelendiğinde; sadece PZR ile pozitiflik saptanan 71 örneğin yalnızca 5'inin aynı gün içinde, 25'inin alındıktan bir gün sonra, yedisinin iki gün sonra, 34'ünün ise 3 gün ve sonrasında laboratuvara ulaştırılmış olduğu dikkati çekti. Kültürde üremediği halde PZR ile bakteriye spesifik gen bölgeleri saptanan vakaların 28'ine, örnek almadan önce spesifik antimikrobiyal tedavi başlandığı, 32'si için tedavi uygulanıp uygulanmadığına yönelik herhangi bir bilgi olmadığı tespit edildi.

Kısaca özetlemek gerekirse; kültürde üremeyip PZR ile pozitiflik saptanan olguların ortak özellikleri arasında örneklerin 24 saatten daha uzun sürede laboratuvara ulaştırılması ve olgulara örnek almadan önce antibiyotik tedavisi başlanmış olması yer almaktaydı.

TARTIŞMA

Boğmaca, aşı ile önlenilebilir hastalıklar içerisinde en az kontrol edilebilen hastalık olarak bilinmektedir. Boğmacanın görülme sıklığı, aşı ve antibiyotik öncesi dönemlere göre azalmış olsa da, halen her 2-5 yılda bir epidemilere yol açmaktadır. Bu noktada rutin aşılanmanın yaşam boyu koruyuculuk sağlayamaması ve bu nedenle ergen ve erişkinlerden oluşan duyarlı bir grubun ortaya çıkışı önemlidir. Bununla birlikte anneden bebeğe transplental yolla geçen spesifik antikorların yeterli düzeyde olmayışı nedeniyle de özellikle yaşamın ilk iki ayında boğmaca enfeksiyonuna oldukça duyarlı bir grup oluşmakta; bu vakalara doğru, güvenilir ve zamanında tanı konmadığında hastalığın morbidite ve mortalitesi oldukça artmaktadır (1, 2, 16, 17).

Boğmaca tanısının hızla konmasının hastalığın tedavisine yön vermede ve sekonder bulaşın önlenmesinde son derece önemli olduğu bilinmektedir. Özellikle spesifik antibiyotik tedavisi uygulanmış, aşı, kataral ve erken paroksizmal evreleri geçirmiş vakaların tanısında, klinik örnekteki etken bakterinin uygunsuz transport koşulları nedeniyle canlılığını kaybedebildiği durumlarda duyarlılığı kültürden daha yüksek ve bakterinin genomik yapılarını tespit edebilen yöntemler ön plana çıkmaktadır (1, 2, 8,9,16).

B. pertussis tanısında IS481 gen bölgesini hedef alan PZR yöntemi oldukça duyarlıdır; ancak bu dizi *B. bronchiseptica* ve *B. holmesii* türleri ile yüksek homoloji gösterdiği için çapraz reaksiyonlarla karşılaşmaktadır. ptxA-Pr gen bölgesi hedeflendiğinde ise özgüllük oldukça yüksek olmakla birlikte; duyarlılık, IS481'i hedef alan PZR yönteminden daha düşüktür. Bu nedenle tanının, genellikle IS481'i hedef alan PZR ile konması, ve ptxA-Pr'yi hedef alan PZR ile konfirmasyon yapılması önerilmektedir (8-14). Boğmaca tanısında nükleik asit amplifikasyon testlerinin kullanımı ile ilgili "Pertussis Consensus

Group" tarafından 2005 yılında yayınlanan önerilerde ise; toplumda solunum yolu enfeksiyonlarında *B. bronchiseptica* ve *B.holmesii* insidansı çok düşük olduğundan, hastanın semptomları uyumlu ise, rutinde klinik örnekteki IS481 PZR pozitifliğinin *B. pertussis* enfeksiyonu olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir (11). Bizim çalışmamızda da boğmaca hastalığı etkeni *B. pertussis*'in araştırılmasında kültürün yanı sıra ptxA-Pr'yi hedefleyen laboratuvar yapımı konvansiyonel PZR ile IS481'i hedef alan ticari kökenli "Light Cyler" PZR yöntemi kullanıldı. İncelemeye alınan 240 NFS örneğinin %7.5'unda *B. pertussis* üredi. Kültürde üremeyen örneklerin %17.9'unda ptxA-Pr, %29.6'sında ise IS481 gen bölgelerinin varlığı gösterildi.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada uzamış öksürüğü olan 51 hastadan birinin kültüründe *B. pertussis* üremiş; 6 (%11.8) hastanın örneğinde ise IS481'i hedef alan gerçek zamanlı PZR ile pozitiflik saptanmıştır (18). Türkiye'de 35 çocuk hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada kültürde herhangi bir üreme yok iken PZR ile vakaların %5.7'sinde pozitiflik tespit edilmiştir (19). Dünyada yapılan çeşitli çalışmalarda; moleküler tabanlı yöntemlerde farklı gen bölgeleri hedeflenmiş ve farklı metodolojiler uygulanmıştır. Bu kapsamda PZR ile saptanan pozitiflik oranları %12.8 ile %40'lar arasında değişim göstermektedir (20-23).

B. pertussis'in kültürlerden başarılı bir şekilde izolasyonunun; klinik örneklerin uygun bir şekilde alınması ve uygun şartlarda laboratuvara iletilmesi ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada; silyalı epitele afinitesi olduğu bilinen *B. pertussis*'e ulaşmak için NFS örnekleri alınmıştır. Örnekler, hem kültür hem PZR çalışmaları için uygun uçlu eküvyon çubukları ile alınmış ve kömürlü Amies transport besiyerinde laboratuvara ulaştırılmıştır. Ancak transport süresinin bazı durumlarda uzun olması nedeniyle bakterinin canlılığını yitirdiği ve bu nedenle kültürde üremenin negatif yönde etkilendiği düşünülmektedir (7-9). Bizim bulgularımız da bunu destekler niteliktedir. Antibiyotik tedavisi başlanmadan önce nazofaringeal sürüntü örneği alınması da kültürün başarısını etkileyen faktörlerden bir tanesidir.

Kültürde üreme gözlenmediği halde PZR ile bakteriye ait gen bölgeleri saptanan örneklerin 28'inin spesifik antimikrobiyal tedavi başlandıktan sonra alındığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak özellikle spesifik antibiyotik tedavisi başlandıktan sonra klinik örnek alınan vakalar ile *B. pertussis*'in uygunsuz transport koşulları nedeniyle canlılığını kaybettiği durumlarda PZR yöntemlerinin önem kazandığı gözlenmiştir. Bu çalışmada uyguladığımız laboratuvar yapımı konvansiyonel PZR yöntemi *B. pertussis*'e spesifik genomik bölgeleri tespit etmekle birlikte klinik örnekteki en düşük saptama limiti 6.9×10^2 düzeyindedir. Öte yandan ticari kökenli gerçek zamanlı PZR (Light Cyler) yöntemiyle saptanan en düşük bakteri konsantrasyonunun 100 cfu/ml'nin altında olması ve *B. parapertussis*'e özgül IS1001 gen bölgesinin varlığının tespit edilebilmesi kayda değer avantajlar olarak dikkat çekmektedir. Ancak boğmaca tanısı için ticari kökenli gerçek zamanlı PZR (Light Cyler) yönteminde kullanılan IS481 gen bölgesinin diğer Bordetella türlerinde de var olduğu bilinmektedir. İşte bu noktada boğmacaya neden olan *B. pertussis* ve boğmaca benzeri hastalık yapan *B. parapertussis*, *B.holmesii* ve *B. bronchiseptica* gibi diğer Bordetella türlerinin tanımlanabilmesi için türlere özgül gen bölgelerinin hedeflendiği gerçek zamanlı, DNA amplifikasyon temelli yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir. Ülkemizde boğmaca hastalık kontrol programına doğru, güvenilir, zamanında veri sunulabilmesi amacıyla Ulusal Referans Laboratuvarı tarafından yürütülen çalışmaların önemli olduğu, şu an için kültür yönteminin PZR yöntemleri ile birlikte uygulanması ve elde edilen sonucun hastanın epidemiyolojik ve klinik özellikleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pertussis vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2015;35(90): 433-460. <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1> (son erişim tarihi: 12.12.2018).
2. Cherry JD. Epidemic Pertussis in 2012-Resurgence of a Vaccine-Preventable Disease. New England J Medicine 2012;30:785-787.

- 3.** Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi, Sağlık Bakanlığı, Ankara-2009. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-8187/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi-2009.html> (son erişim tarihi: 12.12.2018).
- 4.** Boğmaca Saha Rehberi. Sağlık Bakanlığı, Ankara-2003.
- 5.** Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete; 02.04.2011 – 27893. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110402-3.htm> (son erişim tarihi: 12.12.2018).
- 6.** T.C. Sağlık Bakanlığı (Bulaşıcı Hastalıkların Sürveyansı ve Kontrolü Projesi TR0802.16-01 Avrupa Birliği ve Dünya Bankası desteği ile) (Akbaş E, Pr Danışmanı). Türkiye’de Bulaşıcı Hastalıkların Tanısında Mikrobiyoloji Laboratuvar Kapasitesi Mevcut Durum Değerlendirmesi: Anket - Lab-Kap2012. XXXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kuşadası, 4 Kasım 2012.
- 7.** Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi, Boğmacanın Mikrobiyolojik Tanısı, B-MT-01. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, ISBN: 978-975-590-489-4, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 934, 2014, Ankara.
- 8.** Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Geneva, World Health Organization, Update 2014 (WHO/IPV/14.03). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127891/1/WHO_IVB_14.03_eng.pdf.
- 9.** Van der Zee A, Schellekens JFP, Mooi FR. Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Mic Rev* 2015; 28(4): 1005-1026.
- 10.** Guidance and protocol for the use of real-time PCR in laboratory diagnosis of human infection with *Bordetella pertussis* or *Bordetella parapertussis*. ECDC, 2012, Stockholm, Sweden. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Guidance-protocol-PCR-laboratory-diagnosis-bordetella-pertussis-parapertussis.pdf>.
- 11.** Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V, Guiso N; Pertussis PCR Consensus Group. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43(10): 4925-9.
- 12.** Loeffelholz M. Towards improved accuracy of *Bordetella pertussis* nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol* 2012;50:2186–2190. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00612-12>.
- 13.** Fry NK, Duncan J, Wagner K, Tzivra O, Doshi N, Litt DJ, Crowcroft N, Miller E, George RC, Harrison TG. Role of PCR in the diagnosis of pertussis infection in infants: 5 years’ experience of provision of a same-day real-time PCR service in England and Wales from 2002 to 2007. *Journal of Medical Microbiology* 2009; 58, 1023–1029.
- 14.** Güldemir D, Akbaş E, Nar Ötgün S, Tekin A, Esen B. Boğmacanın Moleküler Tanısı İçin Laboratuvar Yapımı Bir PCR Yönteminin Geliştirilmesi ve Optimizasyonu. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(4): 632-645.
- 15.** Kösters K, Resichl u, Schmetz J, Riffelman M, Wirsing von König CH. Real time LightCycler PRC for Detection and Discrimination of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*. *J Clin Microbiol* 2002;40:1719-22. <http://dx.doi.org/10.1128/JMC.40.5.1719-1722.2002>.
- 16.** Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book, Pertussis, 13th Edition, CDC, 2015. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pert.pdf>.
- 17.** Mooi FR, Van Der Maas NA, De Melker HE. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation—two sides of the same coin. *Epidemiol Infect* 2014;142:685–694.
- 18.** Gürsel D, Aslan A, Sönmez C, Koturoğlu G, Çöplü N, Kurugöl Z, Aydemir Ş. Uzamış Öksürüğü Olan Çocuklarda Kültür, Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Seroloji ile *Bordetella pertussis* Enfeksiyonunun Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(2): 211-224.
- 19.** Cengiz AB, Yildirim I, Ceyhan M, Seçmeer G, Gür D, Kara A. Comparison of nasopharyngeal culture, polymerase chain reaction (PCR) and serological test for diagnosis of pertussis. *Turk J Pediatr* 2009; 51(4):309-16.
- 20.** Fry NK, Tzivra O, Li YT, McNiff A, Doshi N, Maple PA, Crowcroft NS, Miller E, George RC, Harrison TG. Laboratory diagnosis of pertussis infections: the role of PCR and serology. *J Med Microbiol* 2004; 53: 519–525.
- 21.** Dragsted DM, Dohn B, Madsen J, Jensen JS. Comparison of culture and PCR for detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* under routine laboratory conditions. *J Med Microbiol* 2004; 53:749–754. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.45585-0>.
- 22.** Nikbin VS , Shahcheraghi F, Lotfi MN , Zahraei SM , Parzadeh M. Comparison of culture and real-time PCR for detection of *Bordetella pertussis* isolated from patients in Iran. *Iranian J Microbiol* 2013; 5(3):209-214.
- 23.** Loeffelholz MJ, Thompson CJ, Long KS, Gilchrist MJ. Comparison of PCR, culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2872–2876.

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM OLGULARINDA TİROİD FONKSİYON TESTİ NORMAL OLAN VE OLMAYANLARIN BİRİNCİ TRİMESTER UTERİN ARTER DOPPLER ULTRASON PARAMETRELERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF FIRST TRIMESTER UTERINE ARTERY DOPPLER PARAMETERS IN HYPEREMESIS
GRAVIDARUM PATIENTS WITH NORMAL AND ABNORMAL THYROID FUNCTION TESTS

İsa Şükrü ÖZ

Zonguldak Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Hiperemesis gravidarum hastalarında tiroid hormonlarının vasküler etkilerine bağlı olarak birinci trimester uterin arter Doppler ultrasonografi parametrelerinin karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Nisan 2018 ile Temmuz 2018 arasında hastanemize başvuran ve hiperemesis gravidarum tanısı alan 100 hasta, tiroid fonksiyon testleri normal olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gebelerin yaş, gravida, parite, düşük, kürtaj ve alerji öyküleri, sigara ve alkol kullanımı ve ilk trimester Doppler ultrasonografi parametreleri ile ilgili veriler kaydedildi. Değişkenler arası karşılaştırmalar, Mann Whitney U ve Pearson Ki-kare testi ile yapıldı.

BULGULAR: Tiroid fonksiyon testleri normal olan hastalarda, tiroid fonksiyon testleri normal olmayan hastalara göre ortalama sağ pulsatilite indeksi (PI) anlamlı olarak yüksek bulundu (2.09 ± 0.12 vs 2.05 ± 0.11 ; $p < 0.05$). Tiroid fonksiyon testleri normal olan hastalarda, tiroid fonksiyon testleri normal olmayan hastalara göre ortalama sağ rezistif indeks (RI) skoru ise anlamlı olarak düşük bulundu (0.78 ± 0.02 vs 0.81 ± 0.02 ; $p < 0.05$).

SONUÇ: Hiperemesis gravidarum olgularında tiroid fonksiyon testi normal olanların tiroid fonksiyon testi normal olmayanlara göre uterin arter doppler parametrelerinden sağ PI değeri daha yüksek ve sağ RI değeri daha düşük izlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Hiperemesis gravidarum, uterin arter, doppler ultrasonografi, tiroid fonksiyon testleri

ABSTRACT

OBJECTIVE: Based on the vascular effects of thyroid hormones, this study aims to compare the first trimester uterine artery Doppler ultrasonography parameters of hyperemesis gravidarum patients with respect to thyroid function tests.

MATERIAL AND METHODS: A total of 100 patients with hyperemesis gravidarum diagnosed at our hospital between April 2018 and July 2018 were divided into two groups according to thyroid function tests. Data related with age, gravidity, parity, abortion, curettage, allergy, smoking, alcohol intake and the first trimester Doppler ultrasonography were recorded. Comparisons were made by Mann Whitney U and Pearson Chi-square test.

RESULTS: The mean right pulsatility index (PI) score was significantly higher in patients with normal thyroid functions than in patients without abnormal thyroid functions (2.09 ± 0.12 vs 2.05 ± 0.11 ; $p < 0.05$). The mean right resistive index (RI) score was significantly lower in patients with normal thyroid functions than in patients without abnormal thyroid functions (0.78 ± 0.02 vs 0.81 ± 0.02 , $p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Hyperemesis gravidarum patients with normal thyroid function tests had significantly higher mean right PI values and lower right RI values than patients with abnormal thyroid function tests.

KEYWORDS: Hyperemesis gravidarum, uterine artery, Doppler ultrasonography, thyroid function tests

GİRİŞ

Gebelerin birçoğunda görülen bulantı ve kusmaların oral alımı etkilemesi, dehidratasyona neden olması ve idrarda keton atımını arttırması sonucu hiperemezis gravidarum tablosu ortaya çıkar (1). Hiperemezis gravidarum, gebelerin yaklaşık %3'ünü etkiler (2). Bu hastalarda, human chorionic gonodotropin (hCG) hormonundaki artışın etkisiyle tiroid hormonları yükselir. Serumdaki hCG molekülleri tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörlerine bağlanır, bu durum tiroid bezinin daha çok hormon üretmesine neden olur ve tiroid bezinin büyümesi ve kanlanması artar (3-5).

Tiroid bezinin salgıladığı hormonlar arttıkça vazodilatasyon ve kan akım hızında artış meydana gelir. Buna ikincil olarak da nabız basıncı artar. Buna ilaveten, hiperemezis gravidarum hastalarında artan keton cisimcikleri, anne kanındaki asit seviyesini yükseltir. Annenin metabolizması bu durumu dengelemek için solunum sayısını artırır ve respiratuar alkaloz meydana gelir. Respiratuar alkaloz ise uterin arterde konstriksiyona yol açar ve utero-plasental akımda değişiklikler olabilir. Bu değişikliklerin en önemlisi damar yatağındaki direnç üzerinde ortaya çıkar (6). Artan keton cisimciklerinin ve tiroid hormonlarının, anlatılan mekanizmalar dahilinde plasental yetmezliğe sebep olup olmadığı ve bu durumun kötü perinatal sonuçlara yol açıp açmayacağını anlamak için gebeliğin ilk trimesterinde uterin arter Doppler ultrasonografi incelemesi yapılır (7, 8).

Bu çalışmada, hiperemezis gravidarum hastaları tiroid fonksiyon testlerine göre iki gruba ayrılmış ve uterus perfüzyonu bakımından farklılıkları değerlendirmek amacıyla uterin arter Doppler ultrasonografi incelemesi yapılmıştır.

GEREÇ YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada, Nisan 2018 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında, hastanemize başvuran, gestasyonel yaşı 15 haftadan küçük olan ve hiperemezis gravidarum tanısı konulan 100 hasta değerlendirmeye alındı. Hiperemezis gravidarum tanısı konulurken hastaların oral alımları, dehidratasyon bulguları ve idrar tetkikinde

+3 ve üzeri düzeyde keton cisimciklerinin bulunması dikkate alındı. Bulantı-kusmaya sebep olabilecek ek hastalığı olanlar ile çoğul gebeliği olanlar çalışma dışı tutuldu.

Hiperemezis gravidarum hastaları, hastanemizin biyokimya laboratuvarı tarafından belirlenen eşik değerlere göre tiroid fonksiyon testleri normal sınırdaki olanlar ve olmayanlar olmak üzere 50'şer kişiden oluşan iki gruba ayrıldı. Hastanemizde TSH için normal değer aralığı 0.3-4.0 mg/dl, T4 için 4-11.5 mcg/dl ve T3 için 0.8-2.0 ng/ml'dir. Hastaların yaş, gravida, parite, düşük, kürtaj, alerji, sigara ve alkol kullanımı ile ilgili verileri kaydedildi.

Hastaların Doppler ultrasonografi incelemeleri, insonasyon açısı 30 dereceden küçük tutularak ve 60 saniyeden kısa sürecek şekilde gerçekleştirildi. Buna göre; pulsatilite indeksi (PI), rezistif indeksi (RI) ve sistol/diyastol (S/D) değerleri ölçüldü ve uterin arterde çentik (notch) varlığı kaydedildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama±standart (aralık: minimum-maksimum) veya sayı-yüzde olarak ifade edildi. Değişkenler arası karşılaştırmalar Mann Whitney U ve Pearson Ki-kare testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu çalışmayı onayladı. Ayrıca, katılımcılardan yazılı olarak "Bilgilendirilmiş Olur" alındı.

BULGULAR

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır (**Tablo 1**). Tiroid fonksiyon testleri normal olan ve olmayan hiperemezis gravidarum hastaları arasında yaş, gravida, parite, düşük ve kürtaj sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (hepsi için $p > 0.05$). Benzer biçimde, tiroid fonksiyon testleri normal olan ve olmayan hastalar; ek hastalık, alerji öyküsü, sigara ve alkol kullanımı bakımından istatistiksel olarak benzer bulundu (hepsi için $p > 0.05$).

Tablo 1: Olguların demografik ve laboratuvar verileri

	Toplam (n=100)		TFN (n=50)		TFND (n=50)		P Değeri
yaş	28,3	± 4,04	28,06	± 4,41	28,72	± 3,64	0,370
gravidita	1,74	± 0,76	1,80	± 0,78	1,68	± 0,74	0,451
parite	0,56	± 0,57	0,62	± 0,53	0,50	± 0,61	0,195
sigara / %	"var" n 15 / 15%	9 / 18%	6 / 12%				0,288
ek hastalık "var" n / %	8 / 8%	3 / 6%	5 / 10%				0,357
alkol / %	"var" n 1 / 1%	1 / 0,50%	0 / 0,50%				-
alerji öyküsü "var" n / %	0 / 0%	0 / 0,00%	0 / 0,00%				-
düşük öyküsü "1 adet" n / %	10 / 10%	5 / 10%	5 / 10%				-
kürtaj öyküsü "1 adet" n / %	8 / 8%	4 / 8%	4 / 8%				-
Notch n / %	"var" 53 / 53%	26 / 52%	27 / 54%				0,500

TFN: Tiroid Fonksiyonu Normal Olan Hastalar

TFND: Tiroid Fonksiyonu Normal Olmayan Hastalar

Katılımcıların Doppler ultrasonografi verileri özetlenmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2: Olguların sonografik doppler verileri

	Toplam (n=100)		TFN (n=50)		TFND (n=50)		P Değeri
Sağ PI	2,07	± 0,11	2,09	± 0,12	2,05	± 0,11	0,009
Sağ RI	0,80	± 0,02	0,78	± 0,02	0,81	± 0,02	0,001
Sağ S/D	5,73	± 0,69	5,85	± 0,77	5,62	± 0,58	0,583
Sol PI	2,13	± 0,13	2,14	± 0,16	2,13	± 0,10	0,273
Sol RI	0,82	± 0,04	0,82	± 0,04	0,82	± 0,03	0,861
Sol S/D	5,72	± 0,28	5,74	± 0,31	5,70	± 0,25	0,673

TFN: Tiroid Fonksiyonu Normal Olan Hastalar

TFND: Tiroid Fonksiyonu Normal Olmayan Hastalar

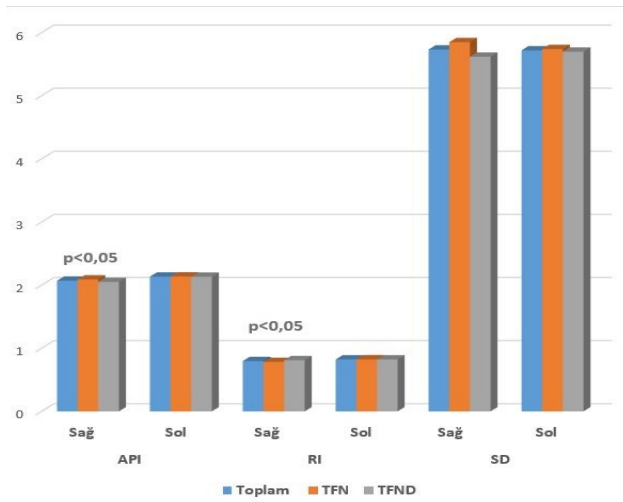
PI: Pulsatilité İndex

RI: Rezistif İndex

SD:Sistol /Diyastol

Tiroid fonksiyon testleri normal olan hiperemesis gravidarum hastalarında, tiroid fonksiyon testleri normal olmayan hiperemesis gravidarum hastalarına göre ortalama sağ PI değeri anlamlı olarak yüksek bulundu (2.09 ± 0.12 vs 2.05 ± 0.11 ; $p < 0.05$). Tiroid fonksiyon testleri normal olan hastalarda, tiroid fonksiyon testleri normal olmayan hastalara göre ortalama sağ RI değeri ise anlamlı olarak düşük bulundu (0.78 ± 0.02 vs 0.81 ± 0.02 ; $p < 0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı fark görülen olgular ve Doppler ultrasonografi verileri sunulmuştur (**Grafik 1**).

Tiroid fonksiyon testleri normal olan ve olmayan hiperemesis gravidarum hastalar arasında sol PI, sol RI, sağ S/D ve sol S/D skorları ile diastolik çentik varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (hepsi için $p > 0.05$).

**Grafik 1:** Olguların sonografik verileri

TARTIŞMA

Hiperemesis gravidarum hastalarında artan keton cisimcikleri ve tiroid hormonlarına bağlı olarak solunum sayısı artmakta ve bu durum solunumsal alkaloz, solunumsal alkaloz ise uterin arterde konstriksiyona neden olmaktadır. Uterin arterde meydana gelebilecek vazospazm, utero-plasental akımda değişikliklere neden olur ve bunun sonucunda plasental perfüzyon değişiklikleri gelişebilir. Nihayetinde bu durum ise uterin arter direncini artırıp gebeliği komplike edebilir (9).

Literatüre bakıldığında konu ile ilgili fikir birliği yoktur. Hiperemesis gravidarumun gebeliği komplike edebileceğini öne süren yayınlarda en sıklıkla belirtilen komplikasyonlar, SGA (small gestational age) bebekler ve erken eylem tehlikesidir (10,11). Bir çalışmada, hiperemesis gravidarum hastalarında bozulan uteroplasental perfüzyona bağlı olarak erken dönemde preeklampsi gelişebileceği ve SGA bebek doğurma olasılığının yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca, erken dönem preeklampsi riskinin artmasından dolayı hiperemesis gravidarumlu hastalarda ilk trimesterde uterin arter Doppler ultrasonografi incelemesi önerilmiştir (12).

Benzer fikirleri ortaya koyan diğer çalışmalarda da, hiperemesis gravidarumlu gebelerde erken doğum yapma olasılığının yüksek olduğu, erken doğan bu bebeklerin genelde SGA olduğu, bu bebeklerin birinci dakika Apgar skorlarının daha düşük olduğu fakat beşinci dakika Apgar

skorları arasında anlamlı farklılık olmadığı ifade edilmiştir (13, 14).

Klinik pratikte Doppler ultrasonografi parametrelerine bakılmasının esas amacı, utero-plasental perfüzyon durumunu saptamak ve intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının öngörülmesini sağlamaktır. Plasental perfüzyon açısından Doppler ultrasonografi parametreleri ile ilgili yapılan çalışmalarda uterin arter PI değerinin daha kıymetli olduğu sonucuna varılmıştır (15). Papageorghiou ve ark., ilk trimester uterin arter PI değerinin preeklampsi ve SGA bebek ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur (16). Aynı şekilde, Melchiorre ve ark., ilk trimester uterin arter PI yüksekliğinin SGA bebek ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (17). Hiperemesis gravidarum hastalarının tiroid fonksiyonları ve bu fonksiyonların gebeliği nasıl etkilediği üzerine yapılmış çalışmalar nadirdir. Bu çalışmalarda, tiroid fonksiyon testleri normal olanlar ve olmayanlar arasında ilk trimester uterin arter Doppler ultrasonografi parametreleri açısından fark bulunmamıştır. Söz konusu çalışmalarda başka bir biyokimyasal belirteç üzerinde durulmuştur. Bu belirteç, gebelik ile ilgili plazma protein A (PAPP-A) olarak ifade edilmiştir. Bu çalışmalarda, PAPP-A değerindeki azalmanın SGA bebek doğurma ihtimalini arttırdığı belirtilmiştir (18, 19). Öte yandan, bir başka çalışmada, hiperemesis gravidarum hastalarında PAPP-A değerinin daha yüksek görüldüğü gösterilmiştir (20).

Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma, hiperemesis gravidarum hastalarında, tiroid fonksiyon testlerine göre uterin arter Doppler ultrasonografi parametrelerinin nasıl değiştiğini araştırmış olan ilk çalışmadır. Annede tiroid hormonları azaldığında kalp debisi ve nabız basıncı düşer. Nabız basıncındaki düşüş ise uteroplasental perfüzyonu olumsuz yönde etkileyebilir. Bu çalışmada, tiroid fonksiyonları bozuk hiperemesis gravidarum hastalarında ortalama sağ uterin arter PI değerinin anlamlı olarak azaldığı ve ortalama sağ RI değerinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Bu değişiklikler, gebelik komplikasyonlarını öngörmek açısından anlamlı olabilir. Öte yandan, uterin arterdeki S/D oranı ve diastolik çentik varlığı bakımından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Bu durum, olgu sa-

yısının nispeten az olmasıyla açıklanabilir. Bu çalışmada; serum PAPP-A değerlerine bakılmamış olması ve uzun dönem gebelik sonuçlarıyla ilgili verilerin elde olmaması, çalışmanın gücünü kısıtlamaktadır. Bu nedenle, tiroid fonksiyon testlerindeki bozulmanın uterus perfüzyonunu nasıl etkilediğini ve gebelik komplikasyonlarıyla olası ilişkisini aydınlatmak amacıyla geniş ölçekli ve prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

SONUÇ

Hiperemesis gravidarum hastalarında tiroid fonksiyon testleri normal olanlarda, normal olmayanlara göre uterin arter doppler incelemesinde sağ uterin arter pulsatilite indeksi anlamlı olacak şekilde daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Yine çalışmamızda Hiperemesis gravidarum hastalarında tiroid fonksiyon testi normal olanlarda tiroid fonksiyon testi normal olmayanlara göre uterin arter doppler parametreleri açısından sağ rezistif indeks anlamlı olacak şekilde daha düşük görülmüştür. Gebelik komplikasyonlarını öngörme açısından sağ uterin arter PI değeri daha kıymetli olabilir. Bu açıdan bizim görüşümüzü destekleyecek çok sayıda perinatal sonuçları bilinen çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Black FO. Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: Is the vestibular system involved? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 204-9.
2. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Prevalence of nausea and vomiting of pregnancy in the USA: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20:163-70.
3. Glinoe D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. *Thyroid* 2004;14(3):234-45.
4. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004;292(6):691-5.
5. Pop VJ, E deVries AL, van Baar JJ, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy A marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol* 1995;80(12):3561-6.
6. Bıyık İ, Ocakoğlu G, Üstünyurt E, Yılmaz F, Keskin F. Hiperemesis gravidarumlu olguların ilk trimester doppler parametrelerinin normal gebelerle karşılaştırılması. *Perinatoloji Dergisi* 2016;24(2): 66-71.

- 7.** Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2006;107:285–92.
- 8.** Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:775–82.
- 9.** Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF (Edited by). *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 491–5.
- 10.** Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193: 811–4.
- 11.** Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, RoseboomTJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011; 118:1302–13.
- 12.** Bolin M, Akerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120:541–7.
- 13.** RoseboomTJ, Ravelli AC, van der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156:56–9.
- 14.** Vikanes ÅV, Støer NC, Magnus P, Grjibovski AM. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian Mother and Child Cohort – a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13: 169.
- 15.** Olofsson P, Laurini RN, Marsál K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;49: 161–8.
- 16.** Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:383–96.
- 17.** Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:524–9.
- 18.** Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:147–52.
- 19.** Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:15–9.
- 20.** Derbent AU, Yanik FF, Simavli S, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free β -HCG levels in hyperemesis gravidarum. *Prenat Diagn* 2011;31:450–3.

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE PATIENTS FOLLOWED IN THE NEONATAL
INTENSIVE CARE UNIT

Nuriye EMİROĞLU¹, Fatma Hilal YILMAZ¹, Nazlı Dilay GÜLTEKİN², Hüseyin ALTUNHAN¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Yenidoğan Bölümü
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Preterm doğum yenidoğan ölümlerinin önde gelen nedeni ve yenidoğan morbiditelerinin önemli bir kısmını oluşturur. Gelişmekte olan ülkelerde preterm bebeklerin perinatal mortalite ve morbidite istatistikleri yetersizdir. Bu çalışmada üçüncü düzey yoğun bakım ünitesinde prematürelliğe bağlı morbidite ve mortalite nedenlerini değerlendirmek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya 3. düzey bir yenidoğan yoğun bakım servisi'ne Ocak 2015 ile Aralık 2017 arasında yatan prematüre bebekler dahil edildi. Maternal ve neonatal demografik özelliklerle birlikte mortalite ve morbiditeler kaydedildi. Morbidite olarak respiratuar distres sendromu (RDS), intrakranial kanama (İKK), patent duktus arteriosus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP) ve bronkopulmoner displazi (BPD) kabul edildi.

BULGULAR: Bebeklerin 156'sında (%43.9) RDS, 42'sinde (%11.89) İKK, 78'inde (%21.9) PDA, 20'sinde (%5.6) NEK, 89'unda (%25) ROP, 74'ünde (%20.7) BPD, tespit edildi.

SONUÇ: Mortalite ve morbidite oranlarımızın ülkemizden yayınlanan verilerle benzerlik göstermesine karşın, gelişmiş ülkelerin oranlarının üzerinde olduğu görüldü. Antenatal bakımın iyileştirilmesi, gebelik takiplerinin düzenli yapılması, sepsis ve respiratuar distres gibi sık görülen mortalite nedenleri için risklerin belirlenmesi ve bunlara karşı önlem alınması durumunda morbidite ve mortalite oranlarımızın azalacağını düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Prematüre, morbidite, mortalite

ABSTRACT

OBJECTIVE: Preterm birth is the leading cause of neonatal mortality and a substantial portion of neonatal morbidities. The perinatal mortality and morbidity statistics in developing countries are inadequate. The aim of this study was to evaluate the prematurity problems retrospectively that are the significant causes of morbidity and mortality in tertiary care university hospitals.

MATERIAL AND METHODS: The premature infants hospitalized in the tertiary neonatal intensive care unit between January 2015 and December 2017 were included in this study. Maternal and neonatal demographic characteristics and mortality and morbidity were recorded. Respiratory distress syndrome (RDS), intracranial hemorrhage (ICH), patent ductus arteriosus (PDA), necrotizing enterocolitis (NEC), prematurity retinopathy (ROP) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) were accepted as morbidity.

RESULTS: The morbidity rates of the premature infants were as follows; RDS 156 (43.9%), ICH 42 (11.8%), PDA 74 (21%), NEC 20 (5.6%), ROP 89 (25%), BPD 74 (20.7%).

CONCLUSIONS: Although mortality and morbidity rates were similar to the other data published from our country, this rates were higher than those of developed countries. We believe that our morbidity and mortality rates can reach levels comparable to ratio of developed countries with improved antenatal care, regular follow-up of pregnancy, determine the risks for common causes of mortality such as sepsis and respiratory distress.

KEYWORDS: Premature, morbidity, mortality

Geliş Tarihi / Received: 07.02.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 10.05.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Nuriye EMİROĞLU
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Yenidoğan Bölümü

E-mail: nuriyetaarakci@hotmail.com

Orcid No: 0000-0003-2444-4725

GİRİŞ

Birçok ülkede prenatal bakım standartlarının gelişmiş olması ve sağlık bakımına erişilebilirliğin artmasına rağmen prematür doğum insidansı artmaya devam etmektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde prematür doğum oranı gelişmiş ülkelerdekinden daha yüksektir. Asya'da, preterm doğumun insidansı % 7.2 ile % 13.6 arasında iken Avrupa ülkelerinde bu oran % 6 ile % 8.6'dır (1,2). Türkiye'de bu oran ile ilgili sağlıklı veriler tam olarak bulunmasa da yaklaşık %11.9 olduğu sanılmaktadır.

Prematüriteye bağlı mortalite istatistikleri önemli sağlık göstergeleridir ve perinatal sağlık bakım kalitesinin uluslararası veya ulusal düzeyde belirleyicisi olabilmektedir. Ayrıca sorunların tespiti ve önleyici tedbirlerin uygulanması için yol göstericidir. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerdeki perinatal mortalite ve morbidite ile ilgili veriler yetersizdir.

Biz bu çalışmada, üçüncü düzey üniversite hastanesinde prematür doğum sıklığını ve perinatal ve neonatal sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesinde 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya canlı doğan ve üçüncü düzey yoğun bakım ihtiyacı olan ≤ 32 gebelik haftasında prematür bebekler dahil edildi.

Hastaların verileri hastane kayıtlarından elde edildi. Çalışma için etik onay Necmettin Erbakan Üniversitesi etik kurulundan alındı .

Hastane kayıtlarından aşağıdaki bilgilere ulaşıldı:

- Maternal ve perinatal özellikler; antenatal kortikosteroid kullanımı, çoğul gebelik, yardımcı üreme tekniği ile olan doğum, doğum şekli, prematür doğumun sebebi (preeklamps, koryoamniyonit, erken membran rüptürü, izole preterm doğum vb),
- Yenidoğanın özellikleri; resüsitasyon gereksinimi, cinsiyet, doğum ağırlığı,
- Solunum ve ilgili sorunlar; RDS, ekzojen sürfaktan uygulama sıklığı, pulmoner hemoraji

- Neonatal morbiditeler; erken ve geç sepsis varlığı, İKK, hemodinamik olarak anlamlı PDA, NEK, ROP, BPD, mortalite oranı

Hastaların klinik özellikleri şu şekilde tanımlandı:

DS; klinik bulgu ve akciğer grafisine göre tanı aldı. Sürfaktan anormal kan gazı sonuçları ve akciğer grafisinde RDS tanısı almış hastalara verildi.

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA); 10 p altında doğum ağırlığı olan bebekler, erken neonatal sepsis (ENS) (postnatal <7 gün) ve geç neonatal sepsis (GNS) (postnatal 7 ve daha geç dönemde) kan kültüründe mikroorganizmanın ürediği durumlar, İKK; ilk on günde yapılan kraniyal ultrason ile Papile sınıflamasına göre yapıldı ve \geq grade 3 kaydedildi. NEK; Bell's kriterleri kullanılarak grade ≥ 3 hastalar kaydedildi. ROP uluslararası ROP sınıflamasına göre ROP gelişen hastalar, BPD; postmenstürel 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlandı.

Hemodinamik açıdan anlamlı PDA; yaşamın 3-4. günlerinde yapılan ekokardiyografide, internal duktal çapın 1.5 mm üstünde, sol pulmoner arter dopler akımı 0.2mm/sn'nin üzerinde ve sol atriyumun aort köküne oranı (LA/Ao) 1.5 mm olması durumunda düşünüldü ve tedavi verildi.

Veri kullanımı ve istatistik analizi SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SS) biçiminde gösterilirken kategorik ve sıralanabilir değişkenler olgu sayısı ve % şeklinde ifade edildi.

BULGULAR

01.01.2015 ile 31.12.2017 tarihleri arasında üçüncü düzey yoğun bakım ünitesine 383 hasta kabul edildi. Yirmiyedi infant, yaşamının ilk bir haftasında ex olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Ölümün sebebi erken neonatal sepsis, multipl konjenital anomali, konjenital kalp hastalığı, akciğer hipoplazisi, pulmoner hemoraji, intrakraniyal kanama ve perinatal asfiksi idi.

356 hasta çalışmaya dahil edildi, maternal ve neonatal özellikler **Tablo 1**'de infantların gebelik haftası ve doğum ağırlıklarına göre demografik özellikler sırasıyla sunuldu (**Tablo 2 ve 3**).

Tablo 1 : Maternal ve neonatal özellikler

Özellikler	İnfantların analizi (n=356)
Anneye ait	
Yaş (ortalama) (min-max)	28.7 (18-44)
YÜT ile gebelik	20 (%5.6)
Antenatal kortikosteroid (n,%)	
▪ Tek doz	121 (%34)
▪ Tam doz	165 (%46)
Preeklamsi (n,%)	82 (%23)
Koryoamniotit (n,%)	72 (%20)
İzole preterm doğum(n,%)	41 (%11.5)
Çoğul gebelik(n,%)	39 (%12)
Yenidoğana ait	
Gebelik yaşı (hafta) ortalama (min-max)	30.02 (23-35)
C/S ile doğum (n,%)	314 (88.2)
Doğum ağırlığı (gr)	1307.05±360.2)
Erkek cinsiyet (n,%)	144 (%40.4)
Sürfaktan	184 (%51)
▪ RDS	111 (%71.7)
▪ Non-RDS	28 (%7.9)

Tablo 2 : İnfantların demografik özellikleri (gebelik haftasına göre)

	<25 hafta n= 24	26-28 hafta n= 66	29-32 hafta n= 266	Total n=356
Cinsiyet (n, %) (erkek)	7 (29.1)	25 (37.8)	112 (42.1)	144 (40.4)
Doğum şekli (n, %) (C/S)	20 (83.3)	60 (90.9)	234 (87.9)	314 (88.2)

Tablo 3 : İnfantların demografik özellikleri (doğum ağırlıklarına göre)

	<750 gr n= 14	750-1000gr n= 44	1001-1500gr n= 150	>1500gr n= 148	Total n=356
Cinsiyet (n, %) (erkek)	5 (35.7)	21 (47.7)	55 (36.6)	63 (42.6)	144 (40.4)
Doğum şekli (n, %) (C/S)	13(92.8)	41 (93.1)	119 (79.3)	141 (95.2)	314 (88.2)

Ortalama anne yaşı 28.7 (18-44) idi. Tam doz antenatal steroid tedavisi hastaların yalnız % 46'sına verildi. Tek doz steroid alanların oranı %34 idi. Prematür doğum nedenleri koriyoamniyonit [72 hasta (%20), preeklampsi [82 hasta (%23)] ve izole preterm doğum eyleminin başlamış olması [41 hasta (%11.5)] idi. Çoğul gebelik sonucu 39 infant (%12) , yardımcı üreme tekniği ile gebelik sonucu 20 infant (%5.6) yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. 285 infantın (%80) doğum odası canlandırmaya ihtiyacı oldu. 156 hasta (%43.8) doğum sonrası RDS tanısı aldı. Bu hastaların 111 (%71.7)'ine eksojen sürfaktan verildi. 28 hastaya RDS tanısı dışında sürfaktan uygulandı (mekonyum aspirasyonu, pulmoner hipertansiyon, pulmoner hemoraji, konjenital pnömoni). Yetmişdört hasta ile BPD oranı % 21 idi. Kranial ultrasonografide grade≥3 İKK 42 hastada (%11.8), ROP 89 hastada (%25) tespit edildi. Bell's sınıflamasına göre grade≥3 NEK gelişen hasta sayısı 20 (%5.6) idi. Hemodinamik anlamlı PDA'sı olan hasta sayısı 78 (%21.9) olup bu hastaların 20'si ikinci kür ibuprofen tedavisi aldı. Oniki hastada 2 kür

ibuprofen tedavisine rağmen PDA kapanmadı ve cerrahi ligasyon uygulandı. İnfantların takipleri sırasında oluşan komplikasyonları gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre sırasıyla **Tablo 4 ve 5**'de sunuldu.

Tablo 4 : İnfantların takipleri sırasında oluşan komplikasyonlar (gebelik haftasına göre)

	<25 hafta n= 24	26-28 hafta n=66	29-32 hafta n= 266	Total n= 356
RDS (n,%)	24 (100)	58 (87.8)	74 (27.8)	156 (43.8)
BPD (n,%)	14 (58.3)	25 (37.8)	35 (13.1)	74 (20.7)
NEK (n,%)	4 (16.6)	3 (4.5)	13 (1.1)	20 (5.6)
PDA (n,%)	15 (62.5)	28 (42.4)	35 (13.1)	78 (21.9)
ROP (n,%)	13 (54.1)	31 (46.9)	45 (16.9)	89 (25)
İKK (n,%)	12 (56)	18 (27.2)	12 (4.5)	42 (11.8)

Tablo 5 : İnfantların takipleri sırasında oluşan komplikasyonlar (doğum ağırlığına göre)

	<750 gr n= 14	750-1000 gr n= 44	1001-1500 gr n= 150	>1500gr n= 148	Total n= 356
RDS (n,%)	13 (92.8)	39 (88.6)	62 (41.3)	42 (28.3)	156 (43.8)
BPD (n,%)	11 (78.5)	17 (38.6)	29 (19.3)	17 (11.4)	74 (20.7)
NEK (n,%)	2 (14.2)	6 (13.6)	7 (4.6)	5 (3.3)	20 (5.6)
PDA (n,%)	13 (92.8)	19 (43.1)	32 (21.3)	14 (9.5)	78 (21.9)
ROP (n,%)	12 (85.7)	27 (61.3)	37 (24.7)	13 (8.7)	89 (25)
İKK (n,%)	11 (78.5)	18 (40.9)	10 (6.6)	3 (2)	42 (11.8)

TARTIŞMA

Preterm doğum neonatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biridir. Dünya sağlık örgütüne göre yılda yaklaşık 15 milyon preterm doğum olmaktadır (3). Yardımcı üreme teknikleri ile gelişen çoklu gebelikler preterm doğum oranını artırmaktadır. Bir çalışmada yardımcı üreme tekniği ile doğan infantların çoğul gebelik durumlarına göre prematür doğum riskinin tekizlerde %16.2, ikizlerde %55, üçüzlerde %76 arttığı gösterilmiştir (4). Çalışmamızda da YÜT ile doğup yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarımızın oranı %5.6 idi ve bunların % 12'si çoğul gebelik olup literatür ile uyumlu idi.

Erken doğum etiyojisi hala bilinmemektedir. Bilinen nedenler arasında obstetrik, plasental bozukluklar, preeklampsi, oligohidramnios, multiparite, fetal anomali, enfeksiyon gibi klinik nedenlerle birlikte (5, 6, 7, 8) düşük sosyo-ekonomik ve eğitim düzeyi (9), psikososyal stres (10), anne yaşı, çoğul gebelikler, sigara ve alkol kullanımı (11) gibi klinik dışı bazı faktörler önemli rol oynamaktadır (12). Bir çalışmada prematür doğum yapma riskinin preeklampatik

gebede 6.6 kat, EMR'li gebelerde 11.7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (13). Ülkümen ve ark (14)'nin yaptığı çalışmada preeklampitik gebelerin prematür doğum oranının %72 olduğu gösterildi. Hastanede yatan yenidoğan yoğun bakım hastalarını kapsayan başka bir çalışmada ise preeklampsi oranının %20 olduğu görüldü (15). Bizim çalışmamız da yoğun bakımda tedavi gören hastaları kapsamaktaydı ve bu oran son çalışmaya benzer şekilde %23 olup preterm doğumun en sık nedeni idi.

Anne yaşı ile doğum ağırlığı ve erken doğum riski arasındaki ilişkiyi gösteren farklı çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada 30 yaşından itibaren riskin arttığı ve en yüksek riskin 40 yaş ve üzerinde olan annelerde görüldüğü bildirilmiştir (16, 17). Aktar ve ark(15) çalışmalarında prematürite nedeni ile takip ettikleri infantların anne yaşı 21-35 arasında idi. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde ortalama anne yaşının 28 olduğu görüldü.

Son yıllarda yoğun bakım programlarındaki gelişmelerin bir sonucu olarak prematür infantların sağkalım oranları da artmaktadır. Ancak bunların bir kısmı doğum sırasında veya sonrasında ölebilir; hayatta kalan infantlarda ise RDS, BPD, İKK, PDA, ROP, NEK, enfeksiyonlar, immün ve genitoüriner sistem bozuklukları gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (18).

Preterm doğum riski olan gebelere doğum öncesi uygulanan steroid tedavisinin RDS riskini, İKK, NEK, ilk 48 saatte ortaya çıkabilecek sistemik enfeksiyonu ve neonatal ölümü azalttığı bilinmektedir (19). Antenatal kortikosteroid kullanım oranları ülkeler arasında değişmektedir. Bir çalışmada 24 ila 34 hafta arasında doğum yapan infantların %70'inin en az bir doz antenatal kortikosteroid aldığı bildirilmiştir (20). Razaz ve ark'larının (21) yaptıkları çalışmada preterm doğum riski olan gebelere antenatal kortikosteroid profilaksisi uygulama oranı %34 idi.

Dünya Sağlık Örgütü'nün Anne ve Yenidoğan Sağlığına İlişkin Çok Sayılı Ülke Araştırmasından elde edilen oran ise %52 idi (22). Armangil ve ark (23) antenatal steroid uygulama oranını %54.3 buldu. Bizim çalışmamızda tam doz steroid uygulama oranı %46 idi.

RDS preterm infantların önemli sorunlarından biridir ve neonatal mortalitenin önemli bir sebebidir. Jaber ve ark (24) İran'da yaptıkları çalışmada prematür infantlarda RDS gelişme oranının %23.8 olduğunu bildirdi. Horbar ve ark (25) tüm preterm infantlarda RDS gelişme oranını %30 buldu. Caner ve ark (26) 613 prematür infantta yaptıkları çalışmada RDS oranını %40.6 tespit etti. Bizim çalışmamızda preterm bebeklerde RDS gelişme oranımız %43.8 idi ve Türkiye'den yapılan çalışmalarla benzer sonuç elde edildi.

Normalde RDS'li akciğer semptomlarının ilerlemesi ventilatör desteği ile yönetilebilir veya durdurulabilir. Bununla birlikte gebeliğin 30. haftasından önce doğan prematüre infantların hala yaklaşık %50'sinde sürfaktan tedavisine ihtiyaç duyulur (27). Dani ve ark (28) RDS'li 562 infantın 252 (45%)'sini sürfaktan ile tedavi etti. Çetin ve ark (29) 22-36 haftalık pretermelerde yaptıkları çalışmada RDS gelişen hastaların %85'nin sürfaktan ihtiyacı olduğunu belirtti. Bizim çalışmamızda ise RDS tanısı alan hastaların %71.7'si profilaktik sürfaktan tedavisi aldı.

İKK preterm infantlarda ciddi komplikasyonlardan biridir ve mortalite ve uzun dönem nörolojik sekel ile ilişkilidir. Son birkaç dekaddır yenidoğan yoğun bakımdaki iyileştirmelerden sonra İKK insidansı azalmıştır. Bununla birlikte aşırı küçük preterm infantlarda hala İKK önemli sorun olmaya devam etmektedir. Handley ve ark (30) 28 haftadan küçük pretermelerde İKK oranı %25, 32 haftadan küçük pretermelerde ise bu oran %15 bulmuştur.

Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Ağı tarafından bildirilen ciddi İKK sıklığı 2012 yılında %13 idi (31). Vermont Oxford Network (VON)'teki veriler, İKK sıklığının 2005'te %9.4'ten 2014'te %7.9'a düştüğünü bildirdi (32). Özdemir ve ark(33) ülkemizde yaptıkları çalışmada İKK oranını %32, Kervancıoğlu ve ark (34) %20.5 buldu. Bizim çalışmamızda ise dünya literatürüne benzer şekilde bu oran %11.8 idi.

PDA tanısı 2006'dan 2015'e kadar %51'den %38'lere kadar azalmıştır. Medikal tedavi uygulaması %32'den %18'e, cerrahi ligasyon ise %8.4'den %2.9'a düşmüştür (35).

Caner ve ark.'larının yaptıkları çalışmada PDA oranı %22.3 idi (26). Bizim çalışmamızda bu oran %21.9 olup Türk literatürü ile benzerdi.

NEK prematür infantların en önemli acil gastro-intestinal problemidir. Tayman ve ark. tarafından yapılan çalışmada 32 haftadan küçük preterm infantlar arasında NEK insidansı %11.4 idi (36). Horbar ve ark. NEK insidansının %3 ile %9 arasında olduğunu gösterdi (25). Caner ve ark. 37 gebelik haftasından küçük infantlarda NEK oranını %6.6 olarak tespit etti (26). Kavuncuoğlu ve ark. 5'i term, 327'si preterm olmak üzere 332 infant üzerine yaptıkları çalışmada NEK sıklığını %3.8 buldu (37). Bizim çalışmamızda da bu oran %5.6 idi. Türk ve dünya literatürü ile benzerdi.

BPD düşük doğum ağırlığı ve prematür infantlar için önemli bir diğer sorundur. Choi ve ark. gebelik haftasından küçük 4312 preterm infantta yaptıkları çalışmada BPD oranının %16 olduğunu gösterdi (32). Türkiye'den yapılan farklı çalışmalarda BPD oranları %20.2 (26), %21.1 (39), %26.4 (40) idi. Bizim çalışmamızda da Türk literatürünü destekleyecek şekilde bu oran 356 preterm infant arasında %21.06 idi.

ROP infantlarda görme kaybının primer nedenleri arasındadır. Bununla birlikte, uygun ve zamanında yapılan tedavi rejimleriyle önlenilebilir. Çok merkezli randomize çalışmada 1251 gr altında doğan pretermelerde ROP insidansı %65.8 olarak rapor edilmiştir (41). Türkiye'de 6115 infantta yapılan çok merkezli TR-ROP kohort çalışmasında herhangi evrede tespit edilen ROP insidansı %27 idi (42). Türkiye'den başka bir çalışmada bu oran %32.9 idi (26). Özbek ve ark. yaptıkları çalışmada %36.3 çeşitli evrelerde ROP saptadı (43). Müstakim ve ark. 304 prematür infant üzerinde yaptığı çalışmada ROP insidansı %24.7 idi (44). Biz çalışmamızda çeşitli evrelerde ROP gelişme insidansını %25 olarak saptadık.

Vermont Oxford Network 2005 verilerine göre, 500 ila 1500 gram arasındaki infantlarda ölüm oranı %10 ile %18 arasında olduğu bildirildi (32). Bu oranlar, en gelişmiş üniteler (nitrik oksit, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu) ve kalifiye personel ile donatılmış araştırma alanlarından gelmektedir (25). Tüm prematür doğan infantların doğum kilolarına bakılmaksızın değerlendirildiği bir çalışmada mortalite oranı

%29.7 bulundu (15). Caner ve ark. çalışmasında 613 prematüre infantta (87 infant) ölüm oranı %14.1 idi (26). Bizim çalışmamızda 383 prematür infantta (49 infant) ölüm oranı %12.7 idi. Türkiye'den bildirilen çalışmalarla karşılaştırıldığında mortalite oranlarında belirgin bir farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak mortalite ve morbidite oranlarımızın ülkemizden yayınlanan verilerle benzerlik göstermesine karşın, gelişmiş ülkelerin oranlarının üzerinde olduğu görüldü. Antenatal bakımın iyileştirilmesi, gebelik takiplerinin düzenli yapılması, sepsis ve respiratuvar distres gibi sık görülen mortalite nedenleri için risklerin belirlenmesi ve bunlara karşı önlem alınması durumunda morbidite ve mortalite oranlarımızın azalacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2162-72.
2. Luke B, Brown MB, Wantman E, Seifer DB, Sparks AT, Lin PC et al. Risk of prematurity and infant morbidity and mortality by maternal fertility status and plurality. *J Assist Reprod Genet*. 2018 (17): 1-18.
3. WHO [World Health Organization]. 2018. Preterm birth. Cited 2018 Feb 19. Available from: <https://www.who.int/News/Fact sheets>.
4. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT. Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American Registry, 2014. *JBRA Assisted Reproduction* 2017; 21(3): 164-175.
5. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstetrics & Gynecology* 1989;73:576-582.
6. Klein L, Gibbs R. Infection and preterm birth. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2005; 32:397-410.
7. Chan BC, Lao TT. Maternal height and length of gestation: does this impact on preterm labour in Asian women? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009; 49:388-392.
8. Bayat MM, Tabrizian F, Dolatabady E, Khalesian B. Analysis of some maternal risk factors in preterm delivery. *Journal of Medical Science of Islamic Azad University of Mashhad, Iran* 2009; 5:141-146.

- 9.** Ahern J, Pickett KE, Selvin S, Abrams B. Preterm birth among African American and white women: a multilevel analysis of socioeconomic characteristics and cigarette smoking. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2003; 57:606–611.
- 10.** Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Hatch MC, Sabroe S. Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery? *Epidemiology* 1996; 7:339–345.
- 11.** Ahern J, Pickett KE, Selvin S, Abrams B. Preterm birth among African American and white women: a multilevel analysis of socioeconomic characteristics and cigarette smoking. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2003; 57:606–611.
- 12.** Bayingana C, Muvunyi CM, Africa CWJ. 2010. Risk factors of preterm delivery of low birth weight (plbw) in an African population. *Journal of Clinical Medicine and Research* 2010; 2:114–118.
- 13.** Abaraya M, Seid SS, Ibro SA. Determinants of preterm birth at Jimma University Medical Center, southwest Ethiopia. *Pediatric Health Med Ther.* 2018 Sep 18;9:101-107.
- 14.** BA Ülkümen, HG Pala, F Aktenk, Baytur YB. Preeklampsi ve HELLP olgularında fetomaternal sonuçlarının değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi*, 2014; 22(2) 65-68.
- 15.** Aktar F, Yolbaş İ, Tan İ, Ertuğrul S, İpek MŞ, Yılmaz K et al. Retrospective evaluation of low birth weight infants that monitored in neonatal intensive care unit of an university *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015; 6 (3): 291-295.
- 16.** Aldous MB, Edmonson MB. Maternal age at first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington State. *JAMA* 1993;270:2574-2577.
- 17.** Harlow BL, Frigoletto FD, Cramer DW et al. Determinants of preterm delivery in low-risk pregnancies. The RADIUS Study Group. *J Clin Epidemiol* 1996;49:441-448.
- 18.** Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:1700–1701.
- 19.** Roberts D, Brown J, Medley N et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD004454.
- 20.** Sackey AH, Tagoe LG. Audit of antenatal steroid use in mothers of preterms admitted to a neonatal intensive care unit in Ghana. *Ghana Med J.* 2018 Mar; 52(1): 3-7.
- 21.** Razaz N, Skoll A, Fahey J, Allen VM, Joseph KS. Trends in optimal, suboptimal, and questionably appropriate receipt of antenatal corticosteroid prophylaxis. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 288-296.
- 22.** Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM, Mori R, Lumbiganon P, Qureshi Z et al. Use of antenatal corticosteroids and tocolytic drugs in preterm births in 29 countries: an analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *The Lancet.* 2014; 384(9957): 1869–1877.
- 23.** Armangil D, Yiğit Ş, Tekinalp G, Durukan T, Yurdakök M, Korkmaz A. Antenatal kortikosteroidlerin neonatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 79-90.
- 24.** Jaber E, Roksana M. A study on preterm births during 2013-2015, Shiraz, Iran. *J Obstet Gynaecol.* 2018; 38(1):22-26.
- 25.** Horbar JD, Soll RF, Edwards WH. 2010. The Vermont Oxford network: a community of practice. *Clinics in Perinatology*, 2010; 37 (1): 29–47.
- 26.** Caner I, Tekgunduz KS, Temuroglu A, Demirelli Y, Kara M. Evaluation of Premature Infants Hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit between 2010-2012. *Eurasian J Med.* 2015; 47(1):13-20.
- 27.** Heljić S, Maksić H, Kalkan I, Krdalić B. The effects of antenatal corticosteroids and surfactant replacement on neonatal respiratory distress syndrome. *Bosn J Basic Med Sci.* 2009; 9(3):225-8.
- 28.** Dani C, Mosca F, Vento G, Tagliabue P, Picone S, Lista G et al. Effects of surfactant treatment in late preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(10): 1259-1266.
- 29.** Çetin H, Eren E, Olgar Ş, Öktem F, Ayata A. SDÜ Neonatoloji Bilim Dalında İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Bebeklerde Mortalite ve Morbidite. *Ege Pediatri Bülteni* 2005; 12 (2): 83-88.
- 30.** Handley SC, Passarella M, Lee HC, Lorch SA. Incidence Trends and Risk Factor Variation in Severe Intraventricular Hemorrhage across a Population Based Cohort. *J Pediatr.* 2018; 200: 24-29.
- 31.** BJ. Stoll, NI. Hansen, EF. Bell, MC. Walsh, WA. Carlo, S. Shankaran, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*, 2015; 314 (10): 1039-1051.
- 32.** Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, Soll RF, Buus-Frank ME, et al. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States. *JAMA Pediatr*, 2017; 171 (3): e164396.
- 33.** Özdemir ÖMA, Kökten YN, Alkılıç L, Yener ÖŞ, Adalı F. Postnatal erken dönemde kraniyal ultrasonografi incelemesi yapılan yenidoğanlarda periventriküler/intraventricüler kanama sıklığı ve risk faktörleri. *Ege Tıp Dergisi* 2011; 50: 247-252.

- 34.** Kervanciođlu S, Sivaslı E, Kervanciođlu R, Andiç Ç, Özkur A. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde serebral ultrasonografi incelemesi yapılan yenidoğanlarda germinal matriks/intraventriküler hemoraji sıklığı ve predispozan faktörleri. *Gaziantep Tıp Dergisi*, 2008; 14: 6-9.
- 35.** Bixler GM, Powers GC, Clark RH, Walker MW, Tolia VN. Changes in the Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus from 2006 to 2015 in United States Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr*. 2017; 189: 105-112.
- 36.** Tayman C, Tonbul A, Uras N, Kahveci H, Köseođlu B. Preterm bebeklerde nekrotizan enterokolit için risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Güncel Ped. Der* 2011; 9: 7-13.
- 37.** Kavuncuoğlu S, Aldemir EY, Çelik N, Çetindađ F, Sander S, Payaslı M et al. Prematüre Bebeklerde Önemli Bir Morbidite Nedeni; Nekrotizan Enterokolit: Dokuz Yıllık Çalışmanın Sonuçları . *JOPP Derg* 5(1): 13-20, 2013.
- 38.** Choi CW, Kim B, Kim Ee-K, Song ES, Lee J. Incidence of bronchopulmonary dysplasia in Korea. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 914-21.
- 39.** Yurttutan S, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Bronkopulmoner displazili bebeklerin kısa ve uzun süreli izlemi: on yıllık deneyim. *Çocuk Sağ. ve Hast. Dergisi* 2011; 54: 1-15.
- 40.** Türkmen M, Altıncık A, Acar Ç, Tosun A, Aydođdu A. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlendirilmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 7: 3-6.
- 41.** Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB et al. The Cryotherapy for Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628-40.
- 42.** Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T; TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(12): 1711-1716.
- 43.** Özbek E, Genel F, Atlıhan F, Güngör İ, Malatyalı R, Menteş J et al . Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde Prematüre Retinopatisi İnsidansı, Risk Faktörleri Ve İzlem Sonuçları. *Behcet Uz Çocuk Hast Derg*. 2011; 1(1): 7-12.
- 44.** Müstakim H, Şatırav G, Oltulu R, Kerimođlu H, Özkağnıcı A, Altunhan H. Prematüre Retinopatisinde Tarama ve Tedavi Sonuçlarımız. *Selcuk Med J* 2017; 33(2): 26-28.

SAÇ DÖKÜLMESİ: LABORATUAR İNCELEMELERİ KİME GEREKLİ?

HAIR LOSS: WHO NEEDS LABORATORY INVESTIGATIONS?

Habibullah AKTAŞ, Göksen ERTUĞRUL

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı saç dökülmesi şikâyetiyle başvuran hastalarda öykü ve fizik muayenenin önemini vurgulamak, hangi hastalarda laboratuvar tetkiklerinin gerekli olduğunu ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine Nisan 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında saç dökülmesi şikâyeti ile başvuran 622 hasta dâhil edildi. Hastane veri tabanındaki elektronik dosyalar yardımıyla herhangi bir saç dökülme türüne ait tanı alan hastaların tanı ve tedavi süreci içinde istenen tam kan sayımı, serum glukoz, vitamin B12, vitamin D, TSH, serum demir, demir bağlama kapasitesi sonuçları, eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Bu veriler hastaların demografik özellikleriyle ve literatürle karşılaştırıldı.

BULGULAR: 622 hastanın 339'u (%55) kadın, 283'ünü (%45) erkek idi. Saç dökülmesi yakınmasıyla başvuran hastaların 321'ini (%51) yaygın saç dökülmesi, 210'unu (%33) alopesi areata, 72'sini (%12) androjenetik alopesi tanısı alan hastalar oluşturdu. Skarla sonuçlanmış saç kaybı yakınması olan hasta sayısı 14, saç dökülmesi yakınması nedeniyle başvurup tinea capitis tanısı alan hasta sayısı da 5 olarak belirlendi. Yaygın saç dökülmesi yakınmasıyla başvuran kadın hastaların %10'unda demir eksikliği anemisi, %30'unda Vitamin D eksikliği saptandı. Yaygın dökülme yakınması olan kadın hastaların %10'unda görülen demir eksikliği dışında, alopesi areata, androjenetik alopesi ve skatrisyel alopesili kadın hastalarda anormal laboratuvar bulgusu saptanmadı. Saç dökülmesi ile başvuran tüm erkek hastalarda da saç dökülmesiyle ilişkilendirilebilecek anormal laboratuvar bulgusu saptanmadı.

SONUÇ: Sonuç olarak saç dökülmesi şikâyeti ile başvuran bazı hastalarda laboratuvar tetkikleri, saç dökülmesinin nedeni hakkında fikir vermektedir. İyi bir anamnez ve fizik muayene hangi hastada hangi testlerin istenmesi gerektiği konusunda yol gösterici olabilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Saç dökülmesi, alopesi areata, androjenetik alopesi, anemi, vitamin eksikliği

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to emphasize the importance of history and physical examination in patients presenting with hair loss, and to determine in which patients laboratory tests are necessary.

MATERIAL AND METHODS: 622 patients with hair loss complaint, who applied to Karabük Training and Research Hospital Dermatology Clinic between April 2017 and April 2018 were included. The required complete blood count, serum glucose, vitamin B12, vitamin D, TSH, serum iron, iron binding capacity, and ferritin results and accompanying diseases were recorded in the patients diagnosed with any hair loss in the hospital database.

RESULTS: Of the 622 patients, 339 (55%) were female and 283 (45%) were male. 321 (51%) of the patients had diffuse hair loss, 210 of them (33%) alopecia areata, 72 of them (12%) were diagnosed with androgenetic alopecia. The number of patients with scarring hair loss complaints was 14, and the number of patients with tinea capitis diagnosed with hair loss complaints was 5. Iron deficiency anemia was detected in 10% of female patients who complained of diffuse hair loss and Vitamin D deficiency was detected in 30% of patients. It was 34 in scarring alopecia patients. There were no abnormal laboratory findings in women with alopecia areata, androgenetic alopecia and scarring alopecia except iron deficiency seen in 10% of women with diffuse hair loss. No abnormal laboratory findings could be associated with hair loss in all male patients presenting with hair loss.

CONCLUSIONS: Our findings showed that laboratory examination of patients who presented with hair loss complaints did not give information about the cause except for selected patients. It will be a time and economic impact of not wanting unnecessary tests with a good anamnesis.

KEYWORDS: Hair loss, alopecia areata, androgenetic alopecia, anemia, vitamin deficiency.

Geliş Tarihi / Received: 06.03.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 27.05.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Habibullah AKTAŞ
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

E-mail: aktashabib@hotmail.com

Orcid No: 0000-0001-9239-1659

INTRODUCTION

Hair is an important cosmetic figure that completes the human phenotype and has a major role in terms of quality of life. Hair loss is a common complaint referring to dermatologists, family physicians and internal medicine specialists in all age groups, from newborn to older ages. Hair loss is defined as very different characteristics ranging from the telogen effluvium, which can be accepted as a part of physiology in a way that comes after the birth, to scarring hair loss caused by malignant or inflammatory skin diseases. As well as temporary hair loss due to drug-induced or mild malnutrition, there is also hair loss due to severe problems such as hypothyroidism, anemia and polycystic ovary syndrome. Even a malignant condition may have caused hair loss as a first symptom. Physical examination and a rigorous story take the first place to evaluate hair loss dermatologically. Diseases such as androgenetic alopecia (AGA), alopecia areata (AA), and telogen effluvium are clinically easily identifiable (1-3).

It is important to learn the history of drug use in diffuse hair loss, the patient's past medical history, or any other accompanying illness. Skin biopsies are required for accurate diagnosis of scarring alopecia such as lichen planopilaris, discoid lupus erythematosus (4). Several methods have been developed to bring out the cause of diagnosis in patients who present with complaints of hair loss. In addition to hematological and biochemical tests, trichogram, potassium hydroxide (KOH), electron microscopy and dermatoscopy are also used as diagnostic methods (5).

In this study, we reviewed the diagnoses, the laboratory tests performed and the results obtained in patients who applied with hair loss. We examined the relationship between hair loss types and test results and questioned the necessity of tests.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a retrospective research of patients with hair loss complaint admitting to Dermatology Outpatient Clinic at Karabük Training and Research Hospital between April 2017 and April 2018. The hospital database was used

to obtain the patient data. The patients' age, gender, original diagnoses for the hair loss, the laboratory tests performed and accompanying diseases were recorded. Patients whose diagnosis was not confirmed in the records, and whose primary complaint was not hair loss were not included in the study. Complete blood count, glucose level, serum vitamin B12, vitamin D, TSH, iron, iron binding capacity, ferritin levels were evaluated. Patients with hair loss were evaluated in 5 groups as AA, AGA, scarring alopecia, non-scarring diffuse alopecia and tinea capitis according to clinical diagnosis, biopsy, and KOH examination results. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 package program (SPSS software, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). For descriptive statistics, percent, mean, standard deviation (SD), median, minimum and maximum values were presented.

ETHICAL APPROVAL

The study was approved by Ethics committee of Karabük University (2018: 6/7).

RESULTS

The results of 622 patients aged 1-75 were analysed. 339 (54.5%) of the patients were female and 283 (45.5 %) were male. Five different diagnoses were made for complaints of hair loss: Diffuse alopecia, AA, AGA, scarring alopecia and tinea capitis. The age and gender distribution according to the diagnosis of hair loss is given in (Table 1).

Table 1 : The age and gender distribution according to the diagnosis of hair loss

Hair loss type	Mean \pm SD	Male		Female		Total n
		n	%	n	%	
Diffuse alopecia	27,9 \pm 12,5	63	19,6	258	79,8	321
Alopecia areata	29,5 \pm 13,4	157	74,8	53	25,2	210
Androgenetic alopecia	29,0 \pm 12,2	55	76,4	17	23,6	72
Scarring alopecia	34,2 \pm 10,6	4	28,5	10	71,5	14
Tinea capitis	7,0 \pm 2,3	4	80,0	1	20,0	5
Total		283	45,5	339	54,5	622

Blood tests were performed on 193 of 258 female patients with diffuse alopecia, and 103 patients had completely normal results. Detected abnormalities were as follows: Iron deficiency anemia in 21 patients, Vitamin D deficiency in

57 patients, vitamin B12 deficiency in 13 patients, hypothyroidism in 6 patients and hyperthyroidism in 4 patients. Of the 63 male patients with the same diagnosis, 41 were found to have blood tests and results were those: vitamin D and vitamin B12 deficiency in 6 patients for each and hypothyroidism in 1 patient. None of the male patients had anemia or iron deficiency. 28 male patients had completely normal blood test results. An abnormality in 14 patients was found in 27 patients with female AA patients who underwent blood tests. These were iron deficiency anemia in 4 patients, (all four patients were between 45 and 54 years old) vitamin D deficiency in 9 patients, B12 deficiency in 2 patients, diabetes in 1 patient. A few abnormalities were observed in some patients. Of the 157 male patients with AA, 37 were requested to be tested, only 7 patients had abnormal findings: 4 vit D deficiency, 2 hypothyroidism and 1 diabetes. No anemia or vitamin B12 deficiency in a single male patient was observed.

Seventeen female patients who were diagnosed with AGA were asked to undergo a test of 11 in, and 4 of them had abnormal results. In 55 male patients with AGA, 17 patients were asked to be tested and from these, 5 patients with vitamin D deficiency, 3 patients with vitamin B12 deficiency, 1 patient with polycythemia were found. There were no iron deficiency or thyroid disorders in all 28 AGA patients who were done blood tests. No blood tests were performed on the causes of hair loss in any of the 10 female, 4 male patients who received a scarring alopecia diagnosis. Five of these patients were clinically diagnosed with pseudopelade, 2 posttraumatic scarring alopecia, 6 lichen planopilaris with skin biopsy and 1 already diagnosed as discoid lupus erythematosus before admitted. Pathological laboratory test results rates according to hair loss type are given in (Table 2).

Table 2 : Pathological laboratory test results rates according to hair loss type

Hair loss type	Male		Female		Total	
	n	%	n	%	n	%
Diffuse alopecia	13 / 28	46.4	90 / 193	46.6	103 / 211	48.8
Alopecia areata	7 / 37	18.9	14 / 27	51.8	21 / 64	32.8
Androgenetic alopecia	4 / 11	36.3	5 / 17	29.4	9 / 28	32.1
Total	24 / 76	31.5	109 / 237	46.0	133 / 303	43.9

DISCUSSION

Patients who complain of hair loss do not only refer to dermatology outpatient clinics but also to departments such as family medicine and internal medicine. Some patients worrying their hair loss to a possible internal disease require extensive laboratory tests. Physical examination and a rigorous history are key to proper care as well as unnecessary testing, avoiding time loss and economic burden. The present study showed that important abnormalities were detected in a number of patients who applied with hair loss. There are few studies regarding the causes of hair loss in large patient groups. Our study demonstrated that most of the patients with hair loss complaints got a diagnosis of diffuse hair loss (51.6%), followed by AA (33.8%) and AGA (11.6%) (Table 3).

Table 3 : Number of hair loss patients with abnormal laboratory tests

Concomitant illness	Male (n=283) Hair Loss Types			Female (n= 339) Hair Loss Types			Total
	Diffuse alopecia	Alopecia areata	Androgenetic alopecia	Diffuse alopecia	Alopecia areata	Androgenetic alopecia	
Iron deficiency anemia	-	-	-	21	4	-	25
Vitamin D deficiency	6	4	5	57	9	-	79
Vitamin B12 deficiency	6	-	3	13	2	-	24
Hypothyroidism	1	2	-	6	-	-	9
Hyperthyroidism	-	-	-	4	-	-	4
Diabetes	-	1	-	-	1	-	2
Other	-	-	1	-	-	4	5
No illness	28	30	8	103	13	7	189

In a study conducted in South Korea, 312 patients with hair loss were examined (6). The patients were divided into 4 groups as AA, male and female type of AGA and telogen effluvium. The mean ages were between 33 to 37 in that study, and 31% of all patients were AA, 50% were AGA and 16% were diffuse hair loss. The average age of the patient group in our study is slightly younger (mean ages of our patients for diffuse hair loss, AA and AGA were between 27.9 and 29.5). This difference may be due to genetic, environmental factors and nutrition. Our AA ratio is around 33% similar to Korean study. However, there is a big difference between diffuse hair loss and AGA. We assume that a significant portion of our diffuse hair loss patients may have been mixed with AGA. It is known that patients with AGA begin with diffuse shedding before being converted to the classical pattern Gowda et al. (7) showed that diffuse hair loss was more common among women

in their study, that iron deficiency was common in female patients with diffuse hair loss, that vitamin B12 deficiency was not common or that it was not significant in patients with AGA. Our findings also concur with this study.

In a study conducted in women suffering from hair loss in India, it was reported that diffuse hair loss is the most common type, that 75% of the women who experience such hair loss have iron deficiency anemia (8). AGA was the second common hair loss type in that study and incidence of thyroid disorders was not different from the normal population (8). In our study, the most common abnormality was the anemia of iron deficiency, but about 25% of the patients were found. There may be a number of reasons for this difference, including methodological differences in the diagnosis of iron deficiency, ethnic differences, accompanying nutritional disorders etc. A study again performed in female patients with diffuse hair loss reported low hemoglobin level in 57% patients, vitamin B12 deficiency in 76% cases and vitamin D3 < 30 ng/mL in 81% cases. Subclinical hypothyroidism was present in 11% of cases (9). These outcomes are very different from ours and other studies concerning vitamin B12 levels. In that study group, the vitamin B12 deficiency must be searched for a possible internal cause vitamin D and thyroid disorder rates are somehow similar when considered a low number of patients in both studies.

The role of certain vitamins and elements in AA etiology was examined in some studies. In a retrospective study conducted by Kılınc et al. on 110 patients with AA, iron deficiency was detected in 24 patients (10). The results of this study, in which the male to female ratio is not given, does not match our data. We have found only 4 anemia in 27 female AA patients. Among 37 male patients whose test results were obtained, no anemia was seen in a single patient. In Thomas's study, 8% of iron deficiency anemia and 3% of vitamin B12 deficiency were found in AA patients (11). Two of our 64 AA patients (3%) were found to have the vitamin B12 deficiency. The overall iron deficiency anemia rate was detected in 4% of patients, as roughly consistent with Thomas's data. AA and zinc relations

are also controversial. In a double-blind study, it was reported that oral zinc treatment in AA patients did not improve despite increased serum zinc level (12), whereas Park et al. (13) showed that zinc replacement is beneficial in AA patients with low zinc levels. There was no correlation between AA and vitamin B12, iron and ferritin deficiency (14, 15). Thyroid disorders were reported to be frequent in new-onset AA patients (16), but hypothyroidism was detected in only 2 of our 64 patients.

Vitamin D deficiency is another controversial issue for many diseases, not just for hair loss. Even when we set to cut off to 15 ng/ml, we have seen vitamin D deficiency in many of our hair loss patients. There are studies linking AA to vitamin D deficiency but there is no difference between the control groups (17, 18). Assuming that vitamin D deficiency may develop secondary to hair loss depending on the main etiology, replacement of vitamin D and observation is the best approach in such patients (19).

In a study done by Park et al. (20) from South Korea, hemoglobin level was found to be in the normal range in male and female patients with AGA. These results are exactly the same as our data. A significant association between AGA and the metabolic syndrome has been noted (21). In our patients, only 1 patient had DM, 2 patients had hypertension and 2 patients had hirsutism, implying a metabolic syndrome association.

The fact that the vast majority of our study group is below the age of 40 and the average age is 29 can explain this low rate. Serum zinc levels in diffuse hair loss and AGA patients were found to be lower than healthy controls and healing of hair loss was observed with the use of zinc (6). In the same study, serum copper levels were not different in patients with and without hair loss. In a study conducted in our country, AGA was found to have low levels of zinc and copper in the hair of patients and normal in serum and urine samples. They suggest that zinc and copper in the hair are more accurate for treatment planning. In that study, it has been suggested that the patient group is more obese than the healthy group, which may interfere with copper and zinc utilization (22).

Conversely, Yavuz et al. reported that chronic diffuse hair loss is not associated with zinc, but may be associated with some heavy metal exposure (23). Ayhan and colleagues showed that a 7-year-old boy who applied with a complaint of hair loss improved with biotin replacement. There was a lack of biotinidase enzyme playing role in biotin synthesis and eczema-like rash on the skin of the patient (24).

There are also studies suggesting that empirical biotin replacement is not beneficial in diffuse hair loss (25). Biotin treatment can work if any enzyme deficiency is detected. In our patients who applied with hair loss, since the elements such as heavy metals, zinc copper were not routinely required, we could not obtain their values in the patients in our study group. So we can not compare it with other studies.

Tinea capitis was categorized as a type of hair loss because the primary complaint of the patients was hair loss. Patients who were diagnosed as scarring hair loss and tinea capitis were not required blood tests.

Our study has some limitations. If a long follow-up would be, we could have seen that some diffuse hair loss patients could evolve AGA pattern in the future. In addition, some trace elements and vitamins such as zinc and biotin, which are thought to be important in hair loss, may have been tested for better evaluation.

Hematologic and biochemical abnormalities, which are considered to be the most frequently associated with hair loss in practice and in the literature, are thyroid disorders in both men and women, and iron deficiency anemia especially for female patients (26, 27). Generally, our data were compatible with the findings of previous studies.

In conclusion, we showed that laboratory investigation, particularly in women patients with diffuse hair loss, could detect the cause of alopecia. A good history and physical examination of patients with necessary laboratory tests are mandatory for patients with hair loss complaint.

REFERENCES

1. Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(3):415.e1-415.e15.
2. Jose N, Isac CM, Kunjumani S, Vilasinlamma L. Sarcomatoid lung carcinoma presenting as alopecia neoplastica. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018;84(2):188-90.
3. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr* 2017;6(4):300-12.
4. Knopp E. The scalp biopsy for hair loss and its interpretation. *Semin Cutan Med Surg* 2015;34(2):57-66.
5. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Scalp dermoscopy or trichoscopy. *Curr Probl Dermatol* 2015;47:21-32.
6. Kil MS, Kim CW, Kim SS. Analysis of serum zinc and copper concentrations in hair loss. *Ann Dermatol* 2013;25(4):405-9.
7. Gowda D, Premalatha W, Imtiyaz DB. Prevalence of nutritional deficiencies in hair loss among Indian participants: results of a cross-sectional study. *Int J Trichology* 2017;9(3):101-4.
8. Deo K, Sharma YK, Wadhokar M, Tyagi N. Clinicoepidemiological observational study of acquired alopecias in females correlating with anemia and thyroid function. *Dermatol Res Pract* 2016;2016:6279108.
9. Poonia K, Thami GP, Bhalla M, Jaiswal S, Sandhu J. Nonscarring diffuse hair loss in women: a clinico-etiological study from tertiary care center in North-West India. *J Cosmet Dermatol* 2018;May 17. doi: 10.1111/jocd.12559.
10. Kilinc I, Alper S, Ceylan C, Ünal İ. Patent profile of alopecia areata: a retrospective study. *Ege Tıp Dergisi* 2002;41(1):25-7.
11. Thomas E, Kadyan RS. Alopecia areata and autoimmunity: a clinical study. *Indian J Dermatol.* 2008;53(2):70-4.
12. Ead RD. Oral zinc sulphate in alopecia areata—a double blind trial. *Br J Dermatol* 1981;104(4):483-4.
13. Park H, Kim CW, Kim SS, Park CW. The therapeutic effect and the changed serum zinc level after zinc supplementation in alopecia areata patients who had a low serum zinc level. *Ann Dermatol* 2009;21(2):142-6.
14. Ertugrul DT, Karadag AS, Takci Z, et al. Serum holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in alopecia areata patients. *Cutan Ocul Toxicol* 2013;32(1):1-3.
15. Gonul M, Cakmak SK, Soyulu S, Kilic A, Gul U. Serum vitamin B12, folate, ferritin, and iron levels in Turkish patients with alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(5):552.

- 16.** Lyakhovitsky A, Shemer A, Amichai B. Increased prevalence of thyroid disorders in patients with new onset alopecia areata. *Australas J Dermatol* 2015;56(2):103-6.
- 17.** Aksu Cerman A, Sarıkaya Solak S, Kıvanç Altunay I. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol* 2014;170(6):1299-304.
- 18.** Erpolat S, Sarifakioglu E, Ayyildiz A. 25-hydroxyvitamin D status in patients with alopecia areata. *Postepy Dermatol Alergol* 2017;34(3):248-52.
- 19.** Gerkowicz A, Chyl-Surdacka K, Krasowska D, Chodorowska G. The role of vitamin D in non-scarring alopecia. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2653.
- 20.** Park SY, Na SY, Kim HJ, Cho S, Lee JH. Iron plays a certain role in patterned hair loss. *J Korean Med Sci* 2013;28(6):934-8.
- 21.** Lie C, Liew CF, Oon HH. Alopecia and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018;36(1):54-61.
- 22.** Ozturk P, Kurutas E, Ataseven A, et al. BMI and levels of zinc, copper in hair, serum and urine of Turkish male patients with androgenetic alopecia. *J Trace Elem Med Biol.* 2014 Jul;28(3):266-70.
- 23.** Yavuz IH, Yavuz GO, Bilgili SG, Demir H, Demir C. Assessment of Heavy Metal and Trace Element Levels in Patients with Telogen Effluvium. *Indian J Dermatol* 2018;63(3):246-50.
- 24.** Ayhan E, Kivrak A, Aytekin S. Biotinidase Deficiency Accompanying Hair Changes and Periorificial Lesions: A Case Report. *Turk J Dermatol* 2011;5:79-81.
- 25.** Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A review of the use of biotin for hair loss. *Skin Appendage Disord.* 2017;3(3):166-9.
- 26.** Güler Özden M, Öztaş MO, Gülekon A, Gürer MA. Kadın Olgularda Yaygın Saç Kaybı ve Eşlik Eden Bulgular. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 2008;25(2):50-6.
- 27.** Aksoy GG. Diffuse alopecia; nutritional factors and supplements. *Türkderm* 2014;48: Özel Sayı 1:45-7.

TÜKÜRÜK BEZİNDE PLEOMORFİK ADENOMLARIN İNCELENMESİ, İNCE İĞNE ASPIRASYON SİTOLOJİSİNİN DOKU BİYOPSİSİ İLE KORELASYONU

INVESTIGATION OF PLEOMORPHIC ADENOMAS IN SALIVARY GLAND, CORRELATION BETWEEN
TISSUE BIOPSY AND FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY

Figen ASLAN¹, Ülkü KÜÇÜK²

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Pleomorfik adenom, tükürük bezinin en sık görülen tümürüdür fakat tümörün özelliklerini yansıtan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Amacımız bu tümörün histopatolojik ve klinikopatolojik özelliklerini incelemek ayrıca ince iğne aspirasyon sitolojisinin özelliklerini ve doku biyopsisi ile uyumunu araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Pleomorfik adenom tanısı alan 85 olgu incelendi. Olguların demografik özellikleri, klinikopatolojik özellikleri ve operatif verileri retrospektif olarak kaydedildi. Operasyondan önceki İİAB sonuçları dökümanete edildi ve İİAB sonuçlarının doku biyopsisi ile uyumu değerlendirildi.

BULGULAR: Olgularımızda erkek-kadın oranı: 1/1.96 ve yaş ortalaması 44.45 idi (11-87). Olgularımızın çoğu 40-59 yaş aralığındaydı (%41.57). Tümör en fazla (%59) parotis bezinde, 2. sıklıkta (%18) minör tükürük bezlerinde görüldü. Ortalama tümör çapı 3.23 cm idi (1-9 cm) ve tümör çapı en sık (%57.30) 2-4 cm aralığındaydı. Klasik tip en fazla görülen (%94.4) histolojik tipti. Rekürrens benign olguların sadece 1'inde (%1.40) görüldü. Tümörde malign transformasyon olgularımızın 5'inde (% 5.61) vardı. Operasyondan önce yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile %80.32 gibi yüksek oranda pleomorfik adenom tanısı verilmişti.

SONUÇ: Pleomorfik adenom en fazla parotis bezinde görülür ve burada da çoğunlukla yüzeysel lobda yerleşir. 4.-5. dekadlarda ve kadın cinsiyette daha sıktır. Tümör çapı 2-4 cm aralığında daha fazla görülür. Tümörün düşük oranda nüks ve malign transformasyon olasılığı vardır. Preoperatif İİAB'nin tanısal doğruluğu oldukça yüksektir ve İİAB yapılması doğru tedavi yaklaşımı açısından çok önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: Pleomorfik adenom, tükürük bezi, tümör, İİAB

ABSTRACT

OBJECTIVE: Pleomorphic adenoma is the most common tumor of the salivary gland but there are very few studies that reflect the characteristics of the tumor. Our aim is to investigate the histopathological and clinicopathological features of this tumor and to investigate the characteristics of fine needle aspiration cytology and its compatibility with tissue biopsy.

MATERIAL AND METHODS: 85 cases with pleomorphic adenoma were evaluated. The demographic characteristics, clinicopathological features and operative data of the patients were recorded retrospectively. The results of fine needle aspiration biopsy (FNAB) before the operation were documented and the compliance of FNAB results with tissue biopsy was evaluated.

RESULTS: The male to female ratio in our patients was 1/1.96 and the mean age was 44.45 (11-87). Most of our cases were in the 40-59 age range (41.57%). The tumor was seen in the parotid gland in the majority (59%) and in the minor salivary glands in the 2nd order (18%). The mean tumor diameter was 3.23 cm (1-9 cm) and the tumor diameter was most frequent (57.30%) in the range of 2-4 cm. The classical type was the most common (94.4%) histological type. Recurrence was seen in only 1 (1.40%) of benign cases. Malignant transformation in the tumor was present in 5 (5.61%) cases. The diagnosis of pleomorphic adenoma was as high as 80.32% with preoperative FNAB.

CONCLUSIONS: Pleomorphic adenoma is most often seen in the parotid gland and is usually located in the superficial lobe. It is more frequent in the 4th to 5th decade and in the female gender. Tumor diameter is more in the range of 2-4 cm. The tumor has a low rate of recurrence and malignant transformation. Preoperative FNAB has a high diagnostic accuracy and FNAB is very important for the correct treatment approach.

KEYWORDS: Pleomorphic adenoma, salivary gland, tumor, FNAB

Geliş Tarihi / Received: 14.11.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 24.06.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Figen ASLAN
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

e-mail: fgenaslan@gmail.com

Orcid No: 0000-0002-4817-1904

GİRİŞ

Pleomorfik adenom (PA), tükürük bezinin en sık görülen benign tümördür. En fazla parotis bezinde görülmekle beraber submandibular bez, sublingual bez ve minör tükürük bezinde de karşılaşılmaktadır (1,2). Benign mikst tümör olarak da bilinen PA'da, histolojik olarak epitelial, miyoepitelial ve mezenkimal komponentler izlenir (3). Literatürde PA'larda yaklaşık %3-4 oranında malign transformasyon gelişebileceği ve bu olasılığın tümörün süresi ile artış gösterdiği bildirilmektedir (2).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tükürük bezi lezyonlarının preoperatif tanısı için giderek artan sıklıkta kullanılmasına rağmen önemli yorumlama zorlukları göstermektedir. Tanıyı zorlaştıran nedenlerin başında tükürük bezi tümörlerinin (TBT) morfolojisindeki olağanüstü çeşitlilik gelir. Ayrıca TBT'nin % 45-74'ünü oluşturan ve en yaygın tükürük bezi neoplazmi olan PA'nın sitolojisinde de varyasyonlar mevcuttur (4).

GEREÇ VE YÖNTEM

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2009-2017 yılları arasında tanı alan 20 PA olgusu ile Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2013-2017 yılları arasında tanı alan 69 olgu olmak üzere toplam 89 olgu çalışmaya alındı. Olguların yaş, cinsiyet, tümörün yerleştiği tükürük bezi, tükürük bezindeki lokalizasyonu, operasyon şekli, tümör çapı, tümör histolojik alt tipi, malign transformasyon varlığı patoloji raporlarından ve tümör rekürrens bilgileri Kulak Burun Boğaz Kliniği'nden elde edildi. Olgulara ait operasyon öncesi İİAB sonuçları dökümanente edildi ve İİAB sonuçlarının doku biyopsisi ile uyumu değerlendirildi.

ETİK KURUL

Çalışmamıza Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 19/12/2018 tarih ve 2018/210 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

89 olgunun 59'u kadın (%66.29), 30'u erkekti (%33.71) (erkek-kadın oranı: 1/1.96). Olguların yaş ortalaması 44.45 idi (11-87). Tümör en sık

40-59 yaş aralığındaydı (n:37-%41.57). Tümörlerin 59'u (%66.29) parotis bezi, 18'i (%20.22) minör tükürük bezi, 12'si (%13.48) submandibular bez yerleşimliydi. Parotis yerleşimli 59 tümörün 30'u (%50.84) sol parotis, 29'u (%49.1) sağ parotis bezindeydi. Submandibular yerleşimli 12 tümörün 7'si (%58.33) sağ submandibular bezdeydi. Ortalama tümör çapı 3.23 cm idi (1-9 cm). 89 olgunun 51'inde (%57.30) tümör çapı 2-4 cm aralığındaydı.

Parotis yerleşimli tümörlerde cerrahi yaklaşım; 52'sinde (%88.13) yüzeysel parotidektomi, 2'sinde (%3.38) derin lob parotidektomi ve 3'ünde (%5.08) total parotidektomi, 2'sinde (%3.38) ise sadece tümörün eksizyonu şeklindeydi. Submandibular bez yerleşimli 12 olgudaki (%100) cerrahi yaklaşım submandibular bezin total çıkarılması idi. Operasyondan sonra takip süremiz rekürrens için en az 6 aydı (4 olgu). Takip süremiz 6 ay ile 8 yıl arasında değişmekteydi. Rekürrens benign olguların sadece 1'inde (%1.40) görüldü. Olguların demografik, klinik ve histolojik özellikleri özetlendi (**Tablo 1**).

Tablo 1 : Olguların demografik, klinik ve histolojik özellikleri

	Olgu sayısı (%)
Cinsiyet	
Kadın	59 (%66.29)
Erkek	30 (%33.71)
Yaş	
<20	4 (%4.49)
20-39	33 (%37.07)
40-59	37 (%41.57)
60-79	13 (%14.60)
>80	2 (% 2.24)
Tümörün çapı	
<2 cm	22 (%24.71)
2-4 cm	51 (%57.30)
>4 cm	16 (%17.97)
Tümörün lokalizasyonu	
Parotis bezi	59 (%66.29)
Sağ taraf	29 (%49.1)
Sol taraf	30 (%50.84)
Submandibular bez	12 (%13.48)
Sağ taraf	7 (%58.33)
Sol taraf	5 (%41.66)
Minör tükürük bezi	18 (%20.22)
Tümörün histolojik tipi (Benign olgularda)	
Klasik	79 (%94.04)
Sellüler	5 (%5.95)
Miksoid	0
Cerrahi operasyon tipi	
Parotis bezi	
Yüzeysel lob parotidektomi	52 (%88.13)
Derin lob parotidektomi	2 (%3.38)
Total parotidektomi	3 (%5.08)
Eksizyon	2 (%3.38)
Submandibular bez	
Submandibular bezin total eksizyonu	12 (%100)
Minör tükürük bezi	
Total eksizyon	18 (%100)
Rekürrens	1 (%1.40)

Tümörleri PA'ların histolojik tiplerine (klasik, sellüler, miksoid) göre ayırdığımızda malign transformasyon göstermeyen 84 olgumuzun 79'u (%94.04) klasik tipte, 5'i (%5.95) sellüler tipteydi. Miksoid tipe rastlanmadı. Tümörde malign transformasyon olgularımızın 5'inde (%5.61) görüldü. Malign transformasyon gösteren ol-

guların 2'sinde adenokarsinom (noninvaziv ve invaziv), 1 olguda skuamöz hücreli karsinom +tükrük bezi duktus karsinomu, diğerlerinde onkositik karsinom ve mukoepidermoid karsinom görüldü. Malign 5 olgumuzun 4'üne operasyondan önce İİAB yapılmıştı. 4 olgunun 3'üne malign sitoloji tanısı verilirken 1'inde Wharthin tümörü düşünülmüştü. Malign transformasyon gösteren olguların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyon durumları ile İİAB ve operasyon materyalindeki tanıları özetlendi (**Tablo 2**).

Tablo 2 : Malign transformasyon gösteren olguların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyon durumları ile preop İİAB ve operasyon materyalindeki tanısı

Total olgu sayısı:5	Yaş	Cinsiyet	Tümörün lokalizasyonu	Preoperatif İİAB tanısı	Operasyon materyalinin tanısı
1	60	K	Parotis bezi	Wharthin tümörü?	Adenokarsinom (noninvaziv)
2	64	E	Submandibular bez	Malign sitoloji	SCC+Tükürük bezi duktus karsinomu
3	46	E	Parotis bezi	Yok	Adenokarsinom (noninvaziv)
4	56	K	Parotis bezi	Malign sitoloji	Mukoepidermoid karsinom
5	54	E	Parotis bezi	Malign sitoloji	Onkositik karsinom

Cerrahi operasyondan önce 89 olgunun 69'una (65 benign olgu+4 malign transformasyon gösteren olgu) İİAB yapılmıştı. İİAB yapılan benign olguların 49'una (%75.38) PA tanısı verilmişti. 3 (%4.61) olgu kuşkulu sitoloji, 2 (%3.07) olgu Wharthin tümörü, 1 (%1.53) olgu bazaloid hücreli düşük dereceli tümör, 1 (%1.53) olgu miyoepitelyoma, 2 (%3.07) olgu benign, 5 (%7.69) olgu tanısız olmayan sitoloji, 1 (%1.53) olgu monomorfik adenom, 1 (%1.53) olgu malign sitoloji tanıları almıştı. Benign olguların preoperatif İİAB sonuçları özetlendi (**Tablo 3**).

Tablo 3: Benign olguların preoperatif İİAB tanısı

Preoperatif İİAB tanısı	Olgu sayısı
Pleomorfik adenom	49 (%75.38)
Tanısal olmayan sitoloji	5 (%7.69)
Kuşkulu sitoloji	3 (%4.61)
Wharthin tümörü	2 (%3.07)
Benign sitoloji	2 (%3.07)
Malign sitoloji	2 (%3.07)
Bazaloid düşük dereceli tümör	1 (%1.53)
Miyoepitelyoma	1 (%1.53)
Monomorfik adenom	1 (%1.53)
Toplam	65

TARTIŞMA

TBT, baş-boyun bölgesi tümörlerinin %3'ünü oluşturur ve çoğu, histolojik olarak kompleks yapıya sahip, benign tümörlerdir (5). PA, en

sık görülen ve yavaş büyüme gösteren benign TBT'dir. Kadınlarda ve 4. - 5. dekadlar arasında daha fazla görülür (6,7). Valstar ve ark.'nın 3506 olgudan oluşan PA serilerinde olguların 2085'inin (%59.5) kadın cinsiyette olduğu ve çoğunun (n:1407-%40) 40-59 yaş aralığında görüldüğü bildirilmiştir (6). Bizim serimizde de olguların çoğu (n:59-%66.29) kadındı ve 40-59 yaş aralığındaydı (n:37-%41.57).

PA en sık parotis bezinde görülmesine rağmen submandibular, sublingual ve minör tükürük bezinde de görülür (1,2). Valstar'ın çalışmasında tümör yerleşim yerleri sıklık sırasına göre parotis (n:2733-%78), minör tükürük bezleri (n:377-%11), submandibular bez (n:310-%9) ve sublingual bez (n:6-<%1) idi (6). Fonseca ve ark. nın 314 PA olgu serilerinde de benzer şekilde tümör en sık parotis bezinde (%49) bildirilmiş bunu minör tükürük bezi (%26) ve submandibular bez (%8) takip etmiştir (8). Ito ve ark. 189 olguluk serilerinde ise tümörün %71'i parotis bezi, %21'i submandibular bezde ve %18'i minör tükürük bezinde bildirilmiştir (7). Bizim olgularımızda da literatüre paralel olarak tümörün en sık yerleşim yeri parotis beziydi (%66). Tümör 2. sıklıkta (%20) minör tükürük bezinde görüldü.

PA parotis bezinde en sık yüzeyel lobda (%80) görülmektedir (1). Bizim serimizde de parotis bezi yerleşimli 59 PA olgusunun 52'si (%88.13) yüzeyel lob yerleşimli idi. Tümörün sağ ve sol taraftaki lokalizasyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma görüldü. Valstar'ın tümörün bulunduğu tükürük bezi dikkate alınmadan yapılan çalışmasında tümörün sağ ve sol taraftaki lokalizasyonu birbirine çok yakındı (%41 solda, %40 sağda, %19 bilinmeyen). Bizim çalışmamızda ise majör tükürük bezindeki tümörlerden parotisteki tümörler (n:59) sol (n:30-%50.84) ve sağ tarafta (n:29-%49.1) birbirine çok yakın oranlarda bulunurken submandibular bezdeki tümörler (n:12) daha sık (n:7-%58.33) sağ taraftaydı.

Histolojik olarak PA, epitelyal, miyoepitelyal hücreler, mezenşimal veya stromal elemanları içerir. Tümördeki sellülarite ve stroma oranlarına göre 3 histolojik tipe ayrılır: (1) miksoid tip (tümörün %80'i stromadan oluşur), (2) sellüler tip (stromal komponent tümörün %20-%30'unu oluşturur), (3) klasik tip (stromal komponent tümörün %30-%50'sini oluşturur) (9). Çalışmamızda 84

benign olgumuzun 79'u (%94) klasik tipte, 5'i (%6) sellüler tipteydi. Miksoid tipe rastlanmadı. Patoloji raporlarında miksoid tipin gözardı edilerek klasik tip içine alındığını düşünmekteyiz. PA'ların tiplerine göre sıklığını işaret eden çeşitli çalışmalarda sonuçlar değişkenlik göstermektedir (7, 9, 10, 11). Literatürde tümörün tipine göre prognostik önemin olmadığı belirtildiği gibi bazı çalışmalarda da stromadan zengin tipte rekürrens daha fazla olduğu işaret edilmektedir. Bizim rekürrens gösteren olgumuzda tümör klasik tipteydi. PA'ların boyutu genellikle 2-6 cm. arasında değişir (12). Olgularımızda tümör boyutu 1-9 cm arasında değişmekteydi. Tümör boyutu en fazla (n:51-%57.30) 2-4 cm arasındaydı.

PA benign tümör olmasına rağmen tekrarlama olasılığı olan tümörlerdendir. 1960'lara dayanan ilk çalışmalarda tümör rekürrensi %45 gibi yüksek oranlarda bildirilirken son yıllardaki çalışmalarda bu oranın % 1-4'lere kadar azaldığı görülmektedir (13). Çünkü tümörün tam eksizeyona dayanan parotidektomi, submandibular eksizeyon ve minör TBT'leri için eksizeyonel cerrahi gibi doğru primer cerrahi prosedürü artık uygun şekilde yapılmaktadır (14). Çalışmamızda da benign olgularımızın sadece 1'inde (%1.40) operasyondan 3 yıl sonra tümör nüksü vardı. Bu olgunun parotis bezi yüzeysel lob yerleşimli ilk tümörüne yapılan yüzeysel parotidektomide cerrahi sınır pozitifdi.

PA'ların %3-4'ünde malign transformasyon görülmektedir (2, 12). Karsinoma ex pleomorfik adenom olarak adlandırılan bu durum rekürrens gösteren tümörlerde daha fazladır (6). Ayrıca malign transformasyon majör tükürük bezlerinde daha sık görülmektedir ve tümörün süresi ile de pozitif ilişkilidir. Tümörün 5 yıla kadar olan varlığında malign transformasyon olasılığı %1.5 iken 15 yıldan daha uzun süreli tümörlerde bu oran %9.5'lere kadar çıkmaktadır (12). Çalışmamızda olgularımızın 5'inde (% 7.04) malign transformasyon vardı. Bunların 4'ünün ilk tanılarında malignite görülürken 1'inde tümörün 2. nüksünde malignite vardı. Malign olguların hepsi de majör TBT yerleşimli olup 4'ü parotis bezinde, 1'i submandibular bez yerleş-

şimliydi.

İİAB tükürük bezindeki kitlelerin tanısında ilk basamak tanı yöntemi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntem TBT'lerin tanısında %80-95 arasında tanısal doğruluk oranı gösterir ve tükürük bezi lezyonlarının tanısında görüntüleme yöntemleri ve fizik muayeneye üstünlüğü vardır (15). İİAB'de bazı yazarlarca bildirilen tümör hücrelerinin iğne traktı boyunca yayılmasının muhtemel olasılığına rağmen, bu olası yayılmanın pratik klinik etkileri olmadığı gösterilmiştir. Enzgel ve ark., 157 pleomorfik adenomlu olguyu İİAB sonrası 10 yıl boyunca izlediklerinde aspirasyon hattında yeni bir tümörün ortaya çıkmadığını görmüşler ve tanıda İİAB yapılmasının prognoza negatif etki riski içermediğini bildirmişlerdir (16).

Tükürük bezi patolojisinde görülen çeşitli histolojik ve sitolojik özellikler gözönüne alındığında İİAB'de çeşitli tanısal zorluklar ile karşılaşılması kaçınılmazdır. Pleomorfik adenomların sitolojisinde klasik olarak fibriler stroma içinde karışmış olarak bulunan epitelyal ve miyoepitelyal hücreler vardır. Ancak epitelyal ve miyoepitelyal hücreler normal tükürük bezi dokusunda görüldüğü gibi karsinoma ex pleomorfik adenom ve adenoid karsinom gibi diğer TBT'lerde de olduğundan bu hücrelerin varlığı tanı için tek başına yeterli değildir. Kanallar veya tubüller oluşturan epitel hücreleri yanında iyi gelişmiş fibriler stroma eşliğinde plazmositoid miyoepitelyal hücrelerin varlığı PA'nın tanısını daha kesin hale getirir. PA'nın karsinoma ex pleomorfik adenom gibi malign tümörden sitolojik olarak ayırımında nükleer atipinin olmaması önemli bir kriterdir. Ancak bazı durumlarda örneklemenin tek alandan yapılması veya malign odaktan yapılmaması gibi biyopsi hatalarında da nükleer atipiyi görmek mümkün olmayabilir (15).

Çalışmamızda operasyondan önce İİAB 65 olguya yapılmıştı ve bunların 4'ü tanı için yetersiz sitolojeydi. 61 olgunun 49'una (%80.32) literatür bilgileri ile paralel olarak oldukça yüksek oranda doğru tanı verilmişti.

PA, 4.-5. dekatta ve kadın cinsiyette daha sık görülmektedir. Tükürük bezleri arasında en sık parotis bezinde ve burada da çoğunlukla yüzeysel parotis lobunda yerleşmektedir. Tümörde

düşük oranda malign transformasyon olasılığı bulunduğu unutulmamalı özellikle uzun süredir mevcut olan ya da nüks etmiş olgularda daha dikkatli olunmalıdır. Operasyon öncesi tanısal doğruluğu oldukça yüksek olan İİAB incelemesinin yapılması doğru tedavi yaklaşımı açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Gurung U, Shrestha BL, Sinha BK, et al. Pleomorphic adenoma of salivary glands: An experience at TUTH. *Nepalese Journal of ENT Head and Neck Surgery* 2010; 1(1): 8-11.
2. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, et al. Salivary gland pleomorphic adenoma. *American journal of clinical oncology* 2008; 31(1): 95-9.
3. Al-Khtoum N, Qubilat AR, Al-Zaidaneen S, et al. Clinical characteristics of pleomorphic adenoma of salivary glands among Jordanian patients. *J Pak Med Assoc* 2013; 63(3): 358-60.
4. Gahine R, Sudarshan V, Hussain N, et al. Pleomorphic adenoma: A diagnostic pitfall in the diagnosis of salivary gland lesions on FNAC: Case reports with review of the literature. *Cytojournal* 2010; 7.
5. Sathyaki DC, Gayathri R, Roy MS, et al. Pleomorphic Adenoma: An Observational Study. *International Journal of Scientific Study* 2016; 4(9): 115-8.
6. Valstar M, de Ridder M, van den Broek EC, et al. Salivary gland pleomorphic adenoma in the Netherlands: A nationwide observational study of primary tumor incidence, malignant transformation, recurrence, and risk factors for recurrence. *Oral Oncology* 2017; 66 :93-9.
7. Ito FA, Jorge J, Vargas PA, Lopes, MA. Histopathological findings of pleomorphic adenomas of the salivary glands. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal* 2009;14(2): 57-61.
8. 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(2): 230-9.
9. Fu H, Wang J, Wang L, Zhang Z, He Y. Pleomorphic adenoma of the salivary glands in children and adolescents. *Journal of pediatric surgery* 2012; 47(4): 715-9.
10. Nezhad MJ, Moghadam SA, Mokhtari S, et al. Different Histopathologic Features of Pleomorphic Adenoma in Salivary Glands. *International Journal of Oral & Maxillofacial Pathology* 2013; 4(2): 07-11.
11. Satpathy Y, Spadigam AE, Dhupar A, et al. Epithelial and stromal patterns of pleomorphic adenoma of minor salivary glands: A histopathological and histochemical study. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP* 2014; 18(3): 379.
12. De Silva MN, Kosgoda KMS, Tilakaratne WM, et al. A case of giant pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Oral Oncology Extra* 2004; 40(3): 43-5.
13. Abu-Ghanem Y, Mizrahi A, Popovtzer A, et al. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: institutional experience and review of the literature. *Journal of surgical oncology* 2016; 114(6): 714-8.
14. Bradley PJ. Recurrent salivary gland pleomorphic adenoma: etiology, management, and results. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2001; 9(2): 100-8.
15. Heaton CM, Chazen JL, Van Zante A, et al. Pleomorphic adenoma of the major salivary glands: diagnostic utility of FNAB and MRI. *The Laryngoscope* 2013; 123(12): 3056-60.
16. Engzell U, Esposti PL, Rubio C, et al. Investigation on tumour spread in connection with aspiration biopsy. *Acta radiologica: therapy, physics, biology* 1971; 10(4): 385-98.

ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ İKİ YAŞINDAN BÜYÜK HASTALARDA SEPSİS İLE İLİŞKİLİ OLABİLİR

THE RED CELL DISTRIBUTION WIDTH CAN BE ASSOCIATED WITH SEPSIS IN
PATIENTS OLDER THAN TWO-YEAR-OLD

Fatih AYGÜN

İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Sepsis, yoğun bakım hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Sepsisin erken tanısı, tedavi ve prognoz için önemlidir. Sepsis için en yaygın kullanılan biyobelirteçler C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonindir (PKT). Bununla birlikte, rutin olarak istendiğinde özellikle PKT belirgin hastane maliyeti oluşturmaktadır ve her merkezde bakılamamaktadır. Bu düşünce ile rutin hemogram parametrelerinden olan eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit volümünün (OTH) sepsis tanısındaki değerliliğini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ekim 2016 ile Mart 2018 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesine yatırılan 2 yaş üstü 173 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik bilgileri ve yatışı sonrası ilk laboratuvar değerleri kaydedildi. Hastalar başvuru tanısına göre sepsisi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki prognostik ve laboratuvar farklılıklar karşılaştırıldı. Sepsis biyobelirteçleri için receiver operating characteristic (ROC) eğrileri kullanıldı.

BULGULAR: Hastaların 38'i (% 16.8) sepsis ve septik şok ile başvurdu. Sepsis ile CRP ($p < 0.001$), PKT ($p < 0.001$), trombosit sayısı ($p < 0.001$) ve RDW ($p = 0.005$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. OTH ile sepsis ($p = 0.592$) arasında anlamlı ilişki yoktu. ROC eğrisi analizinde sepsis ile en duyarlı ilişki PKT'de saptandı (AUC: 0.828). Kesme değeri 2.95 ng/dl iken PKT %72.7 duyarlılık ve %68.8 özgüllük gösterdi. Daha sonra sepsis tanısı için anlamlı ilişki sırasıyla trombosit (AUC:0.808), CRP (AUC:0.695) ve RDW (AUC:0.619) olarak saptandı. RDW>%16 ile mekanik ventilatör ($p=0.014$) ve eritrosit transfüzyonu ($p=0.009$) gereksiniminin arttığı, yoğun bakım yatış süresinin uzadığı gösterilmiştir ($p=0.044$).

SONUÇ: Bu çalışma ile RDW ve OTH'nin sadece anemi ve trombositopeni ayırımında kullanılmayacağını, aslında bir akut faz reaktanı gibi, sepsis ve inflamasyon ile ilişkili birer belirteç olduğu gösterilmiştir. Ayrıca RDW>%16 olması mekanik ventilatör ve eritrosit transfüzyonu gereksinimini artıran, yoğun bakım yatış süresini uzatan bir belirteç olarak gösterilmiştir.

ANAHTAR KELİMELE: Eritrosit dağılım genişliği, çocuk yoğun bakım ünitesi, prognoz, prokalsitonin

ABSTRACT

OBJECTIVE: Sepsis is an important cause of mortality and morbidity in critically ill patients. Early diagnosis of sepsis is important for treatment and prognosis. C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) are the most commonly used biomarkers for diagnosis of sepsis. However, PCT can lead to significant increase of hospital costs and cannot be routinely performed in every center. With this point of view, we aimed to investigate the importance of the routine hemogram parameters like red cell distribution width (RDW) and mean platelet volume (MPV) in the diagnosis of sepsis.

MATERIAL AND METHODS: The medical records of 173 patients over 2 years of age who were admitted to Okmeydanı Training and Research Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, between October 2016 and March 2018 were reviewed retrospectively. Demographic data of patients and the initial laboratory values were recorded. Patients were divided into two groups according to development of sepsis or not. The prognostic and laboratory differences between the groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used for sepsis biomarkers.

RESULTS: Thirty-eight (16.8%) of the patients were admitted with either sepsis and septic shock. A statistically significant relationship was determined between sepsis and CRP ($p < 0.001$), PCT ($p < 0.001$), platelet count ($p < 0.001$) and RDW ($p = 0.005$). There was no significant relationship between MPV and sepsis ($p = 0.592$). The PCT was found to have the most sensitive association with sepsis in ROC curve analysis (AUC: 0.828). The cut-off value was 2.95 ng / dl, while PCT showed 72.7% sensitivity and 68.8% specificity. Subsequently, platelet (AUC: 0.808), CRP (AUC: 0.695) and RDW (AUC: 0.619) had significant association for diagnosis of sepsis. We demonstrated increase in the rate of mechanical ventilation ($p=0.014$) and red blood cell transfusion ($p=0.009$), also prolongation in the duration of hospitalization in intensive care unit ($p=0.044$), if the RDW is higher than %16.

CONCLUSIONS: This study suggests that RDW and MPV can also be used as acute phase reactant in sepsis and inflammation not only in differentiation of anaemia and thrombocytopenia. Also, RDW>%16 can be considered as a marker that increase mechanical ventilation and red blood cell transfusion beside prolonging duration of hospitalization in intensive care unit.

KEYWORDS: Red blood distribution width, pediatric intensive care unit, prognosis, procalcitonin.

Geliş Tarihi / Received: 21.12.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 30.06.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Fatih AYGÜN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

E-mail: faygun9@hotmail.com

Orcid No: 0000-0001-6519-6583

GİRİŞ

Sepsis, tüm yaş gruplarında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her 20 saniyede yeni bir sepsis tanısı konulmakta olup ne yazık ki yıllar içinde azalmak yerine artarak daha büyük bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Aynı çalışmada en sık hastane yatışının 3. nedeni sepsis olarak bildirilmiştir (1). Özellikle ağır sepsisli hastalarda mortalite %25 olarak bildirilmiş olup sağ kalanlarda çeşitli seviyelerde morbidite kalmıştır (2). Tanıda ve tedavi de gecikmenin mortaliteyi ve hastane maliyetlerini ciddi oranda arttırdığı düşünüldüğünde sepsisin erken tanısı için birçok yeni biyobelirteç geliştirilmiştir.

Bunlar içinde sepsiste en yaygın kullanılan biyobelirteç C-reaktif proteindir (CRP). CRP, inflamasyonun akut fazında üretilen en önemli protein olup, akut doku hasarı ve inflamasyondan 4-6 saat sonra hızla yükselmeye başlar. Zirve değerine ise 24-36 saatte ulaşır (3). Fakat CRP bir akut faz reaktanı olduğu için sadece sepsiste değil doku hasarı, malignite ve inflamasyonda da yükselebilir (4). Bu nedenle sepsis için tek başına yeterli olmamaktadır. Son yirmi yılda giderek daha yaygın kullanılan diğer bir belirteç de prokalsitonindir (PKT). PKT 116 aminoasitlik bir endojen peptittir (5). Kalsitonin hormonunun prekürsörü olarak tiroid dokusunun C hücrelerinden sentezlenir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte kemoatraktan özellikle olup periferik kan monositlerinde cAMP düzeyini arttırmaktadır (6). Tam kan sayımı ve CRP'ye göre daha maliyetli oluşu ve her merkezde bakılamaması PKT'nin olumsuz yönüdür. Son yıllarda tam kan sayımında rutin olarak ölçülen eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile sepsisin ilişkili olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir (7). İnflamasyon ile ilişkili bulunmuş diğer bir kan parametresi de ortalama trombosit hacmidir (OTH) (8). Bu çalışmalar daha ziyade yetişkin hastalarda ve yenidoğan bebeklerde yapılmış olup çocuk hastalarda yapılan çalışma sayısı azdır.

Bu çalışmada sepsisin erken tanısı için yararı olabileceğini düşündüğümüz ve her kliniğin rahatça ulaşabileceği kan sayımı parametrelerini, özellikle RDW ve OTH'nin sepsis tanısındaki tanınal değerini çocuk yoğun bakım (ÇYB) hastalarında araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma planı

Ekim 2016 ile Mart 2018 tarihleri arasında ÇYB'a yatırılan 2 yaş üstü hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Kliniğimiz bir aydan 18 yıla kadar olan çocuklar için sağlık hizmeti veren 3. düzey bir yoğun bakımdır. Yoğun bakımımızda 12 yatak, 11 ventilatör, 1 yüksek frekanslı ossilatör ventilatör, 2 hemodiyafiltrasyon cihazı ve 2 negatif basınçlı izolasyon odası bulunmaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 2017-763 karar numarası ile onay alınmıştır.

Hasta popülasyonu ve veri toplama

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik bilgileri ve yatışı sonrası ilk laboratuvar değerleri kaydedildi. Postoperatif takip için yatırılan hastalar, ilk 24 saat içinde ölen ya da yatış süresi 24 saatten kısa olan hastalar çalışmaya alınmadı. Siyanotik konjenital kalp hastalıkları, onkolojik ve hematolojik hastalıklar, doğumsal metabolik hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları ile diyabet, hipotiroidi gibi kronik hastalığı olan çocuklar da laboratuvar sonuçlarını etkileyebileceği için çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak 2 yaşından küçük hastalarda tam kan sayımında oluşabilecek farklılıklardan dolayı çalışmaya dâhil edilmedi. Laboratuvar değerleri içinde tam kan sayımı, CRP ve PKT değerlerinden herhangi birisinde eksiklik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Başvuru tanısına göre sepsisi olanlar ve olmayanlar olarak hastalar iki gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki prognostik ve laboratuvar farklılıkları karşılaştırıldı. Tam kan sayımındaki laboratuvar parametreleri, CRP, PKT ile sepsis ilişkisine bakıldı.

Akut böbrek hasarı, oligüri (0.5 ml/kg/saat < idrar çıkışı) ve hastanın yaşı için artmış serum kreatinin değeri veya 24 saat içinde bazal kreatinin düzeyinde 1.5 kat artışı olarak tanımlandı. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, orijinal Schwartz Formülüne göre hesaplandı. Ek olarak, serum üre ve kreatinin seviyeleri ölçülürken, glome-

rüler filtrasyon oranı boy ve tartı girilerek laboratuvarımızca rutin olarak da ölçüldü. Sepsis / septik şoku olan hastalar 'Surviving Sepsis Campaign Guidelines' da bildirilen kriterler kullanılarak çalışmaya alındı (9).

Hastaların Pedyatrik Mortalite Riski Skor'ları (PRISM) her hasta için ilk 24 saat içerisinde kaydedilmiş en düşük/yüksek sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, dakikadaki kalp atım ve solunum sayısı, PaO₂/FiO₂, PaCO₂, protrombin zamanı/kısmi tromboplastin zamanı, serum total bilirubin, kalsiyum, potasyum, glikoz, bikarbonat düzeyi, pupiller yanıt ve Glasgow koma skoru değerleri kaydedilerek hesaplandı.

Laboratuvar analizi

Yoğun bakıma yatışı sonrası ilk alınan tam kan sayımı, biyokimyası, CRP ve PKT değerleri kaydedildi. Tüm hastaların sonuçları aynı cihazlar ile hastane laboratuvarında çalışıldı (Cell-Dyn 3700 ile tam kan sayımı ve Beckman Coulter ile biyokimya, CRP, PKT).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizde SPSS programı (21.0 sürümü, IBM Company, SPSS Inc.) kullanıldı. Sayısal veriler ortalama±standart sapma, kategorik veriler ise sıklık (n) ve yüzde (%) ile belirtildi. İki grup arasındaki sayısal farklılıkların istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesinde standart sapma ortalamadan küçük olduğu için ortanca alınmadı ve istatistiksel analizde one way ANOVA kullanıldı. İki nominal değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson ki kare testi kullanıldı. Reciever operator characteristics curve (ROC) analizi ile tam kan sayımı parametreleri, CRP, PKT ile sepsis tanısındaki duyarlılık ve özgüllük değerlendirildi. Eğri altındaki alan (AUC) hesaplandı. Sepsis tanısı ile enfeksiyon biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon modeli (univariate binary) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p değerinin 0.05'in altı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Bulgular

Toplamda 469 hastanın 173'ü çalışma şartlarını karşıladığı için çalışmaya alındı. Hastaların 82'si

(%50) erkekti ve ortalama hasta yaşı 7.42±5.00 yıldı. Hastaların en sık yoğun bakım yatışı tanısı solunum yolu hastalıkları (%27.2) olup üçüncü en sık tanı sepsis (%16.8) idi.

Çalışmamızdaki 173 hastanın 38'sinde (%21.9) akut böbrek hasarı yatışında saptandı veya sonrasında gelişti. Hastaların yoğun bakım yatışı sırasında 32'sinde (%18.5) inotrop ilaç kullanıldı. Yoğun bakıma yatışı süresinde 23'ünde (%13.3) sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) sepsis ilişkili akut böbrek hasarına veya sitokin uzaklaştırılması için uygulandı. Hastaların 43'ünde (%24.9) invaziv mekanik ventilatör ve 58'inde (%33,5) ise non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Çalışmaya alınan 4 (%2.3) hasta ex oldu (**Tablo 1**).

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Toplam ≥2 yaş Hastalar	n (%)/Ortalama ± S.S. (n=173)
Cinsiyet	
• Erkek	82 (%47.4)
• Kız	91 (%52.6)
Yoğun Bakım Yatış Nedeni	
• Solunum Yolu Hastalığı	47 (%27.2)
• Nörolojik Hastalık	40 (%23.1)
• Sepsis	30 (%17.3)
• İntoksikasyon	33 (%19.1)
• Kardiyovasküler Hastalık	7 (%4.0)
• Travma	7 (%4.0)
• Diğer	9 (%5.2)
Hastaların Yaş Dağılımı	2-17 yaş (7.42±5.00 yıl)
Akut Böbrek Hasarı	38 (%21.9)
Inotrop İlaç Kullanımı	32 (%18.5)
Sürekli Renal Replasman Tedavisi	23 (%13.3)
Mekanik Ventilatör Kullanımı	43 (%24.9)
Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün)	6.40±9.75
Non invaziv Mekanik Ventilatör Kullanımı	58 (%33.5)
PRISM-III skoru	15.13±14.09

Sepsis ile tam kan sayımı, CRP, PKT arasındaki ilişki

Hastaların 31'i (% 17.9) sepsis ve septik şok ile başvurdu. Sepsisi olan grupta inotrop kullanımı (p≤0.001), SRRT (p≤0.001), akut böbrek hasarı (p ≤0.001), eritrosit süspansiyonu transfüzyonu (p≤0.001), PRISM-III skoru (p≤0.001), CRP (p ≤0.001), PKT (p≤0.001), trombosit sayısı (p ≤0.001) ve RDW (p = 0.005) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. OTH ile sepsis (p = 0.592) arasında anlamlı ilişki yoktu. Ayrıca serum kalsiyum (p ≤0.001), albümin (p ≤0.001), ürik asit düzeyi (p ≤0.001), sodyum (p = 0.006) ve serum klor düzeyi (p = 0.015) sepsis ile anlamlı ilişkili saptandı. Mortalite sepsis grubunda fazlaydı (p = 0.003) (**Tablo 2**).

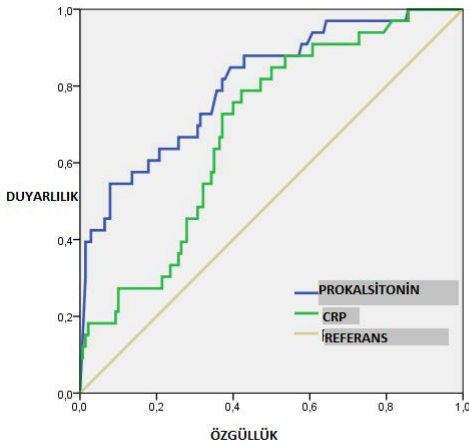
Tablo 2: Çocuk yoğun bakıma yatırılan ≥ 2 yaş hastaların sepsis tanısına göre prognostik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Başyuru sırasında sepsis	Evet, (n = 31)	Hayır, (n = 142)	p değeri
Cinsiyet			0.783
• Erkek	14 (%45.2)	68 (%47.9)	
• Kız	17 (%54.8)	74 (%52.1)	
Yaş (yıl)	9.50 \pm 5.22	6.97 \pm 4.86	0.011
Mekanik ventilatör kullanımı	8 (%25.8)	35 (%24.6)	0.892
Inotropik ilaç kullanımı	16 (%51.6)	16 (%11.3)	≤ 0.001
Akut böbrek hasarı	15 (%48.4)	23 (%16.2)	≤ 0.001
Sürekli renal replasman tedavisi	11 (%35.5)	12 (%8.5)	≤ 0.001
Eritrosit transfüzyonu	23 (%74.2)	30 (%21.1)	≤ 0.001
PRISM-III skoru	27.65 \pm 18.36	12.94 \pm 12.04	≤ 0.001
Lökosit sayısı (10^3 / μ L)	14,767 \pm 8802	13,675 \pm 7,922	0.497
Trombosit sayısı (10^3 / μ L)	181,258 \pm 144,701	327,746 \pm 149,225	≤ 0.001
C-reaktif protein (mg/L)	92.63 \pm 110.09	41.62 \pm 61.30	≤ 0.001
Prokalsitonin (ng/ml)	36.05 \pm 45.62	3.57 \pm 12.42	≤ 0.001
Sodyum (mmol/L)	135.53 \pm 6.88	138.43 \pm 4.71	0.006
Klor (mmol/L)	100.84 \pm 8.67	102.27 \pm 5.61	0.015
Magnezyum (mg/dl)	2.16 \pm 0.70	2.07 \pm 0.38	0.418
Kalsiyum (mg/dl)	8.51 \pm 1.10	9.23 \pm 0.86	≤ 0.001
Albumin ≤ 2.5 g/dl	16 (%51.6)	18 (%12.6)	≤ 0.001
Ürik asit (mg/dl)	5.74 \pm 3.37	4.03 \pm 2.27	≤ 0.001
Çocuk yoğun bakım yatış süresi (gün)	8.10 \pm 10.42	6.04 \pm 9.61	0.294
Mortalite	3 (%9.7)	1 (%0.7)	0.003
Non-invaziv mekanik ventilasyon	14 (%45.2)	44 (%30.1)	0.130
Eritrosit dağılım genişliği (RDW)	16.69 \pm 3.84	15.43 \pm 2.85	0.005
Eritrosit dağılım genişliği (RDW) > 16	12 (%38.7)	19 (%13.4)	0.007
Ortalama trombosit hacmi (OTH)	8.06 \pm 1.69	8.30 \pm 2.74	0.592
Ortalama trombosit hacmi (OTH) > 10	7 (%22.6)	5 (%3.5)	≤ 0.001
Vücut Kitle İndeksi	0.09 \pm 1.53	0.77 \pm 1.29	0.040

SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, PRISM: Pediatric risk of mortality score

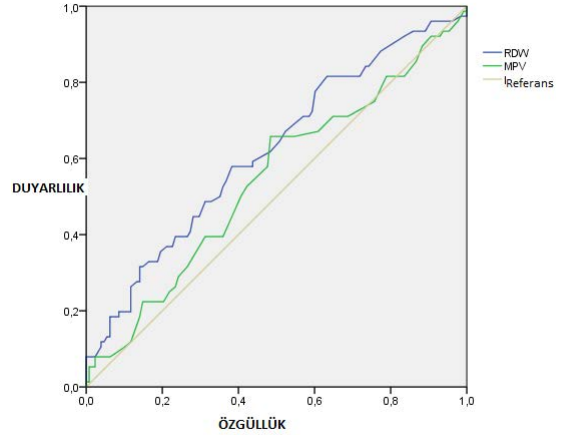
Sepsis ile tam kan sayımı, CRP ve PKT değerleri arasındaki ilişkinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

ROC eğrisi analizinde sepsis ile en duyarlı ilişki trombosit sayısı (AUC: 0.799) ve PKT ile saptandı (AUC: 0.791). Kesme değeri 2.30 ng/dl iken PKT %69.8 duyarlılık ve %68.8 özgüllük gösterdi (Şekil 1).



Şekil 1: Sepsis ile CRP ve PKT değerleri arasındaki ilişkinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

Daha sonra sepsis tanısı için anlamlı ilişki sırasıyla PRISM skoru (AUC:0.746), CRP (AUC:0.685) ve RDW (AUC:0.619) olarak saptandı. RDW için kesme değeri 14.55 için duyarlılık %71.1 olup özgüllük %43.0 saptandı (Şekil 2).



Şekil 2: Çocuk yoğun bakımda sepsisli hastaların OTH ve RDW değerlerinin ROC eğrileri ile karşılaştırılması

Çalışmada ROC eğrisi analizinde OTH (AUC:0.544) ve lökosit sayısı (AUC:0.495) ile sepsis arasında ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Çocuk yoğun bakıma yatırılan ≥ 2 yaş hastaların sepsis tanısında tam kan sayımı, CRP ve PKT'nin ROC analizi ile etkinliğinin değerlendirilmesi

Parametre	AUC	S.E.	p değeri	95% GA		Kesme noktası	Duyarlılık	Özgüllük
				Alt sınır	Üst sınır			
PKT (ng/dl)	0.791	0.067	≤ 0.001	0.659	0.923	2.30	% 69.8	% 77.8
CRP (mg/dl)	0.685	0.069	0.021	0.550	0.820	38.24	% 66.9	% 62.5
BK (10^3 / μ L)	0.495	0.087	0.948	0.324	0.666	10,705	% 56.3	% 58.8
PLT (10^3 / μ L)	0.799	0.048	≤ 0.001	0.705	0.893	226,500	% 76.8	% 77.4
PRISM-III	0.746	0.077	0.002	0.594	0.897	19.5	% 75.0	% 73.2
RDW	0.619	0.041	0.005	0.539	0.698	14.55	% 71.1	% 43.0
OTH	0.544	0.042	0.294	0.461	0.627	7.95	% 57.9	% 52.3
Vki	0.644	0.050	0.005	0.546	0.743	0.35	% 79.3	% 44.6

ROC: receiver operating characteristics, AUC: eğri altında kalan alan, S.H. standard hata, GA: güven aralığı, PKT: Prokalsitonin, CRP:

C-reaktif protein, BK: beyaz küre sayısı, PLT: platelet sayısı, PRISM: Pediatric risk of mortality score, RDW: eritrosit dağılım

genişliği, OTH: ortalama trombosit hacmi Vki: Vücut kitle indeksi

Lojistik regresyon analizi ile sepsis ve biyobelirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Sepsis ve enfeksiyon belirteçleri arasındaki ilişki, lojistik regresyon modelleri kullanılarak hesaplandı. Odds oranı, PKT > 10ng/dl için 5.352 (% 95 GA, 1.640-17.469), trombosit > 150,000/mm³ için 6.373 (% 95 GA, 2.424-16.756), RDW > %16 için 3.105 (% 95 GA, 1.333-7.233) ve OTH > 10 için 11.811 (% 95 GA, 4.191-56.644) olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Lojistik regresyon analizi ile sepsis ve enfeksiyon biyobelirteçleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Risk	p değeri	Odds oranı	95% Güven Aralığı
PKT > 10ng/dl	0.005	5.352	1.640-17.469
Trombosit > 150 000/mm ³	≤ 0.001	6.373	2.424-16.756
Eritrosit dağılım genişliği (RDW) > 16	0.009	3.105	1.333-7.233
Ortalama trombosit hacmi (OTH) > 10	≤ 0.001	11.811	4.191-56.644

Sepsis tanısı alan hastaların RDW ile prognostik faktörlerinin ve mortalite skorunun karşılaştırılması

Sepsisli 31 hastanın 12'sinde RDW>%16 idi. Hastalar RDW büyüklüğüne göre ikiye ayrıldığında RDW>%16 ile mekanik ventilatör ihtiyacı, eritrosit transfüzyonu sayısı, PRISM-III skoru ve daha uzun yoğun bakım yatış süresi ile ilişkili saptanmıştır (**Tablo 5**).

Tablo 5: Sepsis tanısı alan hastaların RDW ile prognostik faktörlerinin ve mortalite skorunun karşılaştırılması

	RDW>%16 (n = 12)	RDW≤%16 (n = 19)	p değeri
Mekanik ventilatör kullanımı	6 (%50.0)	2 (%10.5)	0.014
İnotropik ilaç kullanımı	8 (% 66.7)	8 (%42.1)	0.183
Akut böbrek hasarı	8 (% 66.7)	7 (%36.8)	0.106
Sürekli renal replasman tedavisi	6 (%50.0)	5 (%26.3)	0.179
Eritrosit transfüzyonu	12 (%100)	11 (%57.9)	0.009
PRISM-III skoru	31.17 ± 19.15	19.94 ± 11.44	0.026
Çocuk yoğun bakım yatış süresi (gün)	12.75 ± 12.03	5.00 ± 3.69	0.044
Mortalite	2 (% 16.7)	1 (% 5.3)	0.237
Non-invaziv mekanik ventilasyon	7 (% 58.3)	7 (% 36.8)	0.242

TARTIŞMA

Bu çalışmada 2 yaş üzerinde ÇYB'da sepsis tanısı ile yatırılan 31 hastanın başvuruda alınan enfeksiyon belirteçlerine ve tam kan sayımlarına bakıldığında en duyarlı belirteç trombosit sayısı ve PKT olarak saptandı. Daha sonra sırasıyla CRP ve RDW sepsis ile ilişkilendirildi. Sepsis ile OTH ve lökosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmadaki RDW ortalaması 16.69 ± 3.84 olup lojistik regresyon yapıldığında RDW>%16 olan hastalarda sepsis riski yaklaşık 3 kat artmıştır. İlginç bir ilişki de OTH ile saptandı. ROC analizinde OTH'nin sepsis ilişkisi anlamlı değil iken OTH>10, yani büyük hacme sahip trombositli olan hastaların yaklaşık 11 kat daha fazla sepsis riski olduğu gösterildi.

Literatüre bakıldığında PKT ile ilgili yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğunda sepsis üzerine odaklanılmış ve sepsiste kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (10,11). Hong ve arkadaşlarının toplum kaynaklı pnömonili hastalarda yapmış olduğu çalışmada acil servis başvurusundaki yüksek PKT (>2ng/mL) yoğun bakım yatışı ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (12). Başka bir çalışmada yüksek PKT düzeyi sepsis ile ilişkilendirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda PKT düzeyi ile sepsis tanısı arasında anlamlı ilişki saptandı. ROC eğrisi altındaki en fazla alan

trombosit değeri ve PKT ile oldu. Böylece PKT düzeyi CRP ve hemogram parametrelerinden daha duyarlı bir ölçüt olarak saptanmıştır.

Yüksek RDW (anizositoz) ve sepsis arasındaki ilişkiye neden olan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. Daha önce yapılan çalışmalar RDW'nin bazı enflamatuar biyobelirteçlerle, özellikle CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (13,14). Bu nedenle anizositoz sepsis gibi birçok hastalıkta inflamasyon varlığını yansıtmaktadır. Spesifik olmayan bir inflamasyon göstergesi olduğundan, kalp yetmezliği, inme, periferik arter hastalığı veya kronik akciğer hastalıkları gibi birçok başka hastalıkta artabilir (15-17). Mekanizma olarak en çok suçlanan pro-inflamatuvar sitokinlere bağlı eritrosit olgunlaşmasının baskılanması ve yaşam süresinin kısalması, sonuçta bozulan eritrosit membranı ve daha büyük boyuta sahip retükulositlerin oluşmasıdır (17). Son yıllarda yapılan yetişkin çalışmalarında sepsisin tanısı ve prognozunu değerlendirmesinde RDW yüksekliğinin önemli bir belirteç olduğu, kısa ve uzun dönem mortaliteyi etkilediği, yoğun bakım yatış süresini uzattığı gösterilmiştir (7, 15-18). Farklı bir çalışmada yoğun bakıma yatışının ilk 72 saatinde RDW'deki artan eğilim, başlangıçta RDW değeri normal bile olsa olumsuz bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir (19). Yetişkin hastalarda yapılan birçok çalışma olmasına rağmen çocuklarda hala yeterli ve kapsamlı çalışma bulunmamaktadır. Bunun bir nedeni de çocuk hekimleri arasında da RDW ve OTH'nin önemini bilinmemesinden veya göz ardı edilmesinden kaynaklı olabilir.

Bizim çalışmamızda RDW, sepsisi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. ROC eğrisi analizinde de 14.55 kesme değerinde duyarlılığı %71.1 idi. Fakat özgüllüğü % 43.0 ile düşüktü. Bu nedendir ki RDW tek başına sepsis tanısı için yeterli kanıt oluşturmazken diğer enfeksiyon belirteçlerini desteklemek amaçlı kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki önemli bir diğer nokta da lökosit sayısının sepsis ile anlamlı ilişkisi yok iken RDW 'nin anlamlı olmasıdır.

Chen ve arkadaşlarının sepsisli 7000 erişkin hastayı içeren çalışmasında ölen hastalarda sağ kalanlardan daha yüksek RDW değeri ol-

duğu, RDW>%15.6 için mortalitenin %16,7 (genel mortalite %6.8) olduğu bildirilmiştir (20). Yine yetişkin hastalarda başka bir çalışmada RDW>%16 olmasının artmış mortalite skoru ve yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RDW>%16 olarak değerlendirme yapıldığında sepsis ile anlamlı ilişki saptanırken lojistik regresyon analizinde sepsis riski yaklaşık 3 kat yüksek saptandı. Fakat ex olan sadece 4 hastamızın olmasından dolayı sağkalım analizi yapılamadı.

Ayrıca RDW yüksek sepsisli hastalarda Tablo 5'de de görüldüğü gibi PRISM-III skoru belirgin daha yüksekti. Sepsisli yetişkin hastalarda yapılan bir başka çalışmada RDW yüksekliği ile uzamış yatış süresi bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da RDW>%16 olan grupta nerdeyse 2.5 kat daha uzun yatış süresi saptandı ve literatürle uyumluydu. Çalışmamızdaki diğer önemli bir sonuçta RDW>%16 olan sepsisli hastaların tümünde eritrosit süspansiyonu ihtiyacının olmasıydı. Literatüre bakıldığında çocuk hastalarda yoğun bakıma başvuru sırasındaki RDW değerinin solunum yetmezliği ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak mekanik ventilasyon ihtiyacı RDW yüksek grupta saptandı.

Tam kan sayımı ölçümleri sırasında OTH otomatik bir ölçüm olarak bildirilmesine rağmen çoğu sağlık çalışanı açısından önemsenmez. Fakat birçok sistemik hastalık ve inflamasyonda seviyesi değişir. Trombosit aktivasyonu veya artmış hiperagregasyon sonucu OTH artar ve bu ise hızlı trombosit tüketimini gösterir. Farklı bir ifade ile daha büyük ve daha genç trombositlerin dolaşımında olduğunu gösterir. Aynı şekilde OTH düşük olduğunda, trombositlerde genellikle daha küçüktür (22). İnflamasyon geliştiğinde OTH negatif ya da pozitif akut faz reaktanı olarak rol oynamaktadır. Sepsis gibi akut inflamasyon durumlarında oluşan büyük trombositler vasküler yatakta özellikle inflamasyonun olduğu alanlarda birikir. Düşük OTH ise çoğunlukla uzun süreli devam eden inflamasyon yani kronik hastalıklarda görülmektedir (23). Bizim çalışmamızda başvuru OTH ile sepsis arasında ilişkisi saptanmadı. Yetişkin hastalarda ülkemizde yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer

olarak OTH ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (22). İlginç olarak OTH > 10 olarak hastaları değerlendirdiğimizde 12 hastanın 7'sinde sepsis olduğu ve OTH > 10 ile sepsisin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lojistik regresyon analizinde de OTH >10 olmasının yaklaşık 11 kat sepsis riskini artırdığı ve çalışmanın en anlamlı parametresi olduğu saptanmıştır. Tabiki hasta sayımız az olduğu için daha geniş olgu sayılarında da bu ilişkinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Erdoğan ve arkadaşlarının ÇYB hastalarında yaptığı başka bir çalışmada ise başlangıç OTH ile mortalite ilişkili iken seri ölçümlerde bu ilişki saptanmamıştır (24). Bizim çalışmamızın eksik yönlerinden biri seri ölçüm yapılmamasıydı. Kliniğimizde laboratuvar takipleri hastaların klinik durumuna göre alındığı için başvuru laboratuvarı dışındaki değerler kaydedilmedi. Ayrıca çalışmamızda sadece 4 hasta ex olduğu için sağkalım analizi ve eğrisi doğru sonuç veremeyeceği düşüncesiyle yapılmadı.

Trombositopeni, kritik hastalardaki yaygın hematolojik bir bulgudur. Sıklıkla sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon ile ilişkilidir. Literatüre bakıldığında trombosit sayısında azalmanın uzamış yatışla, artan maliyet ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (25,26). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, başvuru sırasında trombositopenisi olan kritik hastaların daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (27). Çalışmamızda sepsis ve trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Sepsis grubunda trombosit sayısı anlamlı olarak düşük saptandı. ROC eğrisi analizinde de en duyarlı ilişki trombosit sayısında saptandı (AUC: 0.799).

Çalışmamızın güçlü tarafı ise ülkemizde ÇYB hastalarında daha önce böyle bir çalışmanın yapılmamış olmasıdır.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar var. İlk olarak, bu sınırlı sayıda hasta ile yapılan geriye dönük, tek merkezli ve gözlemsel bir çalışmadır. Bu sonuçları desteklemek için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip ileriye dönük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. İkincisi, seri ölçümlerin bir kerelik değere göre daha iyi bir prognostik faktör olduğu bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda ilk yatış değeri dışındaki sonuçlar kaydedilmemiştir. Bununla birlikte, çocuklarda

RDW ve OTH gibi hemogram parametrelerinin sepsis tanı ve prognozuyla olan ilişkisini inceleyen birkaç çalışma vardır. Ayrıca ülkemizde çocuk yoğun bakım hastalarında daha önce böyle bir çalışmanın yapılmamış olması da çalışmamızın en büyük gücüdür.

Sonuç olarak bu çalışma ile RDW ve OTH'nin sadece anemi ve trombositopeni ayırımında kullanılmayacağını, aslında bir akut faz reaktanı gibi, sepsis ve inflamasyon ile ilişkili birer belirteç olduğu gösterilmiştir. Çocuk yoğun bakıma başvuru sırasında bakılan trombosit sayısı ve PKT başta olmak üzere CRP ve RDW sepsis ile ilişkili belirteçlerdir. Bu çalışmada başvurudaki sepsisi ve inflamasyonu gösteren en duyarlı tam kan sayımı parametresinin trombosit olduğu gösterilmiştir. Ayrıca RDW>%16 olması mekanik ventilatör ve eritrosit transfüzyonu gereksinimini artıran bir belirteç olarak gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Fingar KR, Barrett ML, Elixhauser A, Stocks C, Steiner CA. Trends in Potentially Preventable Inpatient Hospital Admissions and Emergency Department Visits. Statistical Brief #195. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006-.2015 Nov.
2. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15;191(10):1147-57.
3. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-1812.
4. Malle E, Sodin-Semri S, Kovacevic A: Serum amyloid A. An acute phase protein involved in tumor pathogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2009, 66:9-26.
5. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med*. 2000 Sep;26(9):1193-200.
6. Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglöhner W, Agay D, Bohuon C, et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm. Metab. Res*. 2003; 35: 290-5.
7. Han YQ, Zhang L, Yan L, Li P, Ouyang PH, Lippi G, Hu ZD. Red blood cell distribution width predicts long-term outcomes in sepsis patients admitted to the intensive care unit *Clin Chim Acta*. 2018 Dec; 487:112-116.
8. Gasparyan AY, Ayzvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17:47-58.
9. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A Users' Guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):381-385.
10. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:21-5.
11. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H: Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci* 2015; 349:499-504.
12. Self WH, Grijalva CG, Williams DJ, Woodworth A, Balk RA, Fakhran S, et. al. Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults with Community-Acquired Pneumonia *Chest*. 2016 Oct;150(4):819-828.
13. G. Lippi, G. Targher, M. Montagnana, G.L. Salvagno, G. Zoppini, G.C. Guidi. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Apr;133(4):628-32.
14. A. Vaya, A. Sarnago, O. Fuster, R. Alis, M. Romagnoli. Influence of inflammatory and lipidic parameters on red blood cell distribution width in a healthy population. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;59(4):379-85.
15. Mahmood NA, Mathew J, Kang B, DeBari VA, Khan MA. Broadening of the red blood cell distribution width is associated with increased severity of illness in patients with sepsis. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4(4):278-282.
16. Wang F, Pan W, Pan S, Ge J, Wang S, Chen M. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Ann Med*. 2011 Feb;43(1):40-6.
17. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009; 158:659-66.
18. Kim S, Lee K, Kim I, Jung S, Kim MJ. Red cell distribution width and early mortality in elderly patients with severe sepsis and septic shock. *Clin Exp Emerg Med*. 2015;2(3):155-161.
19. Kim CH, Park JT, Kim EJ, Han JH, Han JS, Choi JY. et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care*. 2013;17(6): R282.
20. Chen CK, Lin SC, Wu CC, Chen LM, Tzeng IS, Chen KF. STARD-compliant article: The utility of red cell distribution width to predict mortality for septic patients visiting the emergency department. *Medicine*. 2016;95(24): e3692.

- 21.** Schepens T, De Dooy JJ, Verbrugghe W, Jorens PG. Red cell distribution width (RDW) as a biomarker for respiratory failure in a pediatric ICU. *J Inflamm (Lond)*. 2017 Jun 7; 14:12.
- 22.** Yildiz A, Yigit A, Benli AR. The prognostic role of platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume in critically ill patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:2246-52.
- 23.** Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochemia Medica* 2016; 26:178-93.
- 24.** Erdoğan S, Oto A, Boşnak M. The relation between mean platelet volume and mortality in critical pediatric patients. *Turk J Pediatr*. 2015 Nov-Dec;57(6):605-610.
- 25.** Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30(4): 753-756.
- 26.** Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000;28(6): 1871-1876.
- 27.** Zhang S, Cui YL, Diao MY, Chen DC, Lin ZF. Use of Platelet Indices for Determining Illness Severity and Predicting Prognosis in Critically Ill Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Aug 5;128(15):2012-8.

GÖZ KAPAĞINDAKİ LEZYONLARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES OF EYELID LESIONS

Meydan TURAN¹, Gülay TURAN²

¹Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Göz Kliniği

²Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Göz kapağındaki lezyonların demografik özelliklerini ve histopatolojik sonuçlarını değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2014- Ocak 2017 tarihleri arasında göz kapağından kitle eksizyonu yapılmış 167 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör lokalizasyonu ve histopatolojik sonuçları değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmamızdaki kapak tümörlerinin 145 (%86.83)'inin benign 22 (%13.17)'sinin malign olduğu saptandı. Hastaların yaş ortalaması 52.89±15.85 yıl ve yaşları 15 ile 86 arasında değişmekteydi. Hastaların 64'ü (%38.32) erkek, 103'ü (%61.68) kadındı. Tümör lokalizasyonu 91 (%54.49) hastada sağ göz, 76 (%45.51) hastada sol göz, 104 (%62.27) hastada üst kapak, 63 (%37.73) hastada alt kapakta yerleşmişti. Benign göz kapağı tümörlerinin histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde, en sık saptanan iki tanı 19 (% 11.37) hastada skuamöz papilloma ve 19 (% 11.37) hastada epidermal kist idi. Malign lezyonların histopatolojik sonuçlarına bakıldığında ise en sık görülen 18 (%81.82) hasta ile bazal hücreli karsinomdu.

SONUÇ: Benign kapak tümörü oranı %86.83, malign kapak tümörü oranı %13.17 olarak tespit edildi. Göz kapağı bölgesindeki lezyonlar çoğunlukla benign lezyonlar olmasına rağmen, bu lezyonların histolojik kökeninin farklılığından dolayı kesin tanıları için histopatolojik olarak değerlendirilmesi gerekir.

ANAHTAR KELİMELE: Göz kapağı, neoplazm, patoloji

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the clinical, histopathological and demographic features of the lesions of the eyelid.

MATERIAL AND METHODS: Between January 2014 and January 2017, the records of 167 patients who underwent excision from eyelid tumors were retrospectively evaluated. The age, sex, tumor localization and histopathological diagnosis of the patients were evaluated.

RESULTS: 145 (86,83%) patients lesion were benign and 22 (13.17%) patients were malignant. The mean age of the patients was 52.89 ± 15.85 years (ranged 15-86 years). Sixty-four (38.32%) of the patients were male and 103 (61.68%) were female. Tumor localization was present in 91 (54.49%) patients in the right eye and 76 (45.51%) patients in the left eye. The percentages of upper and lower eyelid tumors were 62.27% (104 patients) and 37.73% (63 patients), respectively. When histopathological results of benign eyelid tumors were evaluated, the two most common diagnoses were squamous papillomas in 19 patients (11.37%) and epidermal cysts in 19 patients (11.37%). Basal cell carcinoma was seen in 18 patients (81.82%) according to histopathological results of malignant lesions.

CONCLUSIONS: We determined the percentage of benign eyelid tumors was 86,83% and the rate of malignant eyelid tumors was 13,17%. Although lesions in the eyelid region are mostly benign lesions, clinical observation in the diagnosis of eyelid tumors may not always be compatible with histopathological diagnosis. Thus, any excised material must be evaluated histopathologically.

KEYWORDS: Eyelid, neoplasms, pathology.

Geliş Tarihi / Received: 07.12.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 03.07.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Meydan TURAN
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Göz Kliniği

E-mail: meydanturan@gmail.com

Orcid No: 0000-0001-653-9025

GİRİŞ

Göz kapağı ultraviyole ışınları gibi zararlı birçok dış etkene sıkça maruz kalmaktadır. Bu nedenle bu bölgeye ait benign ve malign lezyonlar oftalmoloji pratiğinde sık görülmektedir(1,2). Göz kapağında cilt, mukoza, kas, ter ve yağ bezleri gibi farklı dokular bulunmaktadır ve bu yapılardan çok sayıda çeşitli benign veya malign tümör gelişebilir(3). Göz kapağındaki tümörler; deri tümörlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Baş ve boyun bölgesindeki neoplastik lezyonlar göz çevresi ve göz kapaklarına sık yerleşim gösterir(4,5). Bu tümörlerin klinik görünümle-ri vücudun diğer bölgelerinden farklılık gösterebildiğinden dolayı tanıları da zor olabilir(6). Benign kapak tümörlerinin tüm kapak tümörlerine oranı farklı çalışmalarda yaklaşık %80 civarında bildirilmiştir(7,2). Kapak tümörlerini büyük oranda benign lezyonlar oluştursa da premalign ve malign lezyonlardan kesin ayırımını yapabilmek için histopatolojik inceleme gerekir(8). Önceki çalışmalarda benign ön tanıyla eksize edilen kitlelerin %4,6'sının malign olduğu bildirmiştir(9). Biz çalışmamızda göz kapağında kitle nedeniyle ameliyat ettiğimiz hastaların demografik yapısı ve histopatolojik sonuçlarını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2014- Ocak 2017 tarihleri arasında Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesinde göz kapağından kitle eksizyonu yapılan ve histopatolojik olarak incelenip kesin tanı almış 167 hasta dahil edildi. Kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler elektronik ortamda hasta dosyalarından ve patoloji arşivinden alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör lokalizasyonu ve histopatolojik tanıları tekrar kontrol edildi. Göz kapağındaki lezyonlar cerrahi saha temizlemesi yapıldıktan sonrası lidokain HCL 20 mg/mL epinefrin HCL 0.0125mg/mL (Jetokain ampul-Adeka-Türkiye) karışımı ile cerrahi sahanın çevresine farklı noktalara enjeksiyon yapılarak lokal anestezi oluşturuldu. Total eksizyon sonrası gerekli olan durumlarda 6.0 prolen veya vicryl ile primer kapatma tekniği uygulandı. Klinik olarak malign olma olasılığı olan lezyonlar 2 mm'lik normal doku ile birlikte sütür ile cerrahi sınırlarına işaret konularak güvenli cerrahi sınır ile eksizyonu tamamlandı. Çıkarılan lezyonlar %10 formaldehit

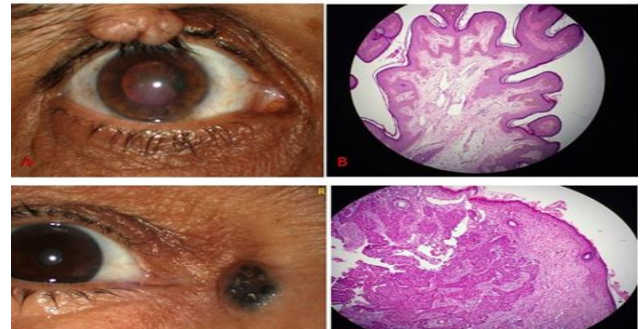
solüsyonuna konarak histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Hastalar 1 gün, 1 hafta, 1 ay ve her 6 ayda 1 kontrol edildi. Çalışmamızda SPSS versiyon 20. programı kullanılarak hastaların demografik verileri, minimum ve maksimum değerleri, Ortalama ve Standart sapmaları hesaplandı.

ETİK KURUL

Bu çalışmayı başlatmadan önce, araştırmacılar Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay almıştır. Karar no: 169, tarih: 07.11.2018). Çalışma, Helsinki bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 167 hastanın yaş ortalaması 52.89 ± 15.85 yıl ve yaşları 15 ile 86 arasında değişmekte idi. Hastaların 64'ü (%38.32) erkek, 103'ü (%61.68) kadındı. Tümör lokalizasyonu 91(%54.49) hastada sağ göz, 76(%45.51) hastada sol gözde iken, 104(%62.27) hastada üst kapak, 63(%37.73) hastada alt kapak yerleşimliydi. Tümör lokalizasyonu üst kapak olan 104(%62.27) hastanın yaş ortalaması 53.76 ± 15.73 yıl, alt kapak olan 63(%37.73) hastanın yaş ortalaması 51.46 ± 13.97 yıl olarak tespit edildi. Kadınlarda en sık görülen tümör 10(%9.70) hastada skuamöz papillom iken, erkeklerde en sık 9(%14.28) hastada epidermal kist görüldü (**Resim 1A, B**). 145(%86,83) benign, 22(%13.17) malign göz kapağı tümörü izlendi. Malign hastaların histopatolojik sonuçlarına göre dağılımı yapıldığında 18 (%81.82) hasta bazal hücreli karsinom, 4(%18.18) hasta skuamöz hücreli karsinomdu (**Resim 1C, D**).



Resim 1A: Skuamöz papillom görüntüsü **B:** Skuamöz papillomun histopatolojik görünümü, çok katlı yassı epitel ile düşeli polipoid oluşum Hematoksilen Eozin X40. **C:** Bazal hücreli karsinomun görüntüsü, **D:** Bazal hücreli karsinomun histopatolojik görünümü atipik bazaloid hücreler Hematoksilen Eozin X40.

Malign kapak tümörü olan 22 hastanın yaş ortalaması 61.50 yıl idi. Malign kapak tümörlerinden en sık görüleni bazal hücreli karsinomdu. Hastaların 6'sı (%33.33) erkek, 12'si (% 66.67) kadın idi. Sağ ve sol kapak yerleşimi ile alt üst kapak yerleşimi eşit oranda idi. İkinci sıklıkla görülen 4 hastada saptanan skuamöz hücreli karsinomdu. Kadın erkek oranları eşit olup 3 hastada (%75.00) sağ ve üst kapakta yerleşim gösterdiği, 1 hastada (%25.00) sol alt kapakta yerleşim gösterdiği izlendi. Göz kapağı tümörlerinin histopatolojik tanılarına göre dağılımı ve demografik özellikleri gösterilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Olguların histopatolojik sonuçları ve demografik verileri

Histolojik Tanı (n)	Lokalizasyon				Cinsiyet		En küçük- En büyük- Ortalama yaş
	Kapak(n)		Sol		Kadın	Erkek	
	Üst	Alt	(n)	(n)	(n)	(n)	
Skuamöz Papillom (19)	16	3	10	9	13	6	46-83-60.82
Epidermal Kist (19)	12	7	13	6	10	9	19-76-49.42
Seboreik Keratoz (18)	15	3	7	11	10	8	15-76-53.55
Verruka Vulgaris (18)	7	11	9	9	9	9	20-80-50.56
Bazal Hücreli Karsinom(18)	9	9	9	9	12	6	46-86-62.39
Intradermal Nevüs (15)	6	9	6	9	11	4	16-79-47.07
Infilyasyon (15)	10	5	8	7	10	5	17-83-43.73
Ksantelema (12)	1	11	2	10	10	2	39-63-50.00
Sudoriferöz Kist (9)	4	5	4	5	4	5	42-67-57.78
Skuamöz hücreli Karsinom (4)	3	1	3	1	2	2	37-82-57.50
Hemangiyo (4)	1	3	1	3	1	3	20-70-47.50
Dermoid Kist(4)	2	2	3	1	3	1	27-65-48.50
Aktinik Keratoz (3)	0	3	2	1	2	1	28-84-51.67
Trikopeptelyoma (2)	2	0	1	1	1	1	68-73-70.50
Fibrolipom (2)	1	1	2	0	1	1	39-54-46.50
Glomus Tümörü (1)	0	1	0	1	1	0	54-54-54.00
Subepitelyal Kalsifiye Nodülü(1)	1	0	1	0	0	1	25-25-25.00
Inverted foliküler keratozis(1)	0	1	1	0	1	0	69-69-69.00
Sebaseöz Adenom (1)	0	1	0	1	0	1	58-58-58.00
Pilomatiksoma (1)	1	0	1	0	0	1	41-41-41.00

TARTIŞMA

Göz kapağı tümörleri arasında en sık benign kapak tümörleri görülmektedir. Göz kapağının benign tümörleri farklı çalışmalarda % 45-86.2'si oranlarında bildirilmiştir (4,10,11). Literatürde 2639 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada benign kapak tümörü oranı %86 olarak rapor edilmiştir (12). Göz kapağının malign tümörleri baş ve boyun bölgesindeki tümörlerin %10'unu oluşturur (8). Kapak tümörleri her ne kadar benign lezyonlar olarak bilinse de malign lezyonların sıklığı farklı çalışmalarda %10 ile %55 arasında bulunmuştur(13). Göz kapağı tümörlerinin dağılımı bölgeden bölgeye farklılık gösterebilir. Bölgelerin ırk ve yaşlı nüfus oranı gibi faktörler farklılıkların sebebi olabilir iken özellikle bölgenin güneş alma oranı ve yaşam tarzı güneşe güneşe maruziyeti artırarak malign kapak tümörlerinin oranını artırabilir. 2639 kapak tümörünün değerlendirildiği çalışmada

malignite oranı %13.8 olarak bildirilmiştir(12). Pornpanich ve ark. 297 hastanın değerlendirildiği çalışmada %10.8 oranında malign lezyon saptamışlardır(7).

Biz çalışmamızda malign kapak tümörü oranını %13.17 olarak tespit ettik. Bu oranlar malign kapak tümörlerinin çok az olmadığını göstermektedir. Bu nedenle göz kapağındaki kitlelerin histopatolojik olarak incelenmesi önem taşımaktadır. Literatürde 5504 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada en sık görülen benign kapak tümörleri sırasıyla skuamöz papillom (%26), seboreik keratoz (%21) ve nevus (%20) olarak bildirilmiştir(2). Çalışmamızda en sık görülen benign kapak tümörlerini %11.37 skuamöz papillom ve %11.37 epidermal kist oluşturmaktaydı. En sık görülenler sıralamasında çalışmamız bu seri ile koreledir.

Yapılan literatür çalışmalarında en sık görülen benign göz kapağı lezyonu skuamöz papillom olarak bildirilmiştir (2,13,14). Bagheri ve ark. yaptığı çalışmada skuamöz papillom %19.5 oranında görülmüştür(4). Ülkemizde Uzun ve ark. yaptıkları çalışmada skuamöz papillom görüme oranı %19 dür. Ayrıca tümör lokalizasyonunun daha çok üst kapakta olduğu saptanmıştır(16). Bizim çalışmamızda 16 hastada (%84.21) üst kapak lokalizasyonu mevcuttu.

Bu tümörler sıklıkla kapak kenarına yerleşim gösterirler. ve karakteristik olarak deri ile aynı renktedirler. Saplı ya da sapsız olabilir. Tedavide cerrahi eksizyon uygulanır(2,14). Epidermal inklüzyon kisti cilt ve cilt altına yerleşim gösteren, yavaş büyüyen, yuvarlakça, lastik kıvamında lezyondur. Göz kapağında yerleşim gösteren lezyonları gibi, travma sonrasında da görülebilmektedir (17). Uzun ve ark. çalışmasında benign tümörlerin %10'unu epidermal inklüzyon kisti oluşturmaktaydı(16). Çalışmamızda benign tümörler içinde epidermal kist %11.37 oranıyla skuamöz papillom ile birinci sırada yer almaktaydı.

Seboreik keratoz daha çok orta ve ileri yaşlarda görülen benign bir tümördür. Çalışmamızda hastaların yaşları 15 ile 76 arasında değişmekteydi (ortalama 53.55 yıl). Yüz, gövde ve ekstremitelerde görülebilir. Yüzeyi sıklıkla papillomatöz olup rengi bronzdan kahverengiye kadar

değişebilir(18,19). Uzun ve ark. çalışmasında %14, Erdoğan ve ark. çalışmasında %7.8 oranında bildirmiştir(16,11). Çalışmamızda benign tümörler içinde seboreik keratoz %10.78 oranında saptanmıştır. Ho ve ark yaptığı çalışmada benign tümörlerin %54'ünün üst kapak ve %47'sinin alt kapak yerleşimli olduğu gösterilmiştir(20). Uzun ve ark. çalışmalarında %51 sıklıkla daha çok üst kapakta yerleşim gösterdiği izlenmiştir(16). Çalışmamızda tümör lokalizasyonu %62.27 oranında üst kapak yerleşimli olup literatür ile benzer sonuçlar saptanmıştır.

Bazal hücreli karsinom malign göz kapağı tümörlerinin %90'ını tüm göz kapağı tümörlerinin %20'sini oluşturur. Lezyonlar genellikle 40-79 yaş arasında görülmesine rağmen ortalama tanı yaşı 60 tır. Lokalizasyona bakıldığında %60'ın dan fazlası alt göz kapağı, %25-30 iç kantüs, %15 üst göz kapağı, %5 dış kantüs yerleşimlidir. Ultraviyole ışığına maruz kalma önemli bir risk faktörüdür. Balıkesir bölgesi güneş ışığının yoğun olduğu bir bölge olduğundan uzun süreli ultraviyole ışınına maruz kalma ile ilişkili olduğu bilinen bazal hücreli karsinom vakalarında çalışmamızda yüksek oranda tespit edilmiştir.

Tedavide güvenli cerrahi sınırlarla total olarak cerrahi eksizyon önerilir(19). Birçok çalışmada en sık görülen malign göz kapağı tümörünün bazal hücreli karsinom olduğu farklı oranlarda (%61.4 - %91.3) bildirilmiştir. Ayrıca sıklıkla alt kapakta lokalize olduğu görülmüştür (2, 4, 11). Bizim çalışmamız da en sık görülen malign kapak tümörü bazal hücreli karsinomdu ve üst ile alt kapak yerleşimi açısından fark saptanmamıştı.

Skuamöz hücreli karsinom daha çok ileri yaşlarda görülür. Çevresel risk faktörlerini radyasyon, arsenik alımı, human papilloma virüs ve psöriasis tedavisi için uygulanan psöralen plus ultraviyole A (PUVA) oluştururken, endojen olarak da kronik deri ülserasyonları ve skarlar da birer risk faktörüdür. Bazal hücreli karsinomadan daha az görülür ancak bu tümörlerin metastatik yayımları daha fazladır. Tedavisini öncelikle cerrahi eksizyon, radyasyon, krioterapi oluşturur (21). Cook ve Donaldson skuamöz hücreli karsinomun daha çok alt kapakta, Kwitko ise daha çok üst kapakta görüldüğünü belirtmişlerdir (22, 23, 24). Ülkemizde yapılan birçok çalışma-

da göz kapağındaki skuamöz hücreli karsinom oranları %17.4, %4.3 olarak bildirilmiştir (25, 10). Bizim çalışmamızda skuamöz hücreli karsinom %11.1 oranında ve en çok üst kapakta görüldü. Çalışmamızda kapak tümörlerinin kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görüldüğü tespit ettik. Kadınlarda en sık görülen tümör skuamöz papillom iken erkeklerde en sık epidermal kist görüldü.

Sonuç olarak, Göz kapağındaki kitle eksizyonlarının büyük çoğunluğu benign lezyonlardır. Bu lezyonların histolojik kökeni farklılık göstermektedir. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulabilmektedir.

TEŞEKKÜR

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Göz kliniği ve Patoloji kliniği çalışanlarına yardımları için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:3-24.
2. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol* 2009;31:256-62.
3. Allington HV, Allington JH. Eyelid tumors. *Arch Dermatol.* 1968;97:50-65.
4. Bagheri A, Tavakoli M, Kanaani A, et al. Eyelid masses: A 10-year survey from a tertiary eye hospital in Tehran. *Middle East African J Ophthalmol* 2013;20:187-92.
5. Actis AG, Actis G, De Sanctis U, et al. Eyelid benign and malignant tumors: issues in classification, excision and reconstruction. *Minerva Chir* 2013;68:11-25.
6. Kandemir NO, Barut F, Bektaş S, ve ark. Göz kapağı ve konjonktivanın tümörleri ve tümör benzeri lezyonları. *Türk Patoloji Dergisi.* 2009;25:112-7.
7. Pornpanich K, Chindasub P. Eyelid tumors in Siriraj Hospital from 2000–2004. *J Med Assoc Thai* 2005;88:11-4.
8. Yazıcı B, Atasoy A, Horoz R. Gözkapağı Malign Tümörlerinde Klinik Tanının Doğruluğu. *MN Oftalmoloji* 2007;14:56-9.
9. Margo CE. Eyelid tumors: accuracy of clinical diagnosis. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:635-6.
10. Erdoğan H, Demirci Y, Dursun A, ve ark. Göz kapağı kitlelerinin histopatolojik sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2013;22:75-80.

- 11.** Xu XL, Li B, Sun XL, et al. Eyelid neoplasms in the Beijing Tongren Eye Centre between 1997 and 2006. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008;39:367-72.
- 12.** Hacı Halil Karabulut, Yasemin Yuyucu Karabulut, ve ark. Göz Kapağı Tümörlerinin Histopatolojik ve Demografik Özellikleri. *Turk J Dermatol* 2014; 4: 197-201.
- 13.** Hałoń A, Błazejewska M, Sabri H, et al. Tumors and tumorlike lesions of eyelids collected at Department of Pathological Anatomy, Wrocław Medical University, between 1946 and 1999 *Klin Oczna*. 2005;107:475-8.
- 14.** Ali Kurt, Sait Nafiz Mutlu, Halil İbrahim Yener, ve ark. Primer göz kapağı tümörlerinde histopatoloji sonuçları. *Dicle Medical Journal*. 2015; 42 (1): 72-7.
- 15.** Uzun A, Gündüz K, Erden, ve ark. İyi huylu göz kapağı tümörlerinde klinik ve histopatolojik tanı. *Turk J Ophthalmol* 2012;42:43-6.
- 16.** Jordan DR. Multiple epidermal inclusion cysts of the eyelid: a simple technique for removal. *Can J Ophthalmol* 2002;37:39-40.
- 17.** Kharrat W, Benzina Z, Khlif H, et al. J. Palpebral seborrheic keratosis: a case study. *J Fr Ophthalmol* 2004;27:1146-9.
- 18.** Kim JH, Bae HW, Lee KK, et al. Seborrheic keratosis of the conjunctiva: a case report. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:306-8.
- 19.** Ho M, Liu DT, Chong KK, et al. Eyelid tumours and pseudotumours in Hong Kong: a ten years experience. *Hong Kong Med J*. 2013;19;150-5.
- 20.** Allali J, D'Hermies F, Renard G. Basal cell carcinomas of the eyelids *Ophthalmologica* 2005;219:57-71.
- 21.** Soysal HG, Markoç F. Invasive squamous cell carcinoma of the eyelids and periorbital region. *Br J Ophthalmol* 2007;91:325-9.
- 22.** Rene C. Oculoplastic aspects of ocular oncology. *Eye [Lond]* 2013;27:199-207.
- 23.** Donaldson MJ, Sullivan TJ, Whitehead KJ, et al. Squamous cell carcinoma of the eyelids. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1161-5.
- 24.** Kwitko M, Boniuk M, Zimmerman LE. Eyelid tumors with reference to lesions confused with squamous cell carcinoma. Incidence and errors in diagnosis. *Arch Ophthalmol* 1963;69:693-7.
- 25.** Özkılıç E, Peksayar G. Epidemiolojik investigation of eyelid tumors. *Turk J Ophthalmol* 2003;33:631-40.

TRAVMATİK ASFİKSİDE LİTERATÜRE YENİDEN BİR BAKIŞ VE BİR OLGU SUNUMU

A REVIEW OF TRAUMATIC ASPHYXIA IN THE LITERATURE AND A CASE REPORT

Ahmet AYDIN¹, Mustafa YAVUZ²

¹Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

²Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

ÖZ

Travmatik asfiksi genellikle motorlu araçlarla meydana gelen yaralanmalarda rastlanmış bir durum olarak bilinmektedir. Ani toraks kompresyonuna ve takiben glottisin kapanmasına bağlı gelişen fizyopatolojinin önemli olduğu olayda, glottisin kapanmasının korkuya sekonder bir cevap olduğu, göğüs içi basıncı arttırarak zararlı durumları ortaya çıkardığı düşünülmektedir.

Olgumuz 18 yaşında erkek, bilinen hiçbir hastalığı yok, üzerine aniden iş makinası devriliyor ve 30 dakika toraksın bası altında kaldığı söyleniyor. Acil serviste Glasgow koma skalası (GKS) 7 olarak gözlendi ve entübe edilip yoğun bakıma alındı. Tanısı yoğun bakımda netleştirilip tedavisi başlanan hasta herhangi bir sekel kalmadan taburcu edildi.

Nadir görülen ve mortal seyredebilen travmatik asfiksi, eğer izole triadının dışında bir patoloji yoksa destek tedavisiyle rahatça tedavi edilebilir.

ANAHTAR KELİMELER: Travma, asfiksi, peteşi

ABSTRACT

Traumatic Asphyxia is commonly known as condition encountered in injuries caused by motor vehicles. It is thought that the closure of the glottis is secondary response to fear and that the intracavitary pressure increases and causes harmful situations, in this case where the physiopathology due to sudden thorax compression and closure of the glottis is important.

Our case, 18 year old man, no known diseases, suddenly work machine overturns and thorax was under pressure during 30 minutes. The glasgow coma scale (GKS) was observed as 7 in the emergency department and he was intubated. After that he was taken to intensive care and the diagnosis was made here. Treatment was started and the patient was discharged without any sequelae.

Traumatic asphyxia is rarely seen and can be mortal, can be easily treated with supportive treatment if there is no pathology except for isolated tirade.

KEYWORDS: Trauma, asphyxia, petechia

Geliş Tarihi / Received: 02.07.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 25.09.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Ahmet AYDIN

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

E-mail: ketamin2323@gmail.com

Orcid No: 0000-0003-1836-2061

GİRİŞ

Travmatik asfiksi, ilk olarak 1837 yılında Oliver d'Angers tarafından otopsi bulguları ile tanımlanmış olup (1), torakoabdominal bölgeye kompresyon kuvveti nedeniyle ortaya çıkan yüz, boyun ve üst göğüste servikofasiyal siyanoz ve ödem, subkonjonktival hemoraji ve peteşiyal kanamalarla seyreden nadir bir durumdur (2).

Çoğunlukla motorlu taşıt kazalarına bağlı oluşmaktadır. Ancak ağır makineler, mobilyalar ve nadiren derin deniz dalışları, epileptik nöbetler, zor doğum ve astım atakları gibi nedenlere bağlı olarak da gelişebilmektedir (3). Bu çalışmada asfiksiye özel karakteristik bulguların yanında özellikle nörolojik bulguları ön planda olan bir travmatik asfiksi olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU

18 yaşında erkek hasta iş makinasının üzerine devrilmesi sonucu göğüs bölgesine kompresyon sonucu sıkışan hasta yaklaşık 30 dk. içerisinde kurtarılıyor. Daha sonra acil servise getirilen hastanın nabız sayısı: 125 atım/dk, kan basıncı: 115/65 mmHg idi. Glasgow Koma Skoru (GKS) 7 olan ve Şuuru kapalı olan hasta konvülziyonu olması üzerine entübe edildi. Yapılan görüntüleme ve konsültasyon sonuçlarında beyinde hafif ödemi ve sternumun da kırık tespit edilen hastanın, batınında herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Hemotoraks, pnömotoraks görülmedi. Kalp ve vasküler yapılarda patoloji tespit edilmeyen hasta yoğun bakım ünitesine alınarak mekanik ventilatöre bağlandı. Yapılan fizik muayenesinde yüzde ödem, her iki omuz ve yüzde peteşiyal lezyonlar mevcuttu (**Resim1**, **Resim2**).



Resim 1: Olgunun göğüs, her iki omuz bölgesinde olan peteşiler



Resim 2: Yüzde ödem ve peteşi

Gözlerde hafif subkonjunktival hemoraji tespit edildi. Kan gazı PH: 7.39 mmHg, PCO₂:47.6 mmHg, PO₂:53 mmHg, diğer laboratuvar sonuçları AST: 76 IU/L, ALT: 76 IU/L, CK: 780 U/L idi. Hastaya sedasyon amacıyla 0.1-0.2 mg/kg/h midazolam infüzyonu başlanarak tedavisi düzenlendi. Takipleri devam ederken 2. günde bilinci açılan hasta ekstübe edildi. Takibinde nöbeti olmadı. Kontrol beyin tomografisinde ödemi gerileyen hastanın beyin ödemeine yönelik başlanan 0.25-1gr/kg mannitol tedavisine son verildi. Periferik oksijen saturasyonu oda havasında %90-92 olan hastanın takibine devam edildi. 5. günde ek problemi olmayan hasta servise çıkarıldı. Olgumuzda karakteristik yüzde ödem, peteşiyal lezyonlar ve nörolojik bulgular ön plandaydı.

Tedavi sonrası hastanın yatış süresince yüzde ödemi düzelerken, peteşiyal lezyonlar kaybolmadı, epileptik nöbeti olmadı ve nörolojik durumunda bir problem gözlenmeyen hasta servisten 9. günde önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Travmatik asfiksi, torakoabdominal bölgeye ani bir kompresif travmadan kaynaklanmaktadır (4). Travma genellikle karayolu trafik kazaları, vücudun iki ağır nesne arasında sıkışması, vücudun zemine sıkıştırıldığı araçların altına sıkışması veya dar bir alana düşmesinden kaynaklanır (5).

Aşırı venöz basınçlar asfiksini başlıca belirtilerine neden olur ve karakteristik belirtiler arasında yüz ve üst göğüs peteşileri, subkonjonktival

hemorajiler, servikal siyanoz ve serebral ödem nedeniyle nörolojik belirtiler ve retinal ödem sonucu geçici görme kaybı yer alır (6). Toraksın ciddi sıkışması sonucu gelişen travmatik asfiksi, glottis kapalı iken torakoabdominal bölgenin ani sıkışmasına bağlı olarak kapakçık sistemi olmayan servikofasial bölge venlerinde oluşan ani venöz hipertansiyona bağlıdır. Bu hipertansiyon, yüz, boyun, üst göğüs duvarı ve beyine iletilir. Bu bölgelerde peteşiler, subkonjonktival kanama, siyanoz, kapiller dilatasyon ve beyin ödemeine bağlı nörolojik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (7). Glottisin kapanmasının önemli olduğu bu olayda, glottisin kapanmasının korkuya sekonder bir cevap olduğu ve göğüs içi basıncı arttırarak zararlı durumların ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (8). Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında glottis kapalı iken juguler venöz basıncın daha fazla arttığı gösterilmiştir (9). Aksine glottisin açık olduğu ani gelişen travmatik asfiksilerde kraniyofasial bulguların gelişmediği bildirilmektedir (8).

Travmatik asfiksi olan hastalarda, diğer sistemlerle ilişkili yaralanmalar da eşlik edebilir. Pulmoner kontüzyon, hemotoraks, pnömotoraks, uzamış bilinç kaybı, konfüzyon ve nöbetler, ekzoftalmi, retinal kanamalar ve görme kaybı gibi oftalmik yaralanmalar, karaciğer ve dalak yırtıkları, gastrointestinal kanama gibi abdominal yaralanmalar da bildirilmiştir (2,10). Yapılan bir çalışmada travmatik asfiksi olan 14 hastanın 2'sinde 11 hastada göğüs duvarı ve intratorasik yaralanmalar, 8'inde bilinç kaybı, 5'inde uzamış konfüzyon, 2'sinde nöbetler ve görme bozuklukları tespit edilmiştir (11).

Endotrakeal entübasyonun yapılmasını güçleştirecek yada önleyecek düzeyde ileri hava yolu ödemi nadir de olsa gelişebilmektedir (8). Travmatik asfiksi hafif bulguları olan hastalarda iyi seyirli olabilir. Mortalite nedeni genellikle, şiddetli şok, hipoksi ya da travmadan hemen sonraki kardiyak arrest nedeniyle gelişen anoksik serebral hasara bağlıdır. Morbidite ve mortalite genellikle kardiyovasküler, pulmoner ve nörolojik yaralanmanın varlığı ve şiddeti ile orantılı olup, serebral ödem gelişen olgularda intrakraniyal basınç monitörizasyonu düşünülmelidir. Tedavinin temeli, intrakraniyal basıncı düşürmek, yatak başının otuz derece yükseltilmesi ve oksijen tedavisidir (12,13). Beyin ödemeine bağlı nörolojik bulguları olan hastalar dahi destek

tedavisi ile 1-2 hafta içinde düzeldikleri bildirilmiştir (14). Mortalite ve morbidite kardiyovasküler, pulmoner ve nörolojik yaralanmanın varlığı ve şiddeti ile orantılıdır. Kardiyak arrest gelişmiş hastalarda gelişen serebral hasar nedeniyle sekel kalabilir (15). Olgumuzda da karakteristik yüzde ödem, peteşiyal lezyonlar ve nörolojik bulgular ön plandaydı. Kardiyak arrest gelişmemiştir. Hastanın yatış süresince nörolojik durumunda bir problem gözlenmedi.

SONUÇ

Travmatik asfiksi nadir olarak karşımıza çıkan ve karakteristik bulguları olan özellikle toraksın ani şiddetli bir künt travmaya maruz kalmasına bağlı gelişen bir durum olup fatal olabileceği gibi hafif seyirli de olabilmektedir. Multidisipliner bir yaklaşım gerektirmekle birlikte herhangi bir organ yaralanması olmayan, sadece izole triada sahip olgularda önleyici ve destek tedavisiyle düzelmeyen olabileceği unutulmamalıdır ve doğru teşhis edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. The acute thoracic compression syndrome: So-called traumatic- asphyxia. In: Besson A, Saegesser F, editors. A colour atlas of chest trauma and associated injuries. Vol 1. Paperback ed. Netherlands: Wolfe Medical Publications Ltd; 1989; p. 117-21.
2. Richards CE, Wallis DN. Asphyxiation: A review. *Trauma* 2005; 7:37-45.
3. Lowe L, Rapini RP, Johnson TM. Traumatic asphyxia. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 972-974.
4. Enker E, Özlem Y. Travmatik asfiksi: Travma hastalarında nadir görülen bir sendromdur. *Int J Emerg Med* 2009; 2: 255-256.
5. Byard RW, Wick R, Simpson E, Gilbert JD. The pathological features and circumstances of death of lethal crush/traumatic asphyxia in adults—a 25-year study. *Forensic Sci Int* 2006; Jun;159(2-3):200-205.
6. Shields MD, Thomas W, LoCicero J, Reed CE, Feins RH. *General Thoracic Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009; p. 893.
7. Battisella FD, Benfield JR. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura and lungs. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, editors. *General Thoracic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Pr; 2000. p. 815-31.
8. Ibarra P, Capan LM, Wahlander S, Sutin KM. Difficult airway management in a patient with traumatic asphyxia. *Anesth Analg* 1997; 85:216-8.

9. Hurtado TR, Della-Giustina DA. Traumatic asphyxia in a 6-year-old boy. *Pediatr Emerg Care* 2003;19:167-8.
10. Ghali GE, Ellis E 3rd. Traumatic asphyxia: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:867-870.
11. Jongewaard WR, Cogbill TH, Landercasper J. Neurologic consequences of traumatic asphyxia. *J Trauma* 1992;32(1):28-31.
12. Dunne JR, Shaked G, Golocovsky M. Traumatic asphyxia: an indicator of potentially severe injury in trauma. *Injury* 1996;27:746-9.
13. Sarihan H, Abes M, Akyazici R, Cay A, Imamoglu M, Tasdelen I, et al. Traumatic asphyxia in children. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997;38:93-5.
14. Çobanoğlu U, Yalçınkaya İ. Toraks yaralanmaları. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010;16(1): 77-83.
15. Şenoğlu N, Öksüz H, zincirci B, Ezberci M, Yasım A. Ağır travmatik asfiksi: iki olgu sunumu eşliğinde literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2006; 14(1): 78-81.

ÇOKLU GİRİŞİM SONRASI ALTI AYLIK BEBEKTE GELİŞEN İATROJENİK FEMORAL VEN TROMBOZU

IATROGENIC FEMORAL VEN THROMBOSIS DEVELOPING IN A 6 MONTHS INFANT
AFTER MULTIPLE INTERVENTION

Murat GÜNDAY¹, Özlem KAYACIK GÜNDAY²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

²Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZ

Hastanede yatan bebek ve çocuklarda bazen uzun süreli parenteral tedavi ihtiyacı olur. Bu nedenle hastalarda santral venlerden kateter takılması gerekir. Katetere bağlı çeşitli komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu olgu sunumunda, 6 aylık kız bebek, koroid pleksus papillomuna bağlı hidrosefali tanısı nedeniyle operasyona alındı. Anestezi tarafından sağ kasıktan venöz kateter takılmaya çalışıldı. Birden fazla yapılan ponksiyon sonrası bebeğin bacağına morarma, bacakta tümenden şişlik gelişmesi nedeniyle yoğun bakıma alındı. Yapılan tetkiklerde femoral ven trombozu saptandı. Tedavide düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi subkutan olarak başlandı. Takiplerinde bacadaki morarma düzeldi. Sonuç olarak, çoklu uygulama endotel hasarı ve sonrasında trombus oluşumunu hızlandırır. Bu nedenle, infantlarda mutlaka ultrason altında ve çoklu girişimden kaçınarak ponksiyon yapılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: İatrojenik, tromboz, çoklu girişim

ABSTRACT

Hospitalized infants and children sometimes require long-term parenteral treatment. Therefore, patients need to insert a catheter from the central veins. Various complications due to catheter may occur. In this case report, a 6-month-old female baby was operated due to the diagnosis of hydrocephalus due to choroid plexus papilloma. Anesthesia was attempted to insert a venous catheter from the right groin. After more than one puncture, the baby's leg was bruised. Femoral vein thrombosis was detected. Low molecular weight heparin treatment was started subcutaneously. The bruising on his leg improved. As a result, multiple application accelerates the endothelial damage and subsequent thrombus formation. Therefore, infants should be punctured under ultrasound and avoiding multiple interventions.

KEYWORDS: Iatrogenic, thrombosis, multiple intervention

Geliş Tarihi / Received: 30.09.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 23.10.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Murat GÜNDAY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

E-mail: gundaymurat@yahoo.com

Orcid No: 0000-0002-4797-9821

GİRİŞ

Çocuk ve adölesanlarda, santral venöz kateter kullanımı giderek artmaktadır (1). Hastanede yatan hastalar için, uzun süreli santral bir damar yolu, intravenöz medikasyonun daha güvenilir, daha hızlı ve daha güvenli yapılmasını sağlar. Santral kateterler; internal juguler ven, subklavian ven ya da femoral venden takılırlar. Bu tip hastalarda, takılma sırasında oluşabilecek komplikasyonlar dikkate alındığında daha az risk taşıdığı için femoral yol daha sık tercih edilir. Femoral vene kateter takılması sırasında iatrojenik olarak hava embolisi (2), arterio-venöz fistül (3), iliofemoral ven diseksiyonu (4), femoral pseudoanevrizma ve derin ven trombozu (DVT) (5) görülebilir.

Bu olgu sunumunda, beyin cerrahisi için operasyona hazırlanan altı aylık bir bebeğe, ameliyathanede, femoral venden kateter takılmaya çalışılırken meydana gelen iatrojenik DVT sunuldu.

OLGU

6 aylık kız bebek, koroid pleksus papillomuna bağlı hidrosefali tanısı nedeniyle operasyona alındı. Anestezi tarafından sağ kasıktan venöz kateter takılmaya çalışıldı. Birden fazla yapılan ponksiyon sonrası bebeğin bacağında morarma, bacakta tümenden şişlik gelişmesi nedeniyle yoğun bakıma alındı (**Resim 1**).



Resim 1: Ponksiyon sonrası bacağın görünümü

Yapılan arteriyel Doppler ultrasonografi (USG)'de patolojiye rastlanmadı. Venöz Doppler USG'de femoral vende, safen birleşim yerine yakın, duvarda parsiyel trombüs saptandı (**Resim 2**).



Resim 2: Arteriyel Doppler ultrasonografi görüntüsü

Düşük molekül ağırlıklı heparin, bacak elevasyonu ve ekstremitenin ısıtılmasına başlandı. Takibinde 2.gün bacakta şişliği azalan, renk değişikliği düzelen bebek tekrar ameliyat için beyin cerrahisine devir edildi (**Resim 3**).



Resim 3: Takipte bacakta renk değişikliğinin düzelmiş hali.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun son versiyonuna göre yapıldı. Aileden yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Çocuklarda DVT son derece nadir görülür. Etiyolojik olarak sepsis, genetik trombofili, alta yatan malignite, cerrahi ya da venin içine kateter yerleştirilmesi en sık nedenlerdir (6). Özellikle 3 yaş altında damar çapları küçük olduğu için katetere bağlı tromboz daha sık görülür (7). Kateter takılması ven duvarında endotel hasarı, damar içi kan akımı azalması ve kanın yabancı bir yüzey ile karşılaşması tromboza olan eğilimi artırır (8).

Çocuklarda klinik olarak bacakta şişlik en önemli belirtidir. Fakat bazen görülemeyebilir (7). Olgumuzda gördüğümüz gibi şişliğe, ilk saatlerde renk değişikliği eşlik edebilir. Erken tanı ve tedavi küçük çocuk ve infantlarda önemlidir.

Çünkü tanı konulamayan DVT’de tehlikeli bir durum olan pulmoner emboli gelişebilir (9). Ayrıca tekrar eden venöz tromboemboliler sonrasında posttrombotik sendrom gelişebilir. Kalıcı venöz yetmezlik sonucu hastanın fiziksel aktivitesi azalır. Sonuç olarak bu tür komplikasyonlar artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir.

Tanıda radyolojik olarak venografi ya da Doppler USG’den faydalanabilir. USG daha az invazivdir. Uygulaması hem basit ve hem de sensitiftir. Ayrıca venografinin infantlarda kullanımı bizce damar çap yetersizliği nedeniyle çok uygun değildir. Yapılan çalışmalarda, tanı sadece klinik ile konursa yaklaşık %10 vakada ven trombozu tespit edilebilirken (10) USG ile en az iki kat daha doğru tanı konabileceği saptanmıştır (11). Bizde olgumuzda tanıda venöz Doppler USG’i kullandık.

İnfanlarda görülen iatrojenik DVT’ de tedavi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Genel olarak DVT’de tedavide heparin (standart/düşük molekül ağırlıklı), varfarin ya da invaziv tedavi (kateter direkt trombolizis, perkutan mekanik trombektomi, farmako-mekanik direkt kateter trombolizis) şeklinde gruplandırılabilir. Kabul edilen genel fikir, küçük çocuklar için en az 3 ay boyunca devam edecek düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisidir (12). Fakat sonrasında posttrombotik sendrom gelişebileceği akıld tutulmalıdır (13). Konuyla ilgili literatürde çeşitli çalışmalar vardır. Goldenberg ve ark. yaptıkları çalışmada, çocuklarda standart antikagulan ile trombolizis posttrombotik sendrom açısından karşılaştırılmış ve trombolitik tedavinin anlamlı bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir (14). Gaballah M ve ark. yaptıkları çalışmada da, geniş bir çocuk hasta popülasyonunda, iliofemoral tromboz için trombolizin güvenli bir şekilde uygulanabileceği bildirilmiştir (15). Fakat bu çalışmalar iatrojenik DVT vakaları için yapılmamıştır. Ayrıca trombolizisin kanama riski vardır (15). Bu nedenle tromboliz uygularken dikkatli olunmalı ve seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır diye düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Gibson C, Connolly BL, Moineddin R, Mahant S, Filipescu D, Amaral JG. Peripherally inserted central catheters: use at a tertiary care pediatric center. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24(9): 1323–31.

2. Jalota L, Aryal MR, Jain S. Iatrogenic venous air embolism from central femoral vein catheterisation. *BMJ Case Rep*. 2013;13;2013.

3. Wang W1, Moon E, Spain J. Balloon-assisted N-butyl-2-cyanoacrylate closure of an iatrogenic femoral arteriovenous fistula. *Vasc Endovascular Surg*. 2013;47(2):131-4.

4. Le TB, Kim JH, Park KM, Jeon YS, Hong KC, Cho SG Iatrogenic Iliofemoral Vein Dissection: A Rare Complication of Femoral Artery Puncture. *Vasc Endovascular Surg*. 2018;52(6):482-5.

5. Papadakis M, Zirngibl H, Floros N. Iatrogenic Femoral Pseudoaneurysm and Secondary Ipsilateral Deep Vein Thrombosis: An Indication for Early Surgical Exploration. *Ann Vasc Surg*. 2016;34:269.e13-5.

6. Revel-Vilk S, Ergaz Z. Diagnosis and management of central-line-associated thrombosis in newborns and infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(6):340-4.

7. Gutierrez JA, Bagatell R, Samson MP, Theodorou AA, Berg RA. Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis *Crit Care Med*. 2003; 31(1):80–3.

8. Andrew M, Monagle PT, Brooker L: Thromboembolic Complications During Infancy and Childhood. First Edition. Hamilton, Ontario, Decker, 2000

9. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics*. 1995;96:291-4.

10. Venkataraman S, Thompson A, Orr R: Femoral vascular catheterization in critically ill infants and children. *Clin Pediatr* 1997; 36(6): 311–9.

11. Talbott GA, Winters WD, Bratton SL, O’Rourke PP. A prospective study of femoral catheter-related thrombosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(3):288–91.

12. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest*. 2001;119 (1 Suppl):344S-370S.

13. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130(18):1636-61.

14. Goldenberg NA, Durham JD, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. *Blood* 2007 110(1):45-53.

15. Gaballah M, Shi J, Kukreja K, Raffini L, Tarango C, Keller M, et al. Endovascular Thrombolysis in the Management of Iliofemoral Thrombosis in Children: A Multi-Institutional Experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(4):524-30.

OVARIAN SARKOM İLİŞKİLİ LONGİTUDİNAL EKSTENSİF TRANSVERS MİYELIT: OLGU SUNUMU

LONGITUDINALLY EXTENSIVE TRANSVERSE MYELITIS ASSOCIATED WITH
OVARIAN SARCOMA: CASE REPORT

Fettah EREN¹, Aydın Talip YILDOĞAN², Şerefür ÖZTÜRK²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZ

Tümör ilişkili longitudinal ekstensif transvers miyelit (LETM), başta akciğer ve meme olmak üzere özellikle solid tümörlerle ilişkilidir. Bu hastalık farklı klinik, radyolojik ve patolojik bulgular ile ortaya çıkabilir. Ciddi dizabilite ve yüksek mortaliteye sahiptir. 44 yaşında kadın hasta, 2 aydır olan alt ekstremitelerde güçsüzlük ve idrar inkontinansı nedeniyle başvurdu. Nörolojik muayenede paraparezi (sağ alt ekstremitede 2/5 ve sol alt ekstremitede 4/5) belirlendi. T9 dermatomal seviyenin altında hipoestezi saptandı. Spinal manyetik rezonans görüntüleme; torakal ve lomber spinal kord uzun segment, miyelit ile uyumlu hiperintensite mevcuttu. Tedavinin 2. günü yaygın karın ağrısı başladı. Bu ağrıların son 1 yıldır ara ara tekrarladığı öğrenildi. Abdomen bilgisayarlı tomografide; sağ overde 9x7.5 cm kitle, aortik vasküler invazyon, hepatosplenomegali ve yaygın asit belirlendi. Salpingoofektomi neticesinde elde edilen kitlenin indifferansiye ovarian sarkom olduğu anlaşıldı. Neoplazi sonucu oluşan spinal kord lezyonları farklı klinik bulgular ile ortaya çıkabilir. En önemli prognostik unsur, primer tümöral yapının tipi ve metastaz durumudur. Bu nedenle tümörün erken dönemde tespit edilmesi oldukça önemlidir. Tarama testlerinin duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle klinik semptomlar ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Transvers miyelit, Ovarian tümör, İndifferansiye sarkom

ABSTRACT

Neoplasm associated longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) is mainly associated with solid tumors, especially lung and breast. This disease may present with different clinical, radiological and pathological features. It has severe disability and high mortality. A 44-year-old female patient presented with weakness in the lower extremities and urinary incontinence for 2 months. Paraparesis (right lower extremity 2/5 and left lower extremity 4/5) was noted on the neurological examination. Hypoesthesia was detected under the T9 dermatomal level. Spinal magnetic resonance imaging showed hyperintensity consistent with long-segment myelitis of thoracic and lumbar spinal cord. On the second day of treatment, widespread abdominal pain started. It has been learned that these pain have been repeated for one year. Abdominal computed tomography revealed a 9x7.5 cm mass in the right ovary, aortic vascular invasion, hepatosplenomegaly and diffuse ascites. The result of salpingoofectomy was shown to be ovarian sarcoma with undifferentiated tumor. Spinal cord lesions resulting from neoplasm may present with different clinical symptoms. The most important prognostic factor is the type of primary tumor and metastasis. Therefore, early detection of the tumor is very important. The sensitivity of the screening tests is low. For this reason, clinical symptoms should be evaluated in detail.

KEYWORDS: Transverse myelitis, ovarian tumor, undifferentiated sarcoma

Geliş Tarihi / Received: 09.07.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 23.10.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Fettah EREN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

E-mail: dreren42@hotmail.com

Orcid No: 0000-0001-6834-0827

GİRİŞ

Akut transvers miyelit (ATM), birçok etiyolojik faktör ile omuriliğin küçük bir segmentinin inflamasyonunu tanımlamaktadır. Omuriliğin üç ya da daha fazla segmentinin tutulumuna ise longitudinal ekstensif transvers miyelit (LETM) denilmektedir. Bu durum nadir görülmekle birlikte erken tanınması ve tedavisi ile birçok hasta, ciddi dizabilite ve mortaliteden kurtulabilmektedir. Ayrıca profilaktik tedavi başlanması ile yeni gelişecek atakların da engellenmesi sağlanabilmektedir(1).

LETM'in etiyolojisinde vasküler, enfektif, postenfeksiyöz, neoplastik, paraneoplastik, kollojen doku hastalıkları ve iyatrojenik birçok sebep bulunmaktadır. Özellikle MS spektrumu hastalıklarından nöromiyelitis optika (NMO) bunlar içerisinde en sık tanınanıdır. NMO sıklıkla servikal omurilik bölgesini tutmaktadır (2). Diğer nedenler ise omuriliğin herhangi bir segmentini tutabilmektedir.

Tümör ilişkili transvers miyelit, kanserin uzak etkisi ile omuriliğin herhangi bir segmentinde otoimmün sistem aracılı inflamatuvar sürecin başlaması ile meydana gelir. Özellikle küçük hücreli akciğer kanseri ve meme kanserine bağlı LETM olguları bildirilmiştir (3,4). Hastalığın prognozu ise altta yatan tümörün tipine ve metastaz durumuna göre değişmektedir. Bu olgu sunumunda, transvers miyelit nedeni ile takip edilen hastada yaygın metastazın da eşlik ettiği indifferansiye ovarian sarkom belirlenmiştir. Bu iki durumun birlikteliği, kliniği ve ovarian sarkomun LETM etiopatogenezi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

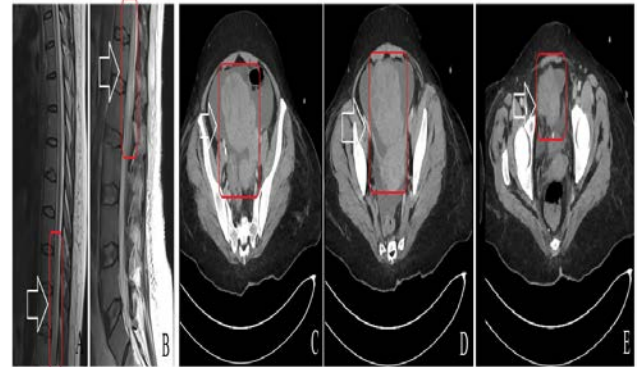
OLGU

44 yaşında kadın hasta, 2 ay önce başlayan bacaklarda güçsüzlük ve idrar inkontinansı nedeni ile başvurdu. Hastanın 10 gündür başka bir merkezde transvers miyelit ön tanısı ile 1 gr/gün dozunda metilprednizolon tedavisi aldığı öğrenildi. Hastanın şikayetlerinin bu süre içerisinde kademeli olarak arttığı ve son 20 gündür tam bağımlı hale geldiği anlaşıldı. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında herhangi bir hastalık bulunmamaktaydı. Sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı yoktu.

Nörolojik muayenesinde; direkt ve indirekt pupil ışık cevabı alınabiliyordu. Göz hareketleri, görme alanı ve görme keskinliği normaldi. Nistagmus görülmedi. Diğer kranial sinirler normaldi. Sağ alt ekstremitede 2/5 ve sol alt ekstremitede 4/5 kas gücü belirlendi. T9 dermatomal seviyenin altında hipoestezi saptandı. Derin tendon refleksleri alt ekstremitelerde bilateral hipoaktifti. Babinski belirtisi bilateral cevapsızdı. Serbellar testler normaldi. Vital bulgularından ateşi 37.7 °C ve kan basıncı 130/70 mmHg idi.

Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre (WBC)=8.4 K/uL (3.5-10.5), hemoglobin (HGB)=12.2 g/dL (13.5-17.5), trombosit (PLT)=135 K/uL (150-450), vitamin B12=314.4 pg/mL (191-663), folik asit (FA)=12.45 ng/mL (3.1-17.5) bulundu. Tokluk kan şekeri=116 mg/dL (70-110), üre=23 mg/dL (18-55), hemoglobin A1C (HbA1C)=5.7 (4-6) olarak belirlendi. C-reaktif protein (CRP)=1,7 mg/L (0-5) ve sedimantasyon=7 m/h (0-20) idi. Tiroid stimüle edici hormon (TSH)=0.67 µIU/mL (0.56-5.57), serbest T3, T4, tiroglobulin ve tiroid oto antikoları normaldi. Karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin fosfokinaz, elektrolitler ve kan gazı normal sınırlardaydı. Vaskülitik, enfektif ve granülomatöz hastalık değerlendirmesi için yapılan kan testleri normaldi.

Torakal ve lomber manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de alt torakal ve üst lomber bölgede 4-5 vertebra seviyesi boyunca, spinal kordu ekspansiyon eden hiperintense görünüm izlendi (**Resim 1A, 1B**).



Resim 1: A,B) Torakal-lomber manyetik rezonans görüntüleme(MRG): T2 sagittal kesitlerde alt torakal ve üst lomber bölgelerde uzun segment, spinal kordu ekspansiyon eden miyelit ile uyumlu hiperintense. **C,D,E)** Batın bilgisayarlı tomografi (BT): sol overde 9x7,5 cm çapında malignite ile uyumlu kitle lezyonu.

Lomber ponksiyon (LP)da beyin omurilik sıvısı (BOS) açılış basıncı= 170 mmH₂O idi. BOS biyokimyasal analizinde; glukoz=72 mg/dL (eş zamanı kan glukozu=130 mg/dL) ve mikroprotein=46.9 mg/dL (15-45) olarak belirlendi. BOS elektroforez incelemesinde oligoklonal bant=-negatif, anti aquaporin-4 antikoru=negatif ve immunglobulin G indeksi=0.68 (<0.85) olarak saptandı. BOS mikroskopisinde 35 hücre görüldü ve tamamı lenfositlerdi. BOS bakteriyolojik incelemede boyalı ve boyasız mikroskopide bakteri görülmedi, kültürde bakteri üremesi olmadı. BOS moleküler incelemesi, HIV ve hepatit serolojik incelemesi normaldi.

Hastanın yatışının 2. günün ani gelişen karın ağrısı nedeni ile çekilen batin bilgisayarlı tomografi (BT)de yaygın sıvı, hepatosplenomegali ve sol overde 9x7.5 cm çapında kitle görünümü izlendi (Resim 1C,1D,1E). Bu kitle overian vasküler yapıları çepeçevre sarmakta ve aortik vasküler invazyona sebep olmaktaydı. CA-125=145.5 U/mL (0-35), CA 15.3=12.74 U/mL (0-25), CA 19.9=25.16 U/mL (0-39) ve CEA=1.57 ug/L (0-10000) olarak belirlendi.

Hastanın mevcut durumda opere edilmesinin uygun olmadığı anlaşılınca plazmaferez başlandı. Ancak plazmaferezden de yeterince fayda görmeyen hastanın bulgularına gaita inkontinansı da eklendi. Yaygın batin hassasiyeti ve ağrısının artması üzerine total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) yapıldı. Alınan patolojik örnekler sonucunda kitlenin indifferansiye sarkom olduğu anlaşıldı. Hastaya postoperatif dönemde kemoterapi başlanması planlandı. Hasta kemoterapi almak istemedi.

Cerrahiden 1 ay sonra tekrar değerlendirilen hastanın destekli olarak ayakta durabildiği görüldü. Gaita inkontinansının olmadığı ancak idrar inkontinansının devam ettiği anlaşıldı. Postoperatif 3. ayda ise eks olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

ATM, omuriliğin fokal inflamasyonu ve demiyelinizasyonu ile meydana gelen hastalık grubudur. Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu, romatoid artrit (RA) ve antifosfolipid antikoru sendromu gibi birçok konnektif doku hastalığı bu duruma yol açabilmektedir. Ayrıca

ensefalomiyelitler, sitomegalovirüs (CMV) başta olmak üzere enfektif hastalıklar, spinal kord basıları, konjenital spinal defektler ve lökodistrofi gibi genetik hastalıklar da bu tabloyu meydana getirebilmektedir (5,6). Bazen direkt etki ile oluşabilse de özellikle çapraz otoimmün mekanizmalar ile hastalık tetiklenmektedir (7).

Seviyesi belirlenebilen duyu kaybı, 4-21 gün içerisinde progresif klinik kötüleşme ve MRG ile miyelit bulgularının saptanması durumunda ATM'den şüphelenilmelidir. Ayrıca BOS incelemesinde artmış pleositoz ve IGG indeksi yüksekliği tanıyı desteklemektedir (5). Bu özellikler doğrultusunda hastamızda da transvers miyelit düşünülmüştür. Miyelitin 4-5 vertebra segmenti boyunca olması ve spinal kordu ekspansiyon etmesi nedeni ile LETM olduğu anlaşılmıştır. Hastalık ateş ve kas ağrısı gibi non spesifik bulgular ile ortaya çıkabilmektedir. Ayaklardan başlayan pareteziler, motor kayıplar ve sfinkter disfonksiyonu karakteristik bulgulardandır. Tabloya otonom bulgulardan terleme bozukluğu, mesane ve barsak disfonksiyonu, kan basıncı değişiklikleri eklenmektedir (5,8). Benzer semptom ve bulgular ile başlayan bizim hastamızda da tabloya zaman içerisinde gaita inkontinansı eklendiği görülmüştür.

LETM tedavisinde hastanın sıkı bir şekilde takip edilmesi önemlidir. Çünkü otonom disfonksiyona bağlı ani kan basıncı değişiklikleri ve aritmiler izlenebilir. Altta yatan inflamatuvar sürecin üstesinden gelebilmek için öncelikle yüksek doz steroid tedavisi, gerekli durumlarda plazma değişimi uygulanmalıdır. Semptomatik tedavi ve fizik tedavi hastalığın tüm aşamalarında tedaviye eklenmelidir. Ancak hastalık etmeni olan durumun hızla tespit edilmesi prognoz açısından oldukça önemlidir (9,10).

Kanser ilişkili transvers miyelitler, sistemik kanserin nadir görülen ve kötü prognozlu bir komplikasyonudur. En sık meme ve akciğer gibi solid tümörler ve lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikteliği bulunmaktadır (3,4). Jinekolojik kanser ile ilişkilendirilmiş transvers miyelit olguları oldukça azdır. Overian teratom ile ilişkili transvers miyelit olgu bildirimini olduğu görülmüştür (11). Tümöre karşı oluşan otoreaktif lenfositler kan beyin bariyerini geçip SSS tutulumuna yol açabilmektedir. Hastalık farklı klinik, radyolojik ve

patolojik özelliklere sahip olsa da özellikle uzun segment, nekrotizan bir miyelopati meydana getirmektedir (12). Tedaviye cevap kanserin tipine, evresine ve metastaz durumuna göre değişmektedir. Ancak hastalığın prognozu kötüdür (13). Bizim hastamızda da transvers miyelit meydana getirebilecek tüm sebepler değerlendirilmiştir. Neticede LETM birlikte indifferansiye ovarian sarkom ve yaygın vasküler invazyon belirlenmiştir.

Sonuçta görülmektedir ki tümör ilişkili LETM, prognozu kötü olan ve ciddi dizabilite meydana getirebilen bir hastalıktır. Etiyolojide nadir de olsa ovarian tümörler bulunabilmektedir. Tekrarlayan karın ağrısı olan orta-ileri yaş kadın hastalar bu açıdan ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Prognoz tümörün evresi ile ilişki olduğundan erken tanınması oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-9.
2. Krishnan C, Kaplin AI, Deshpande DM, Pardo CA, Kerr DA. Transverse myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Front BioSci* 2004;9:1483-99.
3. Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, et al. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CR-MP-5-IgG. *AnnNeurol* 2003;54:38-50.
4. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58:96-107.
5. Barnes G, Benjamin S, Bowen JD, et al. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002;59:499-505.
6. Jacob A, Weinshenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin Neurol* 2008;28:105-20.
7. Kerr DA, Ayetey H. Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Curr Opin Neurol* 2002;15:339-47.
8. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturition disturbance in acute transverse myelitis. *Spinal Cord* 1996;34:481-5.
9. Kennedy PG, Weir AI. Rapid recovery of acute transverse myelitis treated with steroids. *Postgrad Med J* 1988;64:384-5.
10. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:14-6.

11. Frasquet M, Bataller L, Torres-Vega E, et al. Longitudinally extensive transverse myelitis with AQP4 antibodies revealing ovarian teratoma. *Journal of neuroimmunology* 2013;263(1-2):145-7.

12. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology* 2011;76:2089-95.

13. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012;11:535-44.

ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ DRESS SENDROMU:NADİR BİR OLGU

ANTIBIOTIC ASSOCIATED DRESS SYNDROME: A RARE CASE

Alper Emre KURT¹, Tevfik SOLAKOĞLU², Murat ARAZ³

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

³Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ÖZ

DRESS (Drug Reaction With Eosinophilia And Systemic Symptoms) sendromunun ciddi organ işlev bozukluklarına yol açan bir sendrom olduğu düşünülmektedir. İlaçların yetersiz detoksifikasyonuna bağlıdır. DRESS vakaları tarandığında genellikle antiepileptik ilaçlara bağlı olduğu görülmektedir. Antibiyotikler ise daha nadir de olsa DRESS sendromu yapabilir. Biz bu vaka ile tüm ilaçlara bağlı DRESS gelişebileceğini göstermek istedik.

ANAHTAR KELİMELEER: DRESS sendromu, antibiyotik, karaciğer yetmezliği

ABSTRACT

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and systemic symptoms) syndrome is thought to be a cause severe organ dysfunction syndrome. It is due to insufficient detoxification of drugs. When DRESS cases are screened, it is usually seen to be linked to antiepileptic drugs. Antibiotics can make DRESS syndrome even more rarely. We showed that with this case, DRESS may develop due to all drugs.

KEYWORDS: DRESS Syndrome, antibiotic, liver failure

Geliş Tarihi / Received: 06.02.2019

Kabul Tarihi / Accepted:24.05.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Arş.Grv.Dr.Alper Emre KURT
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: dr.alper_emre@yahoo.com

Orcid No: 0000 - 0001 - 8782 - 4780

GİRİŞ

DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) sendromu ilk olarak 1959 yılında fenitoin kullanımı ile ilişkili ilaca bağlı psödolenfoma ismi ile tanımlanmıştır (1). 1996'da Bacquet ve arkadaşları tarafından, klinik ve laboratuvar bulgularının baş harfleri kullanılarak DRESS sendromu şeklinde adlandırılmasına rağmen, tanı koyarken eozinofili olması zorunlu değildir (2,3).

Patogenez tam olarak tanımlanamamakla beraber etken ilacın yetersiz detoksifiye edilmesine bağlı reaktif metabolit artışı ile tetiklenen immunolojik bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir (3).

İlk tanımlandığı yıllarda deride lezyonlara neden olan bir ilaç yan etkisi olarak değerlendirilen bu klinik tablo, son yıllarda ciddi organ işlev bozukluğuna neden olabilecek bir sendrom olarak tanımlanmaya başlanmıştır (4). Mortalite oranı yaklaşık %10 civarındadır ve genelde karaciğer yetmezliğine bağlıdır (5).

Literatür tarandığında, bildirilen DRESS sendromu olgu sunumlarının genellikle anti epileptikler ile ilişkili olduğu, antibiyotiklerin neden olduğu olguların ise oldukça nadir olduğu görülmektedir. Biz burada, antibiyotik olarak kullanılan trimetoprim-sulfometaksazol (TMP-SMX) ilişkili DRESS sendromlu bir olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU

Göz hastalıkları polikliniğine gözde dışa kayma ve konjunktivit semptomları ile başvuran 32 yaşında erkek hastaya, toksoplazma retiniti ön tanısı ile TMP-SMX 800/160 mg 2x1 oral olarak başlanmış. Antibiyoterapinin 1. haftasında enfeksiyon hastalıkları tarafından yapılan kontrolünde dizlerde ağrı, tüm vücutta yaygın kaşıntılı kızarıklık şikayetleri ve kan tetkiklerinde AST:388 U/L, ALT:238 U/L, LDH: 849 U/L, GGT:261 U/L, INR:1.08; tam kan sayımında ise WBC:3820/uL, lenfosit: 280/uL, trombosit:106000/uL, eozinofil: 20/uL saptanınca hasta karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği açısından gastroenteroloji, cilt lezyonları açısından dermatoloji, göz bulguları ve antibiyoterapinin kesilmesi açısından tekrar değerlendirilmek üzere göz hastalıkları

polikliniklerine konsültasyon için gönderilmiş (**Resim 1 ve Resim 3**).



Resim 1: Tanı anında sırt bölgesindeki cilt lezyonları



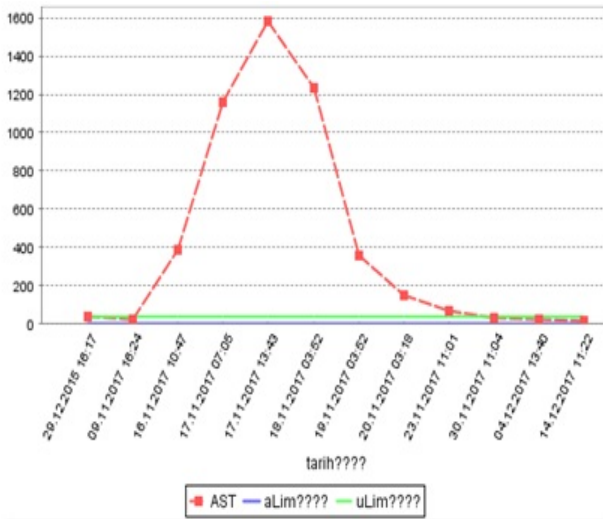
Resim 3: Tanı anında alt ekstremitedeki cilt lezyonları

Hastanın tetkiklerinde lenfosit sayısı normalden düşük eozinofil sayısı ise normal aralıktaydı. Bu arada ateşi de yükselmeye başlayan hasta acil servise başvurmuş. Çekilen batın tomografisinde (BT); karaciğer boyutlarında hafif artış, periportal bölgede ödem ve ince barsak mezenteri çevresinde 9x6 mm büyüklüğünde birkaç adet lenf nodu saptanmış.

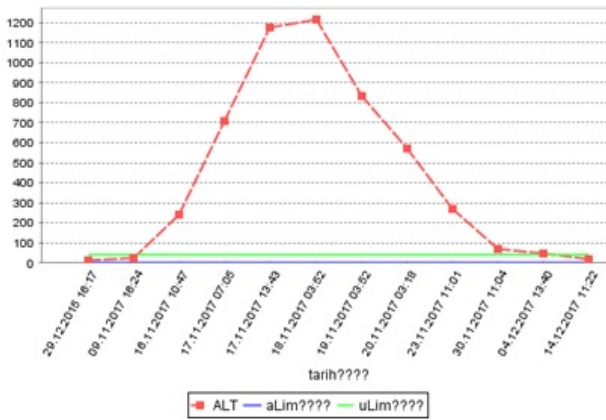
Toraks BT'sinde ise; sağ hiler 11x8 mm, sol hiler 12x7 mm ve mediastende çeşitli yerleşimlerde lenf nodları saptanmış. Bu klinik ve görüntüleme bulguları ile acilden danışılan hasta, Gastroenteroloji kliniğine ileri tetkik ve tedavi amaçlı yatırıldı.

Bilinen kronik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan hastanın 1 haftadır kullandığı TMP-SMX etken maddeli ilacı kesildi. Takiplerinde karaciğer enzimlerinde artış izlendi (**Grafik 1 ve Grafik 2**).

Hepatit A, B ve C serolojileri, anti nükleer antikor, anti mitokondrial antikor, anti düz kas antikor, anti endomisyum antikor tetkikleri negatif olarak sonuçlandı. Başka bir toksik madde maruziyet öyküsü de yoktu.



Grafik 1: Aspartat amino transferaz (AST) seyri



Grafik 2: Alanin amino transferaz (ALT) seyri

ilaç kullanım öyküsü, akut deri döküntüsü, 38 derece üzerinde ateş olması, en az 1 iç organ tutulumu (karaciğer) ve kan bulguları olan; başka bir tanı ile açıklanamayan hasta RegiSCAR grubunun belirlediği potansiyel DRESS vakası kabul edilme kriterlerine göre DRESS Sendromu olarak kabul edildi.

Antibiyotik kesilmesine, lokal ve sistemik anti-histaminik ve düşük doz sistemik kortikosteroid kullanılmasına rağmen kaşıntı şikayeti geçmedi. Cilt döküntülerinin artması ve karaciğer enzimlerinin daha da yükselmesi üzerine N-asetilsistein infüzyonu (150mg/kg/saat hızda) başlandı. İnfüzyonun 2. gününde KCFT'de düşüş başladı. İnfüzyon kademeli azaltılarak 48. saatte kesildi.

Kaşıntısı gerileyen ve enzim düşüşü sağlanan hasta ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Taburcu olduktan yaklaşık 3 hafta sonra KCFT'leri normale dönmüş ve cilt lezyonları tamamen kaybolmuştu (**Resim 2 ve Resim 4**).



Resim 2: Tedavi sonrası sırt bölgesindeki cilt lezyonları



Resim 4: Tedavi sonrası alt ekstremitedeki cilt lezyonları

TARTIŞMA

İlk kez 1950 li yıllarda fenitoin kullanımı sonrası oluşan bir hipersensitivite sendromu olarak tanımlanan DRESS sendromu 1996 yılında ilk kez Bocquet ve arkadaşları tarafından şimdiki ismi ile anılmaya başlanmıştır (6).

DRESS Sendromu ciltte kızarıklık, ateş, farenjit benzeri semptomlar ve lenfadenopati ve viseral organ tutulumu ile presente olan, yaşamı tehdit edebilen bir klinik sendromdur. Tipik olarak ilaç kullanılmaya başlanmasından 2-8 hafta sonra ortaya çıkar (2,3,7). RegiSCAR Grubunun Belirlediği tanı kriterleri kullanılarak kesin, olası veya muhtemel DRESS vakası olarak sınıflama yapılabilir (3). Bu grubun belirlediği kabul edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir;

RegiSCAR Grubunun Belirlediği Potansiyel Dress Vakası Kabul Edilme Kriterleri (3).

- Hastanede yatarak tedavi gereksinimi
- Şüpheli ilaç kullanımı varlığı
- Akut deri döküntüsü
- 38°C üzerinde ateş

- En az 2 alanda Lenfadenopati (LAP)
- En az 1 iç organ tutulumu
- Kan bulguları
 - Lenfosit sayısının normalden az veya fazla olması
 - Eozinofil yüksekliği
 - Trombosit sayısının normalden az olması

24 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların tamamında döküntü ve ateş görülürken %90 hastada karaciğer enzim yüksekliği, %60 hastada lokalize yada yaygın ödem, %50 hastada eozinofili ya da atipik lenfosit artışları ile giden kan sayımı anormallikleri görülmüş, %30 hasta ise farenjit ya da lenfadenopati ile prezentasyon saptanmıştır(8).

İlk tanımlandığı yıllarda genelde antikonvülzan ilaçlara bağlı olarak bu kinik tablonun geliştiği bildirilmiştir. Brezilya'da DRESS sendromlu vakalarının çoğunluğunun fenitoin kullanımına bağlı olarak oluştuğu bildirilmiştir (9). Tayvan'da Chen YC ve ark. tarafından yapılan 60 olguyu içeren retrospektif bir çalışmada ise en çok ilişkili olan ilaç olarak allopurinol saptanmıştır (10).

Cacoub ve ark. tarafından yapılan derlemede, 1997-2009 yılları arasında PubMed and MEDLINE da bildirilen 172 DRESS sendromu vakası olduğu ve bu vakalarda asıl etkenin çoğunluğunu antikonvülzan ilaçlar oluşturmakla birlikte farklı ilaçların da bu klinik tabloya neden olabildiği bildirilmiştir (2). Hastalar tanı aşamasında RegiSCAR skorlama sistemi kullanılarak kesin, olası ve muhtemel tanı şeklinde vakalar gruplanmıştır ve 47 vaka kesin tanı, 77 vaka olası tanı, 35 vaka muhtemel tanı, 13 vaka ise tanı dışı olarak değerlendirilmiştir. Etkenlere bakıldığında ilk sırada 47 vaka ile karbamazepin yer alırken allopürinole bağlı DRESS sendromu tanısı 19 vaka koyulmuştur. Fenobarbital, lamotrijin ve sulfasalazine bağlı 10'ar vaka görülmüştür. Antibiyotik bazında bakıldığında ise vankomisine bağlı 4, sulfometaksazole bağlı 2, sefalosporin gruplarına bağlı 2, streptomisine bağlı 1 amoksisilikn/klavulonata bağlı 1 ve bizim olgumuzdaki etken co-trimaksazole bağlı 1 vaka bildirilmiştir.

Ülkemizde ise Yaylacı S. ve ark. tarafından allopurinol kullanımına bağlı, Yılmaz E. ve ark. tara-

findan lamotrijine bağlı, Canıtez Y. ve arkadaşları tarafından karbamazepine bağlı ve Atalay R. ve ark. tarafından fenitoinine bağlı vakalar bildirilmiştir (11, 12, 13, 14). Yine ülkemizde S. Emre ve ark. tarafından yapılan 11 olguluk bir vaka serisinde; toplam 5 olguda fenitoin, 3 olguda lamotrijin, 3 olguda ise karbamazepin kullanımı sonrası DRESS sendromu geliştiği görülmüştür (3).

Hastaların en genç olanı 21, en yaşlı olanı ise 83 yaşında olup yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. 7'si erkek 4 ü kadın olan bu 11 vakada en çok rastlanan bulgu hematolojik sorunlar olup hastaların tümünde görülmüş ve 7 tanesinde eozinofili şeklinde gelişmiştir. 10 hastada ateş yüksekliği saptanmış ve organ tutulumu olarak da en sık karaciğer tutulumu 10 hastada görülmüştür.

Literatür tarandığında 2014 yılında Thailand'da 15 yaşında bir bayan hastada yine bizim olgumuzda olduğu gibi kotrimaksazol kullanımı sonrası DRESS vakası bildirildiği görüldü (15).

Bizim olgumuzda da klinik seyir literatürdeki olgulara benzer şekilde seyretti. Ön planda karaciğer tutulumu (yaklaşık 40 kata kadar yükselen testler), ateş, döküntü mevcuttu. Eozinofiliye rastlanmayıp lenfositoz ve hafif trombositopeni görüldü. Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme hızlı olup ilk tanı koyulduğunda 400 u/l olan ast ve 230 u/l olan alt değerleri 2 gün içerisinde sırasıyla 1600 u/l ve 1200 u/l ye yükseldi. N-Asetilsistein infüzyonu başlanmasının 2. gününde cilt lezyonlarında gerileme oldu, yaklaşık 15 gün içerisinde de karaciğer enzim düzeyleri tamamen normal seviyelere geldi.

DRESS sendromu yaşamı tehdit eden bir klinik tablodur ve çeşitli kaynaklara göre %10 ile %40 arasında mortal seyrettiği düşünülmektedir. Tedavide ilk olarak etken olduğu düşünülen ilacın kesilmesi önerilir. Ben-Ari Z. ve ark. parasetamol dışı sebeplerle oluşan akut karaciğer yetmezliğinde n-asetilsistein kullanımı ile ilgili çalışmasının sonuçlarına bakıldığında tedaviye n-asetilsistein eklenmesinin karaciğer hasarının ilerlemesini engellediği gösterilmiştir (16). Genellikle antiepileptik kullanımı sonrası görülse de antibiyotiklere bağlı da DRESS görülme ihtimali olduğu unutulmamalıdır.

TEŞEKKÜR

Hastanın tanı ve tedavisi süresince servis takiplerinde emeği geçen doktor ve hemşirelerimize teşekkürlerimizle. Araştırmaya finansal olarak katkı ya da destek veren herhangi bir kuruluş yoktur.

KAYNAKLAR

1. Saltzstein SL, Ackerman LV. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer* 1959;12(1):164-182.
2. Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS syndrome: A literature review. *American Journal of Medicine*. 2011;124(7):588-597.
3. Emre S, Akoğlu G, Metin A, Demirseren DD ve Kurtoğlu G. DRESS sendromlu 11 olgunun klinik özelliklerinin incelenmesi. *Türkderm* 2013;47:218-22.
4. Descamps V ve Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):15-21.
5. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 1996;15(4):250-257.
6. Engell IA, Authried G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by allopurinol: A case report. *European Geriatric Medicine*. 2013;4(2):99-101.
7. Oelze LL, Pillow MT. Phenytoin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: A case report from the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine*. 2013;44(1):75-78.
8. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine(Baltimore)*. 2009;88(3):131-140.
9. Botelho LFF, Higashi VS, Padilha MHVDQ, Enokihara MMSS, Porro AM. DRESS: clinicopathological features of 10 cases from an University Hospital in São Paulo. *Anais brasileiros de dermatologia*.2012;87(5):703-707.
10. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Archives of dermatology*. 2010;146(12):1373-9.
11. Yaylaci S, Demir MV, Temiz T, Tamer A, Uslan MI. Allopurinol-induced DRESS syndrome. *Indian journal of pharmacology*. 2012;44(3):412-414.
12. Yılmaz EA, Özmen S, Tuygun N, GİNIŞ T, Tanir G. Lamotrijin ilişkili Dress Sendromu: Bir Vaka Sunumu. *2009;9(3):142-146*.
13. Canitez Y, Poyraz Efe H, Sapan N. Carbamazepine-Related Dress Syndrome; A Rarely Seen Drug Hypersensitivity Reaction. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2015;1:147-151.
14. Atalay R, Demirezer Bolat A, Akın FE ve ark. Karaciğer Enzim Yüksekliği ile Seyreden Dress Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol*. 2012;19(1):43-46.
15. Mpharm PL, Co-Trimoxazole-Induced DRESS Syndrome : A Case Report. *2016;99(2):227-230*.
16. Ben-Ari Z, Vaknin H, Tur-Kaspa R. N-acetylcysteine in acute hepatic failure (non-paracetamol-induced). *Hepatology*. 2000;47(33):786-789.