



Medical Journal of Mustafa Kemal University

e-ISSN

2149-3103

Yıl / Year

2020

Cilt / Volume

11

Sayı / Issue

41

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP DERGİSİ



Medical Journal of Mustafa Kemal University

e-ISSN

2149-3103

Yıl / Year

2020

Cilt / Volume

11

Sayı / Issue

41

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP DERGİSİ

e-ISSN

2149-3103

Yıl / Year

2020

Cilt / Volume

11

Sayı / Issue

41



MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF MUSTAFA KEMAL UNIVERSITY

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını
Published by Hatay Mustafa Kemal University

Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 kez çevrimiçi yayınlanır
Published online three times a year on April, August, and December.

DİZİNLER / INDEXED BY

Türk Medline

Türkiye Atıf Dizini

DOAJ

Index Copernicus World of Journals

Etik Beyan

Bu Dergide; Helsinki Beyannamesi 2013 [Ref: World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053], ICJM (International Committee of Medical Journal Editors) tavsiyeleri ile COPE (Committee on Publication Ethics)'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartlarının yanısıra ilgili diğer biyoetik kılavuzlar [Ör: International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals issued by CIOMS. Vol. 8, Veterinary Quarterly. 1986. p. 350-2. doi: 10.1080/01652176.1986.9694068] dikkate alınmaktadır.

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi

Medical Journal of Mustafa Kemal University

Cilt/Volume 11, Sayı/Issue 41, 2020

Sahibi: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi adına Rektör Prof. Dr. Hasan Kaya

Yayımlayan: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Atakan Öztürk

Adres: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, 31100 Hatay

Eposta: tip.dergi@mku.edu.tr

Yayın Tarihi: 1 Aralık 2020, Hatay

Tasarım ve Düzenleme: Dr. Uğur Koçak

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ

Medical Journal of Mustafa Kemal University

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Adına Sahibi

Rektör Prof. Dr. Hasan Kaya

Baş Editör / Editor-in-Chief

Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Yusuf Önlen

Editörler / Editors

Prof. Dr. Cahit Özer
Prof. Dr. Burçin Özer
Prof. Dr. Hülya Yalçın
Doç. Dr. Alparslan Kurtul
Doç. Dr. Onur Kaypaklı
Doç. Dr. Hasan İkbâl Atılğan
Dr. Öğr. Üyesi Pınar Döner Güner
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Cabalak
Dr. Öğr. Üyesi Tayibe Bal
Dr. Öğr. Üyesi Uğur Koçak

Biyostatistik Danışman / Biostatistics Consultant

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Karadağ

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Atakan Öztürk

Kurumsal İletişim Adresi / Institutional Contact

Eposta: tip.dergi@mku.edu.tr

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
31100 Antakya/Hatay

☎: (326) 2213317

🖨: (326) 2213320

e-ISSN: 2149–3103

2014'ten önceki adı: Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Önceki ISSN: 1308–7185

Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yılda 3 kez çevrimiçi yayınlanır.

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

DANIŐMA KURULU / ADVISORY BOARD

- Dr. Abdullah Arpacı, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya AD, Hatay
- Dr. Ahmet Rıza Şahin, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD, Kahramanmaraş
- Dr. Abdullah Sayiner, Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları AD., İzmir
- Dr. Ali Karakuş, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp AD, Hatay
- Dr. Ali Ulvi Hakverdi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Hatay
- Dr. Asena Çiğdem Doğramacı, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Hatay
- Dr. Ashraf Mozayani, Texas Southern University Department of Administration of Justice, USA
- Dr. Aydiner Kalacı, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ortopedi ve Travmatoloji AD, Hatay
- Dr. Ayşe Yıldırım, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Hatay
- Dr. Bahri Aydın, Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göz Hastalıkları AD, Ankara
- Dr. Bengi Ece Kurtul, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göz Hastalıkları AD, Hatay
- Dr. Bülent Akçora, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Cerrahisi AD, Hatay
- Dr. Cahit Özer, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Aile Hekimliği AD, Hatay
- Dr. Cemil Tümer, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizyoloji AD, Hatay
- Dr. Cenk Babayiğit, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları AD, Hatay
- Dr. Çağla Özbakiş Akkurt, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Hatay
- Dr. Erkan Melih Şahin, Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakóltesi Aile Hekimliği AD, Çanakkale
- Dr. Esin Atik Doğan, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji AD, Hatay
- Dr. Fatih Yalçın, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji AD, Hatay
- Dr. Gülnaz Çulha, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Parazitoloji AD, Hatay
- Dr. Harun Alp, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Farmakoloji AD, Hatay
- Dr. Hasan Kaya, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları-Hematoloji AD, Hatay
- Dr. Hayal Güler, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Hatay
- Dr. İlkey Karaoğlan, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gaziantep
- Dr. İmdat Dilek, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi İç Hastalıkları- Hematoloji AD, Ankara
- Dr. İyad Fansa, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Hatay
- Dr. Kısmet Esra Nurulloğlu Atalık, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Farmakoloji AD, Konya
- Dr. Kültigin Türkmen, Necmettin Erbakan Üniversitesi İç Hastalıkları Nefroloji AD, Konya
- Dr. Mehmet Yıldız, Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji AD, Mersin
- Dr. Meral Urhan Küçük, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyoloji AD, Hatay
- Dr. Michal Kaliszán, Medical University of Gdansk Department of Forensic Medicine, Poland
- Dr. Muhyittin Temiz, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi AD, Hatay
- Dr. Mustafa Aras, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Samsun
- Dr. Mustafa Arı, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ruh Hastalıkları AD, Hatay
- Dr. Mustafa Öncel, Medipol Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi AD, İstanbul
- Dr. Mustafa Şit, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Genel Cerrahi AD, Bolu
- Dr. Nizami Duran, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Mikrobiyoloji AD, Hatay
- Dr. Nurdan Köktürk Gazi Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
- Dr. Orhan Ayyıldız, Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları-Hematoloji AD, Diyarbakır
- Dr. Sadık Görür, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji AD, Hatay
- Dr. Sedat Kaygusuz, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD, Kırıkkale
- Dr. Senem Erdoğan Koç, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anatomi AD, Hatay
- Dr. Sinem Karazincir, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyoloji AD, Hatay
- Dr. Şemsettin Okuyucu, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Hatay
- Dr. Tacettin İnandı, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Halk Sağlığı AD, Hatay
- Dr. Taşkın Duman, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji AD, Hatay
- Dr. Yurdal Seraslan, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Hatay

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ

Medical Journal of Mustafa Kemal University

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Cilt / Volume: 11, Sayı / Issue 41, Yıl / Year: 2020

ÖZGÜN MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

79-83. Uzun Dönem Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanımında Nöropatik Ağrı Seyrinin Karşılaştırılması

Comparison of Neuropathic Pain Course in Long-Term Oral Antidiabetic and Insulin Use

Damla Yürük, İsmet Murat Melek

84-86. Kronik İshalin Nadir Bir Sebebi: Eozinofilik Kolit

A Rare Cause of Chronic Diarrhea: Eosinophilic Colitis

Muhammed Sait Dağ

87-94. Soliter Pulmoner Lezyonların Değerlendirilmesinde Atenuasyon Düzeltilmiş ve Düzeltilmemiş Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin SUVmax Değerleri ile Karşılaştırılması

Comparison of Attenuation Corrected and Non-Attenuation Corrected Positron Emission Tomography/Computed Tomography Images with SUVmax Values in The Evaluation of Solitary Pulmonary Lesions

Gökhan Şahutoğlu, Zehra Yeğingil, Hasan İkbâl Atılğan

95-102. Acil Serviste İnme Tanısı Alan Hastalarda Tam Kan Sayımı Parametreleri ve Erken Dönem Mortalite İlişkisi

The Relationship Between Complete Blood Count Parameters and Mortality in Early Period in Patients Diagnosed as Stroke in Emergency Service

Hüseyin Avni Demir, Fikret Bildik, Tülin Gesoğlu Demir, Dikmen Çalışkan, Reyhan Şahnaoğlu, Ekim Özge Gökçe

103-108. Karpal Tünel Sendromunda İnflamasyonun Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet-Lenfosit Oranı ve Ortalama Platelet Hacmi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Inflammation in the Carpal Tunnel Syndrome by the Neutrophil-Lymphocyte Rate, Platelet-Lymphocyte Rate and Mean Platelet Volume

Erman Altunışık, Ali Zeynel Abidin Tak

109-112. Gaitada Gizli Kan Pozitifliği Nedeniyle Kolonoskopi Yapılanlarda Kolorektal Malignite Sıklığı

Evaluation of Frequency of Malignancy in Patients Undergoing Colonoscopy Due to Fecal Occult Blood Positivity

Mustafa Zanyar Akkuzu, Orhan Sezgin, Enver Üçbilek, Osman Özdoğan, Ferzan Aydın, Hatice Rızaoğlu Balcı, Serkan Yaraş, Fehmi Ateş, Engin Altıntaş

113-117. Pediatrik Tiroid Hastalarının Cerrahi Yönetimi ve Komplikasyon Oranlarının 43 Olgu Eşliğinde Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Surgical Management of Pediatric Patients with Thyroid Disorders and Assessment of Complication Rates Associated with 43 Cases: A Single-Center Experience

Özgür Çağlar, Erdem Karadeniz, Müfide Nuran Akçay, Kamber Kasalı

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ

Medical Journal of Mustafa Kemal University

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Cilt / Volume: 11, Sayı / Issue 41, Yıl / Year: 2020

DERLEME / REVIEW

118-123. Prostat Karsinomunun Moleküler Yolakları

Molecular Pathways of Prostate Carcinoma

Zeynep Bayramoğlu, Betül Ünal

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

124-126. Sezeryan Sonrası Görülen Nadir Bir Komplikasyon: Vezikouterin Fistül

A Rare Complication After Cesarean Section: Vesicouterine Fistula

Eser Ördok, Eyyup Sabri Pelit, Bülent Katı

127-130. Bulantı ve Kusma ile Kendini Gösteren İki Rabdomiyoliz Vakası

Two Cases Rhabdomyolysis Presented by Nausea and Vomiting

Zeki Kemeç, Selçuk Akın, Mehmet Mahfuz Şikgenç

Uzun Dönem Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanımında Nöropatik Ağrı Seyrinin Karşılaştırılması

Damla Yürük*, İsmet Murat Melek

DOI: 10.17944/mkutfd.750407

Damla Yürük: Uzm Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji bilim dalı, Ankara
Email: damlayuruk@hotmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-3434>

İsmet Murat Melek: Prof. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Nöroloji anabilim Dalı, Hatay
Email: ismetmelek@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0599-4695>

Bildirimler/Acknowledgement

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.
The Authors report no financial support regarding content of this article.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Bu çalışma, birinci yazarın "Uzun dönem oral antidiyabetik ve insülin kullanımında nöropatik ağrı seyrinin karşılaştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tezinin yeniden düzenlenmesi ile oluşturulmuş olup o tarihte etik kurul izni alınmamış, ancak çalışmanın yürütülmesinde Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

This study was prepared by rearrangement of the specialty thesis by the first author, entitled as "Comparison of Neuropathic Pain Course in Long-Term Oral Antidiabetic and Insulin Use", no ethical approval obtained at that time, but Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Geliş/Received: 15.06.2020

Düzeltilme/Revised: 12.08.2020

Kabul/Accepted: 06.09.2020

e-ISSN: 2149-3103

Web: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

Öz

Uzun Dönem Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanımında Nöropatik Ağrı Seyrinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmada uzun dönem oral antidiyabetik ve insülin kullanan tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda nöropatik ağrının diğer risk faktörleri ile birlikte karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine göre Tip 2 diyabetes mellitus olan 100 hasta çalışmaya alındı. Hastalara nörolojik muayene yapıp, LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) ve McGill Melzack Ağrı Sorgu Formu uygulandı. LANSS ≥ 12 olan hastalar Nöropatik Ağrılı grup ve LANSS < 12 olan hastalar Nöropatik Ağrısız grup olarak ayrıldı. Gruplar demografik özellikler, diyabet süresi, kullanılan antidiyabetik tedavi, serum glukoz ve HbA1c değerleri, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hastaların %51'inde nöropatik ağrı saptandı. Nöropatik Ağrılı grupta ileri yaş, uzun diyabet süresi, yüksek serum glukoz ve HbA1c düzeyleri, hipertansiyon varlığı Nöropatik Ağrılı grupta karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu. ($P < 0.05$) Her 2 grup arasında cinsiyet, hiperlipidemi varlığı, kullanılan antidiyabetik tedavi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0.05$). Hastalarda nöropatik ağrı lokalizasyonu en sık alt ve üst ekstremitelerde distalde, paterni paroksizmal ve spontan, tanımında en sık kullanılan ifadeler 'sıcaklık veren' 'diken diken' ve en sık tetikleyen faktör anksiyeteydi.

Sonuç: Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında nöropatik ağrı gelişiminde; ileri yaş, uzun diyabetes mellitus süresi, kötü glisemik kontrol ve hipertansiyon varlığı önemli rol oynamaktadır. Cinsiyet, hiperlipidemi varlığı, kullanılan antidiyabetik tedavi ise nöropatik ağrı gelişiminde farklılık yaratmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöropatik Ağrı, Diyabetes Mellitus, İnsülin, Oral Antidiyabetik

Abstract

Comparison of Neuropathic Pain Course in Long-Term Oral Antidiabetic and Insulin Use

Objective: It was aimed to compare neuropathic pain with other risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus using long-term oral antidiabetic and insulin.

Materials and Methods: According to the American Diabetes Society criteria, 100 patients with Type 2 diabetes mellitus were included in the study. Patients underwent neurological examination, Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) and McGill Melzack Pain Questionnaire Form were applied. Patients were divided into two groups as Neuropathic Pain group (LANSS ≥ 12) and Non-neuropathic Pain group (LANSS < 12). Groups were compared in terms of demographic characteristics, duration of diabetes, antidiabetic therapy, serum glucose and HbA1c values, presence of hyperlipidemia and hypertension.

Results: Neuropathic pain was detected in 51% of the patients. Advanced age, long diabetes duration, high serum glucose and HbA1c levels, presence of hypertension in the Neuropathic Pain group, compared with the Non-neuropathic Pain group significant difference was found. ($P < 0.05$) There was no significant difference between the groups in terms of gender, presence of hyperlipidemia, and antidiabetic therapy. ($P > 0.05$) Neuropathic pain localization was most commonly distal to the lower and upper extremities, pattern was paroxysmal and spontaneous, the most commonly used phrases in the definition was 'warmth', 'thorn bumps' and the most common trigger was anxiety.

Conclusion: In the development of neuropathic pain with type 2 diabetes mellitus; advanced age, long diabetes duration, poor glycemic control and presence of hypertension play an important role. Gender, presence of hyperlipidemia, and antidiabetic therapy don't make difference in the development of neuropathic pain.

Keywords: Neuropathic Pain, Diabetes Mellitus, Insulin, Oral Antidiabetic.

1. GİRİŞ

Nöropatik ağrı tip 2 diyabetes mellitusta (DM), hastayı hekimle buluşturan ilk semptomlardan biridir. Diyabetik nöropati (DN) otonomik değişikliklerden, diyabetik ayak ülserlerine kadar çok geniş spektrumda yer alan sorunlara neden olur. Distal simetrik sensori-motor polinöropati ve buna bağlı gelişen nöropatik ağrı, DN'nin en sık rastlanan klinik şeklini oluşturmaktadır (1). DM hastalarında polinöropati tanısı klinik, muayene bulguları ve elektrofizyolojik testlerin birlikte kullanımı ile yapılır (2).

Patogeneze yönelik tedavi yaklaşımları içinde en etkili olanı kuşkusuz glisemik kontrolün sağlanmasıdır. Ancak tek başına glisemik kontrol DN'nin başlamasını ve

ilerlemesini önlemek için yeterli değildir çünkü DN'de pek çok metabolik anormallik bir aradadır (3). İdeal bir antidiyabetik ajan plazma glukoz düzeyini normal sınırlara çekerken yan etkileri en az olmalı aynı zamanda poliol yolu aktivasyonunu inhibe etmeli ve antioksidan savunmayı arttırarak mikro-makrovasküler komplikasyonların gelişimini engellemelidir.

Biz bu çalışmamızda; Tip 2 DM hastalarında kullanılan oral antidiyabetik (OAD) ve insülinin nöropatik ağrı varlığına ve semptomlarına etkisini karşılaştırarak incelemeyi amaçladık. Bunun yanı sıra diyabetik nöropatik ağrıya; yaş, cinsiyet, diyabet süresi, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı, serum glukoz ve glikolize hemoglobinin (HbA1c) düzeyi gibi faktörlerin etkisini de inceledik.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Verilerin Toplanması

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Nöroloji anabilim Dalı polikliniğinde Şubat-Mayıs 2010 tarihleri arasında Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine (4) göre Tip 2 DM olan 100 hasta çalışmaya alındı.

Tüm hastaların nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastalara nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmak için beş değerlendirme sorusu, 23 numara enjektör iğnesi ile uygulanan bir duyu ölçümü ve pamuk ile yapılan allodini araştırması şeklinde iki klinik test içeren, Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği olan LANSS (Leeds Assesment of Neuropatic Symptoms and Signs) uygulandı (5). Toplam 24 puan üzerinden LANSS ≥ 12 nöropatik ağrı mekanizmalarının ağırlıklı rol aldığı, LANSS < 12 ise nöropatik ağrı mekanizmalarının rol almadığı şeklinde belirlendi. Ek olarak hastalara ağrının yeri, özelliği, zamanla ilişkisi ve şiddetini belirlemeye yönelik tanıtıcı bilgiler içeren ve dört bölümden oluşan Mc Gill Melzack Ağrı Soru Formu (6) uygulandı. Hastalar, LANSS ≥ 12 olanlar Nöropatik Ağrılı grup ve LANSS < 12 olanlar Nöropatik Ağrısız grup olarak ikiye ayrıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süresi, kullanılan antidiyabetik tedavi, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı, serum glukoz ve HbA1c düzeyleri kaydedildi. Üremi, malnutrisyon, karaciğer yetmezliği, alkolizm ve vitamin eksikliği gibi nöropatiye neden olabilecek başka hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca Tip 1 DM öyküsü olanlar ve nöropatiye neden olabilecek ilaç kullanan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Grupların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Tip 2 DM hastası (n=100)
Yaş (yıl)	58,7 \pm 9,9
Cinsiyet	Kadın n= 36, %56
	Erkek n=15, %45
Diyabet süresi (yıl)	13,8 \pm 4,7
Antidiyabetik tedavi	OAD n=23, %46
	İnsülin n=28, %56
Hipertansiyon	n=40,%78
Hiperlipidemi	n=4,%7
Glukoz (mg/dL)	259,8 \pm 68,6
HbA1c (%)	9,4 \pm 2,07
LANSS ≥ 12	n=51,%51
LANSS < 12	n=49, %49

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Oral antidiyabetik; OAD.

Tablo 2. Nöropatik ağrı ile Tip 2 diyabetes mellitus hastalarının klinik özellikleri arasındaki ilişki

Özellikler	Nöropatik Ağrılı Grup (n=51)	Nöropatik Ağrısız Grup (n=49)	P değeri
Yaş (yıl)	58,7 \pm 9,9	52,81 \pm 11,1	0,23
Cinsiyet	Kadın (n= 36), %70,5	Kadın (n=33), %67,3	0,75
	Erkek (n=15), %29,4	Erkek (n=16), %32,6	
Diyabet süresi (yıl)	13,8 \pm 4,7	9,6 \pm 4,9	0,04
Antidiyabetik tedavi	OAD (n=23), %46	OAD (n=27), %54	0,31
	İnsülin (n=28), %56	İnsülin (n=22), %44	
Hipertansiyon	(n=40), %78	(n=19), %38	0,01
Hiperlipidemi	(n=4), %7	(n=3), %6	0,21
Glukoz (mg/dL)	259,8 \pm 68,6	138,6 \pm 20,9	0,04
HbA1c (%)	9,4 \pm 2,07	6,5 \pm 0,62	0,06

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Oral antidiyabetik; OAD.

Etik Beyan

Bu çalışma, birinci yazarın "Uzun dönem oral antidiyabetik ve insülin kullanımında nöropatik ağrı seyrinin karşılaştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tezinin yeniden düzenlenmesi ile oluşturulmuş olup o tarihte etik kurul izni alınmamış, ancak çalışmanın yürütülmesinde Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

2.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 13.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Kesikli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Ki- Kare, insülin ile oral antidiyabetik tedavi alanların verilerinin uyumu için McNemar, ölçüm değerlerinin grup karşılaştırması için Wilcoxon ve Fischer Exact Test, korelasyon analizinde Spearman korelasyon testleri uygulanmıştır. P < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. Nöropatik ağrılı ve Nöropatik Ağrısız guruplarda Mc Gill Melzack Ağrı Soru Formu sonuçlarının karşılaştırılması

Mc Gill Melzack Ağrı Soru Formu		Nöropatik Ağrılı Grup (n=51)	Nöropatik Ağrısız Grup (n=49)
Bölüm 1: Ağrı lokalizasyonu		El ve Ayak (n=24)	El ve Ayak (n=18)
		Sadece Ayak (n=11)	Sadece Ayak (n=14)
		Bacak ve kol (n=10)	Bacak ve kol (n=11)
		Baş (n=5)	Baş (n=4)
		Sırt (n=0)	Sırt (n=1)
		Göğüs (n=1)	Göğüs (n=1)
Bölüm 2: Ağrıyı tanımlayan kelimeler		Sıcaklık veren (n=35)	Sıcaklık veren (n=28)
		Diken diken (n=30)	Diken diken (n=27)
		Rahatsızlık veren (n=26)	Rahatsızlık veren (n=25)
Bölüm 3: Ağrının zamanla seyri		Sabit (n=33)	Sabit (n=29)
		Aralıklı (n=42)	Aralıklı (n=40)
		Geçici (n=27)	Geçici (n=34)
Bölüm 4: Ağrıyı etkileyen faktörler	Arttıran	Bilmiyor (n=18)	Bilmiyor (n=36)
		Anksiyete (n=14)	Anksiyete (n=28)
		Yorgunluk (n=9)	Yorgunluk (n=18)
	Azaltan	Bilmiyor (n=16)	Bilmiyor (n=32)
		Dinlenmek (n=12)	Dinlenmek (n=24)
		Masaj (n=11)	Masaj (n=22)
Bölüm 5: Ağrı şiddeti	Şu anki	1 (n=37), 2 (n=8), 3 (n=4)	1 (n=42), 2 (n=6), 3 (n=1)
	Ağrının en kötü hali	1 (n=8), 2 (n=12), 3 (n=21), 4 (n=6), 5 (n=5)	1 (n=14), 2 (n=12), 3 (n=16), 4 (n=5), 5 (n=2)

3. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 55,84±10,9, kadın/erkek oranı 64/36, ortalama diyabet süresi 11,7±5,2 yıl, ortalama serum glukoz 200,4±79,3 mg/dL, ortalama HgbA1C 8,0 ± 2,13'dü. 59 hastanın hipertansiyonu, 7 hastanın hiperlipidemisi mevcuttu. 50'si OAD (metformin ve sülfanilüre kombinasyonu) ve 50'si insülin olmak üzere hastaların tamamı antidiyabetik tedavi almaktaydı. Toplam 51 hastada nöropatik ağrı saptanırken (LANNS≥12), 49 hastada nöropatik ağrı saptanmadı (LANSS<12). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Nöropatik Ağrılı ve Nöropatik Ağrısız guruplar arasında yaş, diyabet süresi, hipertansiyon varlığı, serum glukoz ve HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P<0.05) (Tablo 2). Nöropatik Ağrılı guruptaki hastalar daha ileri yaşta 58,7 ± 9,9, diyabet süresi daha uzun 13,8 ± 4,7 yıl, daha fazla oranda hipertansiyon n=40, %78, serum glukoz 259,8 ± 68,6 mg / dL ve HbA1c %9,4 ± 2,07 düzeyleri daha yüksek bulundu. Nöropatik Ağrılı ve Nöropatik Ağrısız guruplar arasında cinsiyet, hiperlipidemi varlığı ve antidiyabetik tedavi açısından istatistiksel olarak

anlamlı fark bulunmadı (P>0.05) (Tablo 2).

Hastalara uygulanan Mc Gill Melzack Ağrı Soru Formu sonuçlarına göre hastaların ağrı lokalizasyonu; %43 el ve ayak, %24 sadece ayak, %22 bacak ve kol, %9 baş, %1 sırt, %1 göğüs bölgesindeydi. Ağrıyı duyuşsal ve algısal değerlendirmeye yönünden inceleyen 20 takım kelime içinde tespit edilen en sık kelimeler; 'sıcaklık veren', 'diken diken' ve 'rahatsızlık veren', ağrının zamanla seyrini tanımlayan en sık kelimeler; 'sabit', 'aralıklı' ve 'geçici', ağrıyı azaltan ve arttıran faktörler; çoğu hasta tarafından bilinmemekle beraber, en sık azaltan faktör dinlenmek, en sık arttıran faktör ise anksiyete, ağrı şiddetini belirlemeye yönelik kelime gurubundan şuan ki ağrı en sık 1, ağrının en kötü hali 3 olarak bulundu. (Tablo 3) Mc Gill Melzack Ağrı Soru Formu sonuçları Nöropatik Ağrılı ve Nöropatik Ağrısız guruplar arasında benzerdi.

4. TARTIŞMA

Diyabetle ilişkili en sık görülen komplikasyonlardan biri olan DN sinir üzerinde biyokimyasal, morfolojik, fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olur (7). Fazla glikoz

pasif olarak sinir hücrelerine difüze olur ve aldooz redüktaz yoluyla sorbitol ve diğer poliollere metabolize edilir. Hücre içi sorbitol ve fruktoz birikimi ozmotik stresi artırır ve sinir hücrelerinde Na⁺/K⁺ATPaz aktivitesini bozar (8), oksidatif stres sonucu reaktif oksijen ürünleri ortaya çıkar (9). Poliol yolu aktivasyonu kaynaklı oksidatif stres muhtemelen DN gelişiminde en önemli faktörlerdendir (10).

Kullanılan antidiyabetik tedavilerin temel amacı glisemik kontrolün sağlanmasıdır ancak yapılan çalışmalarda bunların pek çok sistemik etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Sülfonilüre gurubu andiyabetik ajanlar tip 2 DM'da yaygın olarak kullanılmaktadır ve çeşitli çalışmalarda antioksidan özelliklere sahip olduğu, sıçanlarda diyabet kaynaklı poliol yolu aktivasyonunu ve oksidatif stres artışını inhibe ederek periferik sinir fonksiyon bozukluğunu azalttığı bulunmuştur (11). Metforminin ise inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek, sinir hücrelerindeki anjiyojenik ve nörotrofik faktörleri arttırdığı periferik sinir hasarını önlediği veya geciktirdiği bildirilmiştir (12).

İnsülinin periferik sinirler üzerinde ortamdaki glikoz ve oksijen varlığına göre doz bağımlı etkileri olduğunu bildiren bir çalışmada; vasküler hastalığı olmayan genç tip 1 DM'da insülinin periferik sinirler üzerinde olumlu ancak vasküler hastalığı olan tip 2 DM'da olumsuz etkileri olduğu dolayısıyla anoksinin insülinin etkisini olumsuz kıldığı bildirilmiştir (13). Başka bir çalışmada sürekli insülin infüzyonunun aksonal fonksiyonu iyileştirdiği, gün boyunca birden fazla insülin dozu alan veya insülin bolusu alan hastalarda hem insülin hem de glikozun gün içinde sıkça artan ve azalan düzeyleri sonrası sinir hasarına neden olduğu bildirilmiştir (14).

Antidiyabetik tedavilerin kendilerinin nöropatik ağrının bir nedeni olduğu iatrojenik ağrılı bir nöropati olan Tedaviye bağlı DN hastaların %10'unda görülebilir (15). Tedaviye bağlı DN insülin, oral antidiyabetik ilaçlar veya diyabeti kontrol etmek için uygulanan diyeti takiben kan şekeri seviyelerinde hızlı bir düşüşle tetiklenebilir (16). Kronik hiperglisemili bireylerde HbA1c'de 3 ayda 3 puandan fazla azalma Tedaviye bağlı DN gelişme riskini artırır (17).

Çalışmamızda, antidiyabetik kullanımının nöropatik ağrı gelişiminde anlamlı bir fark yaratmadığı bulundu. İnsülin tedavisinin, oral antidiyabetiklere yanıt alınmadığı veya mikro-makroanjiojenik komplikasyonların geliştiği diyabetin ileri evrelerinde başlanması sonuçlar üzerinde etkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda DN tanısı için klinik ve muayene bulguları kullanılmış, elektrofizyolojik inceleme değerlendirmeye katılmamıştır. Bu konudaki farklı sonuçların nedeni çalışmaların bir kısmının da nöropatik ağrı tanısının sadece klinik bulgulara dayalı olması, elektrofizyolojik bulguları içerenlerin ise amplitud, sinir iletim hızı gibi farklı parametreleri kullanmaları nedeniyle olabilir. Çalışmamızda ileri yaş, uzun DM süresi, kötü glisemik

kontrol ve hipertansiyon varlığı DN ile ilişkili bulunmuştur. Cinsiyet, hiperlipidemi varlığı DN ile ilişkili bulunmamıştır. Pek çok çalışma DN'de ileri yaş, uzun DM süresi, kötü glisemik kontrolün önemli risk faktörleri olduğu konusunda hemfikir (18). Literatürde cinsiyetin DN'ye etkisi ile ilgili farklı sonuçlar vardır. Çalışmamızdaki gibi cinsiyetin fark oluşturmadığını bildiren (20) ya da erkeklerde DN'nin daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (19).

DN'de ağrı özellikle geceleri artış gösterir, uyuşma gibi his kaybı ile ilişkili negatif semptomlar olabileceği gibi yanma, iğnelenme, elektrik çarpması, parestezi, allodini ve hiperaljezi gibi pozitif semptomlar da olabilir (21). Semptomların birkaçı aynı hastada birlikte ya da farklı zamanlarda görülebilir. Nöropatik ağrı bir uyarın varlığında ya da spontan olarak ortaya çıkabilir (22). DN'de ağrı uzun aksonların nöropatik hasara daha duyarlı olması nedeniyle sıklıkla: eldiven çorap tarzı ekstremit distallerinde, şapka giyilmiş tarzda başta ve göğüste lokalizedir (23). Çalışmamızda Mc Gill Melzack Ağrı Sorgu Formu sonuçlarına göre literatürdeki bulgulara benzer şekilde ağrı lokalizasyonu; en sık el ve ayakta, paterni; paroksizmal ve spontan, tanımlayıcı kelimeler; 'sıcaklık veren', 'diken diken' ve en sık tetikleyen faktör anksiyeteydi.

5. SONUÇ

Tip 2 DM'da DN gelişiminde; ileri yaş, uzun DM süresi, kötü glisemik kontrol ve hipertansiyon varlığı önemli rol oynamaktadır. Cinsiyet, hiperlipidemi varlığı, kullanılan antidiyabetik tedavi ise DN gelişiminde farklılık yaratmamaktadır. DN'de risk faktörlerini belirlemek ve önlemek nöropatik ağrıyı azaltmaya katkı sağlayarak yaşam kalitesi artışına neden olacaktır.

Kaynaklar

1. Ertekin C. Diyabetik noropatiler. Ertekin C, editor. Santral ve periferik EMG 1. Baskı. İzmir: 2006; s.212-213.
2. England JD, Gronseth GS, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64:199-207. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149522.32823.EA>
3. Farmer K.L., Dobrowsky R.T. Diabetic peripheral neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach? *Pharmacol. Rev.* 2012. 880-900 <https://doi.org/10.1124/pr.111.005314>
4. American Diabetes Association. Position statement: standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25:33-49. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.2007.S33>

5. Yücel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J.Pain*2004;5:427-32. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.07.001>
6. R Melzack. The McGill Pain Questionnaire: Major Properties and Scoring Methods. *Pain*.1975Sep;1 (3):277-99. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(75\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(75)90044-5)
7. J.W. Albers, R. Pop-Busui. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr.Neurol.Neurosci*.2014. pp.473-485 <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0473-5>
8. Sima A.A., Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. *Diabetologia*,1999.pp.773-788. <https://doi.org/10.1007/s001250051227>
9. Morre D.M., Lenaz G., Morre D.J. Surface oxidase and oxidative stress propagation in aging. *J.Exp.Biol*,2000.pp.1513-1521.
10. Chung S.S.M., Ho E.C.M., Lam K.S.L. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J.Am.Soc. Nephrol.*,2003,pp.233-236. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000077408.15865.06>
11. Hongping Y., Juanyi F., Qiaowei Z., Youxia W., Shixiang W., Weiyi F. The effects of gliclazide, methylcobalamin, and gliclazide + methylcobalamin combination therapy on diabetic peripheral neuropathy in rats, *Sciences* 2016. Volume 161, Pages 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.07.019>
12. Lósa D.B., Oliveira W.H., Duarte-Silvac E., Wyllie W. Preventive role of metformin on peripheral neuropathy induced by diabetes. *International Immunopharmacology* .2019. 74:105672. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.05.057>
13. Stecker M., Stevenson M. Effects of insulin on peripheral nerves. *Journal of Diabetes and its Complications*,2016,Volume 30,Issue 5, Pages 770-777. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.03.009>
14. Kwai N., Arnold R., Poynten A., Lin C.S., Kiernan M.C., Krishnan, A.V. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) preserves axonal function in Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*,2014. 31 (2). <https://doi.org/10.1002/dmrr.2583>
15. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015;138 (Pt 1):43-52. <https://doi.org/10.1093/brain/awu307>
16. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol*,2010;67 (4): 534-41. <https://doi.org/10.1002/ana.21952>
17. Gibbons CH. Treatment induced neuropathy of diabetes-long term implications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat*. 2017;31 (4):715-20. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.010>
18. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic Neuropathy . *Nat Rev Dis Primers*. 2019.13;5 (1):41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
19. Tamer A, Yıldız S, Yıldız N, Kanat M, Gunduz H, Tahtacı M, Celebi H. The prevalence of neuropathy and relationship with risk factors in diabetic patients: a single-center experience. *Med Princ Pract*. 2006; 15:190-194. <https://doi.org/10.1159/000092180>
20. Barbosa AP, Medina JL, Ramos EP, Barros HP, The DPN in Porto Study Group. Prevalence and risk factors of clinical diabetic polyneuropathy in a Portuguese primary health care population. *Diabetes Metab* 2001; 27:496-502.
21. International Association for the Study of Pain . pain terminology . In; Merskey H, Bogduk N, eds . *Classification of Chronic pain IASP Press, Seattle* 1994 : 209 - 214
22. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain, aetiology, symptoms, mechanisms and management . *Lancet*,1999 .353 : 1959 - 1964. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01307-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01307-0)
23. Devor M, Selzer Z, Patophysiology of damaged peripheral nerves in relation to chronic pain. In *textbook of pain*. Wal PD, Melzak R, Edinburg : Churchill Livingstone 2002 : 129 - 165.

Kronik İshalin Nadir Bir Sebebi: Eozinofilik Kolit

Muhammed Sait Dağ*

DOI: 10.17944/mkutfd.790823

Muhammed Sait Dağ: Uzm. Dr. Medical Park Gaziantep Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Gaziantep
Email: drmsait@windowslive.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0033-8151>

Bildirimler/Acknowledgement

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.
The Authors report no financial support regarding content of this article.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Yazarlar, çalışma için Sanko Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13.08.2020 tarih ve 2020/14 karar sayı ile izin alındığını, çalışmanın yürütülmesi esnasında Helsinki Beyannamesi 2013, ICMJ tavsiyeleri ile COPE'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartlarının yanısıra ilgili diğer biyoetik kılavuzların dikkate alındığını beyan etmişlerdir.

Permission was obtained from the Sanko University, Clinical Research Ethics Committee for this study with date 13.08.2020 and number 2020/14, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Geliş/Received: 05.09.2020

Düzeltilme/Revised: 13.09.2020

Kabul/Accepted: 19.09.2020

e-ISSN: 2149-3103

Web: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

Öz

Kronik İshalin Nadir Bir Sebebi: Eozinofilik Kolit

Amaç: Eozinofilik kolit kronik ishalin nadir ancak hayat kalitesi üzerine uzun süreli olumsuz etkileri nedeniyle önemli bir sebebidir. Ülkemizden eozinofilik kolit ile ilgili yayınlar sınırlı olup, bu yazıda kliniğimizin bu konudaki verilerinin paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mayıs 2016 ve Haziran 2020 tarihleri arasında kronik ishal etiyolojisi araştırılmak üzere kolonoskopi yapılan ve patolojik inceleme sonucu eozinofilik kolit tanısı konan vakalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar değerleri, kolonoskopik ve patolojik verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 22 erkek ve 14 kadın olmak üzere toplam 36 vaka dahil edildi. Erkeklerin yaş ortalaması 42.6 (23-67) ve kadınların yaş ortalaması 52.2 yıl (18-75) idi. Başlıca klinik başvuru sebepleri ishal, karın ağrısı ve rektal kanama idi. Tanı öncesi şikâyet süresi ortalama 13,7 ay (2-48) ve tanı sonrası ortalama takip süresi 16.5 ay (2-49) idi. Periferik eozinofili 7/36 vakada saptandı. Tüm hastalara metilprednisolon 16-32 mg/gün dozunda verildi.

Sonuç: Eozinofilik kolit kronik ishalin hayat kalitesini etkileyen önemli bir sebebidir. Metilprednisolon tedavisi son derece etkili ve güvenlidir. Klinik şüphe ve kolonoskopik biyopsilerin histopatolojik incelenmesi tanı için en önemli faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Kronik İshal, Kolit, Eozinofilik İnfiltrasyon

Abstract

A Rare Cause of Chronic Diarrhea: Eosinophilic Colitis

Objective: Eosinophilic colitis, which is rare but has adverse effects on the quality of life, is an important reason for chronic diarrhea. However, there is limited publishing related to eosinophilic colitis in our country and here we aim to share our clinic's data on this issue.

Material and Method: The subjects, who had colonoscopy and were diagnosed with eosinophilic colitis with reference to pathological examination, were included to the study to analyze the chronic diarrhea aetiology between May 2016 and June 2020. Demographic qualifications, clinical features, laboratory results, colonoscopy and pathological data of the patients have been studied in as retrospectively.

Results: Totally 36 subjects including 22 men and 14 women, were involved into the study. The age average of men was 42.6 (23 to 67 ages) and the age average of women was 52.2 (18 to 75 ages). The main clinical application reasons were diarrhea, abdominal pain and rectal bleeding. The complaint period before diagnosis is 13.7 months (2 to 48) and the follow-up period after diagnosis is 16.5 months (2 to 49). The peripheral eosinophilia was detected with 7 out 36 cases. Methylprednisolone was administrated by patients as 16 to 32 mg/day as a dosage.

Conclusion: The eosinophilic colitis is an important cause of chronic diarrhea that affects the quality of life. Methylprednisolone treatment is extremely efficient and safe. The clinical suspicion and examination of colonoscopy biopsy are important factors for diagnosis.

Keywords: Chronic Diarrhea, Colitis, Eosinophilic Infiltration

1. GİRİŞ

Günde 3 veya daha fazla sulu dışkılama ve 4 haftadan uzun süren klinik şikâyetlerin olması kronik ishal olarak tanımlanır (1). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, bazı ilaçlar, bakterial, paraziter, viral enfeksiyonlar, irritabl bağırsak sendromu, malabsorbsiyon sendromları, mikroskopik kolitler, eozinofilik gastroenteritler kronik ishalin önemli sebepleridir (1,2).

Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar, eozinofilik gastroenterit, eozinofilik özofajit ve eozinofilik kolit (EK) olarak sınıflandırılabilir. Kolon duvarının mukozadan serozaya kadar değişik derecelerde eozinofiller tarafından infiltrasyonu ile karakterize EK, kronik ishalin nadir ve önemli bir sebebidir (3,4). Hastalığın etyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle beraber genetik ve çevresel etkenlerin beraber rol oynadığı düşünülmektedir (5). Eozinofiller gastrointestinal sistemde özefagus dışındaki tüm or-

ganların lamina propriasında görülebilirler. En fazla çekum ve apendikste yerleşmişlerdir (6,7).

Hastaların hayat kalitelerinde uzun süreli bozulmalara yol açması nedeniyle EK'in tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Bu yazıda EK ile ilgili ülkemiz verilerinin son derece sınırlı ve genellikle vaka sunumları (8,9) şeklinde olmasından dolayı kliniğimizin bu konudaki verilerinin paylaşılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2016 ve Haziran 2020 tarihleri arasında kronik ishal etiyojisi araştırılmak üzere kolonoskopi yapılan ve histopatolojik olarak EK tanısı konan 36 vaka dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar değerleri, kolonoskopik ve patolojik verileri retrospektif olarak incelendi. Gaita analizi ve amip incelemesi tüm vakalarda yapılmış olup, negatif olanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda çölyak hastalığının varlığı Doku transglutaminaz IgA serolojisi ve endoskopik olarak ekarte edilerek negatif olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak hastalığı, malabsorbsiyon sendromları gibi kronik ishalin diğer sebepleri ile bilinen gıda allerjisi, enfeksiyöz ishaller ve yakın tarihteki bitkisel ya da ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada tüm hastalarda kolonoskopik incelemede terminal ileum entübasyonu yapıldı ve sadece makroskopik olarak normal ileal endoskopik görünümü olanlar dahil edildi.

Etik Beyan

Bu çalışma için Sanko Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13.08.2020 tarih ve 2020/14 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

3. BULGULAR

Çalışmaya 22 erkek ve 14 kadın olmak üzere toplam 36 vaka dahil edildi. Erkeklerin yaş ortalaması 42.6 (23-67) ve kadınların yaş ortalaması 52.2 yıl (18-75) idi. Eşlik eden hastalık olarak 6/36 vakada diabetes mellitus, 5/36 vakada kolesistektomi ve 5/36 vakada koroner kalp hastalığı saptandı. Tüm vakalarda ishal majör klinik prezantasyon iken, 28/36 vakada karın ağrısı ve 5/36 vakada rektal kanama vardı. Günlük ishal sayısı 3-20 arasında değişmekteydi. Tanı öncesi şikâyet süresi ortalama 13,7 ay (2-48) ve tanı sonrası ortalama takip süresi 16,5 ay (2-49) idi. Periferik eozinofili 7/36 vakada ve Ig E yüksekliği 1/8 vakada saptandı. Tüm hastalarda terminal ileum entübasyonu yapıldı. Kolonoskopide 10/36 vakada değişik şiddette makroskopik eroz-

yon ve kolit bulguları varken, diğer vakalarda mukozal yapı tamamen normaldi. Vakaların 7/36'sında değişik sayı ve büyüklükte polipler saptandı. Hastaların 5/36'sında daha önce yapılmış kolonoskopi öyküsü vardı. Tüm hastalara metilprednisolon 16-32 mg/gün dozunda verildi. 31/36 vakada 16 mg ve 5/36 vakada 32 mg'lık dozlar 4-6 haftada azaltılarak kesildi. Vakaların 7/36'sında 2. defa ve 1/36'sında 3. defa nüks eden ishal atakları nedeniyle medikal tedavi tekrarlandı ve tüm vakalarda remisyon sağlandı. Başka bir immunsupresif ajan ihtiyacı olmadı. Kolonoskopi ya da steroid tedavi ilişkili herhangi bir komplikasyon olmadı. Sadece 4 vakada hafif akneiform lezyon saptandı.

4. TARTIŞMA

Eozinofilik kolit prevalansı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Hastalığın gerçek sıklığı bilinmemektedir. Değişik çalışmalarda prevalans yaklaşık 3/100000 olarak bildirilmiştir. Kronik ishal için yapılan kolonoskopik biyopsilerde ise tanı oranı %0.1 olarak bildirilmiştir (10,11). Ülkemizde EK prevalansı ile ilgili net bir veriye rastlanamamış olup kliniğimizde kronik ishal etiyojisi araştırılmak üzere yapılan kolonoskopik biyopsilerde EK sıklığı %1.6 olarak saptanmıştır. Bu farklılık kendi toplumumuzda daha fazla vakanın olması yanı sıra alınan biyopsilerin yeri, sayısı, endoskopistin tecrübesi ve patologun farkındalığı gibi sebeplere bağlı da olabilir. Nadir bir hastalık olmasına rağmen tanı konmasındaki zorluk ve genellikle tanı öncesi hayat kalitesini önemli şekilde bozan uzun bir klinik rahatsızlık süresi olması, erken tanıyı değerli kılmaktadır (12). Bu çalışmada bu süre 13.7 ay olarak hesaplanmıştır. Farkındalık ve klinik tecrübenin olmadığı durumlarda hastalar nonspesifik ön tanı ve tedavilerle gereksiz şekilde zaman kaybetmektedirler.

Kolon duvarının eozinofilden zengin inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu sonucu gelişen EK'in primer kolonik eozinofilden farkı hastaların semptomatik olmasıdır (13). Semptomlar genelde uzun süreli ve tekrarlayıcıdır. Hastalığın spesifik klinik bulgusu olmayıp, klinik tutulan tabakaya ve eozinofilik infiltrasyonun derecesine bağlı olarak çeşitlilik gösterir. En sık başvuru sebepleri ishal ve karın ağrısıdır (6,7,13). Bu çalışmada hastaların tümünde ishal başlıca klinik yakınma iken, 2. sıklıkta genellikle kramp şeklinde olan karın ağrısı vardı. Sol kolonda endoskopik olarak kolit ya da erozyon saptanan 5 vakada ek klinik prezantasyon olarak rektal kanamada görülmüştür. Literatürde de alt GIS kanaması ya da kanlı ishal şeklinde olgu sunumları bildirilmiştir (8,14).

Hastalığa özgü spesifik laboratuvar bulgusunun olması tanıyı zorlaştırmaktadır. Akut faz yanıtlarında ılımlı yükseklikler olduğu bildirilse de tanı açısından yol gösterici değildir. Değişik çalışmalarda periferik eozinofili varlığı farklı sıklıkta bildirilmiş olup, tüm vakalarda görülmemek-

tedir (6,7,15). Bu çalışmada vakaların yalnızca %19.4'ünde periferik eozinofili saptanmıştır.

Kolonoskopik incelemede makroskopik mukozal görünüm genelde normaldir. Nadiren erozyon, ülser ya da nonspesifik kolit görünümü vardır (15,16). Bu çalışmada 10 vakada makroskopik anormallikler ve 7 vakada değişik sayı ve büyüklükte polipler saptanmıştır.

Hastalığın tanısı için en önemli adım EK'in hatırlanması ve alınan kolonoskopik biyopsilerin histopatolojik olarak incelenmesidir (17). Sekonder bir eozinofili varlığının olmadığı durumda biyopsi örneklerinin patolojik incelenmesinde bir büyük büyütme alanında 20 ve daha fazla eozinofil varlığı tanı için yeterlidir (1,15,16). Çalışmadaki vakalarda eozinofil sayısı 40-100 arası raporlanmıştır. Endoskopist ve patologun iş birliği tanıda en önemli parametredir.

Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar ve EK tedavisinde lökötrien inhibitörleri, mast hücre stabilizörleri, IL-5 inhibitörleri ve anti-immünglobülin E ajanlarının etkinlikleri bildirilmiş olsa da başlıca ve etkin tedavi ajanı steroidlerdir (3,13,15,16,18). Çalışmadaki tüm hastalarda metilprednisolon orta dozda 4-6 haftalık sürelerde etkin şekilde kullanılmış ve tüm vakalarda klinik remisyona sağlanmıştır. Vakaların hiçbirinde ciddi bir yan etki görülmemiştir.

Bu çalışma sonucunda; EK kronik ishalin nadir ancak hayat kalitesini etkileyen önemli bir sebebidir. Hastalığa tanı koydurucu spesifik klinik, laboratuvar ya da endoskopik bulgu yoktur. Metilprednisolon tedavisi son derece etkili ve güvenlidir. Tanıda altın standart klinik şüphe ve kolonoskopik biyopsilerin histopatolojik incelenmesidir.

KAYNAKLAR

1. Yüksel ES, Topal F. Kronik diyare nedenleri. *Güncel Gastroenteroloji* 2017;21(2):101-7.
2. Headstrom PD, Surawicz CM. Chronic diarrhea. *Clin Gastro Hep* 2005;3:734-7. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00298-3](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00298-3)
3. Vikas U, Portia K, Erika K. Eozinophilic gastroenteritis and colitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50(2):175-88. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8489-4>
4. Kuzu UB, Köksal AŞ. Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar. *Güncel Gastroenteroloji* 2014;18(3):342-51.
5. Weshil BK, Walker A. The mucosal barrier, Ig E mediated gastrointestinal events and eozinophilic gastroenteritis. *Gastroent Clin North Am* 1992;21:387-404.
6. Khan S. Eozinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:177-98. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2005.01.009>
7. Rothenberg ME. Eozinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.047>
8. Ertuğrul I, Ulker A, Turhan N, Dağlı U, Şaşmaz N. Eozinophilic colitis as an unusual cause of severe bloody diarrhea. *Türk J Gastroenterol* 2008;19(1):54-6.
9. Kefeli A, Akturk A, Başyigit S. Eozinophilic colitis complicated with renal infarction. *Am J Emerg Med* 2015;33(11):1703-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.07.084>
10. Walker MM, Potter MD, Talley NJ. Eozinophilic colitis and colonic eosinophilia. *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35(1):42-50. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000492>
11. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of eozinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a national administrative database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(1):36-42. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000865>
12. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eozinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer and subserosal tissues. *Gut* 1990;31:54-8. <https://doi.org/10.1136/gut.31.1.54>
13. Impellizzeri G, Marasco G, Eusebi LH, Salfi N, Bazzoli F, Zagari RM. Eozinophilic colitis: a clinical review. *Dig Liver Dis* 2019;51(6):769-73. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.04.011>
14. Koçak G, Koçak E, Akbal E, Şen H, Erbağ G, Erdoğan C. Eozinophilic colitis: a rare cause of lower gastrointestinal bleeding in an elderly adult. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(10):2016-7. <https://doi.org/10.1111/jgs.13043>
15. Tien FM, Wu JF, Jeng YM, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, et al. Clinical features and treatment responses of children with eozinophilic gastroenteritis. *Pediatr Neonatol* 2011;52:272-8. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2011.06.006>
16. Del Arco CD, Taxonera C, Olivares D, Aceñero MF. Eozinophilic colitis: case series and literature review. *Pathol Res Pract* 2018;214(1):100-4. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.09.029>
17. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eozinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment. *Br Med Bull* 2011;100:59-72. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr045>
18. Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eozinophilic colitis. *World J Gastroenterol* 2009;28:15(24):2975-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2975>

Soliter Pulmoner Lezyonların Değerlendirilmesinde Atenüasyon Düzeltilmiş ve Düzeltilmemiş Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin SUVmax Değerleri ile Karşılaştırılması

Gökhan Şahutoğlu*, Zehra Yeğinil, Hasan İkbâl Atılğan

DOI: 10.17944/mkutfd.766618

Gökhan Şahutoğlu: Uzm. Sađl. Fiz., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Hatay
Email: gkhan_sahut@hotmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2239-8940>

Zehra Yeğinil: Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, Adana
Email: zehra.yeginil@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7408-847X>

Hasan İkbâl Atılğan: Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Hatay
Email: hiatilgan@yahoo.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4086-1596>

Bildirimler/Acknowledgement

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.
The Authors report no financial support regarding content of this article.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14.02.2020 tarih ve 68 karar numaralı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Ethical approval was obtained from Çukurova University Clinical Research Ethical Committee with date 14.02.2020 and decision number 68, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Geliş/Received: 10.06.2020

Düzeltilme/Revised: 19.08.2020

Kabul/Accepted: 05.09.2020

e-ISSN: 2149-3103

Web: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

Öz

Soliter Pulmoner Lezyonların Değerlendirilmesinde Atenüasyon Düzeltilmiş ve Düzeltilmemiş Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin SUVmax Değerleri ile Karşılaştırılması

Amaç: Soliter pulmoner nodüllerin karakterizasyonunda radyolojik görüntülemenin değerlendirme zorlukları, PET/BT'ye ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. PET/BT'de semikantitatif analizin yanında atenüasyon düzeltmeli ve düzeltilmesiz görüntülerin vizüel değerlendirmesi de yapılabilmektedir. Bu çalışmada soliter pulmoner lezyonların karakterizasyonunda farklı PET/BT değerlendirme yöntemlerinin patolojik tanı ile uyumluluğuna bakmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Akciğerinde 1 cm ve üstü lezyon saptanan ve metabolik karakterizasyon için PET/BT çekimine gelen hastalar dahil edildi. Akciğer lezyonları atenüasyon düzeltmeli ve atenüasyon düzeltilmesiz görüntülerinde vizüel ve SUVmax değeri ile semikantitatif olarak değerlendirildi. Her görüntü değerlendirme yönteminin sensitivitesini, spesifitesini, doğruluğunu, negatif öngörme değerini ve pozitif öngörme değerini inceledik ve bunların patolojik tanı ile uyumluluğuna baktık.

Bulgular: Malign lezyonların SUVmax değeri 13,62±9,03, benign lezyonların SUVmax değeri 3,71±3,07 idi. SUVmax eşik değerini 2,5 aldığımızda, sensitivite %100, spesifite %35,7, doğruluk %83,5, pozitif öngörme değeri %81,8 ve negatif öngörme değeri %100 olarak hesaplandı. Vizüel değerlendirmede 1 ve 2 skoru benign, 3 ve 4 skoru malign olarak kabul edildiğinde, atenüasyon düzeltmeli görüntüleme sensitivite %100, spesifite %53,6, doğruluk %81,7, pozitif öngörme değeri %80,2 ve negatif öngörme değeri %100 olarak bulunup, patolojiyle orta düzeyde uyumluluk saptandı. Negatif öngörme değeri görüntüleme sensitivite %100, spesifite %60,7, doğruluk %89,9, pozitif öngörme değeri %88 ve negatif öngörme değeri %100 olarak bulunup, patolojiyle iyi düzeyde uyumluluk saptandı.

Sonuç: Pulmoner lezyonların değerlendirilmesinde SUVmax değerinin yanında atenüasyon düzeltmeli ve atenüasyon düzeltilmesiz görüntüler de incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Soliter Pulmoner Nodül, Pozitron Emisyon Tomografi Bilgisayarlı Tomografi, Atenüasyon Düzeltmesi

Abstract

Comparison of Attenuation Corrected and Non-Attenuation Corrected Positron Emission Tomography/Computed Tomography Images with SUVmax Values in The Evaluation of Solitary Pulmonary Lesions

Objective: The difficulties in the evaluation of radiological imaging in the characterization of solitary pulmonary nodules caused the need of PET/CT. In PET/CT, visual analysis of attenuation corrected, and non-attenuation corrected images can be made besides semiquantitative analysis. In this study, we aimed to evaluate the compatibility of different PET/CT evaluation methods with pathological diagnosis in the characterization of solitary pulmonary lesions.

Material and Method: Patients with lesions of 1 cm or more in the lung and who admitted to the PET/CT for metabolic characterization were included. Lung lesions were evaluated visually on attenuation corrected and non-attenuation corrected images and semiquantitatively with SUVmax value. We examined the sensitivity, specificity, accuracy, negative predictive value and positive predictive value of each image evaluation method and evaluated their compatibility with pathological diagnosis.

Results: The SUVmax of malignant lesions was 13.62 ± 9.03 and the SUVmax of benign lesions was 3.71 ± 3.07. When we got the SUVmax threshold value of 2.5, sensitivity was calculated as 100%, specificity 35.7%, accuracy 83.5%, positive predictive value 81.8% and negative predictive value 100%. In the visual evaluation, when 1 and 2 scores are considered as benign, 3 and 4 scores are considered as malignant, sensitivity in attenuation corrected imaging is 100%, specificity 53.6%, accuracy 81.7%, positive predictive value 80.2% and negative predictive value 100%, and moderate agreement with pathology. In non-attenuation corrected imaging, sensitivity was 100%, specificity 60.7%, accuracy 89.9%, positive predictive value 88% and negative predictive value 100%, and substantial agreement with pathology was found.

Conclusion: In the evaluation of pulmonary lesions, besides SUVmax value, attenuation corrected, and non-attenuation corrected images should also be examined.

Keywords: Solitary Pulmonary Nodule, Positron Emission Tomography Computed Tomography, Attenuation Correction

1. GİRİŞ

Soliter pulmoner nodül (SPN) çevresi normal akciğer dokusuyla net ayrılabilen 3 cm'den küçük, tek, yuvarlak dansite artışı gösteren, beraberinde lenfadenopati veya atelektazi eşlik etmeyen lezyon olarak tanımlanır (1). SPN görülme sıklığının PA akciğer grafilerinde %0,09-0,2 arasında olduğu bildirilmiştir (2). Akciğer kanserlerinin %40-60 oranında bir bulgusu olabileceğinden son derece önem taşımaktadır (1). SPN'li hastalar risk faktörleri ve radyolojik görünümüleriyle değerlendirildiğinde düşük, belirsiz (indetermine) ve yüksek riskli gruba ayrılır (3). Düzgün kenar, kalsifikasyon ve iki yıllık takipte stabil kalma gibi selim radyografik özelliklerin kanseri ekarte etmede her zaman doğru sonuç vermediği, benign ve malign nodüllerin radyolojik özellikler açısından çoğu zaman benzer özellikler taşıyabileceği gösterilmiştir (4). SPN'nin prevalansı direk grafide %2,1 iken, BT'de %17.0 olarak bulunmuştur (5). Sık görülen SPN'lerin benign malign ayrımı önem taşımaktadır.

Radyolojik görüntülemenin benign-malign SPN ayrımındaki değerlendirme zorlukları SPN'li hastalarda radyolojik görüntülemeler yanında PET/BT gibi fonksiyonel görüntüleme metodlarına ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. FDG PET/BT ile yapılan çalışmalar çoğunlukla SPN'ler ile olmakla birlikte, 3 cm'den büyük akciğer lezyonlarının karakterizasyonunda da PET/BT kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır (6). Bu çalışmada soliter pulmoner lezyonların değerlendirmesinde PET/BT kullanımını değerlendirdik. PET/BT ile üç görüntü değerlendirme yönteminin (atenüasyon düzeltilmeli ve düzeltilmesiz vizüel değerlendirme ile semikantitatif SUVmax analizi) pulmoner lezyonların değerlendirilmesindeki sensitivitesini, spesifitesini ve doğruluğunu karşılaştırıp, hangi değerlendirme yönteminin üstün olduğunu bulmayı amaçladık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya akciğerinde BT'de 1 cm ve üstü lezyon saptanan ve metabolik karakterizasyon için PET/BT çekimine Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nükleer Tıp birimine gelen hastalar dahil edildi. Bütün hastaların PET/BT görüntüleri retrospektif olarak incelendi ve görüntüler proseslendi. Proseslenen görüntülerin karşılaştırılmasında altın standart olarak patoloji sonuçları alındı. Patoloji alınmayan hastaların ise en az 18 ay süre ile olan BT takipleri incelenerek boyut büyümesi olmayanlar benign olarak kabul edildi. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nükleer Tıp anabilim dalına akciğerdeki lezyonun metabolik karakterizasyonu endikasyonu ile PET/BT görüntülemesine gönderilen 109 hasta (78 erkek, 31 kadın) çalışmaya dahil edildi. 109 hastanın 81'i malign, 28'i ise benign tanıydı. Malign lezyon tanısı, bütün hastalarda

biyopsi yapılarak patoloji ile konuldu. Benign lezyon tanısı ise 13 hastada patoloji ile konulurken, 15 hastada ise takip BT'lerinde lezyon boyutunun artmaması ile tanı konuldu.

2.1. PET Görüntüleme

Akciğerinde BT'de 1 cm ve üstü lezyon saptanan ve metabolik karakterizasyon için PET/BT çekimi için nükleer tıp bölümüne yönlendirilen hastalara öncelikle PET/BT çekimi ve çekim hazırlığı hakkında bilgi verilerek yazılı onamaları alındı. Çekime gelen hastaların en az 6 saat aç kalması sağlandı. F-18 FDG enjeksiyonu öncesi her hastanın açlık kan glukoz düzeyine bakıldı, glukoz düzeyi 180 mg/dl üzerinde olan hastalara enjeksiyon yapılmadı. Hastadan anamnez alınıp vücut ağırlıkları kaydedildi. Hastalara IV damar yolu açılarak 0.15 mCi/kg dozda F-18 FDG enjekte edildi. Hastaların tek kalıp dinlenebileceği radyoaktif hasta bekleme odalarında enjeksiyon yapıldıktan sonra yaklaşık 60 dakika beklenmesinin ardından görüntülemeye alındı.

PET/BT (Biograph mCT 64, Siemens Medical Solutions, Almanya) çekiminde, BT topogramı çekimi sonrasında çekim alanı verteksten uyluk proksimaline kadar olacak şekilde önce BT görüntüsü ve takiben yatak süresi 2 dakika olacak şekilde 5-8 yatak pozisyonu ile PET görüntüleri alındı.

PET/BT görüntülerindeki akciğer lezyonları atenüasyon düzeltilmeli (AC) ve atenüasyon düzeltilmesiz (NAC) görüntülerinde vizüel olarak ve SUVmax değeri ile de kantitatif olarak değerlendirildi. Her görüntü değerlendirme yönteminin sensitivitesini, spesifitesini, doğruluğunu, negatif öngörme değerini (NPV) ve pozitif öngörme değerini (PPV) karşılaştırdık.

Atenüasyon düzeltilmeli görüntülerde, lezyonun FDG tutulum düzeyi mediasten kan havuzu ile vizüel olarak karşılaştırıldı ve 4 üzerinden puanlandı. Puan 1: FDG tutulumunun olmaması, 2: Mediasten kan havuzundan az tutulum olması, 3: Mediasten kan havuzu ile eşit tutulum olması, 4: Mediasten kan havuzundan fazla tutulum olması olarak değerlendirildi. Atenüasyon düzeltilmesiz görüntülerde, lezyonun FDG tutulum düzeyi cilt FDG tutulumu ile vizüel olarak karşılaştırıldı ve 4 üzerinden puanlandı. 1: FDG tutulumunun olmaması, 2: Ciltten az tutulum olması, 3: Cilt ile eşit tutulum olması, 4: Ciltten fazla tutulum olması olarak değerlendirildi. Atenüasyon düzeltilmeli görüntülerden elde edilen SUVmax değeri ise, çekim bilgisayarına hastaya enjekte edilen net doz ve hasta ağırlığı girilince PET/BT işlem bilgisayarı tarafından otomatik olarak elde edildi. $SUV_{max} = \frac{\text{maksimum doku konsantrasyonu (MBq/g)}}{\text{enjekte edilen doz (MBq) / vücut ağırlığı (gr)}}$ bağıntısı ile işlem bilgisayarı tarafından hesaplandı. Bu değerlerin karşılaştırılacağı altın standart değerimiz daha önceden yapılan çalışmalarda da olduğu gibi, biyopsi yapılan hastalarda patoloji sonuçları, benign düşünülüp biyopsi

yapılmayan hastalarda ise takiplerdeki lezyon boyutunun artmaması olarak kabul edildi (7).

2.2. İstatistiksel Değerlendirme

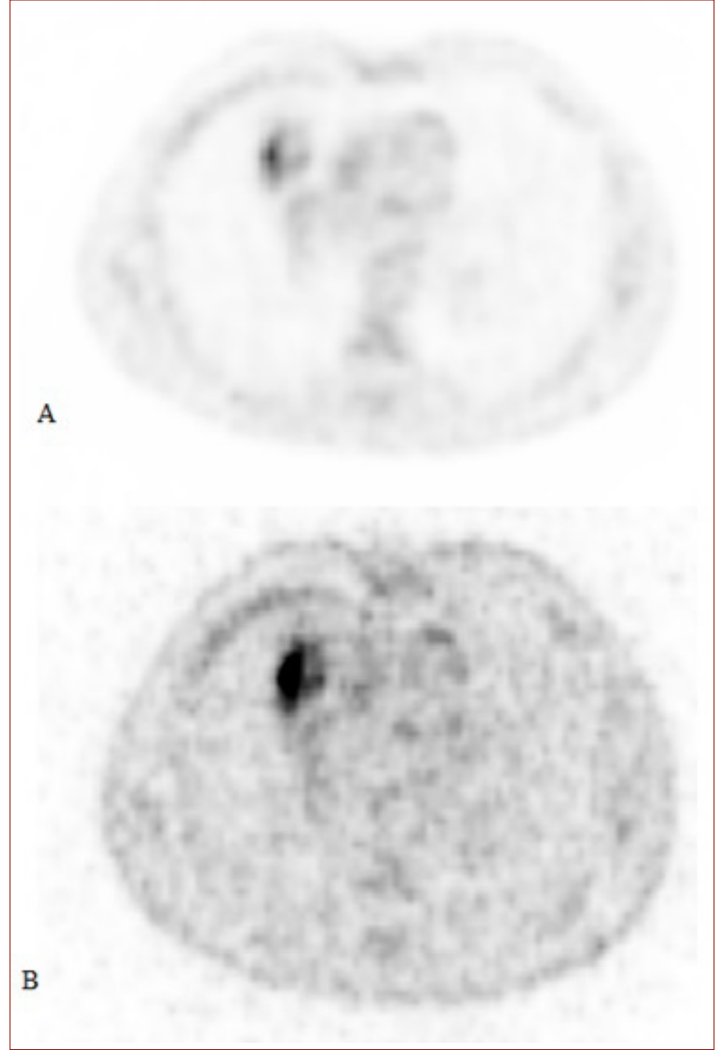
İstatistiksel değerlendirmede SPSS 21.0 programı (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Bu çalışmada SUVmax'ın eşik değeri ve malignite açısından nodül veya lezyon büyüklükleri sırası ile $>2,5$, >3 ve $>3,5$ olarak ayrı ayrı sınıflandırılıp, her büyüklük için sensitivite, spesifite, doğruluk, PPV ve NPV değerleri hesaplandı. AC ve NAC görüntülerinde nodül boyutuna göre 1 puan skoru benign, 2, 3 ve 4 puan skoru malign kabul edilen durum için; AC ve NAC görüntülerinde 1, 2 puan skoru benign, 3 ve 4 puan skoru malign kabul edilen durum için ve AC ve NAC görüntülerinde 1,2 ve 3 puan skoru benign, 4 puan skoru malign kabul edilen her görüntüleme için ayrı ayrı sensitivite, spesifite, doğruluk, PPV ve NPV değerlerine bakıldı. Malign ve benign grupların yaş, boyut ve SUVmax değeri gibi sayısal verilerin gruplar arasında farklı olmadığına bakmak için öncelikle normalite testi yapıldı. Normal dağılım gösterenlere student t testi, göstermeyenlere ise Mann-Whitney u testi ile karşılaştırıldı. Analizlerde $p<0,05$ anlamlı değer olarak kabul edildi. Gruplar arasında cinsiyet farkının olup olmadığı ki kare testi ile karşılaştırıldı. AC, NAC ve SUVmax eşik değerlerine göre malign-benign ayrımı yapılarak, bu görüntü değerlendirme yöntemlerinin tutarlılığı kappa testi ile yapıldı. Kappa test değerleri 0,01-0,20 arasında ise zayıf uyumlu, 0,21-0,40 arasında ise ortanın altında uyumlu, 0,41-0,60 arasında ise orta düzeyde uyumlu, 0,61-0,80 arasında ise iyi düzeyde uyumlu, 0,81-0,92 arasında ise çok iyi düzeyde uyumlu, 0,93-1 arasında ise mükemmel düzeyde uyumlu olarak yorumlandı.

Etik Beyan

Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14.02.2020 tarih ve 68 karar numaralı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 109 hastanın, PET/BT görüntülemesinden sonra yapılan takiplerinde, akciğer lezyonlarının 81'inin malign, 28'inin ise benign olduğu görüldü. Doksan dört hastaya biopsi yapıldı. Biopsi yapılan 94 hastanın 81'i (%86,2) malign iken, 13 (%13,8) hastanın sonucu benign olarak raporlandı. Benign gruptaki diğer 15 hastanın tanısı ise BT takipleri ile konuldu.



Resim 1. Benign patoloji tanı 53 yaşındaki erkek hastanın AC görüntüsünde (A) lezyonun mediasten kan havuzundan (4 puan), NAC (B) ciltten daha fazla tutulumu olduğu görülmekte (4 puan) olup SUVmax değeri ise 6,90

Malign lezyonlu hastaların yaş ortalaması 62.20 ± 12.27 yıl (min:21-max:86), benign hastaların yaş ortalaması ise 59.46 ± 15.64 yıl (min:33-max:80) idi. Patoloji sonucuna göre malign ve benign gruplar arasında yaş ($p=0,347$) ve cinsiyet ($p=0,402$) açısından istatistiksel fark yoktu.

Biopsi sonuçlarına göre malign durumda olan 81 hastanın 72'sine küçük hücre dışı akciğer kanseri, 7'sine küçük hücreli akciğer kanseri ve 2'sine ise sarkomatoid tümör tanısı konuldu. Küçük hücre dışı kanserli hastalardan biopsi ile alt sınıflaması yapılabilen 25 hastanın 12'si adenoma, 11'i skuamöz hücreli kanser ve 2'si bronkoalveolar kanser olarak raporlandı.

Malign lezyonların boyutu $49,63 \pm 25,47$ mm (min:10-max:115) iken benign lezyonların boyutu ise $23,11 \pm 17,71$ mm (min:10-max:89) olarak bulundu. Malign lezyonların boyutu benign lezyonlardan daha büyüktü ($p<0,001$).

Tablo 1. SUVmax eşik değerlerine göre hesaplanan tanısal performans değerleri

SUVmax eşik değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Doğruluk (%)	PPV (%)	NPV (%)
SUVmax ≥2,5	100	35,7	83,5	81,8	100
SUVmax ≥3	97,5	50	85,3	84,9	87,5
SUVmax ≥3,5	95,1	64,3	87,2	88,5	81,8

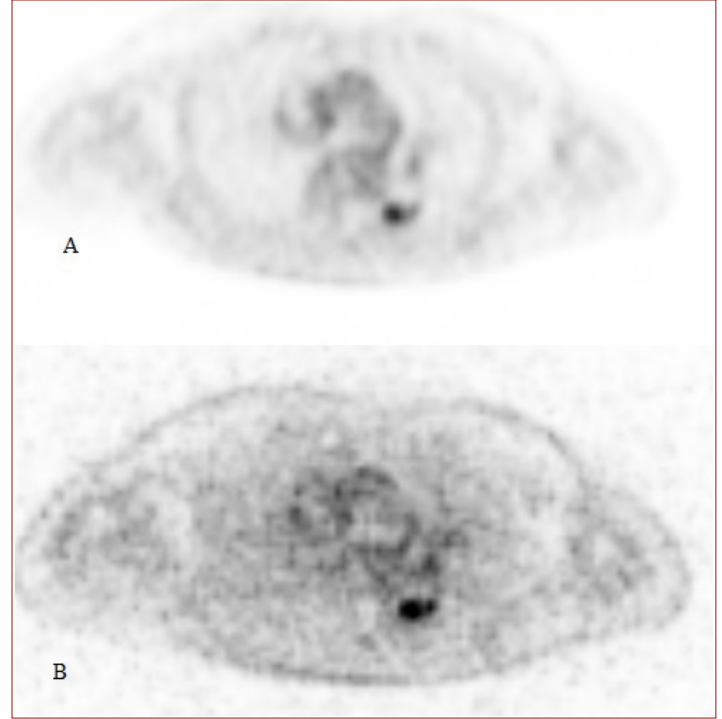
Tablo 2. Vizüel Değerlendirmeye Göre AC ve NAC Yöntemlerinin Tanısal Performansı

	P u a n Skoru	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Doğruluk (%)	PPV (%)	NPV (%)
Benign: Puan 1	AC	100	28,6	81,7	80,2	100
	NAC	100	25	81,7	79,4	100
Malign: Puan 2, 3 ve 4	AC	100	53,6	81,7	80,2	100
	NAC	100	60,7	89,9	88	100
Benign: Puan 1 ve 2	AC	97,5	71,4	90,8	90,8	90,9
	NAC	92,6	71,4	87,2	90,4	76,9
Malign: Puan 3 ve 4	AC	97,5	71,4	90,8	90,8	90,9
	NAC	92,6	71,4	87,2	90,4	76,9

Malign lezyonların SUVmax değeri $13,62 \pm 9,03$ (min:1,53-max:51,65) iken, benign lezyonların SUVmax değeri $3,71 \pm 3,07$ (min:0,97-max:16,04) idi. Malign lezyonların SUVmax değeri benign lezyonlardan daha büyüktü ($p < 0,001$). Patoloji ile doğrulanmış enfeksiyon, inflamasyon ve granümatöz hastalık lezyonları çıkartıldığında SUVmax değeri $2,84 \pm 1,62$ 'a düşmekteydi.

Malign-benign ayrımında SUVmax eşik değerini 2,5 kabul ettiğimizde sensitivite %100, spesifite %35,7, doğruluk %83,5, PPV %81,8 ve NPV %100 olarak hesaplandı. SUVmax eşik değeri 2,5 kabul edildiğinde, malign-benign ayrımının yapılmasında patoloji ile orta düzeyde uyumluluk saptandı (kappa: 0,452, $p < 0,001$). Malign-benign ayrımında SUVmax eşik değerini 3,0 kabul ettiğimizde sensitivite %97,5, spesifite %50, doğruluk %85,3, PPV %84,9 ve NPV %87,5 olarak hesaplandı. SUVmax eşik değeri 3 kabul edildiğinde, malign-benign ayrımının yapılmasında patoloji ile orta düzeyde uyumluluk saptandı (kappa: 0,553, $p < 0,001$). Malign-benign ayrımında SUVmax eşik değerini 3,5 kabul ettiğimizde, sensitivite %95,1, spesifite %64,3, doğruluk %87,2, PPV %88,5 ve NPV %81,8 olarak hesaplandı. SUVmax eşik değeri 3,5 kabul edildiğinde, malign-benign ayrımının yapılmasında patoloji ile iyi düzeyde uyumluluk saptandı (kappa: 0,638, $p < 0,001$) (Tablo 1).

Lezyonların AC ve NAC görüntülerine bakılarak yapılan vizüel değerlendirmede, patolojisi malign olan 81 lezyonun AC görüntülerine göre 80'ine 4 puan, 1'ine ise 3 puan verildi. NAC görüntülerine göre ise 76'sına 4 puan, 5'ine



Resim 2. Malign patoloji tanı 59 yaşındaki kadın hastanın AC (A) lezyonun mediasten kan havuzundan (4 puan), NAC (B) ciltten daha fazla tutulumu olduğu görülmekte (4 puan) olup SUVmax değeri ise 7,18

ise 3 puan verildi. Patolojisi benign olan 28 lezyonun AC görüntülerine göre 7'sine 4 puan, 5'ine ise 3 puan, 7'sine 2 puan, 9'una ise 1 puan verildi. NAC görüntülerine göre ise 7'sine 4 puan, 3'üne 3 puan, 11'ine 2 puan ve 7'sine 1 puan verildi (Resim 1 ve 2).

Vizüel değerlendirmede skoru 1 puan olan lezyonlar benign, 2, 3 ve 4 puan olanlar ise malign olarak kabul edildiğinde, AC görüntülemesinde sensitivite %100, spesifite %28,6, doğruluk %81,7, PPV %80,2 ve NPV %100 olarak bulundu. Malign-benign ayrımının yapılmasında patoloji ile orta düzeyde uyumluluk saptandı (kappa: 0,373, $p < 0,001$). NAC görüntülemesinde sensitivite %100, spesifite %25, doğruluk %81,7, PPV %79,4 ve NPV %100 olarak bulundu. Malign-benign ayrımının yapılmasında patoloji ile orta düzeyde uyumluluk saptandı (kappa: 0,331, $p < 0,001$).

Vizüel değerlendirmede skoru 1 ve 2 puan olan lezyonlar benign, 3 ve 4 puan olanlar ise malign olarak kabul edildiğinde, AC görüntülemesinde sensitivite %100, spesifite %53,6, doğruluk %81,7, PPV %80,2 ve NPV %100 olarak bulundu. Malign-benign ayrımının yapılmasında patoloji ile orta düzeyde uyumluluk saptandı (kappa: 0,632, $p < 0,001$). NAC görüntülemesinde sensitivite %100, spesifite %60,7, doğruluk %89,9, PPV %88 ve NPV %100 olarak bulundu. Malign-benign ayrımının yapılmasında patoloji ile iyi düzeyde uyumluluk saptandı (kappa: 0,697, $p < 0,001$).

Vizüel değerlendirmede skoru 1, 2 ve 3 puan olan lezyonlar benign, 4 puan olanlar ise malign olarak kabul edildiğinde, AC görüntüleme sensitivite %97,5, spesifite %71,4, doğruluk %90,8, PPV %90,8 ve NPV %90,9 olarak bulundu. Malign-benign ayrımının yapılmasında patoloji ile iyi düzeyde uyumluluk saptandı (kappa: 0,742, $p < 0,001$). NAC görüntüleme sensitivite %92,6, spesifite %71,4, doğruluk %87,2, PPV %90,4 ve NPV %76,9 olarak bulundu. Malign-benign ayrımının yapılmasında patoloji ile iyi düzeyde uyumluluk saptandı (kappa: 0,656, $p < 0,001$) (Tablo 2).

4. TARTIŞMA

Akciğerin malign tümörlerde glukoz metabolizmasının artışına paralel olarak F18-FDG tutulumu artmaktadır (8). Buna karşın FDG tutmayan nodüllerde malignite olasılığı düşüktür. Ancak bronkoalveolar karsinom ve karsinoid tümörler gibi yavaş büyüyen maligniteler ile küçük tümörlerde FDG tutulumu az olabilir (8, 9). Birçok benign pulmoner lezyonlar FDG tutulumu göstermemesine rağmen, aktif granüloamatöz hastalıklar, kronik inflamasyonlar, abseler ve enfeksiyonlar FDG tutulumu gösterebilirler. Yüksek FDG aviditesi gösteren en sık enfeksiyöz sebep ise tüberkülozdur (10, 11).

Nomori ve ark. çalışmalarında 3 cm'den küçük soliter pulmoner nodüle sahip olan 136 hastanın FDG PET/BT taramasını incelemişler. Boyutları 1 cm ile 3 cm arasındaki nodüllerin görüntülenmesinde PET/BT'nin etkili bir görüntüleme tekniği olduğu fakat 1 cm ve daha küçük nodüllerin BT görüntüleme tekniği ile tespit edilmesine rağmen PET tekniğinde algılanamadığı sonucuna varmışlar (12). Li ve ark. çalışmalarında soliter pulmoner nodüle sahip olan 298 hastanın FDG PET/BT taramasını incelemişler ve histopatolojik bulgular ile karşılaştırılmış. Hastaların 248'inde malign, 50'sinde benign lezyon histopatolojik olarak teşhis edilmiş. Malign olan 248 hastanın, 199'unun SUVmax değeri 2,5'tan büyük iken, 49 hastanın SUVmax değeri ise 2,5'tan küçük idi. Benign durumda olan 50 hastanın 31'inin SUVmax değeri 2,5'tan büyük iken 19 hastanın SUVmax değeri ise 2,5'tan küçüktü. Malign lezyonların saptanmasında PET/BT'nin sensitivitesi, spesifitesi, PPV, NPV ve doğruluğu sırası ile %80,2, %38, %86,5, %27,9 ve %73,1 olarak hesaplanmış (8). Kim ve ark. retrospektif çalışmalarında çapı 7-30 mm arası değişen SPN'leri karakterize etmek için patolojik tanısı olan 42 hastanın dual faz PET/BT görüntülerini retrospektif olarak incelemişler. Lezyonların ortalama SUVmax değeri 3,0±3,0 olup 0,5 ile 17,2 arasındaymış. BT ile PET/BT'nin doğrulukları sırasıyla %74 ve %93 bulunmuş. BT 31'i lezyonu doğru karakterize ederken PET/BT ise 39 lezyonu etmiş. BT'nin sensitivitesi ve spesifitesi %93 ve %31 iken PET/BT'ninki %97 ve %85 olarak bulunmuş. Malignite için 2,0 SUVmax eşik değeri

kullanılarak yapılan kantitatif analizde doğruluğun artmadığını bulmuşlar. PET/BT'nin SPN'lerin benign-malign ayrımında mükemmel bir performans gösterdiğini; anatomik ve metabolik görüntüleme kombinasyonunun, BT'nin sensitivitesinden PET'in spesifitesinden faydalanılarak iyi bir doğruluk gösterdiğini vurgulamışlar. Görsel yorumlamanın SPN'lerin karakterizasyonunda yeterli olduğunu, kantitatif analizin doğruluğu arttırmadığı sonucuna varmışlar (13). Dalli ve ark. retrospektif çalışmalarında toraks BT ile SPN tanısı konan ve sonrasında PET/BT çekilen 209 hastayı dahil edilmiş. SPN'lerin benign-malign ayrımında PET/BT'nin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamışlar. SPN lezyonların 129'u (%61,72) benign ve 80'i (%38,27) malign olarak bulunmuş. Benign SPN'ler için ortalama SUVmax değeri 2,06±3,29 iken malign SPN'ler için 7,39±5,69 olarak hesaplanmış. Benign SPN'lerin SUVmax değeri malign SPN'lerden istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktü. Nodül çapı ile malignite riski arasında pozitif korelasyon bulundu. SUVmax eşik değeri 4 alındığında en iyi sensitiviteye ve spesifiteye sahip olduğu bulunmuş. PET/BT'nin soliter pulmoner nodüllerin benign-malign ayırıcı tanısında güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmişler (14). Bryant ve ark. çalışmalarında 2,5 cm ve altındaki akciğer nodülleri olan 585 hastaya PET/BT çekimi yapmışlar. Değerlendirdikleri hastaların SUVmax değeri 0 ile 36 arasında olup medyan değerini 8,5 olarak bulmuşlar. SUVmax değeri 0 ile 2,5 arasında olan nodülün malign olma ihtimalini %24, 2,6 ile 4 olan nodülün malign olma ihtimalini %80 ve 4,1'den daha fazla SUVmax'ı olan nodülün malign olma ihtimalini %96 olarak bulmuşlar. Nodülün SUVmax değerleri ne kadar büyük olursa nodülün malign olma ihtimalinin arttığı fakat bazı büyük SUVmax değerine sahip nodüllerin enfeksiyon kaynaklı olup, PET/BT görüntüleme tekniğine ek olarak malign-benign ayrımında biopsi işleminin katkı sağlayacağı sonucuna varmışlar (15).

Sathekge ve ark. SPN nedeniyle FDG PET/BT yaptıkları nodülleri histopatolojik incelemişler. Histopatolojik incelemede 14 lezyonun malign, 16 lezyonun ise benign olduğunu, benign lezyonların 12'sinin tüberküloz olduğunu bulmuşlar. Benign ve malign lezyonların SUVmax değerini sırasıyla 11,02±6,6 ve 10,86±8,9 olarak hesaplamışlar. Benign grubundan tüberküloz hastaları analizden çıkarıldığında benign ve malign lezyonlar arasında ortalama SUVmax değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmiş. SUVmax eşik değerini 2,5 aldıklarında sensitiviteyi %85,7, spesifiteyi %25 olarak bulmuşlar. Tüberküloz saptanan lezyonlar çıkartıldığında sensitivite aynı iken, spesifitenin artarak %100 olduğu saptanmıştır. FDG PET/BT'nin maligniteyi tüberkülozdan ayırt edemeyeceğini ve bu nedenle gereksiz biyopsi/torakotomiye azaltmak için güvenilir bir şekilde kullanılamayacağı sonucuna varmışlar (16). Bu çalışmada SUVmax eşik değerini 2,5 aldığımızda sensitivite, spesifite ve doğruluk sırasıyla %100, %35,7, %83,5 bulun-

du. Eşik değeri 3 aldığımızda sırasıyla %97,5, %50 ve %85,3 çıkarken; 3,5 aldığımızda ise %95,1, %64,3, %87,2 bulundu. SUVmax eşik değerini 3,5 aldığımızda sensitivite biraz düşerken, spesifite ve doğruluk yükselmekte idi. Biz bunu benign gruptaki hastalarımızın SUVmax değerinin yüksek olmasına bağladık. Benign grupta patoloji ile doğrulanan enfeksiyon, inflamasyon ve granümatöz hastalık gelen lezyon sayısı fazlaydı ve bunların SUVmax değeri de diğer benign lezyonlara göre yüksekti. Benign lezyonların ortalama SUVmax değeri $3,71 \pm 3,07$ idi. Patoloji ile doğrulanan enfeksiyon, inflamasyon ve granümatöz hastalık lezyonları çıkartıldığında SUVmax değeri $2,84 \pm 1,62$ 'a düşmekteydi. Bu hastalar bile çıkartıldığında SUVmax değerimiz literatüre göre yüksek olmaktadır. Patolojisi alınmayan ama takiplerinde boyutu stabil olan lezyonların granümatöz hastalığa bağlı olabileceği düşünüldü. Houseni ve ark. çalışmalarında NAC PET/BT görüntülerinin, AC görüntülerine ek olarak, FDG PET/BT'nin yorumlanmasına dahil edilmesi gerekip gerekmediğini belirlemeyi amaçlamış. Çalışmaya lenfoma kanseri tanılı 58 hasta dahil edilip elde edilen görüntüler AC ve NAC görüntüleri için yüzeysel ve derin lenf nodları olarak iki farklı aşamada değerlendirilmiş. Yüzeysel lenf nodlarının tespit hızının NAC PET/BT ile %100 ve AC PET/BT ile %98,4 olduğunu bulmuşlar. FDG tutulumunun derecesi (yoğun, orta ve hafif tutulum), NAC PET/BT görüntüleri için sırasıyla %56,3, %31,3 ve %12,5; AC PET/BT görüntüleri için %23,4, %34,4 ve %40,6 olduğunu göstermişler. Derin lenf nodlarının tespit hızının NAC PET/BT ile %95,3 ve AC PET/BT ile %99,4 olduğunu belirtmişler. FDG alımının derecesi (yoğun, orta ve hafif alım), NAC PET/BT görüntüleri için sırasıyla %42,4, %27,1 ve %25,9; AC PET/BT görüntüleri için %52,4, %43 ve %4,1 olarak hesaplamışlar. NAC PET/BT görüntülerinin yüzeysel lezyonlarının saptanmasında, AC PET/BT görüntülerinden daha üstün bulurken, AC PET/BT görüntülerinin derin yerleşimli lezyonların tespiti açısından NAC PET/BT görüntülerinden üstün olduğunu bulmuşlar. Bu nedenle, AC ve NAC PET/BT görüntülerinin birbirini tamamladığını ve lenfoma hastalarının değerlendirilmesinde birlikte gözden geçirilmeleri gerektiği sonucuna varmışlar (17).

Reinhardt ve ark. çalışmalarında akciğerinde 3 mm ile 60 mm çapında 438 metastatik lezyonu olan 92 hastanın PET/BT görüntülerini incelemişler. 5 mm'den küçük olan lezyonların PET tekniği ile saptanamadığını, artan lezyon boyutlarında ise anlamlı değerde olmasa da saptanabilirliğini arttığını göstermişler. Çapı 11 mm'den küçük lezyonların ise FDG PET/BT ile saptanabilirliğinin düşük olduğu sonucuna varmışlar. FDG PET/BT'nin akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde faydalı olduğunu göstermişler. Vizüel skoru kullanarak yaptıkları çalışmada, lezyon saptanabilirlik açısından AC ve NAC PET görüntülerinin değerlendirilmesinin benzer olduğunu belirtmişler. Akciğer metastazlarının %54,6'sında AC ve NAC görüntüleme

benzer vizüel skoru olduğunu göstermişler. %45,4 hasta da ise vizüel skorlar farklı olup, %41,4 oranında daha fazla skora sahip olup daha iyi görünülebilirlik sağladığını söylemişler (18).

Huang ve ark. akciğer lezyonları üzerine yaptıkları çalışmalarında NAC görüntü, AC görüntü ve SUVmax hesaplamasına göre yapılan değerlendirmede sensitivite ve spesifisite sırası ile %100/64, %91/59 ve %79/77 olarak bulunmuşlar. NAC değerlendirmenin küçük nodüllerde en sensitif ve doğru yöntem olduğunu göstermişlerdir. NAC PET görüntülerinin tek başına görsel değerlendirmesinin SPN karakterizasyonunda daha doğru sonuç verdiğini göstermişlerdir (6).

Khandani ve ark. 62 malign akciğer nodülü olan hastaya preoperatif PET/BT çekmişler. NAC, AC ve SUVmax temelli değerlendirme yöntemlerini karşılaştırmışlar. NAC görüntülerde normal akciğere göre daha fazla tutulumu, AC görüntülerde mediastene göre daha fazla tutulumu ve SUVmax'ta ise 2,5 üzerini malign kabul etmişler. NAC görüntülerde 61 nodülün, AC görüntülerde 36 nodülün malign olduğu bulunmuş. SUVmax değeri ile yapılan değerlendirmede ise AC görüntüye benzer şekilde 38 lezyonu malign olarak saptamış. Atenüasyon düzeltilmiş görüntülerin AC ve SUVmax temelli yorumlamaya göre daha sensitif olduğu sonucuna varmışlar (19).

Şahin ve ark. çalışmalarında soliter pulmoner nodüllerin karakterizasyonunda NAC görüntüsü, AC görüntüsü ve SUVmax değerlerini incelemişler. NAC görüntülerinde ciltten fazla tutulum olması, AC görüntülerinde medias-tenden fazla tutulum olması malign olarak kabul edilmiş. Bu çalışmada, buna benzer şekilde NAC ve AC görüntülerini değerlendirdik. NAC görüntüsüne göre NAC PET'in diyagnostik performansının, AC PET'e göre daha yüksek olduğunu belirtmişler. NAC görüntüsüne ait sensitivite %95,5, spesifite %73,6, doğruluk %85,3, PPV %80,7 ve NPV %93,3 olarak AC görüntüsüne ait sensitivite %90,9, spesifite %68,4, doğruluk %80,4, PPV %76,9 ve NPV %86,6 olarak hesaplamışlar. SPN'lerin tespitinde ise AC ve NAC PET'in başarısının benzer olduğunu bulmuş. NAC PET'in soliter pulmoner nodüllerin karakterizasyonuna ek katkısı olabileceği sonucuna varmışlar (7). Van Gomez Lopez ve ark. semikantitatif analiz vizüel değerlendirmenin spesifitesini arttırmadığını bulmuşlar. Tüm değerlendirme yönteminde spesifitenin sınırlı olduğunu belirtmişler ve sınırlı spesifitenin kullanılan değerlendirmeden bağımsız olduğunu belirtmişler (20).

Bu çalışmada ise vizüel skor 1 ve 2'yi benign, 3 ve 4'ü malign kabul ettiğimizde AC değerlendirmenin sensitivitesi %100 iken, spesifitesi %53,6'da kalmaktaydı. Ama sadece skor 4'ü malign kabul ettiğimizde sensitivitede çok az azalma olurken (%97,5), spesifite ise %71,4'e çıkmaktaydı. Doğruluk ise %81,7'den %90,8'e yükselmekteydi. Bu verilerimi-

ze göre AC görüntü değerlendirmesinde Şahin ve ark.'nın yaptıkları çalışmanın aksine (7) sadece skor 4'ü malign almak spesifitemizi ve doğruluğumuzu arttırmaktaydı. NAC görüntüleme ise sadece skor 4'ü malign kabul ettiğimizde spesifite %60,7'den %71,4'e çıkarken sensitivite, doğruluk ve NPV'de ise azalma olmaktadır. NAC görüntülerin değerlendirilmesinde skor 1 ve 2'yi benign, skor 3'ü malign kabul etmek daha doğru sonuçlar vermekteydi. Bunun nedeni bu çalışmada fazla tutulumu olan (yüksek AC, NAC ve SUVmax değerleri) benign hastalarda kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada benign lezyona sahip hasta sayısı 28 olup, bu sayı düşüktü. Benign lezyonların sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıklarında biriydi. Çalışmada benign hasta grubunun SUVmax ortalamasının fazla olması da çalışmanın bir başka kısıtlılığıydı. Benign lezyon grubunda daha fazla sayıda lezyon olması durumunda yüksek SUVmax değerine sahip lezyon sayısının oranı da düşebilirdi.

5. SONUÇ

Soliter pulmoner lezyonların karakterizasyonunda genel kabul gören SUVmax 2,5 eşik değeri enfeksiyon, inflamasyon ve granülomatöz hastalığın daha sık görüldüğü bölgelerde sensitiviteyi yükseltmesine rağmen, spesifiteyi ise büyük oranda düşürmektedir. Bu durumlarda soliter pulmoner lezyonların karakterizasyonunda semikantitatif SUVmax 2,5 eşik değerinin kullanılması yerine vizüel AC ve NAC görüntü skorlamasının kullanılması daha iyi sonuçlar vermektedir. Vizüel AC görüntü değerlendirmesinde ise mediasten ile benzer FDG metabolizmasına sahip lezyonların karakterizasyonunda önceki çalışmalar ile farklı sonuçlar bulmamızdan dolayı, yapılacak yeni çalışmalar ile bu durum daha da aydınlatılmalıdır.

Kaynaklar

1. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD; American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2003;123(1 Suppl): 89S-96S. https://doi.org/10.1378/chest.123.1_suppl.89s
2. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest*. 2003;123(1 Suppl): 147S-156S. https://doi.org/10.1378/chest.123.1_suppl.147s
3. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1): 782-787. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9812152>
4. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics*. 2000;20(1): 43-58. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.1.g00ja0343>
5. Gómez-Sáez N, González-Álvarez I, Vilar J, Hernández-Aguado I, Domingo ML, Lorente MF, et al. Prevalence and variables associated with solitary pulmonary nodules in a routine clinic-based population: a cross-sectional study. *Eur Radiol*. 2014;24(9): 2174-2182. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3249-z>
6. Huang YE, Pu YL, Huang YJ, Chen CF, Pu QH, Konda SD, et al. The utility of the nonattenuation corrected 18F-FDG PET images in the characterization of solitary pulmonary lesions. *Nucl Med Commun*. 2010;31(11): 945-951. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32833ed57d>
7. Şahin E, Kara A, Elboğa U. Contribution of nonattenuation-corrected images on FDG-PET/CT in the assessment of solitary pulmonary nodules. *Radiol Med*. 2016;121(12): 944-949. <https://doi.org/10.1007/s11547-016-0681-y>
8. Li S, Zhao B, Wang X, Yu J, Yan S, Lv C, et al. Overestimated value of (18)F-FDG PET/CT to diagnose pulmonary nodules: Analysis of 298 patients. *Clin Radiol*. 2014;69(8): e352-e357. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.04.007>
9. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(5): 1348-1352. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00754-9](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00754-9)
10. Yilmazbayhan A, Damadoğlu E, Aybatlı A. Soliter pulmoner nodüle tanısal yaklaşım [Diagnostic approach to solitary pulmonary nodule]. *Tuberk Toraks*. 2005;53(3): 307-318.
11. Chundru S, Wong CY, Wu D, Balon H, Palka J, Chang CY, et al. Granulomatous disease: is it a nuisance or an asset during PET/computed tomography evaluation of lung cancers?. *Nucl Med Commun*. 2008;29(7): 623-627. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328282fdc979>
12. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer*. 2004;45(1): 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.01.009>
13. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med*. 2007;48(2): 214-220.
14. Dalli A, Selimoglu Sen H, Coskunsel M, Komek H, Abakay O, Sergi C, et al. Diagnostic value of PET/CT in differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules. *J BUON*. 2013;18(4): 935-941.
15. Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(3): 1016-1020. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.03.095>
16. Sathegke MM, Maes A, Pottel H, Stoltz A, van de Wiele C. Dual time-point FDG PET-CT for differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules in a TB endemic area. *S Afr Med J*. 2010;100(9): 598-601. Published 2010 Sep 7. <https://doi.org/10.7196/samj.4082>

17. Houseni M, Chamroonrat W, Basu S, Bural G, Mavi A, Kumar R, Alavi A. Usefulness of non attenuation corrected 18F-FDG-PET images for optimal assessment of disease activity in patients with lymphoma. *Hell J Nucl Med.* 2009;12(1): 5-9.
18. Reinhardt MJ, Wiethoelter N, Matthies A, Joe AY, Strunk H, Jaeger U, et al. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(2): 134-139. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1901-1>
19. Khandani A, Alexander R, Bahjat Q, Leonard P, Marija I and William MC. Sensitivity of FDG PET in malignan tlung nodules based on non-attenuation corrected images, attenuation corrected images and SUV. *J Nucl Med.* 2007;48 (2 supplement): 77P.
20. van Gómez López O, García Vicente AM, Honguero Martínez AF, Jiménez Londoño GA, Vega Caicedo CH, León Atance P, et al. (18) F-FDG-PET/CT in the assessment of pulmonary solitary nodules: comparison of different analysis methods and risk variables in the prediction of malignancy. *Transl Lung Cancer Res.* 2015; 4(3): 228-35. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.05.07>.

The Relationship Between Complete Blood Count Parameters and Mortality in Early Period in Patients Diagnosed as Stroke in Emergency Service

Hüseyin Avni Demir*, Fikret Bildik, Tülin Gesoğlu Demir, Dikmen Çalışkan, Reyhan Şahnaoğlu, Ekim Özge Gökçe

DOI: 10.17944/mkutfd.786123

Hüseyin Avni Demir: Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa
Email: huseyinvnademir@yahoo.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0003-2891-9345>

Fikret Bildik: Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara
Email: fbildik@hotmail.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0003-2464-0232>

Tülin Gesoğlu Demir: Uzm. Dr., Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa
Email: drtulindemir@gmail.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-9341-5525>

Dikmen Çalışkan: Uzm. Dr., Kepez Devlet Hastanesi, Antalya
Email: dikmencaliskan@gmail.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-9015-5983>

Reyhan Şahnaoğlu: Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ankara
Email: dreyhansahna@yahoo.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-7429-7033>

Ekim Özge Gökçe: Uzm. Dr., Etimesgut İlçe Sağlık Müdürlüğü, Ankara
Email: ekimozgegokce@gmail.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-5742-7601>

Bildirimler/Acknowledgement

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

The Authors report no financial support regarding content of this article.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Yazarlar, çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13.01.2016 tarihli yazı ile izin alındığını, çalışmanın yürütülmesi esnasında Helsinki Beyannamesi 2013, ICMJ tavsiyeleri ile COPE'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartlarının yanısıra ilgili diğer biyoetik kılavuzların dikkate alındığını beyan etmişlerdir.

Permission was obtained from the Keçiören Training and Research Hospital Human Research Ethics Committee for this study with date 31.01.2016, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Geliş/Received: 27.08.2020

Düzeltilme/Revised: 13.09.2020

Kabul/Accepted: 24.10.2020

e-ISSN: 2149-3103

Web: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

Öz

Acil Serviste İnme Tanısı Alan Hastalarda Tam Kan Sayımı Parametreleri ve Erken Dönem Mortalite İlişkisi

Amaç: Akut iskemik inme, kalp hastalığı ve kanserden sonra en yaygın ölüm nedenidir. İskemik inmenin erken dönemindeki tam kan sayımı parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma geriye dönük arşiv çalışması şeklinde düzenlenmiştir. Acil servise başvuran ve iskemik inme tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Demografik bulgular, tam kan sayımı parametreleri, görüntüleme testleri, acilde kalış süresi, hastanede kalış süresi not edilmiştir.

Bulgular: Dört yüz yirmi iki hastanın ortalama yaşı $69,95 \pm 12,26$ yıldır. Hipertansiyon %68,5 oranıyla en sık görülen ek hastalıktır. İlk 7 günde ölüm oranı %2,1 iken ilk 30 günde %5,2 oldu. Nötrofil Lenfosit Oranının (NLO) ortalama değeri ilk 7 gün içinde ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,013$). İlk 7 günde ölüm için 4,12 olarak belirlenen NLO cut-off değerinin duyarlılığı %77,8; özgüllüğü %68,5 idi. 30 gün içinde ölen hastaların Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (RDW) değerleri yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Artan yaş, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon, erken ölüm için önemli risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak, NLO ilk 7 gün içindeki mortalite ve RDW ilk 30 gün içindeki mortalite için prediktif olabilir. Kalp yetmezliği ve / veya atriyal fibrilasyon varlığı ve 65 yaş ve üstü, erken ölüm riskini arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İskemik İnme, Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği, Nötrofil Lenfosit Oranı, Erken Mortalite

Abstract

The Relationship Between Complete Blood Count Parameters and Mortality in Early Period in Patients Diagnosed as Stroke in Emergency Service

Objective: Acute ischemic stroke is the most common cause of death after heart disease and cancer. We aimed to investigate the relationship between parameters of complete blood count in early period of ischemic stroke.

Material Method: The study was organized as a retrospective-archive study. Patients applied Emergency Department and diagnosed as ischemic stroke were included. Demographic findings, complete blood count parameters, imaging tests, duration time in the emergency, hospitalization time were noted.

Results: The mean age of 422 patients was 69.95 ± 12.26 years. Hypertension was the most common additional diseases, with the rate of 68.5%. While the mortality rate was 2.1% in the first 7 days, it was 5.2% in the first 30 days. The mean value of Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) was significantly higher in patients who died within the first 7 days ($p = 0.013$). The sensitivity of NLR cut-off value, which was determined as 4.12 for death in the first 7 days, was 77.8% and specificity was 68.5%. Red Cell Distribution Width (RDW) values of patients who died within 30 days were found to be statistically significantly higher when compared to living patients. Increasing age, heart failure and atrial fibrillation were found to be significant risk factors for early mortality.

Conclusion: In conclusion, NLR can be predictive for mortality within the first 7 days and RDW for mortality within the first 30 days. The presence of heart failure and / or atrial fibrillation and the age of 65 and above increase the risk of early mortality.

Keywords: Ischemic Stroke, Red Cell Distribution Width, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Early Mortality

1. INTRODUCTION

Stroke is defined by the World Health Organization as “findings that develop rapidly and last for 24 hours or more, or may result in death, due to focal or global impairment of cerebral functions” (1). Acute stroke is the most common cause of death after cancer and heart diseases in Turkey and all over the world. Stroke is also the major cause of morbidity and long-term disability in Europe. Since the mortality and morbidity rates of acute stroke are high, it is important to predict early mortality. In recent years, number of studies have been conducted with clinical findings, scoring systems, biochemical markers, and imaging methods to predict the mortality of coronary artery diseases, cancers, and strokes, which have high mortality. Some of the parameters used in these studies are neutrophil lymphocyte ratio (NLR), red cell distribution width (RDW) and mean platelet volume (MPV) (2-4). In this study, it was aimed to investigate the relationship between parameters of complete blood count which is an easily accessible, cheap, and fast test and early mortality in stroke.

2. MATERIAL AND METHODS

The study was conducted retrospectively between 2013 and 2015 with patients who were admitted to Gazi University Faculty of Medicine Adult Emergency Department and were diagnosed as ischemic stroke and hospitalized in the neurology department.

2.1. Collection of Data

Patients were included in the study by having data from patient records of the hospital data system. A study form was prepared for each patient and demographic data of all patients such as age, gender, additional diseases, and medications used were noted. Complaints, physical examination findings, hemoglobin (HGB), Hematocrit (HTC), Mean Corpuscular Volume (MCV), White Blood Cell (WBC), Platelet (PLT), Mean Platelet Volume (MPV), Red Cell Distribution Width (RDW), Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) values and the imaging results of patients having Brain Computed Tomography (CT), Brain Magnetic Resonance (MR) and MR Angiography were noted.

All patients were divided into groups by applying Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification in terms of ischemic stroke etiologies. In addition, the duration of the stay in the emergency room, the length of hospitalization, status of death on the 7th and 30th day were noted. Death status of the patients who were discharged earlier than 30 days, was decided according to their re-admission. For patients who did not re-apply to the hospital, information about the death status was obtained by calling them from the hospital information database.

2.2. Inclusion and Exclusion Criteria

Patients who were over the age of eighteen, who were diagnosed with ischemic stroke by brain CT, brain MR or by the clinical findings, and those who were accepted as transient ischemic attack (TIA) were included in the study. Patients under the age of eighteen, patients with trauma on visit, patients with intracranial bleeding, patients with active neoplasia or bone marrow metastasis, having end-stage renal insufficiency or liver failure, presence of rheumatological disease, patients with immunosuppression / immunosuppressant drug use, patients using glucocorticoid drug, pregnant women, patients whose information could not be reached or who had missing information, were excluded from the study.

2.3. Statistical Analysis

The analysis of the data was performed with Statisti-

cal Package for the Social Sciences 21 (IBM SPSS Statistics 21®) version. Normality evaluation of continuous variables was done with Kolmogorov-Smirnov test. Non-parametric tests were used because of the variables were not compatible with the normal distribution. Arithmetic mean \pm standard deviation or median and minimum and maximum values were used in continuous variables according to their distribution structures. In the case of intergroup difference, Post-hoc statistics were used to determine which group the difference originated from. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

ROC analysis was performed to determine the cut-off value for NLR. With this analysis, it was investigated whether NLR values higher than the determined threshold value could be a sign of poor prognosis for early mortality in patients diagnosed with stroke. The cut-off assessment for NLR was performed separately for both the first 7 days of mortality and the first 30 days of mortality.

Ethical Declaration

Ethical approval was obtained from Ankara Keçiören Training and Research Hospital Ethics Committee. with date 13.01.2016, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

3. RESULTS

Of the 422 patients included in the study, 221 (52.4%) were male and 201 (47.6%) were female. The average age was 68.03 ± 12.07 in males and 72.05 ± 12.15 in females. The average age of women was statistically higher than that of men ($p < 0.001$). When the patients were evaluated according to the age ranges, it was seen that 2.1% ($n = 9$) were in the age group under the age of 45, and 10.2% ($n = 43$) in the age group of 85 and above. The rate of being in the 45-54 age group was statistically different in men and the rate of being in the age group 85 and above was statistically different in women ($p = 0.012$).

The patients were divided into two groups as aged 65 and above and aged below 65 years old. There were 139 patients (32.9%) who were under 65 years old and 283 patients (67.1%) 65 and over. There were 136 male (61.5%) and 147 females (73.1%) in the age group 65 and over. The ratio of women 65 years and older was significantly higher than that of men ($p = 0.011$).

Hypertension (HT) was the most common comorbid disease and was significantly higher in women ($p < 0.001$). Diabetes mellitus (DM), cerebrovascular disease (CVD), heart failure (HF), atrial fibrillation (AF), coronary artery disease (CAD), and hyperlipidemia (HPL) are other comor-

Table 1. Presence of additional diseases according to age groups

	< 65 years (n=139)		≥ 65 years (n=283)		p
	n	%	n	%	
DM	50	36.0	113	39.9	0.433
HT	77	55.4	212	74.9	<0.001
CVD	37	26.6	70	24.7	0.676
CAD	29	20.9	107	37.8	<0.001
HF	3	2.2	32	11.3	0.001
AF	2	1.4	46	16.3	<0.001
HPL	8	5.8	12	4.2	0.491
Others	34	24.5	101	35.7	0.020

bidities, with no difference in gender. A statistically significant difference was found in the age group 65 and above in terms of hypertension, coronary artery disease, heart failure and atrial fibrillation ($p < 0.001$) (Table 1).

Mean, standard deviation, median, minimum, and maximum values of the patients' complete blood count parameters were calculated. The mean RDW value was $16.13 \pm 8.12\%$ (median: 14%, smallest: 9.4%, largest: 113.3%); MPV was 9.13 ± 1.85 fL (median: 9.2, smallest: 1.2, largest: 17); NLR was 4.19 ± 3.67 (median: 2.94, smallest: 0.6, largest: 31.9). The mean RDW value of the cases was above the reference value range. Mean MPV value was determined within the reference value ranges. While, the mean female RDW (15.99 ± 6.32) was significantly lower than the men's (16.25 ± 9.47) ($p = 0.004$), mean female MPV (9.35 ± 1.87) was significantly higher than the male's (8.94 ± 1.81) ($p = 0.014$). There was no significant difference between NLR values by gender.

HGB and HTC parameters were lower in women than in men (both $p < 0.001$). The MCV, WBC, PLT and MPV parameters were not different in terms of gender ($p = 0.060$, $p = 0.903$, $p = 0.409$, $p = 0.186$, respectively).

In terms of age groups, HGB, HTC, WBC, PLT values were found to be significantly lower in those aged 65 and over ($p = 0.005$, $p = 0.016$, $p = 0.032$, $p = 0.001$, respectively). MCV, RDW and NLR averages were found to be significantly higher in those aged 65 and over ($p = 0.041$, $p < 0.001$ and $p = 0.030$; respectively). There was no significant difference in MPV values for both age groups.

Brain CT was done in 408 of the cases. No acute pathology was detected in 267 (65.4%) of these patients. Brain MR was performed on 374 patients. Diffusion restriction was not detected in 59 (15.8%) patients. 370 of the patients were evaluated by echocardiography, only 4 (1.1%) had intra atrial thrombus. 389 patients underwent carotid vertebral artery color doppler ultrasound (CVDUS) examination and 167 (42.9%) of them had plaque and atherosclerotic vessels.

Pathological CVDUS results (stenosis and occlusion of

50% or more in vessels) were significantly higher in male patients (27.7%) than in women (14.2%) ($p = 0.016$). While the rate of plaque and atherosclerotic vascular detection was 27.6% in patients under 65 years of age, it was 51.0% in patients 65 and older, and it was statistically significant ($p < 0.001$).

The distribution of all patients according to TOAST groups were as follow: 41% ($n = 173$) Large Arterial Atherosclerosis, 23.7% ($n = 100$) Small Vascular Occlusion, 20.9% ($n = 88$) Cardio embolism, 14% ($n = 59$) Ischemic Stroke with unknown etiology and 0.5% ($n = 2$) Others. The frequency of large artery atherosclerosis and cardio embolism in the age group 65 and older was 43.5% and 24.7% and was statistically significantly higher ($p < 0.001$).

The mean of RDW and MPV values of TOAST groups were statistically different ($p = 0.034$ and $p = 0.037$). In comparison with post-hoc tests, there was a statistically significant increase in RDW values between those with only small vascular occlusion and cardio embolism ($p = 0.049$). There was a significant difference in MPV values between large arterial atherosclerosis and ischemic stroke with unknown etiology cases ($p = 0.02$).

The mean length of stay in emergency room was 59.48 ± 67.01 hours (median: 32), and mean hospital stay was 175.06 ± 387.02 (median: 71) hours. There was no significant difference between age and gender and length of stay in emergency room and hospitalization ($p = 0.295$, $p = 0.432$, respectively).

While the mortality rate was 2.1% ($n = 9$) in the first 7 days after stroke, the mortality rate was calculated as 5.2% ($n = 22$) in the first 30 days. There was no death in the first 7 days in the group under 65 years old. In the first 30 days, the mortality rate of cases in the age group 65 years and older was statistically significantly higher ($p = 0.004$). The average age of patients who died within the first 7 days and within the first 30 days was statistically higher than the average age of patients who lived within this period ($p = 0.043$ and $p < 0.001$, respectively). In patients with a history of heart failure and atrial fibrillation, the first 30 days death ratio were significantly higher ($p = 0.001$ and $p = 0.007$; respectively).

The NLR mean of the patient group who died in the first 7 days was significantly higher ($p = 0.022$). Although the average WBC of all patients was within the normal reference range in the first 30 days, the white blood cell values of the patients who died were found to be statistically significantly higher ($p = 0.027$). Also, RDW values of patients who died within the first 30 days were statistically significantly higher ($p = 0.013$). In the first 7 days after stroke, NLR cut-off was calculated as statistically significant ($p = 0.022$). The ROC area was 0.72 (Figure 1). NLR threshold value was

calculated as 2.97 with 100% sensitivity, 52% specificity. Although this sensitivity was 100% positive for this threshold in this patient group, the specificity was low in our opinion (52%), so we determined a different value. There was no value for which both were greater than 70%, therefore we determined the value closest to 70%. According to this, the threshold value was determined as 4.12 with the 77.8% of sensitivity and 68.5% of specificity (Table 2). NLR values equal to or higher than 4.12 were 77.8% sensitivity and 68.5% specificity for the first 7 days of mortality. Mortality rate was higher in the first 7 days in the group with NLR level 4.12 and higher ($p = 0.006$). According to NLR level 4.12, there was no difference between gender and NLR levels and between age and NLR levels ($p = 0.323$ and $p = 0.638$; respectively).

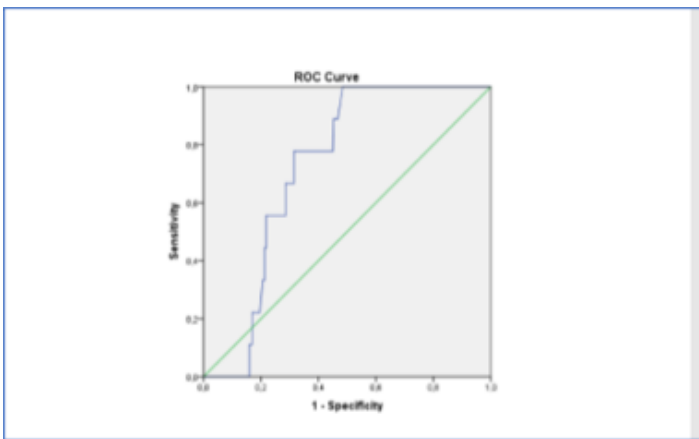


Figure 1. The ROC curve of NLR values for the mortality within the 1st 7 days

Table 2. NLR levels in whole study

NLR LEVELS		
	n	%
<4.12	285	67.5
≥4.12	137	32.5
Total	422	100

According to the NLR levels, there was no statistical difference between the length of emergency room stay and hospital stay ($p = 0.994$ and $p = 0.206$ respectively). The distribution of NLR levels according to the Brain CT results was statistically different ($p = 0.001$). This difference was due to the group with no acute pathology and cerebellar pathology. In cases without acute pathology, the ratio of having NLR lower than 4.12 levels were higher. Whereas the patients with cerebellar pathology, the ratio of having NLR equal or higher than 4.12 were higher. According to MR findings, the distribution of NLR levels was statistically different ($p < 0.001$). In cases within cerebral classification according to MR, the ratio of having NLR lower than 4.12 levels were higher. Whereas cases within cerebellar classi-

fication according to MR, the ratio of having NLR equal or higher than 4.12 were higher. NLR levels were not different according to the carotid Vertebral Doppler USG Classification and TOAST groups ($p = 0.129$ and $p = 0.989$; respectively). ROC analysis performed to determine NLR cut-off value in the first 30 days after stroke was not statistically significant ($p = 0.056$).

4. DISCUSSION

In the present study, the mean value of Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) was significantly higher in patients who died within the first 7 days. Also, Red Cell Distribution Width (RDW) values of patients who died within 30 days were found to be statistically significantly higher when compared to living patients. Increasing age, heart failure and atrial fibrillation were found to be significant risk factors for early mortality.

The mean age of our cases were 69.95 ± 12.26 years, like literature. Recent studies such as Yoneda et al. found the average age as 70 ± 11 , Reganon et al. as 65.3 ± 8.2 and Ntasisos et al. as 72 years (5-7). A study in which 2606 patients were evaluated showed that women had a more severe clinical stroke (mean age of 70 in females, and 65 in males) and more severe clinical outcomes (8). In the study of Demirci et al., It was found that the increase in stroke incidence with age was more prominent in women over 70 years old and this difference was statistically significant (9). In our study, mean stroke age of males was younger than female, this can be explained by atherosclerosis as it begins in males 10-15 years before the females.

Hypertension is a major risk factor for both ischemic stroke and intracranial bleeding. There is a constant, gradual, and consistent relationship between blood pressure and stroke risk. As blood pressure increases, the risk of stroke increases, even if it is not in the hypertensive range (10). In our study, hypertension was the most common comorbid disease, like other studies.

The inflammatory response plays an important role in secondary damage following stroke and ischemia. It is known that leukocytes contribute to secondary tissue damage in acute stroke. In many publications, leukocyte accumulation has been shown to increase ischemic tissue damage after stroke (6). In addition to leukocytes, it is known that platelets play a role in acute coronary syndromes and stroke pathogenesis developing in atherosclerotic basis. MPV is considered as a good indicator of platelet function (11). Additionally, there are some studies showing that RDW is elevated in patients with acute stroke and high levels of RDW in the acute phase of some diseases such as coronary artery disease, heart failure, kidney damage, and pneumonia, have been shown to be strongly associated with poor clinical outcomes (3).

Inflammation can affect both bone marrow and iron metabolism. Inflammatory cytokines may increase RDW by preventing red cell maturation in the bone marrow and allowing new and large reticulocytes to circulate early (12). In addition, although the role and importance of erythrocytes in hemostasis and fibrinolytic system is unclear, increased RDW rates may reflect the pro-coagulant state of erythrocytes (3). The RDW mean of 422 ischemic stroke patients in our study was 16.13%. Kara et al. found the mean of RDW as 14.7% in the patient group and 13.6% in the control group and stated that these results were statistically significant (13). Ramirez Moreno et al. conducted a case-control study investigating the relationship between RDW and ischemic stroke, and they found the RDW average as 14.48% (14). The data in our study were found to be higher than the reference values in parallel with the literature. The mean RDW of the women was significantly lower than the men. Söderholm et al. examined 26,879 patients in terms of RDW and stroke incidence, obtained similar data with our study (15). This may be related to the increased incidence of ischemic stroke due to higher incidence of large artery atherosclerosis in men. The mean RDW in the 65 age and older group was significantly higher than the group below 65 age. There was also a weak positive correlation between age and RDW.

There was no significant difference in the RDW values of the patients who died in the first 7 days compared to those who did not die, but the RDW values of the patients who died in the first 30 days were significantly higher than those who did not. Kim et al., showed that an increase of 1% in RDW, increased for poor functional results (OR: 1.222), early deaths (OR: 1.395) (3). This suggests that the severity of the mechanisms (inflammation, ischemia, increased oxidative stress) thought to increase RDW by affecting the bone marrow also affects the mortality of these patients.

Ntaios et al. found significant relation only between the cardioembolic group and RDW among the whole subtypes of stroke and RDW (7). We have not seen any other studies examining this relationship. In our study, RDW rates were found to be statistically significantly higher in strokes due to cardioembolic causes. This suggests that inflammation and oxidative stress occurring in cardiac problems causes stroke-related inflammation and oxidative stress contribute to higher RDW rates.

Platelets play a key role in the pathophysiology of ischemic stroke via thrombus formation after erosion or rupture of the atherosclerotic plaque. Larger platelets contain denser granules, are metabolically more active than small platelets, and have a high thrombotic potential. The relationship between stroke risk factors, classification, outcome, and MPV has been shown in many relevant studies (9). Arıkanoglu et al. found the mean MPV in ischemic stroke to be 8.6 ± 1.95 and stated that it was significantly

higher than the healthy control (16).

In a multicentric study by Tamer et al. no difference was found between MPV values in the control and the patient group (17). In our study, it was found as high as 9.13 ± 1.85 . The mean MPV of women was significantly higher than the men. Cho et al. found that MPV values were higher in women in their study with stroke cases in Korea (18). Similarly, in our study, it was found to be higher in women. This may be due to the older female patients. Slavka et al. determined increased vascular mortality above the MPV values of 11.01 (19). In our study, the MPV values were not found to be significantly different between those who died and survived in the first 7 days and in the first 30 days. Since we did not take control group in this study, no control-case comparison was made like these two studies. In addition, the times we accept in patients who die and live are different from those in these studies. It is thought that the differences in the data are due to these reasons. Arıkanoglu et al. stated that there was no significant difference between MPV values and TOAST groups (16).

Pikija et al. found that the attenuated MPV values were associated with large vessel infarcts (20). In our study, MPV values were found to be significantly different in the large artery sclerosis group. This may be due to the presence of large sensitive atheroma plaques in the intracranial arteries and their bifurcation regions, and large platelets with high thrombotic potentials for thrombus formation. The difference between the results of the studies above may be due to the use of different criteria in stroke subgroups, as well as the measurement method differences and the small number of patients.

In the pathophysiology of ischemic stroke, the inflammatory response has an important place in every stage, from the early stages of brain cell death to post-ischemic tissue repair stages. The inflammatory response in the cerebral injury site promotes ischemic brain damage and accelerates impairment in brain function. As a result of the systemic inflammatory response, leukocytes accumulate in the ischemic brain tissue. Three to six days after stroke, lymphocytes appear in ischemic tissue later than leukocytes (6-12 hours) (21). High neutrophil counts were associated with poor prognosis in stroke patients over a 3-month period, and stroke patients with low lymphocyte counts were found to have a poor one-week clinical prognosis (22). In recent studies, early mortality was found to be associated with high NLR values (2,23). In the study of Tokgöz et al. increased infarct volume was significant for early mortality and NLR showed a positive correlation with infarct volume (24). Similarly, in our study, it was observed that the ones who died within the first 7 days were statistically significantly higher. This suggests that deaths in the first 7 days are mostly related to stroke severity. Tokgöz et al. accepted

the 4.81 NLR value as a cut-off and made short-term mortality calculations accordingly. They showed that this value has 94.7% sensitivity, 70.5% specificity and 98.9% negative predictive value for short-term mortality (24). As a result of the analyzes made in our study, 4.12 value was accepted as cut-off. Sensitivity was 77.8% and specificity was 68.5%. The reason for this difference may be due to the exclusion of lacunar infarcts in the study of Tokgöz et al.

Belen et al. found that high blood pressure values correlated with high NLR values in their study on resistant hypertensive patients (25). This may be due to the atherosclerotic process and inflammatory process developing secondary to increased vascular wall resistance. Patients with a large amount of infarction that can be seen in early-stage CT in stroke patients may develop proportionally more inflammatory responses in the brain tissues and increase NLR (23), and conversely, patients who are considered to have relatively smaller infarcts without acute pathology will be low in NLR values.

According to the Brain CT Classification, NLR was found in the group with a higher rate of <4.12 in patients without acute pathology and in patients with cerebral diffusion restriction in MRI. This can be explained by the small volume of infarct or lacunar infarction. In patients with cerebellar pathology in brain CT and diffusion MR, the NLR has higher rate of ≥ 4.12 . In the literature, there was no study investigating the relationship between cerebellar infarction and NLR. This may be due to the blood flow of the cerebellum arising from the posterior circulation and the large infarct volume.

Huang et al. found the duration of hospitalization of stroke patients was 13.9 ± 14.1 days, Zhao et al. as 11 days and Gökhan et al. as 11.16 ± 5.57 days, all were like ours (21,23,26). The length of hospital stay of the patients is related to the policies of the clinic as well as the clinical symptoms of the patient. However, Jain et al. reported the stay time in the emergency room as 332 minutes and Kıyan et al. as 21.5 ± 30.5 hours (27,28). Akhtar et al. found that 29.5% of the patients stayed in the emergency room for less than 8 hours and 70.4% of them stayed for more than 8 hours. There was a reduced risk of complications, shorter hospitalization, discharge with better prognosis, and fewer in-hospital mortality rates in the group that remained in the emergency room for less than 8 hours, compared to the group that remained for more than 8 hours (29). Long emergencies stay times of stroke patients increase hospital stay and in-hospital mortality, as well as increase hospital cost (21). In terms of cost, we think that these patients should be admitted to the appropriate departments quickly in terms of rapid onset of patient rehabilitation, especially in terms of reducing the emergency crowd.

In our study, the mortality rate was 2.1% in the first 7

days, while the mortality rate was 5.2% in the first 30 days. Nakibuuka et al. showed the mortality rate as 6.3% in the first 7 days and as 26.8% in the first 30 days (30). Ganesh et al. performed a study on 319,972 stroke patients, they determined the 30-day mortality rate as 12.7% (31). In our study, the presence of patients with lacunar infarction may have reduced these rates. In addition, it can be thought that the differences in the health services levels of the countries where the studies are conducted, and the characteristics of the patients included are relevant.

There are some limitations in our study. First, it includes the limitations of retrospective studies. The data were collected based on the reliability of the hospital database. Since it was a retrospective study, the absence of our control group in terms of complete blood count values was a limitation for us. The fact that the study is single centered constitutes an important limitation in terms of spreading the results across the country. Patients were evaluated for 7- and 30-days mortality, longer observations could yield different results. Also, patients did not classify according to the hospitalization to service or to the intensive care unit. The treatments given were not evaluated. Finally, the causes of mortality of the patients were not investigated, their primary outcome was considered as a whole cause of mortality.

5. CONCLUSION

In conclusion, NLR can be predictive for mortality within the first 7 days and RDW for mortality within the first 30 days. Additionally, the presence of heart failure and / or atrial fibrillation and the age of 65 and above increase the risk of early mortality. We suggest that these parameters may be used as predictors of mortality in stroke. Thus, knowledge of mortality predictors would lead the emergency team to decide earlier for treatment and admission to appropriate departments in terms of rapid onset of patient rehabilitation, especially in terms of reducing the emergency crowd.

REFERENCES

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(7):2064-89. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
2. Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2014;28(1):27-31. <https://doi.org/10.1002/jcla.21639>
3. Kim J, Kim YD, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, et al. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome

- in acute cerebral infarction. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(2):349-56. <https://doi.org/10.1160/TH12-03-0165>
4. Li B, Liu X, Cao ZG, Li Y, Liu TM, Wang RT. Elevated mean platelet volume is associated with silent cerebral infarction. *Internal Medicine Journal*. 2014;44(7):653-7. <https://doi.org/10.1111/imj.12454>
 5. Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, Toyota A, Gotoh J, Watanabe M, et al. Hospital cost of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Japanese stroke centers. *Health Policy*. 2005;73(2):202-11. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2004.11.016>
 6. Reganon E, Vila V, Martinez-Sales V, Vaya A, Lago A, Alonso P, et al. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke. *Thrombosis Research*. 2003;112(4):217-21. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2003.12.008>
 7. Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, Aubert C, Michel P. Red cell distribution width does not predict stroke severity or functional outcome. *International Journal of Stroke: Official Journal of The International Stroke Society*. 2012;7(1):2-6. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00609.x>
 8. Arrich J, Mullner M, Lalouschek W, Greisenegger S, Crevenna R, Herkner H. Influence of socioeconomic status and gender on stroke treatment and diagnostics. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*. 2008;39(7):2066-72. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.506147>
 9. Demirci S, Yalciner BZ, Bakac G, Dayan C, Aysal F, Baybas S. İnmelerde tekrarlayıcılığı etkileyen risk faktörleri. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nöroloji Bilimleri Dergisi*. 2010;23:38-43. <https://doi.org/10.5350/DAJPN2010230106>
 10. Polovina M, Potpara T, Giga V, Stepanovic J, Ostojic M. Impaired endothelial function in lone atrial fibrillation. *Vojnosanitetski Pregled*. 2013;70(10):908-14. <https://doi.org/10.2298/VSP110429016P>
 11. Arevalo-Lorido JC, Carretero-Gomez J, Alvarez-Oliva A, Gutierrez-Montano C, Fernandez-Recio JM, Najarro-Diez F. Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. 2013;22(4):297-303. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.09.009>
 12. Ku NS, Kim HW, Oh HJ, Kim YC, Kim MH, Song JE, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram negative bacteremia. *Shock*. 2012;38(2):123-7. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31825e2a85>
 13. Kara H, Degirmenci S, Bayir A, Ak A, Akinci M, Dogru A, et al. Red cell distribution width and neurological scoring systems in acute stroke patients. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:733-9. <https://doi.org/10.2147/NDT.S81525>
 14. Ramirez-Moreno JM, Gonzalez-Gomez M, Ollero-Ortiz A, Roa-Montero AM, Gomez-Baquero MJ, Constantino-Silva AB. Relation between red blood cell distribution width and ischemic stroke: a case-control study. *International Journal of Stroke: Official Journal of The International Stroke Society*. 2013;8(6):E36. <https://doi.org/10.1111/ijs.12091>
 15. Soderholm M, Borne Y, Hedblad B, Persson M, Engstrom G. Red cell distribution width in relation to incidence of stroke and carotid atherosclerosis: a population-based cohort study. *PloS One*. 2015;10(5):e0124957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124957>
 16. Arikanoglu A, Yucel Y, Acar A, Cevik MU, Akil E, Varol S. The relationship of the mean platelet volume and C-reactive protein levels with mortality in ischemic stroke patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17(13):1774-7.
 17. Tamer D, Fevzi Y, Deniz AE, Cemil K, Fatih B, Cihat Y, et al. The value of serum mean platelet volume in ischaemic stroke patient. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2013;63(12):1509-10.
 18. Cho SY, Jeon YL, Choi SK, Suh JT, Lee HJ, Park TS. Mean platelet volume in Korean patients with acute ischemic stroke: a gender difference. *Platelets*. 2013;24(1):75-6. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.658109>
 19. Slavka G, Perkmann T, Haslachner H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(5):1215-8. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.221788>
 20. Pikija S, Cvetko D, Hajduk M, Trkulja V. Higher mean platelet volume determined shortly after the symptom onset in acute ischemic stroke patients is associated with a larger infarct volume on CT brain scans and with worse clinical outcome. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2009;111(7):568-73. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.04.002>
 21. Zhao L, Dai Q, Chen X, Li S, Shi R, Yu S, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Length of Stay and Acute Hospital Cost in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(4):739-44. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.012>
 22. Kim J, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):464-7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.042>
 23. Gokhan S, Ozhasenekler A, Mansur Durgun H, Akil E, Ustundag M, Orak M. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17(5):653-7.
 24. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoglu A, Ogmegul A. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(8):2163-8. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.007>
 25. Belen E, Sungur A, Sungur MA, Erdogan G. Increased Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients With Resistant Hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17(7):532-7. <https://doi.org/10.1111/jch.12533>
 26. Huang YC, Hu CJ, Lee TH, Yang JT, Weng HH, Lin LC, et al. The impact factors on the cost and length of stay among acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(7):e152-8. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.014>

27. Jain M, Damania D, Jain AR, Kanthala AR, Ganti L, Jahromi BS. Does prolonged length of stay in the emergency department affect outcome for stroke patients? *The Western Journal of Emergency Medicine*. 2014;15(3):267-75. <https://doi.org/10.5811/westjem.2013.8.16186>
28. Kıyan S, Öz Saraç M, Ersel M, Aksay E, Yürüktümen A, Musalar E, et al. Retrospective Analysis of 124 Acute Ischemic Stroke Patients Who Attended To The Emergency Department In One Year Period. *JAEM* 2009;8:3.
29. Akhtar N, Kamran S, Singh R, Cameron P, Bourke P, Khan R, et al. Prolonged Stay of Stroke Patients in the Emergency Department May Lead to an Increased Risk of Complications, Poor Recovery, and Increased Mortality. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(3):672-8. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.018>
30. Nakibuuka J, Sajatovic M, Nankabirwa J, Ssendikadiwa C, Furlan AJ, Katabira E, et al. Early mortality and functional outcome after acute stroke in Uganda: prospective study with 30 day follow-up. *SpringerPlus*. 2015;4:450. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1252-8>
31. Ganesh A, Lindsay P, Fang J, Kapral MK, Cote R, Joiner I, et al. Integrated systems of stroke care and reduction in 30-day mortality: A retrospective analysis. *Neurology*. 2016;86(10):898-904. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002443>

Karpal Tünel Sendromunda İnflamasyonun Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet-Lenfosit Oranı ve Ortalama Platelet Hacmi ile Değerlendirilmesi

Erman Altunışık*, Ali Zeynel Abidin Tak

DOI: 10.17944/mkutfd.790592

Erman Altunışık: Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adıyaman
Email: ermanaltunisk@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5996-2090>

Ali Zeynel Abidin Tak: Doç. Dr., Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adıyaman
Email: alizeyneltak@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3783-184X>

Bildirimler/Acknowledgement

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.
The Authors report no financial support regarding content of this article.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Bu çalışma için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14.01.2020 tarih ve 2020/1-29 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Ethical approval was obtained from Adıyaman University Clinical Research Ethical Committee with date 14.01.2020 and number 2020/1-29 and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Geliş/Received: 04.09.2020

Düzeltilme/Revised: 06.09.2020

Kabul/Accepted: 08.09.2020

e-ISSN: 2149-3103

Web: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

Öz

Karpal Tünel Sendromunda İnflamasyonun Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet-Lenfosit Oranı ve Ortalama Platelet Hacmi ile Değerlendirilmesi

Amaç: Karpal tünel sendromu median sinirin karpal tünel seviyesinde sıkışmasından kaynaklanan ve en yaygın görülen mononöropati şeklidir. Büyük bir kısmı idiopatik olan bu tablonun fizyopatolojik mekanizması halen tam açıklanamamıştır. Bu çalışmada karpal tünel sendromunda sistemik inflamasyonun olası rolünün nötrofil-lenfosit oranı, platelet-lenfosit oranı ve ortalama platelet hacmi değerleri ile incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yaşları 20 ve 60 arasında değişen, elektrofizyoloji laboratuvarımıza refere edilen ve Amerikan Nöroloji Akademisi kriterlerine göre karpal tünel sendromu tanısı konulan toplam 55 hasta ve sağlıklı 36 kişi dahil edildi. Hastalar elektrofizyolojik bulgulara göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. Hastaların klinik açıdan fonksiyonel durumları ve hastalık şiddetleri Boston Questionnaire ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 91 hastanın 71'i (%78,02) kadın ve 20'si (%21,98) erkekti. Hasta grubu yaş ortalaması 50,04±9,78 olan 43 kadın ve 12 erkekten oluşmaktaydı. Kontrol grubu yaş ortalaması 49,92 ±7,59 olan 28 kadın ve 8 erkekten oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında nötrofil-lenfosit oranı, platelet-lenfosit oranı ve ortalama platelet hacmi değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ölçülen değerler hasta alt gruplarında karşılaştırıldığında hastalık şiddetiyle değerler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Karpal tünel sendromu patofizyolojisinde sistemik inflamasyonun rolünün belirsiz olduğu, bazı mekanik ve lokal patolojilerin etyopatogenezi aydınlatmakta daha ön planda düşünülmesi gerektiği akla yatkın görünmektedir. Konu ile ilgili hasta sayısının artırıldığı çok merkezli ve uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Karpal Tünel Sendromu, Median Sinir, Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet-Lenfosit Oranı, Ortalama Platelet Hacmi, İnflamasyon, Mononöropati

Abstract

Evaluation of Inflammation in the Carpal Tunnel Syndrome by the Neutrophil-Lymphocyte Rate, Platelet-Lymphocyte Rate and Mean Platelet Volume

Objective: Carpal tunnel syndrome is the most common form of mononeuropathy caused by compression of the median nerve at the carpal tunnel level. The pathophysiological mechanism of this picture, which is mostly idiopathic, is still not fully explained. The aim of this study to examine the possible role of inflammation in carpal tunnel syndrome with neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume values.

Materials and Methods: A total of 55 patients aged between 20 and 60 years, referred to our electrophysiology laboratory and diagnosed with carpal tunnel syndrome according to the American Academy of Neurology criteria and 36 healthy participants were included in the study. Patients were divided into three subgroups as mild, moderate and severe according to electrophysiological findings. Clinical functional status and disease severity of patients were evaluated with Boston Questionnaire.

Results: 71 women (78.02%) and 20 men (21.98%), were included in the study. The patient group consists of 43 women and 12 men, with an average age of 50.04 ± 9.78. The control group consists of 28 women and 8 men with an average age of 49.92 ± 7.59. When compared between patient and control groups, no significant difference was found between neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume values. When the measured values were compared in the patient subgroups, there was no significant difference between disease severity and values.

Conclusions: The role of systemic inflammation in carpal tunnel syndrome pathophysiology is uncertain, it seems plausible that some mechanical and local pathologies should be considered in the foreground to elucidate the etiopathogenesis. It was concluded that multi-center and longitudinal studies with increased number of patients on the subject are needed.

Keywords: Carpal Tunnel Syndrome, Median Nerve, Neutrophil-Lymphocyte ratio, Platelet-Lymphocyte ratio, Mean Platelet Volume, Inflammation, Mononeuropathy

1. GİRİŞ

Karpal tünel sendromu (KTS) median sinirin karpal tünel seviyesinde sıkışmasından kaynaklanan ve en yaygın görülen mononöropati şeklidir (1,2). Hastalar en çok ağrı, parestezi daha az sıklıkta median sinirin innervasyon bölgelerinde motor kayıptan yakınır (3). Vakaların büyük çoğunluğu idiopatikdir. Özellikle 40-60 yaş arası kadın popülasyonunda daha sık gözlenmektedir. Yüzde 50-60 oranında bilateral olma eğilimindedir (1). KTS gelişimi için obezite, kadın cinsiyet, eşlik eden inflamatuvar hastalıklar (romatoid artrit, diyabet ve yumuşak doku hastalıkları), gebelik, genetik faktörler, çalışma koşulları risk faktörleri olarak belirlenmiştir (4,5).

KTS patofizyolojisi multifaktoriyeldir ve gelişiminde intrakarpal kanal basıncının artışı anahtar bir rol oynamaktadır (6). Karpal tünelde anormal artmış basınç median siniri doğrudan zedeleyerek aksonal hasara neden olabileceği gibi; perineumdaki vasküler yapılar baskı oluşturarak median sinir iskemisine de yol açabilir (7).

Manyetik rezonans görüntüleme kullanan son çalışmalar idiyopatik KTS'de en sık karşılaşılan anormalliğin tenosinovyal kalınlaşma olduğunu açıkça göstermiştir (8). Kalınlaşan ve proliferen olan tenosinoviyumun yanında vasküler duvar kalınlaşması ve intimal hiperplazi gibi birtakım vasküler lezyonların da KTS'de sık gözleendiği belirtilmiştir (9). Median sinirin kompresyonuna ve traksiyonuna neden olan patofizyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve henüz net anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalarda kronik inflamasyonun rolü üzerinde durulmuştur (2).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) sistemik inflamasyon belirteci olarak son yıllarda araştırılan ve diğer inflamasyon belirteçlerine göre düşük maliyetli, pratik ve basit uygulanabilen yeni bir yöntemdir (10). Platelet lenfosit oranının (PLR) da benzer şekilde NLR gibi sistemik inflamasyon göstergesi olduğu hatta NLR ile birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11). Ortalama platelet hacmi (MPV) platelet fonksiyon ve aktivasyonunun göstergesidir (12). MPV düzeylerinin romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriasis gibi birçok kronik inflamatuvar hastalıkta prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (5). Bu çalışmada KTS etyopatogenesinde inflamasyonun olası rolünün NLR, PLR ve MPV değerleri ile incelenmesi amaçlandı.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya yaşları 20 ve 60 arasında değişen, elektrofizyoloji laboratuvarına refere edilen ve Amerikan Nöroloji Akademisi kriterlerine göre KTS tanısı konulan toplam 55 hasta dahil edildi (13). Median siniri etkileyebilecek radikülopati, pleksopati ve travmatik sinir hasarı olanlar çalış-

maya alınmadı. Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, diyabet, hipotroidi ve konnektif doku hastalığı gibi sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hematolojik hastalık, sistemik inflamatuvar hastalık, malignite, gebelik, kalp yetmezliği olanlar, son 1 ay içinde cerrahi girişim öyküsü olanlar, son 2 hafta içinde enfeksiyon geçirenler, antibiyotik, antiagregan, antikoagülan ve immünsupresan ajan kullananlar da çalışma dışı bırakıldı. Hastaların klinik açıdan fonksiyonel durumları ve hastalık şiddetleri Boston Questionnaire (BQ) ile değerlendirildi. BQ KTS'de semptom şiddeti ve fonksiyonel durum için bir değerlendirme aracıdır (14). Anket Symptom Severity Scale (SSS) ve Functional Status Scale (FSS) olmak üzere iki bölümden oluşur. SSS, skorları 1 (en hafif) ve 5 (en şiddetli) arasında değişen toplam 11 sorudan oluşur. 11 skorun ortalaması hesaplanarak genel sonuç bulunur. FSS, seçilen faaliyetleri gerçekleştirmedeki zorlukları değerlendiren 8 sorudan oluşur. Fonksiyonel durum için toplam puan, sekiz skorun ortalaması olarak hesaplanır (15). Kontrol grubu EMG laboratuvarına yönlendirilen ve sinir ileti çalışması sonuçları normal olan 60 yaş altında toplam 36 sağlıklı gönüllü bireyden oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş, vücut kitle indeksi (BMI), SSS ve FSS skorları kaydedildi.

2.1. Elektrofizyolojik Ölçümler

KTS tanısı aynı kullanıcı tarafından Medelec Synergy (Oxford Instruments Medical, Inc, UK) elektronöromyografi (ENMG) cihazı kullanılarak, 2. parmakta kaydedilen median sinir pik duyu iletim hızının 50 m/sn'den yavaş olması ve/veya motor iletim çalışmasında abduktör pollicis brevis kasından kayıpla median sinirin 5 cm'lik bilek segmentinden uyarılması ile distal motor latansın 4.5 ms'den uzun olması durumu olarak değerlendirildi. Duyusal sinir aksiyon potansiyellerinin (SNAP) genliği tepeden tepeye, bileşik kas aksiyon potansiyellerinin (CMAP) genliği, potansiyelin başlangıcından negatif zirveye kadar ölçülerek hesaplandı. Kolun cilt sıcaklığı bir kızılötesi lamba ile 30 ° C'nin üzerinde sabit tutuldu. Filtreleme motor iletiler için 5 Hz – 10 kHz ve duyusal iletiler için 20 Hz – 2 kHz olarak yapıldı. Uyarı süresi 0.1 ms olarak tutuldu. Sinir ileti çalışması sonucunda median nöropati saptanan hastalar hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç alt kategoriye ayrıldı. Sinir ileti hızı 50 m/sn altında olanlar hafif, sinir ileti hızı 50 m/sn altında ve distal motor latans 4.5 ms üzerinde olanlar orta, duyusal sinir uyarımı elde edilemeyen hastalar ağır KTS olarak gruplandırıldı (16).

2.2. Hematolojik Analiz

Hasta ve kontrol grubundan 8 saatlik açlığı takiben antekubital venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 30 dakika santifürüj edildi ve aynı gün hastanemiz biyokimya laboratuvarında CELL-DYN 3700 SL (Abbott Diag-

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Yaş (Yıl)	50,04±9,78	49,92±7,59	0,564
Cinsiyet (K/E)	43/12	28/8	0,964
BMI (kg/m ²)	27,02±3,07	27,17±2,76	0,818
NLR	1,93±0,74	1,93±0,60	0,581
PLR	106,05±27,69	106,26±37,94	0,703
MPV	8,32±1,43	7,80±1,18	0,073
SSS	32,51±8,78	11,00±0,00	<0.001*
FSS	22,47±5,47	8,00±0,00	<0.001*

SSS: Semptom ciddiyeti skalası; FSS: Fonksiyonel durum skalası; BMI: vucut kitle indeksi; NLR: Nötrofil lenfosit oranı; PLR: Platelet lenfosit oranı; MPV: ortalama trombosit hacmi; Kruskal Wallis Test ANOVA

nostics, Chicago, USA) cihazında analiz edildi. NLR, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle, PLR trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanıldı. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Bağımsız gruplarda T Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel yönden anlamlı olarak değerlendirildi.

Etik Beyan

Bu çalışma için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14.01.2020 tarih ve 2020/1-29 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

3. BULGULAR

Çalışmaya 71 kadın (%78,02) ve 20 erkek (%21,98) olmak üzere toplam 91 kişi dahil edildi. Bunlardan 55'i (%60,44) hasta grubunda, 36'sı (%39,56) kontrol grubundaydı. Hasta grubu yaş ortalaması 50,04±9,78 olan 43 kadın ve 12 erkekten oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise yaş ortalaması 49,92±7,59 olan 28 kadın ve 8 erkekten oluşmaktaydı. Hastaların 20'sinin (%36,36) hastalığı hafif, 20'sinin (%36,36) orta ve 15'inin (%27,27) şiddetliydi.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının elektrofizyolojik bulguları

	Hasta	Kontrol	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
DMLL	4,47±1,26	2,83±,30	<0,001
DMLR	4,87±1,40	2,91±,39	<0,001
MNCVL	54,83±12,03	60,41±4,81	<0,001
MNCVR	48,69±17,99	60,21±4,38	<0,001
CMAPL	6,78±2,64	8,78±2,43	<0,001
CMAPR	5,82±2,94	8,60±2,81	<0,001
DSLL	3,64±,93	2,26±,19	<0,001
DSLRL	3,77±,79	2,29±,19	<0,001
SNCVL	36,61±13,22	59,21±4,66	<0,001
SNCVR	29,32±18,38	58,46±4,74	<0,001
SNAPL	16,16±10,63	44,97±16,20	<0,001
SNAPR	12,37±10,60	41,65±16,05	<0,001

DML: Distal motor latansı; MNCV: Motor sinir ileti hızı; CMAP: Bileşik kas aksiyon potansiyeli; DSL: Distal duyu latansı; SNCV: Duyu sinir ileti hızı; SNAP: Duyusal sinir aksiyon potansiyeli. Ort: ortalama, SS: Standart sapma, Mann Whitney U Testi, Bağımsız T Testi

Hasta ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve BMI açısından benzer özelliklerdedi. (p>0.05). Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu iki gruptaki elektrofizyolojik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir. Ölçülen değerler hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında NLR, PLR ve MPV değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ölçülen değerler hasta alt gruplarında karşılaştırıldığında hastalık şiddetiyle değerler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3). SSS ve FSS değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p<0.001). Hastalık şiddetli ile FSS değerleri arasında ilişki saptanmazken SSS değerleri ağır KTS'si olanlarda, hafif ve orta dereceli KTS'si olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001).

Kan parametrelerinden ölçülen toplam beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil sayısı (NEU), lenfosit sayısı (LYM), platelet sayısı (PLT), hemoglobün değeri (HBG) gibi diğer değerler gerek hasta ve kontrol grupları arasında gerekse hastalık şiddetine göre hasta alt grupları arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

Tablo 3. Ölçülen değerlerin hasta alt grupları arasında karşılaştırılması

	Hafif (Ort±SS)	Orta (Ort±SS)	Şiddetli (Ort±SS)	p
Yaş	46,30±11,68	50,55±8,48	54,33±6,83	0,046
MPV	8,35±1,78	8,41±1,37	8,16±1,01	0,876
NLR	1,89±0,58	1,86±,87	2,09±,78	0,585
PLR	100,66±24,59	104,81±32,12	114,89±24,68	0,209
SSS	28,35±5,64	27,85±4,79	44,27±4,37	<0,001
FSS	22,40±6,03	22,65±5,59	22,33±4,86	0,964

SSS: Semptom ciddiyeti skalası; FSS: Fonksiyonel durum skalası; NLR: Nötrofil lenfosit oranı; PLR: Platelet lenfosit oranı; MPV: ortalama trombosit hacmi Kruskal Wallis Test ANOVA

4. TARTIŞMA

KTS, karpal tunel içerisindeki artmış basıncın rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır (6). Büyük bir kısmı idiopatik olan bu durumun fizyopatolojik mekanizması tam açıklanamamış değildir (17). Bilgilerimize göre daha önce yapılan hiçbir çalışmada KTS'nin enflamatuar belirteçlerden NLR, PLR ve MPV'nin üçü ile birlikte ilişkisi incelenmemiştir. Buradan hareketle, etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılmamış olan bu hastalıkta son yıllarda inflamasyon belirteci olarak kullanılan bu parametreleri kullanarak sistemik inflamasyonun rolünün araştırılması amaçlandı.

Ölçülen NLR, PLR ve MPV değerleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında değerler arasında anlamlı fark saptanmadı. Ölçülen değerler elektrofizyolojik olarak belirlenmiş hasta alt grupları arasında karşılaştırıldığında hastalık şiddetiyle değerler arasında anlamlı fark görülmedi.

KTS'de patofizyolojiyi aydınlatmaya yönelik olarak yapılan bazı histopatolojik çalışmalar mevcuttur. Yapılan iki çalışmada tenosinovyumda herhangi bir inflamatuvar bulgu saptanmamıştır (18,19). Farklı bir çalışmada 35 KTS hastasının sadece 4'ünde tenosinovyumda hafif kronik inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır (20). Bir başka çalışmada hastaların sadece yüzde 10'unda perivasküler lenfotik infiltrasyon ve yüzde 7'sinde fibroz sinovit saptanmıştır (21). Yapılan bir vaka sunumunda KTS'si olan bir Hodgkin Dışı Lenfoma hastasının pozitron emisyon tomografisinde (PET/BT) insidental olarak sağ el bileğinde non spesifik artmış fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) tutulumu saptanmış ve bu durum inflamatuvar etkenler lehine olduğu şeklinde yorumlanmıştır (22). Görüldüğü üzere histopatolojik çalışmalar KTS'nin altta yatan patofizyolojik mekanizmasında inflamatuvar etkenlerin rol oynadığını ispat etmekten uzaktır.

KTS hastalarında sistemik inflamatuvar parametrelerin ölçüldüğü ve farklı sonuçların elde edildiği birtakım çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada KTS hastalarında serum procalsitonin değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken, C-reaktif protein değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada ölçülen değerler hastalık şiddetine göre hasta alt gruplarında karşılaştırılmış ve hasta alt gruplarında anlamlı fark bulunmamıştır (2). Bir başka çalışmada KTS hastalarında interlökin 6 (IL-6) düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunurken, interlökin 1 (IL-1) değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (23). Bazı inflamatuvar sitokinlerin ölçüldüğü bir başka çalışmada KTS hastalarında IL-1 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa) düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında benzer bulunurken, IL-6 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (24).

Literatür incelemesinde KTS hastalarında NLR ve PLR değerlerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlandı. Çalışmada KTS hastalarında NLR değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken PLR değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (25). Bu çalışmada da ölçülen PLR değerleri benzer bir şekilde hasta ve kontrol grupları arasında farklı değildi.

Geriatrik hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada KTS hastalarında MPV değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durumun KTS hastalarında inflamasyonun göstergesi olduğu düşünülmüştür (5). Bu çalışmada MPV değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bahsi geçen çalışmayla bu çalışma arasında yaş gruplarının farklı olduğu göz ardı edilmemelidir.

Gerek sistemik parametrelerin ölçüldüğü gerekse histopatolojik incelemelerin yapıldığı çalışmalar KTS patofizyolojisinde sistemik inflamasyonun rolünün belirsiz olduğunu düşündürmektedir. Bazı mekanik ve lokal patolojilerin etyopatogenezi aydınlatmakta daha ön planda düşünülmesi gerektiği akla yatkın görünmektedir.

Çalışmada hasta grubunun SSS ve FSS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Elektrodiagnostik olarak belirlenen hasta alt gruplarında şiddetli KTS olgularında SSS değeri, hafif ve orta şiddette olanlara göre daha yüksek bulunurken, FSS değerlerinde hasta alt grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Semptom ve fonksiyonel ölçeklerle elektrodiagnostik bulgular arasındaki ilişkiyi araştırılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda semptom ve fonksiyonel ölçek skorları ile, elektrofizyolojik olarak belirlenen hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmişken (26,27), bazı çalışmalarda güçlü bir ilişki bulunmuştur (28,29). Bir başka çalışmada şiddetli KTS hastalarında fonksiyonel kısıtlılık daha yüksek bulunurken semptom şiddeti ile hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır (30). Bulunan birbirinden farklı sonuçların altında yatan neden kullanılan ölçeklerin subjektif bulgulara dayanması olabilir. Ayrıca elektrofizyolojik bulguların büyük myelinli liflerde akson kaybı ve demyelinizasyon ortaya çıktıktan sonra aşikâr hale geldiği akılda tutulmalıdır (31).

Yaş KTS için önemli bir risk faktörüdür ve KTS öncelikle orta ve ileri yaş kadın popülasyonunda gözlenmektedir (32). Kadın cinsiyet idiopatik KTS için primer risk faktörlerinden biridir ve KTS kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir (33). Bu çalışmada da kadın erkek dağılımı benzer oranlardaydı. Ayrıca hastalığı şiddetli olanların yaş ortalaması hastalığı hafif olanlara göre daha yüksekti.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya katılan hasta sayısı nispeten azdır. Diğer bir olası kısıtlılık çalışmaya dahil edilen katılımcılara ait ilk başvuru anında

uzun dönem takibi olmaksızın elde edilen tek bir laboratuvar örneği kullanılmasıdır. Ayrıca ölçülen değerler hastalık süresi ile kıyaslanmış olsaydı daha anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi.

KTS patofizyolojisi karmaşıktır ve birçok etken alta yatan mekanizmada rol oynayabilir. Bu mekanizmalar arasında KTS'yi indükleyen en olası etken karpal tüneldeki artmış anormal basıncıdır. Sistemik inflamasyonun bu basınç değişikliğindeki rolü net değildir. Her ne kadar bazı çalışmalar KTS'de lokal inflamatuvar değişikliklerin olabileceğinden bahsetse de sistemik inflamatuvar süreçlerin KTS patofizyolojisinde etken olduğunu söylemek çok mümkün görünmemektedir. Bu konunun doğrulanması için hasta sayısının artırıldığı çok merkezli randomize prospektif çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Michelsen H, Posner MA. Medical history of carpal tunnel syndrome. *Hand Clin* 2002; 18: 257 - 268. [https://doi.org/10.1016/S0749-0712\(01\)00006-3](https://doi.org/10.1016/S0749-0712(01)00006-3)
- Altun Y, Tak AZA. Can serum C-Reactive Protein and Procalcitonin levels associate with Carpal Tunnel Syndrome? *Medical Science and Discovery* 2019; 6: 18-23 <https://doi.org/10.17546/msd.510957>
- Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans E. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 373-6. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90038-O](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90038-O)
- Keir PJ, Rempel DM. Pathomechanics of peripheral nerve loading. Evidence in carpal tunnel syndrome. *J Hand Ther* 2005; 18: 259-69. <https://doi.org/10.1197/jjht.2005.02.001>
- Tutoğlu A, Boyacı A, Kocatürk Ö, Sankaya S, Kul M, Karakaş EY, Yetişgin A. The relationship of carpal tunnel syndrome and mean platelet volume in geriatric patients *Gaziantep Med J* 2014; 20: 182-185 <https://doi.org/10.5455/GMJ-30-153778>
- Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 581-5. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000173142.58068.5a>
- Amirfez R, Gozzard C, Leslie JJ. Hand elevation test for assessment of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br* 2005; 30: 361-4. <https://doi.org/10.1016/J.JHSB.2005.04.007>
- Hirata H, Nagakura T, Tsujii M, Morita A, Fujisawa K, Uchida A The relationship of VEGF and PGE2 expression to extracellular matrix remodelling of the tenosynovium in the carpal tunnel syndrome. *Pathol* 2004; 204: 605-12 <https://doi.org/10.1002/path.1673>
- Neal NC, McManners J, Stirling GA. Pathology of the flexor tendon sheath in the spontaneous carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Br]* 1987; 12: 229-232. [https://doi.org/10.1016/0266-7681\(87\)90020-9](https://doi.org/10.1016/0266-7681(87)90020-9)
- Varım C, Acar BA, Uyanık MS, Acar T, Alagoz N, Nalbant A, Kaya T, Ergenc H. Association between the neutrophil-to-lymphocyteratio, a new marker of systemic inflammation, and restless legs syndrome. *SingaporeMed J* 2016; 57: 514-516 <https://doi.org/10.11622/smedj.201616154>
- Zhao QT, Zhang XP, Zhang H, Duan GC. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in esophageal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 20: 112085-112093. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22557>
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-61. <https://doi.org/10.1097/00001721-199603000-00011>
- American Academy of Neurology Practice parameter for carpal tunnel syndrome (summary statement): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology *Neurology* 1993; 43: 2406 - 2409. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.11.2406>
- Kurt S, Çevik B, Kaplan Y et al. The relationship between Boston Questionnaire and electrophysiological findings in Carpal Tunnel Syndrome. *Archives of Neuropsychiatry* 2010; 47: 237-40.
- Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Surg (Am)* 1993; 75: 1585-1592. <https://doi.org/10.2106/00004623-199311000-00002>
- Stevens JC. The electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve* 1997; 20: 1477 - 1486. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199712\)20:12<1477::AID-MUS1>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199712)20:12<1477::AID-MUS1>3.0.CO;2-5)
- Chikenji T, Gingery A, Zhao C, et al. Transforming growth factor- β (TGF- β) expression is increased in the subsynovial connective tissues of patients with idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Orthop Res* 2014; 32: 116-122. <https://doi.org/10.1002/jor.22485>
- Schwind F, Ventura M, Pasteels JL. Idiopathic carpal tunnel syndrome: Histologic study of flexor tendon synovium. *J Hand Surg Am.* 1990; 15: 497-503. [https://doi.org/10.1016/0363-5023\(90\)90070-8](https://doi.org/10.1016/0363-5023(90)90070-8)
- Kerr CD, Sybert DR, Albarracin NS. An analysis of the flexor synovium in idiopathic carpal tunnel syndrome: Report of 625 cases. *J Hand Surg Am* 1992; 17: 1028-1030. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(09\)91053-X](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(09)91053-X)
- Scott KL, Conley CR, Renfree KJ Histopathologic Evaluation of Flexor Tenosynovium in Recurrent Carpal Tunnel Syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2019; 143: 169-175 <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005090>
- Faithfull DK, Moir DH, Ireland J. The micropathology of the typical carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br* 1986; 11: 131-132. [https://doi.org/10.1016/0266-7681\(86\)90035-5](https://doi.org/10.1016/0266-7681(86)90035-5)
- Joshi P, Lele V. Lighting the tunnel: FDG PET/CT findings leading to incidental diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 78-9. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31827a276b>
- Freeland AE, Tucci MA, Barbieri RA, et al. Biochemical evaluation of serum and flexor tenosynovium in carpal tunnel syndrome.

- Microsurgery 2002; 22: 378- 385. <https://doi.org/10.1002/micr.10065>
24. Takasu S, Takatsu S, Kunitomo K, Kokumai Y. Serum Hyaluronic Acid and Interleukin-6 as Possible Markers of Carpal Tunnel Syndrome in Chronic Hemodialysis Patients Artificial Organs 1994; 18: 420-42 <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1994.tb02227.x>
 25. Güneş M, Büyükgöl H. Correlation of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with the severity of idiopathic carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 2020; 61: 369-374 <https://doi.org/10.1002/mus.26791>
 26. Schrijver HM, Gerritsen AA, Strijers RL, et al. Correlating nerve conduction studies and clinical outcome measures on carpal tunnel syndrome: lessons from a randomized controlled trial. J Clin Neurophysiol 2005; 22: 216-21.
 27. Longstaff L, Milner RH, O'Sullivan S, Fawcett P. Carpal tunnel syndrome: the correlation between outcome, symptoms and nerve conduction study findings. J Hand Surg [Br] 2001; 26: 475-80. <https://doi.org/10.1054/jhsb.2001.0616>
 28. You H, Simmons Z, Freivalds A, Kothari MJ, Naidu SH. Relationships between clinical symptom severity scales and nerve conduction measures in carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 1999; 22: 497-501. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199904\)22:4<497::AID-MUS11>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199904)22:4<497::AID-MUS11>3.0.CO;2-T)
 29. Dhong ES, Han SK, Lee BI, Kim WK. Correlation of electrodiagnostic Findings with subjective symptoms in carpal tunnel syndrome. Ann Plast Surg 2000; 45: 127-31. <https://doi.org/10.1097/0000637-200045020-00005>
 30. Padua L, Padua R, Lo Monaco M, Aprile I, Tonali P. Multi perspective assessment of carpal tunnel syndrome: a multicenter study. Italian CTS Study Group. Neurology 1999; 53: 1654-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.8.1654>
 31. Dumitru D. Electrodiagnostic Medicine Philadelphia Hanley & Belfus 1994: 864-867
 32. Becker J, Nora DB, Gomes I, et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. Clin Neurophysiol 2002; 113: 1429-1434. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00201-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00201-8)
 33. English JH, Gwynne-Jones DP. Incidence of carpal tunnel syndrome requiring surgical decompression. J Hand Surg Am 2015; 40: 2427-2434 <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2015.07.029>

Gaitada Gizli Kan Pozitifliği Nedeniyle Kolonoskopi Yapılanlarda Kolorektal Malignite Sıklığı

Mustafa Zanyar Akkuzu*, Orhan Sezgin, Enver Üçbilek, Osman Özdoğan, Ferzan Aydın, Hatice Rızaoğlu Balcı, Serkan Yaraş, Fehmi Ateş, Engin Altıntaş

DOI: 10.17944/mkutfd.790954

Mustafa Zanyar Akkuzu: Uzm. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin
Email: zanyarakkuzu@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9908-6881>

Orhan Sezgin: Prof. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin
Email: drorhansezgin@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6704-4716>

Enver Üçbilek: Doç. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin
Email: enucbilek@hotmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2935-5580>

Osman Özdoğan: Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin
Email: osmanozdogan2000@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8299-5341>

Ferzan Aydın: Uzm. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin
Email: ferzan4765@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0464-2003>

Hatice Rızaoğlu Balcı: Uzm. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin
Email: hrizaoglu@yahoo.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5366-4535>

Serkan Yaraş: Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin
Email: drserkan1975@hotmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1404-7515>

Fehmi Ateş: Prof. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin
Email: drfehmiates@hotmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2527-414X>

Engin Altıntaş: Prof. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin
Email: enginaltintas@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0796-1456>

Bildirimler/Acknowledgement

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

The Authors report no financial support regarding content of this article.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Yazarlar, çalışma için Mersin Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 22.01.2020 tarih ve 45 karar sayı ile izin alındığını, Helsinki Beyannamesi 2013, ICMJ tavsiyeleri ile COPE'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartlarının yanısıra ilgili diğer biyoetik kılavuzların dikkate alındığını beyan etmişlerdir.

Geliş/Received: 05.09.2020

Düzeltilme/Revised: 20.10.2020

Kabul/Accepted: 21.10.2020

e-ISSN: 2149-3103

Web: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

Öz

Gaitada Gizli Kan Pozitifliği Nedeniyle Kolonoskopi Yapılanlarda Kolorektal Malignite Sıklığı

Amaç: Kolorektal kanserlerin erken evrede belirlenmesi, prognozunu iyileştirilmesindeki en önemli kısımdır. Bunun yolu etkili tarama programlarından geçmektedir. Gaitada gizli kan testi tarama yöntemlerinin başında gelmektedir. Bu çalışmada endoskopi ünitemizde gaitada gizli kan testi pozitifliği nedeniyle kolonoskopi yapılan hastalarda kolonoskopik bulguları değerlendirmeyi, polip sıklığını, histopatolojik tiplerini ve kolorektal malignite sıklığını saptamayı amaçladık.

Materyal ve Metod: 2018 Aralık ve 2019 Temmuz ayları arasında gaitada gizli kan pozitif olup etiyoloji araştırılması nedeniyle kolonoskopi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Kolonoskopi uygun hazırlık sonrası terminal ileum da değerlendirilecek şekilde uygulanmıştı. Hastaların yaş, cinsiyet, anamnez bilgileri, kolonoskopi ve patoloji sonuçlarına dosya bilgileri araştırılarak geriye dönük olarak ulaşıldı.

Bulgular: Bu sürede gaitada gizli kan pozitifliği nedeniyle 70 hastaya kolonoskopi yapılmıştı. Hastaların 36'sı (%51) erkek, 34'ü (%49) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 50,1±14,8, kadınların yaş ortalaması 54,6 ± 13,9 idi. Olguların 13'ünde (%19) adenomatöz polip, 4'ünde (%5,7) adenokarsinom ve birinde (%1,4) malign melanom tespit edildi. Polip tespit edilen 7 erkek ve 6 kadın hastanın yaş ortalamaları 61,5±9 idi. Poliplerin %76'sı sol kolonda, malignitelerin %80'i rektosigmoid kolonda idi. Olguların %74'ünde gaitada gizli kan pozitifliğini açıklayacak bir patoloji saptanmamıştı. Poliplerin tamamı kolonoskopik yöntemlerle başarıyla çıkarılmıştı.

Sonuç: Gaitada gizli kan pozitifliği nedeniyle kolonoskopi yapılan olguların %7'sinde kolorektal malignite ve %19'unda adenomatöz polip saptanması gaitada gizli kan testi pozitifliğinin önemini göstermektedir. Tarama programları sayesinde kolorektal kanserler ve prekanseröz lezyonların erken teşhis edilip, sağ kalım oranlarının artabileceği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gaitada gizli kan pozitifliği, Kolonoskopi, Tarama

Abstract

Evaluation of Frequency of Malignancy in Patients Undergoing Colonoscopy Due to Fecal Occult Blood Positivity

Objective: Identifying colorectal cancers at an early stage is the most important part in improving prognosis. The way to this is through effective screening programs. Fecal occult blood test is one of the screening methods. In this study, we aimed to evaluate the colonoscopic findings, to determine the frequency of polyp, histopathological types and the frequency of colorectal malignancy in patients who underwent colonoscopy due to the positivity of fecal occult blood test in our endoscopy unit.

Material and Method: Between December 2018 and July 2019, fecal occult blood test was positive, and we included our patients who underwent colonoscopy due to etiology research. Colonoscopy was performed in a way to evaluate terminal ileum after appropriate preparation. Patients' age, gender, anamnesis information, colonoscopy and pathology results were searched retrospectively by searching the file information.

Results: During this period, 70 patients underwent colonoscopy because of the positive fecal occult blood test. 36 (51%) of the patients were male and 34 (49%) were female. The average age of men was 50.1 ± 14.8 and the average age of women was 54.6 ± 13.9. Adenomatous polyp was found in 13 (19%) of them, adenocarcinoma in 4 (5.7%) and malignant melanoma in one (1.4%). The mean age of 7 male and 6 female patients with polyp was 61.5 ± 9. 76% of the polyps were in the left colon and 80% of the malignancies were in the rectosigmoid colon. There was no pathology to explain the positivity of fecal occult blood test in 74% of the cases. All of the polyps were successfully removed by colonoscopic methods.

Conclusion: The detection of colorectal malignancy in 7% and adenomatous polyp in 19% of the patients who underwent colonoscopy due to fecal occult blood positivity shows the importance of fecal occult blood test positivity. Thanks to screening programs, it is seen that colorectal cancers and precancerous lesions can be diagnosed early and survival rates may increase.

Keywords: Fecal occult blood positivity, Colonoscopy, Screening

1. GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK) dünyada üçüncü sıklıkla görülen ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde ölümlerin %10'undan KRK sorumludur. 2014 yılına ait ülkemizdeki verilere göre kadınlarda tüm kanserlerin %8'ini, erkeklerde ise %9'unu KRK'ler oluşturmaktadır (2).

Kolorektal kanserlerin erken evrede saptanması, küratif endoskopik veya cerrahi tedavilerin yapılmasına olanak verip, hastalığın sağ kalımının belirlenmesindeki en önemli kısımdır. Hastalığı erken dönemde saptayıp tedavi etmenin, hatta önlemenin yolu etkili tarama programlarından geçmektedir (3). Ülkemizde kolon kanser tarama programı (KKTP), 2014'ün Eylül ayından itibaren 50-70 yaş arası sağlıklı bireylere 2 yılda bir gaitada gizli kan (GGK) testi ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılması şeklinde uygulanmaya başlanmıştır (4). Kolorektal kanserlerin erken teşhisinde GGK testi tüm dünyada kullanılmakta ve hastalığa bağlı mortaliteyi %25 azalttığı bildirilmektedir (5). GGK testi uzun zamandır kolorektal kanser tarama programlarında kullanılmakla beraber sensitivitesi %12.9-%79.4, spesifitesi %86.7-%97.7 oranları arasında gösterilmiştir (6).

Biz bu çalışmada, belirli bir zaman kesitinde tarama programı kapsamında GGK pozitifliği nedeniyle kliniğimize endoskopi ünitesine yönlendirilen, kolonoskopi yaptığımız hastalardaki kolonoskopik bulguları değerlendirmeyi, polip sıklığını, histopatolojik tiplerini ve kolorektal malignite sıklığını saptamayı amaçladık.

2. MATERYAL VE METOD

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümümüzde 2018 Aralık ve 2019 Temmuz ayları arasında GGK pozitifliği etyolojisinin araştırılması için kolonoskopi yapılan hastalar değerlendirildi. Hasta onamı işlem öncesinde alınmış olup verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, anamnez bilgileri, kolonoskopi ve patoloji sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya hematolojik ve onkolojik malignite nedeniyle takip ve tedavi edilen hastalar, gastrointestinal kanama ile başvuran hastalar, verileri eksik olanlar, 18 yaş altı olanlar, aktif enfeksiyon ve sepsisi olan hastalar, kronik renal ve karaciğer yetmezliği olan hastalar, geçirilmiş mide ve barsak rezeksiyonu, bilinen inflamatuvar barsak hastalığı, malabsorbsiyonu, barsak polibi ve divertikülozisi olan hastalar dahil edilmedi. Yalancı pozitif sonuç olasılığını arttırabilecek gıda (turp, şalgam, brokoli, et ürünleri, lahana, karnabahar, elma, muz, demir tedavisi ve C vitamini vb.) alımı testten önce yasaklandı. Gaita örneği temiz, ağzı kapaklı kap içinde alınmıştı. Diaresi olan hastaların bağırsak hareketleri normalleşinceye ve kadınlarda vajinal kanama sırasında örnek alınmadı. GGK testi Guaiac yöntemi ile yapıldı. Guaiac reaksiyonu ortotoluidin, ortodonisidine ve ben-

zidin gibi indikatörleri kullanan kimyasal bir metod olup, bu yöntemle 10 ml'den az kanamaları tespit etmek mümkündür. Kolonoskopi uygun hazırlık sonrası terminal ileum da değerlendirilecek şekilde uygulanmıştı. Kolonoskopi de herhangi bir patoloji tesbit edildiğinde biyopsi alınmış veya polip saptandıysa polipektomi yapılmıştı. İstatistiksel analizlerin hesaplanmasında SPSS 21.0 for Windows programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodları (Ortalama, Standart sapma) kullanıldı.

Etik Beyan

Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 22.01.2020 tarih ve 45 karar sayı ile izin alınmış, Helsinki Beyannamesi ve ilgili diğer biyoetik kılavuzlar dikkate alınmıştır.

3. BULGULAR

Bu süreçte kolonoskopi yapılan toplam 574 hastanın 70'inde (%12) GGK pozitifliği etyolojisinin araştırılması için kolonoskopi yapılmıştı. Hastaların 36'sı (%51) erkek, 34'ü (%49) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 50,1±14,8, kadınların yaş ortalaması 54,6 ± 13,9 yıl idi. 13 (%19) hastada polip, 5 (%7) hastada malignite tespit edildi. Olguların 52'sinde (%74) herhangi bir patoloji yoktu.

Polip tespit edilen 7 erkek ve 6 kadın hastanın yaş ortalamaları 61,5±9 yıl idi. On iki hastada 1 adet, 1 hastada 5 adet olmak üzere toplam 17 adet polip saptanıp, polipektomi ile tümü çıkarılmıştı. Poliplerin çaplarına bakıldığında: 12'si (%70,5) < 0,5 cm çaplı dimunitif polip, biri 2 cm çaplı (%5,8), üçü 3 cm çaplı (%17,6), biri 4 cm çaplı (% 5,8) idi. 9'u (%53) sigmoid kolonda, 3'ü (%17,6) inen kolonda, 2'si (%11,7) çıkan kolonda, 2'si (%11,7) transvers kolonda ve 1'i (%5,9) rektumda tespit edilmişti. Poliplerin histopatolojik tipleri incelendiğinde: 13'ünde (%76,5) tübüler adenom, 2'sinde (%11,7) tübülovillöz adenom ve 2'sinde de (%11,7) hafif derecede kronik inflamatuvar değişiklikler şeklinde saptanmıştı. Adenomatöz poliplerin 12 (%70) 'sinde hafif dereceli displazi, 3'ünde (%17,6) yüksek dereceli displazi mevcuttu. Yüksek dereceli displazi içeren poliplerin 2'si sigmoid kolonda olup 3 cm çaplı tübüler adenom ve 4 cm çaplı tübülovillöz adenom şeklindeydi. Diğer yüksek dereceli displazisi olan polip splenik fleksurada lokalize olup 2 cm çaplı ve tübüler adenomdu. Diğer polipler düşük dereceli displazi içerip, ortalama polip büyüklükleri 0,85 cm çaplıydı. Tübülovillöz yapıdaki 2 polip te sigmoid kolondaydı. Biri 4 cm çaplı ve yüksek dereceli displazi, diğeri de 3 cm çaplı ve düşük dereceli displazi şeklindeydi (Tablo 1). Hastalarımızın son 6 aylık dönemde kolonoskopileri yapılmış olduğundan halen kontrol kolonoskopileri yapılmamıştı.

Bunların hiçbirinin ailesinde kolon kanseri veya polip öyküsü yoktu. Ayrıca hiçbirinde alkol kullanım öyküsü de

Parametre	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Erkek	36	51
	Kadın	34	49
Lokalizasyon	Sigmoid Kolon	9	53
	İnen Kolon	3	17,7
	Çıkan kolon	2	11,7
	Transvers Kolon	2	11,7
	Rektum	1	5,9
Polip Çapları	<0,5 cm dimunitif polipler	12	70,6
	3 cm	3	17,6
	2 cm	1	5,8
	4 cm	1	5,8
Histopatolojik Tipleri	Tübüler adenom	13	76,5
	Tübülovillöz adenom	2	11,7
	Hafif kronik inflamasyon	2	11,7
Displazi Dereceleri	Düşük dereceli displazi,	12	70,6
	Yüksek dereceli displazi	3	17,6
Sigara ve Alkol	4 'ü >30 paket/yıl aktif sigara kullanma 3 'ü de > 25 yıl/paket sigara kullanıp bırakma mevcuttu, hiçbirinde alkol öyküsü yoktu		

olmayıp, 4'ünde 30 paket/yıldan fazla aktif sigara kullanma öyküsü, 3'ünde de yaklaşık 25 paket/yıl sigara kullanım ve bırakma öyküsü mevcuttu.

Malignite tespit edilen 5 hastanın 3'ü kadın 2'si erkek olup yaş ortalamaları 57±15 idi. Bunların 2'si (%40) rektumda, 2'si (%40) sigmoid kolonda, 1'i (%20) hepatik fleksurada idi. Dördünde (%80) adenokarsinom ve birinde (%20) malign melanom saptanmıştı (Tablo 2). Bunların ikisinin ailesinde kolon ca öyküsü mevcuttu. Hiçbirinde sigara ve alkol kullanım öyküsü yoktu. Hastaların BMİ'sine baktığımızda 3'ünün <25 ve 2'sinin de 25-30 arasında olduğu görüldü. Malign melanom rektumda lokalize 1,5 cm çapında idi. Endoskopik olarak tamamı çıkarılmıştı ve yayılımı yoktu. Hasta onkolojik tedavisine devam etmektedir. Kontrol kolonoskopisinde de polipektomi yerinden alınan biopside tübüler adenom-düşük dereceli displazi şeklinde izlendi. Rektumdaki diğer kitlesel adenokanser 5 cm çapında olup kolonoskopun geçişine izin vermemiş ancak görüntülemelerinde rektumda lokalize olduğu izlenmişti. Cerrahi tedavi yapıp sonrasında normal takiplerine devam etmektedir. Sigmoid kolondaki adenokanserlerden biri 3,5 cm çaplı ve lokalize olup cerrahi operasyon sonrası normal takiplerine devam etmektedirler. Diğer sigmoid adenokanser de yaklaşık 4 cm çaplı olup periton metastazı mevcuttu. Hastaya kolon rezeksiyonu ve peritonektomi yapılmış olup onkoloji ve cerrahi tarafından takip ve tedavisine devam edilmektedir. Hepatik fleksurada saptanan adenokanser yaklaşık 3 cm çaplı olup hastanın sonraki bilgilerine ulaşılamadı.

Parametre	Sayı	Yüzde	
Histopatolojik Tip	Adenokarsinoma	4	80
	Malign Melanoma	1	20
Lokalizasyon	Rektum	2	40
	Sigmoid kolon	2	40
	Hepatik Fleksura	1	20
Kitle Büyüklükleri	Rektum	1,5 cm ve 5 cm	
	Sigmoid Kolon	3,5 cm ve 4 cm	
	Hepatik fleksura	3 cm	
Sigara ve Alkol	Hiçbirinde yok		
BMİ	<25 üç hasta	25-30 arası iki hasta	
Ailede kolon ca öyküsü	2 hastada	%40	

4. TARTIŞMA

KRK'ler çoğunlukla kolondaki adenomatoz poliplerden kaynaklanırlar (7,8). Adenomların kansere dönüşmesi 10-15 yıl sürer ve bu durum poliplere müdahale etmek için uzun bir fırsat penceresi sunar (9). Kolonoskopi ile adenomların ve kanserlerin erken tespiti ve tedavisi, KRK'in hem insidansını hem de mortalitesini azaltılabilir (10-13).

GGK pozitif çıkan hastaların yaklaşık %60'ında kolonoskopik bulgular normaldir, ancak bu bulgulara sahip kişilerin nasıl takip edilmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Danimarka ve Hollanda'da 8-10 yıl arayla tarama yapmak önerilse de İngiltere'de 2 yılda bir tarama yapılması önerilmiştir. Aynı çalışmada GGK pozitif olan 26.123 kişinin alındığı kolonoskopik taramadaki bireylerin yaklaşık %5'inde kolorektal kanser, %15'inde adenom tespit edilmiş (14). Paimela ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GGK pozitif tespit edilen hastalar arasında invaziv kolorektal kanser tespit oranı %8,2, adenom ve kolorektal mukozal invazyon gösteren kanser oranı ise %39,7 olarak tespit edilmişti (15). Quyn AJ ve ark. 53.332 olguluk GGK pozitifliği tarama grubu serilerinde %7,1 KRK ve %35,5 adenomatoz polip yakalama oranları rapor etmişlerdir (16).

Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda; bir çalışmada GGK pozitif olan hastaların kolonoskopisinde %7,5 kolorektal kanser saptandığı bildirilmişti. Polip saptama oranları ise %26,2 idi (17). Başka bir çalışmada tarama bireylerinde ikisi malign polip ve hafif displazi içeren %31,5 adenomatoz polip saptanmış ve başka bir maligniteye rastlanmamıştı (18). Ülkemizdeki diğer bir çalışmada da %4

KRK ve %40 oranında da prekanseröz adenomatöz polipler saptanmıştır (19). Bizim hastalarımızın %5,7'sinde adenokarsinom ve %19'unda adenomatöz polip saptanmıştır. Ayrıca bir (%1,4) olguda rektal malign melanom saptamıştık.

Yıllık kansere dönüşüm oranı ise, 1 cm'den büyük adenomlarda %3, villöz yapı gösterenlerde %12 ve şiddetli displazi gösterenlerde ise %37 bulunmuştur (20,21). Yapılan bir çalışmada dışkıda gizli kan olmasına ailede kolon kanseri öyküsünün eklenmesinin kolorektal kanser tarama programında ilerlemiş neoplazi tespitini artırdığı gösterilmiştir (22). Yapılan bir çalışmada da erken tanısı konmuş KRK hastaları arasında, kolonoskopinin, ilk pozitif gaitada gizli kan testinden 12 aydan daha uzun bir süre sonra yapılması, KRK'a bağlı olarak daha ileri hastalık ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu tespit edildi (23). Bizim hastalarımızın hiçbirinde ailede malignite veya polip öyküsü yoktu. Biz bütün hastalarımıza erken dönemde kolonoskopi yapmıştık, saptadığımız bütün polipleri çıkarmıştık ve adenokarsinom saptadıklarımızı da cerrahi operasyona yönlendirmiştik.

Dolayısıyla GGK testi pozitif saptandığında olabildiğince erken dönemde kolonoskopi yapılması gerekliliği bu çalışmada bir kez daha gösterildi. Sonuç olarak tarama programları sayesinde erken evre kolorektal kanserler ve prekanseröz lezyonların erken teşhis oranlarının artacağı ve sağ kalım oranlarının artabileceği görülmektedir.

Kaynaklar

- Maida M, Macaluso FS, Ianiro G, et al. Screening of colorectal cancer: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:1131-46.
- Kanser-istatistikleri docx doc. Erişim www.saglik.gov.tr.
- Kolorektal Kanser Taramaları http://kanser.gov.tr/Dosya/tarama/kolorektal_kanser_tarama_programi.pdf.
- Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database: NAACCR Incidence – CiNA Analytic File, 1995-2010, for Expanded Races, Custom File With County, ACS Facts and Figures projection Project, North American Association of Central Cancer Registries, 2013. http://uacc.arizona.edu/sites/default/files/acs_2012.
- Bretthauer M. Evidence for colorectal cancer screening. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(4):417-25. PMID: 20833346. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.06.005>.
- Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1179-87.
- Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113–30.
- Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007; 56: 1585–9.
- Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36: 2251–70.
- Doubeni CA, Weinmann S, Adams K, et al. Screening colonoscopy and risk for incident late-stage colorectal cancer diagnosis in average-risk adults: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2013; 158(5 Pt 1): 312–20.
- Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology* 2014; 146: 709–17.
- Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1095–105.
- Yang H, Ge Z, Dai J, et al. Effectiveness of the immunofecal occult blood test for colorectal cancer screening in a large population. *Dig Dis Sci* 2011;56:203-7.
- Bjerrum A, Andersen O, Fischer A, et al. Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy in a Danish gFOBT screening cohort. *Int J Cancer* 2017;141:503-11.
- Paimela H, Malila N, Palva T, Hakulinen T, Vertio H, Jarvinen H. Early detection of colorectal cancer with faecal occult blood test screening. *Br J Surg* 2010;97:1567-71.
- Quyn AJ, Fraser CG, Stanners G, Carey FA, Rees CJ, Moores B, et al. Scottish Bowel Screening Programme colonoscopy quality - scope for improvement? *Colorectal Dis*. 2018 Sep;20(9):O277-O283. <https://doi.org/10.1111/codi.14281>.
- Özlem Gül UTKU, Bilal ERGÜL, Dilek OĞUZ. Gaitada gizli kan testi pozitifliği nedeni ile kolonoskopi yapılan hastaların kolonoskopik ve patolojik sonuçlarının değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2018; 17 (1) : 17-20.
- Mayir B, Ensari CÖ, Durhan A, Çöpelci Y. Kolorektal kanser tarama amaçlı yapılan gaitada gizli kan testi pozitif saptanan hastalarda kolonoskopi bulguları. *Türk J Colorectal Dis*. 2018;28:27-30.
- Yasin Kara, İnanç Şamil Sarıcı, Mustafa Uygur Kalaycı. Bölgemizde Yürütülen Kolon Kanser Tarama Programının Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *İKSSTD* 2019;11(1):31-36 <https://doi.org/10.5222/iksstd.2019.52523>.
- Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*. 1987;93(5): 1009-1013 [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(87\)90563-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(87)90563-4).
- Winawer SJ, Zauber AG. The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12: 1-9, v. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11916153> PMID:11916153
- F G J. Kallenberg, J. L. A. Vleugels, T. R. de Wijkerslooth, et al. Adding family history to faecal immunochemical testing increases the detection of advanced neoplasia in a colorectal cancer screening programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:88–96.
- Anath A Flugelman, Nili Stein, Ori Segol, Idit Lavi and Lital Keinan-Boker. Delayed Colonoscopy Following a Positive Fecal Test Result and Cancer Mortality. *JNCI Cancer Spectrum* (2019) 3(2): pkz024. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz024>.

Surgical Management of Pediatric Patients with Thyroid Disorders and Assessment of Complication Rates Associated with 43 Cases: A Single-Center Experience

Özgür Çağlar*, Erdem Karadeniz, Müfide Nuran Akçay, Kamber Kasalı

DOI: 10.17944/mkutfd.810281

Özgür Çağlar: Asst. Prof. Dr., Atatürk University, Medical Faculty, Department of Pediatric Surgery, Erzurum, Turkey
Email: drozgurcaglar@yahoo.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0003-4000-4308>

Erdem Karadeniz: Assoc. Prof. Dr., Atatürk University, Medical Faculty, Department of General Surgery, Erzurum, Turkey
Email: erdem7600@hotmail.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-6319-1754>

Müfide Nuran Akçay: Prof. Dr. Atatürk University, Medical Faculty, Department of General Surgery, Erzurum, Turkey
Email: mnakcay@atauni.edu.tr
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-8470-1741>

Kamber Kasalı: Asst. Prof. Dr. Atatürk University, Medical Faculty, Department of Biostatistics, Erzurum, Turkey
Email: kmbrkasali76@gmail.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-2851-5263>

Bildirimler/Acknowledgement

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.
The authors report no financial support regarding content of this article.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Yazarlar, çalışma için Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 07.05.2020 tarih ve 04/28 karar sayı ile izin alındığını, çalışmanın yürütülmesi esnasında Helsinki Beyannamesi 2013, ICMJ tavsiyeleri ile COPE'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartlarının yanısıra ilgili diğer biyoetik kılavuzların dikkate alındığını beyan etmişlerdir.

Permission was obtained from the Atatürk University, Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee for this study with date 07.05.2020, and number 04/28, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Geliş/Received: 14.10.2020
Düzeltilme/Revised: 20.10.2020
Kabul/Accepted: 21.10.2020

e-ISSN: 2149-3103
Web: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

Öz

Pediyatrik Tiroid Hastalarının Cerrahi Yönetimi ve Komplikasyon Oranlarının 43 Olgu Eşliğinde Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Amaç: Bu çalışmada tiroid cerrahisi geçiren çocuk hastalardaki komplikasyon oranlarımızı ve bununla ilişkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2010 ile 2019 yılları arasında tiroid cerrahisi yapılan 19 yaşın altındaki hasta dosyaları geriye dönük incelendi. Hastaların demografik verileri, tiroid fonksiyon test sonuçları, ultrasonografi bulguları, kalsiyum değeri, lenf nodu metastazı durumu, yapılan ameliyat şekli, patoloji sonucu ve komplikasyonlar kaydedildi. Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Çalışmadaki 43 hastanın 5'i (%11,6) erkek, 38'i (%88,4) kadın idi. Yaş ortalaması 16,7 (10-19) yıl idi. Ameliyat endikasyonları 25 hastada malignite veya malignite kuşkusu idi, 8 hastada bası veya kozmetik nedenler, 8 hastada toksik nodüler guatr, 2 hastada Basedow Graves idi. Ameliyat öncesi 10 hastada hipertiroidi, 33 hastada ise ötiroidi mevcuttu. 19 hastaya lobektomi, 24 hastaya total tiroidektomi yapıldı. 9 hastaya santral lenf nodu metastazı nedeniyle santral lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Histopatolojik incelemede 16 (%37,2) hasta malign (Papiller karsinom), 27 (%62,8) hasta benign olarak rapor edildi. Ameliyat sonrası 11 (%25,5) hastada 6 aydan uzun sürmeyen hipokalsemi gelişti. Hipokalsemi gelişen grup ile hipokalsemi gelişmeyen grup arasında cinsiyet, yaş, ameliyat öncesi Ca^{+} (kalsiyum) değeri ve iatrojenik paratiroidektomi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Total tiroidektomi yapılan hasta grubunda hipokalsemi görülme oranı lobektomi yapılan gruptan daha yüksekti ($p < 0,05$). Santral diseksiyon yapılan grupta hipokalsemi gelişme oranı santral diseksiyon yapılmayan gruba göre daha yüksekti ($p < 0,05$).

Sonuç: Çocuklarda, total tiroidektomi ve santral diseksiyon yapılan hastalarda postoperatif hipokalsemi için diseksiyon sırasında daha nazik ve dikkatli olunması komplikasyon riskini azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Adölesan Tiroidektomi, Hipokalsemi, İatrojenik Paratiroidektomi

Abstract

Surgical Management of Pediatric Patients with Thyroid Disorders and Assessment of Complication Rates Associated with 43 Cases: A Single-Center Experience

Objective: In this study, we aimed to investigate complication rates and associated factors in pediatric patients who had undergone thyroid surgery.

Material and Methods: The charts of patients aged under 19 years who had undergone thyroid surgery between 2010 and 2019 were retrospectively investigated. Demographic data, thyroid function test results, ultrasonographic findings, the blood calcium level, status of lymph node metastasis, the type of surgery performed, results of the pathology report, and complications were recorded. The IBM SPSS 20 statistical software performed the statistical analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Of 43 patients involved in the study, 5 (11.6%) were male, and 38 (88.4%) were female. The mean age was 16.7 (10-19) years. The surgical indications were the presence or suspicion of malignancy in 25 patients, compression or a cosmetic cause in 8 patients, toxic nodular goiter in 8 patients, and Basedow-Graves' Disease in 2 patients. Ten patients were hyperthyroid, and 33 patients were euthyroid preoperatively.

Lobectomy was performed in 19 patients, whereas total thyroidectomy was performed in 24 patients. 19 patients were found to undergo central lymph node dissection due to central lymph node metastasis.

Histopathological examination revealed a malignancy (papillary carcinoma) in 16 (37.2%) patients, and a benign condition in 27 (62.8%) patients. In the postoperative period, hypocalcemia lasting no longer than 6 months developed in 11 (25.5%) patients. No difference was determined between the group encountering hypocalcemia and the group without hypocalcemia regarding gender, age, preoperative Ca^{+} (calcium) value, and the iatrogenic parathyroidectomy rate ($p > 0.05$). The incidence of hypocalcemia was higher in the patient group who had undergone total thyroidectomy than the group with lobectomy ($p < 0.05$). The development rate of hypocalcemia was higher in the patient group who had undergone central dissection when compared to those with no central dissection ($p < 0.05$).

Conclusion: In pediatric patients who undergo total thyroidectomy and central dissection, performing the dissection more gently and meticulously will reduce the complication risk regarding postoperative hypocalcemia.

Keywords: Adolescent Thyroidectomy, Hypocalcemia, Iatrogenic Parathyroidectomy

1. INTRODUCTION

Diseases of the thyroid gland are rare in childhood. The most common thyroid disease is simple goiter, followed by thyroid nodules. Even though thyroid nodules are rarer compared to adults, the risk of malignancy is higher (1). The predicted incidence of thyroid nodules is 1-1.5% in children, whereas 13% in adults. The probability of a thyroid nodule being malignant is 5% in adults, whereas 22-26% in children. While thyroid cancer manifests itself as a thyroid nodule or a mass in adults, it is frequently encountered as cervical lymph nodes in children. Only 42% of childhood thyroid cancers are confined within the thyroid gland, whereas regional lymph nodes are involved in 46% of patients (1). The surgical indications for pediatric thyroid cancers are Graves' disease and thyroid nodules, either benign or malignant (1, 2). The risk of complications is higher in children undergoing thyroid surgery when compared to adults (3). It was reported that such risk elevation might have been related to the rarity of the disease in the pediatric age group and referral of these cases to low-volume centers performing 25-30 thyroid operations yearly (4, 5).

In this study, we aimed to investigate complication rates and associated factors in pediatric patients who had undergone thyroid surgery in our center.

2. MATERIAL AND METHODS

This study was conducted retrospectively investigating the charts of patients aged under 19 years who had undergone thyroid surgery between 2010 and 2019 in a tertiary university hospital.

Demographic data such as age and gender, thyroid function test results, fine-needle aspiration biopsy results, the diameter of the dominant nodule in ultrasonography, the preoperative blood calcium level, the status of lymph node metastasis, the type of surgery performed (lobectomy/total), the status of performing a central dissection, postoperative blood calcium level, results of the pathology report, the presence of iatrogenic parathyroidectomy, and complications such as postoperative vocal cord paralysis, hypocalcemia, and bleeding were recorded.

A blood calcium level below 8 mg/dl was considered hypocalcemia regarding the postoperative period. Hypocalcemia and vocal cord paralysis lasting less than six months postoperatively were considered temporary, and hypocalcemia lasting over six months as permanent. The patients were divided into two groups as benign and malignant according to their results in the pathology report. Risk factors for malignancy were investigated by comparing these two groups regarding age, gender, thyroid function

tests, and the diameter of the dominant nodule in ultrasonography. The patients were divided into two groups as those developing and not developing postoperative hypocalcemia. Risk factors for postoperative hypocalcemia were investigated by comparing these two groups regarding parameters such as gender, age, thyroid function test results, the type of operation, the presence of central dissection, lymph node metastasis, and iatrogenic parathyroidectomy.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS 20 statistical software. Data were presented as mean, standard deviation, median, minimum, maximum, percentage, and number. The normal distribution of continuous variables was tested using the Shapiro Wilk-W test when the sample size was <50, and with the Kolmogorov Smirnov test when the sample size was ≥ 50 . In comparing two independent groups, the Independent Samples T-test was used when data conformed with a normal distribution, and the Mann-Whitney U test was preferred when data did not meet the requirements for a normal distribution. In 2x2 comparisons of categorical variables, the Pearson's Chi-square test was used when the expected value was (>5), the Chi-square Yates test when the expected value was between (3-5), and the Fisher's Exact test when the expected value was (<3). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Ethical Declaration

Ethical approval was obtained from Atatürk University Clinical Research Ethical Committee with date 07.05.2020 and number 04/28, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

3. RESULTS

Of 43 patients involved in the study, 5 (11.6%) were male, and 38 (88.4%) were female. The mean age was 16.7 (10-19) years. The fine needle biopsy revealed results as Category 2 (benign) in 18 patients, Category 3 (atypia of undetermined significance / follicular lesion of undetermined significance) in one patient, Category 4 (follicular neoplasm or suspicion of follicular neoplasm) in 15 patients, Category 5 (suspicion of malignancy) in one patient, and Category 6 (malignant) in eight patients according to Bethesda classification.

The surgical indications were the presence or suspicion of malignancy in 25 patients, compression or cosmetic causes in eight patients, toxic nodular goiter in eight patients, and Basedow-Graves's disease in two patients.

The preoperative thyroid function tests revealed hyperthyroidism in ten patients (two patients with Basedow-Graves' disease and eight patients with toxic nodular goiter), whereas 33 patients were euthyroid. The nodule diameter measured by ultrasonography was 20 (6-85) mm in

the benign group, whereas 19.5 (12.5-32) mm in the patient group diagnosed as a thyroid malignancy.

Nineteen patients underwent lobectomy, whereas total thyroidectomy was performed in 24 patients. Because central lymph node metastasis was present at the side ipsilateral with the tumor in nine patients, central lymph node dissection was performed. Frozen examination was not performed because fine needle aspiration biopsy was performed on all patients before surgery. Lobectomy was performed in patients with unilateral nodules and needle biopsy result of Bethesda 3-4.

The postoperative histopathological reports revealed a malignancy (papillary carcinoma) in 16 (37.2%) patients, whereas the result was benign in 27 (62.8%) patients. iatrogenic parathyroidectomy was determined in six patients. None of the patients reported having a malignant tumor had a family history or a head and neck exposure to radiation. When the benign and malignant patient groups were compared regarding age, gender, and the nodule diameter measured in ultrasonography, no significant difference was found between the two groups ($p>0.05$) (Table 1).

Table 1: Analysis related to malignancy

		Benign	Malign	P Values
Age (Year)		16,22±2,55	17,69±1,08	0,08
Gender	Male	3	2	1
	Female	24	14	
Nodule Diameter (mm)		26,56±17,86	19,07±4,63	0,385

Regarding postoperative complications, no vocal cord paralysis and bleeding were present. The postoperative blood Ca measurements revealed hypocalcemia in 11 (25.5%) patients, whereas 32 (74.5%) patients were normocalcemic. Hypocalcemia did not last longer than six months in patients developing hypocalcemia postoperatively.

The patient groups developing and not developing hypocalcemia were compared regarding age, gender, thyroid function tests, the preoperative Ca value, the type of operation (lobectomy/total thyroidectomy), the status of central lymph node dissection, the histopathological diagnosis (benign/malignant), and presence of iatrogenic parathyroidectomy. No difference was determined to be present between the group encountering hypocalcemia and the group without hypocalcemia regarding gender, age, preoperative Ca value, and the iatrogenic parathyroidectomy rate ($p>0.05$). The rate of hypocalcemia development was significantly higher in the patient group with total thyroidectomy compared to the group with lobectomy ($p<0.05$). Besides, the incidence of hypocalcemia was significantly higher in the patients who had undergone central lymph node dissection compared to those with no central dissection ($p<0.05$) (Table 2).

Table 2: Analysis related to post-operative hypocalcemia

		Post-Operative Hypocalcemia		P Values
		Yes	No	
Age (Year)		16,82±2,27	16,75±2,24	0,8
Gender	Male	0	5	0,306
	Female	11	27	
Preoperative Ca' value (mg/dl)		9,36±044	9,57±0,34	0,115
Type of Surgery	Lobectomy	0	19	0,001
	Total Thyroidectomy	11	13	
iatrogenic parathyroidectomy	Yes	2	9	0,637
	No	4	28	
Central dissection	Yes	5	4	0,034
	No	6	28	

4. DISCUSSION

Even though thyroid carcinoma is relatively rare in children and adolescents than adults, papillary thyroid carcinoma is the most common malignant tumor of the thyroid gland (6). Despite the high incidence of nodal and distant metastases of papillary thyroid carcinoma at the time of diagnosis in children, the 15-year survival rate is over 95% with an optimal thyroidectomy, excision of metastatic lymph nodes, and postoperative treatment (6). In our study also, all patients who had a malignant postoperative histopathological result had papillary cancer. Thyroid nodules in childhood are commonly seen in girls, and the thyroid nodules diagnosed at this age group have a high risk of malignancy. The information that one in every four thyroid nodules is malignant in children shows the importance of diagnosing rapidly and correctly (7). The incidence of thyroid cancer is 10-fold higher in adolescents than younger children, and in this age group, the female/male ratio is 5/1 (8, 9). Even though girls constituted most of the patients in our study (88.4%), we determined no difference regarding malignancy between the female and male genders. We also determined no significant relationship between age and incidence of malignancy.

In a study investigating 75 pediatric patients, the malignancy rate was reported as 29.3% (10). The malignancy rate of our study (37.2%) was determined to be higher when compared to the literature. The main reason for this result can be explained by the fact that most surgical indications in the study series consisted of the groups such as follicular neoplasm, malignancy, or suspicion of malignancy in fine-needle aspiration biopsy. In a study investigating a case series consisting of 314 patients, the increased nodule diameter was reported to be related to malignancy (11). Contrary to the results of that study, we did not determine any relationship between tumor diameter and ma-

lignancy in our study. Even though the number of patients in our study is small, we have the opinion that rather than assessing the tumor diameter alone, evaluating it together with other ultrasonographic features would be a correct approach for prediction of malignancy.

Studies have reported that the complication risk of surgeons performing more than 30 thyroid operations per year is lower (12). The complication rate following thyroidectomy varies between 11.6% and 41% in the pediatric population, mostly as temporary hypocalcemia (32.7%) (12, 13). In our study, no vocal cord paralysis or bleeding was identified. Experienced surgeons performing these operations in a high-volume center was suggested to be effective in the absence of such complications. The most significant complication was postoperative hypocalcemia in our study. 11 of 43 (25.5%) patients manifested hypocalcemia. None of these patients encountered permanent hypocalcemia. In studies conducted in the pediatric age group, post-thyroidectomy temporary hypocalcemia rate has been reported as 9.4-30%, and permanent hypocalcemia rate as 0.6-3.8% (14, 15). When we compared our study to the studies in the medical literature, we determined that our temporary hypocalcemia rate was consistent with the literature, whereas our rate of permanent hypocalcemia was lower. In a study investigating the results of total thyroidectomy in the pediatric age group, it was reported that while no relationships of age and gender were not present with postoperative hypocalcemia, the addition of central and/or lateral dissection to total thyroidectomy increased the incidence of postoperative hypocalcemia (16). A significant relationship between the number of intraoperatively preserved parathyroid glands and postoperative hypocalcemia was reported in the same study (16). In another study investigating the results of total thyroidectomy in the pediatric age group, it was reported that malignancy, central lymph node dissection, and iatrogenic parathyroidectomy were related to postoperative permanent hypoparathyroidism (17). In a study conducted with a large series and investigating the risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in pediatric patients, significant relationships of central lymph node dissection and extra-thyroidal tumor extension with hypoparathyroidism were reported (18). In our study, the most significant risk factor for hypocalcemia following thyroidectomy was determined to be the extent of surgery performed in the patient. No significant relationships were found among age, gender, thyroid function tests, preoperative ca value, malignancy, and iatrogenic parathyroidectomy. Postoperative hypocalcemia was determined to be mainly related to total thyroidectomy and central lymph node dissection. When the results of our study are taken into consideration, it is seen that, rather than the number of remaining parathyroid glands, the glandular function is more determinative

for hypocalcemia. When lobectomy and total thyroidectomy are compared, the presence of four parathyroid glands in the surgical site increases the exposure risk of these glands to trauma in total thyroidectomy. The circulations of the glands are impaired, and their functions are affected due to such surgical trauma. Even though the preservation of superior and inferior parathyroid glands during central neck dissection is essential, it may not always be possible. Accidental involvement of the inferior parathyroid glands to the dissection material or circulatory impairment and exposure to ischemia during dissection may predispose to postoperative hypocalcemia.

5. CONCLUSION

Total thyroidectomy and central lymph node dissection seem to be the most significant risk factors for postoperative hypocalcemia in the pediatric age group. More caution should be exercised for postoperative hypocalcemia, particularly in patients who have undergone total thyroidectomy or when central dissection has been added to the thyroidectomy procedure.

REFERENCES

1. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-59.
2. Breuer C, Tuggle C, Solomon D, Sosa JA. Pediatric thyroid disease: when is surgery necessary, and who should be operating on our children? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):79-85.
3. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3058-65.
4. Al-Qurayshi Z, Hauch A, Srivastav S, Aslam R, Friedlander P, Kandil E. A National Perspective of the Risk, Presentation, and Outcomes of Pediatric Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(5):472-8.
5. Youngwirth LM, Adam MA, Thomas SM, Roman SA, Sosa JA, Scheri RP. Pediatric thyroid cancer patients referred to high-volume facilities have improved short-term outcomes. *Surgery*. 2018;163(2):361-6.
6. Tracy ET, Roman SA. Current management of pediatric thyroid disease and differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(1):37-42.
7. Önder A, Aycan Z. Approach to thyroid nodules in children and adolescents. *Turk J Pediatr*. 2014;56(3):219-25.
8. Park S, Jeong JS, Ryu HR, Lee CR, Park JH, Kang SW, et al. Differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents: 27-

- year experience in the yonsei university health system. *J Korean Med Sci.* 2013;28(5):693-9.
9. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res.* 2009;156(1):167-72.
 10. Alkhars A, Abouzayd M, Rouf CE, Lardy H, Bakhos D, Pondaven-Letourmy S, et al. Pediatric thyroid surgery: experience in 75 consecutive thyroidectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(1):217-22.
 11. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, Peters HE, Huang SA, Asch E, et al. Thyroid Nodules in Pediatric Patients: Sonographic Characteristics and Likelihood of Cancer. *Radiology.* 2018;288(2):591-9.
 12. Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, Boudourakis L, Thomas DC, Udelsman R, et al. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? *Surgery.* 2008;144(6):869-77; discussion 77.
 13. Kundel A, Thompson GB, Richards ML, Qiu LX, Cai Y, Schwenk FW, et al. Pediatric endocrine surgery: a 20-year experience at the Mayo Clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):399-406.
 14. Dream S, Wang R, Lovell K, Iyer P, Chen H, Lindeman B. Outpatient thyroidectomy in the pediatric population. *Am J Surg.* 2020;219(6):890-3.
 15. Baumgarten HD, Bauer AJ, Isaza A, Mostoufi-Moab S, Kazahaya K, Adzick NS. Surgical management of pediatric thyroid disease: Complication rates after thyroidectomy at the Children's Hospital of Philadelphia high-volume Pediatric Thyroid Center. *J Pediatr Surg.* 2019;54(10):1969-75.
 16. de Jong M, Nounou H, Rozalén García V, Christakis I, Brain C, Abdel-Aziz TE, et al. Children are at a high risk of hypocalcaemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *J Pediatr Surg.* 2020;55(7):1260-4.
 17. Zobel MJ, Long R, Gosnell J, Sosa JA, Padilla BE. Postoperative Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy in Children. *J Surg Res.* 2020;252:63-8.
 18. Wu SY, Chiang YJ, Fisher SB, Sturgis EM, Zafereo ME, Nguyen S, et al. Risks of Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy in Children: A 21-Year Experience in a High-Volume Cancer Center. *World J Surg.* 2020;44(2):442-51.

Molecular Pathways of Prostate Carcinoma

Zeynep Bayramoğlu*, Betül Ünal

DOI: 10.17944/mkutfd.755075

Zeynep Bayramoğlu: MD Spec., Konya Training and Research Hospital, Department of Pathology, Konya
Email: drzeynepbayramoglu@hotmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7075-8819>

Betül Ünal: Assoc. Prof. Dr., Akdeniz University School of Medicine, Department of Pathology, Antalya
Email: betulunaldm@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9572-3601>

Bildirimler/Acknowledgement

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.
The Authors report no financial support regarding content of this article.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study and since this is a review article, no ethical approval is needed for this study.

Bu çalışma derleme niteliğinde bir makale olduğu için etik kurul onayına ihtiyaç bulunmamakta olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Geliş/Received: 19.06.2020
Düzeltilme/Revised: 21.10.2020
Kabul/Accepted: 21.10.2020

e-ISSN: 2149-3103
Web: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

Öz

Prostat Karsinomunun Moleküler Yolakları

Prostat kanseri, dünyada hızla artan insidans oranlarına sahip en yaygın kanser türlerinden biridir. Prostat kanseri insidansı ve mortalite oranları farklı popülasyonlarda büyük ölçüde değişkendir. Prostat kanseri, tümör baskılayıcı genlerin spesifik genom sekanslarında delesyon ve onkogen aktivasyonu ile ilişkili spesifik kromozomal bölgelerdeki değişiklikler gibi çoklu genetik modifikasyonları içerir. Prostat kanseri yol açan kalıtsal değişikliklerin bir veya daha fazla spesifik genetik özellik ile ilişkili olup olmadığını belirlemek zordur. Prostat karsinogenezi çok karmaşık olup hala mekanizmaları olarak açıklanmamıştır. Eğer prostat karsinogenezi daha iyi anlayabilirsek bu hastalar için hedefe yönelik tedavi de bulabiliriz. Bu nedenle biz burada prostat karsinomunda yer alan büyük genetik ve epigenetik değişikliklerden bahsetmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Prostat Karsinomu, Moleküler Yolaklar, Tedavi, Epigenetik

Abstract

Molecular Pathways of Prostate Carcinoma

Prostate cancer is one of the most common types of cancer with rapidly growing incidence rates in the world. The incidence and mortality rates of prostate cancer are widely variable in different populations. The prostate cancer includes multiple genetic modifications such as deletion in specific genome sequences of tumor-suppressor genes and alterations in specific chromosomal sites associated with oncogene activation. It is difficult to determine whether the hereditary changes leading to prostate cancer are associated with one or more specific genetic features. Prostate carcinogenesis is complex and has not been fully explained. If we can better understand prostate carcinogenesis, we can also find targeted therapy. Therefore, we talked about the major genetic and epigenetic changes involved in prostate carcinoma.

Keywords: Prostate Carcinoma, Molecular Pathways, Treatment, Epigenetic

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) is one of the most common types of cancer with rapidly growing incidence rates in the world. The incidence and mortality rates of PCa are widely variable in different populations; however, it is the major type of non-cutaneous cancers in men in most parts of the world. When we look at the data of 2018, 1 276 106 new prostate cancer patients were detected. Moreover, according to the latest data, in 2018, 358 989 people died from prostate cancer (1). Although prostate carcinoma is so common, its treatment has not been fully established. Prostate carcinogenesis is complex and has not been fully explained. If we can better understand prostate carcinogenesis, we can also find targeted therapy. Therefore, we talked about the major genetic and epigenetic changes involved in prostate carcinoma.

The importance of pathology in the treatment of prostate cancer

Early diagnosis and treatment have been made available for the patients since the use of serum prostate-specific antigen (PSA) levels were implemented in the clinical practice (2). However; after observing that a considerable number of patients were treated unnecessarily, active surveillance has been introduced as a strategy to follow up these patients (3). Various sets of criteria have been proposed so far to define the patient population, in whom the active treatment strategies could be deferred without compromising the chances of cure. Today, different active surveillance criteria are implemented for the clinical practice in individual medical centers, providing the grounds to discuss patient outcomes. The most commonly used criteria to define an insignificant PCa were developed by Epstein et al (4). This set of criteria includes the

diagnosis of a stage T1c disease clinically, the presence of a PSA density of <0.15 ng/ml, the absence of Gleason pattern 4 or 5, detection of tumor tissue in less than 3-core biopsy samples, and the presence of a less than 50% presence of tumor tissue per each core biopsy sample. Furthermore, patient preference for the treatment options is critical, too. Another point to consider is the low chances for the cure in metastasized PCa while the chances for the cure exist in the localized disease. Therefore, the debate over these issues still goes on (5). As mentioned above, one of the criteria to determine whether to include the patient in active surveillance is the diagnosis made based on the results of the prostate needle biopsy. It should be noted that the results of the prostate needle biopsy examination are limited to the presence of the tumor in the biopsy specimen. Only the Gleason score of the tumor tissue in the needle biopsy specimen will be reported. However, the examination of the resection material may reveal the presence of other tumor tissue areas with high Gleason scores. Therefore; based on these findings, active surveillance decision should not only be made by taking the risk groups into consideration, but the decision process should include the evaluation of the general health condition of the patient, his life expectations, and personal choices as well.

Molecular changes in prostate carcinoma

Cancer can simply be defined as uncontrolled cell proliferation. Besides the uncontrolled cell division, cancer cells are also characterized by the absence of the need for stimulation to divide, loss of contact inhibition, insensitivity to growth-inhibitory signals, the ability to evade apoptosis, the ability to stimulate angiogenesis, and the capacity for metastasis (6). Similar to other types of cancer, prostate cancer develops when the glandular epithelium undergoes pre-neoplastic changes prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and transforms into invasive carcinoma due to genetic and epigenetic modifications. Like the other types of cancer, the factors involved in the carcinogenesis of the prostate include multiple genetic modifications such as deletion in specific genome sequences of tumor-suppressor genes and alterations in specific chromosomal sites associated with oncogene activation. It is difficult to determine whether the hereditary changes leading to PCa are associated with one or more specific genetic features. Some of the somatic changes are genetic in carcinogenesis, occurring as point mutations, amplifications, deletions, and translocations. Remaining changes are epigenetic, and the major ones include alterations in the chromatin structure and deoxycytidine methylation patterns (7).

Functional androgen receptor (AR) and androgen hormones are essential for the normal development of the prostate, its secretory functions, and luminal cell survival.

AR is not a classical oncogene. All genetic and epigenetic changes, occurring in the conversion process of the epithelial cells to tumor cells, induce angiogenesis, stimulate the cell growth, and inhibit apoptosis. All these processes occur via AR signaling and their occurrence is impossible without AR signaling (8). The main molecular pathways and genes effective in normal prostate development and carcinogenesis are summarized in Table-1.

Table 1. Molecular pathways and genes in prostate development and carcinogenesis

Normal development	AR NKX3.1 FGF7 FGF10 TGFB1 HoxD13
Initiation and progression to carcinoma	PTEN RB MYC FGFs E-cadherin P27 loss NKX3.1 loss 6p loss 13q loss
Advanced carcinoma and metastasis	AR p53 Bcl2 PTEN loss PI3K/Akt activation Notch pathway AR mutation AR LBD mutation AR-dependent fusion oncoproteins AR amplification
(FGF: Fibroblast Growth Factor, TGFB: Transforming growth factor beta, LBD: Ligand-Binding Domain)	

“Erythroblast Transformation-specific-related Gene” (ERG) and “ETS translocation variant 1” (ETV1) are two members of the ETS transcription family. They are over expressed both in the primary and metastatic PCa. These genes are activated by TMPRSS2, which is the prostate-specific cell surface serine protease gene, to be involved in the synthesis of androgen-responsive oncoproteins (9). An analysis study described repeating gene fusions across the 5'-noncoding region of the androgen-responsive TMPRSS2

gene and the DNA-binding transcription factors of the ETS family in approximately half of the prostate carcinomas and in 20% of HPINs. These fusions support the overexpression of the members of the ETS transcription factor family, including ERG, ETV1, and ETV4. The TMPRSS2-ERG fusion accounts for 90% of the fusions in prostate cancer. Immunohistochemical staining with ERG is a substitute for ERG rearrangement as a reliable marker. A recent study has suggested that the ERG protein expression at the time of diagnosis can identify the patients with a high risk of disease progression during active surveillance (10,11).

PI3K/AKT/mTOR signaling cascade directly or indirectly acts on the regulating mechanisms of growth, proliferation, and survival of the cell (12). PI3K is a complex family, comprising three classes and containing numerous subunits and isoforms. mTOR protein is a serine/threonine kinase, which controls angiogenesis and progression of the cell cycle (13).

Following the activation of PI3K, the synthesis of PIP3 in the internal cell membrane interacts directly with the PH domain of AKT, leading to its induction. Another PH domain, which is called 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) and which contains serine/threonine kinase, phosphorylates AKT. This phosphorylation is necessary for the activation of AKT. AKT activation stimulates the growth, multiplication, and survival of the cell consequently (13). The increase in the levels of the active forms of Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and AKT stimulates tumoral angiogenesis. PI3K and serine/threonine kinase AKT activate mTOR in mammal cells via two different mechanisms, namely by direct phosphorylation and TSC2 inactivation. Activated mTOR (p-mTOR) stimulates protein synthesis and regulates the cell cycle by means of the downstream effectors P70S6K and 4E-BP1. Activated P70S6K (p-P70S6K) stimulates protein synthesis, too. Phosphorylation of 4E-BP1 by p-mTOR leads to the activation of the cap-dependent translation of the nuclear mRNA. Therefore, the activation of the AKT/mTOR/4E-BP1/P70S6K pathway causes general protein translation. Studies in the literature have demonstrated that the inhibitors of mTOR may be effective by its growth-inhibiting and anti-angiogenic features in some types of cancer (14).

“Phosphatase and tensin homolog” gene (PTEN) is located on chromosome 10q24. It regulates apoptosis by inhibiting the “phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B” (PI3K/AKT) signaling pathway. PTEN deletion results in the aggravation of cell proliferation. Deletion of PTEN or the activation of the PI3K/AKT pathway is frequently detected in invasive and metastatic human prostate cancers. When deletion of PTEN co-exists with other pathways, which affect tumor induction or aggravation of tumor aggression minimally, they may act in collaboration. An ex-

ample for these processes can be the increased rate of tumor progression and progression to fatal prostate cancer in the presence of a deletion in PTEN and in P53, which is a tumor suppressor. A PTEN deletion is observed in variable rates ranging from 5% to 27% in non-metastatic prostate tumors; however, the rates increase to 30-60% in metastatic prostate cancers (15). PTEN deletion models in mice mimic several aspects of human prostate cancer, including the disease progression, expression of the molecular markers, and similar gene expression profiles. Studies using these models have demonstrated that PTEN deletion is involved in the induction of prostate cancer (16,17).

Notch signal pathway is critically important in the normal development of the prostate gland. Notch signals are essential for the specialization of the prostate cells at their specific location during the embryonic and postnatal growth and development (18). Several studies investigating the relationship between prostate cancer and the Notch signal pathway found out that Notch signal pathway is involved in the carcinogenesis of the prostate, increasing the rate of cell proliferation, inhibiting apoptosis, enhancing the migration and invasion of the cells, and acting on the metastatic processes (18-20). As the spectrum of progression widens in the prostate cancer tissue, the expression of the members of the Notch signal pathway have been found out to increase, too (20). Prostate cancer often metastasizes to the bone, lymph nodes, and the brain (21,22). Expression of the members of the Notch pathway is observed to increase in metastatic prostatic carcinoma cell lines.

There are several tumor suppressor genes located on chromosome 8p. Among them, the “prostate-specific homeobox gene” (NKX3.1) is located at 8p21.2. The product of the NKX3.1 gene suppresses PSA gene expression by binding the DNA. This gene is found in androgen-sensitive cells and it is involved in the development of normal prostate tissue. Deletion of the NKX3.1 gene may explain the high levels of PSA expression in prostate cancer (23).

p27 is the tumor suppressor gene located on the chromosome 12p12-3 and it is involved in the carcinogenesis of the prostate. It codes “cyclin-dependent kinase inhibitor 1B” (CDKN1b). The level of p27 is especially low in aggressive prostate cancers with poor prognosis. p27 works in correlation with PTEN, CDKN1b, and NKX3.1. p53 mutations have been demonstrated in advanced stage prostate cancers, in patients with metastases to bones, and in androgen-independent tumors at a rate of 42% (24). The retinoblastoma gene (RB) is located on chromosome 13q and is one of the genes regulating apoptosis. Its presence is reported in patients with prostate carcinoma. Like RB, some of the other cyclin-dependent kinase inhibitor proteins, which are p15, p16, and p21 work in correlation as the regulators of tumor suppression and the cell cycle. They

are observed more commonly in the advanced stage prostate cancers or metastatic tumors compared to the primary cancer cases (25).

“Prostate stem cell antigen” (PSCA) is expressed in 80% of PCa and in high-grade PIN cases. The elevation of the PSCA levels has been found to be correlated with high Gleason scores, advanced disease stages, and androgen treatment (26).

MYC amplification is found at variable rates in PCa. Also, N-MYC amplification and overexpression are common in neuroendocrine prostate cancer (27).

The RAS gene is located on the short arm of chromosome 12. RAS signaling is of critical importance in normal cells for division, differentiation, and survival. RAS is the most frequently mutated oncogene in cancer and various types of RAS have been identified in several cancer types (28). The rates of RAS mutations are variable in PCa from 5% in the Western populations to 26% in the Japanese population (29).

Bcl-2 is an androgen-independent protein in the antiapoptotic protein family. It does not exist in the normal prostate tissue, but its expression has been demonstrated in half of the PCa cases.

Numerous mRNA expressions of STAMP2 (six transmembrane protein of prostate 2) were found in PCa. STAMP2 is regulated by androgen in androgen receptor positive PCa cells but it is not expressed in the androgen negative cells (30).

For the epigenetic changes involved in the development of prostate cancer, numerous types of genes have been identified as potentially beneficial future molecular biomarkers. Among them, “glutathione-S-transferase P1” (GSTP1) is an important one identified in more than 90% of prostate cancers (31). GSTP-1 gene codes the “glutathione-S-transferase” (GST) enzymes. GSTs constitute the enzyme family, which detoxify the oxidants. The function of GSTP1 is lost when hypermethylation of the “cytosine-guanine” (CpG) island of GSTP1 occurs. This deletion renders the prostate cells susceptible to carcinogenesis, which is affected by inflammation and dietary factors.

Despite the fact that the heritability of PCa is the highest among all other major types of cancer, the efforts to define hereditary prostate cancer syndromes and to identify the responsible genes remain to be limited compared to other cancer types (32,33). These efforts in identifying the responsible genes involved in the development of PCa mainly concentrate on European studies examining family-based linkages of the hereditary prostate cancer. The series of probably associated genes include HPC1 (1q24-25), PCAP (1q42-43), HPCX (Xq27-28), CAPB (1q36), HPC20 (20q13),

and HOXB13 among others (34,35). The series of identified or confirmed loci in non-European linkage studies include 12q24, 1q24-25, 2p16, 2p21, and 1p36 at 22 and AA21 in the Japanese population (32,33). In addition, linkage signals have been reported to exist in AA pedigrees at 2p21, 11q22, 17p11, 22q12, and Xq21 (36). Interestingly, studies evaluating most of these specifically identified, confirmed, or signal-detected loci suggest the possibility of common hereditary origins in developing PCa across the populations based on the validation of these findings in various ethnic and geographic groups of individuals. Although genetic tests for predicting hereditary prostate cancer still awaits to be introduced to clinical practice along with the development of genetic structure-based recommendations to reduce the potential harm of the disease as it is the case in other major types of cancer; some implications for treatment has recently been introduced after identifying the associations of inherited mutations of BRCA2 with aggressive PCa. The validation of some of the loci with the use of multiple methods in both the family linkage studies and genome-wide association studies (GWASs) in more than one ethnic and racial groups of individuals and the estimated discrepancies in the results of this two group of studies suggest that the involvement of these genes in the etiology of prostate cancer may signify the presence of a spectrum (37,38).

Attempts for the transcriptional and proteomic profiling of PCa continued to grow rapidly during the last decade but male urogenital cancers still remain to be the most challenging type of cancer. The absence of an effective treatment regimen for PCa patients, especially for castration-resistant PCa, and the rapid development of treatment resistance in patients led investigator efforts to find out the carcinogenesis-associated processes in the prostate. These studies mainly aim to find a method to predict the prognosis in PCa and to establish targeted treatments.

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. GLOBACAN 2018 Cancer incidence and mortality data: sources and methods by country, GLOBOCAN2018, Available from: <http://gco.iarc.fr>. Accessed 10 November 2019. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
2. Getaneh AM, Heijnsdijk E, de Koning H. The role of modelling in the policy decision making process for cancer screening: example of prostate specific antigen screening. Public health research & practice. 2019; 29(2). <https://doi.org/10.17061/phrp2921912>
3. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. J Clin Oncol. 2011; 29 (27): 3669-76. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.9738>
4. Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf JB, et al. Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant

- prostate cancer in European men. *European urology* 2008;54(6), 1306-1313. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.11.057>
5. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Lin Y, DiPaola RS, Yao SL. Fifteen-year outcomes following conservative management among men aged 65 years or older with localized prostate cancer. *European urology*, 2015;68(5), 805-811. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.03.021>
 6. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book. Elsevier health sciences; 2014.p.266-80.
 7. Dutt S, Gao AC. The molecular basis of prostate carcinogenesis. In *The Molecular Basis of Human Cancer* 2017;pp. 423-445. Humana Press, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-458-2_27
 8. Rodrigues DN, Butler LM, Estelles DL, De Bono JS. Molecular pathology and prostate cancer therapeutics: from biology to bedside. *The Journal of pathology*, 2014;232(2), 178-184. <https://doi.org/10.1002/path.4272>
 9. Falzarano SM, Zhou M, Carver P, Tsuzuki T, Simmerman K, He H, et al. ERG gene rearrangement status in prostate cancer detected by immunohistochemistry. *Virchows Archiv*, 2011;459(4), 441. <https://doi.org/10.1007/s00428-011-1128-4>
 10. King JC, Xu J, Wongvipat J, Hieronymus H, Carver BS, Leung DH, et al. Cooperativity of TMPRSS2-ERG with PI3-kinase pathway activation in prostate oncogenesis. *Nature genetics*, 2009;41(5), 524. <https://doi.org/10.1038/ng.371>
 11. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, et al. Urine TMPRSS2: ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *European urology*, 2016;70(1), 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.039>
 12. Korkolopoulou P, Levidou G, Trigka EA, Prekete N, Karlou M, Thymara I, et al. A comprehensive immunohistochemical and molecular approach to the PI3K/AKT/mTOR (phosphoinositide 3-kinase/v-akt murine thymoma viral oncogene/mammalian target of rapamycin) pathway in bladder urothelial carcinoma. *BJU international*, 2012;110(11c), E1237-E1248. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11569.x>
 13. Chang L, Graham PH, Ni J, Hao J, Bucci J, Cozzi PJ, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in the treatment of prostate cancer radioresistance. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2015;96(3), 507-517. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.07.005>
 14. Claudio E. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in prostate cancer development and progression: Insight to therapy. *Clinical Cancer Drugs*, 2016;3(1), 36-62. <https://doi.org/10.2174/2212697X0301160328201324>
 15. Wise HM, Hermida MA, Leslie NR. Prostate cancer, PI3K, PTEN and prognosis. *Clinical science*, 2017;131(3), 197-210. <https://doi.org/10.1042/CS20160026>
 16. Schrecengost R, Knudsen KE. Molecular pathogenesis and progression of prostate cancer. *Semin Oncol*. 2013; 40(3): p. 244-58. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.04.001>
 17. Jamaspishvili T, Berman DM, Ross AE, Scher HI, De Marzo AM, Squire JA, et al. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 2018; 15(4), 222. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.9>
 18. Grishina IB, Kim SY, Ferrara C, Makarenkova HP, Walden PD. BMP7 inhibits branching morphogenesis in the prostate gland and interferes with Notch signaling. *Developmental biology*. 2005; 288(2), 334-347. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.08.018>
 19. Garcia A, Kandel JJ. Notch: a key regulator of tumor angiogenesis and metastasis. *Histology and histopathology*. 2012; 27(2), 151.
 20. Zhu H, Zhou X, Redfield S, Lewin J, Miele L. Elevated Jagged-1 and Notch-1 expression in high grade and metastatic prostate cancers. *American journal of translational research*. 2013; 5(3), 368. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2013-410>
 21. Mithal P, Gong Y, Sirkis H, Aronowitz JN. A brain lesion as the sole metastasis of prostate cancer. *Journal of Clinical Urology*, 2016;9(5), 348-350. <https://doi.org/10.1177/2051415814549204>
 22. Caffo O, Gernone A, Ortega C, Sava T, Carteni G, Facchini G, et al. Central nervous system metastases from castration-resistant prostate cancer in the docetaxel era. *Journal of neuro-oncology*, 2012;107(1), 191-196. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0734-y>
 23. Bowen C, Bubendorf L, Voeller HJ, Slack R, Willi N, Sauter G, et al. Loss of NKX3. 1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. *Cancer research*, 2000;60(21), 6111-6115.
 24. Hughes C, Murphy A, Martin C, Sheils O, O'Leary J. Molecular pathology of prostate cancer. *J Clin Pathol*. 2005;58(7):673-84. <https://doi.org/10.1136/jcp.2002.003954>
 25. Lynch SM, McKenna MM, Walsh CP, McKenna DJ. miR-24 regulates CDKN1B/p27 expression in prostate cancer. *The Prostate*, 2016;76(7), 637-648. <https://doi.org/10.1002/pros.23156>
 26. Sonn GA, Behesnilian AS, Jiang ZK, Zettlitz KA, Lepin EJ, Bentolila LA, et al. Fluorescent image-guided surgery with an anti-prostate stem cell antigen (PSCA) diabody enables targeted resection of mouse prostate cancer xenografts in real time. *Clinical Cancer Research*, 2016;22(6), 1403-1412. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0503>
 27. Lee JK, Phillips JW, Smith BA, Park JW, Stoyanova T, McCaffrey EF, et al. N-Myc drives neuroendocrine prostate cancer initiated from human prostate epithelial cells. *Cancer cell*, 2016;29(4), 536-547. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.03.001>
 28. Koh CM, Bieberich CJ, Dang CV, Nelson WG, Yegnasubramanian S, De Marzo, et al. MYC and prostate cancer. *Genes & cancer*. 2010; 1(6), 617-628. <https://doi.org/10.1177/1947601910379132>
 29. Hobbs GA, Der CJ, Rossman KL. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance. *J Cell Sci*. 2016; 129(7), 1287-1292. <https://doi.org/10.1242/jcs.182873>
 30. Jin Y, Wang L, Qu S, Sheng X, Kristian A, Mælandsmo GM, et al. STAMP2 increases oxidative stress and is critical for prostate cancer. *EMBO molecular medicine*. 2015; 7(3), 315-331. <https://doi.org/10.15252/emmm.201404181>

31. Massie CE, Mills IG, Lynch AG. The importance of DNA methylation in prostate cancer development. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2017;166, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.04.009>
32. Hjelmborg JB, Scheike T, Holst K, Skytthe A, Penney KL, Graff RE, et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(11):2303-10. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0568>
33. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016; 315(1):68-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>
34. Breyer JP, Avritt TG, McReynolds KM, Dupont WD, Smith JR. Confirmation of the HOXB13 G84E germline mutation in familial prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(8):1348-53. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0495>
35. Xu J, Lange EM, Lu L, Zheng SL, Wang Z, Thibodeau SN, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet*. 2013; 132(1):5-14. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1229-4>
36. Baffoe-Bonnie AB, Kittles RA, Gillanders E, Ou L, George A, Robbins C, et al. Genomewide linkage of 77 families from the African American Hereditary Prostate Cancer study (AAHPC). *Prostate*. 2007; 67(1):22-31. <https://doi.org/10.1002/pros.20456>
37. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, Nelson PS, Montgomery B. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2016; 69(6), 992-995. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.022>
38. Castro E, Goh C, Olmos D. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(14), 1748.

A Rare Complication After Cesarean Section: Vesicouterine Fistula

Eser Ördek*, Eyyup Sabri Pelit, Bülent Katı

DOI: 10.17944/mkutfd.676883

Eser Ördek: Res. Asst. Dr., Harran University Faculty of Medicine, Research and Application Hospital, Department of Urology, Şanlıurfa
Email: dr_eseser@hotmail.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-6737-4259>

Eyyup Sabri Pelit: Assoc. Prof. Dr., Harran University Faculty of Medicine, Research and Application Hospital, Department of Urology, Şanlıurfa
Email: dreyyupsabri@hotmail.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-8550-5072>

Bülent Katı: Assoc. Prof. Dr., Harran University Faculty of Medicine, Research and Application Hospital, Department of Urology, Şanlıurfa
Email: bulentkati@yahoo.com
ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-4024-5147>

Bildirimler/Acknowledgement

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.
The Authors report no financial support regarding content of this article.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Yazarlar, bu çalışmada tanımlanan olgudan gerekli izin alınarak "Aydınlatılmış onam formu" nun düzenlenmiş olduğunu, çalışmanın yürütülmesi esnasında Helsinki Beyanname'si 2013, ICMJ tavsiyeleri ile COPE'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartlarının yanısıra ilgili diğer biyoetik kılavuzların dikkate alındığını beyan etmişlerdir.

Informed consent was obtained from the participant and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Geliş/Received: 20.01.2020

Düzeltilme/Revised: 14.07.2020

Kabul/Accepted: 05.09.2020

e-ISSN: 2149-3103

Web: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

Öz

Sezeryan Sonrası Görülen Nadir Bir Komplikasyon: Vezikouterin Fistül

Vezikouterin fistüller çoğunlukla jinekolojik ve obstetrik cerrahlere bağlı iyatrojenik nedenlerle meydana gelen ve nadir görülen (%1-4) genitoüriner fistüllerdendir. Çoğunlukla iyatrojenik sebeplerle meydana gelirler. Sezaryen sonrası görülen, üriner inkontinansın eşlik etmediği, amenore ve siklik hematüriye sebep olan vezikouterin fistüllere Youssef sendromu denilmektedir. Bu makalede beşinci sezaryen ameliyatı sonrası gelişen bir vezikouterin fistül olgusunu literatür bilgileri ışığında sunmayı planladık.

Anahtar Kelimeler: Sezeryan, Vezikouterin Fistül, Youssef's Sendromu

Abstract

A Rare Complication After Cesarean Section: Vesicouterine Fistula

Vesicouterine fistulas are rarely seen (1-4%) genitourinary fistulas which occur mostly due to iatrogenic reasons related to gynecologic and obstetric surgeries. They are mostly caused by iatrogenic reasons. Vesicouterine fistulas which are seen after cesarean section, which are not accompanied by urinary incontinence but cause amenorrhea and cyclic hematuria are called Youssef syndrome. In this article, we aim to present a case of vesicouterine fistula which developed after the fifth cesarean section, in the light of the literature.

Keywords: Cesarean Section, Vesicouterine Fistula, Youssef's Syndrome

INTRODUCTION

Vesicouterine fistula is an infrequent disease group classified among genitourinary fistulas. They are mostly caused by iatrogenic reasons (1). Vesicouterine fistulas which are seen after cesarean section, which are not accompanied by urinary incontinence but cause amenorrhea and cyclic hematuria are called Youssef syndrome (2). In this article, we aim to present a case of vesicouterine fistula which developed after the fifth cesarean section, in the light of the literature.

CASE

A 28-year-old woman applied to our outpatient clinic with complaints of macroscopic hematuria and amenorrhea during menstruation period. It was learned that 3 months ago the fifth cesarean section was performed at an another center and the Foley catheter was removed and patient discharged on the postoperative 1st day. Patient states that in the postoperative period, there was intermittent hematuria for a month and then this condition decreased gradually. The patient did not have any complaint of urinary incontinence. Abundant erythrocytes and leukocytes detected in urinalysis. There was no pathologic finding of any hydronephrosis or ureteral dilatation in urinary system sonography. At the same time, vaginal examination revealed no pathological findings in external genitourinary organs. The patient was inflated with a foley catheter and inflated with approximately 300 cc of sterile contrast saline. Cystogram showed no contrast material extravasation from the bladder, but contrast agent transition was observed toward the posterior of the bladder, filling the uterine structure (Image 1).

The patient was then advised for a diagnostic cystoscopy. The timing of cystoscopy was scheduled to coinciding with the patient's menstruation period. On cystoscopy which is performed on 3rd day of the menstruation period, a fistula mouth with the diameters of 1.5x1 cm was found just behind the trigone, at the junction of the posterior wall and the bladder base (Image 2).

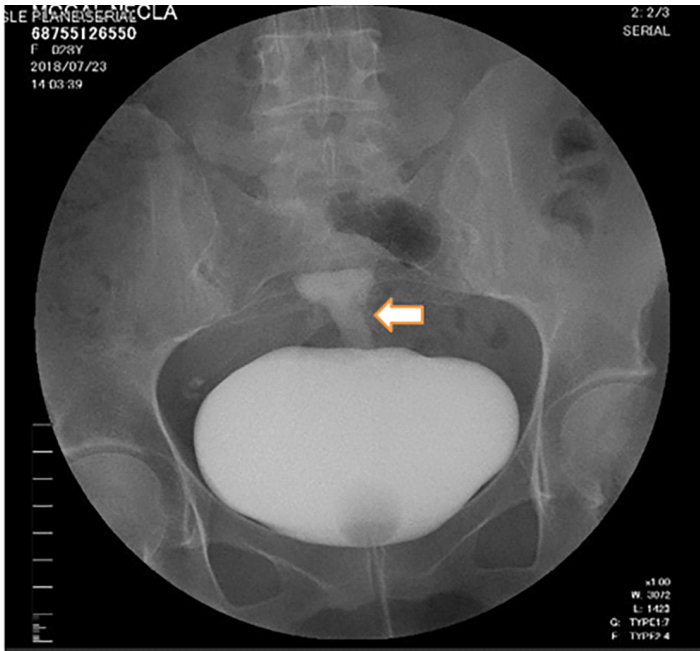


Image 1. Cystogram: Vesicouterine fistula tract (indicated by arrow)

Simultaneous examination with cystoscopy revealed bleeding from the mouth of the fistula (menstruation bleeding). The situation was explained in details to the postoperative patient and decision is made for an open vesicouterine fistula repair. Surgical repair planned after written consent was obtained.

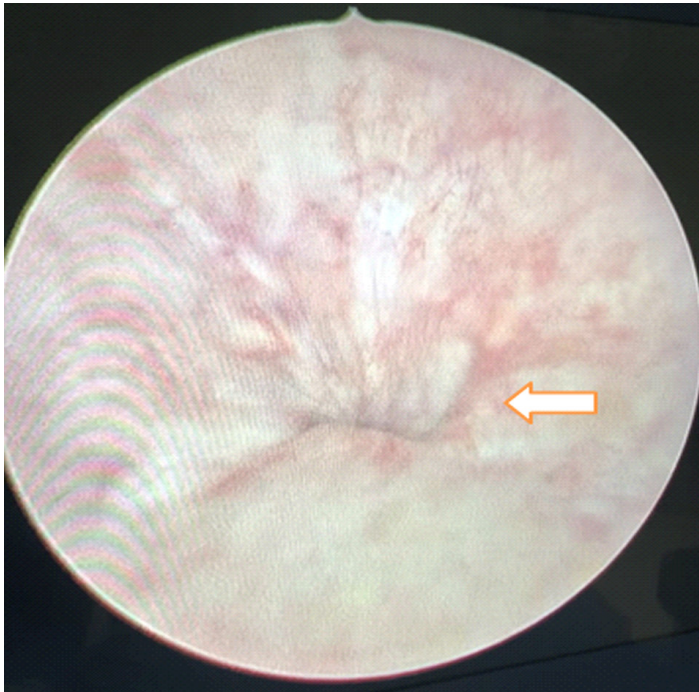


Image 2. Cystoscopy: Vesicouterine fistula mouth (indicated by arrow)

Surgical Technique

16 Fr 2-way Foley catheter was placed in supine position under sterile conditions; the bladder was inflated with 200 cc of saline solution, and then the anatomical layers were crossed with a median incision inferior to the umbilicus. Following incision, the bladder was separated from peritoneal layer. Then, transperitoneally, the fistula tract was reached between the corpus-cervix at the anterior of the uterus. The bladder dome was incised as exposing the bladder and the incision was advanced to the fistula tract at the posterior. Tract of the fistula was completely excised, including its mouths in the bladder and uterus. The bladder wall was combined in double layers as mucosa and serosa. Then the bladder was filled with saline to test the leakage and no leakage observed. The opening in the uterus wall was closed in two layers with number zero polyglycolic acid suture. Then, a sufficient length of omentum flap was prepared and fixed on the repaired area of the bladder. On the 3rd postoperative day, drains were taken out. At postoperative 14th day, the patient's Foley catheter was removed after control cystography (Image 3). At the first week and first month follow-ups, cyclic hematuria was discontinued and menstrual cycles has started.

Ethical Declaration

Informed consent was obtained from the participant and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.



Image 3. Postoperative cystogram: No contrast filling was observed in the endometrial cavity with the repair of the vesicouterine fistula tract.

DISCUSSION

Vesicouterine fistula is a very rare condition and is estimated to occur in only 1-4% of all genitourinary fistulas (3). In 90% of the cases, menstrual disorders and cyclic hematuria (menuria) are accompanied. It is a rare entity with cyclic hematuria, amenorrhea and absence of urinary incontinence (Youssef syndrome). It is a rarely occurring fistula between the bladder and uterus, which is secondary to iatrogenic etiologies following cesarean section. Increased cesarean rates in recent years have increased the incidence of surgery related complications such as genitourinary fistulas. The clinical presentation of vesicouterine fistula may vary. Patients may present with complaints such as urinary incontinence, menstrual disorder and cyclic hematuria. In addition, it may cause clinical conditions like secondary infertility and abortus (6). Especially in the case of cyclic hematuria, vesicouterine fistulas should come to mind; likewise, endometriosis should be considered. In our case, the classic triad of Youssef syndrome was there: cyclic hematuria, severe menstrual bleeding and absence of urinary incontinence. The diagnosis of vesicouterine fistula is made by exclusion of common urogenital fistulas and showing the fistula tract between the bladder and uterus. Intravenous pyelography (IVP), hysterosalpingography, cystography, methylene blue test, transvaginal ultrasonography, pelvic MRI and cystoscopy can be used in the diagnosis. These diagnostic tests have several advantages and disadvantages. While cystography is diagnostic in vesicovaginal fistulas, it may not be sufficiently helpful in diagnosis of vesicouterine fistulas because uterine pressure is higher than the intravesical pressure. Urethrocystoscopy can reveal the presence of a fistula, but if the fistula is not wide, it is not useful in determining where the tract extends. In addition to recent developments in the field of radiology, it is possible to diagnose fistula with CEUS (contrast-enhanced ultrasound-contrasted ultrasound), which is also called acoustic contrast imaging. CEUS is a new technology that significantly enhances the solubility, sensitivity and specificity of ultrasonic diagnosis by enhancing the scattering echo using contrast agent. (7). The intravesical CEUS, vesicouterine fistula or intraperitoneal bladder fistula with the use of contrast agent dynamically demonstrates the perfusion process of the fistulae, as well as the relationship, size, shape and anatomical relationship of the fistula with surrounding tissues. In our case, a large fistula mouth was seen during cystoscopy and menstruation bleeding was observed flowing through the fistula tract. Currently, conservative approach or surgical techniques are used in the treatment of vesicouterine fistula. If the diagnosis of uterovesical fistula is made immediately after birth, observation with Foley probe for four to eight weeks might be enough for spontaneous closure of the fistula tract (3,4). Our patient presented to our clinic with complaints three

months after cesarean section and had no examination during that period in any center. Transvaginal, transvesical and transperitoneal approaches have been described in the surgical repair of the uterovesical fistula. The main purpose of these surgeries is excision of the fistula tract and to provide support tissue between bladder and uterus after they have been repaired. Omentum can be placed between uterus and the bladder, as well as harvesting free fat tissue graft from abdominal fat tissue is described in the literature. In recent years, minimally invasive methods such as laparoscopic fistula repair, fistula repair with robotic surgery and fistula repair with single-port laparoscopic surgery have been reported for uterovesical fistula repair (5).

CONCLUSION

Emptying of the bladder before gynecological and obstetric surgeries, strict adherence to surgical rules and careful dissection of uterus can reduce the risk of genitourinary fistula formation. Genital urinary fistulas may occur after pelvic surgeries, especially in gynecological and obstetric operations. Repetitive gynecologic operations and repeated cesarean section surgeries increase the risk of vesicouterine fistula formation. In case of cyclic hematuria appearing after cesarean section, uterovesical fistulas should be considered first.

References

1. Lenkovsky Z, Pode D, Shapiro A, Caine M. Vesicouterine fistula: a rare complication of cesarean section. *J Urol.* 1988; 139:123-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)42315-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)42315-9)
2. Youssef, A.F. Menouria following lower segment caesarean section. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1957; 73:759-67. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(57\)90384-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(57)90384-8)
3. Molina LR, Lynne CM, Politano VA. Treatment of vesicouterine fistula by fulguration. *J. Urol.* 1989; 141: 1422-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)41333-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)41333-4)
4. Hemal AK, Wadhwa SN, Kriplani A, Hemal U. Youssef's syndrome: An appraisal of hormonal treatment. *Urol. Int.* 1994; 52: 55-7. <https://doi.org/10.1159/000282572>
5. Bettez M, Breault G, Carr L, Tu LM. Early versus delayed repair of vesicouterine fistula. *Can Urol Assoc J.* 2011;5(4):E52-5 <https://doi.org/10.5489/auaj.10065>
6. Akter MD, Islam F, Tasnim S. How tragic is the woman's life? Uterovesical fistula: A case report. *Medicine Today.* 2012;23:55-7. <https://doi.org/10.3329/medtoday.v23i1.11948>
7. Mao R, Xu EJ, Li K, vd. T-tüpü çıkarıldıktan sonra biliyer kaçak teşhisinde kontrastlı ultrason kullanımı. *J Clin Ultrason* 2010; 38: 38-40.

Bulantı ve Kusma ile Kendini Gösteren İki Rabdomiyoliz Vakası

Zeki Kemeç*, Selçuk Akın, Mehmet Mahfuz Şıkgenç

DOI: 10.17944/mkutfd.701359

Zeki Kemeç: Uzm. Dr., Batman Bölge Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Batman
Email: zekikemec@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4943-6502>

Selçuk Akın: Uzm. Dr., Batman Bölge Devlet Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Batman
Email: selcuk_hekim@hotmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9154-6030>

Mehmet Mahfuz Şıkgenç: Uzm. Dr., Batman Bölge Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Batman
Email: mehmetmahfuz@hotmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1086-6580>

Bildirimler/Acknowledgement

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir. The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir. The Authors report no financial support regarding content of this article.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Yazarlar, bu çalışmada tanımlanan olgudan gerekli izin alınarak "Aydınlatılmış onam formu" nun düzenlenmiş olduğunu, çalışmanın yürütülmesi esnasında Helsinki Beyannamesi 2013, ICMJ tavsiyeleri ile COPE'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartlarının yanısıra ilgili diğer biyoetik kılavuzların dikkate alındığını beyan etmişlerdir.

Informed consent was obtained from the participant and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Geliş/Received: 14.05.2020

Kabul/Accepted: 06.09.2020

e-ISSN: 2149-3103

Web: <http://dergipark.gov.tr/mkutfd>

Öz

Bulantı ve Kusma ile Kendini Gösteren İki Rabdomiyoliz Vakası

Çok farklı nedenlerden kaynaklanabilen rabdomiyolizin travmalara bağlı olarak da görülebildiği kanıtlanmıştır. Şiddetli fiziki saldırılar sonrasında rabdomiyoliz ile ilişkili akut böbrek hasarı (rabdomiyoliz-akut böbrek hasarı) sık karşılaşılan bir durum olmasa da literatürde karşılaşılabilmektedir. Akut böbrek hasarının insan hayatını tehdit eden bir yönü olması dikkat edilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu çalışmada rabdomiyoliz-akut böbrek hasarı olarak tanı konulan iki olgu rapor edilmektedir. Birinci olgu 39 yaşında erkek bir hastanın maruz kaldığı şiddetli fiziki saldırı sonrası bulantı-kusma ve akut böbrek hasarı, ikinci olgu ise 21 yaşında erkek bir hastanın uzun mesafe koşusu ve sonrasında maruz kaldığı şiddetli fiziki saldırı sonrası yoğun dispeptik yakınma ve akut böbrek hasarı olup, bu hastalar acil servisimize başvurdular. Her iki olguda da akılcı konservatif tedavi ile iyileşme sağlanmış olup hemodiyalize ihtiyaç duyulmamıştır. Açıklanamayan şiddetli dispeptik yakınma ile acil polikliniğine başvuran hastalarda hekimlerin rabdomiyoliz-akut böbrek hasarı olasılığını göz önünde bulundurması gerekmektedir. Erken tanı ve tedavi, rabdomiyoliz ile ortaya çıkabilecek akut böbrek yetmezliğini önleyebilir ve rabdomiyoliz hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğunun potansiyel olumsuz etkilerini en aza indirebilir.

Anahtar Kelimeler: Rabdomiyoliz, Şiddetli fiziki saldırı, Akut Böbrek Hasarı, Bulantı, Kusma

Abstract

Two Cases Rhabdomyolysis Presented by Nausea and Vomiting

It has been proved that rhabdomyolysis, which can be occurred by many different causes, can also be observed due to traumas. Although severe acute kidney injury associated with rhabdomyolysis (rhabdomyolysis-acute kidney injury) after severe physical attacks is not common, it can be encountered in the literature. Acute kidney injury should be considered as a life-threatening case. In this study, two cases diagnosed as rhabdomyolysis-acute kidney injury are reported. In the first case, 39-year-old male patient applied to our emergency department due to nausea-vomiting and acute kidney injury after exposed to a severe physical attack, and in the second case 21-year-old male patient applied to our emergency department due to severe dyspeptic complaints and acute kidney injury after exposed to a severe physical attack and long-distance run. In both cases, the recovery was provided with rational conservative treatment and hemodialysis was not required. Physicians should consider the possibility of rhabdomyolysis-acute kidney injury in patients who applied to the emergency department due to unexplained severe dyspeptic complaints. Early diagnosis and treatment may prevent acute renal failure associated with rhabdomyolysis and minimize the potential adverse effects of renal dysfunction in rhabdomyolysis patients.

Keywords: Rhabdomyolysis, Severe Physical Attack, Acute Kidney Injury, Nausea, Vomiting

GİRİŞ

Kas hücrelerinde kas enzimleri [kreatin fosfokinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LHD)], aspartat aminotransferaz (AST), hem pigment miyogloblin, elektrolitler [(potasyum (K), fosfat (P)) ve pürinler bulunur. Rabdomiyoliz (RM) iskelet kas yıkımı ve demin söz edilen kas hücre içeriğinin dolaşım sistemine salınımı ile karakterizedir (1, 2). RM etyolojisi travmatik ve non-travmatik nedenlere göre sınıflandırılır. Non-travmatik nedenler arasında yorucu egzersiz, toksinler, enfeksiyonlar, hipertermi, eglençe ilaçları, bazı ilaçların yan etkileri, metabolik anormallikler, elektrolit bozuklukları ve hipotiroidizm vb. sayılabilir (3, 4). RM genellikle belirgin olarak yüksek CK seviyesi, kas ağrısı, ekstremitelerde güçsüzlüğü, şişlik ve miyogloblinüri ile kendini gösterir. RM spektrumu asemptomatik serum kas enzim yüksekliğinden hayatı tehdit eden uç enzim yüksekliğine, elektrolit dengesizliğine ve renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek hasarına (AKI) kadar ilerler (5). RM primer ve en tehlikeli komplikasyonu AKI'dir. RM'li hastaların %13-50 arasında AKI gelişir (6).

Birinci vakamız şiddetli fiziksel travmaya bağlı, ikinci vakamız uzun mesafe koşusu ve şiddetli fiziksel travmaya bağlı RM-AKI komplikasyonu gelişti. Her iki vakamızı acile getiren yoğun dispeptik yakınmalarıydı. Literatürü kapsamlı bir şekilde analiz

ettiğimizde şiddetli bulantı-kusma yakınmaları ile presentasyon gösteren sadece bir tane rabdomiyoliz vaka bildirisine ulaştık. Özgeçmişlerinde bu tabloyu yapabilecek başka bir sebep bulunamadı. İki ilginç ve aynı presentasyonu gösteren RM-AKI vakalarını bildiriyoruz.

Tablo 1. Vaka 1'in laboratuvar değerleri

Veri	Üç Gün ^x	Beş Gün ^x	Altı Gün ^x	Sekiz Gün ^x	Referans aralık
Glukoz		86	93		70 – 110 mg/dL
Üre	150	127	96	44	17 – 43 mg/dL
Cre	11,87	6,5	3,72	1,2	0,7 – 1,3 mg/dL
Ürik asit		12,1	10,27	7,14	3,5 – 7,2 mg/dL
Alb		34,9	33,3		35-52 g/L
Na		136	141	142	136-146 mEq/L
K		4,2	4,5	4,1	3,5 – 5,1 mEq/L
CL		100	105	107	101-109 mEq/L
Ca		8,4	9	9,4	8,8 – 10,6 mg/dL
AST	41	31	28	32	0 – 50 U / L
ALT	45	43	43		0 – 50 U / L
T. BİL		1,22	1,39		0,3-1,2 mg/dL
D.BİL		0,24	0,33		0-0,2mg/dL
İ. BİL		0,98	1,06		0-0,7mg/dL
LDH		356	320		0 – 248 U / L
CK		447	273	151	0 – 171 U / L
P		4,7	4,3	3,5	2,5 – 4,5 mg/dL
CRP		13,4	9,6		0-5 mg / L
MYG		1506,6			28 -72 ng / ml
WBC	9,65				X109 / L
HGB	13,6				12 -18 g / dL
RBC	4,65				X1012 / L
PLT	188				X109 / L
Ph		7,36	7,39	7,38	7,35 – 7,45
PCO2		44,2	44,5	48,1	35-45 mmHg
HCO3		22,7	25,4	25,6	22-30 mmol/L

x: Fiziki şiddet sonrası zamanı belirtir
 Kısaltmalar; Cre: Kreatinin, Alb: Albumin, Na: Sodyum, K: Potasyum, CL: Klorid, Ca: Kalsiyum, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, T.BİL: Total bilirubin, D.BİL: Direkt bilirubin, İ.BİL: İndirekt bilirubin, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: Kreatin fosfokinaz, P: Fosfor, CRP: C reaktif protein, MYG: Miyoglobin, WBC: White blood cell, HGB: Hemoglobin, RBC: Red blood cell, HCT:hematocrit, PLT: Platelet, pCO2: karbondioksit parsiyel basıncı, HCO3: Bikarbonat

OLGU

Vaka 1: 39 yaşında erkek idi. Arazi paylaşımı nedeniyle akrabaları ile anlaşmazlığı yıllardır bulunuyormuş. 3 gün önce hastamızla akrabaları arasında tartışma yaşanmış. 4-5 kişi tarafından şiddetli dövülmüş. Sopa, yumruk, tekme darbeleri almış. Sonrasında bulantı ve kusma başlamış. Yoğun dispeptik yakınmaları oral alımı bozuyormuş. İdrarında koyulaşma eşlik etmiş. Acil servisimize getirildi. Muayenede; nabız sayısı: 105 / dk, kan basıncı 90/50 mm Hg, ateş 37,5°C tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde; üre: 150 mg/dL, kreatinin (Cre): 11,87 mg/dL, ürik asit: 12,1 mg/dL, sodyum (Na): 136 mEq/L, K: 4,2 mEq/L, AST:

31 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 43 U/L, total bilirubin (T.BİL): 1,22 mg/dL, direkt bilirubin (D.BİL): 0,24 mg/dL, indirekt bilirubin (İ.BİL): 0,98 mg/dL, LDH: 356 U/L, CK: 447 U/L, white blood cell (WBC): 7,48x10⁹/L, hemoglobin (HGB): 11,7 g/dL, platelet (PLT): 185x10⁹/L, miyoglobin (MYG): 1506,6 ng/mL, C-reaktive protein (CRP): 13,4 mg/L, ph: 7,36, pCO2: 44,2 mmHg, HCO3: 22,7 mmol/L sonuçları bulundu (Tablo 1). İdrar Na düzeyi ve idrar Na fraksiyonu yüksekti (sırasıyla 46 mEq / L, %2).

Vaka 2: 21 yaşında erkek idi. Çocukluk yıllarında babası gözü önünde silahla öldürülmüş. Kendisine tabanca almış. Babasının intikamı alma hayali varmış. Şehirden uzak bir yerde silah atışı yapıyormuş. Emniyet mensupları ihbar üzerine hastamızın atış yaptığı alana gelmişler. Hastamızın bir terör faaliyetine girişebileceğini zannedip yakalamaya çalışmışlar. Hasta o alandan kaçmaya başlamış. Elindeki silahın ruhsatı yokmuş. Hastamızın o esnada iki korkusu varmış. Birincisi silahının elinden alınması, ikincisi cezaevine girmesi. Hasta var gücüyle kaçmış. Anlattığına göre, yaklaşık olarak 7 kilometre gibi uzun bir mesafeyi ağır bir eforla koşmuş. Emniyet mensupları onu yakalamışlar. 4-5 polis tarafından tekme-tokat-jop-sopa ile yarım saat boyunca fiziksel şiddet uygulanmış. Elinden silahını almışlar. Karakolda ifadesi alındıktan sonra serbest bırakılmış. Yaşadığı fiziki saldırı akabinde yoğun bulantı ve kusma yakınmaları nedeniyle oral alımı azalmış. İdrarında koyulaşma eşlik etmiş. Acil servisimize getirildi. Muayenede; nabız sayısı: 98 / dk, kan basıncı 100/50 mm Hg, ateş 37,6 °C tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde; üre: 73 mg/dL, Cre: 5,78mg/dL, ürik asit: 14,37 mg/dL, Na: 140 mEq/L, K: 4,3 mEq/L, AST: 32 U/L, ALT: 61 U/L, T.BİL: 1,03 mg/dL, D.BİL: 0,3 mg/dL, İ.BİL: 0,73 mg/dL, LDH: 250 U/L, CK: 919 U/L, WBC: 10,08x10⁹/L, HGB: 14 g/dL, PLT:175x10⁹/L, MYG:1760 ng/mL, CRP: 55,3 mg/L, ph: 7,37, pCO2: 42,8 mmHg, HCO3: 22,9 mmol/L sonuçları bulundu (Tablo 2). İdrar Na düzeyi ve idrar Na fraksiyonu yüksekti (sırasıyla 40 mEq / L, %2).

Hastalarımızın özgeçmişlerinde böbrek hastalığı, kronik bir hastalık ve kontrolsüz kan şekeri, enfeksiyon ve viral ekzantemi, havale, ağır egzersiz, sigara, alkol, ilaç (statin, bitkisel ilaç gibi) ve toksin kullanımı gibi durumlar dışlandı. Boyunlarında guatr belirtisi yoktu. Her iki vakamızın sistemik olarak vücudun bazı bölgelerinde (kol-sırt-göğüs) ekimotik alanlar bulundu. Fizik muayenelerinde abdomen ve extremitelerde kaslarında hassasiyet vardı. Kardiyak enzim, hepatit, tiroid ve lipid profilleri normaldi. Tüm abdomen ultrasonografilerinde bir patoloji bulunmadı. Gasroduodenoskopileri normal bulundu. Her iki vakaya paranteral hidrasyon, bikarbonat, parasetamol, antiasid verildi. İdrarları koyu kırmızı renkte ve idrar analizinde dipstick testi ile kan reaksiyonu görüldü, ancak mikroskopik incelemede eritrosit yoktu. Dispeptik yakınmaları ve üremik tabloları konservatif tedaviye cevap verince hemodiyaliz ihtiyacı olmadı. Böbrek fonksiyonları yaklaşık olarak 7-10 gün içinde normale geldi ve idrar renkleri açıldı. Şifa ile taburcu edildiler.

Tablo 2. Vaka 2'nin Laboratuvar Değerleri

Veri	Dört Gün ^y	Beş Gün ^y	Altı Gün ^y	Sekiz Gün ^y	On Gün ^y	Referans aralık
Glukoz		89	103	103	98	70-110 mg/dL
Üre	73	76	73	88	49	17-43 mg/dL
Cre	5,78	5,77	5,13	3,94	1,3	0,7-1,3 mg/dL
Ürik asit	14,37	13,91	12,58	11,61	8,17	3,5-7,2 mg/dL
ALB	41,2	37,5	39,5	37,6	36,8	35-52 g/dL
Na	140	140	144	142	143	136-146 mEq/L
K	4,3	4	4,3	4	3,8	3,5-5,1 mEq/L
CL	101	104	102	99	100	101-109 mEq/L
Ca	9,5	8,7	9,1	8,9	9,4	8,8-10,6 mg/dL
AST	32	23	20		20	0-50 U / L
ALT	61	19	18		17	0-50 U / L
T.BİL	1,03	0,97	0,92		0,53	0,3-1,2 mg/dL
D.BİL	0,3	0,21	0,26		0,17	0-0,2mg/dL
İ.BİL	0,73	0,76	0,66		0,36	0-0,7mg/dL
LDH	250		239		189	0-248 U / L
CK	919	581	636		146	0-171 U / L
P	4,4	5,2	4,1	4,3	4,7	2,5-4,5 mg/dL
CRP	55,3	48	36		16,6	0-5 mg / L
MYG	1760					28-72 ng / ml
WBC	8.21					X10 ⁹ / L
HGB	14,9					12-18 g / dL
RBC	5.09					X10 ¹² / L
PLT	228					X10 ⁹ / L
Ph	7,37	7,39	7,35	7,4		7,35-7,45
PCO2	42,8	39,6	45,5	48,8		35-45 mmHg
HCO3	22,9	23,3	23	28,5		22-30 mmol/L

y: Fiziki şiddet sonrası zamanı belirtir

Kısaltmalar; Cre: Kreatinin, Alb: Albumin, Na: Sodyum, K: Potasyum, CL: Klorid, Ca: Kalsiyum, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, T.BİL: Total bilirubin, D.BİL: Direkt bilirubin, İ.BİL: İndirekt bilirubin, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: Kreatin fosfokinaz, P: Fosfor, CRP: C reaktif protein, MYG: Miyogloblin, WBC: White blood cell, HGB: Hemogloblin, RBC: Red blood cell, HCT:hematocrit, PLT: Platelet, pCO2: karbondioksit parsiyel basıncı, HCO3: Bikarbonat.

Etik Beyan

Bu çalışmada tanımlanan olgulardan gerekli izin alınarak "Aydınlatılmış onam formu" düzenlenmiş, Helsinki Bil-dirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

TARTIŞMA

Rabdomiyoliz çok çeşitli nedenlerle ilişkilidir. RM'in patogenezi, doğrudan sarkolemik yaralanmayla (travma gibi) veya miyositler içindeki ATP'nin tükenmesiyle ilintilidir ve hücre dışından hücre içine Ca iyonlarının düzensiz bir şekilde sızmasına yol açar (7). Sarkoplasmik Ca, sarkolemmadaki Na⁺/K⁺ ATPaz ve Ca²⁺ ATPaz gibi enerji bağımlı iyon pompaları tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Bu pompalar istirahat halindeki kasta Ca seviyelerini

düşük tutar, ancak aktin-miyozin bağlanması ve kas kasılması gerekli olduğunda ise Ca seviyelerinin artışına izin verir. Alta yatan mekanizmadan bağımsız olarak, kas yaralanması sarkoplasmik Ca artırır ve persistan kontraksiyon artışına neden olur. Son olarak, hücre proteazı aktive olmasından sonra kas lifi nekrozu olur. Akabinde hücre dışına ve sistemik dolaşıma K, P, MYG, CK ve ürik asit salınır (5).

RM-AKI çeşitli nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Mahkumlarda ve göz altına alınan şüphelilerde yapılan iş-kencelerde AKI bildirilmiş (8). Bir vaka seri çalışmasında; birinci vaka bildirisi hipotiroidi sonrasında, ikinci vaka bildirisi fluriprofen / tiyokolşikosid ve amoksisilin / klavulanik asit kombinasyonu kullanımı sonrasında RM-AKI bulundu (9). Literatürde vakamıza benzer sadece bir vaka bildirisine tanık olduk. Yumuşak doku hasarı olmayan spinal kord hasarıyla ilişkili RM olgusunda, bulantı ve kusma tablosuyla presente olmuş (10). Bu vakada böbrek yetmezliği bulunmuyordu. Ama bizim çalışmamızda kas hasarı vardı. Bununla birlikte, söz konusu makalede RM ilişkili fiziki saldırı yoktur. Her iki vakamızda öncesine dayanan bir gastrointestinal rahatsızlık yoktur. Bu vakalarımızda, başvuru semptomları daha önce bildirilen vakadan farklıdır (5), çünkü başlıca şikayetler bulantı ve kusmadır. İlginç olanı iki hastamız aynı hafta içinde art arda bize başvurdu.

Birinci olguda, CK, LDH seviyesi normal sınırın biraz üstündeyken, MYG çok yüksek olarak ölçüldü. Biyokimyasal analizde üremi, sınırda hiperbilirubinemi, ürik asit yüksekliği eşlik ediyordu.

İkinci olguda, CK seviyesi normal sınırdan çok daha yüksek olarak ölçüldü. LDH normal üst sınırın biraz daha üstündeydi. Biyokimyasal analizde üremi, ürik asit yüksekliği eşlik ediyordu. Serumda miyogloblin oldukça yüksekti. Fizik muayenede ateşi yoktu. CRP'de sınırda bir yükseklik vardı. Enfeksiyona yol açabilecek bir odak bulunamadı. İdrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı.

Her iki vakamızda İdrarın dipstick testi ile pozitif kan reaksiyonu göstermesi, ancak mikroskopik incelemede eritrosit bulunmaması da RM-AKI düşünüldü. RM'in etyolojik sebepleri açısından hastalardan ayrıntılı olarak anemnez alındı ve ek tetkikler yapıldı. Her iki vakada sırtta-göğüste-ekstremitelerde yumuşak dokuda travma izi ve ekimozlar bulunuyordu. Ek olarak her iki vakada dispeptik yakınmalar koyu renkli idrardan önce ortaya çıktı. Fizik saldırı sonrasında; birinci olgu 3.günde, ikinci olgu 4.günde bize başvurdu. 1.olguda RM'un şiddetli fiziki saldırı dışında, 2.olguda şiddetli fiziki saldırı ve uzun mesafe koşusu dışında tetikleyici bir başka nedeni yoktu. Dolayısıyla her iki olgunun RM ve AKI tabloları, demin sözü ettiğim temel etmenlere bağlandı.

Her iki olguya mai, bikarbonat verildi. İstirahat ettirildi. RM'li hastaların tedavisinde ileri yaşam desteği var. Bu da

böbrek fonksiyonlarını korumak için gerekli önlemleri içerir. Retrospektif analiz, salin ile erken agresif sıvı replasmanının AKI oluşumunu en aza indirmede yararlı olduğunu göstermiştir. Salin tedavisi sonrası, alkali ajanlar (bikarbonat) ve zorla diürez (mannitol veya furosemid) 6 saat içinde başlanması AKI riskini en aza indirdiği rapor edilmiştir. Amaç intratübüler hem pigment birikimini en aza indirmek ve serbest radikal temizleyici olarak hareket etmek, böylece hücre hasarını en aza indirmektir (11-16).

Sonuç olarak, rabdomiyoliz bulantı-kusma ile presente olabilir. Yoğun dispeptik yakınmalar kas ve eklem ağrısının önüne geçebilir. Oral alım bozukluğu sonrasında hipovolemi ve şiddetli fiziki saldırı ile ortaya çıkan kas yıkımı sonrasında AKI kaçınılmazdır. Zamanında AKI'ye müdahale edilmezse mortal olabilir. Dikkatli ve uygun sıvı replasmanı ile hemodiyalize gereksinim olmadan mortalitesi yüksek tablodan hasta kurtulabilir.

KAYNAKLAR

1. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician*. 2002; 65: 907-912.
2. Lane R, Phillips M. Rhabdomyolysis. *BMJ*. 2003; 327: 115-116. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7407.115>
3. Lima RS, da Silva Junior GB, Liborio AB et al. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19: 721-9.
4. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 377-85. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000188565.48918.41>
5. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med*. 2009; 67: 272-283.
6. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009; 361: 62-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0801327>
7. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med*. 2007; 18: 90-100. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.09.020>
8. Malik GH, Sirwal IA, Reshi AR, et al. Acute renal failure following physical torture. *Nephron*. 1993; 63(4): 434-7. <https://doi.org/10.1159/000187248>
9. Kemeç Z, Gürel A, Demir M, et al. Hypothyroidism and Drug-Related Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *Sch J Med Case Rep*. 2019; 7(1): 55-58.
10. Seoul, Korea. Rhabdomyolysis in acute spinal cord Injury presenting with nausea and vomiting as chief complaints: a Case Report. *Annals of Rehabilitation Medicine* 2014; 38(4): 559-562. <https://doi.org/10.5535/arm.2014.38.4.559>
11. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 803-811. <https://doi.org/10.1007/s001340100878>
12. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1999; 2013: 79. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.1.79>
13. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis an overview for clinicians. *Crit Care* 2005; 2013: 2
14. Knottenbelt J. Traumatic rhabdomyolysis from severe beating experience of volume diuresis in 200 patients. *J Trauma* 1994; 2013: 214-19 <https://doi.org/10.1097/00005373-199408000-00011>
15. Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 1991; 2013: 1417-22 <https://doi.org/10.1056/NEJM199105163242007>
16. Homsı E, Barreiro M, Orlando J, et al. Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1997; 2013: 283-8 <https://doi.org/10.3109/08860229709026290>

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ

Yazar Rehberi

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, klinik ve temel tıp bilimleri alanında yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, orijinal araştırmalar, olgu sunumları, editöryal yorumları, editöre mektup ve derlemeleri yayımlar. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Dergi 4 ayda bir olmak üzere yılda üç sayı yayımlanmaktadır. Dergimizde yazı gönderme ve işlem ücreti alınmamaktadır.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazılar, araştırma ve yayın etiğine uygun olmalıdır.

Dergiye gönderilen yazıların daha önce yayımlanmamış veya bir başka dergiye yayın için teslim edilmemiş olması gerekir. Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Kongre veya sempozyumlarda sunulan bildirilerin, bu etkinliklere ait kitapta tümüyle yayımlanmamış olması ve bu durumun bir dipnot ile belirtilmesi gerekir.

Eğer makalede daha önce yayımlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. varsa makale yazarın yayımlanma hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

Başvuru Kontrol Listesi

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisinde çift kör danışmanlık süreci uygulanmaktadır. Bu nedenle yazarlar tarafından körleştirilmiş bir taslak ana metin dosyası ve ayrı bir kapak/başlık bölümünün bulunduğu tam metin dosyası ve telif hakkı formunun yüklenmesi gerekmektedir.

1. Gönderilen yazı daha önceden yayımlanmamış ve yayımlanmak üzere herhangi bir dergiye değerlendirilmek üzere sunulmamıştır.

2. Makale Başvuruları: Dergiye gönderilecek yazılar dergimizin <http://dergipark.org.tr/mkutfd> adresinde bulunan online makale gönderme sisteminden yapılır. Online başvuru dışında gönderilecek yazılar değerlendirmeye alınamayacaktır.

3. Gönderi dosyası Microsoft Word DOCX (sürüm 2007 veya sonrası) dosyası biçiminde olmalıdır.

4. Metin tek sütun, 12 punto, altı çizilme yerine yatık (italik) olarak vurgulanmış (geçerli URL adresleri ile) ve tüm şekil, resim ve tablolar metin içinde uygun noktalara yerleştirilmiştir. Baskı için, resimlerin kaliteli kopyalarını ek dosya olarak gönderiniz. Gönderilen dosyanın boyutu çok fazla olur ise, sistem almayabilir. Böyle durumlarda yazıyı bölüp, diğer bölümleri ek dosya olarak tek, tek gönderebilirsiniz.

5. Buraya eklenen sitil ve bibliyografik gereksinimler Dergi Hakkında kısmındaki Yazar Rehberi'nden görülebilir.

6. Ana metin dosyasında yazının bölümlerinin yanı sıra hem Türkçe hem İngilizce başlık hem Türkçe hem İngilizce özet yer almalıdır.

Yazı Çeşitleri

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilecek yazılar şu şekildedir.

1. Orijinal Makale: Prospektif ve retrospektif her türlü klinik ve deneysel araştırmalar yayımlanabilmektedir. Yazarlar makalenin gereç ve yöntemler bölümünde kuramlarının etik kurullarından onay ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş olur" aldıklarını belirtmek

zorundadır. Çalışmada deney hayvanı kullanılmış ise yazarlar, makalenin gereç ve yöntemler bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uyduklarını ve ilgili etik kuruldan onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Orijinal Makale Özeti: Türkçe ve İngilizce, en fazla 250 kelime, amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşan yapılandırılmış özet gereklidir.

Orijinal Makalenin Yapısı: 1. Giriş, 2. Gereç ve Yöntem, 3. Bulgular, 4. Tartışma, 5. Sonuç, Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır.

2. Derlemeler: Yalnızca yazılan derleme konusunun uzmanı ve konuyla ilgili çalışmaları olan yazarların derlemeleri derlemeler kabul edilmektedir.

Derlemelerin Özeti: en fazla 250 kelime, yapılandırılmamış, Türkçe ve İngilizce özet

Derlemelerin Yapısı: Konu ile ilgili başlıklar ve kaynaklar.

3. Olgu Sunumu: Nadir görülen ve tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli miktarda görsellerle desteklenmelidir. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alınmalıdır.

Olgu Sunumu Özeti: en fazla 150 kelime arasında, yapılandırılmamış, Türkçe ve İngilizce

Olgu Sunumunun Yapısı: 1. Giriş, 2. Olgu Sunumu, 3. Tartışma ve Sonuç, Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır.

4. Editöryal: Dergi editörü ve editöryal kurul üyelerinin değerlendirme yazıdır. Özet ve anahtar kelimeler gerekmez.

5. Editöre Mektup: Son bir yıl içinde dergimizde yayımlanan makaleler ile ilgili veya bağımsız konularla ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 1000 kelimelik yazılardır. Editöre mektup göndermek için tip.dergi@mku.edu.tr e-posta adresini kullanarak dergi editörü ile temasa geçmeniz gerekmektedir.

Yazım Kuralları

Dergimize gönderilecek yazılar Microsoft Word (sürüm 2007 veya sonrası) programında iki satır aralıklı yazılmalı, kenarlarda 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. Gönderilen yazılarda bölümler şu şekilde sıralanmalıdır: Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, anahtar kelimeler, ana metin, teşekkür, kaynaklar. Tabloların her biri ve şekil alt yazıları, ilk sayfadan itibaren alt köşede sayfa numarası olmalıdır. Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü esas alınmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır. Özet bölümünde kısaltma ve kaynak numarası kullanılmaz.

Anahtar Kelimeler: Özeti sonunda niteleyici kelime gruplarından oluşan 3 ile 6 arasında anahtar kelime bulunmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Kelimeler birbirinden virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) adresindeki Tıbbi Konu Başlıkları (MESH) dizininden, Türkçe anahtar kelimeler ise (<http://www.tubaterim.gov.tr>) adresindeki Türkçe Bilim Terimleri dizininden seçilmelidir. Kısaltmalar anahtar kelime olarak kullanılmamazlar, bunun yerine açık halleri yazılmalıdır. Alfa, beta, delta gibi Latin alfabesinde bulunmayan harfler açık okunuşlarıyla kullanılmalıdır.

Örnek: karbon monoksit, ateşli silahlar, cinsel istismar, ağız mukozası

Etik Beyan: Yöntem bölümünde, araştırmanın sorumlu etik inceleme komitesi (kurumsal veya ulusal) tarafından gözden geçirilerek onaylandığını veya muaf tutulduğunu gösteren bir beyan içermelidir (etik kurulun adı, tarih ve karar numarası). Resmi bir etik komite mevcut değilse, araştırmanın Helsinki Bildirgesi'ne göre yürütüldüğünü belirten bir bildiri yer almalıdır.

Hasta / ölen hastaların isimleri, baş harfleri veya otopsi numaraları dahil olmak üzere kimlik bilgileri hiçbir şekilde yazılı açıklamalarda veya fotoğraflarda gösterilmemelidir. Eğer gerekli değilse, detayların belirtilmesinden kaçınılmalıdır. İnsan çalışmalarında aydınlatılmış onam alınmalı ve makalede belirtilmelidir.

Yazarlar, insan konularındaki deneyleri bildirirken, izlenen prosedürlerin, insan deneyleri (kurumsal ve ulusal) sorumlu komitesinin etik standartlarına ve 2000 ve 2013'te revize edilmiş olan 1975 Helsinki Deklarasyonu'na uygun olup olmadığını belirtmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde yazarlar, laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı için kurumsal ve ulusal rehberin takip edilip edilmediğini belirtmelidir.

Çıkar Çatışması, Finansal Destek ve Teşekkür: Çıkar çatışması ve finansal destek beyanı, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistik, dil) ve/veya teknik yardım varsa yazının tüm bileşenlerini ihtiva eden tam metin dosyasının kapak/başlık bölümünde sunulmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve cümle sonunda bir boşluk bırakılıp noktadan önce parantez içinde yazılmalıdır. Kaynaklar listesi makalenin bitimi sonrası iki satır aralığı boşluk bırakarak makalede geçiş sırasına göre numaralandırılmak suretiyle yazılmalıdır. Metin sonundaki numaralandırılmış kaynak listesinin oluşturulmasında Vancouver atf biçimi kullanılmalıdır. Kaynak yazımında, yazar sayısı 6 ve üzerinde ise ilk 6 yazar yazılıp sonrası için İngilizce kaynaklar için "et al." Türkçe kaynaklar için "ve ark." ifadesi kullanılmalıdır. Metinde geçtikleri sıraya göre kaynak sayısının editöre mektuplar için 10, olgu sunumları 25, araştırma makaleleri ve derlemeler için 50 ile sınırlı kalmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklarda dergi adlarının kısaltılmış yazılar için "List of Journals Indexed in IndexMedicus" esas alınmalıdır (bkz: <http://www.icmje.org>). Online yayınlar için DOI numarası tek kabul edilebilir referanstır.

Kaynakların yazımı için örnekler

Makale: Yazarlarının soyadları, isimlerinin baş harfleri, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt ve sayfa numarası belirtilmelidir. Örnek:

Koçak U, Alpaslan AH, Yağan M, Özer E. Suicide by Homemade Hydrogen Sulfide in Turkey a Case Report. Bull Leg Med. 2016;21(3):189-192. doi: <https://doi.org/10.17986/blm.2016323754>

Kaufman DM, Mann KV, Muijtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. Academic Medicine 2000;75:267-71.

Kitap: Kitap için yazarların soyadları ve isimlerinin baş harfleri, bölüm başlığı, editörlerin isimleri, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir. Örnek;

Gordon I, Shapiro HA, Berson SD, editors. Forensic Medicine: A Guide to principles. 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1988:196.

Özcan R. Kalp Hastalıkları 1.Baskı, İstanbul: Sanal Matbaacılık; 2003: 185-194.

Çeviri Kitaptan alıntı için: White DO, Fenner FJ. Medikal Viroloji. Doymaz MZ (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Nobel; 2000.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glassock RJ (Editors). Textbook of Nephrology 1. Baskı, Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 756-760.

Robinson G, Gray T. Electron microscopy 1: Theoretical aspects and instrumentation. In: Bancroft JD, Stevens A, eds. Theory and Practice of Histological Techniques. 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1990:509-23.

Tez: Zararsız İ. Formaldehitin Sıçan Korteksindeki Prefrontal Alanlar Üzerine Olan Etkisinin İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi ve Buna Omega-3'ün Etkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, 2003.

İnternet: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer. URL: <http://www.who.int/en/> Son Erişim: 29.05.2002.

Ticari olmayan ve hükümetler ile ulusal ve uluslararası bilimsel kurul ve kuruluşların resmi internet sayfaları erişim tarihi belirtilerek kaynak olarak gösterilebilir.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler: Şekil, resim tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir. Şekil, resim ve fotoğraflar ayrı birer jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) sisteme yüklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamasında belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise gerekli izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Resimler ve fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek kadar kontrast ve net olmalıdır.

Telif Hakkı Düzenlemesi

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, açık erişimli bilimsel bir dergidir. Açık erişim, çalışmaların özgürce halka açılmasının bilginin küresel olarak paylaşımını arttıracak prensibine dayanarak kullanıcı veya kurumlara ücret ödemediği tüm içeriğin serbest biçimde sunulması demektir. Dergimiz ve bu internet sitesinin tüm içeriği Creative Commons Attribution (CC-BY) lisansının şartları ile ruhsatlandırılmıştır. Bu durum, Budapeşte açık erişim girişiminin (BOAI) açık erişim tanımı ile uyumludur.

Yazılardaki düşünce ve öneriler ve maddi hatalar tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazıları yayına kabul edilen yazarlar <http://dergipark.org.tr/mkutfd> adresindeki Yayın Hakkı ve Etik Formunu makaleleri basılmadan önce dergi ofisine göndermek zorundadır.

Gizlilik Beyanı

Bu dergi sitesindeki isimler ve elektronik posta adresleri bu derginin belirtilen amaçları doğrultusunda kullanılacaktır. Diğer amaçlar veya başka bir bölüm için kullanılmayacaktır.

Yazar rehberiyle ilgili diğer ayrıntılara ulaşmak için <http://dergipark.org.tr/mkutfd> adresinde yayınlanmakta olan dergi internet sitesine müracaat edebilirsiniz.

MEDICAL JOURNAL OF MUSTAFA KEMAL UNIVERSITY

Author Guidelines

The Medical Journal of Mustafa Kemal University welcomes original articles, experimental and clinical articles about basic and clinical medicine, case reports, editorials, and letters to the editor and review articles on basic and clinical medical sciences. The official languages of the journal are Turkish and English.

All manuscripts which will be published in the journal must be in accordance with research and publication ethics.

Manuscripts are received with the explicit understanding that they have not been published in whole or in part elsewhere, that they are not under simultaneous consideration by any other publication. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors. All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented. All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. Presentations at congresses or in symposia are accepted only if they were not published in whole in congress or symposium booklets and should be mentioned as a footnote.

Submission Preparation Checklist

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

Manuscript submission: All manuscripts should be submitted by online system of journal at <http://dergipark.org.tr/mkutfd> For consideration, all articles must be submitted online. Articles submitted in other forms will not be considered.

Categories of Manuscripts

The Medical Journal of Mustafa Kemal University publishes the following types of articles:

1. Original Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical researches in areas relevant to medicine.

Abstract of Original Article: Turkish and English, 250 words maximum, the structured abstract should contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion. Editorial office will write Turkish abstract for non-native Turkish speakers.

Structure of Original Article: 1. Introduction, 2. Materials and Methods, 3. Results, 4. Discussion, 5. Conclusion, Acknowledgements, References section must be included.

2. Review Articles: The authors may be invited to write or should be expert in that subject of review article.

Abstract of Review Article: Turkish and English, 250 words, without structural divisions. Editorial office will write Turkish abstract for non-native Turkish speakers.

Structure of Review Article: Titles or related topics and references.

3. Case Reports: Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of images and figures. Case reports should be accompanied by "Informed Consent" whether the identity of the patients is disclosed or not.

Abstract of Case Reports: Turkish and English, 150 words maximum, without structural divisions. Editorial office will write Turkish abstract for non-native Turkish speakers.

Structure of Case Reports: 1. Introduction, 2. Case Report, 3. Discussion, References.

4. Editorial: Special articles are written by editor or editorial board members. Abstract is not required for editorials.

5. Letter to the Editor: These are letters which include different views, experiments and questions of the readers about the manuscript that were published in this journal in the recent year and should not be more than 1000 words. The answer to the letter is given by the editor or the corresponding author of the manuscript and is published in the journal. Please contact the Editor at tip.dergi@mku.edu.tr for sending this type of papers.

Manuscript Preparation

This journal follows a double-blind reviewing procedure. Authors are therefore requested to submit; a blinded manuscript, a separate title page and a copyright form.

Manuscripts should be typed double-spaced with margins of 2.5 cm. Articles should be set out as follows:

a. Full Manuscript including Title/Cover Page: General information about the article and each of its authors is presented on the manuscript title/cover file and it should include the article title, author information, email address of each author, any disclaimers, sources of support, conflict of interest declaration, and contact information of the corresponding author.

b. Main Text File: This is the blinded article file that will be presented to the reviewers. The main text of the article, beginning from Abstract till References (including tables, figures or diagrams) should be in this file. The file must not contain any mention of the authors' names or initials or the institution at which the study was done or acknowledgements.

Abbreviations: Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is mentioned. For commonly accepted abbreviations and usage please use "Scientific Style and Format" (The CBE for Manual for Authors Editors and Publishers, 6th ed. New York: Cambridge University Press, 1994). Abbreviations should not be used in Abstract section.

Keywords: They should be written at least three and also should be written in Turkish and English. The words should be separated by comma (,) from each other. Key words should be appropriate to "Medical Subject Headings" (MESH) (please see www.nlm.nih.gov/mesh).

Acknowledgement: Conflict of interest, financial support, grants and all other editorial and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

Ethical Declaration: The Methods section should include a statement indicating that the research was approved or exempted from the need for review by the responsible review committee (institutional or national) (name of the ethical board, decision date and its number). If no formal ethics committee is available, a statement indicating that the research was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki should be included.

Identifying information, including names, initials, or autopsy numbers of the patients/deceased should not be exposed in written descriptions or photographs in no ways. Identifying details should be omitted if they are not essential. Informed consent should be obtained in human studies and it should be stated in the manuscript.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and 2013. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

References: References in the text should be numbered in parenthesis and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double spaced, at the end of the paper in numerical order. Vancouver style should be used for the numbered list at the end of manuscript. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. References should be limited 10 for letter to the editor, 25 for case reports, 50 for case reports and review articles. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please see www.icmje.org). DOI is only acceptable for online reference.

Reference Format for Journal Articles: Initials of authors' names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, and inclusive pages must be indicated. Example:

Koçak U, Alpaslan AH, Yağan M, Özer E. Suicide by Homemade Hydrogen Sulfide in Turkey a Case Report. *Bull Leg Med.* 2016;21(3):189-192. doi: <https://doi.org/10.17986/blm.2016323754>

Kaufman DM, Mann KV, Muijtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. *Academic Medicine.* 2000;75:267-71.

Reference Format for Books: Initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, city, publisher, date and pages must be indicated. Example;

Gordon I, Shapiro HA, Berson SD, editors. *Forensic Medicine: A Guide to principles.* 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1988:196.

Robinson G, Gray T. Electron microscopy 1: Theoretical aspects and instrumentation. In: Bancroft JD, Stevens A, eds. *Theory and Practice of Histological Techniques.* 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone,

1990:509-23.

Chapter from a book: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glassock RJ (Editors). *Textbook of Nephrology 1.* Baski, Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 756– 760.

Ozcan R. *Cardiovascular diseases.* 1st edition, Istanbul: Sanal Publishing; 2003: p. 185-194.

Thesis: thesis: Zararsiz İ. Investigation of toxic effects of formaldehyde on prefrontal areas in rat cortex immunohistochemically and the effect of this impact of omega-3 fatty acids. Ph.D. thesis, Elazığ: Firat University, Medical School Department of Anatomy, 2003.

Internet: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer. <http://www.who.int/en/> 29.05.2002.

Internet addresses of non-profit organizations, governments, national and international scientific boards and associations can be cited as reference. Date of web access should be indicated.

Figures, Pictures, Tables and Graphics: All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence. Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article. Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned 300 resolutions. All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic. For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation. Pictures and photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to separate details.

Copyright Notice

The Medical Journal of Mustafa Kemal University is an open access scientific journal. Open access means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge. The Journal and content of this website is licensed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License. This is in accordance with the Budapest Open Access Initiative (BOAI) definition of open access. All manuscripts published must be accompanied by the "Author's Agreement Form" that is available in the journal web site.

Privacy Statement

The names and email addresses enrolled in the journal system will be used exclusively for the stated purposes of the journal; and will not be made available for any other purpose or to any other party.

You can reach a more detailed author's guide on the journal's web site at <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

e-ISSN

2149-3103

Yıl / Year

2020

Cilt / Volume

11

Sayı / Issue

41



MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TIP DERGİSİ

OZGÜN MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

79-83. **Uzun Dönem Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanımında Nöropatik Ağrı Seyrinin Karşılaştırılması**

Comparison of Neuropathic Pain Course in Long-Term Oral Antidiabetic and Insulin Use

Damla Yürük, İsmet Murat Melek

84-86. **Kronik İshalin Nadir Bir Sebebi: Eozinofilik Kolit**

A Rare Cause of Chronic Diarrhea: Eosinophilic Colitis

Muhammed Sait Dağ

87-94. **Soliter Pulmoner Lezyonların Değerlendirilmesinde Atenüasyon Düzeltilmiş ve Düzeltilmemiş Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin SUVmax Değerleri ile Karşılaştırılması**

Comparison of Attenuation Corrected and Non-Attenuation Corrected Positron Emission Tomography/Computed Tomography Images with SUVmax Values in The Evaluation of Solitary Pulmonary Lesions

Gökhan Şahutoğlu, Zehra Yeğingil, Hasan İkbâl Atılgan

95-102. **Acil Serviste İnme Tanısı Alan Hastalarda Tam Kan Sayımı Parametreleri ve Erken Dönem Mortalite İlişkisi**

The Relationship Between Complete Blood Count Parameters and Mortality in Early Period in Patients Diagnosed as Stroke in Emergency Service

Hüseyin Avni Demir, Fikret Bildik, Tülin Gesoğlu Demir, Dikmen Çalışkan, Reyhan Şahnaoğlu, Ekim Özge Gökçe

103-108. **Karpal Tünel Sendromunda İnflamasyonun Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet-Lenfosit Oranı ve Ortalama Platelet Hacmi ile Değerlendirilmesi**

Evaluation of Inflammation in the Carpal Tunnel Syndrome by the Neutrophil-Lymphocyte Rate, Platelet- Lymphocyte Rate and Mean Platelet Volume

Erman Altunışık, Ali Zeynel Abidin Tak

109-112. **Gaitada Gizli Kan Pozitifliği Nedeniyle Kolonoskopi Yapılanlarda Kolorektal Malignite Sıklığı**

Evaluation of Frequency of Malignancy in Patients Undergoing Colonoscopy Due to Fecal Occult Blood Positivity

Mustafa Zanyar Akkuzu, Orhan Sezgin, Enver Üçbilek, Osman Özdoğan, Ferzan Aydın, Hatice Rızaoğlu Balcı, Serkan Yaraş, Fehmi Ateş, Engin Altıntaş

113-117. **Pediyatrik Tiroid Hastalarının Cerrahi Yönetimi ve Komplikasyon Oranlarının 43 Olgu Eşliğinde Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**

Surgical Management of Pediatric Patients with Thyroid Disorders and Assessment of Complication Rates Associated with 43 Cases: A Single-Center Experience

Özgür Çağlar, Erdem Karadeniz, Müfide Nuran Akçay, Kamber Kasal

DERLEME / REVIEW

118-123. **Prostat Karsinomunun Moleküler Yolakları**

Molecular Pathways of Prostate Carcinoma

Zeynep Bayramoğlu, Betül Ünal

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

124-126. **Sezeryan Sonrası Görülen Nadir Bir Komplikasyon: Vezikouterin Fistül**

A Rare Complication After Cesarean Section: Vesicouterine Fistula

Eser Ördek, Eyyup Sabri Pelit, Bülent Katı

127-130. **Bulantı ve Kusma ile Kendini Gösteren İki Rabdomiyoliz Vakası**

Two Cases Rhabdomyolysis Presented by Nausea and Vomiting

Zeki Kemeç, Selçuk Akın, Mehmet Mahfuz Şıkgenç*

Medical Journal of Mustafa Kemal University