

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 Dekanı
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

Prof.Dr. Saliha Handan YILDIZ

Prof.Dr.Tolga ERTEKİN

Doç.Dr.Mehmet Nuri KONYA

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Prof.Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Doç. Dr. İbrahim KELEŞ

Doç. Dr. Mükremin UYSAL

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 TERZİ

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 :2 Nisan /April 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 2 Nisan /April 2020

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

- Lenfosellerde Perkütan Tedavi: Tek veya Çok Seans Skleroterapinin Etkinliğinin Karşılaştırılması
Ömür BALLI, Okan AKHAN, Devrim AKINCI, Türkmen ÇİFTÇİ.....141-149
- İnsidental Adrenal Lezyonların Klinik, Hormonal ve Histolojik Değerlendirilmesi: Tek Merkez Sonuçları
Şafak AKIN, Selçuk DAĞDELEN, Bülent Okan YILDIZ, Alper GÜRLEK, Tomris ERBAŞ,
Miyase BAYRAKTAR150-156
- Mermer Sektöründe Çalışan İşçilerde Stres Düzeyi Ve Tükenmişliği Etkileyen Faktörler: Bir Fabrika Örneği
Murat DEMİREZEN, Yiğit ŞENOL.....157-161
- Acil Servise Başvuran Mantar Zehirlenmelerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi
Yeşim İŞLER, Halil KAYA, Melih YÜKSEL.....162-168
- Acil Servise Kardiyopulmoner Arrest Nedeniyle Getirilen ve Spontan Dolaşımı Geri Dönen Olgularda Çekilen Bilgisayarlı Beyin Tomografinin Prognozu Belirlemedeki Yeri
Tamer ÇOLAK, Mustafa HIZAL.....169-175
- Paratiroid Patolojilerinin Tanısında Konvansiyonel Dual Faz Radyonüklid Görüntüleme ve Erken Spect/Bt Görüntülemenin Tanısal Değeri
Sibel UÇAK SEMİRGİN.....176-182
- Af64a Tarafından Alzheimer Benzeri Demans Oluşturulan Ratlarda Betain ve Piperinin Etkisi
Ayhan VURMAZ, Fatih BOZKURT, Mine DOSAY AKBULUT.....183-190
- Hematokrite Göre Düzeltilmiş Eritrosit Sedimentasyon Hızı, C-Reaktif Protein İle Daha İyi Bir Korelasyona Sahiptir
Seda ÇELİK, Duygu Mine YAVUZ, Ergin TAŞKIN, Fatih BOY, Fatih KARA.....191-194

- Kronik Boyun Ağrısı Şikayeti Olan Hastalarda Serum D Vitamini Seviyeleri, Ağrı Şiddeti ve Servikal Disk Dejenerasyonu İlişkili Midir?
Hilal ALTAŞ, Ali YILMAZ.....195-200
- Dua Eden İşareti ve Avuç İçi Baskısı Testlerinin Zor Entubasyon Tanı Testleriyle İlişkisi
Ümran KARACA, Gürayten ÖZYURT.....201-205
- Gebelikle İlişkili Osteoporoz: Olgu Sunumu
Nuran EYVAZ206-210
- Acinetobacter Calcoaceticus- Acinetobacter Baumanni Complex (Abc) ve Yeni Türleri
Berrin ESEN, Ayşegül GÖZALAN.....211-216
- Düzeltilme Metni

LENFOSELLERDE PERKÜTAN TEDAVİ: TEK VEYA ÇOK SEANS SKLEROTERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

PERCUTANEOUS TREATMENT OF LYMPHOCELE: COMPARISON OF SINGLE AND MULTIPLE SESSIONS SCLEROTHERAPY

¹Ömür BALLI, Okan AKHAN², Devrim AKINCI², Türkmen ÇİFTÇİ²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bölümü

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Lenfösel tedavisinde perkütan transkateter skleroterapi tekniği uzun yıllardan beri ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Bu prospektif randomize çalışmanın amacı tek veya çok seans etanol skleroterapisinin başarı oranlarını, güvenilirlik düzeyini, major ve minor komplikasyonlarını, kısa ve uzun dönem takip sonuçlarını karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ağustos 2002 – Şubat 2010 tarihleri arasında postoperatif semptomatik pelvik lenfoseli olan 19 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamı kadın olup, ortalama yaşları 52.5 (25-75) idi.

BULGULAR: Hastalarda mevcut bulunan 26 lenfoselin 12 (%46) tanesine tek seans, 14 (%54) tanesine çok seans skleroterapi işlemi uygulandı. Tek seans işlem sonrası 3 (%25) lenfoselde rekürrens, çok seans sonrası ise 1 (%7) lenfoselde rekürrens ve 2 (%14) lenfoselde apse izlendi. 4 rekürren lenföselde çok seans skleroterapi, apselere ise perkütan kateter drenajı yapıp, uygun antibiyotik verilerek tedavi edildi. Bu işlemlerle birlikte toplam 30 perkütan transkateter etanol skleroterapi işlemi gerçekleştirildi. Çok seans uygulanan hastalarda, ortalama kate-terizasyon süresi 21 (4-55) gündü. Hastaların takip süresi ortalama 21 (1- 96 ay) aydı. İstatistiksel çalışmalarda tek veya çok seans skleroterapi teknikleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.270).

SONUÇ: Lenfösel tedavisinde tek seans etanol skleroterapi işlemi ilk seçenek olarak etkin ve güvenilir olup, rekürrenslerde ise çok seans skleroterapi tercih edilebilecek tedavi yöntemidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Lenfösel, etanol skleroterapi, tek veya çok seans

ABSTRACT

OBJECTIVE: Percutaneous transcatheter sclerotherapy technique has been used as a first- line therapy for treatment of postoperative pelvic lymphocele for long years. The aim of this prospective-randomized study is to investigate and compare the therapeutic efficacy, reliability, major and minor complications, short and long-term results of single and multisection percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy.

MATERIAL AND METHODS: Between August 2002 and February 2010, 19 patients who had postoperative symptomatic pelvic lymphocele were included in this study. All of them were female and the mean age of patients was 52.5 (range:25-75) years.

RESULTS: 12 (46%) of them were treated with single-session of ethanol sclerotherapy and 14 (54%) of them were treated with multi-session of ethanol sclerotherapy. Recurrence developed in 3 (25%) lymphoceles treated by single-session and 1 (7%) lymphocele treated by multiple-session percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy. Also, abscess developed in 2 (14%) lymphoceles after multiple-session percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy. All of the recurrent lymphoceles were treated by multiple-session percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy and abscesses were treated by percutaneous catheter drainage with appropriate antibiotic medication. Totally, 30 sclerotherapy procedures were performed. The mean duration of percutaneous catheter drainage was 21 days (4–55 days). There was no statistically difference between single and multi-session techniques for sclerotherapy of lymphocele (p=0.270). The follow-up period ranged from 1 to 96 months (mean:21 months).

CONCLUSIONS: As a result, the treatment of lymphocele with single-session sclerotherapy is a safe and effective procedure, however, in recurrent lymphoceles, multi-session sclerotherapy may be the treatment of choice.

KEYWORDS: Lymphocele, ethanol sclerotherapy, single or multi-session

Geliş Tarihi / Received: 26.12.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 26.03.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Ömür BALLI

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bölümü

E-mail: omurballi@gmail.com

Orcid No: 0000-0001-6593-649X

GİRİŞ

Pelvik lenfoseller, en sık ürolojik ve jinekolojik malignansilerde yapılan lenfadenektomi veya renal transplantasyon sonrası gelişirler. Lenfosel insidansı %8-48 aralığındadır (1,2). Lenfosellerin büyük çoğunluğu asemptomatiktir. %4-7'si ise semptomatik olup, tedavi gerektirirler (3).

Lenfosellerin tedavisi geleneksel olarak cerrahi ve perkütan olmak üzere iki ana grupta toplanabilir. Son yıllarda ise bu tedavilere ek olarak lipiodol ve glue kombinasyonu ile yapılan intranodal lenfanjiyografi ve lenfatik embolizasyon da eklenmiştir (4,5). Bununla ilgili çalışmalar henüz vaka serileri şeklinde olup, özellikle dirençli lenfosellerde %80'nin üstünde başarı elde edildiği bildirilmektedir (6-8). Cerrahi tekniklerin komplikasyon oranları ve teknik zorlukları, perkütan tedaviyi günümüzde tercih edilen bir tedavi yöntemi haline getirmiştir (9). Görüntüleme eşliğinde basit aspirasyon perkütan tedavide ilk tanımlanan yöntemdir. Ancak yüksek rekürrens ve enfeksiyon oranları sebebiyle, günümüzde artık tedavi amacıyla kullanılmamaktadır (10). Tanımlanan diğer yöntem perkütan kateter drenajı olup ilk defa 1983 yılında Aronowitz ve Kaplan tarafından gerçekleştirilmiştir (11). Perkütan transkateter aracılı skleroterapi işlemini ise ilk kez Teruel ve ark. Povidone-Iodine (PI) kullanarak gerçekleştirmiştir (12). Daha sonra yapılan farklı çalışmalarda ise sklerozan madde olarak PI, etanol, tetrasiklin, ve bleomisin başta olmak üzere bir çok madde kullanılmıştır (13-16). Birçok sklerozan madde içerisinde bu çalışmamızda %95'lik etanol tercih edilmiştir. Etanolün etki mekanizması protein denatürasyonu, hücre ölümü ve fibröz skar oluşturmasıdır. Etanolün tercih edilmesinin başlıca sebebi; etkin bir sklerozan ajan olup, yan etkilerinin az, ucuz ve kolayca erişilebilir olmasıdır (10).

Perkütan transkateter etanol skleroterapi (PTES) tekniği ilk olarak Akhan ve ark. tarafından tanımlanmış ve %88 başarı oranı ile gerçekleştirilmiştir (17). Perkütan transkateter skleroterapi tekniğinin uygulanmasında kullanılan iki ayrı yöntem mevcuttur. Bunlar tek seans ve çok seans skleroterapidir. Bu iki yöntemi karşılaştıran prospektif, randomize kontrollü bir çalışma literatürde mevcut değildir. Akhan ve ark. 2007

yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada çok seans skleroterapinin %90, tek seans skleroterapinin ise %100 başarılı olduğu bildirilmiştir (18).

Bu prospektif randomize çalışmanın amacı, pelvik lenfosellerin perkütan tedavisinde tek seans ve çok seans etanol skleroterapisinin teknik başarı oranlarını, güvenilirliğini, major ve minor komplikasyonlarını, kısa ve uzun dönem takip sonuçlarını karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Ağustos 2002 – Şubat 2010 tarihleri arasında bölümümüze lenfosel tanısı ile refere edilen 19 hasta prospektif ve randomize olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda toplam 26 lenfosel tespit edildi ve 30 perkütan transkateter etanol skleroterapi (PTES) işlemi US ve floroskopi kılavuzluğunda gerçekleştirildi. İşlemlerin 12 (%40) tanesi tek seans, 14 tanesi ise çok seans perkütan transkateter etanol skleroterapi (PTES) olarak uygulandı. Hastaların 7 (%37) tanesinde 2 adet, 12 tanesinde ise 1 adet lenfosel mevcuttu. Hastaların 14 (%74) tanesinde pelvik ağrı, 3 (%16) tanesinde ele gelen kitle, 2 (%11) tanesinde derin ven trombozu, 2 (%11) tanesinde hidroüreteronefroz (HUN), 2 (%11) tanesinde bacak ödemi, 1 (%5) tanesinde ateş tedavi endikasyonlarını oluşturmaktaydı.

Hastaların tamamı kadın olup, ortalama yaşları 52.5 (25-75) idi. Tüm hastalarda, pelvik lenfoseller jinekolojik malignensi nedeniyle yapılan lenfadenektomi operasyonu sonrasında gelişmişti. Hastaların 14 (%74) tanesine over, 2 (%10) tanesine serviks ve 3 (%16) tanesine endometrium kanseri sebebiyle lenfadenektomi operasyonu yapılmıştı.

Hastalar tek veya çok seans PTES işlemi açısından randomize edilerek çalışmaya dahil edildiler. İşlem öncesi tam kan sayımı, biyokimya ve kanama parametreleri elde edildi. İşlem sırasında ya da sonrasında oluşabilecek kanama riskini azaltmak ve önlemek için INR değerinin 1.5'in altında, tam kan trombosit sayısının 80.000/mm³'nin üzerinde olması gerekmekte olup, bu koşulun sağlanması halinde hastalar işleme alındı.

Tüm işlemler Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde 8 saatlik açlık sonrasında, rutin cerrahi sterilizasyon kurallarına uyularak, anestezi doktorlarınca uygulanan bilinçli sedasyon altında kardiyak monitorizasyon ile izlenerek gerçekleştirildi.

Teknik

Lenfosellerin tek seans PTES ile tedavisinde; hasta supin pozisyonunda yatırılarak ultrasonografi (US) eşliğinde 18 G Chiba iğne ile serbest-el tekniği kullanılarak kistin içerisine girildi ve 10-30 ml kist içeriği aspire edildi. Sonrasında işleme 5 hastada sadece iğne, 7 hastada ise kateter kullanılarak devam edildi. Kateterizasyon uygulanan hastalarda, floroskopi kılavuzluğunda seldinger yöntemiyle kist içerisine 6-8 Fr pigtail kateter (Flexima APDL, Boston Scientific, USA veya Skater, Angiotech, Denmark) yerleştirildi. Daha sonra kist içerisine 10 cc non-iyonik kontrast madde enjekte edilerek kistogram elde edildi ve ekstrevasiyon varlığı araştırıldı. Kavite içerisindeki toplam sıvı miktarı, kavite hacminin maksimum %90'ına ulaşacak şekilde kontrast madde enjeksiyonları yapıldı. Ekstrevasiyon olmadığı saptanan hastalarda kist içeriği; sadece iğne ile işlem yapılanlarda tüme yakın, kateter kullanılanlarda ise tümüyle aspire edilip, başlangıçta hesaplanan tahmini kist hacminin %30-%50'si kadar %95'lik etanol kist içerisine enjekte edildi. Toplam 10-20 dakika beklenildikten sonra verilen etanol tekrar aspire edildi. Skleroterapi tamamlandıktan sonra mevcut kist içeriğinin tamamı aspire edilerek kateter çekildi.

Lenfosellerin çok seans PTES ile tedavisinde; kist içerisine 18 G Chiba iğne ile girildikten sonra floroskopi kılavuzluğunda Seldinger yöntemiyle kist içerisine 7-12 Fr pigtail kateter (Flexima APDL, Boston Scientific, USA veya Skater, Angiotech, Denmark) yerleştirildi ve etanol ile skleroz işlemleri gerçekleştirildi. Sonrasında kateter serbest drenaja bırakılıp, skleroterapi işlemi kateter aracılığıyla iki günde bir tekrarlandı.

Günlük kateterden drenaj miktarı 10 cc'nin altına düştüğünde kistin ortadan kalktığı radyolojik olarak da teyit edilerek kateter çekildi.

Yapılan 7 adet çok seans işlemde ise 2 haftaya kadar hastalara %95'lik etanol ile skleroterapi iş-

lemi uygulandı ancak drenaj beklenen düzeyde azalmadığından, alkolün yanı sıra polidokanol ve/veya Pl 'da sklerozan ajan olarak tedaviye ilave edildi.

Tüm işlemlerde elde olunan kist içeriği mikrobiyolojik (Gram boyama ve kültür), sitolojik ve biyokimyasal incelemeler için laboratuvara gönderildi. Uzun dönem kateterize edilen hastaların sitolojileri olası malignensi varlığını ekarte etmek açısından 3 kez tekrar edildi.

Lenfoselin tahmini hacmi elipsoid hacim formülü (Hacim: derinlik x uzunluk x genişlik x 0.52) kullanılarak hesaplandı. Profilaktik antibiyotik hiçbir hastada kullanılmadı.

Hastaların primer hastalıkları ve bu hastalıklara yönelik tedavileri sebebiyle hastanede yatanlar haricindekiler ayaktan tedavi edildi. Hastalar ve yakınları olası komplikasyonlar ve kateter bakımını konusunda bilgilendirildi. Hastalar periyodik olarak işlemde sonraki 1., 3., 6., 12. aylarda ve sonrasında yılda bir olacak şekilde rekürrens varlığının ve eşlik edebilecek komplikasyonların değerlendirilmesi için US veya BT ile kontrol edildi.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

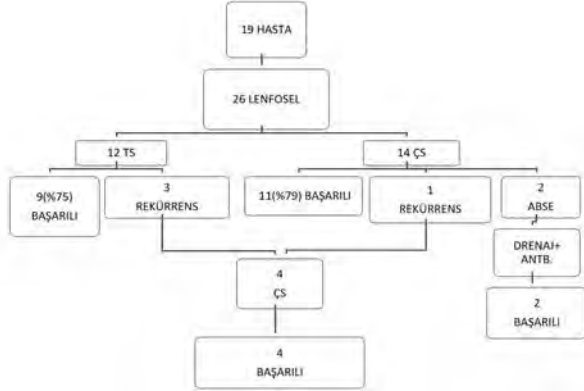
Verilerin istatistiki değerlendirilmesinde SPSS 22 paket programı kullanıldı. Ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk test ile kontrol edildi. Bağımsız grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında student t testi (bağımsız gruplarda t testi), bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise paired samples t test (eşleştirilmiş örneklem t testi) kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise ki kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

ETİK KURUL

Çalışma Hacettepe Üniversitesi yerel etik kurulu tarafından kabul edilmiş olup, hastalara işleme alınmadan önce yapılacak işlem ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi. İşleme bağlı gelişebilecek komplikasyonlar işlemi yapacak doktorlar tarafından açıklandı. Bütün hastalara ve yakınlarına, bu bilgilerin yazılı olduğu "aydınlatılmış onam formu" imzalatıldı.

BULGULAR

Pelvik lenfadenektomi yapılan 19 hastanın 26 lenfoseline toplam 30 perkütan transkateter etanol skleroterapi (PTES) işlemi uygulandı. Yapılan ilk işlemde; 26 lenfoselin 12'sine (%46) tek seans ve 14'üne (%54) çok seans PTES işlemi yapıldı. Tek seans yapılan 12 lenfoselin 9'unda (%75) ve çok seans yapılan 14 lenfoselin 11'inde (%79) klinik ve radyolojik olarak rezolusyon izlendi (**Şekil 1**).



Şekil 1: İlk işlem verileri, TS:Tek seans, ÇS:Çok seans

Tek seans yapılan 3 (%25) lenfoselde rekürrens izlenmiştir. Çok seans yapılan 1 (%7) lenfoselde rekürrens, 2 (%14) lenfoselde ise sırasıyla 2. ve 3. ayda geç komplikasyon olarak apse ve apse gelişen hastalardan 1 tanesinde cilde fistülizasyon görüldü.

İkinci işlem olarak; rekürrens izlenen toplam 4 (%15) lenfosele de çok seans PTES uygulandı ve çok seans uygulanan PTES sonucunda toplam 18 işlemin 16'sında (%89) lenfosellerde klinik ve radyolojik olarak rezolusyon izlendi. Tek ve çok seans PTES işlemlerinin başarı oranları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.270$).

Rekürrens görülmeyen lenfosellerin çok seans PTES uygulananlarının hacim ortalaması 483 ml, tek seans PTES uygulananlarının hacim ortalaması ise 576 ml olup, lenfosellerin hacimleri arasında da istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.478$).

Rekürrens görülen lenfosellerin ilk hacimleri (ort:315 ml) ile rekürrens görülmeyenler (ort:532 ml) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 1**).

Tablo1: Rekürrens olan gruplarla olmayanlar arasında volüm farkı (Bağımsız gruplarda t-testi)

Hacimler	Rekürrens	N	Ort.	p
	Yok	22	531,87	0,726
	Var	4	315,00	

Apse gelişen 2 lenfosele ise perkütan apse drenajı yapıp, uygun antibiyotik tedavisine alındı. Apseleşen iki lenfoselin de ilk işlem öncesi hacimleri 660 ml ve 925 ml olup ortalama 792.5 ml'dir ve kateterizasyon süresi ortalama 28.5 gündür. İlk işlemde çok seans yapılan lenfosellerden apse gelişmeyen grupta ortalama kateterizasyon süresi 17 gün, apseleşen 2 lenfoselin ise ortalama kateterizasyon süresi 28.5 gündür (**Tablo 2**).

Tablo2: Aps gelişen ve gelişmeyen gruplarda kateterizasyon süresi(gün)

Seans sayısı	N	Standart		95% Ortalama için güvenlik aralığı		
		Ortalama	sapma	Ortalama	çin	
Rekürrens	Yok	11	16,91	11,751	9,01	24,80
	Var	1	6,00	.	.	.
Abse	2	28,50	2,121	9,44	47,56	
Total	14	17,79	11,643	11,06	24,51	

Bu iki grup, hacimler açısından ve kateterizasyon süreleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.901$). Hastalar perkütan kateter drenajı ve uygun antibiyotik ile başarılı şekilde tedavi edilmişlerdir.

Tek seans PTES uygulananların hacimleri 30 ile 2000 ml arasında (ortalama hacim:514), çok seans PTES yapılanların hacimleri ise 30 ile 1750 ml (ortalama hacim:450) arasında olup istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.324$).

Çok seans PTES işlemleri bir bütün olarak değerlendirildiğinde, ortalama kateterizasyon süresi 21 (4-55) gündür. Enfekte olanlar dahil olmak üzere, rekürrens görülen lenfosellerin kateterizasyon süreleri 16-55 (ortalama:32) gündür. Bu kateterizasyon süreleri arasında istatistiki anlamda fark saptanmamıştır.

Kullanılan alkol miktarı 10 ila 240 ml arasında değişmekte olup ortalama 86 ml'dir. Bu değerler hesaplanan lenfösel hacminin %50'sini geçmemektedir.

Çok seans işlemlerde ise tek seferde verilen alkol miktarları sadece bir işlemde 100 ml'yi geçmekte olup 120 ml'dir.

Komplikasyon

İlk yapılan çok seans PTES işlemlerinin 3 (%21) tanesinde komplikasyon izlendi. 1 (%7) tanesinde kateter dislokasyonu sonucu rekürrens, kalan 2 (%14) tanesinde ise kateterizasyon devam ederken enfeksiyon gelişti. Enfeksiyon saptanan bu iki hastanın tedavilerine uygun antibiyotik eklenerek skleroterapi işlemine devam edildi.

Takip ve uzun dönem sonuçları

Hastaların Eylül 2010 tarihine kadarki takipleri çalışmaya dahil edildi. Hastaların takip süresi ortalama 21 (1-96) aydır. Hastalardan 2 (%10) tanesi işlem sonrası hastanede, 5 (%37) tanesi takipleri sırasında primer hastalıklarına bağlı olarak kaybedildi. Bu hastaların takip süreleri 1 ila 46 ay arasında olup ortalama 18 aydır.

Takipler sırasında 2 (%7) lenfodelde apse, toplam 4 (%14) lenfodelde rekürrens geliştiği görüldü. Apseler perkütan drenaj ve uygun antibiyotik ile tüm rekürrensler ise çok seans PTES ile tedavi edildi ve bu hastaların sonraki takiplerinde tekrar rekürrens saptanmadı.

TARTIŞMA

Geçmiş yıllarda lenfosel tedavisinde cerrahi, ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmış olup eksternal drenaj, internal marsupiyalizasyon ve laparoskopik yöntemler tedavide uygulanmıştır. Ancak bunların genel anestezi altında yapılıyor olmaları, postoperatif morbidite ve mortalite riskleri, özellikle laparoskopik yöntemlerin tecrübe gerektirmesi ve tüm lokalizasyonlarda yapılamaması gibi sebeplerle günümüzde minimal invazif perkütan yöntemlerin uygulanma sıklığı artmaktadır (3,9,19–22). Perkütan tedavi ilk kez 1970'lerde basit aspirasyon yöntemi olarak yapılmaya başlanmış ardından perkütan kateter drenajı tanımlanmış ve son olarak da perkütan transkateter skleroterapi tekniği, PI kullanılarak ilk defa Teruel ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (11,12,23–25). PTES ilk defa Akhan ve ark. tarafından 8 hastada ortalama 9 gün kateterizasyon süresi ile uygulanmış ve asemptomatik olan bir vaka ile fibrotik remnant halinde izlenen diğer bir vaka da tedavi edilmiş sayıldı-

ğında başarı oranı %100 olarak bildirilmiştir(17). Bizim çalışmamız, tek seans ve çok seans skleroterapinin etkinliğinin prospektif, randomize bir şekilde karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmada 26 lenfosele toplam 30 PTES işlemi uygulanmıştır. Tek seans PTES' te %75, çok seans PTES'te ise %79 başarı elde edilmiştir. Bulgularımız Akhan (18), Sawhney (14) ve Zuckerman'ın (15) serilerindeki %92, %100 ve %94 başarı oranlarından düşük, Mahrer'in (26) serisindeki %77 başarı oranı ile benzerdir. Ancak asemptomatik rekürrensler, girişimsel radyolojik yöntemlerle tedavi edilen komplikasyonlar ve rekürrens olup tekrar perkütan tedaviye giden hastalar da göz önüne alındığında bu oranlar bizim çalışmamızda %100, Akhan'ın çalışmasında %98, Sawhney'in çalışmasında %100, Zuckerman'ın çalışmasında ise %94 olmuştur. Bu oran Mahrer'in çalışmasında belirtilmemiştir. Çok seans PTES'te ortalama kateterizasyon süresi bizim çalışmamızda 21 gündür. Akhan, Sawhney ve Zuckerman'ın serilerinde ise sırasıyla 11,8, 36 ve 19 gündür. Mahrer'in serisinde ise toplam kateterizasyon süreleri verilmemiş olmakla birlikte haftada bir kere skleroterapi uygulanmış ve ortalama 4 seans skleroterapi yapılmıştır. Bu farklı kateterizasyon süreleri seriler arasındaki etyolojik farklılığa bağlı olabilir. Akhan'ın ve bizim çalışmamızda hastaların çoğunluğunda lenfoseller jinekolojik malignensiler için yapılan lenfadenektomiler sonrasında gelişmiştir (18). Sawhney'in serisinde hastaların büyük çoğunluğunda etyolojik faktör renal transplantasyon, Zuckerman'ın serisinde radikal prostatektomi ve renal transplantasyon, Mahrer'in serisinde ise renal transplantasyon, malignesi ve malignesi dışı sebepler yer almaktadır (14 ,15 ,26).

2000 yılından sonraki çalışmalarda hacmin, seçilecek tedaviyi belirlemedeki ve rekürrens sıklığı üzerindeki rolü üzerinde durulmuş ve büyük olan lenfosellerde çok seans uygulanması genel bir eğilim olarak belirlemiştir. Akhan ve ark. 2007'deki çalışmalarında hacmi 150 ml'nin üstündeki lenfosellerde ilk tedavi olarak çok seans PTES, 150 ml'nin altındakilerde ise tek seans PTES uygulamış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır (18). Krol ve ark. renal transplant sonrası semptomatik olan 7 lenfosel hastasında basit aspirasyon, sklerozan ajan kullanarak (Doksisiklin, PI, ethanol) ve kullan-

mayarak uyguladıkları perkütan drenaj işlemleri sonucunda 500 ml'den büyük hacimdeki lenfoselleri tedavi edemediklerini belirtmişler ve bu hastaları cerrahi tedaviye yönlendirmişlerdir (27). Mahrer ve ark. çok seans perkutan skleroterapi uyguladıkları çalışmada tedavinin başarılı olduğu grupta hacim ortalaması 216 ml, başarısız olunan grupta ise 1708 ml'dir ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(26). Bizim çalışmamızda ise tek seans uygulanan 12 lenfoselin, başarılı tedavi uygulanan 9 tanesinde hacim ortalaması 576 ml, rekürrens görülen 3 lenfoselin hacim ortalaması ise 326 ml olarak bulundu. Bu tek seans işlemlerde düşünülen aksine, büyük hacimlerde de başarı elde edilebilmektedir. Ancak bu sonuçlar hasta sayısının az olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu konuda tek ve çok seans tekniklerin karşılaştırıldığı prospektif, randomize nitelikte daha büyük serilere ihtiyaç vardır.

Lenfosel tedavisinde kullanılacak sklerozan ajan, uygulanma miktarı ve sıklığı konusunda da literatürde farklı uygulamalar mevcuttur. İlk kullanılan sklerozan ajan olan Pl sonrası etanol, tetrasiklin, bleomisin, fibrin yapıştırıcı, polidokanol gibi bir çok sklerozan ajan ile çalışmalar yapılmıştır (14, 15, 18, 26–28). Literatürde 1995 yılından sonra sklerozan ajan kullanılarak yapılan önemli çalışmaların bir özeti sunulmuştur (**Tablo 3**).

Tablo 3: Literatürde sklerozan ajan kullanılarak yapılan çalışmalar

ARAŞTIRMACI	LS	OH(ml)	KS	SA	EO%	BAŞARI%	BAŞARI%*
SAWHNEY,1996	13	220	36	E	0	100	100
ZUCKERMAN,1997	32	2-1200	19	E	9	94	94
TASAR, 2005	18	230	17	E	11	95 ^a	100
KROL, 2007	7	354	22	D, Pl,E	14	57	100 ^a
AKHAN, 2007 ^b	50	329	12	E	10	100 ^b , 90 ^c	92
MAHRER, 2010	43	356	28 ^c	E,D,Pl	5 ^a	77	77
BİZİM ÇALIŞMAMIZ	30	475	21	E, P, Pl	13	75 ^d , 79 ^e	100

LS:Lenfosel sayısı, KS:Kateterizasyon süresi, SA:Sklerozan ajan
OH:Ortalama hacim, EO:Enfeksiyon oranı

*:Asemptomatik rekürrensler, rekürrens ancak tekrar perkütan yolla tedavi edilenler

&:Sayı belirtilmiş ancak oransal çalışma orijinal metinde verilmemiştir.

a:Cerrahi yöntemler kullanılmıştır.

b: Sadece PTES yapılan hastaların verileri göz önüne alınmıştır.

t:tek seans PTES c:çok seans PTES

E:Etanol, D:Doksisisiklin, P:Polidokanol, Pl:Povidone-Iodine

Bu ajanlar içerisinde, ilk kez Akhan ve ark. kullanımını tariflediği etanol en çok kullanılan, en kolay ulaşılan ve fiyatı en ucuz olan ajandır (17). Yapılan bir maliyet hesaplamasında bir sklerozan tedavi seansında etanolün 0.44, tetrasiklin ve doksisisiklinin 5.4, Pl'nin 0.45 ve bleomisinin 500 dolara mal olduğu gösterilmiştir (14).

Alkol, hesaplanan lenfosel hacminin %30-50'si oranında lenfosel içerisine verilir ancak büyük hacimli lenfosellerde kullanılacak maksimum alkol miktarı ile ilgili farklı uygulamalar mevcuttur. Etanol infüzyonuna bağlı ağrı, vücut ısısında geçici artış, intoksikasyon ve bilinç bulanıklığı gibi yan etkiler mevcuttur (29). Bu nedenle literatürdeki çalışmalarda bu komplikasyonların gelişmemesi için kullanılan alkol miktarının üst sınırı 100 ml olarak bildirilmektedir (10). Sawhney'in çalışmasında kullanılan alkolün üst sınırı 100 ml, Zuckerman'ın ve Mahrer'in çalışmasında ise 60 ml olarak bildirilmiştir. Lenfosel tedavisi ile ilgili kullanılabilecek alkol miktarının üst sınırı ile ilgili bir çalışma yoktur ancak böbrek kistlerinin skleroterapi ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 200 ml'ye varan miktarlarda alkol kullanılmış (30), başka bir vaka sunumunda ise 350 ml alkolün güvenli bir şekilde kullanılabildiği belirtilmiştir ve bu çalışmalarda bir yan etki izlenmemiştir (31).

Bizim çalışmamızda ise tek seans PTES uygulanmasında kullanılan alkol miktarı 10 ila 240 ml arasında değişmekte olup ortalama 86 ml'dir. Bu değerler hesaplanan lenfosel hacminin %50'sini geçmemektedir. Çok seans işlemlerde ise tek seferde verilen alkol miktarları sadece bir işlemde 100 ml'yi geçmekte olup 120 ml'dir. Bu işlemlerden hiçbirisinde yan etki ile karşılaşılmağıdır. Bunun sebebinin; alkol infüzyonunun yavaşça yapılması ve uygulanan intravenöz sedasyon olduğunu düşünüyoruz.

Tedavide kullanılan alkolün hangi sıklıkta verileceği ve kavite içerisinde ne kadar süre tutulacağı konusunda da literatürde bir fikir birliği oluşmamıştır. Birçok çalışmada alkolün lenfosel içerisinde tutulma süresi 20-30 dakika arasındadır. Ayrıca alkolün kistin boyutundan bağımsız olarak, tüm yüzeye temas edebilmesi için en az 20 dakika beklenilmesinin gerektiği belirtilmiştir (10). Ancak özellikle böbrek kistleri ile yapılan çalışmalarda temas süresinin 90 dakikaya kadar çıkarıldığı ve başarının arttığı belirtilmiştir (32).

Sawhney'in (14) çalışmasında skleroterapi işlemi günde en fazla 3 kez olmak üzere haftada 3 kereye kadar uygulanmış ve alkol kavitede 30 dakika tutulmuştur. Zuckerman'ın (15) çalışmasında ise tüm tedavi sürecinde 2'den az olmak üzere skleroterapi yapılmış ve alkol 5-10

dakika arasında kavitede tutulmuştur. Mahrer'in (26) çalışmasında ise skleroterapi işlemi haftada bir kere yapılmış ve alkol kavitede 10 dakika tutulmuştur. Bizim çalışmamızda ise gün aşırı skleroterapi yapılmış olup, alkol kavitede 10-20 dakika tutulmuştur.

Bu çalışmada toplam 30 işlemde 4 (%13) komplikasyon izlenmiştir. Bunlardan 2 tanesi major komplikasyon olan apsedir ve hastalar sırasıyla tedavi bitiminden 2 ve 3 ay sonra bu tanıyla gelmişlerdir. Diğer 2 tanesi ise çok seans PTES tedavisi esnasında gelişen ve minör komplikasyon olarak değerlendirilen sekonder enfeksiyondur. Apseler perkütan drenaj ve antibiyotik ile, çok seans PTES işlemi uygulanırken enfekte olanlar ise uygun antibiyotik eklenerek tedavi edilmişlerdir. Komplikasyonlardan dolayı mortalite gelişmemiştir. Zuckerman'ın (15) serisinde 32 lenfoselin 3 (%9)'ünde, Akhan'ın 2007'deki serisinde(18) ise 50 lenfoselin 5 (%10)'ünde, Taşar'ın(28) serisinde 18 lenfoselin 2 (%11)'sinde ve Mahrer'in (26) serisinde 38 lenfoselden 2 (%5)'sinde sekonder enfeksiyon gelişmiştir.

Sawhney'in (14) serisinde ise sekonder enfeksiyon gelişmemiştir. Bizim, Akhan'ın ve Zuckerman'ın serisinde profilaktik antibiyotik kullanılmamış olmakla birlikte, Taşar'ın serisinde işlemden önce profilaktik antibiyotik ve Sawhney'in serisinde hastalarda uzun süreli (10 güne varan) antibiyotik kullanılmıştır. Ayrıca Sawhney'in çalışmasında kateter değişiminde de antibiyotik değişikliğine gidilmiştir. Sawhney'in çalışması renal transplant hastalarındaki lenfositler olduğundan dolayı profilaktik antibiyotik kullanımı anlaşılabilir.

Taşar çalışmasında renal transplant hastalarında profilaktik antibiyotik kullanmıştır ancak komplikasyon oranları bizim serimiz ve diğer serilerle benzerdir.

Bu nedenle renal transplantasyona sekonder gelişmeyen lenfositlerde profilaktik antibiyotik kullanılması çoğu zaman gereksizdir.

Çünkü enfeksiyon komplikasyonu düşüktür ve antibiyotik kullanımı, maliyeti ve bakteriyel rezistansı arttırmaktadır. PI, antimikrobiyal etkisi olan bir sklerozan ajandır. Rivera ve ark. PI kullanarak yaptıkları çalışmalarında 19 lenfosit tedavi etmişler ve %15 enfeksiyon oranı bildir-

mişlerdir (33). Bu da alkol kullanımının diğer sklerozan ajanlarla karşılaştırıldığında daha fazla enfeksiyon oluşturmadığını göstermektedir.

Sklerozan ajanların, drenajı azalmayan lenfositlerde belli bir kombinasyonla kullanılması da literatürde üzerinde çalışılan bir konudur. Bizim çalışmamızda tek seans PTES yapılan hastaların hepsinde sadece alkol kullanıldı. Ancak çok seans uygulanan işlemlerin hepsinde ilk hafta sadece alkol verilmiş, 7 tanesine ise 2.haftadan sonra polidokanol ve/veya batikon eklenmiştir.

Krol'ün (27) çalışmasında da doksisisiklin, PI ve etanol birlikte kullanılmıştır. Mahrer'in (26) çalışmasında da etanol, doksisisiklin ve PI kullanılmıştır. Bu ajanların tedaviye eklenmesinin etkisi, yan etkileri veya hangi oranlarda kullanılacaklarının araştırılması için daha geniş prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada; prospektif, randomize şekilde tek ve çok seans PTES tedavisi karşılaştırılmıştır. İki tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Rekürrens görülen ve görülmeyen lenfositlerin hacimleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Apse gelişen iki lenfoselin , apse gelişmeyenlere göre ortalama hacimleri daha büyük ve kateterizasyon süreleri daha uzun olmakla birlikte bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmanın kısıtlılıkları, hasta sayısının az olması, farklı sklerozan ajanların, bu ajanların kullanım yöntemlerinin ve farklı etyolojilere bağlı oluşan lenfositlerin dahil edilmemesidir.

SONUÇ

Hacimden bağımsız olarak tek seans skleroterapi işlemi lenfosit tedavisinde bizce ilk seçenek olarak kullanılacak etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Çok seans skleroterapi işlemi ise, tek seans sonrası oluşabilecek rekürrens durumlarında uygulanabilecek etkin bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Conte M, Panici PB, Guariglia L, Scambia G, Greggi S, Mancuso S. Pelvic lymphocele following radical para-aortic and pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: incidence rate and percutaneous management. *Obstet Gynecol.* 1990;76(2):268-71.

2. McDougall EM, Clayman RV. Endoscopic management of persistent lymphocele following laparoscopic pelvic lymphadenectomy. *Urology*. 1994;43(3):404–7.
3. Gruessner RWG, Fasola C, Benedetti E, et al. Laparoscopic drainage of lymphoceles after kidney transplantation: indications and limitations. *Surgery*. 1995;117(3):288–95.
4. Itkin M. Lymphatic Intervention Techniques: Look Beyond Thoracic Duct Embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(8):1187–8.
5. Lee EW, Shin JH, Ko HK, Park J, Kim SH, Sung KB. Lymphangiography to treat postoperative lymphatic leakage: A technical review. *Korean J Radiol*. 2014;15(6):724–32.
6. Smolock AR, Nadolski G, Itkin M. Intranodal Glue Embolization for the Management of Postsurgical Groin Lymphocele and Lymphorrhea. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(10):1462–5.
7. Baek Y, Won JH, Chang SJ, et al. Lymphatic Embolization for the Treatment of Pelvic Lymphoceles: Preliminary Experience in Five Patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(8):1170–6.
8. Hur S, Shin JH, Lee IJ, et al. Early Experience in the Management of Postoperative Lymphatic Leakage Using Lipiodol Lymphangiography and Adjunctive Glue Embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(8):1177–1186.e1.
9. Melvin WS, Bumgardner GL, Davies EA, Elkhammas EA, Henry ML, Ferguson RM. The laparoscopic management of post-transplant lymphocele. *Surg Endosc*. 1997;11(3):245–8.
10. Lucey BC, Kuligowska E. Radiologic management of cysts in the abdomen and pelvis. *Am J Roentgenol*. 2006;186(2):562–73.
11. Aronowitz J, Kaplan AL. The management of a pelvic lymphocele by the use of a percutaneous indwelling catheter inserted with ultrasound guidance. *Gynecol Oncol*. 1983;16(2):292–5.
12. Teruel JL, Escobar EM, Quereda C, Mayayo T, Ortuno J. A simple and safe method for management of lymphocele after renal transplantation. *J Urol*. 1983;130(6):1058–9.
13. Petru E, Tamussino K, Lahousen M, Winter R, Pickel H, Haas J. Pelvic and paraaortic lymphocysts after radical surgery because of cervical and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(4):937–41.
14. Sawhney R, D'Agostino HB, Zinck S, et al. Treatment of postoperative lymphoceles with percutaneous drainage and alcohol sclerotherapy. *J Vasc Interv Radiol*. 1996;7(2):241–5.
15. Zuckerman DA, Yeager TD. Percutaneous ethanol sclerotherapy of postoperative lymphoceles. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(2):433–7.
16. Chin AI, Ragavendra N, Hilborne L, Gritsch HA. Fibrin sealant sclerotherapy for treatment of lymphoceles following renal transplantation. *J Urol*. 2003;170(2 Pt 1):380–3.
17. Akhan O, Cekirge S, Özmen M, Besim A. Percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy of postoperative pelvic lymphoceles. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1992;15(4):224–7.
18. Akhan O, Karcaaltincaba M, Ozmen MN, Akinci D, Karcaaltincaba D, Ayhan A. Percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy and catheter drainage of postoperative pelvic lymphoceles. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(2):237–40.
19. Längle F, Schurawitzki H, Mühlbacher F, et al. Treatment of lymphoceles following renal transplantation. In: *Transplantation proceedings*. 1990. p. 1420.
20. Pollak R, Veremis SA, Maddux MS, Mozes MF. The natural history of and therapy for perirenal fluid collections following renal transplantation. *J Urol*. 1988;140(4):716–20.
21. Olsson CA, Willscher MK, Filoso AM, Cho SI. Treatment of posttransplant lymphoceles: internal versus external drainage. In: *Transplantation proceedings*. 1976. p. 501–4.
22. Hsu THS, Gill IS, Grune MT, et al. Laparoscopic lymphocelelectomy: a multi-institutional analysis. *J Urol*. 2000;163(4):1096–9.
23. Karcaaltincaba M, Akhan O. Radiologic imaging and percutaneous treatment of pelvic lymphocele. *Eur J Radiol*. 2005;55(3):340–54.
24. Kay R, Fuchs E, Barry JM. Management of postoperative pelvic lymphoceles. *Urology*. 1980;15(4):345–7.
25. Jensen SR, Voegeli DR, McDermott JC, Crummy AB. Percutaneous management of lymphatic fluid collections. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1986;9(4):202–4.
26. Mahrer A, Ramchandani P, Trerotola SO, Shlansky-Goldberg RD, Itkin M. Sclerotherapy in the Management of Postoperative Lymphocele. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(7):1050–3.
27. Król R, Kolonko A, Chudek J, et al. Did Volume of Lymphocele After Kidney Transplantation Determine the Choice of Treatment Modality? *Transplant Proc*. 2007;39(9):2740–3.
28. Tasar M, Gulec B, Saglam M, Yavuz I, Bozlar U, Ugurel S. Posttransplant symptomatic lymphocele treatment with percutaneous drainage and ethanol sclerosis: Long-term follow-up. *Clin Imaging*. 2005;29(2):109–16.
29. Simonetti G, Profili S, Sergiacomi GL, Meloni GB, Orlacchio A. Percutaneous treatment of hepatic cysts by aspiration and sclerotherapy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1993;16(2):81–4.

30. Paananen I, Hellström P, Leinonen S, et al. Treatment of renal cysts with single-session percutaneous drainage and ethanol sclerotherapy: long-term outcome. *Urology*. 2001;57(1):30–3.

31. Bozkurt FB, Boyvat F, Tekin I, Aytakin C, Coskun M, Ozkardes H. Percutaneous sclerotherapy of a giant benign renal cyst with alcohol. *Eur J Radiol*. 2001;40(1):64–7.

32. Gasparini D, Sponza M, Valotto C, Marzio A, Luciani LG, Zattoni F. Renal cysts: can percutaneous ethanol injections be considered an alternative to surgery? *Urol Int*. 2003;71(2):197–200.

33. Rivera M, Marcén R, Burgos J, et al. Treatment of Posttransplant Lymphocele with Povidone-Iodine Sclerosis: Long-Term Follow-Up. *Nephron*. 1996;74(2):324–7.

İNSİDENTAL ADRENAL LEZYONLARIN KLİNİK, HORMONAL VE HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ SONUÇLARI

CLINICAL, HORMONAL AND HISTOLOGICAL EVALUATION OF INCIDENTAL ADRENAL LESIONS:
SINGLE CENTER RESULTS

Şafak AKIN¹, Selçuk DAĞDELEN², Bülent Okan YILDIZ²,
Alper GÜRLEK², Tomris ERBAŞ², Miyase BAYRAKTAR²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Adrenal insidentaloma günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılmasıyla beraber klinikte sıkça karşılaştığımız bir problemdir. Bu çalışmada adrenal insidentaloma (AI) tanılı hastaların genel özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada 2001-2013 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde AI tanısı alıp takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya 543 hasta dahil edildi. Hastaların 315 (%58)'i kadın, 228 (%42)'i erkekti (p<0.001). Ortalama tanı yaşı 56.71 ± 11.79 yıl idi. Fonksiyonel değerlendirme tam yapılan hastaların %76.2'si fonksiyonsuz adenom, %11.4'ü feokromositoma, %9.9'u subklinik Cushing sendromu (SCS), %1.6'si Cushing sendromu, %0.5'i hiperaldosteronizm ve %0.5'i katekolamin, glukokortikoid, mineralokortikoid ve androgen yüksekliği vakası idi. Yüzsekiz adrenalectomi yapılan hastanın, 28 (%26)'i adrenokortikal adenom, 15 (%14)'i feokromasitoma, 14 (%13)'ü adrenokortikal karsinom, ve diğer nadir tümör tipleri idi. Opere olan hastalar, olmayanlardan daha gençti (ortalama yaş, 54; sınırlar, 18-83; vs 57, 27-105 yaş, p < 0.001). Tüm AI serisinin ortanca sağ kalımı 101 ay [standart hata (SE): 15.1; %95 güven aralığı: 71.4-130.6] olarak saptandı.

SONUÇ: Adrenal insidentaloma toplumda sık görülmektedir ve nispeten basit ve ucuz tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. İlk tanı anında düzgün ve güvenilir tanı testleri ile değerlendirilme yapılmalıdır. Uzun dönemde opere olan ve olmayan hastaların verilerinin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Adrenal insidentaloma, feokromasitoma, subklinik cushing sendromu

ABSTRACT

OBJECTIVE: Adrenal incidentaloma is a problem that is frequently encountered clinically with the widespread use of radiological imaging methods. In this study, it was aimed to evaluate the general characteristics of patients with adrenal incidentaloma (AI).

MATERIAL AND METHODS: Clinical and laboratory results of the patients who were diagnosed and followed up at the Hacettepe University Medical Faculty Hospital between 2001 and 2013 were retrospectively analyzed.

RESULTS: 543 patients were included in the study. 315 (58%) of the patients were female and 228 (42%) were male (p <0.001). The mean age at diagnosis was 56.71 ± 11.79 years. Hormonal work-up demonstrated that 76.2% of the masses were non functional adenoma 11.4% were pheochromocytoma, 9.9% were defined as subclinical Cushing's syndrome (SCS), 1.6% Cushing's syndrome, 0.5% were hyperaldosteronism and 0.5% patient concomitant secretion of glucocorticoid, mineralocorticoid, androgen, and catecholamines. Adrenalectomy was performed in 108 patients with removal of 28 adrenocortical adenomas (26%), 15 pheochromocytoma (14%), 14 adrenocortical carcinomas (13%) and other less frequent tumor types. Operated patients were younger than the others (mean age, 54; range, 18-83; vs 57, 27-105, p <0.001). The median survival of the entire AI series was 101 months [standard error (SE): 15.1; 95% confidence interval: 71.4-130.6].

CONCLUSIONS: Adrenal incidentaloma is common in the community and relatively simple and inexpensive diagnostic methods are needed. At the first diagnosis, evaluation should be made with proper and reliable diagnostic tests. There is a need for studies comparing the data of patients who have been operated and not operated in the long period.

KEYWORDS: Adrenal incidentaloma, pheochromocytoma, subclinical Cushing's syndrome

Geliş Tarihi / Received: 03.01.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 26.03.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç.Dr.Şafak AKIN

Memorial Ankara Hastanesi

E-mail: safakcavus@gmail.com

Orcid No: 0000-0003-3886-0500

GİRİŞ

İnsidental adrenal kitle, adrenal gland ile ilişkilendirilmesi mümkün olmayan herhangi bir şikâyet nedeniyle yapılan görüntüleme yöntemleri sırasında saptanan ve adrenalde yer işgal eden lezyon olarak tanımlanmaktadır. Adrenalde tesadüfen saptanan her kitle malignite ve hormonal fonksiyonları bakımından araştırılmalıdır.

Otopsi çalışmaları ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalar ile adrenal insidentaloma (AI) prevalansı tespit edilmeye çalışılmıştır. Yirmibeş otopsi serisinin incelendiği bir çalışmada, 87065 otopsi vakasında %6 oranında Adrenal insidentaloma (AI) rapor edilmiştir (1). Abdominal BT'nin kullanıldığı 61054 hasta sayılı, 1985-1990 yılları arasında yapılan bir çalışmada 259 (%0.4) hastada 1cm'den büyük AI rapor edilmiştir (2).

Yeni yapılan bir çalışmada bu oran %4.4 olarak belirtilmektedir (3). Adrenal insidentaloma prevalansı yaşla beraber artmaktadır. Otuz yaş altı yaygın değilken, 70 yaş ve üzerinde adrenal hastalık düşünülmezsizin çekilen abdominal BT görüntülemelerinde %7 olarak rapor edilmiştir (1,4).

Bu çalışmada 2001-2013 yılları arasında Adrenal insidentaloma (AI) tanısı ile takip edilen hastaların genel demografik, radyolojik ve fonksiyonel özellikleri, cerrahi uygulanıp uygulanmadığı ve cerrahiye giden hastaların patoloji sonuçları incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Adrenal insidentaloma (AI) tanısı alıp takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Adrenal insidentaloma tanısı, adrenal bez ile ilgilendirilmesi mümkün olmayan herhangi bir şikâyet nedeniyle yapılmış görüntüleme yöntemleri sırasında adrenal bezde saptanan lezyon olarak kabul edilmiştir.

Hasta Seçimi

Hasta veri tabanı oluşturmak amacıyla Ocak 2001 ve Aralık 2012 tarihleri arasında herhangi bir nedenden dolayı çekilen toplam 91119 BT içerisinden, raporunda "adrenal adenom, adrenal lezyon, adrenal kitle" ifadesi bulunan

1260 hastanın kayıtları incelenmiştir. Bunlar içerisinde birden fazla kaydı olanlar, adrenal adenom olmayanlar ve adrenal insidentaloma tanısı olmayanlar dışlanmıştır. Ayrıca 2013 yılı içerisinde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde adrenal insidentaloma tanısı alıp tetkik edilen hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 543 Adrenal insidentaloma (AI) hastası değerlendirilmiştir. Çalışmaya; dirençli hipertansiyon ve hipokalemi nedeniyle, feokromositoma, Cushing sendromu şüphesiyle, ailesinde multipl endokrin neoplazi (MEN) 2 ve Von Hippel-Lindau (VHL) gibi ailevi feokromasitoma tanısı olup araştırılan veya hiperandrojenizm kliniği olup adrenal malignensi düşünülerek adrenal görüntüleme yapılan hastalar dahil edilmemiştir.

Bakılan Parametreler

Hastabilgileri; hastaların dosya kayıtları ve Hacettepe Üniversitesi veri tabanı kullanılarak oluşturuldu. Hastaların boy, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksini içeren antropometrik ölçümleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kaydedildi.

Fizik muayenede santral obezite, aydede yüz görünümü, ensede yağ toplanması, supraklavikular dolgunluk, mor stria ve kas güçsüzlüğü olup olmadığı kaydedildi. Adrenal insidentaloma tanısında ilk aşamada yapılan görüntüleme yöntemleri (USG, BT ve/veya MRI) ve radyolojik özellikleri kaydedildi.

Hastaların Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu'nun "Ölüm Bildirim Sistemi" kullanılarak eksitus durumları değerlendirildi.

Fonksiyonel Değerlendirme

Adrenal insidentaloma hastalarının fonksiyonel değerlendirmesinde; feokromositoma için 3 günlük Vanilmandelik Asitten (VMA) fakir diyet sonrası toplanan 24 saatlik idrar örneğinde serotonin, adrenalalin, noradrenalin, 3-metoksitiramin, metanefrin, normetanefrin ve dopamin düzeyleri ile serumda adrenalalin, noradrenalin ve serotonin düzeylerinden yapılmış olan tetkikler kaydedildi.

Hiperaldosteronizm tanısı için serum K, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeyleri, subklinik Cushing sendromu için 24 saatlik idrarda serbest kortizol, gece yarısı kortizolü,

1 mg dekzametazon supresyon testi (DST) ve/veya 2 mg DST sonrası kortizol ve dihidroepiandrostenodion sülfat (DHEAS) düzeylerinden yapılmış olan tetkikler kaydedildi. Deksametazon supresyon testinde kortizol supresyonu için eşik değer $< 1.8 \mu\text{g/dL}$ olarak kabul edildi.

Katekolamin ölçümleri high performance liquid chromatography (HPLC) yöntemiyle, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeyi ölçümleri radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle, serum ACTH, serum kortizol ve serum DHEA-S düzeyi ölçümleri chemiluminescence (DPC, Immulite 2000, CA, USA) yöntemiyle ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümleri radioimmunoassay yöntemiyle yapıldı.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma (GO 13/562), Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik onayı almıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı için Independent Samples t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama Ki-kare testi ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Hastaların Temel Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya toplam 543 hasta dahil edilmiştir. Tüm vakaların klinik özellikleri gösterilmiştir (Tablo 1).

Hastaların 315 (%58)'i kadın, 228 (%42)'i erkekti ($p < 0.001$). Ortalama tanı yaşı 56.71 ± 11.79 yıl idi. Kadın hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 55.6 ± 12.0 yıl, erkeklerin ise 58.5 ± 11.0 yıl idi.

Fonksiyonel Değerlendirme

Fonksiyonel değerlendirmesi tam yapılan toplam 202 hasta vardı. Bu hastaların 154 (%76.2)'ü fonksiyonsuz adenom, 23 (%11.4)'ü feokromo-

sitoma, 20 (%9.9)'si subklinik Cushing sendromu (SCS), 3 (%1.6)'ü Cushing sendromu, 1 (%0.5)'i hiperaldosteronizm, ve 1 (%0.5)'i katekolamin, glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjen yüksekliği vakası idi.

Radyolojik Özellikler

Adrenal insidentaloma hastalarının BT özellikleri verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1: Adrenal insidentaloma hastalarının klinik özellikleri

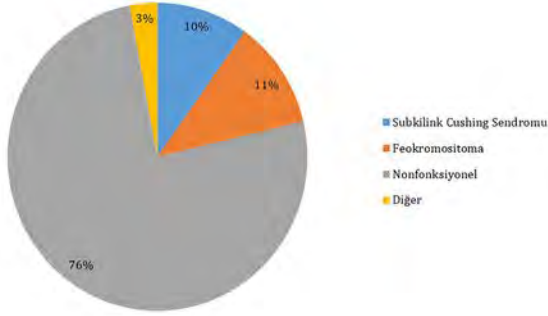
Cinsiyet (kadın/erkek)	315/228
Tanı yaşı (yıl)	
Ortalama \pm SD, [ortanca- sınırlar]	56.71 ± 11.79 , [57-18/105]
VKI (kg/m^2)	30.28 ± 6.41 (19.57- 62.44)
SKB (mmHg)	124 ± 14.76 (90- 200)
DKB (mmHg)	80.22 ± 8.4 (50- 120)
Eşlik eden hastalık (%)	
Obezite	34.3
Kanser	34.3
Diabetes mellitus	23.5
Hipertansiyon	44.9
Hiperlipidemi	15.3
Nefrolitiazis	12.9
Osteoporoz	7.4
Sigara içenler (%)	40.7
Alkol içenler (%)	4.2
Feokromositoma kliniği olanlar (%)	3.9
Cushing kliniği olanlar (%)	1.7
Tanı tekniği (%)	
USG	21.2
BT	96.3
MR	5.1
Adenom taraf [n (%)]	
Sağ	187 (34.4)
Sol	258 (47.5)
Bilateral	98 (18.0)
Adenom boyut (mm)	
Sağ	26.51 ± 17.86 (3-130)
Sol	24.76 ± 17.68 (5-150)
Fonksiyonel değerlendirme [n (%)]	
Yapılmamış	240 (44.2)
Fonksiyonsuz	154 (28.4)
Eksik değerlendirme	101 (18.6)
Feokromositoma	23 (4.2)
Subklinik Cushing Sendromu	20 (3.7)
Primer hiperaldosteronizm	1 (0.2)
Cushing sendromu	3 (0.6)
Katekolamin, glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjen yüksekliği	1 (0.2)

Tablo 2: Adrenal insidentaloma vakalarının BT ile radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi (n= 523)

Özellik	Sonuç
Taraf [(n (%))]	
Sağ	187 (34.4)
Sol	258 (47.5)
Bilateral	98 (18.0)
Boyut (mm) [ortalama \pm SD]	
Sağ	26.51 ± 17.85 , (3-130)
Sol	24.76 ± 17.67 , (5-150)
Boyut (%)	
< 4 cm	85.5
4- 6 cm	8.3
> 6 cm	6.2
Nekroz varlığı (%)	1.5
Lobulasyon varlığı (%)	2.1
Kenar düzensizliği (%)	7.6
Heterojen yapı (%)	8.7
Yağ içeriği (%)	3.4
Kistik özellik (%)	2.8
Kalsifikasyon (%)	3.2
Sağ adenom prekontrast HU [n (%)]	
< 10 HU	104 (19.2)
≥ 10 HU	52 (9.6)
Sol adenom prekontrast HU [n (%)]	
< 10 HU	133 (24.5)
≥ 10 HU	72 (13.3)

Hastaların %96.3'ünün BT ile değerlendirmesi vardı. Sadece MRI ile değerlendirilen 7 hasta, sadece USG ile değerlendirilen 2 hasta vardı. Adrenal insidentaloma'lar %47.5 oranında sol taraf yerleşimli idi. Sol taraf ve sağ taraf yerleşimli lezyonlar, lezyon büyüklüğü bakımından benzerdi ($p=806$). Bilgisayarlı tomografi'deki lezyon ça-

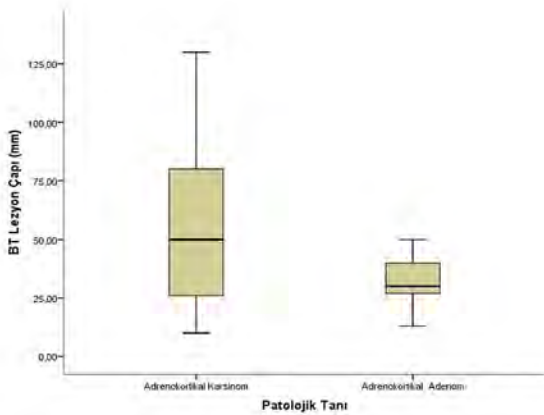
pının histopatolojik tanısı adenom ve karsinom olan gruplardaki dağılımı gösterilmiştir (**Şekil 1**).



Şekil 1: Fonksiyonel değerlendirmesi yapılan vakaların sonuçları

Histopatolojik Tanılar

Hastaların 108 (19.9)'i opere olmuştur. Açık cerrahi 59 hastaya ve laporoskopik cerrahi 49 hastaya uygulanmıştır. Yüz sekiz (%19.9) adrenaletomi yapılan hastanın, 28 (%26)'i adrenokortikal adenom, 15 (%14)'ü feokromositoma, 14 (%13)'ü adrenokortikal karsinom, 12 (%11)'si metastaz, 10 (%9)'u kistik lezyon, 8 (%7)'i adrenokortikal adenom veya hiperplazi ayırımı yapılamayan nodül, 5 (%5)'i myelolipoma, 4 (%4)'ü adrenokortikal onkositoma, 3 (%3)'ü paraganglioma, 1 (%1)'i ganglionöroma, 8 (%7)'si diğer histolojik tanılardır (**Şekil 2**).



Şekil 2: Tomografideki lezyon çapının histopatolojik tanısı adenom ve karsinom olan gruplardaki dağılımı

Operate olan hastalar, olmayanlardan daha gençti (ortalama yaş, 54; sınırlar, 18-83; vs 57, 27-105 yaş, $p < 0.001$). Adenom ile karsinom ve adenom ile feokromositoma gruplarının tanı yaşları benzerdi (sırayla $p=0.113$, $p=0.221$). Histopatolojik tanısı adrenokortikal adenom olan vakaların fonksiyonel değerlendirmelerine bakıldığında;

5 (%17.9)'i fonksiyonsuz, 4 (%14.3)'ü feokromositoma, 3 (%10.7)'ü subklinik Cushing sendromu, 1 (%3.6)'i hiperaldosteronizm, 1 (%3.6)'i cushing sendromu ile uyumlu, geriye kalan ($n=14$, %50)' lar ise fonksiyonel değerlendirme yapılmamış ya da eksik yapılandı. Ondört adrenokortikal karsinom hastasından 3'ünün tanı sırasında uzak metastaz (3 karaciğer) varlığı bilinmekteydi.

Takip Analizi

Adrenal insidentaloma tanılı 543 hastanın 439'unun sağkalımına bakıldı. Ölüm bildirim sisteminden bilgiler elde edildi. 363 hasta yaşıyor, 76 hasta eksitus olmuştu. Ölen hastaların opere olanlarının histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde 3'ü adrenokortikal adenom, 6'si metastaz ve 2'si adrenokortikal karsinom hastası idi. Tüm Aİ serisinin ortanca sağkalımı 101 ay [standart hata (SE): 15.1; %95 güven aralığı 71.4-130.6] olarak saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada retrospektif olarak 543 Aİ hastası değerlendirilmiştir. Yaş dağılımı değişken olsa da çalışmamızda tanı yaşının ortalama 5. dekatta olduğu görüldü. Daha önce yapılmış çalışmalarda altıncı dekatta pik görülmektedir (1,2,5). Adrenal insidentaloma, kadın hastalarda (%58) daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamıza benzer olarak, Mantero ve arkadaşlarının 1004 vakalık serilerinde ve birkaç büyük radyolojik çalışma serilerinde de kadınlarda daha sıklıkla Aİ rapor edilmiştir (2,5,6).

Adrenal insidentaloma'ların endokrin değerlendirmesi özellikle subklinik hormon üretimlerinin tespit edilerek erken dönemde kür olabilecek durumların tedavisini sağlamak açısından önemlidir. Bizim serimizde fonksiyonel değerlendirme tam yapılan 202 hastaya bakıldığında; fonksiyonsuz %76.2, feokromositoma %11.4, SCS'u %9.9 ve hiperaldosteronizm %0.5 oranında görülmüştür. Mantero ve ark. çalışmasında fonksiyonsuz grup %85 ve feokromositoma grubu %4.2 olarak verilmiştir (5). Cho ve ark. Kore'de yapmış oldukları çalışmada da fonksiyonsuz grup %86.2 ve feokromositoma grubu %2.1 olarak verilmiştir (7). Bizim çalışmamızda feokromositoma oranı daha yüksektir. Serimizin büyük bir kısmının fonksiyonel değerlendirme-

si ya hiç yapılmamış ya da eksik yapılan gruplar oluşturmaktadır. Buna neden olarak hastaların endokrinoloji dışı diğer bölümler tarafından takip edilmesi ve hastaların kontrollere gelmemesi gösterilebilir. İnsidental olarak saptanan 15 feokromositoma hastasının 4'ü normotansifti. Yeni yapılan bir çalışmada 49 insidental feokromositoma hastasının 28'i hipertansifken, 21'i normotansif olarak rapor edilmiştir (8). İnsidental olarak saptanan adenomun katekolamin üretiminin değerlendirilmesi cerrahi tedavide değerlendirilmesi hipertansif krizin önlenmesi açısından önemlidir.

Subklinik Cushing sendromunda otonom olarak adrenal adenomdan kortizol üretimi vardır. Tanıda kullanılabilecek altın standart bir test olmamakla beraber kullanılan testler şunlardır; düşük doz deksametazon supresyon testi (DST) ile kortizolün suprese olmaması, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin yüksek olması, kortizolün diüurnal ritminin bozulması, CRH sonrası ACTH uyarısının yetersiz olması ve düşük DHEA-S düzeyidir (9-11). Bizim bu çalışmamızda subklinik cushing sendromlu (SCS) vakalarda fonksiyonel bozukluk saptamada en iyi iki test düşük doz DST ile kortizolün suprese olmaması ve gece yarısı kortizol yüksekliği idi. Subklinik Cushing sendromlu hastaların artmış vücut kitle endeksi (VKI), hipertansiyon (HT), azalmış insülin duyarlılığı, glukoz intoleransı ya da diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler risklerde artış ve osteopeni ya da osteoporoz sıklığında artış olduğu bilinmektedir (11). Bizim serimizde SCS'de HT %47.4, DM %22.2 ve obezite %63.6 oranındayken, Mantero ve arkadaşlarının çalışmasında bu oranlar daha düşük bulunmuştu (sırayla %41, %8 ve %38) (5).

Diyabet ve obezite prevalansının belirgin oranda arttığı bizim çalışmamızda görülmektedir. Ülkemizde bu durum artan obezite ve diyabet prevalansı ile ilişkili olabilir.

Subklinik Cushing sendromu neden olabileceği komorbiditeler nedeniyle tedavi edilmesi gereken bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi tedavinin faydalarını gösteren çalışmalar mevcuttur. Kardiyovasküler riskin değerlendirildiği bir çalışmada, cerrahi olan grupta kardiyovasküler risklerde iyileşme olduğu görülmüştür (12).

Postoperatif uzun dönem takibi (mean, 7.7 yıl) olan bir çalışmada, hiperkortizolizmin laboratuvar bulgularında düzelme 12 ay içinde görülmüş, diyabette iyileşme (%62.5 oranında) postoperatif 6 ay sonrasında görülmüştür (13).

Subklinik Cushing sendromu'nun aşikar Cushing sendromuna ilerlemesi karşılaşılabilecek bir durumdur. Subklinik Cushing sendromunun aşikar Cushing sendromuna dönüşme riski 1 yıl sonraki takipte %11, 5 yıl sonraki takipte %26 olarak bulunmuştur. Fonksiyonsuz bir adenomun SCS'ye dönüşmesi ise 1 yıl sonra %3.8, 5 yıl sonra %6.6 olarak bulunmuştur (11). Değişik çalışmalarda benzer oranlar vardır (14-16). Aşikar Cushing sendromunun tedavisinin morbidite ve mortaliteyi azalttığı net bir şekilde bilinmektedir (17). Ancak SCS için bu durum çok net değildir. Hiperaldosteronizm, Adrenal insidentaloma (Ai) vakalarının %1 kadarını oluşturmaktadır (4).

Hipertansif Adrenal insidentaloma (Ai) vakalarının hiperaldosteronizm açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Aldosteron üreten adenomlu hastanın potasyum düzeyi normal olabileceği için taramada potasyum düzeyi ölçümü önerilmemektedir. Plazma aldosteron konsantrasyonunun plazma renin aktivitesine oranı tarama testi olarak önerilmektedir (18). Bizim Adrenal insidentaloma (Ai) serimizde fonksiyonel değerlendirme yapılan hastalar içerisinde % 0.5 (n=1) oranında hiperaldosteronizm saptandı.

Adrenokortikal karsinom Adrenal insidentaloma (Ai) nedenleri içerisinde nadir bir durum değildir. Adrenokortikal karsinomların %5 kadarının Adrenal insidentaloma (Ai) olduğu belirtilmektedir (19). Genel popülasyonda adrenokortikal karsinomun yıllık insidansı, milyonda 0.5-2'dir (20). Bizim 543 hasta serisinde opere olan 108 hastanın 14'ü adrenokortikal karsinom vakasıydı. Kasperlik-Zaluska ve ark. 311 Adrenal insidentaloma (Ai) vakasında 21 adrenokortikal karsinom vakası rapor etmişlerdir (21). Kloos ve ark. adrenokortikal karsinom için görülme oranlarını %0-25 arasında olduğunu belirtmişlerdir (1). Adrenokortikal karsinom fonksiyonel olarak aktif olabilir. Cushing sendromu veya virilizasyon görülebilir. Bizim karsinom hastalarımız fonksiyonel olarak; 1'i katekolamin yüksek-

liği, 1'i Cushing sendromu, 1'i subklinik cushing sendromu ve 1 vaka da katekolamin, mineralokortikoid, glukokortikoid ve androjenlerde yükseklik bulunmaktaydı.

Hormonal adrenokortikal karsinom için tanısıl bir test bulunmamaktadır. Ancak 17-hidroksikortikosteroidler ve 17-ketosteroidlerin idrarla atılımı artmaktadır.

Bu çalışmada bu parametreler değerlendirilmemiştir. Adrenal insidentaloma vakalarının cerrahiye gönderilmesi için BT'de belirtilen lezyon çapı için önerilen değer 4 cm ve üzeridir (22). Bizim bu çalışmaya bakıldığında BT çapları adrenokortikal karsinomların 54 ± 35 mm (10-130 mm), feokromasitomaların 42 ± 23 mm (9-80 mm) ve adrenokortikal adenomların 32 ± 10 mm (13-50 mm) olarak bulunmuştur. Karsinom vakalarının tümör çapları çok geniş bir aralıkta olmasına rağmen ortanca değeri 50 mm'dir. Feokromasitomaların ortanca değeri 39 mm'dir. Bu bilgiler ışığında 4 cm ve üzeri Adrenal insidentaloma (Aİ) vakalarının cerrahiye gönderilmesi uygun görünmektedir.

Bizim bu çalışmamızın önemli kısıtlılıkları; retrospektif bir çalışma olması, dosya kayıtlarının eksik olması ve çoğu hastanın uzun dönem takiplerinin olmamasıdır.

Özellikle fonksiyonel olmayan adenomlar ve subklinik Cushing sendromu olanların aşikar Cushing sendromu geliştirebileceği görüşünden yola çıkılırsa bu hastaların 1 veya 2 yıllık periyotlarla steroid hormon durumlarının değerlendirilmesi önemlidir. Adrenal insidentaloma yönetiminde literatürde takiple ilgili bilgiler sınırlıdır. Dikkatli takip sonuçları, giderek artan sayıdaki insidentalomaların takip parametrelerine önemli katkıda bulunabilir. Bizim bu serimizde çok net olarak fonksiyonsuz ve SCS olan hastaların takip sonrası değerlendirmelerini yapmamış olmamız önemli bir eksikliklerdir.

Adrenal insidentaloma günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılmasıyla beraber klinikte sıkça karşılaştığımız bir problemdir. Bu grup hastaların yaşı, başvuru nedenleri, hormonal değerlendirmeleri ve radyolojik özellikleri beraber değerlendirilerek tedavi planı çizilmeli ve gerekli hastalar cerrahiye gönderilmelidir.

Endokrinolojik değerlendirme ile klinikte sessiz olan SCS, feokromositoma ve adrenokortikal karsinom vakalarının saptanması ve cerrahi tedavi planı çizilmesi gelişebilecek morbiditeleri ve mortaliteyi önlemesi bakımından önemlidir. Bu bakımdan hastaların ilk Adrenal insidentaloma (Aİ) tanısı aldıklarında endokrinolojik değerlendirilmelerinin dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir.

SONUÇ

Adrenal insidentaloma (Aİ) tanısı konulduğu anda düzgün ve tam yapılan klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme hastanın tedavi ve takibine yön çezecektir. Basit bir kistten karsinoma kadar değişen spektrumda nedeni olabilen Adrenal insidentaloma (Aİ) değerlendirmesinde klinisyen dikkatli ve uyanık olmalıdır.

Yapılacak prospektif çalışmalar ile Adrenal insidentaloma (Aİ) vakalarının tedavi ve takipleri belirlenebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine reviews*. 1995; 16:460-484.
2. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991; 110:1014-1021.
3. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29:298-302.
4. Young WF, Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; 29:159-185.
5. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. 2000; 85:637-644.
6. Belldegrün A, Hussain S, Seltzer SE, Loughlin KR, Gittes RF, Richie JP. Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet*. 1986; 163:203-208.
7. Cho YY, Suh S, Joung JY, et al. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *Korean J Intern Med*. 2013; 28:557-564.
8. Haissaguerre M, Courel M, Caron P, et al. Normotensive and incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular, and molecular characteristics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(11):4346-54.

- 9.** Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, et al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery*. 2007; 142:900-905.
- 10.** Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:826-832.
- 11.** Abdelmannan D, Aron DC. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11:135-140.
- 12.** Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, Naruse M, Takano K. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2008; 55:737-745.
- 13.** Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg*. 2009; 249:388-391.
- 14.** Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Pecoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147:489-494.
- 15.** Terzolo M, Reimondo G, Angeli A. Definition of an optimal strategy to evaluate and follow-up adrenal incidentalomas: time for further research. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161:529-532.
- 16.** Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70:674-679.
- 17.** Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2008; 93:1526-1540.
- 18.** Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3266-3281.
- 19.** Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149:273-285.
- 20.** Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*. 2001; 25:891-897.
- 21.** Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Makowska AM. Incidentally found adrenocortical carcinoma. A study of 21 patients. *Eur J Cancer*. 1998; 34:1721-1724.
- 22.** Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *The New England journal of medicine*. 2007; 356:601-610.

MERMER SEKTÖRÜNDE ÇALIŞAN İŞÇİLERDE STRES DÜZEYİ VE TÜKENMİŞLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER: BİR FABRİKA ÖRNEĞİ

STRESS LEVEL AND BURNOUT IN WORKERS IN THE MARBLE
BUSINESS: EXAMPLE OF A FACTORY

Murat DEMİREZEN, Yiğit ŞENOL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: İş stresi, kişinin görevini yerine getirme esnasında gerek kişinin kendine has olan yapısından gerekse çalışılan iş yerinden ya da yapılan işten kaynaklanan durumlara vermiş olduğu tepkidir. Çalışma hayatını olumsuz yönde etkileyen diğer bir unsur olan tükenmişlik sendromu hem bireysel hem de örgütsel açıdan olumsuz etkilere sahip bir durumdur. Bu çalışmanın amacı ve literatüre olan katkısı mermer sektöründe çalışan işçilerin stres düzeyi ve tükenmişlik durumunu etkileyen faktörleri belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu araştırma, mermer sektöründe çalışan işçilerde stresi ve tükenme durumunu değerlendirmek amacıyla bir mermer fabrikasında çalışan 140 kişiden 110 kişiye (%78.57) sosyodemografik anket formu, Öz Bildirim Stres Ölçeği, Tükenmişlik Ölçeği kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya katılan işçilerin yüksek ruhsal strese sahip olanların tükenmişlik seviyesinin de yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($r=0.375$, $p=0.0001$).

SONUÇ: Ruhsal stresi yüksek olan işçilerin tespit edilip özellikle stres yönetimi konusunda eğitim ve motive edici destek verilmesinin yararlı olacağı sonucuna ulaşılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Tükenmişlik, stres, mermer

ABSTRACT

OBJECTIVE: Work stress is the reaction of the person to his / her own structure during the performance of his / her job and to the situations arising from the workplace or the work performed. Burnout syndrome, which is another factor that negatively affects working life, has negative effects both individually and organizationally. The aim of this study and its contribution to the literature is to determine the factors affecting the stress level and burnout status of the workers working in the marble sector.

MATERIAL AND METHODS: This study was carried out by using sociodemographic questionnaire form, Self-Report Stress Scale, Burnout Scale from 110 to 140 people (%78.57) working in a marble factory in order to evaluate the stress and burnout status of workers working in marble sector.

RESULTS: It was concluded that the burnout level of the workers who participated in the study was high ($r = 0.375$, $p = 0.0001$).

CONCLUSIONS: It was concluded that workers with high mental stress would be identified and it would be beneficial to provide training and motivating support especially in stress management.

KEYWORDS: Burnout, stress, marble

Geliş Tarihi / Received: 20.03.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 01.10.2019

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

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

E-mail: mdemirezen1981@gmail.com

Orcid No:

GİRİŞ

Stres sözcüğü, Latince "estricia"dan gelmektedir (1). Kelime anlamı olarak gerginlik, sıkıntı, endişe, dert anlamlarını karşılayan stres, 18. yy'a kadar kişi üzerinde fizyolojik ve fizyopatolojik değişiklik yapan bir uyaran olarak görülmekteyken 1956'da stres konusuyla ilgilenen öncü bilim insanlarından olan Selye, stresi "vücuda yüklenilen herhangi bir özel olamayan isteme karşı, vücudun tepkisi" olarak tanımlamaktadır (2).

İş stresi ise kişinin görevini yerine getirme esnasında gerek kişinin kendine has olan yapısından gerekse çalışılan iş yerinden ya da yapılan işten kaynaklanan durumlara vermiş olduğu tepkidir. İş stresinin başlıca kaynakları; iş yükünün fazlalığı, zamanın sınırlı olması, çalışılan yer ile ilgili denetimlerin çok sıkı, fazla ve yakından olması, çalışana verilen yetkinin sorumluluklarını yerine getirmede yetersiz olması, sorumlulukların yarattığı endişe, insan ilişkileri, politik havanın güvensizliği, örgüt-birey arasında olan uyumsuzluk ve çalışma koşulları şeklinde olduğu belirtilmiştir (3).

Yoğun iş stresinin sonuçlarından biri olarak kabul edilen mesleki tükenmişlik üzerine yapılan araştırmalara bakıldığında da tükenmişliğin; iş gereği insanlarla sık sık yüz yüze gelmekte olan, insanlara hizmet veren, yardım eden meslek gruplarının çalışanlarında daha fazla gözlemlendiği görülmektedir. Doktorlar, hemşireler, polisler, yöneticiler, diş hekimleri, otel çalışanları, çocuk bakıcıları, banka çalışanları, psikologlar, trafik görevlileri, satış sorumluları, akademisyenler, okul müdürleri ve öğretmenler bu meslek gruplarından bazılarıdır (4).

İnsanlarla birebir ilişki içinde çalışmayı gerektiren meslekleri yürütenlerde sık görülen bir tür stres olan "tükenmişlik" kavramı ilk kez Freudenburg (1974) tarafından ortaya konmuş ve günümüzde kabul gören tanımı Maslach tarafından 1981'de yapılmıştır. Maslach tükenmişliği, kişinin profesyonel iş yaşamında ve diğer insanlarla olan ilişkilerinde olumsuzluklara yol açan özsaygı yitimi, kronik yorgunluk, çaresizlik ve umutsuzluk duygularının gelişimi ile birlikte seyreden fiziksel, duygusal ve entelektüel tükenmeyle karakterize bir sendrom olarak ta-

nımlamıştır (5). İşe bağlı gerginlik ve tükenme kişide depresyon, anksiyete, çaresizlik duyguları gibi ruhsal, baş ağrısı, kaslarda gerginlik, uykusuzluk gibi fizyolojik etkilere yol açmaktadır. Bunun yanı sıra işle ilgili gerginliğin işte verimi ve üretimi düşürme, iş doyumunu azaltma, işe gecikme, özür uydurarak hiç gelmeme ya da işi tamamen bırakma, sonuçta deneyimli personelin elde tutulamaması gibi kurumsal sonuçları da vardır (6). Bu çalışmanın amacı mermer sektöründe çalışan işçilerde stres düzeyi ve tükenmişliği etkileyen faktörleri belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipte olan bu araştırma mermer sektöründe bir fabrikada çalışan işçilerde stres düzeyi ve tükenmişliği etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Fabrikada çalışan 140 kişiden 110 (%78.57) kişiye ulaşılmıştır. Örneklem büyüklüğü fabrika çalışanlarının tamamı olup tamsayım amaçlanmıştır. Ancak araştırmaya katılmak istemeyen 30 kişi çalışmaya alınmamıştır.

Veriler, araştırmacılar tarafından sosyodemografik özellikleri içeren anket, Stres Ölçeği ve Tükenmişlik Ölçeği (TÖ) ile toplanmıştır. Kullanılan ankette sosyodemografik özellikleri değerlendirmeye yönelik 7 soru ile yaş, cinsiyet, medeni durum, uyku saati, düzenli spor yapma durumu, sigara kullanımı ve işçilerin çalışma yılı sorgulanmıştır. Tükenmişlik Ölçeği 21 sorudan oluşmaktadır. Pines ve Aronson tarafından geliştirilen ölçeğin Çapri (2006) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenlik çalışması yapılmıştır.

Cronbach Alfa değeri 0,93 olarak hesaplanmıştır. Değişkenler yedili Likert tipindedir. Her zaman:7, çoğunlukla:6 sık sık:5, bazen:4, nadiren:3, sadece bir defa:2, hiçbir zaman:1 şeklinde puanlanmıştır. Ölçek maddelerinin "1 Hiçbir zaman" ve "7 Her zaman" biçiminde puanlanması sonucu TÖ'den tek bir toplam puan elde edilmekte ve her bir kişinin tükenmişlik düzeyi aşağıdaki biçimde değerlendirilmektedir.

1. Ölçekten alınan "2 ve altındaki" puanlar herhangi bir tükenmişlik durumu olmadığı şeklinde değerlendirilmektedir.
2. Ölçekten alınan "3" puan tükenmişlik için bir tehlike sinyali olarak değerlendirilmektedir.

3. Ölçekten alınan "4" puan tükenmişlik durumuna işaret etmektedir.
4. Ölçekten alınan "5" puan bir kriz durumunda olma olarak değerlendirilmektedir.
5. Ölçekten alınan "5 ve üzerindeki" puanlar derhal yardım gerektiren bir durum olarak değerlendirilmektedir (7).

Öz Bildirim Stres Ölçeği 36 sorudan oluşturulmuştur. Tatar ve ark. (2018) tarafından geliştirilip Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Fizyolojik Tepki / Zorlanma Alt Boyutu ve Psikolojik / Bilişsel Süreçler Alt Boyutu içermektedir. İç tutarlılık katsayısı Fizyolojik Tepki / Zorlanma Alt Boyutu için 0,90, Psikolojik / Bilişsel Süreçler Alt Boyutu için 0,91 ve ölçeğin tamamı için 0,94'dür. Değişkenler beşli Likert tipindedir. Tamamen uygun:5, biraz uygun:4 karasız:3, uygun değil:2, hiç uygun değil:1 şeklinde puanlanmıştır (8).

ETİK KURUL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.02.2019 tarihli 2019/85 sayılı kararı ile etik izin alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 23 programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (Aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ortalama karşılaştırırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız grubun ortalamasını karşılaştırırken parametrik koşulların sağlandığı durumlarda Bağımsız Grup T Testi parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda Mann Withney U Testi kullanılmıştır. İki sürekli verinin korelasyonunu değerlendirirken parametrik koşullar sağlanıyorsa Pearson Testi parametrik koşullar sağlanmıyorsa Spearman Testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılan 110 katılımcının 4'ü kadın (%3.6), 106'sı (%96.4) erkektir. Araştırmaya katılan hastalar en az 19, en fazla 60 yaşında olup, Yaş ortalaması 39.17 ± 9.70 'dir.

Araştırmaya katılan 110 katılımcının 21'i bekar (%19.1), 89'u (%80.9) evlidir.

Cinsiyet, medeni durum, uyku saati, düzenli spor yapma durumu ve sigara kullanımı ile öz bildirim ruhsal stres ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Cinsiyet, medeni durum, uyku saati, düzenli spor yapma durumu ve sigara kullanımı ile tükenmişlik ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Yaş ile öz bildirim ruhsal stres ölçeği puanları arasında korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$). Ayrıca yaş ile tükenmişlik ölçeği puanları arasında da korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışma yılı ile öz bildirim stres ölçeği puanları arasında korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$). Ayrıca çalışma yılı ile tükenmişlik ölçeği puanları arasında da korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Araştırmaya katılan 110 katılımcının 52'sinde (%47.27) tükenmişlik ölçeği puanları 3 ve üzeri saptanmıştır. Öz bildirim ruhsal stres ile tükenmişlik seviyesi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r = 0.375$, $p = 0.0001$).

TARTIŞMA

Pu ve ark.'nın (2017) Çin'de 5558 katılımcı ile yaptığı çalışmada kadınlar ve erkekler için iş stresinin benzer olduğunu belirtilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyet ile tükenmişlik durumu arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Cañadas-De la Fuente ve ark.'nın (2018) yaptığı bir meta-analizde medeni durum ile iş stresi arasında ilişki saptanmış ve boşanmış olanların tükenmişlik durumunun olduğu belirtmiştir (10).

Bizim çalışmamızda farklı olarak medeni durum ile tükenmişlik durumu arasında ilişki saptanmamıştır. Eskildsen ve ark.'nın (2017) yaptığı araştırmada bilişsel bozulmalardaki değişimin, algılanan stres ve daha az bir ölçüde zamanla uyku rahatsızlıklarının değişmesi ile kısmen açıklandığı görülmüştür (11). Bu çalışmada ise uykuda geçirilen vakit ile tükenmişlik durumunun etkilenmediği saptanmıştır.

Stults-Kolehmainen ve ark.'nın (2014) 168 çalışmayı değerlendirerek yaptığı bir meta-analizde fiziksel aktivite ve iş stresi arasındaki ilişkide, literatürün çoğunluğu stres deneyiminin fiziksel olarak aktif olma çabalarını engellediğini ortaya koymaktadır (12).

Bu çalışmada da düzenli spor yapma ile tükenmişlik durumu arasında ilişki saptanmamıştır. Boo ve ark. (2019) yaptıkları bir araştırmada sigara içenler sigaraları işlerinin duygusal yükünü hafifletmenin bir yolu olarak kullanabileceğini saptamışlardır (13). Bu araştırmada ise sigara içme durumu ile tükenmişlik durumu arasında ilişki saptanmamıştır.

Ezenwaji ve ark.'nın (2019) yaptıkları bir araştırmada bu araştırma ile benzer şekilde yaş ile tükenmişlik durumu arasında ilişki saptanmamıştır (14).

Kawada ve ark.'nın (2014) yaptıkları bir araştırmada bu araştırma ile benzer şekilde çalışma yılı ile tükenmişlik durumu arasında ilişki saptanmamıştır (15).

Li ve ark.'nın (2019) yaptıkları bir araştırmada bakır-nikel madencileri yüksek düzeyde mesleki strese sahiptir ve mesleki stres, yaşam kalitesini azaltabilecek bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır (16). Bu araştırmada ise mermer sektörü fabrikasında çalışan işçilerin %36.3'ünde tükenmişlik durumu saptanmıştır. Bu sonuçlar mesleki stresin işçilerde yüksek oranda olduğunu düşündürmektedir.

Tatsuse ve ark.'nın (2019) 992 katılımcı ile yaptıkları bir araştırmada iş tatmini ve işle ilgili psikososyal stresin, 1 yıllık takipteki depresyon ve tükenmişlik ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptamışlardır. Ayrıca iş stresi bildirilenlerde depresyon gelişimi riski altında olduğunu saptamışlardır (17). Pines ve Keinan (2005) tarafından polisler üzerine yapılan çalışmada stres ve tükenmişlik arasında pozitif yönlü ilişki olduğu, bu ilişkinin sadece meslekle bağlantılı olmayıp genel olarak tüm stresli durumlara genellenebileceği belirtilmiştir (18).

Travis ve ark. (2015) sosyal hizmet çalışanlarında yapmış olduğu çalışmada iş stresi ve tükenmişlik arasında ilişkinin bulunduğunu ve kronik iş stresinin tükenmişlik ile sonuçlandığını belirt-

mişlerdir (19). Benzer şekilde bu araştırmada da öz bildirim ruhsal stres ile tükenmişlik seviyesi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.

SONUÇ

Bu bulgular ruhsal stresin kişiyi iş stresine ve tükenmişlik durumuna sürüklediğini göstermektedir. İş yerindeki memnuniyet ve stres yönetimi tükenmişlik durumunda olmayı önler ve kişiyi korur. Bu nedenle işçilere stres yönetimi konusunda eğitim ve motive edici destek verilmesinin yararlı olacağı sonucuna ulaşılmıştır.

KISITLILIKLAR VE ÖNERİLER

Olasılıklı örnekleme yöntemi kullanılmaması sebebiyle çalışmamızın tüm mermer sektörü çalışanlarını kapsamamaktadır. Olasılıklı örnekleme yöntemi kullanılarak tüm mermer sektörü çalışanlarını kapsayan çalışma planlanabilir.

Daha büyük örnekleme ile stres ve tükenmişliği etkileyen faktörler belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Kaplanoğlu, E. Mesleki stresin temel nedenleri ve muhtemel sonuçları: Manisa ilindeki SMMM'ler üzerine bir araştırma. Muhasebe ve Finansman Dergisi. 2014;64:131-150.
2. Güçlü N. Stres yönetimi. G.Ü. Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2001;21(1):91-109.
3. Aydın İ. İş Yaşamında Stres. Ankara:PEGEM Akademi. 2008.
4. Sürgevil, O. Çalışma Hayatında Tükenmişlik Sendromu Tükenmişlikle Mücadele Teknikleri. Ankara:Nobel Yayınları. 2006.
5. Maslach, C, Jackson, SE. Manual of Maslach Burnout Inventory. 2nd edition. California:Consulting Psychologists Press. 1981.
6. Aslan, H, Aslan, RO, Kesepara, C. Kocaeli'nde bir grup sağlık çalışanında işe bağlı gerginlik, tükenme ve iş doyumunu. Toplum ve Hekim 1997;12:24-29.
7. Çapri, B. Tükenmişlik ölçeğinin Türkçe uyarlaması: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2006;2(1):62-77.
8. Tatar, A, Saltukoğlu, G, Özmen, E. Development of a self report stress scale using item response theory-1: Item selection, formation of factor structure and examination of its sychometric properties. Archives of Neuropsychiatry, 2018;55(2):161-170.

- 9.** Pu J, Zhou X, Zhu D, et al. Gender differences in psychological morbidity, burnout, job stress and job satisfaction among Chinese neurologists: a national cross-sectional study. *Psychol Health Med*. 2017;22(6):680-692.
- 10.** Cañadas-De la Fuente GA, Ortega E, Ramirez-Baena L, De la Fuente-Solana EI, Vargas C, Gómez-Urquiza JL. Gender, marital status, and children as risk factors for burn out in nurses: A meta-analytic study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(10):E2102.
- 11.** Eskildsen A, Fentz HN, Andersen LP, Pedersen AD, Kristensen SB, Andersen JH. Perceived stress, disturbed sleep, and cognitive impairments in patients with work-related stress complaints: a longitudinal study. *Stress*. 2017;20(4):371-378.
- 12.** Stults-Kolehmainen MA, Sinha R. The effects of stress on physical activity and exercise. *Sports Medicine*. 2014;44(1):81-121.
- 13.** Boo S, Oh H. Women's smoking: Relationships among emotional labor, occupational stress, and health promotion. *Workplace Health & Safety*. 2019:E2165079918823214
- 14.** Ezenwaji IO, Eseadi C, Okide CC, et al. Work-related stress, burnout, and related sociodemographic factors among nurses: Implications for administrators, research, and policy. *Medicine*. 2019;98(3):e13889.
- 15.** Kawada T, Otsuka T. Change in job stress and job satisfaction over a two-year interval using the Brief Job Stress Questionnaire. *Work*. 2014;49(1):107-11.
- 16.** Li Y, Sun X, Ge H, Liu J, Chen L. The status of occupational stress and its influence on the quality of life of Copper-Nickel Miners in Xinjiang, China. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(3):E353.
- 17.** Tatsuse T, Sekine M, Yamada M. The contributions made by job satisfaction and psychosocial stress to the development and persistence of depressive symptoms: A 1-year prospective study. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2019 Mar;61(3):190-196.
- 18.** Pines AM, Keinan G. Stress and burnout: The significant difference. *Personality and individual differences*. 2005;39(3):625-635.
- 19.** Travis DJ, Lizano EL, Mor Barak ME. "I'm so stressed!": A longitudinal model of stress, burnout and engagement among social workers in child welfare settings. *British Journal of Social Work*. 2015;46(4):1076-1095.

ACİL SERVİSE BAŞVURAN MANTAR ZEHİRLENMELERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF MUSHROOM POISONING

APPLIED TO EMERGENCY SERVICE

Yeşim İŞLER, Halil KAYA, Melih YÜKSEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

ÖZ

AMAÇ: Mantar zehirlenmeleri tüm dünyada özellikle yılın belli dönemlerinde daha sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisine mantar zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaları retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, 01.11.2017 ve 01.11.2018 tarihleri arasında mantar yeme sonrası şikâyetleri başlayan ve mantar intoksikasyonu olarak kabul edilen 74 hastanın kayıtları incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, şikâyetleri, şikâyetlerin başlama süresi (saat), aile üyelerinde zehirlenme var mı, hangi ayda ve mevsimde başvurduğu ve mantarı nasıl elde ettiği (mantar türü), klinik, vital değerleri, laboratuvar bulguları, tedavide ne yapıldığı, tedavi sonucu verileri değerlendirildi. Veriler ortalama±SD veya n(%) olarak gösterildi. Parametrik veriler Student's t test ile kıyaslandı. Parametrik olmayan (non-parametrik) veriler Mann Whitney U testi ile kıyaslandı. Kategorik veriler ki-kare testi ile kıyaslandı.

BULGULAR: Hastaların 44'ü kadın, 30'u erkekti. En sık görülen şikâyet bulantı (%97.30) idi. Kusma 71 vakada (%95.95), ishal 16 vakada (%21.62), karın ağrısı 3 vakada (%4.05), ateş 2 vakada (%2.70) ve halsizlik 1 vakada (%1.35) mevcuttu. Vakalarımızın 49'u (%66.20) erken başlangıçlı, 25'i (%33.80) ise geç başlangıçlı olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların %60.8'inde aile üyelerinde etkilenme mevcutken, %39.2'sinde etkilenme yoktu. Laboratuvar anormalliği karaciğer enzimlerinde bozulma %14 oranında görülürken bunu %5 oranında böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, %50 oranında lökositoz, %46 oranında hiperglisemi ve %9.3 pt-aptt yüksekliği takip etmiştir. Mide yıkama ve aktif kömür uygulaması 69 hastaya uygulandı. Yüksek doz penisilin G 10 hastaya, asetilsistein 4 hastaya ve silibilin (legalon) 1 hastaya uygulandı. 74 hastanın 17'si (%23.00) hastanemizin ilgili servislerine yatırıldı. 4 hasta (%5.40) yer olmadığından sevk edildi. 26 hastanın (%35.10) tedavisi acil serviste yapıp taburcu edildi. Hastaların 43'ü (%58.15) sonbahar mevsiminde, bunların da 29'u (%39.15) kasım ayında acil servise başvurdu. Mantarların %63'ünün toplama mantar, %6'sının kültür mantarı, %5'i bilinmeyen tür olarak tespit edildi.

SONUÇ: Mantar zehirlenmelerinin çoğunun erken belirti veren zehirlenmeler olduğu, hafif klinik bulgularla seyrettiği ve olguların çoğuna yalnızca gözlem önerildiği görüldü. Acil servis hekimleri özellikle geç semptom veren olgularda, hastaları ölümcül mantar alımları açısından dikkatle değerlendirmelidir. Erken dönemde semptomu olanları da yeterince gözleyip uygun tedavisini vermelidir.

ANAHTAR KELİMELER: Mantar, intoksikasyon, mevsim mortalite

ABSTRACT

OBJECTIVE: Mushroom poisoning is an important health problem in the world, especially in certain periods of the year. The aim of this study was to retrospectively evaluate the patients who were admitted to the emergency department due to mushroom poisoning in Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital.

MATERIAL AND METHODS: In this study, the records of 74 patients who had complaints of mushroom intoxication between 01.11.2017 and 01.11.2018 were evaluated. Age, sex, complaints, time to start of complaints (in hours), the status of family members' poisoning, month/season and how the mushroom has been acquired (fungal species), clinical and vital values, laboratory findings, the treatment methods and finally the treatment result were evaluated. Data was shown as mean ± SD or n (%). Parametric data was compared with Student's T test. Nonparametric data was compared with the Mann Whitney U test. Categorical data was compared with chi-square test.

RESULTS: 44 of the patients were female and 30 were male. The most common complaint was nausea (97.30%). Vomiting was present in 71 cases (95.95%), diarrhea in 16 cases (21.62%), abdominal pain in 3 cases (4.05%), fever in 2 cases (2.70%), and fatigue in 1 case (1.35%). It was observed that 49 (66.20%) patients had early onset and 25 (33.80%) had late onset. While 60.8% of the patients had family members also affected, 39.2% had not. Laboratory abnormality liver enzymes deterioration was observed in 14%, followed by deterioration of renal function tests by 5%, leukocytosis by 50%, hyperglycemia by 46%, and increased PT-aPTT in 9.3%. Gastric lavage and active charcoal were administered to 69 patients (93.24%). High dose penicillin G was administered to 10 patients, N-acetylcysteine to 4 patients and silibilin (legalon) to 1 patient. Seventeen of the 74 patients (23.00%) were admitted to the related services of our hospital. Four patients (5.40%) were referred because there was no room. Treatment of 26 patients (35.10%) was made in the emergency department and discharged. Of the patients, 43 (58.15%) were admitted to the emergency service in autumn, and among these, 29 (39.15%) were admitted to the emergency department in November. 63% of the mushroom types were to be collection wild mushroom, 6% of the cultivated mushroom, 5% were identified as unknown.

CONCLUSIONS: Most of the mushroom poisonings were those that reveal early signs of poisoning, with mild clinical findings, and most of the cases were considered to only require close monitoring. Emergency care physicians should carefully evaluate patients in terms of deadly fungal intake, especially in patients with later-stage symptoms. For those with early signs of symptoms, a close monitoring and appropriate treatment must be provided.

KEYWORDS: Mushroom, intoxication, season, mortality

Geliş Tarihi / Received: 18.06.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 15.10.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr. Yeşim İŞLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

E-mail: yesimisler@gmail.com

Orcid No: 0000-0002-6389-5361

GİRİŞ

Türkiye'de mantar zehirlenmelerinin başlıca nedeni, özellikle kırsal kesimde, ormanlardan veya çayırlardan mantar toplayıp yeme alışkanlığının oldukça yaygın olmasıdır. Bazı yörelerde toplanan yabani mantarlar pazarlarda satılmaktadır. Bu mantarlar ve zehirli mantarlar yanyana yetişirler ve bazıları birbirine çok benzer. Bunlar ancak bir mikolog tarafından incelenerek ayırt edilebilir. Bu nedenle mantarlar, iyi tanımayan toplayıcılar tarafından kolaylıkla karıştırılabilirler (1).

Yeryüzünde yaklaşık 5000 mantar türü olduğu tahmin edilmektedir. Bunların adlandırılabilen %20-25'inden 200-300'ünün güvenle tüketilebildiği, 30-100 arasındaki türün ise zehirli olduğu tahmin edilmektedir (2,3). Yabani mantar tüketimi ve buna bağlı zehirlenme olguları birçok ülkede önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemiz de uygun ekolojik koşulları nedeniyle mantar florası yönünden oldukça zengindir. Mantarın tipi ve tüketilen miktarıyla zehirlenme kliniği orantılıdır ve tüm yaş gruplarını etkileyebilir. Buna bağlı olarak mantar zehirlenmesi klinik semptom ve bulguları gastrointestinal (Gİ), nörojenik ve psikojenik bulgulardan, karaciğer yetersizliği, böbrek yetersizliği, koma ve ölüme kadar gidebilen geniş bir aralıkta görülebilir (3,4).

Çalışmamızda 01.11.2017 ve 01.11.2018 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran toplam 74 mantar intoksikasyonu olgusunun etyoloji, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 01.11.2017 ve 01.11.2018 tarihleri arasında mantar yeme sonrası şikayetleri başlayan ve mantar intoksikasyonu olarak kabul edilen 74 hastanın kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, şikayetler, şikayetlerin başlama süresi (saat), aile üyelerinde zehirlenme olup olmadığı, hangi ayda ve mevsimde başvurduğu ve mantarı nasıl elde ettiği (mantar türü), klinik, vital değerleri (ateş, nabız), sistolik kan basıncı (mmHg), diyastolik kan basıncı (mmHg)), laboratuvar bulguları (ALT, AST, PT, APTT, Glukoz, WBC, BUN, kreatinin değerleri), tedavinin nasıl yapıldığı, tedavi sonucu (acilden taburcu, sevk, tedaviyi

red, servise-yoğun bakıma yatış, ölüm) verileri elde edildi. Mantar intoksikasyonunda prognostun şikayetlerin başlangıcı için geçen sürenin (latent süre) erken ve geç başlangıçlı olmasına göre değişken olması nedeni ile hastalar 0-5 saat, 6 saat ve üzeri olmasına göre 3'e ayrıldı.

Veriler ortalama±SD veya n(%) olarak gösterildi. Parametrik veriler Student's t test ile kıyaslandı. Parametrik olmayan (non-parametrik) veriler Mann Whitney U testi ile kıyaslandı. Kategorik veriler ki-kare testi ile kıyaslandı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS 21 programı kullanılarak analiz edildi.

ETİK KURUL

Bu çalışma Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi (BYIEAH) 2018/12-23 nolu etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların 44'ü (%59.5) kadın, 30'u (%40.5) erkek idi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Cinsiyet dağılımı

	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Kadın	44	59,5
Erkek	30	40,5
Toplam	74	100,0

Mantar intoksikasyonu ile gelen vakalarda kadın-erkek cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0.131, one sample binomial test).

Çalışmanın yapıldığı hastanenin çocuk acil birimi farklı binada olduğu için 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yaş ortalaması ort±SD olarak verildi.

Yaş ortalaması 47.46±16.26 idi. En küçük yaş 19, en yüksek yaş ise 78 (dağılım genişliği: 59) idi. Çalışma grubunun yaş dağılımının normal dağılım ile uyumlu (Kolmogorov-simirnov) olduğu gözlemlendi.

Hastalarda bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, halsizlik ve ateş şikâyetleri mevcuttu.

En sık görülen şikâyet bulantı (n=72, %97.30) idi. Kusma 71 vakada (%95.95), ishal 16 vakada (%21.62), karın ağrısı 3 vakada (%4.05), ateş 2 vakada (%2.70) ve halsizlik 1 vakada (%1.35) mevcuttu (**Tablo 2**).

Tablo 2: Şikâyet dağılımı

Şikâyeti	Kişi Sayısı (n)	Yüzde (%)
Bulantı	72	97,30
Kusma	71	95,95
İshal	16	21,62
Karın ağrısı	3	4,05
Ateş	2	2,70
Halsizlik	1	1,35
Toplam Hasta Sayısı	74	100

Vakalarımızın 49'unun (%66.20) erken başlanğıçlı, 25'inin (%33.80) ise geç başlanğıçlı olduğu gözlenmiştir (**Tablo 3**).

Tablo 3: Şikâyetlerin başlanğıcı

	Sıklık	Yüzde
Erken	49	66,2
Geç	25	33,8
Toplam (n=74)	74	100,0

Mantar zehirlenmesi nedeni ile takip edilen hastaların %60.8'inde aile üyelerinde etkilenme mevcutken, %39.2'sinde etkilenme yoktu (**Tablo 4**).

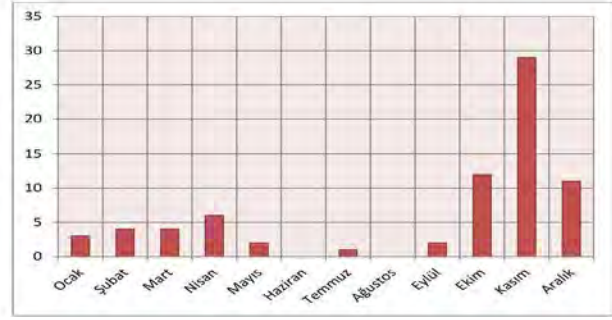
Tablo 4: Ailede etkilenen başka birey var mı?

	Sıklık	Yüzde (%)
Var	45	60,8
Yok	29	39,2

Hastaların 43'ü (%58.15) sonbahar mevsiminde, bunların da 29'u (%39.15) kasım ayında acil servise başvurmuştur (**Tablo 5**) (**Şekil 1**).

Tablo 5: Vakaların ay ve mevsimlere göre dağılımı

Ay	Sıklık	Yüzde	Mevsimler	Sıklık	%
Aralık	11	14.85	Kış	18	24.30
Ocak	3	4.05			
Şubat	4	5.40			
Mart	4	5.40	İlkbahar	12	6.20
Nisan	6	8.10			
Mayıs	2	2.70			
Haziran	0	0	Yaz	1	1.35
Temmuz	1	1.35			
Ağustos	0	0			
Eylül	2	2.70	Sonbahar	43	58.15
Ekim	12	16.20			
Kasım	29	39.15			
Toplam	74	100		74	100

**Şekil 1:** Aylara göre vaka geliş sıklığı

Vakaların ay ve mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde Kasım ayında ve Sonbahar mevsiminde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (One sample Chi-square test, p=0.000).

Mantarların %63'ünün toplama mantar, %6'sının kültür mantarı, %5'ini bilinmeyen tür olarak tespit edildi (**Tablo 6**).

Tablo 6: Mantarların elde edilmiş şekli

	Sıklık	Yüzde
Bilinmiyor	5	6,8
Kültür	6	8,1
Toplama	63	85,1
Toplam	74	100,0

Hastaların laboratuvar değerlerinde kan şekeri ve beyaz küre sayısı en fazla artan parametrelerdi (**Tablo 7**).

Tablo 7: Laboratuvar değerleri

Parametre	Ortalama Değer	Minimum-Maksimum	Sayı(N)	Yüzde (%)
AST	28,02 U/L	2,00-120,00	5	7
ALT	24,47 U/L	7,00-135,00	5	7
Glikoz	116,42 mg/dl	86,00-360,00	34	46
BUN	15,12 mg/dl	5,79-46,00	11	15
Kreatinin	0,98 mg/dl	0,48-11,03	4	5
PT	13,35 sn	9,90-31,50	6	8
APTT	27,47 sn	11,40-52,10	1	1.3
WBC	11.274	5.800-18.500	37	50

Hastaların tümüne semptomatik tedavinin yanı sıra uygun tedavi uygulandı (Hidrasyon + semptomatik medikasyon). Mide yıkama ve aktif kömür uygulaması 69 hastaya (%93.24) uygulandı. Yüksek doz penisilin G 10 hastaya (%13.51), asetilsistein 4 hastaya (5.41) ve legalon (silibilin) 1 hastaya (%1.35) uygulandı.

Mantar intoksikasyonu düşünülen 5 hastaya gastrik lavajı tolere edememesi ve hastaların bir

kısının aktif kömür uygulamasını kabul etmemesi nedeni ile standart semptomatik tedavi uygulanamadığı gözlemlendi (**Tablo 8**).

Tablo 8: Uygulanan tedavi

	Kaç kişiye uygulandı	%
Semptomatik	74	100,00
Mide yıkama	69	93,24
Aktif kömür	69	93,24
Penisilin G	10	13,51
AsetilSistein	4	5,41
Sibilin	1	1,35
Toplam hasta sayısı	74	100,00

74 hastanın 17'si (%23.00) hastanemizin ilgili servislerine yatırıldı. 4 hasta (%5.40) yer olmadığından başka hastanelere sevk edildi. 26 hastanın (%35.10) tedavisi acil serviste yapıp taburcu edildi. Ciddi semptomu olmayan 27 hasta (%36.50) ise acil servisi tedaviyi red ederek terk etti (**Tablo 9**).

Tablo 9: Tedavi sonucu

	Sıklık	Yüzde
Yatış	17	23,0
Taburcu	26	35,1
Sevk	4	5,4
Tedavi red	27	36,5
Toplam	74	100,0

TARTIŞMA

Mantar zehirlenmesi tüm dünyada yaygın görülen bir sağlık problemi olmasına rağmen, sıklıkla zehirlenme durumunda klinik tablo açık değildir. Zehirlenmeye neden olan mantarın cinsi çoğunlukla belirlenemez ve gastroenterit bulguları olan hastada genellikle mantar zehirlenmesinden şüphe edilmez. Trestrail ve ark.'nın yaptıkları çalışmada vakaların ancak %3.4'ünde sorumlu mantarın cinsi tanımlanabilmiştir (5). Çalışma verilerimizde olguların %63'ünün toplam mantar yediği tespit edilmiş ancak hiçbirinde sorumlu mantarın cinsi belirlenememiştir. Etkenin cinsi, anamnez, aile öyküsü ve spesifik klinik bulgulara göre tahmin edilmiştir. Mantar yeme öyküsü ve bununla ilişkilendirilen klinik şikayetleri olan bütün hastalara mantar intok-

sikasyonu tedavi protokolü uygulanmıştır. Acil servisimizde nazogastrik yıkama, aktif karbon uygulaması, damar yolunun açılarak sıvı elektrolit dengesi sağlanmasını, karaciğer-böbrek fonksiyonları, koagülasyon testleri, hemogram sayımı ve elektrolit düzeylerinin takibi, gereklilik halinde kristalize penisilin veya silibinin tedavisini, uygun görülen hastalara servis takibi veya yoğun bakım desteğinin sağlanmasını içermektedir.

Zehirli olan ve olmayan mantarlar arasında kolayca ayırt edilebilir farklar bulunmamaktadır. Mantar toksinleri ısıya karşı dayanıksız değildir ve dolayısıyla, pişirme, konserve yapma, dondurma, kurutma veya diğer gıda hazırlama yolları ile imha edilmemekte veya aktivitesini kaybetmemektedir. Ayrıca, bireyler herhangi bir mantar alımına verdikleri yanıt açısından farklılık gösterdiklerinden, aynı mantarın alımından sonra birisi anlamlı etkiler gösterebilirken, diğerleri asemptomatik olabilir (6).

Ülkemizde de genel olarak pişmiş mantar tüketimi ön plandadır. Çalışmamızda zehirlenmelerin çoğunun ev içinde pişmiş mantarlar ile olduğu saptanmıştır. Bu hastaların da aile üyelerinde etkilenme %60.8'inde mevcutken, %39.2'sinde etkilenme yoktu ve mantarların %63'ünün toplam mantar, %6'sının kültür mantarı, %5'ni bilinmeyen tür olarak tespit ettik. Hastalarımızın 44'ü (%59.5) kadın, 30'u (%40.5) erkek cinsiyetti. Hastalarda kadın-erkek cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Mantarlarla zehirlenmelerin en sık görüldüğü ay ve mevsim bilgilerini rapor eden birçok araştırma vardır. Öztekin (10), mantar zehirlenmelerinin ilkbahar ve sonbahar mevsiminde Yılmaz ve ark. (17), Eren ve ark. (7) ilkbahar mevsiminde, Iliev ve ark. yaz-sonbahar aylarında, Ergüven ve ark. (11) da sonbahar mevsiminde daha sık görüldüğünü bildirmektedir. Bizim çalışmamızda da ay ve mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde hastaların %58.15'i sonbahar mevsiminde (bunun da %39.15'i kasım ayında), %1.35'i yaz mevsiminde, % 24.30'u kış mevsiminde, %16.20'si ilkbahar mevsiminde acil servise başvurmuştur. Sonbahar mevsiminde ve özellikle de kasım ayında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır.

Mantar zehirlenmesi dört ana birey grubunda meydana gelmektedir. Birinci grup, yanlışlıkla zehirli mantar alan genç çocuklardan, ikinci grup, yabani mantar toplayıcılarından, üçüncü grup, intihar veya kendine zarar vermeyi deneyen bireylerden, dördüncü grup ise ve halüsinasyon etkilerinden faydalanmak isteyen bireylerden oluşmaktadır. Alınan mantarın tanımlanması zor ve zaman alıcı olabilir. Çoğunlukla, toplayıcılar farklı mantar türlerini bir araya karıştırdığından, tanımlanan türlerin alınan mantar ile aynı olup olmadığı her zaman belirgin değildir. Dolayısıyla, tüm olgularda, tedavi mantarı tanımlama çabalarından ziyade hastanın belirtilerine göre yönlendirilmelidir (6).

Tipik olarak hastalar, mantarın tüketilmesinden <2 saat sonra akut kusma ve ishal ile başvururlar. Barsak krampları, üşüme/titreme, baş ve kas ağrıları gözlenebilir. İshal genellikle suludur, ancak bazen dışkıda gözlenen lökositler ile kanlı olabilir. En sık olarak, belirtiler hafiftir ve kendini sınırlar. Belirtiler genellikle 24 saat içinde ortadan kalkmaktadır, ancak birkaç günde sürebilir. Kusma ve ishal, dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olabilir. Hastanın mantar alımı öyküsü vermemesi halinde, tablo akut gastroenterit veya akut gıda zehirlenmesi ile karıştırılabilir (6). Bizim hastalarımızda bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, halsizlik ve ateş şikayetleri mevcuttu. En sık görülen şikayet bulantı (%97.30) idi. Kusma (%95.95), ishal (%21.62), karın ağrısı (%4.05), ateş (%2.70), halsizlik (%1.35) şikayetleri mevcuttu.

Mantar toksisitesi erken toksisite (alımdan sonraki 2 saat içinde) ve gecikmiş toksisite (6 saat ila 20 gün sonra) olarak ayrılmaktadır. Bir mantarın alımından sonraki 2 saat içinde toksisitenin başlaması halinde, klinik seyir genellikle benignidir. Eğer belirtiler alımdan >6 saat sonra başlarsa, klinik seyir daha ciddi ve olasılıkla ölümcül olacaktır. ABD'deki ve Avrupa'da ölüm olgularının neredeyse tümü amanita türü mantarların (*A.phalloides*, *A.virosa*, ve *A. bisporigera*) alımından kaynaklanmaktadır (6). Bizim hastalarımızın 49'u (%66.20) erken başlangıçlı, 25'i (%33.80) ise geç başlangıçlı olduğu gözlenmiştir. Vakalarımızdan hayatını kaybeden olmadı.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği mantar zehirlenmelerinde görülebilen ve ölüm ile sonuç-

lanabilen ciddi toksik bulgulardır. Mantarlar zehirlenmeleri incelendiğinde, en sık karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya ve hatta akut karaciğer yetmezliğine neden olan mantarın *Amanita phalloides* olduğu bilinmektedir (7,8). Ünlüoğlu ve ark., 1996- 2000 arasında mantarlarla zehirlenmeler nedeniyle hastanelerine başvuran olguların %2.8'inde karaciğer yetmezliği geliştiği, bu olguların tümünün yabani mantar yediği ve tümünün öldüğü bildirmektedir (9). Çalışmamızda laboratuvar anormalliği KCFT bozulma %14 oranında görülürken bunu %5 oranında böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, %50 oranında lökositoz, %46 oranında hiperglisemi ve %9.3 PT-APTT yüksekliği saptanmıştır. Karaciğer yetmezliği gelişen vakamız gözlenmedi.

Tüm mantar zehirlenmelerinde genel tedavi prensibi öncelikle hasta semptomlarına yönelik olmalıdır (6). Semptomatik ve destekleyici tedavi hemen başlanmalı, gastrointestinal sistem dekontaminasyonu sağlanmalıdır. Mide bir saat içinde yıkanmalı ve aktif kömür verilmelidir. Amatoksin içeren mantar zehirlenmelerinde, amatoksinlerin enterohepatik siklusa girmeleri nedeniyle aktif kömür yinelenen dozda verilebilir (12). Amatoksin içeren mantar yeme kuşkusuna varsa zehirlenme belirti ve bulgusu olmayan hastalar en az 24 saat hastanede yakın gözlem altında tutulmalıdır. Ayrıca 24-72 saat süreyle de karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri izlenmelidir. Muskarin içeren mantar zehirlenmesinde kolinerjik belirtilerin tedavisinde atropin kullanılmalıdır. Ayrıca glutatyon prekürsörü olan ve özellikle amanitin zehirlenmelerinde etkinliği gösterilen N-asetil sistein, potansiyel etkili bir antidot olarak başlangıç tedavisinde düşünülebilir (8). Bugün bütün dünyada kabul edilen ve etkisi kanıtlanmış olan iki ilaç penisilin ve silibinin (13,14). Penisilin amanitinin hepatositlere girmesini engeller ve toksinin plazma proteinlerinden ayrılmasını sağlayarak böbrek yoluyla atılımının artması sağlanır. Penisilin ayrıca barsak florasını sterilize ederek, zehirlenmenin son döneminde gözlenen ağır ensefalopatiden sorumlu bir nörotransmitter olan gama-aminobitirik asiti yapan barsak bakterilerini öldürür (15). Penisilin çok yüksek dozlarda kullanılmaktadır. Silibinin ise daha düşük dozlarda etkilidir ve yan etkisi yoktur. Penisilin, etkili dozlarda,

elektrolit bozuklukları, serebral konvülsiyonlara, pıhtılaşma bozukluklarına, psödomembranöz enterokolite ve allerjik şoka yol açabilir. Bu nedenle penisilin, ancak silibinin bulunmadığı durumlarda ya da silibinin bulununcaya kadar kullanılmalıdır. Phalloides zehirlenmesinden şüphelenildiğinde silibinin latent dönemde de verilebilir. Eğer 24 saat içinde klinik belirtiler geçmezse tedaviye son verilir (13). Penisilin ve silibinin hiçbir zaman birlikte kullanılmamalıdır. Bizim hastalarımızın da tümüne semptomatik tedavi uygulandı (Hidrasyon+semptomatik medikasyon). Mide yıkama ve aktif kömür uygulaması 69 hastaya (%93.24) uygulandı. Yüksek doz penisilin G, 10 hastaya (%13.51), asetilsistein 4 hastaya (5.41) ve legalon (silibinin) ise 1 hastaya (%1.35) uygulandı. Bazı hastaların gastrik lavajı tolere edememesi, hastaların bir kısmının aktif kömür uygulamasını kabul etmemesi nedeni ile uygulanamadığı gözlemlendi.

Pajoumand ve ark.'nın çalışmasında hastaların %66'sının acilden taburcu edildiği, yatan hastaların yatış sürelerinin 1-12 gün arasında olduğu bildirilmiştir (16). Yılmaz ve ark. acil servise mantar zehirlenmesiyle başvuran hastaların %48.6'sının yatırılarak tedavi edildiğini, %55'ninde en fazla iki gün süreyle yatırıldığını bildirmişlerdir (17). Ünlüoğlu ve Tayfur yaptıkları 143 vakalık çalışmada hastaların %53'unun ilk 24 saat içinde, %36'sının ilk üç gün içinde taburcu olduklarını bildirmişlerdir (9).

Bizim çalışmamızda ki 74 hastanın 17'si (%23.00) hastanemizin ilgili servislerine yatırıldı. 4 hasta (%5.40) yer olmadığından sevk edildi. 26 hastanın (%35.10) tedavisi acil serviste yapıp taburcu edildi. 27 hasta (%36.50) ise acil servisi tedaviyi red ederek terketti. Tedavi reddi imzalayan hastalar genel durumu iyi olup vital bulguları stabil olan kişilerdi.

Tüketilebilen mantarların, örneğin kültür mantarlarının, uygun olmayan şartlarda saklanması çeşitli bakteri ve küflerin üremesine yol açar.

Meydana gelen toksik metabolitler zehirlenmeye neden olur. Sadece genç ve taze mantarların alınması, mantar yemeklerinin kısa sürede tüketilmesi ve içinde mantar bulunan dondurulmuş yiyeceklerin derin dondurucuda uzun

süre tutulmaması gereklidir (18,19). Son yıllarda yapılan araştırmalar mantarların ağır metalleri, radyoaktiviteyi ve çevresel zehirleri biriktirdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle otoyol kenarlarında ya da fabrikaların yakınında yetişen mantarların tüketilmemesi tavsiye edilir (18,20).

Sonuç olarak, mantar zehirlenmeleri hafif gastrointestinal bulgulardan şiddetli organ hasarlarına kadar değişebilen farklı klinik spektrumlarda karşımıza çıkabilmektedir. Toksinin etkilerini önlemek, klirensini arttırmak tedavinin temelini oluşturmaktadır. Erken tanı ve tedavi programının erken dönemden itibaren uygulanması ile morbidite ve mortalite azalmaktadır. Özellikle koruyucu hekimlik çalışmaları, mortalite ve morbiditenin azaltılmasına büyük katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mat, A., Türkiye'de Mantar Zehirlenmeleri ve Zehirli Mantarlar, İlaveli 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000.
2. Gonmori K, Yoshioka N. The examination of mushroom poisonings at Akita University. LegMed (Tokyo) 2003;5 Suppl 1:S83-6.
3. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part I. J EmergMed 2005;28:53-62.
4. Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. CritCareMed 2005;33:427-36.
5. Trestrail JH III. Mushroom poisoning in the United States-an analysis of 1989 United States Poison Center data. J Toxicol Clin Toxicol 1991;29:459-65.
6. Brayer AF, Schneider SM. Mushroom poisoning. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. Emergency medicine: a comprehensive study guide. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2004. p. 1242-6.
7. Eren SH, Demirel Y, Ugurlu S, Korkmaz I, Aktas C, Güven FM. Mushroom poisoning: retrospective analysis of 294 cases. Clinics (Sao Paulo) 2010;65:491-6.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007. Mantar Zehirlenmesi. Sayfa: 137-42.
9. Unluoglu I, Tayfur M. Mushroom poisoning: an analysis of the data between 1996 and 2000. Eur J EmergMed 2003;10:23-6.
10. Oztekin-Mat A. Plant poisoning cases in Turkey. Ann Pharm Fr 1994;52(5):260-5.

- 11.** Erguven M, Yilmaz O, Deveci M, Aksu N, Dursun F, Pelit M, et al. Mushroompoisoning. *Indian J Pediatr* 2007;74:847-52.
- 12.** Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med* 2005;33:427-36.
- 13.** Bresinsky, A., Besl, H., A colour atlas of poisonous fungi, 18-49, Wolfe publishing Ltd., London, 1990.
- 14.** Faulstich, H., Zilker, T.R., Amatoxins, in: Spoerke, D.G., Rumack, B.H. (Eds), *Handbook of mushroom poisoning, diagnosis and treatment*, 233-248, CRC Press, Boca Raton, 1994.
- 15.** Hoelzer, M., Mushroom and plant ingestions, in: Reisdorff, E.J., Roberts, M., R., Wi-egenstein, J.G. (Eds), *Pediatric Emergency Medicine*, 762-766, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993.
- 16.** Pajoumand A, Shadnia S, Efricheh H, Mandegary A, Hassanian-Moghadam H, Abdollahi M. A retrospective study of mushroom poisoning in Iran. *Hum Exp Toxicol* 2005;24:609-13.
- 17.** Yilmaz A, Gursoy S, Varol O, Nur N, Ozyilkan E. Emergency room cases of mushroom poisoning. *Saudi Med J* 2006;27:858-61.
- 18.** Bresinsky, A., Besi, H., A colour atlas of poisonous fungi, 3-6, Wolfe publishing Ltd., London, 1990.
- 19.** Spoerke, D.G., Miscellaneous mushroom toxins, in: Spoerke, D. G., Rumack, B. H. (Eds), *Handbook of mushroom poisoning, diagnosis and treatment*, 391-8, CRC Press, Boca Raton 1994.
- 20.** Gucin, E, Baltepe, Ş., Ağır metal akümülatörü olarak şapkalı mantarlar, *Doğa Tr. J. of Botany*, 13, 584-95, 1989.

ACİL SERVİSE KARDİYOPULMONER ARREST NEDENİYLE GETİRİLEN VE SPONTAN DOLAŞIMI GERİ DÖNEN OLGULARDA ÇEKİLEN BİLGİSAYARLI BEYİN TOMOGRAFİNİN PROGNOZU BELİRLEMEDEKİ YERİ

THE ROLE OF COMPUTERIZED BRAIN TOMOGRAPHY IN DETERMINING THE PROGNOSIS
IN CASES WITH CARDIOPULMONARY ARREST AND RETURN OF SPONTANEOUS CIRCULATION
IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Tamer ÇOLAK, Mustafa HIZAL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Acil serviste kardiyopulmoner arrest nedeniyle müdahale edilen hastalarda, spontan dolaşımın sağlanması sonrası çekilen bilgisayarlı beyin tomografinin hasta prognozunu belirlemedeki yerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız, 28 kardiyopulmoner arrest hastası ile retrospektif olarak yapıldı. Hastaların demografik bilgileri, arrest yeri, arrest etyolojisi, kardiyopulmoner resüsitasyon süresi, sağ kalım süresi ve Glasgow Sonlanım Skalası, bilgisayarlı beyin tomografisi bulguları ve çekim zamanı değerlendirildi.

BULGULAR:Hastalar yaşam sürelerine göre 30 günün altında yaşayanlar (1. grup) ve 30 günün üzerinde yaşayanlar (2.grup) olarak iki gruba ayrıldı. 1.ayın sonunda 13 (%46.43) hasta sağ kaldı. Sağ kalan hastaların 6 (%46.15)'sı iyi nörolojik sonuca sahipti. İlk bir ay içerisinde ölen hastalarda bilgisayarlı beyin tomografide hipodansite görülme oranı düşük iken gri-beyaz cevher silinmesi görülme oranı bazal ganglion düzeyinde %80 ve daha üst seviyelerde %100'dü. Hastane dışı arrest olan hastaların tümünde tomografide hipoksi bulgusu saptanırken hastane içinde arrest olan hastaların %70'inde hipoksi bulgusu vardı.

SONUÇ: Kardiyak arrest sonrası bilgisayarlı beyin tomografide görülen hipodansiteye ek olarak gri-beyaz cevher silinmesi ve seviyeleri değerlendirildiğinde sağ kalım ve prognoz açısından tahmin yapılabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Kardiyopulmoner arrest, bilgisayarlı beyin tomografi, prognoz

ABSTRACT

OBJECTIVE: We aimed to evaluate the role of computed brain tomography in determining the patient's prognosis after spontaneous circulation who were treated with cardiopulmonary arrest in the emergency department.

MATERIAL AND METHODS: We retrospectively evaluated 28 patients with cardiopulmonary arrest. Patients' demographic information, location of arrest, arrest etiology, duration of cardiopulmonary resuscitation, survival time and glasgow outcome scale, computerized brain tomography findings and time of shooting were evaluated.

RESULTS: Patients were divided into two groups according to their life expectancy: those who live less than 30 days (group 1) and those who live more than 30 days (group 2). At the end of the first month, 13 (46.43%) patients were alive. Six (46.15%) of the survivors had good neurological results. In the patients who died in the first month of the computerized brain tomography, the rate of hypodensity was low while the gray-white matter evanescence was 80% in the basal ganglion level and 100% in the upper levels. Tomography revealed hypoxia in all patients with out-of-hospital cardiac arrest and 70% of patients with in-hospital-cardiac arrest had hypoxia.

CONCLUSIONS: In addition to hypodensity on computed brain tomography following cardiac arrest, gray-white matter evanescence and levels can be estimated in terms of survival and prognosis.

KEYWORDS: Cardiopulmonary arrest, computed brain tomography, prognosis

Geliş Tarihi / Received: 25.02.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 01.11.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Tamer ÇOLAK

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı

E-mail: drtamercolak@gmail.com

Orcid No:0000-0003-3844-4785

GİRİŞ

Kardiyopulmoner arrest (KPA); kalbin fonksiyonlarının ani olarak durması ile birlikte büyük arterlerde nabız alınamaması, spontan solunumun durması ve bilinç kaybı ile karakterize şekilde gelişen bir tablodur (1). Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) ise KPA sonrası sağ kalımı arttırmak amacıyla uygulanan birtakım eylemler bütünüdür (2).

Dünyada acil servislere yaklaşık olarak yılda 55.3 milyondan fazla KPA başvurusu olmaktadır. Amerika'da bir yılda 300.000, Avrupa'da ise 275.000 KPA vakası kayıt edilmiştir. Etiyolojiye bakıldığında ise %70 kardiyak nedenlidir. Hastane dışı KPA olgularının %8-10'u, hastane içi KPA olgularının ise yaklaşık %22-28'i taburcu olabilmektedir. Hastaneden taburcu edilenlerin yaklaşık %65'inde nöro-psikiyatrik problemler, %35'inde ise geri dönüşümsüz bilişsel bozukluklar görülmektedir (3).

Hipoksiye en hassas olan organ beyindir. KPR sonrasında spontan dolaşım geri dönüşü (SDGD) sağlanan hastaların beyin dokularında meydana gelen değişiklikler de prognozu belirlemede önem arz etmektedir (4). Son yıllarda KPR çabaları sonucu hipoksik iskemik beyin hasarlı hasta sayısındaki artışa bağlı olarak yoğun bakımlarda yatan hasta sayısı oldukça fazladır. Bu hasta grubu tıbbi, etik, yasal, sosyal ve ekonomik açıdan birtakım sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenlerden ötürü de KPR sonrası prognoz tahmini için birçok çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaya devam edilmektedir (5).

Ani kardiyak arrest olgularında kardiyak nedenler dışlandıktan sonra solunumsal ya da nörolojik nedenlerin erken tespit edilmesi, hastaların spesifik bir yoğun bakım ünitesine erken naklini sağlayabilir. Nörolojik bir nedenin erken tanınabilmesi, SDGD sağlandıktan sonra bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) görüntülemenin yapılması ile gerçekleşir (6). KPA sonrası çekilen BBT'de, hipodansite, gri-beyaz cevher ayrımında silikleşme, ödem gibi hipoksiyi düşündürecek erken iskemi bulguları görülebilir. Nöronlarda enerji kaynağı olan ATP depolanmadığı için hemodinami bozulduğunda ortaya çıkan ATP düzeyindeki azalma hücre zarındaki Na/K ATPaz fonksiyonunda bozulmaya yol açar.

Buna bağlı ortaya çıkan sitotoksik hücre ödemi nedeni ile gri-beyaz cevher ayrımı silikleşir, bu ödem şiddetlendikçe de hipodansite ortaya çıkar (7,8). BBT'de arreste yol açabilecek kanama, kitle, ödem, kafatası kırığı, atrofi, yabancı cisim, eski ya da yeni gelişen enfarkt bulgularının tespiti de önemlidir. Bu bulguların tümü erken ve geç dönem çekilen BT'lerde farklılık gösterebilir (4).

Ülkemizde Kardiyopulmoner resüsitasyon ile ilgili yeterli sayıda yayın ve çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, acil serviste KPA olgularında SDGD sonrası uygulanan BBT'nin hasta prognozunu göstermede etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındıktan sonra hastanemiz acil servisine 01.01.2016-31.12.2017 tarihleri arasında KPA ile getirilen, acil serviste tetkik-tedavi süreçleri devam etmekte iken KPA gelişen 18 yaş ve üzeri yetişkin hasta grubu incelendi. SDGD sağlanan ve en az bir saat spontan dolaşımı devam eden hastalardan resüsitasyon sonrası BBT çekilenler çalışmamıza dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri hastanenin otomasyon sistemi üzerinden kayıt edildi.

Çalışmada standart veri toplama formu oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, arrest yeri, arrest etiyojisi, KPR süresi, sağ kalım süresi, BBT bulguları ve çekim zamanı değerlendirildi. BBT görüntülemesinde gri-beyaz cevher ayrımında silikleşme veya hipodansite varlığı ve seviyesi değerlendirildi. KPA esnasında ventriküler sistol olmadığı ve kanın sirkülasyonu torasik kaviteye uygulanan kompresyonla sağlandığı için kalbe uzaklıklarına göre seviyeler, yakından uzağa göre sırasıyla; beyin sapı, serebellum, bazal gangliyonlar, lateral ventriküller, supraventriküler ve verteks düzeyindeki korteks olarak belirlendi. Beyin sapında BBT'de değerlendirilebilen gri cevher bulunmadığı için bu seviyede sadece hipodansite varlığı değerlendirildi. Hastaların sağ kalım bilgileri otomasyon sistemi kullanılarak hasta epikriz bilgilerinden elde edildi. Bilgilerine ulaşılamayan ya da bilgileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların sonlanımını değerlendirmek için Glaskow Sonlanım Skalası (Glasgow Outcome Scale- GOS) kullanıldı. 1 puan alan hastalar ölüm, 2-3 puan alan hastalar kötü nörolojik sonuç, 4-5 puan alan hastalar iyi nörolojik sonuç olarak değerlendirildi.

Kalıcı vejetatif yaşam ya da ciddi maluliyet (günlük işlerini yapamaz, bağımlıdır) durumunda olan hastalar kötü nörolojik sonuç olarak değerlendirilirken; daha önceki yaşam fonksiyonlarına dönen ve yaşamlarında tam bağımsız olan ya da hafif maluliyet (günlük kişisel işlerinde bağımsız olan ancak sadece belirli işlerde çalışabilen, malül) durumunda olan hastalar ise iyi nörolojik sonuç grubunda değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 18 yaş altında olan, hamile ve emziren anneler, travmatik beyin hasarı olan, intrakraniyal kanaması/kitleli olan, daha önceden geçirilmiş serebrovasküler olaya bağlı sekel değişiklikleri olan hastalar, çalışma dışı bırakıldı.

ETİK KURUL

Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Protokol No: 2018/151).

GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Tüm BT tetkikleri 64 kesitli çok dedektörlü BT cihazında (Revolution EVO, GE healthcare, Waukesha, WI, ABD) elde edildi. Çekim protokolü; 64x0.5 mm kolimasyon, gantri rotasyon hızı 400 ms/rotasyon, kesit kalınlığı 5 mm, standard pitch faktörü 0.641, tüp voltajı 120 kV, tüp akımı 320 mAs şeklindeydi.

İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışma verilerini değerlendirmek için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 programı kullanıldı. Niceliksel verilerin gösterilmesinde ortanca ve interquartile range (IQR); niteliksel verilerin gösterilmesinde olgu sayısı ve yüzde ifadeleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Sürekli verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında non-parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamız SDGD sağlanan ve BBT çekilen 28 hasta ile tamamlandı. Hastalar yaşam sürelerine göre 30 günün altında yaşayanlar (1. grup) ve 30 günün üzerinde yaşayanlar (2. grup) olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri bu iki grup arasında karşılaştırıldı. 1. grupta yaşayan 15 hastanın yaş ortalaması 63.53 ± 17.22 iken, 2.grupta yaşayan grubun 53.3 ± 13.95 olarak bulundu. 1. gruptaki hastaların 8 (%53.3)'i erkek, 2. gruptaki hastaların 3 (%23.1)'ü kadındı. 1. grup hastaların 6 (%40.0)'sında hastane içi kardiyak arrest (IHCA) gelişmiş iken, 2. grup hastaların 11 (%84.6)'i IHCA idi. <10 dk.'nın altında KPR uygulanan 6 (%46.2) hasta 30 günün üzerinde yaşamışken, >30 dk. KPR uygulanan sadece 1 (%7.7) hasta 30 günün üzerinde yaşamına devam etmişti (**Tablo-1**).

Tablo 1: Değişkenlerin sağkalıma etkisi

	1.grup(<30 gün, n=15)	2.grup(>30 gün, n=13)	p
Yaş	63.53 ± 17.22	53.3 ± 13.95	0.047
Cinsiyet			
Erkek	8 (53.3%)	10 (76.9%)	0.254
Kadın	7 (46.7%)	3 (23.1%)	
EK Hastalıklar			
HT	13 (86.7%)	8 (61.5%)	0.198
DM	10 (66.7%)	4 (30.8%)	0.058
CAD	10 (66.7%)	6 (46.2%)	0.274
CVA	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0.484
CA	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0.464
Arrest Yeri			
IHCA	6 (40.0%)	11 (84.6%)	0.016
OHCA	9 (60.0%)	2 (15.4%)	
KPR Süresi			
<10 dk	0 (0.0%)	6 (46.2%)	0.005
10-30 dk	9 (60.0%)	6 (46.2%)	
>30 dk	6 (40.0%)	1 (7.7%)	
Arrest Nedeni			
Kardiyak nedenler	9 (60.0%)	7 (53.8%)	0.743
Kardiyak dışı nedenler	6 (40.0%)	6 (46.2%)	

Categorical data summarized as frequency (%) and analyzed with chi-square tests. Normally distributed data summarized as mean ± SD and analyzed with independent samples t-tests. n: number of patient, OHCA: out-of-hospital cardiac arrest, IHCA: in-hospital cardiac arrest, HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CAD: coronary artery disease, CVA: cerebrovascular accident, CA: cancer.

1. ayın sonunda 13 (%46.43) hasta sağ kaldı. Sağ kalan hastaların 6 (%46.15)'si iyi nörolojik sonuca sahipti. Sağ kalan hastaların 11 (%84.62)'i IHCA iken, 2 (%15.38)'si hastane dışı kardiyak arrest (OHCA) idi. İyi nörolojik sonuca sahip olan 6 hastanın tamamı IHCA hastasıydı. Resüsitasyon sürelerine bakıldığında iyi nörolojik sonuca sahip 4 (%66.7) hastaya 10 dakikanın altında KPR yapılmışken, 30 dakikanın üzerinde KPR yapılan hiçbir hastada iyi nörolojik sonuç gözlenmedi (**Tablo 2**). İlk bir ay içerisinde ölen hastalarda BBT'de hipodansite görülme oranı düşük iken gri-beyaz cevher silinmesi görülme oranı BG düzeyinde %80 ve daha üst seviyelerde %100'dür. 1. ay sonu GOS skoru kötü olan hastalarda

BBT'de hipodansite hiç görülmez iken gri-beyaz cevher silinmesi verteks ve supraventriküler düzeyde tüm hastalarda görülmüştür. Daha aşağı seviyelerde bu bulgunun görüldüğü hasta sayısı da azalmaktadır.

Tablo 2: Bir ay sonunda değişkenlerin nörolojik sonuçla ilişkisi

	Ölüm (n=15)	Kötü nörolojik sonuç (n=7)	İyi nörolojik sonuç (n=6)	p
Yaş	63.53 ± 17.22	56.42 ± 17.37	49.66 ± 8.68	0.100
Cinsiyet				
Erkek	8 (53.3%)	5 (71.4%)	5 (83.3%)	0.511
Kadın	7 (46.7%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	
Ek Hastalıklar				
HT	13 (86.7%)	4 (57.1%)	4 (66.7%)	0.318
DM	10 (66.7%)	1 (14.3%)	3 (50.0%)	0.073
CAD	10 (66.7%)	4 (57.1%)	2 (33.3%)	0.463
CVA	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1
CA	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0.464
ArrestYeri				
IHCA	6 (40.0%)	5 (71.4%)	6 (100.0%)	0.036
OHCA	9 (60.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	
KPR Süresi				
<10 dk	0 (0.0%)	2 (28.6%)	4 (66.7%)	0.009
10-30 dk	9 (60.0%)	4 (57.1%)	2 (33.3%)	
>30 dk	6 (40.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	
Arrest Nedeni				
Kardiyak nedenler	9 (60.0%)	4 (57.1%)	3 (50.0%)	1
Kardiyak dışı nedenler	6 (40.0%)	3 (42.9%)	3 (50.0%)	

Categorical data summarized as frequency (%) and analyzed with chi-square tests. Normally distributed data summarized as mean ± SD and analyzed with independent samples t-tests. n: number of patient. OHCA: out-of-hospital cardiac arrest, IHCA: in-hospital cardiac arrest, HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CAD: coronary artery disease, CVA: cerebrovascular accident, CA: cancer.

1. ay sonu GOS skoru iyi olan 5 hastada BBT'de hipoksi bulgusu hiç görülmez iken sadece 1 hastada görülen tek hipoksi bulgusu verteks düzeyinde gri-beyaz cevher silinmesidir (**Tablo 3**).

Tablo 3: Birinci ay sonundaki BBT bulgularının GOS ile ilişkisi

	Ölüm (n=15)	GOS 1. AY Kötü nörolojik sonuç (n=7)	İyi nörolojik sonuç (n=6)	p
BBT Bulguları				
Hipodansite-BS	5 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.094
Hipodansite-Serebellar	5 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.094
Hipodansite-BG	6 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.045
Hipodansite- BG düzeyindeki				
Korteks	7 (46.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.015
Hipodansite- LV düzeyindeki				
Korteks	8 (53.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.007
Hipodansite- SV düzeyindeki				
Korteks	8 (53.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.007
Hipodansite- Verteks	8 (53.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.007
Silinme-BS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Silinme- Serebellar	5 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.094
Silinme -BG	12 (80.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0.001
Silinme-BG düzeyindeki Korteks	15 (100.0%)	3 (42.9%)	0 (0.0%)	<0.001
Silinme- LV düzeyindeki Korteks	15 (100.0%)	4 (57.1%)	0 (0.0%)	<0.001
Silinme-SV düzeyindeki Korteks	15 (100.0%)	7 (100.0%)	0 (0.0%)	<0.001
Silinme-Verteks	15 (100.0%)	7 (100.0%)	1 (16.7%)	<0.001

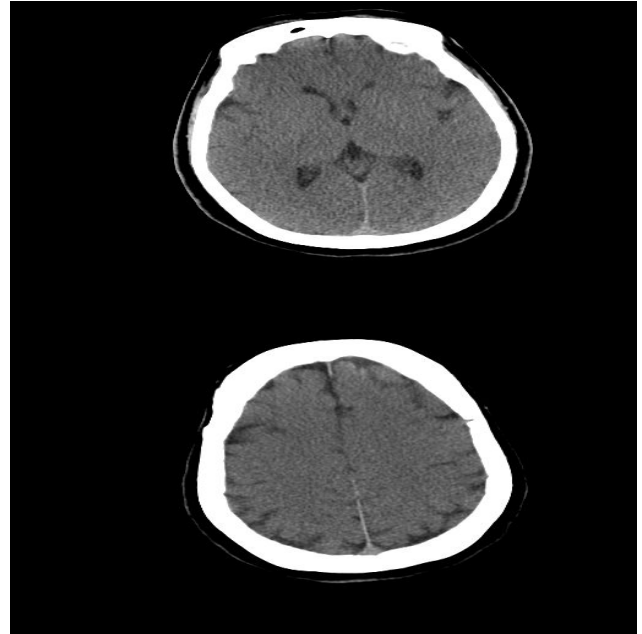
BS:Beyin Sapı, BG: Bazal Gangliyon, LV: Lateral Ventrikül, SV: Supraventriküler

Olgularımızdan 2. grupta yer alan bir hastaya ait aksiyel BBT görüntüleri **Şekil 1**'de ve 1. grupta yer alan başka bir hastanın BBT görüntüleri **Şekil 2**'de gösterilmiştir. 2. grupta yer alan hastada bazal ganglion düzeyinde hipodansite görülmezken, 1. gruptaki hastada bazal ganglion ve verteks düzeyinde belirgin hipodansite ve gri-beyaz cevher ayrımında silikleşme gözlenmektedir. Hastane dışı arrest olan hastaların tümünde BBT ile hipoksi bulgusu saptanırken hastane içinde arrest olan hastaların %70'inde hipoksi bulgusu vardır (**Tablo 4**).



Şekil 1: KPR sonrası 30 günden sonra sağ kalan hasta.

a. Bazal gangliyonlar düzeyinden geçen aksiyel BT kesitinde derin gri cevher yapıları ile beyaz cevher arası ayırım net ve hipodans alan izlenmiyor. **b.** Aynı hastanın verteks yakın kısımdan geçen aksiyel kesitte gri-beyaz cevher arası ayırımda belirsizleşme ve sitotoksik ödeme bağlı sulklarda yer yer silinme izleniyor.



Şekil 2 : KPR sonrası 30 gün içerisinde kaybedilen hasta. **a.** Bazal gangliyonlar düzeyi. **b.** Verteks düzeyi. Her iki düzeyden geçen kesitlerde gri-beyaz cevher ayrımında tamamen kaybolma, ödeme bağlı sulklarda silinme ve dansitede difüz azalma izleniyor.

Tablo 4: Arrest yerine göre BBT bulguları

BBT Bulguları	Arrest Yeri		p
	Hastane içi (n=17)	Hastane dışı (n=11)	
Hipodansite-BS	2 (11.8%)	3 (27.3%)	0.353
Hipodansite-Serebellar	2 (11.8%)	3 (27.3%)	0.353
Hipodansite-BG	3 (17.6%)	3 (27.3%)	0.653
Hipodansite- BG düzeyindeki Korteks	4 (23.5%)	3 (27.3%)	1
Hipodansite- LV düzeyindeki Korteks	4 (23.5%)	4 (36.4%)	0.671
Hipodansite- SV düzeyindeki Korteks	4 (23.5%)	4 (36.4%)	0.671
Hipodansite- Verteks	4 (23.5%)	4 (36.4%)	0.671
Silinme-BS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Silinme-Serebellar	2 (11.8%)	3 (27.3%)	0.353
Silinme-BG	6 (35.3%)	8 (72.7%)	0.120
Silinme-BG düzeyindeki Korteks	8 (47.1%)	10 (90.9%)	0.041
Silinme- LV düzeyindeki Korteks	9 (52.9%)	10 (90.9%)	0.049
Silinme-SV düzeyindeki Korteks	11 (64.7%)	11 (100.0%)	0.055
Silinme-Verteks	12 (70.6%)	11 (100.0%)	0.125

BS:Beyin Sapi, BG: Bazal Gangliyon, LV: Lateral Ventrikül, SV: Supraventriküler

BBT çekim süresi 2 saatten az olan hastalarda hipodansite sadece lateral ventrikül düzeyi ve daha üstündeki kortekste görülmüş olup görülme oranı düşüktür. Gri-beyaz cevher silinmesi ise en fazla verteks düzeyinde görülmüş olup en yüksek hipoksi bulgusu saptanma oranı %66'dır. 2-24 saat arası çekilen BBT'lerde ise hipoksi bulgusu görülme oranı önemli ölçüde artmaktadır. Hipodansite saptanma oranı düşük iken gri-beyaz cevherde silinme özellikle BG ve daha üzerindeki seviyelerde artış göstermektedir. En yüksek hipoksi bulgusu saptama oranı %92.9'dur. İlk 24 saatten sonra çekilen BBT'lerde ise gerek hipodansite gerek gri-beyaz cevher silinmesi saptama oranı yüksektir (**Tablo 5**).

Tablo 5: BBT bulgularının çekim süreleri ile ilişkisi

BBT Bulguları	<2 saat (n=9)	2-24 saat (n=14)	>24 saat (n=5)	p
Hipodansite-Serebellar	0 (0.0%)	2 (14.3%)	3 (60.0%)	0.03
Hipodansite-BG	0 (0.0%)	3 (21.4%)	3 (60.0%)	0.033
Hipodansite- BG düzeyindeki Korteks	0 (0.0%)	4 (28.6%)	3 (60.0%)	0.030
Hipodansite- LV düzeyindeki Korteks	1 (11.1%)	4 (28.6%)	3 (60.0%)	0.151
Hipodansite- SV düzeyindeki Korteks	1 (11.1%)	4 (28.6%)	3 (60.0%)	0.151
Hipodansite- Verteks	1 (11.1%)	4 (28.6%)	3 (60.0%)	0.151
Silinme-BS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Silinme-Serebellar	0 (0.0%)	2 (14.3%)	3 (60.0%)	0.030
Silinme-BG	4 (44.4%)	7 (50.0%)	3 (60.0%)	1
Silinme-BG düzeyindeki Korteks	5 (55.6%)	10 (71.4%)	3 (60.0%)	0.872
Silinme- LV düzeyindeki Korteks	5 (55.6%)	11 (78.6%)	3 (60.0%)	0.483
Silinme-SV düzeyindeki Korteks	5 (55.6%)	13 (92.9%)	3 (60.0%)	0.092
Silinme-Verteks	6 (66.7%)	13 (92.9%)	4 (80.0%)	0.281

BS:Beyin Sapi, BG: Bazal Gangliyon, LV: Lateral Ventrikül, SV: Supraventriküler

TARTIŞMA

KPR'nin ana amacı hastayı hayata döndürmenin yanı sıra, en az nörolojik hasarla taburcu edebilmektir. Arrest hastalarda prognozu tahmin etmek çok zordur. Bunun için literatürde birçok çalışma yapılmış ve halen yapılmaya devam etmektedir. Günümüzde KPR sonrası hayata dönen hastaların birçoğu ciddi nörolojik sekellerle yaşamına devam etmektedir. Sekelsiz olarak taburculuk oranı literatürde %1-16 arasında değişiklik gösterir. SDGD sağlanan hastaların beyin dokularında meydana gelen değişiklikler prognozu belirlemede önem arz eder (9,10).

Yapılan çalışmalarda KPR sonrası artan yaş yüksekliliği ile SDGD sağlanması ve iyi nörolojik so-

nuçla taburcu edilebilme arasında negatif korelasyon vardır (11). Gentsch ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada OHCA hastalarında ölüm oranını IHCA hastalarına göre anlamlı yüksek olarak tespit etmişlerdir (12). Kazaure ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada IHCA hastalarının taburculuk oranı %13-37 olarak tespit edilmiştir (13). Çalışmamızda 1 aylık sağ kalıma baktığımızda yaşın düşmesi ile sağ kalımda anlamlı bir şekilde yükselme olduğunu tespit ettik ($p=0.047$). Bir aylık sağ kalıma baktığımızda sağ kalan hastaların büyük çoğunluğunu IHCA hastaları oluşturmaktaydı. İyi nörolojik sonuçla taburcu edilen tüm hastalar IHCA hastasıydı ($p=0.036$). Çalışmamızdaki bulgular literatürle uyumluydu.

Literatürde hipoksik beyin hasarına bağlı BBT bulgularını tanımlayan çok sayıda çalışma vardır (14-18). Inamasu ve ark. tarafından yapılan 2 ayrı çalışmada gri-beyaz cevher silinmesinin yüksek sensitiviteye sahipken hipodansitenin spesifitesini yüksek olarak bulmuşlardır. Ancak çalışmalarında gri-beyaz cevher silinmesinin seviyeler arası farkına bakılmamıştır (16,17).

Çalışmamızda gri-beyaz cevher silinmesinin en sık görüldüğü seviye KPR esnasında kalbe en uzak olan verteks düzeyidir. Gri-beyaz cevher silinmesi alt seviyelerde görülüyorsa 1. ay sonu sağ kalan hasta sayısının azaldığı görülmektedir. Tüm hasta gruplarında BBT'de gri-beyaz cevher silinmesinin hipodansiteye göre çok daha fazla sayıda hastada izlendiği görülmüştür ve serebral hipoksik hasarı göstermede daha faydalı olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda BBT'de hipodansite saptanan hastalarda 1 aydan fazla sağ kalım görülmemiştir. Torbey ve ark. gri-beyaz cevher silinmesinin kötü prognozu gösterdiğini ve gri-beyaz cevher dansite oranının düşmesinin mortaliteyle doğrudan ilişkili olduğunu belirtmiştir (14). Wu ve ark. bazal gangliyon düzeyindeki dansite azalmasının kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (18). Daha önceki çalışmalarda BT'de hipodansite görülmesinin kötü prognoz açısından daha spesifik, gri-beyaz cevher silinmesinin ise daha sensitif olarak tanımlanmıştır (16,17,19). Çalışmamızda hipodansite saptanan hastalarda seviyeden bağımsız olarak 1. aydan sonra sağ kalım görülmemiştir. GOS'u kötü olan

hastalarda en sık saptanan bulgu gri-beyaz cevher silinmesidir ve en sık verteks düzeyinde görülmektedir. Bu durum KPR ile kanın gönderilebildiği seviye kalpten uzaklaştıkça sağ kalımın arttığını ve BBT ile bu durumu saptamanın mümkün olduğunu göstermektedir. Skoru iyi olan hastalarda hipoksi bulgusu hemen hiç görülmezken, bunun tek istisnası olan bir hastada gri-beyaz cevher silinmesi sadece verteks düzeyinde görülmüştür. Bu durumda hipodansite ya da gri-beyaz cevher silinmesinin saptanmaması prognoz daha iyi olabileceğini göstermektedir ancak sadece gri-beyaz cevher silinmesi saptanması durumunda bile prognoz büyük ölçüde kötü seyretmektedir.

Starling ve ark. hastane dışı arrestlerde gri-beyaz cevher silinmesinin kötü prognozu gösterdiğini belirtmişlerdir (15). Çalışmamızda hastane dışında arrest olan hastaların tümünde BBT'de hipoksi bulgusu izlenmiştir. BBT'de saptanan hipodansite arasında seviyeler arası farklılık izlenmemişken, seviye yükseldikçe gri-beyaz cevher silinmesi daha sıklıkla görülmektedir. Hastane içi arrestlerde ise BBT'de hipoksi görülme sıklığı azalmaktadır. BBT'de saptanan hipodansite oranları arasında hastane içi ve dışı arasında belirgin farklılık yok iken gri-beyaz cevher silinmesi daha düşüktür.

Sonuç olarak kardiyak arrest sonrası BBT'de görülen hipodansiteye ek olarak gri-beyaz cevher silinmesi değerlendirildiğinde hipoksik hasarı saptama olasılığı yükselmektedir. KPR esnasında kalbe en uzak alan olan verteks düzeyi hipoksik hasarın en yüksek oranda saptandığı bölge olup bu bölgeye dikkat edilmesi hasarı saptamada, sağ kalım ve prognoz açısından tahmin yapmakta faydalı olacaktır.

TEŞEKKÜR

Bolu İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi yöneticileri ve çalışanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Ruzman T., Tot O.K., Ivic D., Gulam D., Ruzman N., Burazin J. In-hospital cardiac arrest: can we change something? Wiener klinische Wochenschrift The Central. European Journal of Medicine. 2013; 516–523.

2. Akıllı N.B., Cander B., Koylu R., Dundar Z.D., Ayan M. How Much Do We Know About Cardiopulmonary Resuscitation? Kardiyopulmoner Resusitasyonu Ne Kadar Biliyoruz? The Journal of Academic Emergency Medicine JAEM. 2012; 102- 105.

3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update A Report From the American Heart Association. Circulation. 2015; 29-322.

4. Robin N., Elizabeth E., William J.B. Cranial Computed Tomography in the Resuscitated Patient With Cardiac Arrest. American Journal of Emergency Medicine 2009; 63-67.

5. Taccone F., Cronberg T., Friberg H., Greer D. How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. Crit Care. 2014; 202.

6. Stub D., Bernard S., Pellegrino V., et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). Resuscitation. 2015; 88-94.

7. Bramlett H.M., & Dietrich W.D. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2004; 133-150.

8. Simar, J.M., Kent T.A., Chen M., Tarasov K.V., & Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. The Lancet Neurology. 2007; 258-268.

9. Sahutoglu C., Uyar M., Demirag K., Isayev H. Kardiyak Arrest Hastalarında Brain Arrest Neurological Outcome Scale (BrANOS) ile Mortalite ve Morbidite tahmini. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2016; 295-300.

10. Jerry P., Nolan J., Robert A., et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 Guidelines for Post-Resuscitation Care. Intensive Care Med. 2015; 2039-2056.

11. Akahane M., Ogawa T., Koike S., et al. The effects of sex on out-of-hospital cardiac arrest outcomes. Am J Med 2011; 325-333.

12. Gentsch A., Storm C., Leithner C., Schroeder T. Outcome Prediction in Patients After Cardiac Arrest: A Simplified Method for Determination of Gray-White Matter Ratio in Cranial Computed Tomography. Clinical Neuro-radiology. 2015; 49-54.

13. Kazaure H.S., Roman S.A., Sosa J.A. Epidemiology and outcomes of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in the United States, 2000–2009. Resuscitation; 2013; 1–6.

14. Torbey, M.T., Selim M., Knorr J., et al. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. Stroke. 2000; 2163-2167.

- 15.** Starling, R.M., Shekdar K., Licht D., et al. Early head CT findings are associated with outcomes after pediatric out-of-hospital cardiac arrest. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2015; 542.
- 16.** Inamasu, J., Miyatake S., Suzuki M., et al. Early CT signs in out-of-hospital cardiac arrest survivors: temporal profile and prognostic significance. *Resuscitation.* 2010; 534-538.
- 17.** Inamasu, J., Miyatake S., Nakatsukasa M., et al. Loss of gray–white matter discrimination as an early CT sign of brain ischemia/hypoxia in victims of asphyxial cardiac arrest. *Emergency radiology.* 2011; 295-298.
- 18.** Wu, O., Batista L.M., Lima F.O., et al. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke.* 2011; 985-992.
- 19.** Vignerón, C., Labaye V., Cour M., et al. Gray Matter–White Matter De-Differentiation on Brain Computed Tomography Predicts Brain Death Occurrence. In *Transplantation Proceedings.* Elsevier. 2016; 1893-1897.

PARATIROID PATOLOJİLERİNİN TANISINDA KONVANSİYONEL DUAL FAZ RADYONÜKLİD GÖRÜNTÜLEME VE ERKEN SPECT/BT GÖRÜNTÜLEMENİN TANISAL DEĞERİ

DIAGNOSTIC VALUE OF CONVENTIONAL DUAL PHASE RADIONUCLIDE IMAGING AND EARLY SPECT/CT IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF PARATHYROID PATHOLOGIES

Sibel UÇAK SEMİRGİN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Paratiroid patolojilerinin tanısında ve lokalize edilmesinde erken SPECT/BT görüntülemenin rolünün belirlenmesi ve tanısal değerinin konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüleme yöntemi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hiperparatiroidizm nedeni ile opere edilen ve operasyon öncesi radyonüklid görüntüleme yapılan 77 hasta retrospektif çalışmaya dahil edildi. Konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüler (erken/geç planar ve pinhol) ile erken SPECT/BT görüntülerindeki patolojik odak sayıları belirlendi. Radyonüklid görüntüleme bulguları histopatolojik son tanılar ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Histopatolojik olarak 77 hastada toplam 93 patolojik paratiroid bezi tespit edildi. Adenom saptanan 65 paratiroid bezi, hiperplazi saptanan 24 paratiroid bezi ve selüler paratiroid dokusu lehine yorumlanan 4 paratiroid bezi mevcuttu. Adenom saptanan 10/65 (%15.4) paratiroid bezi atipik / ektopik lokalizasyonda yerleşimli idi. Histopatolojik olarak adenom ve hiperplazi tanısı alan paratiroid bezleri konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüleme sırasıyla %86.2 ve %54.2; erken SPECT/BT görüntülerinde ise sırasıyla %89.2 ve %62.5 oranında doğru olarak tespit edildi. Selüler doku tanısı alan paratiroid bezlerinde ise bu oran her iki görüntüleme yöntemi için %50,0 olarak belirlendi. Atipik / ektopik lokalizasyondaki paratiroid adenomlarının tamamında, erken SPECT/BT görüntüleri ile doğru ve tam anatomik lokalizasyon belirlenerek minimal invaziv cerrahi girişim imkânı sağlandı.

SONUÇ: Erken SPECT/BT görüntüleri paratiroid adenomlarının görüntülenme oranını artırmaktadır. Özellikle ektopik lokalizasyondaki adenomlarda doğru ve net anatomik lokalizasyonu belirleyerek minimal invaziv cerrahi girişim planına katkı sağlamaktadır. Paratiroid hiperplazileri ile selüler paratiroid dokusunun tespitinde ise görüntüleme oranının düşük olduğu görülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Paratiroid sintigrafisi, SPECT/BT, hiperparatiroidizm

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective is to determine the role of early SPECT / CT imaging in the diagnosis and localization of parathyroid pathologies and to compare with the conventional dual phase radionuclide imaging.

MATERIAL AND METHODS: A total of 77 patients operated for hyperparathyroidism and underwent preoperative radionuclide imaging were included in the retrospective study. Pathological foci on conventional dual-phase radionuclide images (early / late planar and pinhol) and early SPECT/CT images were determined. Radionuclide imaging findings were compared with histopathological findings.

RESULTS: A total of 93 pathological parathyroid glands were detected in 77 patients. There were 65 parathyroid adenomas, 24 hyperplastic parathyroid glands and 4 cellular parathyroid tissues. The number adenomas in the atypical / ectopic localization was 10 (15.4%). Conventional dual phase radionuclide imaging was truly determined 86.2% of parathyroid adenomas and 54.2% of hyperplastic glands. In early SPECT / CT images, this ratios were 89.2% and 62.5% respectively. In cellular parathyroid tissues, determination rate was 50.0% for these two imaging methods. Early SPECT / CT images provided accurate and complete anatomical localization for minimally invasive surgical intervention in patients with adenomas in atypical / ectopic localization.

CONCLUSIONS: Early SPECT/CT images increase the visualization rate of parathyroid adenomas. Especially in ectopic / atipic adenomas, the technic determines the correct and clear anatomical localization and contributes to the minimally invasive surgical plan. The detection rate is low in hyperplastic and cellular parathyroid glands.

KEYWORDS: Parathyroid scintigraphy, SPECT/CT, hyperparathyroidism

Geliş Tarihi / Received: 13.06.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 05.11.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Sibel UÇAK SEMİRGİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

E-mail: sibelucak@yahoo.com

Orcid No: 0000-0002-3002-3196

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm bir veya birden fazla paratiroid bezinin fazla miktarda paratiroid hormonu salgılaması ile ortaya çıkan hormonal bir patolojidir (1). Hastaların yaklaşık % 85'inde alta yatan patoloji tek adenom olup; paratiroid hiperplazisi, multipl adenom ve karsinomlar daha az sıklıkta karşılaşılan sebeplerdir (2).

Boyun eksplorasyonu ile birlikte yapılan paratiroidektomi ameliyatı esas tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir (3). Minimal invaziv cerrahi girişim açısından, patolojik bezlerin lokalizasyonunun doğru şekilde belirlenmesi oldukça önemlidir. Patolojik paratiroid bezlerinin lokalize edilmesi amacı ile ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve venöz örnekleme gibi teknikler kullanılmaktadır (4). Tc-99m ile işaretlenmiş MIBI veya tetrofosmin ile radyonüklid görüntüleme de uzun zamandır bu amaçla kullanılan bir görüntüleme yöntem olup, patolojik paratiroid bezlerinin lokalizasyonunun belirlenmesi amacı ile dual faz tekniği, çıkartma tekniği, SPECT veya lateral görüntüleme gibi bazı teknikler uygulanmaktadır (5-7). SPECT/BT görüntüleme, fonksiyonel ve anatomik bilginin birlikte sunulduğu, göreceli olarak yeni bir görüntüleme metodudur. SPECT tekniği ile karşılaştırıldığında tomografik ve sintigrafik görüntülerin füzyonu sayesinde patolojinin kolaylıkla ve doğru şekilde lokalize edilmesine olanak sağlamaktadır (8-10). Çalışmada, paratiroid patolojilerinin tanısında ve lokalize edilmesinde erken SPECT/BT görüntülemenin rolünün belirlenmesi ve tanısal değerinin konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüleme yöntemi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hiperparatiroidizm nedeni ile konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüleme (erken - geç planar ve pinhol) ve erken SPECT/BT görüntüleme yapılan, operasyon ile elde edilen dokulara ait histopatolojik tanılara ulaşılan 77 hasta retrospektif çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamında hiperparatiroidizm ile ilişkilendirilen kalsiyum ve/veya parathormon yüksekliği mevcuttu. Erken pinhol görüntüleme 740 MBq Tc-99m MIBI'nin intravenöz enjeksiyonu sonrası 15. dakikada GE Starcam 4000i gama kamera ile 10

dakika süresince yapıldı. Geç pinhol görüntüleri enjeksiyon sonrası 120. dakikada aynı sürede elde edildi. Erken ve geç pinhol görüntülemeyi takiben çift başlı Siemens E.cam gama kamera kullanılarak düşük enerjili yüksek çözünürlüklü kolimatör kullanılarak (128x128 matriks, 10 dakika) servikal ve mediastinal bölgeyi içeren erken ve geç planar görüntüler alındı. Erken SPECT/BT görüntüleri, erken planar görüntülemeyi takiben Siemens Symbia True Point SPECT/BT cihazı ile radyoaktif madde enjeksiyonu sonrası yaklaşık 40. dakikada elde edildi. SPECT görüntüleme 128x128 matriks ile 3'er derecelik açılarda ve 25 saniye/görüntü parametreleri ile alındı. Bilgisayarlı tomografi için 40-60 mass, 130 KeV and 5 mm kalınlık parametreleri kullanıldı.

Konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüler (erken/geç planar ve pinhol) ve erken SPECT/BT görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilerek patolojik odak sayıları belirlendi. Radyonüklid görüntüleme bulguları histopatolojik son taneler ile karşılaştırıldı.

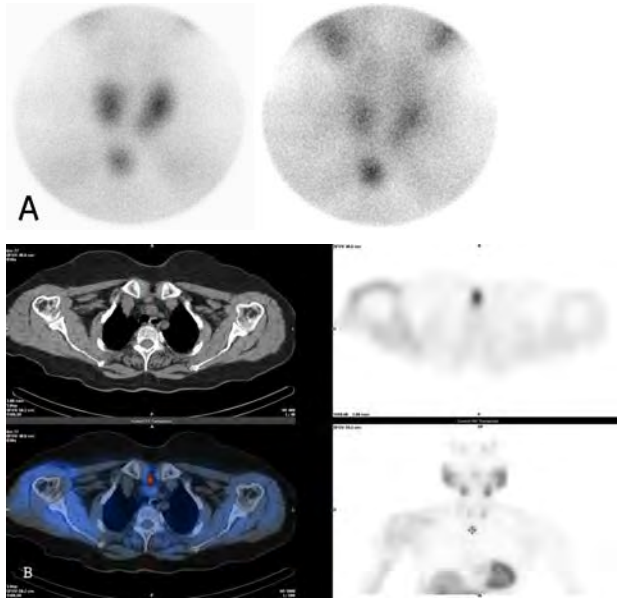
ETİK KURUL

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (25.02.2011/449) onaylandı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 77 hastanın 57'si kadın, 20'si erkek olup, ortalama yaş 51 (± 15 yaş) idi. Hastaların 13'ünde (7 K, 6E) kronik renal yetmezlik tanısı mevcuttu. Hastaların operasyon öncesi ortalama ($\pm ss$) serum parathormon ve kalsiyum düzeyi sırasıyla 520.3 pg/mL (± 350.3) ve 11,4 mg/dL (± 1.04) olarak belirlendi. Cerrahi ile elde edilen dokuların histopatolojik değerlendirilmesinde 77 hastada toplam 93 patolojik paratiroid bezi tespit edildi. Adenom saptanan 65 paratiroid bezi (65 hastada birer adenom), hiperplazi saptanan 24 paratiroid bezi (1 hastada 1 paratiroid bezi, 3'er hastada 2 ve 3 paratiroid bezi, 2 hastada 4 paratiroid bezi) ve selüler paratiroid dokusu lehine yorumlanan 4 paratiroid bezi (2 hastada 1 paratiroid bezi ve 1 hastada 2 paratiroid bezi) mevcuttu. Adenom saptanan 10/65 (%15.4) paratiroid bezi atipik / ektopik lokalizasyonda yerleşimli idi. Erken ve geç konvansiyonel görüntüler birlikte değerlendirildiğinde, histopatolojik olarak adenom

saptanan 56/65 (%86.2) paratiroid bezindeki radyoaktif madde akümülyasyon paterni patolojik olarak değerlendirilirken, 3/65 (%4.6) paratiroid bezinde şüpheli ve 6/65 (%9.2) paratiroid bezinde negatif olarak yorumlandı. Patolojik olarak değerlendirilen paratiroid bezlerinden 52/56'sinde erken görüntülerde izlenen ve geç görüntülerde retansiyon gösteren radyoaktif madde tutulumu mevcuttu. Erken SPECT/BT görüntülerinde bu alanlarda radyoaktif madde tutulumu gösteren nodüler yumuşak doku lezyonları izlendi. Erken konvansiyonel görüntülerde şüpheli olarak değerlendirilen ancak geç görüntülerde radyoaktif madde retansiyonu göstermesi nedeni ile patolojik olarak yorumlanan 4/56 paratiroid adenomu mevcuttu. Bu paratiroid bezlerinden 3'ünde erken SPECT/BT görüntülerinde radyoaktif madde tutulumu izlenen lokalizasyonda nodüler yumuşak doku tespit edildi ve bulgular adenom lehine değerlendirildi; erken SPECT/BT görüntülerinde tiroid parankimi içerisinde izlenen ve morfolojik karşılığı seçilemeyen bir odakta ise bulgular şüpheli olarak yorumlandı. Erken konvansiyonel görüntülerde patolojik akümülyasyon açısından şüpheli olarak değerlendirilen ve geç görüntülerde radyoaktif madde retansiyonu izlenmeyen 3 paratiroid bezinde bulgular adenom açısından şüpheli olarak değerlendirildi. Tanımlanan 3 paratiroid bezi lokalizasyonunda da erken SPECT/BT görüntülerinde nodüler yumuşak doku lezyonu mevcuttu ve bulgular paratiroid adenomu lehine yorumlandı. Histopatolojik olarak adenom tespit edilen 6 paratiroid bezinde (%9.2) konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntülemesinde ve erken SPECT/BT görüntülerinde patolojik radyoaktif madde akümülyasyonu izlenmedi. Atipik / ektopik lokalizasyon tespit edilen 10/65 (%15.4) paratiroid adenomunda (6 adenom alt servikal ve 4 adenom mediastinal lokalizasyonda) erken konvansiyonel görüntülerde radyoaktif madde tutulumu izlenirken, geç konvansiyonel görüntülerde aynı alanda retansiyon mevcuttu. Bu alanlarda erken SPECT/BT görüntülerinde radyoaktif madde akümüle eden nodüler yumuşak doku lezyonu tespit edildi. Atipik / ektopik paratiroid adenomu saptanan bir hastaya ait konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüler ve erken SPECT/BT görüntüleri verilmiştir (**Resim 1**).



Resim 1: 66 yaşındaki kadın hastada radyonüklid görüntüleme bulguları (A- Erken ve geç pinhol görüntüleri; B- Erken SPECT/BT görüntüleri), mediasten girişinde orta hattın sağındaki 14x11 mm boyutlu nodüler yumuşak doku lezyonunda paratiroid patolojisi lehine değerlendirildi. Boyun ultrasonografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Operasyon öncesi parathormon düzeyi 409.8 pg/mL ve kalsiyum düzeyi 11.6 mg/dL olarak tespit edildi. Radyonüklid görüntüleme ile tespit edilen dokunun postoperatif histopatolojik tanısı 'mikst esas ve onkositik hücreli tip paratiroid adenomu' lehine yorumlandı.

Adenom tanısı alan paratiroid bezleri, konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüleme ve erken SPECT/BT yöntemi ile sırasıyla %86.2 ve %89.2 oranında doğru olarak tespit edildi.

Hiperplazik paratiroid bezlerinden 13/24'ü (%54.2) konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntülemesinde pozitif olarak değerlendirilirken, 4/24 bez (%16.6) şüpheli ve 7/24 bez (%29.2) negatif olarak yorumlandı. Erken konvansiyonel görüntülerde şüpheli olarak değerlendirilen ancak geç görüntülerde radyoaktif madde retansiyonu izlenmesi nedeni ile patolojik olarak yorumlanan 2 hiperplazik paratiroid bezi mevcuttu. Konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntülemesinde şüpheli olarak değerlendirilen 2 odakta ise erken SPECT/BT görüntülemesinde patolojik paratiroid bezi ile uyumlu akümülyasyon tespit edildi. Konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntülemesinde saptanamayan 7 hiperplazik paratiroid bezi erken SPECT/BT görüntüleme yöntemi ile de belirlenemedi.

Konvansiyonel dual faz görüntüleme ile hiperplazik paratiroid bezlerinin %54.2'si doğru olarak tespit edilirken, erken SPECT/BT görüntülemesinde bu oran %62.5 olarak belirlendi. Histopa-

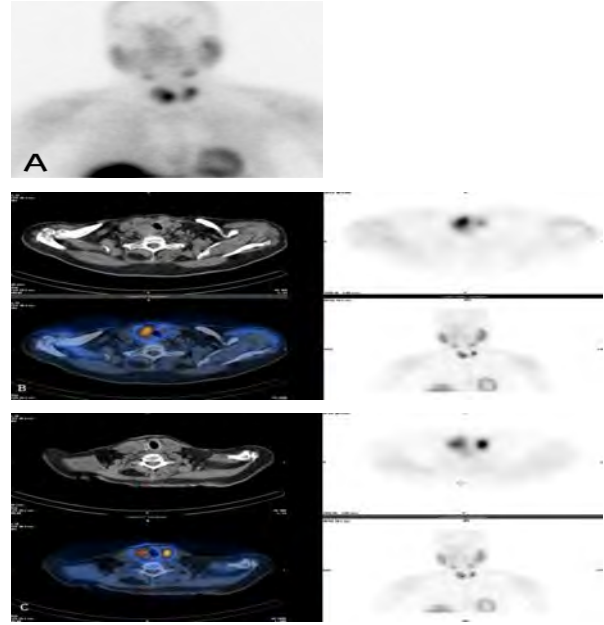
patolojik olarak selüler paratiroid dokusu lehine değerlendirilen 4 paratiroid bezinden 2'si konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüleme ve erken SPECT/BT yöntemi ile patolojik olarak değerlendirildi; diğer 2 paratiroid bezi ise sintigrafik olarak görüntülenemedi. Konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüleme ve erken SPECT/BT görüntüleme yöntemi ile selüler paratiroid dokuları %50.0 oranında doğru olarak tespit edildi.

Histopatolojik değerlendirmede adenom, hiperplazi ve selüler paratiroid bezi saptanan lokalizasyonlarda, erken ve geç konvansiyonel radyonüklid görüntüleme ile erken SPECT/BT görüntüleme bulguları verilmiştir (**Tablo 1**).

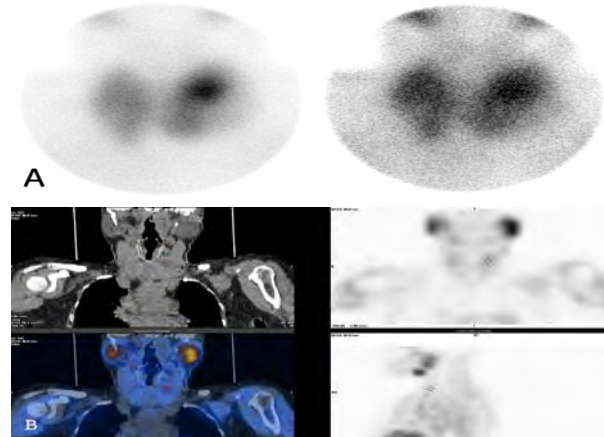
Tablo 1: Histopatolojik tanılarına göre adenom, hiperplazik paratiroid bezi ve selüler paratiroid dokusu saptanan lokalizasyonlarda, erken konvansiyonel radyonüklid görüntüleme, erken ve geç konvansiyonel radyonüklid görüntüleme ile erken SPECT/BT görüntüleme bulguları.

	Patolojik paratiroid bezi sayısı	Erken planar / pinhol görüntüleme			Erken ve Geç planar / pinhol görüntüleme			Erken SPECT/BT görüntüleme		
		Patolojik	Şüpheli	Negatif	Patolojik	Şüpheli	Negatif	Patolojik	Şüpheli	Negatif
Adenom	65	52	7	6	56	3	6	58	1	6
Hiperplazi	24	11	6	7	13	4	7	15	2	7
Selüler doku	4	1	1	2	1	1	2	0	2	2

Histopatolojik incelemede bir adet adenom saptanan bir hastada konvansiyonel görüntüleme paratiroid patoloji lehine değerlendirilen ekstra bir odak mevcuttu. Adenom lokalizasyonunda erken konvansiyonel görüntülemede radyoaktif madde tutumu izlendi, geç görüntülemede retansiyon mevcuttu; erken SPECT/BT'de aynı lokalizasyonda nodüler yumuşak doku lezyonu saptandı. Erken SPECT/BT görüntülerinde ekstra odaktaki akümü-lasyonun tiroid nodülü lokalizasyonunda olduğu görüldü, bu bölgeden elde edilen dokunun histopatolojik tanısı tiroid dokusu lehine değerlendirildi (**Resim 2**). Operasyon ile elde edilen dokuda adenom saptanan ancak konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüleme ve erken SPECT/BT incelemede bu alanda patolojik bulgu izlenmeyen bir hastada ise adenom dışı lokalizasyonda konvansiyonel görüntülemede saptanan patolojik radyoaktif madde tutulumu mevcuttu. Erken SPECT/BT görüntülerinde tanımlanan alanın intratiroidal lokalizasyonda olduğu ve belirgin patolojik akümü-lasyon göstermediği belirlendi. Bu alandan elde edilen dokunun histopatolojik inceleme sonucu tiroid karsinomu olarak yorumlandı (**Resim 3**).



Resim 2: 54 yaşında kadın hastada konvansiyonel görüntülerde sağ tiroid lobu alt kutupta ve sol tiroid lobu üst kesimde paratiroid patolojisi lehine değerlendirilen radyoaktif madde akümü-lasyonu mevcuttu (A). Erken SPECT/BT görüntülerinde (B), sağ tiroid lobu alt kutupta tanımlanan akümü-lasyonun tiroid nodülü ile uyumlu olduğu görüldü. Bu alanın histopatolojik tanısı tiroid dokusu lehine değerlendirildi. Sol tiroid lobu üst kutup bölgesindeki akümü-lasyon alanının doku tanısı paratiroid adenomu ile uyumlu idi (C).



Resim 3: 63 yaşındaki kadın hastada konvansiyonel radyonüklid görüntüleme bulguları (A- Erken ve geç pinhol görüntüleri) sol tiroid lobu superiorunda paratiroid patolojisi lehine değerlendirildi. Erken SPECT/BT görüntülerinde (B) belirgin patolojik madde akümü-lasyonu saptanmadı. Operasyon öncesi parathormon düzeyi 159,1 pg/mL ve kalsiyum düzeyi 10,6 mg/dL olarak tespit edildi. Operasyon sırasında, radyonüklid görüntülemede patolojik radyoaktif madde akümü-lasyonu izlenmeyen sağ tiroid lobu inferior komşuluğundan eksize edilen dokunun histopatolojik incelemede paratiroid adenomu tespit edildi. Sol tiroid lobu üst kesiminde papiller tiroid karsinomu saptandı. Hastaya total tiroidektomi operasyonu yapıldı.

TARTIŞMA

Paratiroid patolojilerinin tanımlanması ve lokalize edilmesi, gerek tedavi stratejisinin belirlenmesinde, gerekse operatif girişimin planlanmasında stratejik önem taşımaktadır. Özellikle ektopik yerleşimli lezyonlarda, cerrahi girişimde minimal invaziv cerrahi yaklaşım açısından

patolojinin lokalize edilmesi oldukça önemlidir. Mevcut çalışmada, erken SPECT/BT görüntülemenin paratiroid patolojilerinin tanısındaki ve lokalize edilmesindeki rolünün belirlenmesi ve tanısın değerinin konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüleme yöntemi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada, konvansiyonel görüntülemeye şüpheli radyoaktif madde akümülyasyonu izlenen 3 paratiroid adenomu lokalizasyonunda erken SPECT/BT görüntülemenin BT komponentinde nodüler yumuşak doku lezyonu tanımlanmış olup, patolojik bez doğru olarak tespit edilmiştir. Konvansiyonel görüntülemeye paratiroid patolojisi düşündüren akümülyasyon saptanan ancak erken SPECT/BT' de aynı alanda tiroid nodülü tanımlanan bir hastada erken SPECT/BT görüntüleme operatif yaklaşıma katkı sağlamıştır. Erken SPECT/BT yönteminin ağırlıklı katkı sağladığı hasta grubu, atipik / ektopik lokalizasyonda paratiroid adenomu olan hastalardır. Konvansiyonel radyonüklid görüntülemeye elde edilen iki boyutlu görüntüler ile patolojik paratiroid bezlerinin lokalize edilmesi oldukça güçtür. SPECT/BT görüntüleme yöntemi bu hastalarda üç boyutlu olarak patolojik paratiroid bezlerinin lokalize edilmesini sağlamıştır. Bu hastaların tamamında erken SPECT/BT ile net lokalizasyon belirlenerek operatif girişim şekillenmiş ve minimal invaziv cerrahi girişim ile hastalar tedavi edilmiştir. Konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntülemeye ve erken SPECT/BT görüntülerinde patolojik akümülyasyon saptanan ancak BT komponentinde net morfolojik karşılığı izlenemeyen bir odakta (bulgular şüpheli akümülyasyon olarak yorumlandı) histopatolojik olarak tiroid karsinomu tanımlanmış ve cerrahi yaklaşımda tamamen değişiklik yapılmıştır.

Bilgisayarlı tomografi yöntemi, paratiroid adenomlarının tespitinde ultrasonografik inceleme ile karşılaştırıldığında daha başarılı bir görüntüleme yöntemi gibi görülmekle birlikte, tiroid bezi içerisindeki veya yakınındaki lezyonlar ile ektopik yerleşimli lezyonların saptanmasında düşük duyarlılığa sahip olduğu bilinmektedir (11). Standart konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntülemenin paratiroid patolojilerini görüntülemeye duyarlılığı %80'in üzerinde olup, özellikle pinhol görüntülemenin duyarlılığa

önemli katkısı olduğu, özellikle küçük boyutlu ve hormonal olarak düşük aktiviteye sahip lezyonlarda duyarlılığı artırdığı bilinmektedir (12, 13). Oblik ve lateral pinhol görüntüleme de duyarlılığa ek katkı sağlamaktadır (14). SPECT ve sonrasında klinik kullanıma dahil olan SPECT/BT görüntülemenin duyarlılığa katkısı tartışmalıdır. Literatürde standart konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntülemeye kıyasla duyarlılığın yüksek olduğunu bildirilen çalışmalar olmakla birlikte, benzer veya düşük olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (15,17).

SPECT ve SPECT/BT görüntülerinin tanıya yardımcı olduğu ancak çözünürlüğe ve doğru tanıya katkısının sınırlı olduğu, standart planar ve pinhol görüntüleme yerine kullanılmaması gerektiği de bildirilmektedir (11). Mevcut çalışmada, konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüleme yönteminde şüpheli olarak yorumlanan 3 paratiroid adenomu lokalizasyonunda, erken SPECT/BT görüntülemeye nodüler yumuşak doku saptanmış olup, lezyonun doğru olarak tespit edilme oranı minimal yüksek olarak bulunmuştur. Paratiroid patolojilerinin doğru olarak lokalize edilmesi cerrahi planı açısından oldukça önemli olup, doğru preoperatif lokalizasyon özellikle ektopik adenomlarda minimal invaziv cerrahi yaklaşım açısından değer taşımaktadır. SPECT/BT' nin klinik kullanıma dahil olması ile birlikte entegre sistemin, tek başına SPECT veya BT kullanımına ek olarak patolojik paratiroid bezinin lokalize edilmesi açısından katkısını araştırmak üzerine kurgulanmış çalışmalar bulunmaktadır. Yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip entegre sistemlerin kullanımı ile BT komponentinin anatomik lokalizasyonu belirleyerek tetkikin doğruluğunu artırdığı ancak duyarlılık açısından SPECT yöntemine kıyasla üstünlüğünün olmadığı bilinmektedir (18, 19).

Serra ve ark.nın yaptığı çalışmada, SPECT/BT' nin hastaların %39'unda cerrahi müdahaleyi etkilediği, özellikle retrotrakeal adenomlarda cerrahi yaklaşıma önemli katkısı olduğunu rapor edilmiştir (20). Literatürde, özellikle ektopik lezyonlar ile geçirilmiş cerrahi girişime bağlı olarak anatominin bozulduğu durumlarda, SPECT/BT yönteminin doğru anatomik lokalizasyonu belirleyerek ek tanısın bilgi sağladığı belirtilmektedir (16, 21).

Mevcut çalışmada da ektoptik lokalizasyonda paratiroid adenomunu saptanan hastaların tamamında SPECT/BT ile doğru ve tam anatomik lokalizasyon belirlenerek, minimal invazif cerrahi yaklaşım ile opere edilmeleri sağlanmıştır.

Radyonüklid çalışmalarda SPECT ve SPECT/BT görüntülemenin zamanı ile ilgili farklı görüşler bildirilmektedir. Özellikle oksifilik hücre içeriği düşük olan adenomlarda paratiroid bezinden radyoaktif madde atılımının erken dönemde olabileceği ve operasyon öncesi dönemdeki kalsiyum ve parathormon düzeylerinin bu konuda fikir verici olamayabileceği de bildirilmektedir (14). Perez-Monte ve ark.nın yaptığı çalışmada erken SPECT görüntülerinin duyarlılığı (%91), geç SPECT ile karşılaştırıldığında (%71) anlamlı düzeyde yüksek olarak rapor edilmiştir. Aynı zamanda tiroid bezi gibi referans organlardaki radyoaktif madde tutulumunun izlenebilmesi açısından da erken SPECT görüntülemenin faydalı olduğu bildirilmektedir (22). Avrupa Nükleer Tıp Derneği kılavuzlarında da konvansiyonel dual faz tekniğinin erken planar görüntüleri takiben alınan erken SPECT/BT görüntüleri ile tamamlanması önerilmektedir (11). Çalışmada da, erken SPECT/BT görüntüleme yöntemi kullanılmış olup, SPECT/BT görüntüleri erken konvansiyonel görüntülemeyi takiben alınmıştır.

Paratiroid hiperplazilerinin tespitinde konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntülemenin duyarlılığının düşük olduğu literatürde belirtilmektedir. Caldarella ve ark.nın yaptığı meta-analizde bu oran %58 olarak tespit edilmiştir (23). Çalışmada, konvansiyonel dual faz radyonüklid görüntüleme ile hiperplazik bezlerin %54.2'si tespit edilebilmiştir. Bazı çalışmalarda konvansiyonel dual faz görüntüleme ile kıyaslandığında SPECT/BT yönteminin duyarlılığı anlamlı düzeyde etkilemediği belirtilirken, duyarlılıkta artış sağladığına dair yayınlar da bulunmaktadır (24, 25). Mevcut çalışmada, konvansiyonel görüntülemelerde şüpheli bulgular izlenen 2 hiperplazik paratiroid bezinde erken SPECT/BT yöntemi patolojik akümülyasyon lehine değerlendirilmiş ve hiperplazik bezlerin %62.5' ini doğru olarak tespit etmiştir. Çalışmada 4 paratiroid bezinde histopatolojik bulgular selüler paratiroid dokusu şeklinde değerlendirilmiştir. Bu bezlerde histopatolojik olarak adenom/hiperplazi ayrımının

net olarak yapılamadığı belirtilmektedir. Selüler paratiroid bezlerinden 2/4'si sintigrafik olarak görüntülenememiştir.

Mevcut çalışmadan elde edilen sonuçlar, konvansiyonel dual faz görüntüleme ile kıyaslandığında erken SPECT/BT görüntülerinin paratiroid adenomlarının görüntülenme oranını artırdığını göstermektedir. Özellikle ektoptik lokalizasyondaki adenomlarda doğru ve net anatomik lokalizasyonu belirleyerek minimal invaziv cerrahi girişim planına katkısı bulunmaktadır. Paratiroid hiperplazileri ile selüler paratiroid dokusunun tespitinde literatür ile benzer şekilde patolojik bezin görüntülenme oranının düşük olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Heath H, Hodgson S, Kennedy M. Primary hyperthyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact on a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-93.
2. Salti GI, Fedorak I, Yashiro T, et al. Continuing evolution in the operative management of primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1992; 127:831-7.
3. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(9):417-22.
4. Hishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound, and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med.* 1998;39:320-4.
5. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med.* 1992;33:1801-7.
6. Ferrer Ramirez FJ, Amoros Sebastia LI, Cano Terol C, Caballero Calabuig E, Hernandez Mijarez A, Lopez Martinez R. Diagnostic value of parathyroid localization techniques in surgery for primary hyperparathyroidism. *Acta Otorinolaringol Esp.* 2003;54:220-4.
7. Clark PB, Case D, Watson NE, Perrier ND, Morton KA. Enhanced Scintigraphic protocol required for optimal preoperative localization before targeted minimally invasive parathyroidectomy. *Clin Nucl Med.* 2003;28:955-60.
8. Chakraborty D, Mittal BR, Harisankar CN, Bhattacharya A, Bhadada S. Spectrum of single photon emission computed tomography/computed tomography findings in patients with parathyroid adenomas. *Indian J Nucl Med.* 2011;26:52-5.

9. Kim YI, Jung YH, Hwang KT, Lee HY. Efficacy of 99mTc-sestamibi SPECT/CT for minimally invasive parathyroidectomy: Comparative study with 99mTc-sestamibi scintigraphy, SPECT, US and CT. *Ann Nucl Med*. 2012;26:804–10.
10. Patel C, Salahudeen H, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99m Tc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol*. 2010;65:278–87.
11. Hindie E, Ugur O, Fuster D, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1201–16.
12. Arveschoug AK, Berteselen H, Vammen B. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of Tc-99m sestamibi: comparison of high resolution parallel-hole and pinhole collimators, and interobserver and interobserver variation. *Clin Nucl Med*. 2002;27:249–54.
13. Tomas MB, Pugliese PV, Tronco GG, Love C, Palestro CJ, Nichols KJ. Pinhole versus parallel-hole collimators for parathyroid imaging: an intraindividual comparison. *J Nucl Med Technol*. 2008;36(4): 189–94.
14. Arveschoug AK, Berteselen H, Vammen B, Brochner-Mortensen J. Preoperative dual-phase parathyroid imaging with Tc-99m-sestamibi: accuracy and reproducibility of the pinhole collimator with and without oblique images. *Clin Nucl Med*. 2007;32(1): 9–12.
15. Ozkan ZG, Unal SN, Kuyumcu S, et al. Clinical utility of Tc-99m MIBI SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid lesions. *Indian J Surg*. 2017;79:312–8.
16. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, et al. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006;30:76–83.
17. Ho Shon IA, Yan W, Roach PJ, et al. Comparison of pinhole and SPECT 99mTcMIBI imaging in primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun*. 2008;29: 949–55.
18. Roach PJ, Schembri GP, Ho Shon IA, Bailey EA, Bailey DL. SPECT/CT imaging using a spiral CT scanner for anatomical localization: impact on diagnostic accuracy and reporter confidence in clinical practice. *Nucl Med Commun* 2006;27:977–87.
19. Gayed IW, Kim EE, BroussardWF, et al. The value of 99mTc-sestamibi SPECT/CT over conventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. *J Nucl Med* 2005;46:248–52.
20. Serra A, Bolasco P, Satta L, Nicolosi A, Uccheddu A, Piga M. Role of SPECT/CT in the preoperative assessment of hyperparathyroid patients. *Radiol Med* 2006;111:999–1008.
21. Papathanassiou D, Flament JB, Pochart JM, et al. SPECT/CT in localization of parathyroid adenoma or hyperplasia in patients with previous neck surgery. *Clin Nucl Med* 2008;33:394–7.
22. Perez-Monte JE, Brown ML, Shah AN, et al. Parathyroid adenomas: accurate detection and localization with Tc-99m sestamibi SPECT. *Radiology*. 1996; 201:85–91.
23. Caldarella C, Treglia G, Pontecorvi A, Giordano A. Diagnostic performance of planar scintigraphy using 99mTc-MIBI in patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Ann Nucl Med*. 2012;26(10):794–803.
24. Oksuz MO, Dittmann H, Wicke C, et al. Accuracy of parathyroid imaging: a comparison of planar scintigraphy, SPECT, SPECT-CT, and C-11 methionine PET for the detection of parathyroid adenomas and glandular hyperplasia. *Diagn Interv Radiol*. 2011;17(4):297–307.
25. Li P, Liu Q, Tang D, et al. Lesion based diagnostic performance of dual phase 99mTc-MIBI SPECT/CT imaging and ultrasonography in patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Med Imaging*. 2017;17(1):60.

AF64A TARAFINDAN ALZHEİMER BENZERİ DEMANS OLUŞTURULAN RATLARDA BETAIN ve PİPERİNİN ETKİSİ

THE EFFECT OF BETAINE AND PIPERINE ON RATS WITH CREATED ALZHEIMER- LIKE DEMENTIA BY AF64A

Ayhan VURMAZ¹, Fatih BOZKURT², Mine DOSAY AKBULUT³

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniveristesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Patoloji Bölümü

³Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Demans hastalarının büyük çoğunluğu (yaklaşık %60-70) Alzheimer hastalığı (AH)'ndan muzdariptir. AH'nın ayırt edici patolojik belirtileri senil plaklar (SP'ler), nörofibriler yumaklar (NFTS), ve nörodejenerasyondur. Bu çalışmada; nörolojik anomalileri indükleyen Acetylcholine Mustard Aziridin İon (AF64A)'nın neden olduğu hasar ve bu zararın antioksidan piperin ve betain'nin tedavi edici etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada; 24 Sprague-Dawley erkek sıçan kullanılmış ve 4 grup oluşturulmuştur: Sağlıklı sıçanlardan oluşan grup 1 (kontrol, n=6); AF64A ile deneysel demans oluşturulan grup 2 (n=6), betain tedavisi yapılan grup 3 (AF64A betain, n=6) ve piperin tedavisi yapılan grup 4 (AF64A piperin, n=6). Hipokampus dokusunda mitojenle aktifleşmiş protein kinaz-1 (MAPK-1) mRNA düzeyi, karaciğer ve kan serum örneklerinde Malondialdehit (MDA) düzeyleri ile karaciğer ve eritrosit örneklerinde redükte glutatyon (GSH) düzeyleri araştırılmıştır. İlâveten, morris su labirent testi kullanılarak davranışsal yönden kaynaklanan farklılıklar süre açısından belirlenmiştir.

BULGULAR: Karaciğer ve eritrositlerdeki en yüksek GSH düzeyleri piperin uygulanan grup 4'de belirlenmiştir (p<0.01). Karaciğer ve plazma MDA düzeyleri bakımından en yüksek sonuçlar grup 2'de ve en düşük sonuçlar grup 4'de kaydedilmiştir (p<0.05). Beyin doku patoloji bulgularında da en iyi sonuçlar piperin uygulanan grupta gözlenmiştir (p<0.05). Hipokampus MAPK-1 mRNA düzeylerinde grup 2'de belirgin artış, grup 4'de ise baskılanma izlenmiştir.

SONUÇ: Belirlenen patolojik, biyokimyasal ve genetik analizler ile davranış testi sonucundaki reaksiyon süresinin uzaması göstermiştir ki, AF64A kullanılması beyin sinir hücrelerini önemli düzeyde tahrip etmektedir. Fakat özellikle piperin uygulamasının, betainin etkisine kıyasla, tüm negatif işaretlerin kontrol seviyesine getirilmesiyle AF64A'nın hasar verici etkisi üzerinde neredeyse geri dönüşümlü bir etki yarattığı gözlenmiştir. AF64A uygulaması, sıçanlarda önemli düzeyde beyin hasarına yol açarak Alzheimer'a benzer etki yaratmaktadır. Alternatif tedavi kapsamında betain ve piperin uygulamasının AF64A'ün tüm olumsuz sonuçlarını, ki özellikle piperin uygulaması, neredeyse tamamen normal seviyelere indirdiğini göstermektedir. Bu bulgular, demans ve özellikle AH'nda oksidan etkilerin azaltılmasında ve/veya geriletilmesinde antioksidan özellikteki piperin kullanımının faydalı olabileceği sonucunu işaret etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: AF64A, betaine, alzheimer, piperin, demans

ABSTRACT

OBJECTIVE: The great majority of dementia patients (about 60-70%) suffer from Alzheimer disease (AD). The distinctive pathological signs of AD are senile plaques (SPs), neurofibrillary tangles (NFTS), synaptic loss and neurodegeneration. In this study; it is aimed to determine the damage caused by Acetylcholine Mustard Aziridin Ion (AF64A), which induces neurological anomalies, and the therapeutic effect of antioxidant piperine and betaine.

MATERIAL AND METHODS: In this study; 24 Sprague-Dawley male rats were used and 4 groups were formed: Group 1 consisting of healthy rats (control, n = 6); Group 2 (n = 6) with experimental dementia induced by AF64A, group 3 (AF64A betaine, n = 6) treated with betaine and 4 (AF64A piperine, n = 6) treated with piperine. The mRNA levels of mitogen activated protein kinase-1 (MAPK-1) in hippocampus tissue, Malondialdehyde (MDA) levels in liver and blood serum samples and reduced glutathione (GSH) levels in liver and erythrocyte samples were investigated. In addition, behavioral differences were determined in terms of duration using the morris water maze test.

RESULTS: The highest GSH levels in liver and erythrocytes were determined in piperine-treated group 4 (p <0.01). The highest results were recorded in group 2 and the lowest results were recorded in group 4 (p <0.05) in terms of liver and plasma MDA levels. The best results in brain tissue pathology findings were also observed in the piperine applied group (p <0.05). There was a significant increase in hippocampus MAPK-1 mRNA levels in group 2 whereas a decrease in group 4.

CONCLUSIONS: Determined pathological, biochemical and genetic analyzes beside the longest reaction time in the behavior test result showed that the use of AF64A significantly destroys the brain nerve cell. But especially piperine treatment create almost reversible effect onto AF64A damaging act via bring down all negative signs into control level compare to the betaine effect. AF64A application causes a significant level of brain damage in rats, creating a similar effect to Alzheimer's. As an alternative treatment, it shows that the application of betaine and piperine reduces all the negative consequences of AF64A, especially the application of piperine, to almost completely normal levels. These findings indicate that the use of antioxidant piperine may be beneficial in reducing and/or regressing oxidant effects in dementia and especially in AD.

KEYWORDS: AF64A, betaine, alzheimer, piperine, dementia

Geliş Tarihi / Received: 18.06.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 06.11.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Arş.Grv.Dr.Ayhan VURMAZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

E-mail: ayhan.vurmaz@gmail.com

Orcid No: 0000-0002-1840-2900

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) was defined as pre-senile dementia for the first time by German psychiatrist Alois Alzheimer in 1906. The main pathological signs of AD are synaptic loss, senile plaques (SPs), neurofibrillary tangles (NFTS) and neurodegeneration. The progressive cognitive deficits in AD is associated with the synaptic and neuronal loss (1-3).

Dementia occur via damage of neuron cells exist in the brain. This situation results in the loss of person's memory, behavior, abilities and mind. The large majority group of AD is over 65 years old (4,5).

Studies on twins and families showed that the genetic factors play an important role in at least 80% of AD patients. The dominant genes, like the amyloid precursor protein gene (APP gene); the presenilin-1 (PSEN1) gene and the presenilin-2 (PSEN2) gene have an trigger effect on the genetic mechanism of AD. It has been suggested that; when the PSEN1 is mutated, the pathological characteristics of AD such as the memory loss, proliferation of amyloid beta (A β) plaques, the formation of neurofibrillary tangles and the disruption of calcium homeostasis emerge. It is known that the activated mitogen activated protein kinases (MAPK) signaling pathways promote the pathogenesis of AD through various mechanisms such as equilibration and phosphorylation of APP. It has been shown that APP and beta-secretase 1 (BACE1) codes a transmembrane protease, which has catalyzes the first step in the formation of amyloid beta peptide from amyloid precursor protein. Amyloid beta peptides are the main constituent of amyloid beta plaques cause a devastating effect on memory loss in mice and indicating A β has an important role in learning and memory (6-9).

It has been reported that the cholinergic neuron systems have an important role in occurrence of cognitive impairment, associated with aging and neurodegenerative diseases. There was a strong correlation between AD and learning disability, memory and cholinergic deficit. In this study; we used Acetylcholine Mustard Aziridin Ion (AF64A) as an selective colinotoxin (**Figure 1**).

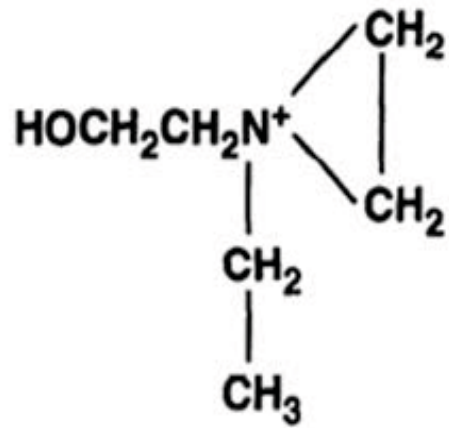


Figure 1: The molecular structure of AF64A (10)

Also AF64A cause the striking decrease into reduced glutathione (GSH) levels. GSH, produced endogenously, serves to limit of cellular toxicity in response to in vivo oxidative stress. AF64A can generate free radicals and can trigger oxidative stress via lipid peroxidation, causing to cellular damage (10-12).

In our study; the betaine and the piperine were used as an antioxidant treatment agents aiming to repair of AD mechanism' destroy effect on neurons.

The betaine (N, N, N, are -trimetilglisin) play a role as a methyl donor in a pathway of Betaine Homocysteine Methyl Transferase (BHMT) mechanism (**Figure 2**).

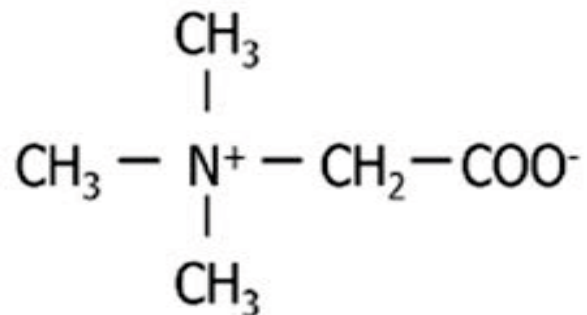


Figure 2: Betaine structure (15)

The betaine can be obtained from the wheat, spinach and beet at higher levels [13-15]. The protective efficiency of herbal products, especially the spices on overall health, is good as well as their anti inflammation, antimicrobial, chemoprotective and neuroprotective effects have a greater importance onto digestive system. Among the various spices, the black pepper (*Piper nigrum* L.) and its active ingredients can be used as a supporting agent for treatment va-

rious diseases associated with central nervous system such as depression, AD, epilepsy etc. Piperine is present in 5-7% in black pepper (16-18) (**Figure 3**).

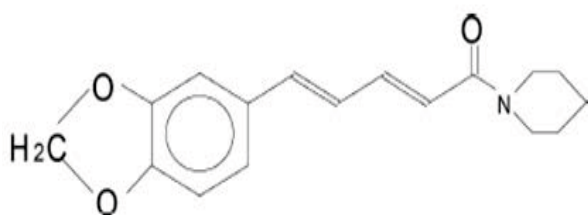


Figure 3: The chemical structure of Piperine (16)

This study were performed to determine the therepeutic effects of piperine and betaine on Alzheimer's disease created by AF64A in rats.

MATERIALS AND METHODS

In this study; 24 Sprague-Dawley male rats with each 3-3,5 months old and 280-320 g weight were used. Rats were randomly divided into four groups;

Group 1 (n = 6): Control

Group 2 (n = 6): AF64A

Group 3 (n = 6): AF64A + Betaine

Group 4 (n = 6): AF64A + Piperine

AF64A was applied at a dose of 2 nmol/2µl/day for 5 weeks (from 1 µmol/L stock solution 2 µl AF64A for each rats were given via adding into drinking water). In addition to AF64A administration of 2 nmol/2ul/day to rats, betaine was added to drinking water at 12,5/kg/day for 5 weeks. In addition to 2 nmol/2ul/day AF64A administration, 10 mg/kg/day piperine was added to drinking water for 5 weeks.

ISTATISTICAL ANALYSIS

The obtained plasma samples and erythrocyte packets were stored at -20 degrees until the working day. MDA levels (as a marker for lipid peroxidation) were studied in plasma and in liver samples. GSH levels were studied in erythrocyte tissue and liver samples. Both of them were analysed with HPLC method using HPLC fluorescence detector kit supplied from the CHROMSYSTEMS Diagnostics (Munich/Germany) (Ex: 385 Em: 515 nm) and the results were given as µmol/L.

PATHOLOGIC EXAMINATION

The all left brain hemisphere were excised. The hippocampal region of tissue was blocked in paraffin and stained with Cresyl Violet. The results were evaluated on light microscopy, using 5 ICC Zeiss camera and ZEN software imaging (Zeiss axiolab.a1) programme.

GENETIC ANALYSIS

The RNA isolation and Real Time QPCR Analy-

sis: The total RNA was isolated (using Thermo Scientific High Pure RNA Isolation Kit, Roche, Germany) in paraffined left brain hemispheres samples from each group. 30 mg of tissue were weighed into RNAase free ependorfs. 300 µl of Lysis Buffer Solution and 600 µl of Proteinase K solution was used with duplication of react with wash buffer 1 and 2. The isolated RNAs were kept at -70 °C and the process was completed.

cDNA Synthesis: The cDNA synthesis was done with reverse transcription method using a kit (Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit, Germany). After 2 µl cDNA samples were distributed to the wells on the real-time microplate, real-time PCR was performed on the Light cycler Roche 480 instrument following the reaction steps.

Primer Design: The primers of ACTB gene were used with 05532957001 catalog number and assay ID: 500153 from Roche The primers of MAPK1 gene were used with 05532957001 catalog number and assay ID: 500184 from Roche (**Table 1**).

Table 1:Primer sequences

	Primer	Length	Position	Tm	%GC	Sequence
MAPK-1	Left Primer	20	156-175	60	50	gcgcttcagacatgagaaca
	Right Primer	20	205-224	59	45	ttcatctgctcaatgggttg
	UPL 63	8		72		5'-Fam-G+G+CA+T+CAA-Tamra-3'
Amplification (69nt)						
gcgcttcagacatgagaacatcatcgcatcaatgacatcatccggccaccaaccattgagcagatgaa						
ACTB	Left Primer	19	46-64	59	58	ctggctctagcaccatga
	Right Primer	20	102-121	60	50	tagagccaccacacaca
	UPL 63	8		72		5'-FAM-ct+c+ct+c+ct-Tamra-3'
Amplification (76nt)						
ctggctctagcaccatgaagatcaagatcattgctctctgagcgaagtactctgtgtgattggtgctct						

MAPK-1: Mitogen-activated protein kinase-1; ACTB: Actin Beta gene

Amplification was performed according to the manufacturer's instructions (**Table 2**).

Table 2: PCR protocol

Parameter	Denaturation	Amplification			Cooling
Analysis mode	No	Quantification Mode			No
Cycle	1	45			1
Target [°C]	95	95	60	72	40
Time [hh: mm: ss]	00:10:00	00:00:10	00:00:30	00:01:00	00:00:30
Ramp. Rate [°C/s]	20	20	20	20	20
Acquisition Mode	No	No	No	Single	No

Data analysis is performed using the LightCycler 480 instrument channel 465-510. The graph is formed by calculating the changing rates of the target gene mRNA expression levels using 2- $\Delta\Delta$ Ct method and relative quantitation (Target gene/reference gene) results were obtained (19). The $\Delta\Delta$ Ct = (Ct target gene - Ct actb) subject group - (Ct target gene - Ct actb) control group formula was used in the calculations.

Morris water maze test (Learning test): Morris water maze test, developed by Richard Morris was used to analyse the learning (20,21). This system has a wide circular tank, filled with water, containing a hidden platform.

The statistical Analysis: The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0 were used for the statistical analysis. The results are expressed as mean \pm standard deviation. ANOVA analysis was used for comparing the difference between the groups. The Kolmogorov-Smirnov test are applied to test whether normally distributed continuous variables, and $p < 0.05$ value was set for significance level. The continuous and multivariate comparisons between groups in the pathological examination was performed using Kruskal-Wallis test according to distribution.

Mann-Whitney U-test was used for statistical differences show differences observed between the group according to the Kruskal-Wallis test, and smaller values then $p < 0.05$ were considered statistically significant.

ETHICS COMMITTEE

This study was carried out with ethics rapor no: AKUHADYEK-195-13; obtained from Afyon Kocatepe University, Animal experiments local ethics committee (AKUHADYEK).

RESULTS

The Liver and Plasma MDA Levels

The statistically significant differences ($p < 0,05$) were obtained from AF64A and AF64A+Betaine groups, compared to the control group on the basis of MDA results of liver (Figure 4). AF64A levels were obtained as significantly high.

The results have emerged as a result of AF64A and AF64A+Betaine groups exposed to high oxidative damage compared to the control groups. Also it means that betaine has no significant treatment effect against to AF64A oxidative damage. The result of AF64A + Piperine group was statistically significant ($p < 0.05$) in compare to AF64A group (Figure 4).

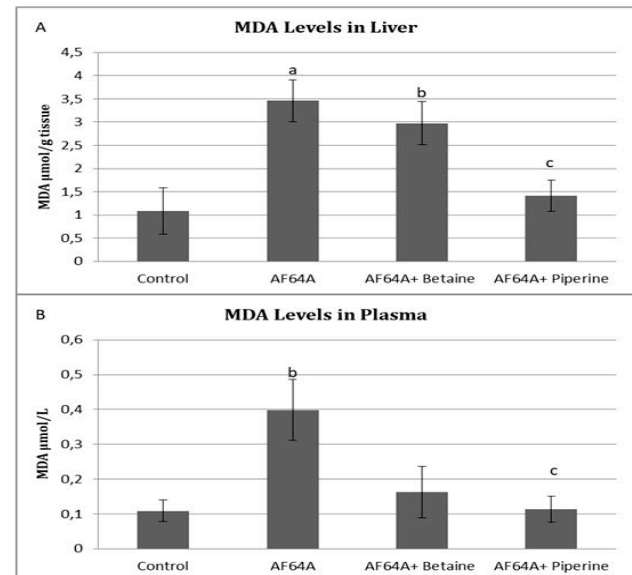


Figure 4: The MDA levels of liver (A) and plasma (B). (a: $p < 0,01$ ve b: $p < 0,05$ comparison with control, and c: $p < 0,05$ comparison with AF64A. It was not seen statistically importance in the other groups).

Which means that the piperine has an significant reducing effect on the AF64A-induced oxidative damage, compare to betaine antioxidant effect; the piperine comes into prominence.

Reduced Glutathione (GSH) Levels in Liver and Erythrocyte

Low results were observed between AF64A and AF64A+Betaine groups compare to control and AF64A+Piperine groups on the basis of the reduced glutathione (GSH) levels ($p < 0.01$) (Figure 5).

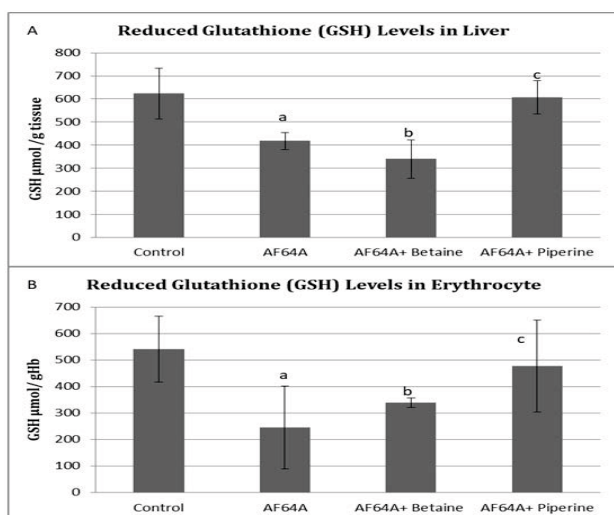


Figure 5: The GSH levels of liver (A) (a: $p < 0.01$, b: $p < 0.001$ comparison with control group, and c: $p < 0.01$ comparison with AF64A groups. It was not seen statistically importance in the other groups) and Erythrocyte (B) (a: $p < 0.001$, b: $p < 0.05$ comparison with control group, and c: $p < 0.01$ comparison with AF64A groups. It was not seen statistically importance in the other groups) levels

Especially the lowest level was obtained in the AF64A group on the basis of GSH erythrocyte criterias. This can be explained as AF64A causes oxidant stress. The significantly higher result was recorded in the AF64A + Piperine group compare to the AF64A and AF64A+Betaine groups. It is clear that the piperine demonstrated its antioxidant features and reducing effect of oxidants influence caused by AF64A.

Moris Water Maze Test

The platform was found easily by the rats in 3rd and 4th days of the test exercises. At the end of trial week; the rats reached to the exit platform much easier and faster rate (about 1 minute).

No significant changes were observed in the first week. But coming weeks the behavioral changes were observed in terms of arriving time to the escape platform in AF64A applications compare to the control. Applying AF64A shows destruction to the brain cell causing to disremember of escape platform. Because of this; reaching time to this platform enlarged in AF64A group compare to control. On the comparison of using betaine and piperine as an antioxidant; piperine groups rats reaching time much shorter compare to the betaine effect (**Figure 6**).

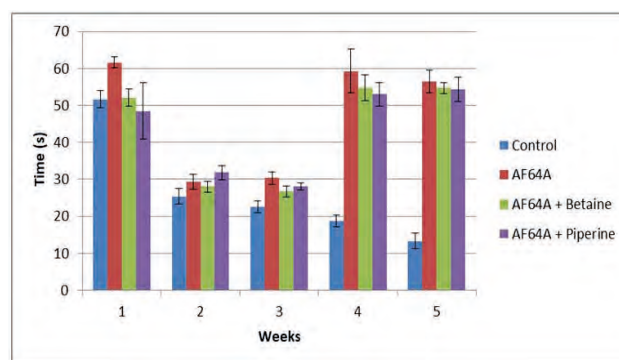


Figure 6: The Moris water maze test results in 5 weeks periods

Using piperine; in the recession, reduction or in treating of oxidative damage caused by AF64A, significantly is taking more attention and its success comes forward compare to betaine. These changes are described in biochemical parameters and the hippocampus region of rat brain tissue pathological findings also supports these results as well.

Pathological examination result

On the basis of histopathological examination, several important neural pathological changes were seen at the CA1 region of hippocampus. A lot of different necrobiotic changes were seen in many neurons cell have cytoplasm in a dark blue color with a angular shrinks. The results were scored in the form of semi-quantitatively according to percentage of these cells including degenerative-necrotic changes in that area, as if the percent is more than 50% (3), is between 25-50% of (2), is between 5-25% (1) and is less than 5% (0) respectively (**Figure 7**).

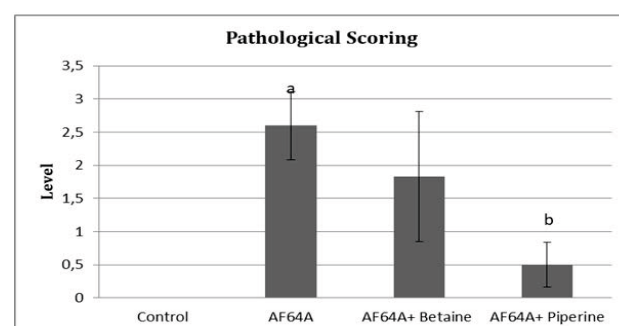


Figure 7: Pathological scoring results (a: $p < 0.01$ compare to control, and b: $p < 0.05$ compare to AF64A group)

According to the pathological scoring result; there were significant differences in AF64 group in comparison with the control group.

Using AF64A destroyed the brain nerve cell very badly. But especially piperine treatment create almost reversible effect onto AF64A damaging act via bring down pathological sign into control level compare to the betaine effect (**Figure 8**).

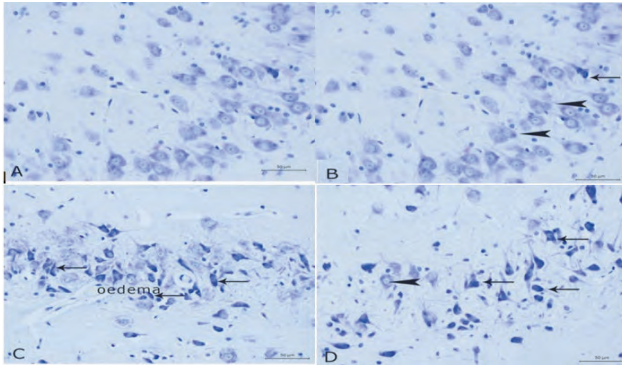


Figure 8: A-D The differences between groups, shown in CA1 part of hippocampus; degenerative necrotic primidal neurons (arrow), normal neurons (arrow head) **A:** The normal healthy profile belongs to control group **B:** The much less degenerative effects in AF64A + Piperine group rats. **C:** The necrotic regions in AF64A group rats **D:** The less degenerative effect were seen in AF64A + Betaine group rats compare to AF64A group.

Hippocampus MAPK mRNA Levels

Gene expression levels of MAPK in hippocampus of rats were found to be statistically different based on the groups. A significant increase was observed AF64A group. Down regulations were detected betaine and piperine applying groups. The best result was obtained in the AF64 A + Piperine group (**Figure 9**).

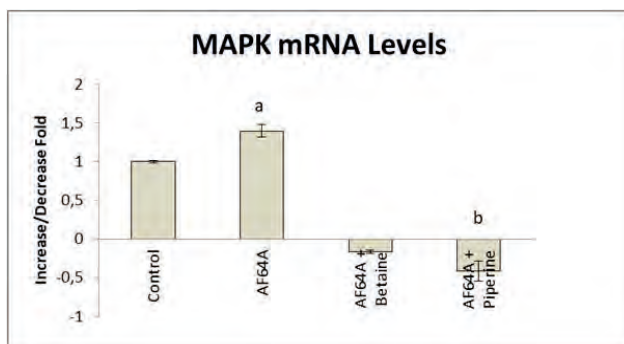


Figure 9: The comparison results in mRNA levels of MAPK in hippocampus of all groups (a: $p < 0.05$ and b: $p < 0.05$ comparison with control)

According to these findings; AF64A increased the mRNA expression levels MAPK. In contrast to this; piperine have an importantly higher antioxidant effect compare to the less regression effect of betaine. According to the results of this study; the MAPK pathway triggers to the cell death activated by AF64A. It was observed that piperine has a significantly important contribution into regression or decreasing of these effects.

DISCUSSION

The mechanism of AD has been tried to be explained and understand for along time, affects more than 26 million people globally, and the risk of becoming AD is increasing rapidly based on the life style (4,5). In our experimental rat model; we tried to perform experimental AD model affected by AF64A and piperine and betaine were used as an antioxidant for treating effects. Yu et al (22) reported that $A\beta'$ induce ROS formation. It was showed that the AD-like behavior formed in the result of ROS, induced by $A\beta'$ causing to extension of reaching time to exit platform in rats. This study results are in harmony with biochemical, behavioral and pathology results of our experimental model (22).

Pannangrong et al. (23) investigated the effect of AF64A into memory loss and impairment effect of rice berry. For this aim; the rice berry were given orally into young adult male Wistar rats, for total 3 weeks of AF64A, via bilateral intracerebroventricular administration. One week following AF64A administration the rats were evaluated for neuron density, spatial memory, hippocampal lipid peroxidation products and acetylcholinesterase activity. The results showed that the rice berry could significantly prevent memory impairment like as our material Piperin and betaine and hippocampal neurodegeneration in hippocampus. Also the decrease were seen at hippocampal acetylcholinesterase activity and lipid peroxidation product formation.

Gulyaev et al. (24) reported that AF64A application to brain cause to increase in lipid peroxidation levels. This study results, are in compliance with MDA levels in liver and plasma is our experimental model.

Bachurin et al. (25). declared the results that application of AF64A into brain, affect learning in a negative way, causing to weakens in learning and affect the $A\beta$ levels in riser direction based on the morris water tank test results. In our study has been identified that AF64A negatively affect the learning and causing symptoms mimicking to Alzheimer disease as well (25). Chonpathompikunlert et al., (26) searched the effect of piperine, a main active alkaloid in fruit of *Piper nigrum*, on memory performance

and neurodegeneration in animal model of Alzheimer's disease. For this research the piperine were given orally at various doses ranging from 5, 10 and 20mg/kg BW at a period of 2 weeks before and 1 week after the intracerebroventricular administration of AF64A bilaterally to the adult male Wistar rats (180-220 g). The results showed that piperine has an important effect on memory impairment and neurodegeneration in hippocampus at all dosage range used in this study. The explanation for this mechanisms might be partly associated with the decrease of acetylcholinesterase enzyme and lipid peroxidation. Moreover, it was seen that piperine demonstrated the neurotrophic effect in hippocampus which is similar to our findings as well.

Yamada et al., (27) investigated whether nicotine (NCT) administration attenuated spatial learning deficits induced by intracerebroventricular AF64A treatment. AF64A produces various memory deficits in rats similar to some characteristics observed in Alzheimer's disease patients.

AF64A (6 nmol/6 µl)-or saline (SAL)-treated rats were trained in Morris water maze task. NCT (0.025-0.25mg/kg) was subcutaneously injected 5 min before the training every day. The results showed that moderate dose (0.10mg/kg) of NCT attenuated AF64A-induced prolongation of escape latency and also recovered the AF64A-induced decrease of time spent in the target quadrant in the probe test. According to these findings; NCT improves AF64A-induced spatial memory deficits, and can be used as a potential therapeutic agent for the treatment of memory deficits in dementia indicating similar impairment effect of piperine in our study.

János Varga et al. (28) have reported that APP and MAPK-1 levels increased with age and also the reaching time to Morris water tank test platform increased with age as well. As a reason is shown for that the reducing effect of MAPK, in inflammation risk that increased with age, which play a key role in the regulation of release of pro-inflammatory cytokines. In our experimental model, the reaching time to morris water tank platform were prolonged in the AF64A group, and the high levels of MAPK were ob-

served in the same group. The high oxidative damage was observed in the group where high levels of MAPK obtained.

CONCLUSION

In our experimental alzheimer rat model, the oxidative and the destructive effects of oxidant AF64A at the molecular level were observed in the brain especially on the neuronal cells of the hippocampus region. Furthermore, the behavioral effects of the oxidant substance were also monitored by morris water tank test. Piperine and betaine, thought to have antioxidant properties, were used to reduce/regain oxidative effects. Although the betaine's efficiency is not fully monitored, piperine is reported to be more effective at reducing the oxidative effects of AF64A both at behavioral and molecular level.

REFERENCES

1. Kidd PM. Alzheimer's Disease, Amnesic Mild Cognitive Impairment, and Age-Associated Memory Impairment: Current Understanding and Progress Toward Integrative Prevention. *Altern Med Rev.* 2008; 13(2): 85-115.
2. Serý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathol.* 2013; 51(1):1-9.
3. Ferrer I. Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Prog Neurobiol.* 2012; 97: 38-51.
4. Fargo K, Bleiler L. Alzheimer's Association Report 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia.* 2014; 10 (2014): 47-92.
5. Ferreira D, Perestelo-pérez L, Westman E, Wahlund LO, Sarría A, Serrano-aguilar P. Meta-Review of CSF Core Biomarkers in Alzheimer's Disease: The State-of-the-Art after the New Revised Diagnostic Criteria. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 47.
6. Blennow K, Leon MJD, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2006; 368: 387-403.
7. Schellenberg GD, Montine TJ. The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2012; 124: 305-323.
8. Munoz L, Ammit AJ. Targeting p38 MAPK pathway for the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropharmacol.* 2010; 58(3): 561-568.
9. Pimplikar SW. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: from pathogenesis to a therapeutic target. *J Clin Immunol.* 2014; 34(1): 64-69. DOI 10. 1007/ s10875-014-0032-5.

- 10.** Hanin I. The AF64A Model of cholinergic hypofunction: An Update. *Life Sci.* 1996; 58(22): 1955-1964.
- 11.** Hiramatsu M, Yamatsu T, Kameyama T, Nabeshima T. Effects of repeated administration of (-)-nicotine on AF64A-induced learning and memory impairment in rats. *J Neural Transm.* 2002; 109: 361–375.
- 12.** Rose M, Dudas B, Cornelli U, Hanin I. Glycosaminoglycan C3 protects against AF64A-induced cholinotoxicity in a dose-dependent and time-dependent manner. *Brain Research.* 2004; 1015: 96–102.
- 13.** Obeid R, Herrmann W. Homocysteine and lipids: S-Adenosyl methionine as a key intermediate. *FEBS Letters.* 2009; 583: 1215–1225.
- 14.** Zhang Y, Zhu T, Wang L, Pan Y-H, Zhang S. Homocysteine Homeostasis and Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase Expression in the Brain of Hibernating Bats. *PLoS ONE.* 2013; 8(12): e85632.
- 15.** Lawson-yuen A, Levy HL. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab.* 2006; 88: 201–207.
- 16.** Srinivasan K. Black Pepper and its Pungent Principle-Piperine: A Review of Diverse Physiological Effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2007; 47(8): 735-748.
- 17.** Moghadamnia AA, Zangoori V, Zargar-nattaj SS, Tabyebi P, Moghadamnia Y, Jorsarae SGA. Effect of breastfeeding piperine on the learning of offspring mice: interaction with caffeine and diazepam. *J Exp Pharmacol.* 2010; 2010(2): 111–120.
- 18.** Butt MS, Pasha I, Sultan MT, Randhawa MA, Saeed F, Ahmed W. Black pepper and health claims: A comprehensive treatise. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013; 53(9): 875-886.
- 19.** Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucl Acids Research.* 2001; Vol 29 (9): e45.
- 20.** Gallagher M, Burwell R, & Burchinal MR. Severity of spatial learning impairment in aging: development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behav neurosci.* 1993; 107(4): 618-626.
- 21.** Arslan S, Ateş E, Atıkcın DT, Uyanık E, & Yapar C. Stres Altında Olan Sıçanlarda ve Normal Koşullardaki Sıçanlarda Antidepresan "Fluoksetin Hidroklorür Kullanımının Öğrenme Üzerine Etkileri. Erişim:<http://tip.baskent.edu.tr/egitim/mezuniyetoncesi/calismagrp/ogrsmpznm13/13.S14.pdf>] 2013.
- 22.** Yu L, Wang S, Chen X, Yang H, Li X, Xu Y, et al. Orientin alleviates cognitive deficits and oxidative stress in A β 1-42-induced mouse model of Alzheimer's disease. *Life Sci.* 2015; 15(121): 104-9.
- 23.** Pannangrong W1, Wattanathorn J, Muchimapura S, Tiamkao S, Tong-un T. Purple rice berry is neuroprotective and enhances cognition in a rat model of Alzheimer's disease. *J Med Food.* 2011; 14(7-8): 688-94.
- 24.** Gulyaeva NV, Lazareva NA, Libe ML, Mitrokhina OS, Onufriev MV, Stepanichev MYu, et al. Oxidative stress in the brain following intraventricular administration of ethylcholine aziridinium (AF64A). *Brain Res.* 1996; 726(1-2):174-80.
- 25.** Bachurin S, Oxenkrug G, Lermontova N, Afanasiev A, Beznosko B, Vankin G, et al. N-Acetylserotonin, Melatonin and Their Derivatives Improve Cognition and Protect against -Amyloid-Induced Neurotoxicity. *Ann NY Acad Sci.* 1999; 890:155-66.
- 26.** Chonpathompikunlert P1, Wattanathorn J, Muchimapura S. Piperine, the main alkaloid of Thai black pepper, protects against neurodegeneration and cognitive impairment in animal model of cognitive deficit like condition of Alzheimer's disease. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48(3): 798-802.
- 27.** Yamada K, Furukawa S, Iwasaki T, Ichitani Y. Nicotine improves AF64A-induced spatial memory deficits in Morris water maze in rats. *Neurosci Lett.* 2010; 469(1): 88-92.
- 28.** Varga J, Klausz B, Domokos Á, Kálmán S, Pákási M, Szűcs S, et al. Increase in Alzheimer's related markers precedes memory disturbances: Studies in vasopressin-deficient Brattleboro rat. *Brain Res Bull.* 2014; 100: 6-13.

HEMATOKRİTE GÖRE DÜZELTİLMİŞ ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI, C-REAKTİF PROTEİN İLE DAHA İYİ BİR KORELASYONA SAHİPTİR

HEMATOCRIT-ADJUSTED ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE HAS A BETTER CORRELATION WITH C-REACTIVE PROTEIN

Seda ÇELİK, Duygu Mine YAVUZ, Ergin TAŞKIN, Fatih BOY, Fatih KARA

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar belirteçidir. ESR, temel olarak iki faktörden etkilenir: fibrinojen gibi plazma proteinleri ve hematokrit gibi eritrositler ile ilişkili bazı durumlar. Hematokritin ESR üzerindeki etkisini ortadan kaldırarak ESR'yi yorumlayabilmek için bazı formüller geliştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, hematokrite göre düzeltilmiş ESR formüllerinin C-reaktif protein (CRP) ile daha iyi bir korelasyonunun olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemiz veri tabanından Şubat 2018'e ait veriler alındı. Aynı anda elde edilen kan örneklerinde ölçülen ESR, CRP ve hematokrit değerlerine ait toplam 1206 hastanın sonuçları, bu parametreler arasında bir korelasyon olup olmadığı açısından analiz edildi. Hematokrite göre düzeltilmiş ESR değerleri, aşağıdaki formüllerle hesaplandı: (a) Hematokrite göre düzeltilmiş sedimentasyon-1 (HA-ESR-1) = $[(15)/(55-\text{hematokrit})] \times \text{sedimentasyon}$, (b) Hematokrite göre düzeltilmiş sedimentasyon-2 (HA-ESR-2) = $(\text{hematokrit}/45) \times \text{sedimentasyon}$.

BULGULAR: HA-ESR-2 standart ESR ölçümlerine kıyasla CRP ile daha iyi bir korelasyona sahipti, ancak HA-ESR-1, CRP ve ESR arasındaki ilişkiyi iyileştiremedi.

SONUÇ: HA-ESR-2'nin CRP ile standart ESR'den anlamlı olarak daha iyi bir korelasyon gösterdiğini bulduk. Bu nedenle, söz konusu formül klinik uygulamada yararlı olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Eritrosit sedimentasyon hızı; hematokrit; C-Reaktif protein

ABSTRACT

OBJECTIVE: Erythrocyte sedimentation rate (ESR) is a laboratory marker widely used in clinical practice. It is affected primarily by two factors following: plasma proteins such as fibrinogen and some conditions associated with the erythrocytes such as hematocrit. Some formulas have been developed so as to interpret the ESR by eliminating the effect on the ESR of the hematocrit. The purpose of our research was to determine whether the formulas for ESR adjusted with hematocrit levels have a better correlation with C-reactive protein (CRP).

MATERIAL AND METHODS: The data belong to February 2018 were obtained from database of our hospital. A total of 1206 patients' results including ESR, CRP, and hematocrit, which had been measured in blood samples simultaneously obtained, were analyzed in terms of whether there is a correlation between these parameters. Hematocrit-adjusted ESR values were calculated by formulas following: (a) Hematocrit-adjusted sedimentation-1 (HA-ESR-1) = $[(15)/(55-\text{hematocrit})] \times \text{sedimentation}$, (b) Hematocrit-adjusted sedimentation-2 (HA-ESR-2) = $(\text{hematocrit}/45) \times \text{sedimentation}$.

RESULTS: While HA-ESR-2 had a better correlation with CRP compared to standard ESR measurements, HA-ESR-1 didn't make good the association between CRP and ESR.

CONCLUSIONS: We found that HA-ESR-2 has significantly a better correlation with CRP than that of standard ESR. Therefore, this formula may be useful in clinical practice.

KEYWORDS: Erythrocyte sedimentation rate; hematocrit; C-Reactive protein

Geliş Tarihi / Received: 23.06.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 07.11.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Fatih KARA

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

E-mail:fatihkara65@hotmail.com

Orcid No:

INTRODUCTION

Erythrocyte sedimentation rate (ESR) is a laboratory marker widely used in clinical practice in order to support a suspected diagnosis and to predict the course and severity of the diseases such as inflammatory conditions, infections, and malignancies, even psychiatric disorders (1-3). It is affected mainly by two factors: (a) plasma proteins such as fibrinogen and immunoglobulins and (b) conditions associated with quality and quantity of the erythrocytes (4). Although the hematocrit levels have an enormous effect on the ESR values (5), this interference is usually disregarded by the health care providers.

Some researchers have suggested a couple of formulas for ESR adjusted with hematocrit levels (5,6), however, none of which have gained wide validity. It has been shown that there are various common triggers (e.g. IL-6) that stimulate the synthesis and release of both C-reactive protein (CRP) and fibrinogen in hepatocytes (7).

Thus, it can be seen that there is a correlation between CRP and ESR levels in most instances (8, 9), even though the consistency is not complete at all times (1). The aim of this study was to determine whether the formulas for ESR adjusted with hematocrit levels have a better correlation with CRP.

MATERIALS AND METHODS

The data belong to February 2018 were obtained from the database of our hospital. A total of 1206 patients' results including ESR, CRP, and hematocrit, which had been measured in blood samples simultaneously obtained, were analyzed in terms of whether there is a correlation between these parameters.

ESR, CRP, and hematocrit had been measured by SDM-100 (Berkhun, Turkey), Cobas c501 (Roche, Germany), and ABX Pentra DX 120 (Horiba, Japan), respectively.

Hematocrit-adjusted ESR values were calculated by formulas following: (a) Hematocrit-adjusted Sedimentation= $[(15)/(55-\text{hematocrit})] \times$ sedimentation (5), which works in the range of 10 to 50 for hematocrit, and thus the results of patients with hematocrit values over 50% were

not included in the this study (b) Adjusted sedimentation= $(\text{hematocrit}/45) \times$ sedimentation (6). In the rest of the article, we will name the first of these as HA-ESR-1 and the second as HA-ESR-2.

HA-ESR-1= $[(15)/(55-\text{hematocrit})] \times$ sedimentation

HA-ESR-2= $(\text{hematocrit}/45) \times$ sedimentation

ETHICS COMMITTEE

The study was approved ethically by the Local Ethics Committee of our university (27.02.2019/10).

ISTATISTICAL ANALYSIS

Spearman test was used to evaluate whether there is a correlation between ESR, HA-ESR-1, HA-ESR-2, CRP, and hematocrit. Whether there is a difference between the correlations was evaluated by Hotelling's t-test using the FZT Computator software. This test was performed on the purpose of comparison of correlations from dependent samples used correlations of two predictors both with the variable and with each other.

RESULTS

ESR, CRP, and hematocrit values were in between 1 and 137 mm/hours; 0 and 40.43 mg/dL; and 18.4% and 49.9%, respectively. The ages of the patients varied from 2 to 94. Correlations between ESRs (measured ESR, HA-ESR-1, and HA-ESR-2) and other parameters (CRP and hematocrit) were as in Table 1. HA-ESR-2 had a better correlation with CRP compared to standard ESR measurements, however, HA-ESR-1 didn't make good the association between CRP and ESR (**Table 1**).

Table 1: Correlations between ESRs and other parameters.

	CRP	Hematocrit
ESR	$r_1=0.551$ $p=0.000$	$r=-0.452$ $p=0.000$
HA-ESR-1	$r_2=0.541^a$ $p=0.000$	$r=-0.020$ $p=0.479$
HA-ESR-2	$r_3=0.559^b$ $p=0.000$	$r=-0.340$ $p=0.000$
	$z=0.860, p>0.05$ $\chi^2=2.489, p<0.05$	

ESR: Erythrocyte sedimentation rate; HA-ESR-1: Hematocrit-adjusted erythrocyte sedimentation rate-1; HA-ESR-2: Hematocrit-adjusted erythrocyte sedimentation rate-2; CRP: C-reactive protein.

^adifference between r_1 and r_2 values (for $n=1206$ and correlation between ESR and HA-ESR-1=0.881).

^bdifference between r_1 and r_3 values (for $n=1206$ and correlation between ESR and HA-ESR-2=0.991).

DISCUSSION

Erythrocytes have a negative charge due to the carboxylate groups of the N-acetyl neuraminic acids on the surfaces of their membranes (10).

The negative charge forms a repulsive force called zeta potential (10). Positively charged plasma proteins such as fibrinogen and immunoglobulins increase ESR by disrupting the repulsive effect (11). The sedimentation occurs at three steps following: (a) rouleau formation, (b) sphere formation with uniform size, and (c) the falling down (5). As hematocrit increases, ESR decreases because the radius of the spheres reduces (5). Some charts (Gram, Rourke and Ernstene, Wintrobe and Landsberg, etc.) and formulas have been developed in order to interpret the ESR results by eliminating this effect on the sedimentation rate of the hematocrit (5, 6, 12-14). Although these have been practiced in several scientific researches and it has been reported that they may be useful in the monitoring of many diseases, adjusted/corrected formulas have not gotten a chance with regard to widespread use in clinical practice (15-18).

In recent years, researches have increased to find new inflammatory markers (19-21), but the candidates are inefficient in terms of cost, applicability, and practicality, none of which has become widespread in the hospital or clinical laboratory setting. Also, there is an endeavor to develop better ones through a number of calculations by using formerly known markers (22-24). Even though ESR is an inexpensive, simple, and easily feasible test, it is seen as more cumbersome and disadvantageous compared to the others because of that it is affected by many factors unrelated to inflammation status (25).

There are two main factors that affect ESR: factors associated with the inflammation (e.g. fibrinogen and immunoglobulins) and characteristics relating to erythrocytes, mainly hematocrit (4, 5). So, eliminating the effect of hematocrit on ESR can make this simple and inexpensive test more purposive and handy.

We found that the HA-ESR-2 formula has a better correlation with CRP than that of standard ESR measurement. Thus, we speculate that using HA-ESR-2 to adjust the sedimentation may be useful in clinical practice.

REFERENCES

1. Bray C, Bell LN, Liang H, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *WMJ* 2016;115:317-21.
2. Erdoğan Hİ, Atalay E. Relationship between high erythrocyte sedimentation rate and 25-hydroxy vitamin D and C-reactive protein levels. *Sakarya Med J* 2018;8:798-805.
3. Tunç S, Atagün Mİ, Neşelioğlu S, Bilgin YY, Başbuğ HS, Erel Ö. Ischemia-modified albumin: a unique marker of global metabolic risk in schizophrenia and mood disorders. *Psychiatry and clinical psychopharmacology* 2018;1-7.
4. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv098.
5. Fabry TL. Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation. *Blood* 1987;70:1572-6.
6. Choi JW, Fujii T, Fujii N. Corrected neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) level adjusted by the scoring system of an inflammation index for screening renal dysfunction in patients with systemic inflammation. *Ann Clin Lab Sci* 2015;45:248-55.
7. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989;242:237-9.
8. Kotulska A, Kopec-Mędrak M, Grosicka A, Kubicka M, Kucharz EJ. Correlation between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia* 2015;53:243-6.
9. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:814-9.
10. Fernandes HP, Cesar CL, Barjas-Castro Mde L. Electrical properties of the red blood cell membrane and immunohematological investigation. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011;33:297-301.
11. Aytakin M. The current use and the evolution of erythrocyte sedimentation rate measurement. *MBSJHS* 2018;4:17-23.
12. Gram HC. Über die correction der senkungsreaktion für den einfluss des zellvolumenprocentes (haemoglobin) und über die normalen grenzen der senkungsreaktion. *Acta Med Scandinav* 1928;68:108.
13. Rourke MD, Ernstene AC. A method for correcting the erythrocyte sedimentation rate for variations in the cell volume percentage of blood. *J Clin Invest* 1930;8(4):545-59.

- 14.** Wintrobe MM, Landsberg JW. A standardized technique for the blood sedimentation test. *Am J Med Sci* 1935;189:102–15.
- 15.** Santhanam S, Mani M, Tamilselvam TN, Sankaralingam R. ESR, uric acid and its correlation with disease activity in SLE - Is it myth or reality! *Indian Journal of Rheumatology* 2015;9:112-3.
- 16.** Borawski J, Mysliwiec M. The hematocrit-corrected erythrocyte sedimentation rate can be useful in diagnosing inflammation in hemodialysis patients. *Nephron* 2001;89:381-3.
- 17.** Girish K. Practical manual of hematology. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Publishers; 2011.
- 18.** Poole JCF, Summers GAC. Correction of ESR in anaemia: experimental study based on interchange of cells and plasma between normal and anaemic subjects. *BMJ* 1952;1:353-6.
- 19.** Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis* 2015;243(1):339-43.
- 20.** Rusak A, Jablonska K, Dziegiel P. The role of YKL-40 in a cancerous process. *Postepy Hig Med Dosw* 2016;70:1286-99.
- 21.** Azramezani Kopi T, Shahrokh S, Mirzaei S, Asadzadeh Aghdaei H, Amini Kadijani A. The role of serum calprotectin as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: a review study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2019;12(3):183-9.
- 22.** Zhang Y, Xiao G. Prognostic significance of the ratio of fibrinogen and albumin in human malignancies: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:3381-93.
- 23.** Ma L, Zeng A, Chen B, Chen Y, Zhou R. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with activity: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2019;76:105949.
- 24.** Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer* 2018;9(18):3295-302.
- 25.** Gulhar R, Jialal I (Editors). *Physiology, Acute Phase Reactants*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019:1-6.

KRONİK BOYUN AĞRISI ŞİKAYETİ OLAN HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ SEVİYELERİ, AĞRI ŞİDDETİ VE SERVİKAL DİSK DEJENERASYONU İLİŞKİLİ MİDİR?

CERVICAL DISC DEGENERATION, SEVERITY OF PAIN AND VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC NECK PAIN: IS THERE ANY RELATIONSHIP?

Hilal ALTAŞ¹, Ali YILMAZ²

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Kemik metabolizması üzerinde D vitaminin etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Çalışmamızda serum vitamin D seviyeleri ile intervertebral disk dejenerasyonu, disk yüksekliği ve ağrı şiddeti arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Beyin cerrahisi polikliniğine kronik boyun ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların serum D vitamini seviyeleri, başvuru sırasındaki ağrı şiddeti (VAS) değerleri ve servikal MRG incelemeleri retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya 123 hasta dahil edildi. Vitamin D düzeylerine göre ayrılan gruplar arasında, VAS skorlarına göre anlamlı fark saptanmıştır (p=0.003). Vitamin D düzeylerine göre ayrılan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda yaş (p=0.180), cinsiyet (p=0.244/p=0.146) ve servikal C5-6 disk yüksekliği açısından (p= 0.299) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

SONUÇ: Çalışmamızda, servikal disk dejenerasyonu ve servikal lordoz kaybı olan hastalarda düşük serum vitamin D seviyeleri ile VAS arasında anlamlı fark saptanmıştır. Metabolik düzeyde D vitamini eksikliğinin, kronik boyun ağrısı ile başvuran, muayenede nörolojik bozukluğu ve disk hernisi olmayan hastalarda göz önünde bulundurulması gerektiğine inanıyoruz.

ANAHTAR KELİMELEER: D vitamini, boyun ağrısı, servikal disk yüksekliği

ABSTRACT

OBJECTIVE: Effects of vitamin D on bone metabolism has been long known. We aimed to detect the relationship between vitamin D levels and intervertebral disc degeneration, disc height and severity of pain in patients with chronic neck pain.

MATERIAL AND METHODS: The data of patients who were admitted to neurosurgery polyclinic with chronic neck pain complaints were analyzed retrospectively, whom their vitamin D levels measured, pain severity (VAS) scores were noted at the time of admission and were radiologically examined with cervical MRI.

RESULTS: Overall, 123 patients were included in the study. There was a significant relationship in terms of VAS scores between the groups divided on the basis of vitamin D levels (p=0.003). There was no statistically significant relationship in terms of age (p=0.180), gender (p=0.244/p=0.146), and cervical C5-6 disk height (p= 0.299) in the comparison performed within the groups divided on the basis of vitamin D levels.

CONCLUSIONS: In the present study, it was shown that there is a significant relationship between low vitamin D levels and VAS in patients who had cervical disk degeneration and loss of cervical lordosis. We believe that vitamin D deficiency at a metabolic level should be considered in patients who are admitted with chronic neck pain, who do not exhibit neurologic deficits in the examination, and who do not have disc hernia.

KEYWORDS: Vitamin D, neck pain, cervical disc height

Geliş Tarihi / Received: 18.10.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 11.03.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Hilal ALTAŞ
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

E-mail:hilalaltas@gmail.com

Orcid No: 0000-0001-5531-6764

INTRODUCTION

Vitamin D is a fat-soluble steroid vitamin, which is synthesized in the skin with exposure to an appropriate level of ultraviolet B (UVB) rays.

Calcitriol [1,25(OH)₂D] is the active form of vitamin D and can be formed in several tissues at a local level (1-3).

25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] is the vitamin D form that can be measured in the serum. There is no consensus yet on the optimal serum 25(OH)D levels, although many sources define values under 20 ng/ml (50nmol/l) as deficiency (4). Serum 25(OH)D level \leq 10 ng/ml is accepted as severe deficiency, 10–20 ng/ml is accepted as deficiency, 20–30 ng/ml is accepted as mild deficiency or insufficiency, \geq 30 ng/ml is accepted as sufficient, 40–50 ng/ml is accepted as ideal, and $>$ 150 ng/ml is accepted as toxic (5).

Vitamin D deficiency prevalence is reported to be 38%–93% (6). Vitamin D has anti-inflammatory effects. In vitro studies it is shown that vitamin D inhibits prostaglandin E₂ (PGE₂) synthesis (7). Observational and interventional studies claim that vitamin D plays a role in the severity of pain and the management of pain in several clinical settings. The cervical intervertebral disc diseases are the second most common among all spinal intervertebral disc diseases. Cervical disc pain can be localized pain, referred pain or radicular pain. Some studies demonstrate that vitamin D levels are effective on non-specific musculoskeletal system pain (4-6).

Although several studies investigate epidemic D hypovitaminosis, only few studies have evaluated the relationship between serum vitamin D levels and the pain related with degenerative spinal diseases.

In the present study, the relationship between serum vitamin D levels, cervical disc height and Visual Analog Scale (VAS) scores were evaluated in patients admitted with non-specific neck pain that they have cervical disc degeneration and loss of cervical lordosis in imaging.

MATERIALS AND METHODS

The patients who were admitted to the neurosurgery department of our hospital between

January and March 2018 complaining of neck pain with findings of cervical disc degeneration and loss of cervical lordosis in cervical spinal Magnetic Resonance Imaging (MRI) were enrolled the study. Their vitamin D levels at the time of admittance were reviewed, VAS scores was recorded.

Patients aged between 18–60 years with a vitamin D level $<$ 40 ng/ml were included in the study. Patients were divided into four groups (Table I): severe deficiency group (patients with vitamin D level of $<$ 10 ng/ml) (group 1), deficiency group (patients with vitamin D level of 10–20 ng/ml) (group 2), insufficiency group (patients with vitamin D level of 20–30 ng/ml) (group 3), and sufficiency group (patients with vitamin D level of 30–40 ng/ml) (group 4).

Age; gender; body mass index (BMI); complaints at the time of admittance (duration of neck pain); calcium (Ca), phosphor (P), parathyroid hormone (PTH) and thyroid stimulating hormone (TSH) levels; sedimentation and C-reactive protein (CRP) values; and complete blood counts of the patients were recorded.

MRI examinations were performed using 1.5-T scanners (Magnetom Aera, Siemens, Erlangen, Germany) and included sagittal T1, T2-weighted and axial T2-weighted images. The intervertebral disc height was measured on the sagittal T2-weighted images from the midline of C5-6 intervertebral disc level, which is the level that cervical disc hernia secondary to the degeneration is most frequently observed.

Patients who have cervical disc hernia requiring surgery were not included, they were informed and prompted for surgery.

Also patients who had infectious disease, endocrine pathology (thyroid disorders, diabetes mellitus, and hyperparathyroidism), inflammatory rheumatologic disease or myopathy, patients undergoing oncologic treatment, patients on replacement treatment due to vitamin D deficiency, patients who had undergone cervical disc surgery, smokers, patients diagnosed with osteomalacia/osteoporosis, and patients aged $<$ 18 years or $>$ 60 years were excluded from the study.

ETHICS COMMITTEE

All patients provided written informed consent, and the study protocol was approved by the hospital's Ordu University local ethics committee (number / date: 70 / 05.04.2018) in accordance with the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice Guidelines.

ISTATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 23.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Data were presented using descriptive methods. VAS scores of the study subgroups with severe deficiency, deficiency, insufficiency, and sufficiency were analyzed using t-test and ANOVA with post hoc Tukey test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Overall, 123 patients were included in the study; 71 were female (57.7%) and 52 were male (42.3%). The mean age of the patients was 35.9 years. Thirty patients (24.4%) were in the severe deficiency group (Group 1), with the mean VAS score of 5.83 ± 12.08 . Thirty-one patients (25.2%) were in the deficiency group (Group 2), with the mean VAS score of 5.12 ± 1.33 . Thirty-one patients (25.2%) were in the insufficiency group (Group 3), with the mean VAS score of 2.48 ± 1.02 . Thirty-one (25.2%) patients were in the sufficiency group (Group 4), with the mean VAS score of 1.87 ± 0.82 . In the comparison of the groups carried out according to the measurement of the C5-6 disc height and vitamin D levels, the average disc height of the first group was 4.52 ± 0.83 , the average disc height of the second group was 4.24 ± 1.03 , the average disc height of the third group was 4.10 ± 0.83 , and the average disc height of the fourth group was 4.09 ± 84 . There was a significant relationship in terms of VAS scores between the groups divided into four on the basis of vitamin D levels ($p=0.003$). There was no statistically significant relationship in terms of age, gender, and cervical C5-6 disc height in the comparison performed within the groups divided on the basis of vitamin D levels (p levels respectively; $p=0.180$; $p=0.244$ / $p=0.146$; $p=0.299$) (Table 1).

Table 1: Groups of vitamin D levels

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	P value
Sex, female (n, %)	20(66)	17 (54)	16(51)	18(58)	0.244
Age (years)	36.1±8.0	34.0±9.4	34.7±10	31.1±8.0	0.180
VAS Score	5.83±12.08	5.12±1.33	2.48±1.02	1.87±0.82	0.003
Disc height	4.52±0.83*	4.24±1.03	4.10±0.83	4.09±84*	0.299

VAS: Visual Analog Scale, *Disk height Group 1vs group 4 $p=0.05$

The mean calcium (Ca) level in the severe deficiency group (Group 1) was 7.1 ± 1.2 , in the deficiency group (Group 2) it was 8.1 ± 1.1 , in the insufficiency group (Group 3) it was 8.9 ± 1.4 , in the sufficiency group (Group 4) it was 9.1 ± 1.1 .

There was a statistical relationship in terms of Ca levels between groups ($p=0.049$). There was no statistically significant relationship between groups in terms of body mass index (BMI), duration of neck pain, Phosphor (P) levels, Parathyroid Hormone (PTH) levels, Thyroid Stimulating Hormone (TSH) levels, sedimentation levels and C-reactive protein (CRP) levels. Detailed data is given at (Table 2).

Table 2: Group of vitamin D levels and demographic characteristics of patient

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	P Value
BMI	26.6±1.23	26.3±1.18	25.9±1.06	26.1±1.24	0.265
Neck Pain Duration (Month)	8.3±1.3	6.2±1.1	7.2±1.2	7.7±1.3	0.452
Ca	7.1±1.2	8.1±1.1	8.9±1.4	9.1±1.1	0.049*
P	3.9±1.1	3.8±1.4	4.0±1.1	4.1±1.1	0.372
PTH	36±1.4	35.9±1.1	36.1±1.2	35.9±1.4	0.246
TSH	1.2±1.0	1.3±1.1	1.2±1.1	1.2±1.3	0.446
Sedim	8±1	7±1	8±1	9±1	0.596
CRP	0.73±0.01	0.75±0.07	0.69±0.03	0.72±0.01	0.489

BMI: Body mass index, P: Phosphor, PTH: Parathyroid Hormone, TSH: Thyroid Stimulating Hormone, CRP: C-reactive protein *Ca level Group 1vs group 4 $p=0.049$

DISCUSSION

Vitamin D can be taken via diet as well as simultaneously synthesized in the skin with exposure to UVB rays. The paracrine effect of vitamin D is explained by the ability to produce calcitriol, the active form of vitamin D, at a local level and the presence of vitamin D receptors in almost all tissues in the body (3).

Intervertebral disc degeneration is a natural part of aging process which can be accounted for mostly a genetic predisposition and partly by environmental factors. Environmental factors such as heavy physical activity can trigger a cascade of molecular events and can accelerate disc degeneration at a younger age. The vitamin D plays an important role in the molecular processes of musculoskeletal system. Its receptors are expressed in osteoblasts, chondrocytes, annulus fibrosus and nucleus pulposus cells of the discs (7, 8).

Also, it has been demonstrated that vitamin D is effective on the proliferation and functional regulation of these cells and their production of certain proteins and cytokines *in vitro*.

Many studies shown that patients with chronic pain complaints have low vitamin D levels (9-12). Turner et al. were examined vitamin D insufficiency prevalence and its relationship with chronic pain complaints. The rate of vitamin D deficiency was 26% in their study population.

They were stated that the rate of using opioid-type drugs was reportedly higher in the vitamin D deficiency group, as it was mentioned by other studies before (12). This situation was explained by skeletal pain developing secondary to the negative effects of vitamin D deficiency on bone mineralization (13). In addition, it has been reported that vitamin D receptors are present in muscle tissues and low vitamin D levels may also lead to proximal muscle weakness (12, 14). In a randomized-controlled study on patients with back pain by Lodh et al. (15), it is stated that vitamin D levels of the patients in the experiment group were statistically lower than that in the control group. It was reported in the study that vitamin D levels should be checked in individuals with chronic pain complaints at the early period and that treatment should be initiated if necessary.

It is believed that sufficient active vitamin D at cellular level has a protective effect on cell functions and decreases inflammation (14). As a result, it is deemed that low vitamin D levels increase pain by increasing inflammation (16, 17).

Therefore, it can be suggested that low vitamin D levels may lead to increased inflammation and chronic pain in the patients complaining neck pain, who have degeneration findings on MRI and no surgical indications for cervical disc hernia.

The annulus fibrosus is the more vascular part of intervertebral disc in which vitamin D receptors are located is directly exposed to vitamin D metabolites in cerebrospinal fluid (10, 11). Gruber et al. (18) showed that administration of 24-, 25-, or 1.25-dihydroxy vitamin D calcitriol leads dramatic downregulation of monocyte chemoattractant protein-1, interferon- γ , and interleu-

kin (IL) 8. These are proinflammatory mediators that increases chemotaxis or monocyte activity and also they have been detected at herniated disc tissue. In some musculoskeletal system studies, it has been shown that lack of vitamin D receptor stimulation give rise to proinflammatory macrophage influx to the diseased joints and also increase monocyte expression, serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-8 levels (19).

These results supported that calcitriol act as an anti-inflammatory mediator that decrease TNF production by T cells and secretion of IL-1 β and TNF by mononuclear cells (3, 20). Both of which have been widely implicated in disc disease pathogenesis. Current literature findings suggest that these exacerbated inflammatory processes plays an important role in chronic pain complaints without disc hernia and non-specific severe pain pathogenesis developing after disc surgery (21).

In the study by Geoffrey E. Stoker et al. (22) stated that, there was a significant relationship between low vitamin D levels and cervical disc hernia. In our study, severity of neck pain was evaluated using VAS score in patients who did not have disc hernia but had disc degeneration and loss of lordosis. It is shown that in our data, there was a significant relationship between vitamin D deficiency and non-specific chronic pain.

Some studies show that there is a relationship between neck pain and loss of cervical lordosis (10-12, 23). However, there are also studies showing that the changes in cervical lordosis do not have any prognostic or diagnostic value (2, 14).

Grob et al. (24) stated that performed measurements on 54 patients with neck pain using Tangent method and demonstrated that neck pain was not associated with cervical angle. On MRI studies decrease of intervertebral disc height due to dehydration is considered as an early indicator of disc degeneration. Statistically, cervical intervertebral disc degeneration and hernia mostly occurs at the level of cervical 5-6 intervertebral disc. In our study, there isn't a significant relationship between C5-6 disc height and vitamin D levels.

Cervical spinal pain may have many different etiologic reasons, as it is more mobile and prone to trauma than other parts of the spine. Because acute neck pain usually resolves without requiring any treatment, imaging is not performed. As chronic neck pain rarely improves spontaneously, imaging is required to determine the underlying pathology. Degenerative changes usually develop starting from the age of 30 (25). MRI is helpful in confirming the diagnosis for patients suspected for cervical disc hernia, radiculopathy or cervical spondylotic myelopathy during physical examination.

Cervical disc diseases range widely from diseases that can regress with simple, conservative treatment to diseases with severe conditions that require emergent surgical interventions. The correct diagnosis and treatment of these conditions require combined use of adequate knowledge of anatomy, detailed physical examination, and appropriate diagnostic methods.

In the present study, it was shown that there is a significant relationship between low vitamin D levels and pain severity (VAS) in patients who had cervical disc degeneration and loss of cervical lordosis, who were admitted with non-specific neck pain complaints and who did not require surgical treatment. We believe that the evaluation of vitamin D levels would be an appropriate clinical approach in the presence of non-specific chronic pain complaints that are not consistent with cervical MRI and neurologic examination findings. Our study has limitations. First, the number of patients is relatively low.

Second, the potential effects of increased spondylotic changes observed in later ages couldn't be evaluated because of the age range of patients being 18–60. Third, due to retrospective pattern of our study, after vitamin D replacement therapy chronic neck pain VAS scores and efficacy of vitamin D couldn't be evaluated. As a result; neck pain is a clinical condition developing because of many factors.

Detailed history and physical examination are essential in terms of diagnosis and differential diagnosis. In light of the results of our study, we suggest that vitamin D deficiency should

be considered in the differential diagnosis during the evaluation of patients with chronic non-specific neck pain. However, further prospective studies with larger, multi-centered, randomized, controlled data are needed.

REFERENCES

1. Bikle DD. Vitamin D and immune function: understanding common pathways. *Current osteoporosis reports* 2009;7(2):58-63.
2. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(2):888-94.
3. Tuffaha M, El Bcheraoui C, Daoud F, et al. Deficiencies under plenty of sun: Vitamin D status among adults in the kingdom of Saudi Arabia. *North American journal of medical sciences* 2015;7(10):467-75.
4. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, et al. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *International journal of rheumatic diseases* 2010;13(3):340-6.
5. Pfeifer M, Begerow B, Minne H. Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis International* 2002;13(3):187-94.
6. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo clinic proceedings* 2003;78(12):1463-70.
7. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1999;42(5):854-60.
8. Royce PM (Editor). *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects*. John Wiley & Sons, 2003:159-62.
9. Bunout D, Barrera G, Leiva L, et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Experimental Gerontology* 2006;41(8):746-52.
10. Singh S, Cuzick J, Mesher D, et al. Effect of baseline serum vitamin D levels on aromatase inhibitors induced musculoskeletal symptoms: results from the IBIS-II, chemoprevention study using anastrozole. *Breast cancer research and treatment* 2012;132(2):625-9.
11. Straube S, Moore AR, Derry S, et al. Vitamin D and chronic pain. *Pain* 2009;1(41):10-3.
12. Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB, et al. Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Annals of the rheumatic diseases* 1999;58(2):118-21.

- 13.** Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, et al. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Medicine* 2008;9(8):979-84.
- 14.** Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, et al. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. *Pain* 2014;155(12):2591-8.
- 15.** Lodh M, Goswami B, Mahajan RD, et al. Assessment of vitamin D status in patients of chronic low back pain of unknown etiology. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2015;30(2):174-9.
- 16.** Glover T, Goodin B, Horgas A, et al. Vitamin D, race, and experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* 2012;64(12):3926-35.
- 17.** Mauck MC, Linnstaedt SD, Bortsov A, et al. Vitamin D insufficiency increases risk of chronic pain among African Americans experiencing motor vehicle collision. *Pain* 2020;161(2):274-280.
- 18.** Gruber HE, Hoelscher G, Ingram JA, et al. 1, 25 (OH) 2-vitamin D3 inhibits proliferation and decreases production of monocyte chemoattractant protein-1, thrombopoietin, VEGF, and angiogenin by human annulus cells in vitro. *Spine* 2008;33(7):755-65.
- 19.** Werina K, Baum W, Axmann R, et al. Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;14(6):23-31.
- 20.** Stoffels K, Overbergh L, Giuliatti A, et al. Immune regulation of 25 hydroxyvitamin D3 1 α hydroxylase in human monocytes. *Journal of Bone and Mineral Research* 2006;21(1):37-47.
- 22.** Stoker GE, Buchowski JM, Bridwell KH, et al. Preoperative vitamin D status of adults undergoing surgical spinal fusion. *Global Spine journal* 2013;38(6):507-15.
- 24.** Grob D, Frauenfelder H, Mannion A. The association between cervical spine curvature and neck pain. *European Spine Journal* 2007;16(5):669-78.
- 25.** Wynne-Davies R, Walsh W, Gormley J. Achondroplasia and hypochondroplasia. Clinical variation and spinal stenosis. *The Journal of bone and joint surgery* 1981;63(4):508-15.

DUA EDEN İŞARETİ VE AVUÇ İÇİ BASKISI TESTLERİNİN ZOR ENTUBASYON TANI TESTLERİYLE İLİŞKİSİ

RELATIONSHIPS BETWEEN PALM PRINT AND PRAYER SIGN TESTS WITH DIFFICULT INTUBATION DIAGNOSIS TESTS

Ümran KARACA¹, Gürayten ÖZYURT²

¹Sağlık Bilimleri Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Genel anestezi altında endotrakeal entübasyon gerektiren hastalarda dua eden işareti (DEİ) ve avuç içi baskısı (AİB) testlerinin görülme sıklığını belirleyip, zor entübasyon tanı yöntemleri olan ağız açıklığı, baş boyun ekstansiyonu, mandibulanın malpozisyonu, tiromental mesafe, modifiye Mallampati skoru (MMS), Cormack ve Lehane skoru (CLS) ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız; elektif şartlarda, genel anestezi altında ameliyat olan ASA I-III 330 hastayı kapsadı. Anestezi polikliniğine başvuran hastaların demografik özellikleri, zor entübasyon hikayesi ve kronik hastalıkları kayıt edildi. Ayrıca baş ekstansiyon, mandibulanın malpozisyonu, ağız açıklığı ve tiromental mesafe ölçümleri; MMS, DEİ ve AİB testleri uygulandı. Hastalara en az iki yıl deneyimli anestezi doktoru tarafından entübasyon gerçekleştirildi. Kullanılan laringoskop ve bleyd türü, endotrakeal tüp, rehber tel, CLS, larinks maske, entübasyon larinks maske, fiberoptik entübasyon kullanımına, dışarıdan baskı uygulama gerekliliği, zor entübasyon varlığı ve olası komplikasyonlar belirlendi. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmamızda; zor entübasyon insidansı % 5.2 idi. DEİ pozitif ve Grade 2-3 AİB olan hastalarda zor entübasyon görülme sıklığı daha yüksekti ($p < 0.05$). Dua Eden işareti pozitif hastalarda; MMS 3-4 ve CLS III-IV sıklığı düşük bulundu ($p > 0.05$). Avuç Baskısı testinin; CLS ve MMS arasında anlamlı ilişki saptandı. (sırasıyla $p = 0.013$, $p = 0.044$). Zor entübasyon görülme duyarlılığı, her iki test de düşük bulundu (sırasıyla, %41 ve %10).

SONUÇ: Avuç İçi Baskı testi, MMS ve CLS ile gösterdiği anlamlı ilişki nedeniyle zor entübasyon tanısında yer alabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Zor entübasyon, prayer sign, palm print, diyabet, rheumatoid arthritis

ABSTRACT

OBJECTIVE: We aimed to compare the prayer sign (PS) and palm print (PP) tests for difficult intubation diagnostic tests including open mouth distance, movement of neck and mandibula, thyromental distance, modified Mallampati scores (MMS), and Cormack-Lehane scores (CLS) in patients who required endotracheal intubation for general anesthesia.

MATERIAL AND METHODS: Three hundred and thirty patients as ASA I-III status who required endotracheal intubation for general anesthesia were included in this study. Patient's demographic data and chronic diseases were recorded. Diagnostic tests including open mouth distance, movement of neck and mandibula, thyromental distance, MMS, PS and PP tests were performed to all patients and recorded. All patients were intubated by an anesthesiologist who has at least two year experience. The kind of laryngoscope and blade, CLS, the necessity of guide, laryngeal mask airway, intubation laryngeal mask airway, fiber optic intubation, and cricoid pressure, the incidence of the difficult intubation were recorded. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS: In our study; the incidence of difficult intubation was 5.2%. Difficult intubation was found higher in patients included in palm print test 2-3 and with positive PS test ($p < 0.05$). A significant relationship was determined between PP test with CLS and MMS ($p = 0.013$, $p = 0.044$, respectively). The frequency of MMS 3-4 and CLS III-IV was low in patients with positive praying sign ($p > 0.05$). Sensitivity to difficult intubation was found to be low in both tests (41% and 10%, respectively).

CONCLUSIONS: According to our results, PP test can be used as diagnosis of difficult intubation due to its significant relationship with MMS and CLS tests.

KEYWORDS: Difficult intubation, prayer sign, palm print, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis

Geliş Tarihi / Received: 26.06.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 07.11.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Ümran KARACA

Sağlık Bilimleri Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü

E-mail: umransuna@hotmail.com

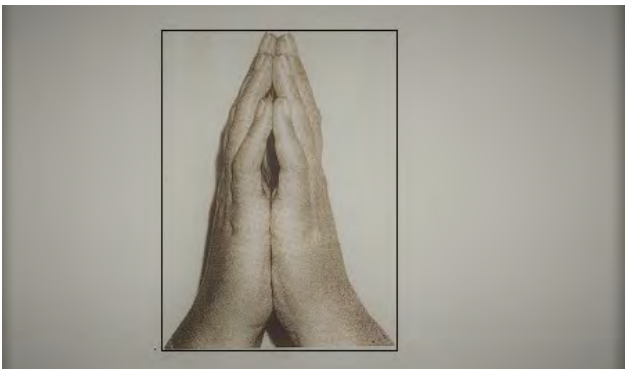
Orcid No:0000-0001-5922-2300

GİRİŞ

Endotrakeal entübasyon; solunum yolunu güvenlik altına almak veya solunumu kontrol etmek amacıyla trakea içine tüp yerleştirilmesidir (1). Amerikan Society of Anesthesiologists (ASA), 2013'de yayınladığı zor havayolu kılavuzunda zor endotrakeal entübasyonu; standart laringoskopi kullanımı ile entübasyonun 3 defa denenmesi ya da 10dk dan uzun sürede gerçekleştirilmesi durumu olarak tanımlanmıştır (2). Zor ve başarısız entübasyon insidansı %0.1 ile %13 arasında değişmektedir.

Zor hava yolunun önceden belirlenmesi ve buna bağlı olarak anesteziğin güvenli ve yeterli olarak hazırlanması için anesteziyoloji polikliniğinde çeşitli testler uygulanmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılan fakat duyarlık ve özellik açısından tartışmalı olan; ağız açıklığı, baş ekstansiyonu (BE) mandibulanın malpozisyonu, tiromental mesafe, modifiye Mallampati sınıflamasıdır (MMS). Ameliyathane içinde hasta genel anestezi altındayken entübasyonda kullanılan laringoskopinin özellikleri, yardımcı malzemeler gerekip gerekmediği, dışarıdan müdahale gerekliliği ve yalnızca laringoskopi sırasında belirlenen Cormack ve Lehane sınıflaması (CLS) zor entübasyon tanısında önemli olmaktadır (3).

Son yıllarda romatoid artrit'li (RA) ve diabetes mellitus'lu (DM) kişilerde; her iki elin avuç işlemlerinin birleştirilmesi ile oluşan Dua Eden İşareti (DEİ) ve hastanın avucunun düz bir yüzeye ne kadar temas edebildiğini belirleyen avuç içi baskısı (AiB) testlerinin zor entübasyonu belirlediği ileri sürülmüştür (**Şekil 1 ve 2**) (4, 8).



Şekil 1: Dua Eden İşareti; her iki el birleştirildiğinde interfalangeal alanlardaki açıklık pozitif olarak değerlendirilir.



Şekil 2: Avuç İçi Baskısı; dominant elin siyah mürekkebin fırça ile boyanarak beyaz bir sayfaya bastırılması ile elde edilir. Grade 0; Avuç içi ve tüm falankslar belirgin, Grade 1; 4-5 interfalangeal alanlarda ve avuç içinde görünüm kaybı, Grade 2; 2-5 interfalangeal alanlarda görünüm kaybı ve Grade 3; avuç içinde görünüm kaybı daha fazla ve sadece parmak uçları izlenir.

Diabetes mellitus hastalarında da zor laringoskopi ve entübasyon sıklığı %27-31 olarak belirtilmiştir (4,8). Bu hastalarda eklem rijiditesi ve gergin deri ile karakterize sert eklem sendromu ve boyun omurları tutulumu ile kısıtlı atlanto-oksipital eklem oluşabilir. Tüm bunlara kronik hipergliseminin neden olduğu doku proteollerinin glikozilasyonunun anormal kollajenle karşıt bağlantısının yol açtığı düşünülmektedir (9). Romatoid artrit; birden fazla sistemi tutan otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalarda el bileğinde ve parmaklarda deformiteler gözlenmektedir. Ayrıca temporo-mandibular eklem veya aritenoid eklem hareketsizliği hava yolu emniyetini sınırlamaktadır (10).

Bizim çalışmamızda; genel anestezi altında endotrakeal entübasyon uygulanan hastalarda AiB ve DEİ görülme sıklığını belirleyip, zor entübasyon tanı yöntemleri olan ağız açıklığı, BE, mandibula hareketi, MMS, tiromental uzaklık, CLS testleriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza; etik kurulu ve hasta onayı alındıktan sonra elektif şartlarda ameliyat geçiren ve genel anestezi altında entübasyon uygulanan ASA I-III, 18-80 yaşlarında, BMI<30 olan, anestezi polikliniğine başvuran hastalardan, entübasyon yapılacak 330 hasta alındı. Karpal tünel sendromu olan, yüzde, ağızda, damakta, boyunda, el parmaklarında anormal anatomik bozuklukları olan veya kaza sonucunda deforme gelişen kişiler çalışma dışı bırakıldı. Preoperatif anestezi polikliniğinde hastanın demografik özellikleri, zor intübasyon hikayesi ve kronik hastalıkları kayıt edildi.

Ayrıca zor entübasyon tanı testlerinden olan; ağız açıklığı, BE, mandibulanın malpozisyonu, tiromental mesafe, MMS, DEİ ve AİB testleri uygulandı.

Ameliyat günü indüksiyondan sonra çalışmaya katılan hastalara en az iki yıl deneyimli anestezi doktoru tarafından entübasyon gerçekleştirildi. Bu sırada kullanılan laringoskop ve bleyd türü, endotrakeal entübasyon tüpü, rehber tel, larinks maskesi, entübasyon larinks maskesi, fiberoptik entübasyon kullanma, dışarıdan bası uygulama gerekliliği, zor entübasyon varlığı, laringoskopi sırasında gözlenen CLS ve olası komplikasyonlar belirtildi.

ETİK KURUL

Çalışmamıza; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÜÜTF) Etik Kurulundan onay alınmıştır. (2004-15)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

XSPSS 21.0 programı kullanılarak yapıldı. Power analizi yapıldığında çalışma gücü %90, $\alpha=0.05$ olarak kabul edildiğinde hasta sayısı 294 olarak hesaplandı. %10 kayıp ön görüldüğünde 330 hasta çalışmaya dahil edildi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmenin doğru şekilde yapılabilmesi için MMS CLS ve AİB testi dört yerine iki gruba ayrıldı. Değerlendirmeler için Fisher exact testi ve Ki-Kare (χ^2) testleri kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 330 hastadan zor entübasyon saptanan sayı 17 idi (%5.2). Demografik özellikleri ve kronik hastalıkları tablo 1'de gösterilmiştir. Zor entübasyon olan hastaların %29.4 ünde DM, %52.9 da ise RA mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Demografik veriler [ortalama \pm standart sapma, n(%)]

	Zor entübasyon (n:17)	Kolay entübasyon (n:313)	p
Yaş (yıl)	52.4 \pm 10.7	50.7 \pm 10.1	0.460
Cinsiyet (K/E)	9/8	150/163	0.687
VKI (kg/m ²)	26.6 \pm 5.43	25.6 \pm 4.34	0.544
DM (n:26)	5 (%29.4)	21(%71.6)	0.007*
RA (n:11)	9 (%52.9)	2 (%10.4)	0.000*

VKI: Vücut Kitle İndeksi, DM: Diabetes Mellitus, RA: Romatoid Artrit. *Fisher's Exact Test

Ağız açıklığı 4cm'den küçük ve mandibula malpozisyonu olan hasta bulunmadı. Tiromental mesafesi 6,5cm'den az ve baş fleksiyonu 80-90° olan üç hasta saptandı. Bu kişilerde zor intübasyon gerçekleşmedi. Zor entübasyon görülme sıklığı DEİ pozitif olan ve AİB 2-3 olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı çıktı ($p=0.000$, $p=0.001$) (Tablo 2).

Tablo 2: Dua eden işareti (+) ve avuç içi baskısı testlerin zor entübasyonla ilişkisi

	Zor entübasyon	Kolay entübasyon	P
Dua Eden İşareti (+), n(%)	10 (58.8)	87 (27.8)	0.000*
Avuç İçi Baskısı (2-3), n(%)	7 (41.2)	30 (9.6)	0.001*

*Fisher's Exact Test.

Diabetes mellituslu hastalarının %30.8 inde, RA hastaların %81.8 de ,DEİ pozitifliği ($p=0.826$, $p=0.000$). Romatoid Artrit ile DEİ pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. Her iki kronik hastalıkla AİB grade 2-3 nin anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.191$, $p=0.355$) (Tablo 3).

Tablo 3: Dua eden işareti ve avuç içi baskısı testlerinin diabetes mellitus, romatoid artrit, modifiye mallampati ve cormack lehane skoru ile ilişkisi

	DM (n=26)	RA (n=11)	MMS 3-4 (n=22)	CLS III-IV (n=45)
DEİ (+), n (%)	8 (30.8)	9 (81.8)	14 (63.6)	27 (60)
DEİ (-)	18 (69.2)	2 (18.2)	8 (37.4)	18(40)
P	0.826	0.000*	0.458	0.093
AİB (0-1), n(%)	21 (80.8)	9 (81.8)	16 (72.7)	36 (80)
AİB(2-3)	5 (19.2)	2 (18.2)	6 (27.3)	9 (20)
p	0.191	0.355	0.013*	0.044**

DEİ: Dua Eden İşareti, AİB: Avuç İçi Baskı, DM: Diabetes Mellitus, RA: Romatoid Artrit, MMS: Modifiye Mallampati Skoru, CLS: Cormack -Lehane Skoru. *Fisher's Exact Test, **Ki-kare test

Dua Eden İşareti pozitif olan hastalarında MMS 2-3 ve CLS III-IV le anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.458$, $p=0.093$). Avuç içi baskı testine göre grade 2-3 olan hastaların MMS 3-4 ile CLS 3-4 arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.013$, $p=0.044$). Entübasyon zorluğu olan tüm olgularda rehber tel kullanımı ve dışarıdan bası uygulaması gerekti. Larinks maskesi, entübasyon larinks maskesi, fiberoptik entübasyon kullanılmadı. Avuç İçi Baskısı testinin grade nin yüksek olması ve DEİ pozitifliği ile zor entübasyon görülme arasında düşük duyarlılık saptandı (%41, %10)

TARTIŞMA

Çalışmamızda; zor entübasyon insidansı % 5.2 olarak saptandı. Avuç içi baskısı grade 2-3 olan ve DEİ pozitif olan hastalarda zor entübasyon görülme sıklığı yüksek bulundu. Fakat zor entübasyon görülme duyarlılığı, her iki test içinde

düşük bulundu (%41, %10). Avuç içi baskı testi- nin; CLS ve MMS arasında anlamlı ilişki saptandı.

Kısıtlı eklem sendromu; insüline bağlı DM hastalarının %30-40'ında bulunan bir sendromdur (11). Bu hastalıkta hızlı ilerleyen mikroanjyopati, ailesel olmayan kısa boyun, gevşek, nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar görülebilir. Sonuç olarak parmak, el, dirsek ve torakolumbal vertebra eklemleri etkilenebilir.

Hastalar ellerini, avuç içlerini birleştirmede ve parmakların geriye doğru itmekte zorluk çekerler. Değişiklikler 5. parmağın metekarpofalangial ve interfalangial eklemlerinde başlar ve hızla mediale yayılır. Bu hastalarda radyolojik olarak atlanto-oksipital eklemlerin ekstansiyona getirilememesi tespit edilmiş ve bu durumun zor intübasyondan sorumlu mekanizma olduğu öne sürülmüştür (12,13). Boyun muayenesi sırasında servikal eklem hareketleri normal olduğundan atlanto-oksipital ekstansiyon gözden kaçabilir.

İlk tutulum yerlerinden olan parmak ve eller zor entübasyon için DEİ ile bir ipucu olabilir.

Çalışmamızda; ağız açıklığında kısıtlılık, mandibulasında malpozisyon olan hatalara rastlanmadı. Tiromental mesafesi 6,5 cm'den az ve baş fleksiyonu 80-90° olan 3 hasta saptandı ama zor intübasyon gerçekleşmedi.

Erden ve ark. yaptığı bir çalışmada genel anestezi altında ameliyat geçiren 160 hastada DEİ ni; DM'lu hastaların %31.25 'inde, DM olmayanlarda ise %13.75 pozitif bulmuşlardır(5). Zor entübasyon insidansı; DM' u olan hastalarda %18.75, olmayan hastalarda ise %2.5 saptanmış. Sonuç olarak DM hastalarında zor laringoskopi ve DEİ pozitifliğinde artış gözlenmesine rağmen DEİ ve zor entübasyon arasında ilişki saptanmamış. Bizim çalışmamızda benzer şekilde zor entübasyon sıklığı DEİ pozitif olan hastalarda yüksek bulunmuş. 26 DM' lu hastadan DEİ ve zor entübasyon görülen sadece 2 hasta olmuştur.

Reissell ve ark. yaptıkları çalışmaya renal transplantasyon yada vitrektomi ameliyatı geçirecek olan 62 Tip 1 DM'lu hasta alınmış(4).

Zor entübasyon insidansı %31 olarak tespit edilmiş, zor laringoskopi'nin en fazla görüldüğü durumlarda AİB grade 2-3 olduğu gözlemlenmiştir.

Bizim çalışmamız; 330 hastayı kapsamaktadır.

Çalışmamızda zor entübasyon insidansı %5.2 olarak saptanmıştır.

İnsidansın diğer çalışmalara göre düşük çıkmasının nedeni; çalışmamızın RA ve DM' u olan veya olmayan tüm hastaları içermesinden kaynaklanabilir.

Nadal ve ark. 83 DM'lu hastada yaptığı çalışmada MMS, tiromental mesafe ve AİB zor entübasyon görülme duyarlılığını araştırmışlar ve zor entübasyon oranını %27 olarak gözlemişlerdir. Avuç Baskısı testinin %100 duyarlık, buna rağmen diğer üç testin düşük duyarlık gösterdiğini saptamışlar (7). Benzer bir çalışmada; Vani ve ark. tarafından yapılmış, DM' u olan ve genel anestezi altında ameliyat geçirecek 50 erişkin hastada MMS, tiromental mesafe, BE, CLS ve AİB testleri ile zor entübasyon görülme duyarlılığını ve özelliği araştırılmıştır(8). Çalışmada; zor laringoskopi insidansı %16 olarak saptanmış ve bu hastaların %87'sinde ikiden fazla testte anormallik gözlenmiştir. Avuç Baskısı testinin tüm testlere göre zor entübasyon görülme duyarlılığı %75, tiromental mesafenin ise 6 cm'den küçük olduğu durumlarda yüksek özellik (%95) ve düşük duyarlılık (%25) gösterdiği belirlenmiştir.

Hasim ve ark. endotrakeal entübasyon ile genel anestezi uygulanan toplam 60 diyabetik hasta, MMS, TTM, BE, AİB testi, DEİ, CLS kullanılarak solunum yolu endeksleri için ameliyat öncesi olarak değerlendirmiş(14). 60 hastanın 15'inde, karşılaşılan 13 zor laringoskopinin 10'unda AİE grade 2-3 saptanmış. Avuç içi baskı testi, zor laringoskopi tahmin etmede en duyarlı olduğunu, duyarlılık sırasıyla% 76.9, özgüllük% 89.4 belirtilmiş. Bizim çalışmamızda hastalarımızda; AİB testi grade 2-3 olan olgularda zor entübasyon görülme sıklığı yüksek bulunmasına rağmen düşük duyarlılık saptanmıştır (%41).

George ve Jacob tarafından yapılan çalışmada, DM olan hastalarla olmayanlar karşılaştırılmış(15). Avuç İçi Baskısı testi en duyarlı (% 76.7) ve (% 89.3) bulunmuş. MMS bir sonraki duyarlı (% 56), ardından DEİ (% 54.5) ve BE (% 50) saptanmış. Spesifiklik sırayla AİB (%89.3) ,MMS (% 61.9), DEİ (% 52.5) ve BE (% 48.8) bulunmuş. Mahmoodpoor ve ark. yaptığı çalışmada, 500 hastanın verileri toplanmıştır(16).

Hastaların% 8.9'unda zor entübasyon gerçekleşmiş, VKİ ile zor entübasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte, diğer demografik özellikler zor entübasyon ile anlamlı bir korelasyon göstermemiş. Avuç İçi Baskı testi en yüksek özgüllük (% 96.46), en yüksek duyarlılık ise MMS (% 98.40) olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki hastalar demografik olarak bir özellik göstermediğinden VKİ ile zor entübasyon arasında ilişkiye bakılmamıştır. Ayrıca zor entübasyonla MMS, BE ve CLS duyarlılığı ölçülmemiştir. Bu da çalışmamızın kısıtlama kriterlerini oluşturmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızda; zor entübasyon sayısı 17 (% 5.2) saptandı. Bulgularımıza göre; AİB testi, MMS ile CLS gösterdiği anlamlı ilişki nedeniyle zor entübasyon tanısında yer alabilir. Dua Eden İşareti ile ilişki görülmediğinden aynı şeyi söyleyemeyiz.

KAYNAKLAR

1. Keçik Y(Editor). Temel anestezi. In: Alkış N. Zor havayolu. 1.Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevi. 2012: 907-15.
2. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al. Practice guidelines for management of difficult airway: an updated report by the american society of anesthesiologists task force on management of the difficult airway. *Anesthesiology* 2013; 118(2): 251-70.
3. C. Frerk, V. S. Mitchell, A. F. McNarry et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth* 2015; 115(6): 827-48.
4. Reissell E, Orko R, Maunuksela EL, Lindgren L. Predictability of difficult laryngoscopy in patients with long-term diabetes mellitus. *Anaesthesia* 1990; 45(12): 1024-7.
5. Erden V, Basaranoglu G, Delatioglu H, Hamzaoglu. NS Relationship of difficult laryngoscopy to long-term non-insulin dependent diabetes and hand abnormality detected using the 'prayer sign'. *Br J Anaesth* 2003; 91(1): 159-60.
6. Rae R, Kinsella J, Daniel M, Booth M. The palm print as predict of difficult intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(8): 1053.
7. Nadal JL, Fernandez BG, Escobar IC, Black M, Rosenblatt WH. The palm print as a sensitive predictor of difficult laryngoscopy in diabetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998 ; 42(2): 199-203.
8. Vani V, Kamath SK, Naik LD. The palm print as a sensitive redictor of difficult laryngoscopy in diabetics: a comparison with other airway evaluation indices. *J Postgrad Med* 2000; 46(2):75-9.

9. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *The Korean J of Physiology & Pharmacology* 2014;18(1):1-14.

10. Megan L Krause, Eric L. Matteson. Perioperative management of the patient with rheumatoid arthritis. *World J Orthop* 2014; 5(3): 283-91.

11. Salzarulo HH, Taylor LA. Diabetic "stiff joint syndrome" a cause of difficult endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 366-368.

12. Chang K, Uitto J, Rowold EA, Grant GA, Kilo C, Williamson JR. Increased collagen cross linkages in experimental diabetes, reversal by B-amino proprionitrile and D-penicillamine. *Diabetes* 1980; 29(10): 778-81.

13. Hogan K, Rusy D, Springman SR. Difficult laryngoscopy and diabetes mellitus. *Anesth Analg* 1988; 67: 1161-5.

14. Hasim K, Thomas M. Sensitivity of palm print sign in prediction of difficult laryngoscopy in diabetes: A comparison with other airway indices. *Indian J Anaesth* 2014; 58(3): 298-302.

15. George SP, Jacob R. Predictability of airway evaluation indices in diabetic patients. *Indian J Anaesth* 2003; 47(6):476-8.

16. Mahmoodpoor A, Soleimanpour H. Sensitivity of palm print, modified Mallampati score and 3-3-2 rule in prediction of difficult intubation. *Int J Prev Med* 2013; 4(9): 1063-9.

GEBELİKLE İLİŞKİLİ OSTEOPOROZ: OLGU SUNUMU

PREGNANCY ASSOCIATED OSTEOPOROSIS: CASE REPORT

Nuran EYVAZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ÖZ

Gebelik ile ilişkili osteoporoz (GIO), nadir görülen bir premenapozal osteoporoz tipidir. Gebeliğin son üç ayında veya postpartum dönemde görülen şiddetli bel ağrısı, vertebral kırıklara ikincil boy kısalması ve kifoz semptomları ile karşımıza çıkmaktadır. Bu olgu sunumunda, gebeliğin son üç ayında başlayan ve doğumdan bir hafta sonra şiddetlenen sırt ağrısı ve çoklu vertebral kırığı olan 29 yaşındaki GIO hastası tanımlanmıştır. Son trimesterde başlayan ve doğumdan 1 hafta sonra giderek kötüleşen şiddetli bel ağrısı nedeniyle çekilen bilgisayarlı tomografide T12, L1, L2, L3 ve L5 vertebralarda kompresyon kırıkları saptandı. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde; L1-4 için total Z skoru -3.3 ve femur boynu için Z skoru -1.6 olarak bulundu. Hastanın emzirmeyi sonlandırması, D vitamini ve kalsiyum desteği alması, fizik tedavi programına devam etmesi ve kısa süreli olarak korse kullanması önerildi. Anti-rezorptif ajan (alendronat 70 mg/hf) kullanması önerilen hasta, ilerleyen dönemde gebelik beklentisi olması ve bifosfonatların uzun dönem etkilerinin net olmaması nedeniyle bu tedaviye devam etmeyi reddetti. Ağrısı giderek azalan hastanın görsel analog skala değeri 9'dan 2'ye geriledi. Gebe ve loğusa hastalardaki bel ağrısının ayırıcı tanısında GIO göz önünde bulundurulmalıdır. Tanının erken dönemde konulması, önlem almayı ve gerekli tıbbi tedaviyi başlama-yı kolaylaştırır.

ANAHTAR KELİMELER: Gebelik ile ilişkili osteoporoz, vertebral fraktür, bel ağrısı

ABSTRACT

Pregnancy associated osteoporosis (PAO) is a rare cause of premenopausal osteoporosis. This clinical entity is characterized with severe back pain and multiple vertebral compression fractures during last trimester of pregnancy or postpartum period. Compression fractures cause shortening in height and kyphosis. This case report describes a 29-year-old GIO patient with multiple vertebral fractures who had severe back pain starting during the last trimester of pregnancy and worsening one week after delivery. Radiological examination with computed tomography demonstrated multiple compression fractures in T12, L1, L2, L3 and L5 vertebrae. Bone mineral density (BMD) measurement reported total Z score for L1-4 as -3.3 and Z score for femoral neck as -1.6. It was recommended that the patient would stop breastfeeding, take vitamin D and calcium supplementation, attend the physical therapy program and use corset during a short period of time. Although anti-resorptive treatment (alendronate 70 mg / w) was recommended, the patient refused to use it because she had an expectation for future pregnancies and the long-term effects of bisphosphonates on the fetus were unclear. As the back pain of the patient improved, her visual analogue scale value decreased from 9 to 2. PAO should be considered in the differential diagnosis of pregnant and postpartum patients with back pain. Early diagnosis is important for taking necessary precautions and administering medical treatment.

KEYWORDS: Pregnancy associated osteoporosis, vertebral fracture, back pain

Geliş Tarihi / Received: 13.02.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 08.04.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

E-mail: n_eyvaz@hotmail.com

Orcid No: 0000-0001-7810-9004

GİRİŞ

Osteoporoz, postmenopozal dönemde sık görülen bir metabolik kemik hastalığıdır. Postmenopozal döneme kıyasla premenapozal dönemde daha az sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Premenapozal dönemde görülen idiopatik osteoporoz nedenlerinden birisi ise gebelikle ilişkili osteoporozdur (1). Gebelikle ilişkili osteoporoz (GİO), ilk kez 1948 yılında Albright ve Reifenstein tarafından, geç gebelik ve laktasyon döneminde spontan kırığın olduğu bir olgu ile tanımlanmıştır. Daha sonra, Nordin ve Roper, 1955 yılında, 4 olguluk bir seri yayımlamış; gebeliğin son üç ayında veya erken postpartum dönemde akut gelişen osteoporozun idiopatik bir formu olarak bu durumu tıbbi literatüre kazandırmıştır (2). Bugüne kadar çoğu vaka serisi olmak üzere tüm dünyada yaklaşık 100 hasta bildirilmiştir(3). Gebelik, kemik dönüşümünü ve kitlesini önemli oranda etkiler; ancak kemik kütlelerinde ortaya çıkan azalmaya ikincil fraktürler nadir görülen bir durumdur. Sık rastlanılan bir klinik durum olmamasına rağmen GİO, klinik açıdan şiddetli ve uzun süren bel ağrısı, boya kısıalma ve kifoz gibi ciddi tablolara neden olabilir. Gebelik sonrası dönemde dirençli bel ağrısı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında bu nadir durum da akılda bulundurulmalıdır. GİO tanısının konulması; gereken önlemleri almak, uygun tedaviyi başlamak ve böylece morbiditeyi engellemek açısından önemlidir. Bu olgu sunumunda, ilk gebeliğinin son üç ayında ortaya çıkan ve doğumdan sonra ilk hafta boyunca devam eden dirençli bel ağrısı nedeniyle başvuran ve GİO nedenli vertebral kompresyon kırıkları olan 29 yaşındaki bir hasta tanımlanmıştır.

OLGU SUNUMU

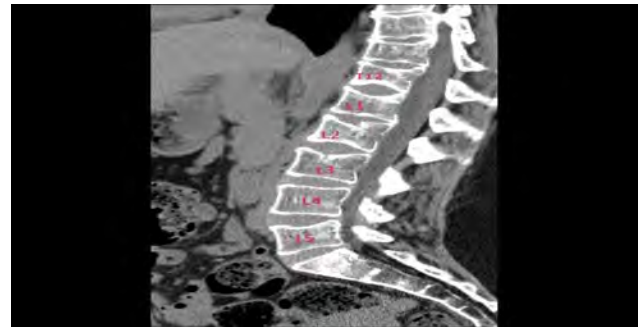
Yirmi dokuz yaşında primipar kadın hasta, polikliniğimize, gebeliğin son üç ayında başlayan ve doğumdan 1 hafta sonra şiddetlenen bel ağrısı yakınmasıyla başvurdu. Hastanın, bir ay önce vajinal yolla miadında doğum yaptığı, ağrıları nedeniyle zorlansa da bebeğini emzirdiği, bel ağrısı nedeniyle daha önce başvurduğu dış merkezde, emzirdiği için yalnızca parasetamol reçete edildiği ancak bu tedaviden fayda görmediği öğrenildi. Özgeçmişinde bilinen bir hastalık, travma, sigara ve alkol kullanım öyküsü mevcut değildi. Bundan başka, gebeliği

döneminde diyetle kalsiyum alımının yeterli olmadığı ve demir preparatları dışında ilaç kullanmadığı öğrenildi. Soygeçmişinde, annesinde postmenapozal osteoporozla bağlı kırık öyküsü belirlendi.

Hastanın vücut kitle indeksi (VKİ) 23.4 kg/m² olarak hesaplandı. Görsel analog skalasına (GAS) göre hastanın hissettiği ağrı şiddeti 9 idi.

Fizik muayenede; lomber vertebraların prosesus spinosuslarında hassasiyet, paravertebral kas spazmı, bel hareketlerinde özellikle ekstansiyon yönünde olmak üzere her yöne kısıtlılık ve ağrı vardı. İncelemeyle minimal torakal kifozu olduğu belirlendi. Sakroiliak eklem muayenesi ve nörolojik muayene normaldi. Laboratuvar çalışmalarına göre serum kalsiyum düzeyi 9.4 mg/dl, fosfor düzeyi 4.1mg/dl, parathormon düzeyi 52 pg/ml (normal aralık: 12-69), 25-OH vitamin D düzeyi 12.6 ng/mL (normal aralık: 10-40) olarak ölçüldü. Hastanın diğer biyokimyasal parametreleri ve tiroid fonksiyon testleri normaldi.

Bilgisayarlı tomografi ile yapılan torakolomber bölge incelemesinde, T12 ve L1 vertebralarda kamalaşmayla birlikte L2, L3 ve L5 vertebralarda kompresyon kırıkları saptandı (**Resim 1**).



Resim 1: Hastanın torakolomber bölge bilgisayarlı tomografisinde gözlenen T12 ve L1 vertebrada kamalaşma, L2, L3 ve L5 vertebrada kompresyon fraktürleri

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde, L1-4 için total Z skoru -3.3 ve femur boynu için Z skoru -1.6 olarak bulundu. Olgu GİO olarak değerlendirildi.

Hastanın bilgilendirilmiş onamı alındıktan sonra emzirmeyi sonlandırması önerildi ve en az üç ay devam ettirilmesi planlanan D vitamini (300.000 IU/ay) ve kalsiyum (1200mg/gün) desteği başlandı. Bel ağrısı için tramadol (50 mg/gün) başlandı ve lumbosakral çelik balenli korse ile hastanın kısa süreli immobilizasyonu sağlandı. Fizik tedavi programı olarak 15 seans

süre ile bel bölgesine sıcak paket (20 dakika) ve transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (20 dakika) uygulandı. Kalçayı germe ve güçlendirme egzersizleri, abdominal kasları güçlendirme için izometrik egzersizler, bel ekstansörlerini germe ve kuvvetlendirme egzersizleri ve postür egzersizleri uygulandı. Haftada 3 gün 30 dakika süre ile yürüyüş ve kalsiyumdan zengin beslenme önerilerinde bulunuldu. Anti-rezorptif ajan (alendronat sodyum, 70 mg/hf) kullanımı önerilen hasta ilerleyen dönemde gebelik beklentisi olduğu ve bifosfonatların fetus üzerindeki uzun dönem etkilerinin net olmaması nedeniyle bu tedaviyi almayı reddetti. Ağrısı giderek azalan ve Görsel Analog Skala (GAS) değerini 2 olarak ifade eden hasta, bir ay sonra kontrole çağrılarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

GİO; genellikle ilk gebelikte ortaya çıkan, sıklıkla gebeliğin son üç ayında (%41) veya gebelik sonrası ilk 3 ayda (%56) görülen nadir bir idiopatik osteoporoz tipidir (4). Sağlıklı gebeliklerin %47-60 kadarında, uterusun büyüyen boyutlarına bağlı olarak lomber lordoz şiddetlenir; postural değişikliklere ve relaksin hormonundaki yükselişe ikincil olarak pelvik ligamentlerin laksitesisi artar. Dolayısıyla, gebeliğin son üç ayında başlayan ve postpartum dönemde 6 ayda sonlanan bel ve sırt ağrısı gözlenebilir(5). Gebeliğin son üç ayında bel ağrısının daha sık gözlemlenebiliyor olması, GİO tanısının atlanmasına veya geçikmesine sebep olmaktadır.

Patofizyolojisi, etyolojisi, prevalansı ve tanıdan sonra izlenmesi gereken tedavi şeması gibi birçok konu net değildir. GİO patofizyolojisinde aydınlatılması gereken en önemli nokta; önceden mevcut olan risk etkenlerine bağlı kırılmalı bir iskeletin gebelik sonrası çöküşü mü yoksa gebelik ve emzirme sürecinin kendisinin büyük oranda kemik kaybına katkıda bulunması sonucu mu oluştuğudur. Etiyolojiye dair tanımlanan risk etkenleri; fiziksel hareketsizlik, düşük vücut kitle indeksi, kötü beslenme, sigara alışkanlığı, yetersiz kalsiyum alımı ve genetik faktörler olarak sıralanabilir.

Aile öykülerine bakıldığında, gebeliğe bağlı osteoporozu olan hastaların annelerinde kırık prevalansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (6).

Yapılan bir diğer çalışmada ise GİO gözlenen hastaların bazılarında önceden var olan düşük doruk kemik kütlesi değerleri ve genetik zemin dikkate alınmıştır (7).

Diğer yandan, gebeliğin osteoporozun gelişiminden sorumlu olup olmadığı belirleyebilmek adına gebelik boyunca kalkaneus ultrasonografisi ile değerlendirilen 200 kadında, kemik kütlelerinin tedricen azaldığı gösterilmiştir (8).

Gebeliğin son 3 ayında ve laktasyon dönemlerinde fetal iskeletin gelişimi için gerekli olan kalsiyum miktarı artmakta ve bu yüzden maternal kandan fetüse kalsiyum geçişi kolaylaşmaktadır. Fetusun kalsiyum gereksinimini karşılayabilmek için gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi artarken böbreklerden kalsiyum atılımı azalır. En yüksek maternal-fetal kalsiyum transferi üçüncü trimesterde gerçekleşir.

Gebeliğin 20. Haftasında fetal kalsiyum birikim hızı 50 mg / gün iken gebeliğin 35. haftasında bu değer 330 mg / güne çıkar (9). Aynı zamanda artan parathormon etkisiyle maternal kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu artar. Emzirme döneminde anne sütü ile günde 300-400 mg kalsiyum kaybedilir. Bu kayıp, 6 aylık laktasyon süresince maternal iskeletten % 5-10 oranında mineral içeriği kaybı anlamına gelmektedir (10).

Laktasyon sırasında meme bezlerinden salınan ve anti-östrojenik etki gösteren prolaktin hormonu düzeyi artar. Gebeliğin son üç ayında, prolaktin ile tetiklenen parathormon ilişkili peptit (PTHrP) düzeyinin artması sonucunda kemik rezorpsiyonu hızlanır. Artan PTHrP, 1- α -hidroksilazı parathormon kadar güçlü uyaramaz ve 1.25 OH vitamin D düzeyi düşer (11). Diğer yandan gebelikte ve emzirme döneminde günlük alınması gereken kalsiyum (1000-1300mg) ve D vitamini (600-800 IU) diyetle karşılanamamaktadır. Bu yüzden, emzirme süreci, genellikle GİO tanısının konulduğu dönemdir. Sunulan olguda da, klinik belirtiler, postpartum ilk haftada emzirme devam ederken şiddetlenmiştir. Gebeliği ve emzirme dönemi boyunca D vitamini ve kalsiyum desteği almayan olgunun serum D vitamini düzeyi düşüktü ancak serum kalsiyum, fosfor ve parathormon seviyeleri normaldi. Gebelik ve laktasyon süresince artan kemik rezorpsiyonu, vertebral kemiklerde daha belirgindir(12).

GİO olgularının KMY ölçümlerinde; lomber vertebralardaki kemik yoğunluğu kaybı, femur boynundaki kemik yoğunluğu kaybından daha fazladır (3). Tanımlanan olgunun KMY ölçümünde, L1-4 için total Z skoru -3.3 olarak bulunurken femur boynu için Z skoru -1.6 idi.

Vaka serileri düzeyinde bildirilen GİO olgularının azlığı nedeniyle tanı konulan hastalarda izlenmesi gereken tedavi şeması için standart bir protokol oluşturulamamıştır. Farmakolojik tedavi öncesi yapılması gereken ilk adım, emzirmenin bırakılmasıdır. Daha sonra, birincil koruma amacı ile gerekli kalsiyum ve vitamin D replasmanı yapılmalıdır. Sadece emzirme kesilerek yeterli kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapılan olguların lomber KMY değerlerinde, 8-18 ayda %6 ve 2-4 yılda %9.5 oranında artış gösterilmiştir (13).

Anti-rezorptif tedavi olarak bifosfonatların kullanımını önerilse de premenopozal kadınlardaki etkinliği ve kemiklerde birikmesi nedeniyle tekrar gebelik istemi olan kadınlardaki prenatal etkileri tam olarak bilinmemektedir.

O'Sullivan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; erken dönemde emzirmeyi kesen ve D vitamini - kalsiyum desteği alanlara göre iki yıllık bifosfonat tedavisi alan olgularda lomber KMY ölçümünün %23 oranında arttığı saptanmıştır. Bifosfonat tedavisine erken başlanılmasının özellikle lomber KMY değerindeki iyileşmeyi hızlandırdığı düşünülmektedir (14). Anabolik tedavi olarak uygulanan teriparatid, KMY değerlerinde artışın yanı sıra yeni kırık oluşumundan koruyucu özelliği ile ön plana çıkmaktadır. Özellikle gebelik planlayan hastalarda, zaman içinde kemik matrisinde birikim yapmaması nedeniyle tercih edilebilir (15).

Literatürde GİO olguları için standart bir tedavi protokolü olmadığından her hasta kendi başına değerlendirilmelidir ve hastaya özgü tedavi planlanmalıdır. Emzirmeyi bırakan ve D vitamini -kalsiyum desteği başlanan hastaya eş zamanlı olarak bifosfonat tedavisi alması önerildi. Ancak, uzun dönem etkinliğinin ve fetus üzerindeki olası olumsuz etkilerinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle bifosfonat kullanmayı reddeden hasta, kısa süreli olarak korse kullandı ve fizik tedavi programına devam etti.

Sonuç olarak, gebeliğin son üç ayında veya postpartum dönemde dirençli bel-sırt ağrısıyla başvuran hastaların ayırıcı tanısında, nadir görülen GİO mutlaka akılda tutulmalıdır.

GİO, ciddi kırıklara yol açabildiği, günlük yaşamı ve emzirmeyi olumsuz yönde etkileyebildiği için tanı konulur konulmaz her hastaya yönelik uygun tedavi şeması oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cohen A, Shane E. Treatment of Premenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *Curr Osteoporos Rep.* 2008 Mar;6(1):39-46.
2. Cengiz D, Gürçay E, Ecerkale Ö, Çevikol A, Hastürk A.B, Çakıcı A. Postpartum Spinal Osteoporosis: An Uncommon Cause for Low Back Pain. *Türk Osteoporoz Dergisi.* 2014; 20(1):26-8.
3. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17(7): 1008-12.
4. Scozzari F, Aronica GL, Seidita A, Taormina G, Di Stefano L, D'alcamo A, et al. Osteoporosis in pregnancy: A case report and review of the literature. *Acta Medica Mediterr* 2014; 30(1): 115-20.
5. Richens Y, Smith K, Leddington wright S. Lower back pain during pregnancy: Advice and exercises for women. *British Journal of Midwifery* 2010; 18: 562-6.
6. Akpınar P, Aktaş İ, Ünlü Özkan F, Soylu Boy FN, Geler Külcü D, Atıcı A. Heparin Kullanımına Bağlı Gelişen Gebelik Sonrası Osteoporozu. *Turk J Osteoporos* 2016; 22:54-7.
7. Peris P, Guañabens N, Monegal A, et al. Pregnancy associated osteoporosis: The familial effect. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(5): 697-700.
8. Kraemer B, Schneider S, Rothmund R, Fehm T, Wallwienner D, Solomayer EF. Influence of pregnancy on bone density: A risk factor for osteoporosis? Measurements of the calcaneus by ultrasonometry. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(4): 907-12.
9. Thomas M, Weisman SM. Calcium supplementation during pregnancy and lactation: Effects on the mother and the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4): 937-45.
10. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10(2): 105-18.
11. Pola E, Colangelo D, Nastol.L.A, et al. Pregnancy-associated osteoporosis (pao) with multiple vertebral fragility fractures: Diagnosis and treatment in a young primigravid woman. *J Biol Regul Homeost Agent* 2016; 30(3): 151-6.

- 12.** Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int* 2015; 26(9): 2223–41.
- 13.** Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: Does the skeleton recover? *Osteoporos Int* 2000; 11(5): 449–54.
- 14.** Akyüz G., Bayındır Ö. Gebelik İle İlişkili Osteoporoz. *Turk J Phys Med Rehab* 2013; (59): 145–50.
- 15.** Hellmeyer L, Boekhoff J, Hadji P. Treatment with teriparatide in a patient with pregnancy-associated osteoporosis. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26(10): 725–8.

DERLEME/ REVIEW

**ACINETOBACTER CALCOACETICUS- ACINETOBACTER BAUMANNII COMPLEX
(ABC) VE YENİ TÜRLERİ**

**ACINETOBACTER CALCOACETICUS- ACINETOBACTER BAUMANNII
(ABC) AND NEW SPECIES**

Berrin ESEN¹, Ayşegül GÖZALAN²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye SUAM Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

ÖZ

Acinetobacter cinsi'nin sınıflandırılmasında 12 farklı genomik tür bulunduğu gösterilmiş, taksonomisinde son 30 yılda DNA-temelli metotların yaygın kullanımı sayesinde değişiklikler kaydedilmiştir. Bugün için *Acinetobacter* cinsi içerisinde 49 tür bulunmaktadır. *A. calcoaceticus- A. baumannii* complex içinde (ABC) klinik olarak önemli türler olan *A. baumannii* (genomik tür 2), *Acinetobacter nosocomialis* (genomik tür 13TU), *Acinetobacter pittii* (genomik tür 3) ve *Acinetobacter calcoaceticus* (genomik tür 1) türleri biyokimyasal olarak ayırd edilemezler. DNA-DNA hibridizasyon, rpoB gen sekans analizi ve multilocus sequence typing (MLST) ile *A. calcoaceticus- A. baumannii* complex'e son yıllarda iki yeni patojenik tür olan *Acinetobacter seifertii* ve *Acinetobacter djikshoorniae* eklenmiştir. Ayrıca non-*A. baumannii* türleri arasında plazmide lokalize blaNDM-1 geni taşıyan ve *A. djikshoorniae*'nin model suşu olan JVAP01T suşunun taslak genom dizilimi de yayınlanmıştır. Bugün için; *Acinetobacter* cinsinin tür düzeyinde ayrımı için; RNA polimeraz β-subunit (rpoB) geni, DNA giraz B (gyrB) geni sekans analizi ve/veya multilocus sequence analysis (MLSA) altın standard moleküler metotlar olarak kabul edilmektedir. Diğer yöntemler; amplified ribosomal DNA restriction analysis (ARDRA), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), ve Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)'dur. *Acinetobacter* türlerine karşı antimikrobiyal direnç gelişimini önlemek için izolatların tür düzeyinde güvenilir yöntemler kullanılarak tanımlanmaları, uygun antibiyotiklerin kullanılması ve kesintisiz enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: *A. calcoaceticus- A. baumannii* complex, *Acinetobacter seifertii*, *Acinetobacter djikshoorniae*

ABSTRACT

The *Acinetobacter* genus had 12 genomic species. In the last 30 years based on DNA-DNA hybridization the taxonomic differences has been reported. Currently 49 species are recognized. The biochemically indistinguishable strains, *A. baumannii* (genomik species 2), *Acinetobacter nosocomialis* (genomik species 13TU), *Acinetobacter pittii* (genomik species 3) and *Acinetobacter calcoaceticus* (genomik species 1) are the clinical important species in the *A. calcoaceticus- A. baumannii* complex (ABC). Two novel pathogenic species, *Acinetobacter seifertii* and *Acinetobacter djikshoorniae* has been included to *A. calcoaceticus- A. baumannii* complex by DNA-DNA hybridization method, rpoB gene sequence analysis and multilocus sequence typing (MLST) methods. Draft genome sequence of a pathogenic strain JVAP01T, model strain of *A. djikshoorniae*, which a conjugative plasmid with blaNDM-1 gene has been reported. RNA polymerase β-subunit (rpoB) gene, DNA gyrase B (gyrB) gene sequence analysis and /or multilocus sequence analysis (MLSA) are known as gold standard molecular methods for the identification at species level. Others are amplified ribosomal DNA restriction analysis (ARDRA), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and Matriks assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). There is critical importance in keeping the development of antimicrobial resistance of *Acinetobacter* species at lowest levels such as using reliable laboratory methods, continuous infection control measures and rationale antibiotic strategies.

KEYWORDS: *A. calcoaceticus- A. baumannii* complex, *Acinetobacter seifertii*, *Acinetobacter djikshoorniae*

Geliş Tarihi / Received: 27.03.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 08.04.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof.Dr.Berrin ESEN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

E-mail: berrinesen@yahoo.com

Orcid No: 0000-0003-1590-7150

GİRİŞ

Acinetobacter cinsi bakteriler, özellikle altta yatan hastalığı veya cilt/yumuşak doku hasarı olan kişilerde, hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olan gram negatif kokobasillerdir. *Acinetobacter* türleri, yoğun bakım ünitelerinde ventilatör ilişkili pnömoni, kan dolaşımı, idrar yolları ve intraabdominal enfeksiyonların en sık nedenlerindedir (1,2). İnvaziv girişimler, yoğun bakımda kalma süresi, mekanik ventilasyon, enteral beslenme, yanık ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (özellikle sefalosporinler ve florokinolonlar) bu bakteri türleri ile kolonizasyon ve enfeksiyon gelişimini artıran başlıca faktörler olarak sayılabilir (3,4,5).

Acinetobacter baumannii'nin hastane kaynaklı gram negatif bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları içerisinde %58'lik bir oran ile en yüksek mortalite hızına sahip olduğu bildirilmektedir (6).

Acinetobacter türlerinin 1970'li yıllarda ampisilin ve sefalosporinler dahil birçok antibiyotiğe duyarlı olduğu rapor edilmektedir (7,8). Buna karşın özellikle ciddi *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde geniş spektrumlu beta laktam grubu antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu, 1991 yılından bu yana giderek artan oranlarda karbapenem direnci rapor edilmektedir (9). Karbapeneme dirençli izolatlar, minosiklin/tigesiklin ve polimiksinler dışında genellikle diğer tüm antibiyotiklere karşı dirençlidir (10). Bununla birlikte son yıllarda tigesiklin ve kolistin dirençli suşların sayısında da artış kaydedilmektedir (11). Bugün, dünyanın bazı bölgelerinde yoğun bakım ünitelerinin yanı sıra diğer tüm kliniklerde tedavi edilen hastalarda bile %90'ın üzerinde çoklu ilaca dirençli izolatlar saptanmaktadır (12).

Gammaproteobacteria alt sınıfı, Moraxellaceae ailesi içerisinde yer alan *Acinetobacter* cinsi bakteriler; oksidaz negatif, non-hemolitik ve non-fermentatif özellikte olup, kültür ortamında üremek için aerobik koşulları tercih ederler. Optimum üreme dereceleri birçok tür için 20-35°C, klinik olarak önemli türler için ise 37°C ve üzeridir (13). *Acinetobacter* cinsi'nin sınıflandırılmasında ilk olarak 1986 yılında moleküler yöntemler (DNA-DNA hibridizasyon) kullanılmış ve

bu cins içerisinde 12 farklı genomik tür bulunduğu gösterilmiştir (14). Daha sonraki yıllarda; ilk izolatlardan fenotipik olarak farklı ve proteolitik özellikteki *Acinetobacter* türleri olan genomik tür 13, 14, 15 ve 17 (15) ile *Acinetobacter* genomik tür 13TU, 14TU ve 15TU tanımlanmıştır (16).

Acinetobacter cinsi bakterilerin taksonomisinde son 30 yıldan bu yana DNA-temelli metodların yaygın kullanımı sayesinde önemli değişiklikler kaydedilmiştir. Tanımlanan tür sayısı her geçen gün artmakta olup sadece 2014 yılından bu yana 18 yeni *Acinetobacter* türü bu cinsin içerisine dahil edilmiştir. Bugün için *Acinetobacter* cinsi içerisinde 49 tür bulunmaktadır (17, 18).

Acinetobacter izolatlarının cins düzeyinde tanımlanma için fenotipik özellikleri yeterlidir. Bununla birlikte mevcut konvansiyonel veya ticari biyokimyasal yöntemler ile tür düzeyinde tanımlanamazlar (1, 14). Özellikle klinik olarak önemli türler olan *A. baumannii* (genomik tür 2), *Acinetobacter nosocomialis* (genomik tür 13TU), *Acinetobacter pittii* (genomik tür 3) ve *Acinetobacter calcoaceticus* (genomik tür 1) biyokimyasal testler ile ayrılanamazlar. Bu nedenle Gerner-Smidt ve arkadaşları genotipik olarak farklı fakat fenotipik olarak hemen hemen ayırt edilemez düzeyde benzer oldukları için bu dört bakteri türünü *A. calcoaceticus*- *A. baumannii* complex (ABC) başlığı altında toplamıştır (19).

Acinetobacter baumannii dünyanın tüm bölgelerinde, *A. pittii* ve *A. nosocomialis* Güney-Doğu Asya ve *A. pittii* ise İskandinav ülkelerinde izole edilen en yaygın türlerdir (20, 21, 22).

A. calcoaceticus- *A. baumannii* complex'e son yıllarda iki yeni patojenik tür olan *Acinetobacter seifertii* (23) ve *Acinetobacter djikshoorniae* (17) eklenmiştir. İlk olarak 1993 yılında Gerner-Smidt ve Tjernberg, klinik örneklerden DNA-DNA hibridizasyon yöntemini kullanarak ABC içerisinde yer alan iki yeni genomik tür tanımlamışlardır. Araştırmacılar, bu türlerden ilkinin *A. nosocomialis* ikincisinin ise *A. calcoaceticus* ve *A. pittii* ile yakın ilişkili olduğunu göstermişlerdir (24).

Nemec ve arkadaşları, 2011 yılında, bu türleri 'genomik tür 13TU ile yakın ilişkili' ve 'genomik tür 1-3' grupları olarak adlandırmışlardır (25).

Aynı araştırmacılar 'genomik tür 13TU ile yakın ilişkili türün klinik olarak uyumlu ve patojenik özellikte olduğunu rapor etmiş ve *Acinetobacter seifertii* olarak adlandırmışlardır (23).

Acinetobacter djikshoorniae ise *A. pittii* ile yakın ilişkili diğer bir patojen tür olarak Cosgaya ve arkadaşları tarafından *rpoB* gen sekans analizi ve multilocus sequence typing (MLST) metodları kullanılarak tanımlanmıştır (17). *A. djikshoorniae*'nin model suşu (JVAP01^T) 2009 yılında Türkiye'de bir üriner sistem örneğinden izole edilmiştir. JVAP01^T izolatının non-*A. baumannii* türleri arasında yaygın olan konjugatif bir plazmide lokalize *bla_{NDM-1}* geni taşıdığı ve bu nedenle *Acinetobacter* türleri arasında yayılımında önemli bir rol oynayabileceği rapor edilmiştir.

JVAP01^T izolatı β-laktam antibiyotiklere ve kanamisine dirençlidir (26). Son olarak, Fernández-Orth ve arkadaşları tarafından JVAP01^T izolatının taslak genom dizilimi yayınlanmıştır (27).

A. calcoaceticus-A. baumannii complex içerisindeki en önemli klinik tür olan *A. baumannii*; antibiyotik direnci, yayılma potansiyeli ve mortalite hızı ile dikkat çeken, özellikle yoğun bakım ünitelerinde sorun kaynağı olan bir mikroorganizmadır. *A. baumannii*'nin klinik önemi, özellikle son 20 yıl içerisinde, birden fazla direnç genini yapısında bulundurma veya kazanma konusundaki kayda değer yeteneğine atfedilmektedir.

Bu nedenle; Dünya Sağlık Örgütü *A. baumannii*'yi 'yeni antimikrobiyallere ihtiyaç' listesinde en üst sıraya almıştır (28). Bununla birlikte son yıllarda *A. nosocomialis* ve *A. pittii* türlerinin de gittikçe artan oranlarda hastane kaynaklı salgınlara neden olduğu rapor edilmektedir (29, 30, 31,32).

Acinetobacter cinsi içerisindeki türlerin antibiyotik duyarlılık profilleri ve klinik önemleri büyük farklılıklar göstermektedir. *Acinetobacter* türlerine karşı antimikrobiyal direnç gelişiminin en az seviyede tutulabilmesi ve gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanabilmesi için *Acinetobacter* tür düzeyinde tanımlanmaları kritik öneme sahiptir. Bugün için; *Acinetobacter* cinsinin tür düzeyinde ayrımı için; RNA polimeraz β-subunit (*rpoB*) geni, DNA giraz B (*gyrB*) geni sekans analizi ve/veya multilocus sequence analysis (MLSA) altın standard moleküler metodlar olarak kabul edilmektedir (33, 34,17).

Acinetobacter baumannii'ye spesifik intrinsik *bla_{OXA-51-like}* genlerinin PCR yöntemi ile gösterilmesi yalnızca bu türün identifikasyonu için kullanılacak basit ve güvenilir bir yöntemdir.

Ancak *A.baumannii*'nin tüm izolatları için *bla_{OXA-51-like}* genlerinin varlığı tartışmalı bir konudur ve bazı varyant izolatlar saptanamayabilmektedir (35). Ayrıca *A.nosocomialis* ve 'genomik tür 13TU ile yakın ilişkili' izolatlarda plazmide lokalize *bla_{OXA-51-like}* gen varlığı gösterilmiştir ve horizontal gen transferi ile *A.baumannii* dışındaki türlerin de bu geni kazanabileceği rapor edilmiştir (36). Bununla birlikte; Wang ve arkadaşları, *bla_{OXA-51-like}* gen pozitif 2197 *A. baumannii* suşunun yalnızca birinde ISAb19 göstermiş, buna karşın 385 non-*A.baumannii* suşunun hiç birinde *bla_{OXA-51-like}* bulamamışlardır (37).

Acinetobacter baumannii'nin tür ayırımında kullanılan diğer yöntemler; amplified ribosomal DNA restriction analysis (ARDRA) (38,39), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) (40), ve Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)'dur (41,42,43). MALDI-TOF/MS ile yapılan bakteri tanımlamasının, cihazın veritabanı ile doğrudan ilişkili ve bu veritabanı ile sınırlı olduğu, hızla değişen taksonomi ve eklenen yeni türlerin veritabanlarında güncellenmiş olup olmasının yöntemin duyarlılığını etkileyeceği akılda tutulmalıdır.

SONUÇ

Acinetobacter türlerinin yeni direnç genleri genleri kazanabilme yetenekleri ve tüm dünyada özellikle bazı seçilmiş klonların yayılması sonucu bu bakterilerin antibiyotiklere karşı dirençlerinde dramatik bir artış göze çarpmaktadır.

Örneğin, dünyanın farklı bölgelerindeki hastane salgınlardan izole edilen *A.baumannii* suşlarının Avrupa klonu (international clon) I-III ile birkaç farklı klonal soydan geldiği ve bunların yüksek antibiyotik direnci yönünden seçilmiş klonlar olduğu rapor edilmektedir (44, 45, 46, 47, 48,49). Son yıllarda *A.calcoaceticus-A. baumannii complex* içerisindeki bulunan dört türe iki yeni tür daha eklenmiştir. Dahası, *A. baumannii* dışındaki diğer türlerin de hastane ortamlarında yaygın olarak saptanmasının yanı sıra bu türlerin son seçenek antimikrobiyallere karşı dirençli olmaları endişe vericidir (50,51).

Acinetobacter türlerine karşı antimikrobiyal direnç gelişimini en az seviyede tutabilmek için izolatların tür düzeyinde güvenilir yöntemler kullanılarak tanımlanmaları, uygun antibiyotiklerin kullanılması ve kesintisiz enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- Lynch JP 3rd, Zhanell GG, Clark NM. Infections Due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: Treatment Options. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; Jun;38(3):311-325. doi: 10.1055/s-0037-1599225.
- Nowak, P., Paluchowska P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance - role of carbapenemases. *Folia Histochem Cytobiol.* 2016;54(2), 61-74.
- Cisneros, J.M., Rodríguez-Baño J., Fernández-Cuenca F. Et al. Spanish Group for Nosocomial Infection (GEIH) for the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology(SEIMC). Risk factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11(11), 874-9.
- Sheng, W.H., Liao C.H., Lauderdale T.L., Ko W.C., et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. 2010; *Int J Infect Dis*, 14(9), e764-9.
- Ng, T.M., Teng C.B., Lye D.C., et al. A multicenter case-control study for risk factors and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect. Control Hosp.* 2014; *Epidemiol*, 35(1), 49-55.
- Aydın, M., Ergönül Ö., Azap A. Et al. Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Healthcare-related Infections Study Group, Turkey. Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections. 2018 ; *J Hosp Infect*, 98(3), 260-263.
- Cai, Y., Chai D., Wang R., Liang B., Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother*, 2012; 67(7), 1607-15.
- Doi, Y., Murray G.L., Peleg A.Y. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015; 36, 85-98.
- Go, E.S., Urban C., Burns J. Et al. Clinical and molecular epidemiology of *acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet*, 1994;12, 344(8933):1329-32.
- Lin, M.F., Lan C.Y. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin Cases*, 2014; 16;2(12), 787-814.
- Lee, C.R., Lee J.H., Park M. Et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 13, 7:55. Lob, S.H., Hoban D.J., Sahm D.F., Badal E. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*, 2016; 47(4), 317-23.
- Versalovic, J., Carroll, K.C., Funke, G., Jorgensen, J.H., Landry, M.L., Warnock(Editörler). *Manual of Clinical Microbiology.* In: Vaneechoutte, M., Dijkshoorn, L., Nemec, A., Kampfer, P., Wauters, G. *Acinetobacter, Chryseobacterium, Moraxella, an other Nonfermentative Gram-Negative rods.* Washington DC: ASM press, D.W. 2011.
- Bartual, S.G., Seifert H., Hippler C. Et al. F. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, 2005;43(9), 4382-90. Erratum in: *J Clin Microbiol.* 2007;. Jun;45(6):2101.
- Bouvet, P.J., Jeanjean S. Delineation of new proteolytic genomic species in the genus *Acinetobacter*. *Res Microbiol*, 1989 ; 140(4-5), 291-9.
- Tjernberg, I., Ursing J. Clinical strains of *Acinetobacter* classified by DNA-DNA hybridization. *APMIS*, 1989; 97(7), 595-605.
- Cosgaya, C., Marí-Almirall M., Van Assche A. Et al. *Acinetobacter dijkshoorniae* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex mainly recovered from clinical samples in different countries. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2016; 66(10), 4105-4111.
- Marí-Almirall, M., Cosgaya C., Higgins P.G. et al. MALDI-TOF/MS identification of species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group revisited: inclusion of the novel *A. seifertii* and *A. dijkshoorniae* species. *Clin Microbiol Infect*, 2017; 23(3), 210.e1-210.e9.
- Gerner-Smidt, P., Tjernberg I., Ursing J. Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. 1991; *J Clin Microbiol*, 29(2), 277-82.
- Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M. Et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *J Infect.* 2012; Mar;64(3):282-90.
- Wang X, Chen T, Yu R, Lü X, Zong Z. *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* among clinical isolates of the *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex in Sichuan, China. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Jul;76(3):392-5.
- Karah N, Haldorsen B, Hegstad K et al; Norwegian Study Group of *Acinetobacter*. Species identification and molecular characterization of *Acinetobacter* spp. blood culture isolates from Norway. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Apr;66(4):738-44.

- 22.** Nemeč, A., Krizova L., Maixnerova M. Et al. *Acinetobacter seifertii* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2015; 65(Pt 3), 934-42.
- 23.** Gerner-Smidt, P., Tjernberg I. *Acinetobacter* in Denmark: II. Molecular studies of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *APMIS*. 1993 ; 101(11), 826-32.
- 24.** Nemeč, A., Krizova L., Maixnerova M. Et al. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Res Microbiol*, 2011; 162(4), 393-404.
- 25.** Espinal, P., Mosqueda N., Telli M. Identification of NDM-1 in a Putatively Novel *Acinetobacter* Species ("NB14") Closely Related to *Acinetobacter pittii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 ; 59(10), 6657-60.
- 26.** Fernández-Orth D, Cosgaya C, Telli M et al. Draft Genome Sequence of JVAP01T, the Type Strain of the Novel Species *Acinetobacter dijkshoorniae*. *Genome Announc*. 2017 Jan 12;5(2). pii: e01480-16.doi: 10.1128/genomeA.01480-16. PubMed PMID: 28082506; PubMed Central PMCID:PMC5256222.)
- 27.** World Health Organization. "Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: WHO; 2017" http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. Son erişim tarihi: 25 07 2018.
- 28.** Boo, T.W., Walsh F., Crowley B.. "Molecular characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in an Irish university hospital: predominance of *Acinetobacter* genomic species 3. *J Med Microbiol*, 2009; 58(Pt 2), 209-16.
- 29.** Lee, H.Y., Chen C.L., Wu S.R. Risk factors and outcome analysis of *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia in critical patients. *Crit Care Med*, 2014; 42(5), 1081-8.
- 30.** Chusri, S., Chongsuvivatwong V., Rivera J.I. et al. Clinical outcomes of hospital-acquired infection with *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter pittii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014; 58(7), 4172-9.
- 31.** Wang, J., Ruan Z., Feng Y. Et al. Species distribution of clinical *Acinetobacter* isolates revealed by different identification techniques. ; *PLoS One*, 2014; 13:9(8), e104882.
- 32.** La Scola, B., Gundi V.A., Khamis A. Et al. Sequencing of the *rpoB* gene and flanking spacers for molecular identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol*, 2006 ; 44(3), 827-32.
- 33.** Higgins, P.G., Lehmann M., Wisplinghoff H. Et al. *gyrB* multiplex PCR to differentiate between *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter* genomic species 3. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(12), 4592-4.(b)
- 34.** Turton, J.F., Woodford N., Glover J et al. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the bla_{OXA-51}-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *J Clin Microbiol*, 2006 ; 44(8), 2974-6.
- 35.** Lee, Y.T., Kuo S.C., Chiang M.C. et al. Emergence of carbapenem-resistant non-*baumannii* species of *Acinetobacter* harboring a bla_{OXA-51}-like gene that is intrinsic to *A. baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(2), 1124-7.
- 36.** Wang, J., Ruan Z., Feng Y. Et al. Species distribution of clinical *Acinetobacter* isolates revealed by different identification techniques. *PLoS One*, 2014;13:9(8), e104882.
- 37.** Vaneechoutte, M., Dijkshoorn L., Tjernberg I. Et al. Identification of *Acinetobacter* genomic species by amplified ribosomal DNA restriction analysis. *J Clin Microbiol*, 1995 ; 33(1), 11-5.
- 38.** Dijkshoorn, L., Van Harselaar B., Tjernberg I. Evaluation of amplified ribosomal DNA restriction analysis for identification of *Acinetobacter* genomic species. *Syst Appl Microbiol*, 1998; 21(1), 33-9.
- 39.** Sousa C, Silva L, Grosso F, et al. Discrimination of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex species by Fourier transform infrared spectroscopy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33:1345–1353.
- 40.** Šedo O, Nemeč A, Křížová L, et al. Improvement of MALDI-TOF MS profiling for the differentiation of species within the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *Syst Appl Microbiol*. 2013; 36:572–578.
- 41.** Hsueh P-R, Kuo L-C, Chang T-C, et al. Evaluation of the Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for identification of blood isolates of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol* 2014; 52:3095–3100.
- 42.** Alvarez-Buylla A, Culebras E, Picazo JJ. Identification of *Acinetobacter* species: is Bruker biotyper MALDI-TOF mass spectrometry a good alternative to molecular techniques? *Infect Genet Evol*. 2012;12:345–349.
- 43.** Dijkshoorn, L., Aucken H., Gerner-Smidt P., Janssen P., Kaufmann M.E., Garaizar J., Ursing J., Pitt TL. "Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. *J Clin Microbiol*, 1996; 34(6), 1519-25.
- 44.** Van Dessel, H., Dijkshoorn L., van der Reijden T. Et al. Identification of a new geographically widespread multi-resistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res Microbiol*, 2004; 155(2), 105-12.
- 45.** Dijkshoorn, L., Nemeč A., Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*, 2007; 5(12), 939-51.
- 46.** Metan, G., Sariguzel F., Sumerkan B. Et al. Clonal diversity and high prevalence of OXA-58 among *Acinetobacter baumannii* isolates from blood cultures in a tertiary care centre in Turkey. *Infect Genet Evol*. 2013 ;14, 92-7. Erratum in: *Infect Genet Evol*, 2013; 16, 447-8.

- 47.** Castanheira, M., Costello S.E., Woosley L.N. et al. Evaluation of clonality and carbapenem resistance mechanisms among *Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* complex and Enterobacteriaceae isolates collected in European and Mediterranean countries and detection of two novel β -lactamases, GES-22 and VIM-35. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(12), 7358-66.
- 48.** Ahmed, S.S., Alp E., Ulu-Kilic A. Et al. Spread of carbapenem-resistant international clones of *Acinetobacter baumannii* in Turkey and Azerbaijan: a collaborative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016 ; 35(9), 1463-8.
- 49.** Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *J Infect.* 2012 Mar; 64(3):282-90. doi: 10.1016/j.jinf.2011.12.008. Epub 2011 Dec 20. PubMed PMID: 22209744.
- 50.** Zander E, Fernández-González A, Schleicher X et al. Worldwide dissemination of acquired carbapenem-hydrolysing class D β -lactamases in *Acinetobacter* spp. other than *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 Apr; 43(4):375-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.012. Epub 2014 Feb 12. PubMed PMID: 24612983.)

DÜZELTME

** Dergimiz Ekim 2019 sayısında (**Cilt: 20 Sayı: 4 / Syf.245-249**) yayınlanan "***Patolojik Lenfadenopatilerde Klinik, Laboratuvar, Ultrason Bulguları İle Histopatoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması***" başlıklı çalışmanın Sorumlu Yazarına ait ORCID numarası sehven yanlış yazılmıştır.

Sorumlu Yazar, Doç.Dr.Can ACIPAYAM'a ait

ORCID Numarası: 0000-0002-6379-224X şeklinde düzeltilmiştir.