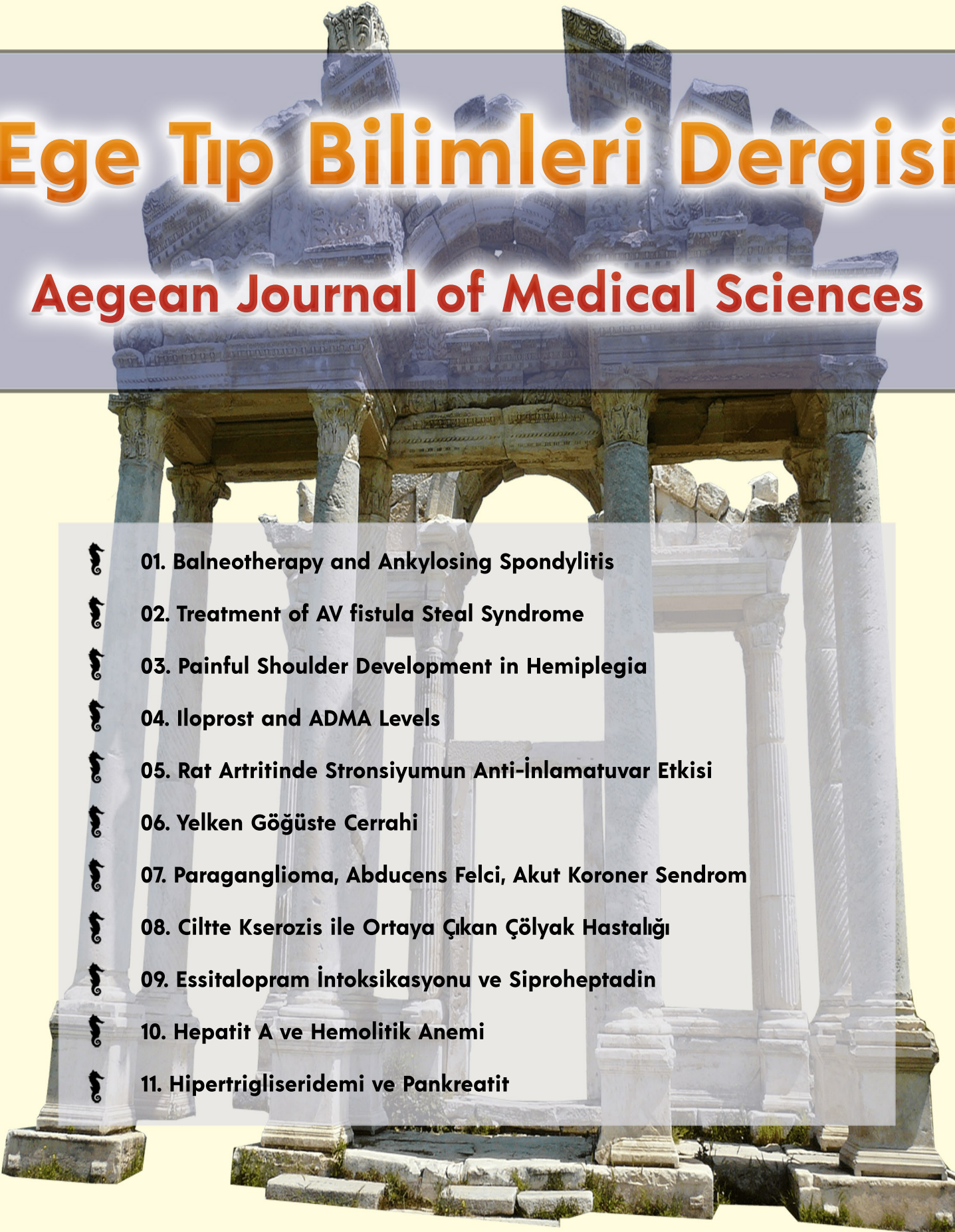


Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences

- 
01. Balneotherapy and Ankylosing Spondylitis
 02. Treatment of AV fistula Steal Syndrome
 03. Painful Shoulder Development in Hemiplegia
 04. Iloprost and ADMA Levels
 05. Rat Artrisinde Stronsiyumun Anti-İnflamatuvar Etkisi
 06. Yelken Göğüste Cerrahi
 07. Paraganglioma, Abducens Felci, Akut Koroner Sendrom
 08. Ciltte Kserozis ile Ortaya Çıkan Çölyak Hastalığı
 09. Essitalopram İntoksikasyonu ve Siproheptadin
 10. Hepatit A ve Hemolitik Anemi
 11. Hipertrigliseridemi ve Pankreatit

Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences

● Cilt: 3 ● Sayı: 3 ● Yıl: 2020

ISSN: 2636-851X

Baş Editörler

Bariş Sevinç

Ali Yavuz Karahan

Editör Yardımcıları

Kağan Özkuk
Ender Salbaş

Serdar Arslan
Sertaç Ketenci

Mizanpaj Editörü
Ender Salbaş

Son Okuyucu
Sertaç Ketenci

Temel Bilimler Alan Editörleri
Aynur Çiçekcibaşı

Dâhili Tıp Bilimleri Alan Editörleri
Ali Yavuz Karahan
Sibel Akın

Cerrahi Tıp Bilimleri Alan Editörleri
Ömer Karahan

Diş Hekimliği Alan Editörleri
Aydan Kanlı
Halil Tolga Yüksel

İstatistik Editörleri
Merve Akdede

Danışma Kurulu

Prof. Dr. Çetin Çam
Prof. Dr. Erden Erol Ünlüer
Prof. Dr. İlker Seçkiner
Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir
Prof. Dr. Mine Karagülle
Prof. Dr. Nilay Şahin
Prof. Dr. Suat Şahinler
Doç. Dr. Cüneyt Evren
Doç. Dr. Emine Berrin Yüksel
Doç. Dr. Kıvanç Yalın
Doç. Dr. Murat Çakır

Doç. Dr. Rahşan İlıkçı Sağlam
Doç. Dr. Oğuz Dikbaş
Uz. Dr. Kemal Erol
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Karakoyun
Dr. Öğr. Üyesi Arzu Zeynep Karabay
Dr. Öğr. Üyesi Aynur Karadağ
Dr. Öğr. Üyesi Banu Ordahan
Dr. Öğr. Üyesi Ercan Kaydok
Dr. Öğr. Üyesi Fulya Demircioğlu Güneri
Dr. Öğr. Üyesi Tülin Özkan

Uluslararası Danışma Kurulu

Dejan Ignjatovic
Toplica Stojanovic
Roland Tilz
Evgeny Lyan
Romain Jacques Forestier

Giovanni Mario Pes
Fatma Begüm Forestier
Almagul Kushugulova
N.A. Uvais
Alireza Heidari

● Aralık 2020

Akademik katkı ve desteklerinden dolayı tüm hakemlerimize teşekkür ederiz

2019 Yılına Ait Hakemlerimiz

Adnan Özdemir	Genco Gençdal	Nilay Bektaş Akpınar
Afife Ayla Kabalak	Gizem Zevde Aydın	Nuran Eyvaz
Ahmet Aslan	Gonca Kılıç Yıldırım	Nuri Topsakal
Ahmet Cemil Turan	Gökçen Arkan Erdoğan	Nurullah Damburacı
Ahmet Karadağ	Gül Devrimsel	Oğuz Dikbaş
Ali Başçı	Gülengün Türk	Okan Ekinci
Ali Çelik	Habib Emre	Onur Öztürk
Ali Kandeğer	Halil Tolga Yüksel	Osman Ahmet Polat
Ali Kitiş	Hamiyet Kızıl	Ömer Karahan
Atilla Çıfci	Handan Tanyıldızı Kökkülünk	Ömer Kardeş
Aydan Kanlı	Hüseyin Tarhan	Özkan Köre
Aydın Çıfci	İhsan Canbek	Özlem Çınar Özdemir
Aynur Karadağ	İlker Günyeli	Özlem Demirel Bozkurt
Ayşe Baççıoğlu	İlker Kiraz	Özlem İbrahimoglu
Ayşe Özdemir	İrem Şenyuva	Pelin Yıldırım
Aytül Hadımlı	İrfan Karahan	Ramazan Atiç
Banu Ordahan	İzzet Göker Küçük	Recai Dağlı
Batuhan Ergani	Kağan Özkuk	Savaş Karpuz
Behiye Alyanak	Kamil Uğur Şanal	Selahattin Özyürek
Besey Ören	Kuzeymen Balıkçı	Serap Seringec
Bilal Uysal	Lut Tamam	Serkan Akan
Birgül Balcı	Mehmet Coşkun	Serkan Altınova
Birsen Bulut Solak	Mehmet İnan	Sermet İnal
Bora Tetik	Mehmet Öztürk	Sertaç Ata Güler
Buğra Tolga Konduk	Mehmet Sargın	Sertaç Ketenci
Burcu Kayhan Tetik	Mehmet Sedat Durmaz	Sevki Sahin
Canan Birimoglu Okuyan	Merlinda Aluş Tokat	Sezin Solum
Cevdet Duran	Merter Avni Keçeli	Sinan Bağçacı
Çiğdem Samur Salbaş	Merve Bal	Süleyman Bakdık
Dilcan Kotan Dünder	Muhammed Şahin	Şadiye Özcan
Dilşad Çoknaz	Muharrem Keskin	Şahin Bozok
Erhan Tatar	Muhteşem Erol Yayla	Ugur Turktas
Etem Çelik	Murat Çakır	Yakup Karakaya
Faik İlik	Murat Eren Özen	Yalçın Turhan
Fatih Karaarslan	Murat Güner	Yeşim Güzey Aras
Fatih Öncü	Murat İlhan Atagün	Yiğit Akın
Fatma İlker Kerkez	Murat Keske	Yunus Yılmazsoy
Fatma Ünver	Mustafa Karabiçak	Yusuf Haydar Ertekin
Filiz Afrashi	Neriman Zengin	Zeynep Canan Özdemir

Derginin Yazı Dili

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

Yazarlık Kriterleri

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

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

Etik Sorumluluk

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

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

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

Yazı Türleri

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

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

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

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

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

Makalenin Hazırlanması

Dergide yayımlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

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

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özetler

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

Anahtar Sözcükler

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

Metin

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

Kaynaklar

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

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

Dergilerdeki Yazılar

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

Henüz yayınlanmamış online makale

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

Kitap

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

Kitap Bölümü

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

İnternet Makalesi

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

Web Sitesi

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

Açıklamalar

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

Tablolar

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

Şekiller

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

Şekil Alt Yazıları

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

Ölçümler Ve Kısaltmalar

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

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

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İçindekiler

		Sayfa
Orjinal Araştırma / Original Investigation		
01	The Effectiveness of Balneotherapy in Patients with Ankylosing Spondylitis and Its Effect on Inflammation, A Pilot Study Ankilozan Spondilitli Hastalarda Balneoterapinin Etkinliği ve İnflamasyona Etkisi, Pilot Çalışma <i>Kağan Özkuk, Bilal Uysal</i>	84
02	The Banding Method for the Reduction of Blood Flow in Hyperfunctioning Arteriovenous Fistula Hiperfonksiyonel Arteriovenöz Fistülde Kan Akışını Azaltmak İçin Bantlama Yöntemi <i>İlker Kaya</i>	93
03	The Relationship of Painful Shoulder Development in Hemiplegia with Glenohumeral Subluxation and Functional State Hemiplejide Ağrılı Omuz Gelişiminin Glenohumeral Subluksasyon ve Fonksiyonel Durum ile İlişkisi <i>Nilay Şahin, Mehmet Eroğlu, Ayşe Yalman, Fatma Nurten Eskiuyurt</i>	99
04	The Effect of Iloprost on Nitric Oxide, Asymmetric Dimethyl Arginine and Serotonin in the Treatment of Peripheral Vascular Disease Periferik Vasküler Hastalığın Tedavisinde İloprostun Nitrik Oksit, Asimetrik Dimetilarginin ve Serotonine Etkisi <i>Sefa Şenol</i>	106
05	Ratlarda Deneysel Artrit Modelinde Stronsiyum Kloridin Anti-İnflamatuvar Etkinliğinin Araştırılması Study of Anti-Inflammatory Efficiency of Strontium Chloride in Experimental Arthritis Model in Rats <i>Mustafa Alperen Servi, Sevil Ceyhan Doğan, Hüseyin Güngör, Ömer Fahrettin Göze, Şeyma Nur Yıldız, Melih Akyol</i>	111
06	Yelken Göğüste Toraks Duvarı Stabilizasyonu Ameliyatlarının Sağ Kalıma Olumlu Etkisi Positive Effect of Thoracic Wall Stabilization Surgeries on The Survival of The Flail Chest <i>Oktay Aslaner</i>	117
Olgu Sunumu / Case Report		
07	İzole Abducens Paralizisi ve Akut Koroner Sendrom ile Prezente Olan Paraganglioma Olgusu A Case of Paraganglioma Presenting with Isolated Abducens Paralysis and Acute Coronary Syndrome <i>Ahmet Çayakar</i>	124
08	Ciltte Kserozis ile Ortaya Çıkan Çölyak Hastalığı: Olgu Sunumu Celiac Disease That Occurs with Xerosis on The Skin: Case Report <i>Nilüfer Yılmaz, Melike Arslan, Necati Balamtekin, Ercan Çalışkan</i>	129
09	Bir Escitalopram İntoksikasyonu ve Siproheptadin An Escitalopram Intoxication and Ciproheptadine <i>Canan Tiryaki, Zeki Korhan, Abdulkadir Yektaş</i>	132
10	Hepatit-A Sonrası Gelişen Hemolitik Anemi: Olgu Sunumu Hemolytic Anemia Developing After Hepatitis-A: Case Report <i>Beril Canan Türkođlu, Melike Arslan, Necati Balamtekin</i>	136
11	Trigliserid Yüksekliği Olan Bir Hastada Akut Pankreatit Gelişimi: Olgu Sunumu Acute Pancreatitis Development in a Patient with High Triglyceride: A Case Report <i>Canan Akkuş, Nurullah Damburacı, Hakan Yılmaz, Cevdet Duran</i>	139

The Effectiveness of Balneotherapy in Patients with Ankylosing Spondylitis and Its Effect on Inflammation, A Pilot Study

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Balneoterapinin Etkinliği ve İnflamasyona Etkisi, Pilot Çalışma

Kağan Özkük¹ , Bilal Uysal² 

1 Department of Medical Ecology and Hydroclimatology, Usak University Faculty of Medicine, Uşak/Turkey

2 Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İzzet Baysal Physical Medicine and Rehabilitation Training and Research Hospital, Bolu/ Turkey

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, balneoterapinin, ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivitesi, ağrı, yaşam kalitesine ve inflamasyona etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma prospektif, kontrollü, tek kör bir çalışma olarak planlandı. Toplam 60 hasta iki gruba ayrıldı. I. gruptaki hastalara balneoterapi uygulandı. Kontrol grubuna ek bir tedavi uygulanmadı. Tüm hastalar günlük rutin yaşam tarzlarına ve farmakolojik tedavilerine devam etti. Hastalar tedavinin başlangıcında ve tedavinin sonunda (21. gün) Ağrı VAS, Hasta Global VAS, BASFI, BASDAI, ASQoL, WBC, ESR ve CRP ile değerlendirildi.

BULGULAR: Her iki grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonunda BASFI de, balneoterapi grubunda ağrı (VAS), hastanın global değerlendirmesi (VAS), ASQoL ve BASDAI'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırmada tedavi öncesi verilerde ağrı (VAS), hastanın global değerlendirmesi (VAS), BASFI ve BASDAI de istatistiksel olarak anlamlı fark varken, tedavi sonrası iki grup arasında ağrı (VAS) hariç diğer verilerde istatistiksel anlamlı fark yoktu. Fark skorları karşılaştırıldığında ise ağrı (VAS), hastanın global değerlendirmesi (VAS), ASQoL, BASFI ve BASDAI'de istatistiksel olarak anlamlı değişim varken WBC, ESR ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

SONUÇ: Ankilozan Spondilitli hastalarda balneoterapi iyi tolere edilebilir ve uygun hastalarda farmakolojik tedaviler ile birlikte uygulanması tedavinin yararlı etkilerini artırabilir.

Anahtar Kelimeler: ankilozan spondilit, balneoterapi, inflamasyon, ağrı

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to investigate whether balneotherapy triggers inflammation and improves the disease activity, pain, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis.

MATERIALS AND METHODS: This study was planned as a prospective, controlled, single-blind study. A total of 60 patients were divided into two groups. Group I was treated with balneotherapy. No additional treatment was applied to the control group. All the patients continued their daily routine lifestyles and pharmacological treatments. Assessments were made using the Pain VAS, Patient Global VAS, BASFI, BASDAI, ASQoL, WBC, ESR, and CRP at the beginning of treatment and the end of treatment (day 21).

RESULTS: Compared to the pre-treatment period, there was a statistically significant improvement in both groups' pain at the end of the treatment in BASFI, in the Balneotherapy group (VAS), in the patient's global assessment (VAS), in ASQoL and BASDAI. A comparison between groups before treatment revealed that there was a statistically significant difference in terms of pain (VAS), patient's global assessment (VAS), BASFI and BASDAI whereas, after treatment, there was no statistically significant difference in the data except pain (VAS). A comparison of difference scores revealed that there was a statistically significant change in pain (VAS), patient's global assessment (VAS), ASQoL, BASFI and BASDAI whereas there was no statistically significant difference between WBC, ESR and CRP.

CONCLUSION: Balneotherapy is well tolerated and balneotherapy combined with pharmacological treatment may improve the beneficial effects of treatment in ankylosing spondylitis patients.

Keywords: ankylosing spondylitis, balneotherapy, inflammation, pain

INTRODUCTION

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory rheumatic disease of unknown etiology that usually begins in the 2nd- 3rd decades (1, 2). AS usually begins with

insidious chronic low back pain and stiffness. For AS patients, consulting a doctor with back pain and hip pain complaints and spinal stiffness (1, 2). AS, which is seen mostly in young age groups, leads to functional and

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kağan Özkük, MD, Department of Medical Ecology and Hydroclimatology, Usak University Faculty of Medicine, Uşak/Türkiye

E-Posta/E-Mail: kagan.ozkuk@usak.edu.tr || Tel: +90 2762212233

Received/Geliş Tarihi: 10.12.2019 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 28.02.2020

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



physical deficiencies that negatively affect the daily activities of individuals and thus cause a significant loss of labor force.

AS treatment aims to reduce pain and inflammation, to prevent the progression of damage and to improve the quality of life. AS treatment is divided into two groups: pharmacological and non-pharmacological treatment. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs are used in pharmacological treatment. Despite the progress in pharmacological treatment, treatment of rheumatic diseases usually requires a combination of pharmacological and non-pharmacological options appropriate to the patient's clinical condition and needs. The Assessment of Spondylo Arthritis International Society (ASAS) / The European League Against Rheumatism (EULAR), Turkish League Against Rheumatism (TLAR) proposes the combined use of pharmacological and non-pharmacological treatment of AS (3, 4). Spa treatment, which involves many medical applications, is a non-pharmacological method commonly used in the treatment of musculoskeletal disorders. Balneotherapy and peloid therapy are the most commonly used treatment methods among them (5).

Balneotherapy is used in the treatment of many rheumatic diseases such as osteoarthritis, gout, rheumatoid arthritis, AS, psoriatic arthritis, and fibromyalgia (6-12). Spa treatment in the treatment of AS is an effective non-drug treatment that is frequently applied. The mechanism of action of balneotherapy is quite complex and not fully known today. It is probable that a net benefit results from a combination of mechanical, thermal and chemical effects of balneological agents (6-7, 11-12).

Although it is used safely in particular in degenerative musculoskeletal diseases, its use in inflammatory diseases is still hesitant due to the possibility that it may increase inflammation. Finding solutions to these question marks through routine clinical and laboratory tests are significant for daily clinical practice. We designed this pilot study to investigate whether balneotherapy triggers inflammation and improves the disease activity, pain and quality of life in AS patients.

MATERIAL & METHODS

2.1 Research design

This prospective, non-randomized, controlled and single-blind study was conducted in the Physical Medicine and

Rehabilitation Training and Research Hospital, Spa Center, after Ethical Committee approval.

2.2 Participants

The polyclinic records between April 2016 and September 2016 were examined and 81 AS patients were invited to study. Patients were examined by the physician in terms of the general and musculoskeletal system.

Inclusion criteria included: Patients who were diagnosed with AS according to the modified New York 1984 criteria, C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) measurements was normal at last check, agreed to fill in the clinical assessment scales given to assess the effectiveness of treatment and agreed to the informed consent form.

Exclusion criteria included: patients with peripheral active arthritis, lymphoproliferative diseases and other neoplasms, uncontrolled arterial hypertension (HT), uncontrolled diabetes mellitus (DM), renal pathology, coronary artery disease, severe peripheral circulatory disorder, severe pulmonary diseases, pulmonary hypertension, heat-induced hot urticaria, infection, other autoimmune diseases, mental retardation, serious psychiatric problem or patients who received balneotherapy in the last six months and have not changed their medical treatment in the last three months.

21 patients (n=4 with uncontrolled DM and HT, n=5 who received balneological treatment in the last 6 months, n=3 with infection, n=3 with additional autoimmune disease, and n=6 who did not agree to participate in the study) were excluded from the study. The flow diagram of the study is presented in Figure 1.

2.3 Assignment Method and Blinding

Sixty patients who met the study criteria and agreed to the patient information form were divided into two groups. After the study protocol and possible complications were explained, patients who accepted balneotherapy were included in the balneotherapy group and the other patients were included in the control group. A total of 33 people were included in the balneotherapy group and 27 people were included in the control group. Due to the nature of the treatment, patient blinding was not possible. On the other hand, the outcome evaluation process was blinded. The evaluation of the patients and the statistical analysis of the

results were made by the physician and biostatistics specialist who was not informed about the treatment and the group distribution of the patients.

2.4 Interventions

All patients were included in the study for 3 weeks. All applications were performed under physician control.

The patients in the balneotherapy group received a mineral water bath at a cure pool of 38-40 OC for 20 minutes every day for 5 days each week (15 sessions in total). No additional treatment was applied to the control group. We did not intervene in any of the patients' lifestyles or pharmacological treatments.

The output temperature of the source used was 42o C. Thermo-mineral water with a total mineralization of 1744,367 mg / L (over 1000 mg / L) and with calcium bicarbonate and sulfate, carbon dioxide, and fluoridate was used (Table 1).

2.5 Instruments

The evaluation was performed before the treatment (T0) and at the end of treatment (day 21) (T1). Pain- the Visual Analogous Scale (VAS), Patient Global VAS, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Ankylosing Spondylitis Quality of Life Index (ASQoL) were used in the evaluation. Before and after the treatment, patients were followed up by White Blood Cell (WBC), ESR and CRP.

VAS is one of the widely used evaluation methods (13). The distance from the lowest VAS to the patient's mark was measured in mm (0-100) (0 = no effect and 100 = very severe effect) and the patient's pain severity and overall health status were determined numerically.

BASFI is an easy and fast index consisting of 10 questions measuring the functional capacity of AS patients. A high score indicates functional limitation. The reliability and validity studies of BASFI have been made in Turkey (14).

BASDAI measures disease activity index. BASDAI contains 6 questions that measure fatigue, joint pain/swelling, spinal pain, tenderness and morning stiffness. A high score indicates the severity of disease activation. The reliability and validity studies of BASDAI have been made (15).

ASQoL consists of 18 questions that measure the quality of life of AS patients. It contains questions about the quality of

life and life expectancy of the patients and the effects of the disease on these expectations. Each question has yes or no answers. The sum of the yes answers gives the total ASQoL score. A high score indicates a decreased quality of life of the patient (16).

WBC, ESR (Standard Westergren method) and serum CRP levels were measured. The CRP reference range was 0-0.5 mg/dl. The CRP level was measured by the nephelometric method.

2.6 Efficacy outcome measures

The efficacy was defined as a change in outcome measures score at T1 vs. T0.

2.7 Sample size

The number of patients included in the present study was determined based on BASDAI data, according to the results of Ciprian et al. (17) The baseline mean score of BASDAI in the SPA group was 2.68 with a standard deviation of 1.22. The mean score of BASDAI was 1.83 after treatment. The sample size was based on a power of 80% (beta 0.2), and statistical significance (alpha 0.05) of 95%. Therefore, 27 patients were required in each group. We estimated a dropout rate of 10% and decide on 30 patients for each group. The study size was calculated by using the Raosoft software (© 2004 by Raosoft, Inc.).

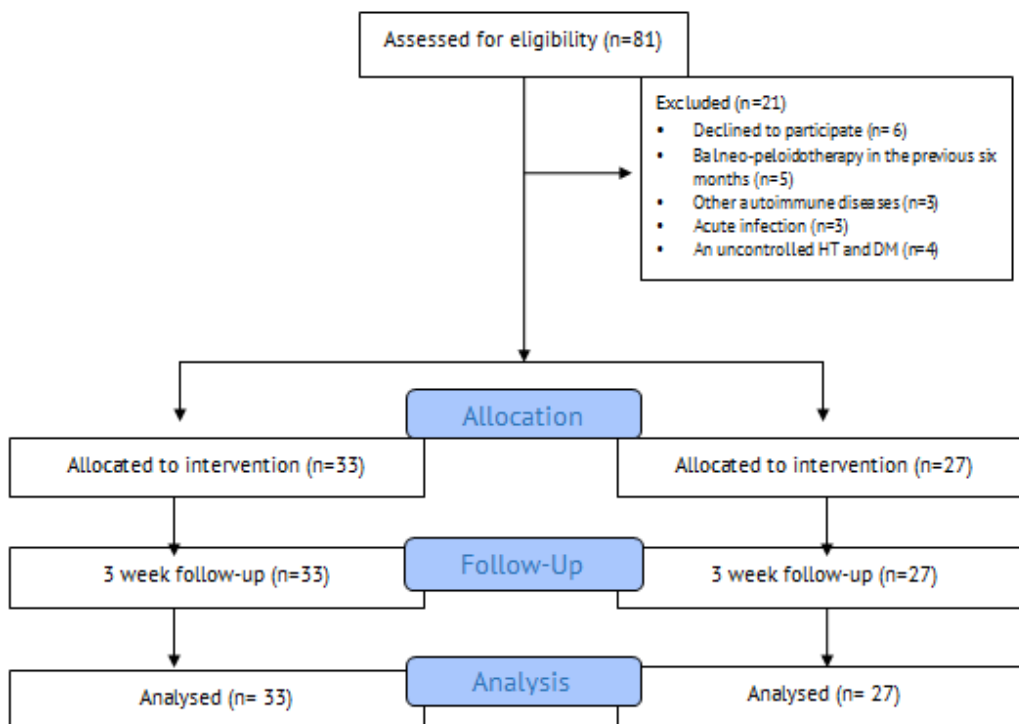
2.8 Statistical analysis

Statistical analysis was performed with IBM SPSS 22.0 statistical package program. Descriptive statistical methods were used in the analysis of the demographic data. Shapiro-Wilk test was used to determine whether the data were normally distributed. It was determined that, except for CRP, the data were not normally distributed. For CRP, a paired sample test was used for intragroup comparisons, and Wilcoxon signed ranks test was used for other data. For comparisons between groups, the Mann-Whitney U test and independent samples t-test were used. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

All patients completed the study (Figure 1). None of the patients were excluded from the study due to the side effects of the treatment.

Figure 1. Figure 1 Flow diagram of the study population



A statistically significant difference was found between the ages, the use of regular medications and the use of biologic therapy of the patients who participated in the study (Table 2).

Compared to the pre-treatment period, there was a statistically significant improvement in both groups' pain at the end of the treatment in BASFI, in the balneotherapy group (VAS), in the patient's global assessment (VAS), in ASQoL and BASDAI (Table 3).

A comparison between groups before treatment revealed that there was a statistically significant difference in terms of pain (VAS), patient's global assessment (VAS), BASFI and BASDAI whereas, after treatment, there was no statistically significant difference in the data except pain (VAS) (Table 3).

A comparison of difference scores revealed that there was a statistically significant change in pain (VAS), patient's global assessment (VAS), ASQoL, BASFI and BASDAI whereas there was no statistically significant difference between WBC, ESR and CRP (Table 3).

DISCUSSION

AS is a chronic inflammatory disease of unknown etiology that affects the axial skeleton but may also affect peripheral joints. AS usually begins in the 2nd and 3rd decades (2, 3).

The mean age of onset of the disease was found to be 34.8 ± 8.44. AS is seen 3 times more in males compared to females. Of our patients, 16 were females (26.67%) and 44 males (73.33%). The mean age and male/female ratio determined in our study were consistent with the data in the literature. According to the demographic data of the patients included in the study, as the age and pain intensity increased and the functional capacity decreased, the preference of the spa treatment increased. It was observed that patients who received biological treatment and younger patients preferred spa treatment less. This suggests that patients with less pain and better functional status do not require additional treatment. In terms of clinical data from the evaluation parameters, although the data in the balneotherapy group was worse initially; similar results were obtained with the control group after balneotherapy. Significantly less pain was observed. Pre and post-treatment WBC, ESR and CRP values were similar in both groups.

SpA treatments have been used in musculoskeletal diseases for centuries. Although there are many methods of application, the most commonly used method of treatment is balneotherapy. Balneotherapy is effective on musculoskeletal pain, such as knee, neck, back pain and

physical dysfunction and daily life activities problems (8-11,18-20).

Table 1. Water Analysis

SOURCE NAME		: Bolu Karacasu Thermal Spring		
PHYSICAL PROPERTIES				
Temperature		: 42 °C		
PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES				
Ph-value		: 6,49		
Carbonate	CO ₃ ²⁻	: 0,000 mg/L		
Carbon dioxide	CO ₂	: 563,2 mg/L		
Hardness		: 100,9°fH		
CATIONS		mg/L	mEq/L	% mval
Sodium	Na ⁺	: 45,980	2,000	8,860
Potassium	K ⁺	: 14,467	0,370	1,639
Ammonium	NH ₄ ⁺	: 0,000	0,000	0,000
Magnesium	Mg ²⁺	: 27,349	2,251	9,972
Calcium	Ca ²⁺	: 358,766	17,938	79,469
Manganese	Mn ²⁺	: 0,242	0,009	0,039
Iron	Fe ²⁺	: 0,130	0,005	0,021
Total		: 446,934	22,573	100,000
ANIONS		mg/L	mEq/L	% mval
Flouride	F ⁻	: 1,990	0,105	0,471
Chloride	Cl ⁻	: 7,374	0,208	0,935
Bromide	Br ⁻	: 0,129	0,002	0,007
İodide	I ⁻	: 0,0147	0,000	0,001
Nitrite	NO ₂ ⁻	: 0,3432	0,007	0,034
Nitrate	NO ₃ ⁻	: 5,720	0,092	0,415
Sulfate	SO ₄ ²⁻	: 390,000	8,125	36,525
Bicarbonate	HCO ₃ ⁻	: 835,700	13,700	61,587
Sulfur (Sulfide)	S ²⁻	: 0,000	0,000	0,000
Phosphate (Hidrofosfat)	HPO ₄ ²⁻	: 0,280	0,006	0,026
Total		: 1241,551	22,245	100,000
INSOLUBLE SUBSTANCES				
Metasilicate acid	H ₂ SiO ₃	: 55,883	0,716	
Metaboric acid	HBO ₂	: 0,000	0,000	
Total Mineralization		: 1744,367 mg/L		

Milligram/liter (mg/L), microsiemens/cm (µS/cm), gram/cubic centimeter (g/cm³), Water hardness French degrees (°fH), milliequivalents/liter (mEq/L)

Forestier et al. proposed SPA treatment for chronic inflammatory diseases, chronic low back pain, OA and fibromyalgia which show sequelae but no current disease activity (12). Karagülle et al. showed that SPA treatment has

an effect on pain and function in rheumatic and musculoskeletal diseases (11). The randomized controlled crossover study performed by the same study group showed the beneficial effects of spa therapy applied to

patients with rheumatoid arthritis in addition to pharmacotherapy (19). Studies on AS have shown that mud treatments and thermal baths are useful in AS and other

spondyloarthritis (11, 17, 21-24). Similar to these studies, we found that balneotherapy has a positive effect on pain and functionality.

Table 2. Characteristics of the study population

		Total	SPA (n=33)	Control (n=27)	p	
	Age*	49.4±11.21	53.94±10.28	43.85±9.87	0,001 ^a	
	Gender	Female	16	7(21.2%)	6(22.2%)	0,926 ^b
		Male	44	26(78.8%)	21(77.8%)	
	BMI(kg/m²)*	27.76±4.66	28.05±4.94	27.39±4.53	0,435 ^a	
	Age of Initial Symptoms	34.8±8.44	36,55±9.02	31.96±7.05	0.048	
	Age of First Diagnosis	39.17±8.72	41.61±8.76	36.07±7.68	0.015	
	Initial Symptoms (Average duration)*	14.92±9.93	17.39±10.66	11.88±8.18	0,055 ^a	
	First Diagnosis (Average duration)*	10.28±7.69	12.33±8.6	7.78±5.58	0,051 ^a	
	Medication use	No	10(30.3%)	3(11.1%)	0,065 ^b	
		Yes	23(69.7%)	24(88.9%)		
	Regular medication use	No	14(42.4%)	5(18.5%)	0,044 ^b	
		Yes	19(57.6%)	22(81.5%)		
	NSAI Drugs	No	13(39.4%)	5(18.5%)	0,075 ^b	
		Yes	20(60.6%)	22(81.5%)		
	Methotrexate	No	32(97%)	23(85.2%)	0,130 ^b	
		Yes	1(3%)	4(14.8%)		
	Sulfasalazine	No	24(72.7%)	18(66.7%)	0,620 ^b	
		Yes	9(27.3%)	9(33.3%)		
	Biologic treatments	No	28(84.8%)	14(51.9%)	0,007 ^b	
		Yes	5(15.2%)	13(48.1%)		

*Mean±SD ^a Mann-Whitney U test ^b Chi-squared test

Due to the different chemical components of the water used in balneotherapy, it is difficult to determine their mechanisms of action. Although their mechanisms of action are not fully explained, thermo-mineral waters have been reported to have positive effects on pain, physical functions and quality of life through mechanical, thermal and chemical means (25). Fioravanti et al. reported that hydrostatic pressure-induced mechanical and heat effects were more dominant during balneotherapy (7). They reported that, in response to heat, the elasticity of collagen-rich tissues increases, muscle spasm decreases, and joint function is improved. In a review of randomized controlled studies conducted to investigate the effects of minerals and chemical compositions in the water used in balneotherapy on treatment, More et al. reported that, although the mechanism is not fully explained, mineral water or mud baths reduce pain more than non-mineralized water (26).

Bender et al. reported that thermo and mechanoreceptors were activated and eliminated nociception with the effect of temperature and buoyancy (27). Another study highlighting similar findings reported that warm stimuli can exert an effect by increasing the release of b-endorphins, which have an important analgesic and immunosuppressive effect (28). It has been reported that balneotherapy and mud therapy causes a reduction in circulating levels of prostaglandin E2 (PGE2), leukotriene B4 (LTB4), interleukin-1 β (IL -1 β) and tumor necrosis factor-α (TNF-α), which are important mediators for inflammation and pain, and also an increase in anti-inflammatory growth factor IGF-1 (6,25,29). Also, in patients with rheumatic disease, CRP levels, which increase in response to inflammation, decrease after balneotherapy administration (30).

Table 3. Comparison of the values within & between the groups and change values between the groups

		T0	T1	p (T1-T0)	T1-T0 change values
Patient global assessment (VAS)	SPA (n=33)	60(30-87)	20(0-82)	0.000^a	-30(-70-20)
	Control (n=27)	25(10-93)	20(5-90)	0.548^a	0(-15-25)
	p*	0.000	0.29		0.000^{**c}
Pain (VAS)	SPA (n=33)	50(38-85)	15(0-80)	0.000^a	-35(-70-0)
	Control (n=27)	35(9-91)	25(9-87)	0.400^a	0(-20-20)
	p*	0.002	0.003		0.000^{**c}
BASFI	SPA (n=33)	3.1(0.7-9.5)	2.2(0.3-9.2)	0.000^a	-1(-4.7-0.8)
	Control (n=27)	2.0(0.0-9)	2.1(0.0-9)	0.036^a	-1(-1.1-0.7)
	p*	0.026	0.608		0.000^{**c}
BASDAI	SPA (n=33)	4.1(1-7.2)	2(0-6)	0.000^a	-1.5(-4.6-1.8)
	Control (n=27)	2.2(0.0-7.4)	2.4(0-7.4)	0.975^a	0(-1.4-1.4)
	p*	0.002	0.882		0.000^{**c}
ASQoL	SPA (n=33)	8(0-18)	5(0-18)	0.000^a	-2(-12-3)
	Control (n=27)	5(0-17)	5(0-17)	0.498^a	0(-3-4)
	p*	0.054	0.811		0.000^{**c}
WBC	SPA (n=33)	7600(3300-10800)	7300(3600-13900)	0.221^a	-200(-2900-3100)
	Control (n=27)	7340(4440-11400)	7530(5210-11900)	0.879^a	-40(-4200-2470)
	p*	0.97	0.598		0.582^{**c}
ESR	SPA (n=33)	15(6-59)	13(4-54)	0.220^a	0(-29-19)
	Control (n=27)	17(1-42)	12(3-38)	0.229^a	-1(-11-16)
	p*	0.572	0.623		0.754^{**c}
CRP	SPA (n=33)	0.43(0.03-2.19)	0.39(0.03-3.57)	0.24^b	0.02(-0.87-1.38)
		0.59±0.56	0.67±0.74		0.09±0.42
	Control (n=27)	0.33(0.09-2.8)	0.3(0.02-1.7)	0.67^b	-0.03(-1.35-1.32)
		0.60±0.63	0.55±0.50		-0.05±0.56
	p**	0.949	0.434		0.268^{**c}

Median (min-max), mean±SD ^a Wilcoxon signed ranks test (within the groups) ^b Paired sample test (within the groups) ^c change values ^{*} Mann-Whitney U test (between the groups) ^{**} Independent samples t-test (between the groups) T0: first day of study, T1 twenty-first day of study

Significant improvements were detected in our study in the balneotherapy group in terms of the BASDAI scores showing disease activity of AS patients. Furthermore, there was no significant difference between pre-treatment and post-treatment WBC, ESR, and CRP measurements, which are used routinely in the follow-up. Though we cannot explain the mechanism of action, this supports the fact that it has an immunomodulatory effect.

4.1 Limitations

Our study includes some methodological shortcomings. Firstly, the study did not randomize. Some patients did not have pain and did not want balneotherapy, so a randomized controlled trial was not feasible. To prevent bias, the study protocol was first determined and explained to the patients and then patients were included in the study groups. All patients underwent similar control. And the

others the small sample size, the lack of a long follow-up period and a placebo-control group are the main limitations of the present study. In our study, blinding of the patients to the treatment allocation was not possible due to the nature of the balneotherapy

CONCLUSION

In conclusion, in our study, thermal treatment was well tolerated. According to our results, there was no effect on disease activity. Our data suggest that balneotherapy combined with pharmacological treatment may improve the beneficial effects of treatment in selected AS patients. We recommend that the data we have obtained should be supported by more randomized controlled trials.

ACKNOWLEDGMENTS

All procedures performed in studies involving human participants were by the ethical standards of the Institutional Research Ethics Committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent was obtained from all participants before being included in the study.

All authors had full access to all of the data in this study and take complete responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis.

This research was not supported by any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır.

Ethics committee approval had been taken.

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; KÖ, BU, dizaynı; KÖ, BU, Literatür taraması; KÖ, BU, verilerin toplanması ve işlenmesi; KÖ, BU, istatistik; KÖ, BU, yazım aşaması; KÖ, BU.

Author contribution status; The concept of the study; KÖ, BU, design; KÖ, BU, literature review; KÖ, BU, collecting and processing data; KÖ, BU, statistics; KÖ, BU, writing phase; KÖ, BU.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.657871>

REFERENCES

1. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine* 2010;77:235-40
2. Çağlar N, Burnaz Ö, Akin T, et al. Ankilozan spondilitli hastalara ait demografik veriler, klinik özellikler ve medikal tedavileri. *İstanbul Tıp Dergisi* 2011;12:19-2
3. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:978-991.
4. Bodur H, Yurdakul FG, Ataman Ş, et al. Turkish League Against Rheumatism Consensus Report: Recommendations for Management of Axial Spondyloarthritis. *Arch Rheumatol* 2018;33(1):1-16 doi:10.5606/ArchRheumatol.2018.6833
5. Gutenbrunner C, Bender T, Cantista P, Karagülle Z. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol* 2010;54(5):495-5doi: 10.1007/s00484-010-0321-5.
6. Tenti S, Fioravanti A, Guidelli GM, Pascarelli NA, Chelieschi S. New evidence on mechanisms of action of spa therapy in rheumatic diseases. *TANG* 2014;4(1):3.1-3.DOI: 10.5667/tang.2013.0029
7. Fioravanti, A., Karagülle, M., Bender, T., & Karagülle, M. Z. Balneotherapy in osteoarthritis: Facts, fiction and gaps in knowledge. *European Journal of Integrative Medicine* 2017;9:148-1DOI: 10.1016/j.eujim.2017.01.001
8. Koyuncu E, Okmen BM, Ozkuk K, Tasoglu O, Ozgirgin N. The effectiveness of balneotherapy in chronic neck pain. *Clin Rheumatol* 2016;35:2549-25 <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3199-8>
9. Özkuk K, Gurdal H, Karagulle M, Barut Y, Eroksuz R, Karagulle MZ Balneological outpatient treatment for patients with knee osteoarthritis; an effective non-drug therapy option in daily routine? *Int J Biometeorol* 2017;61:719-7 <https://doi.org/10.1007/s00484-016-1250-8>
10. Özkuk K, Uysal B, Ateş Z, Ökmen BM, Sezer R, Dilek G. The effects of inpatient versus outpatient spa therapy on pain, anxiety, and quality of life in elderly patients with generalized osteoarthritis: a pilot study *Int J Biometeorol* 2018;62:1823-18<https://doi.org/10.1007/s00484-018-1584-5>
11. Karagülle M, Kardeş S, Karagülle MZ Real-life effectiveness of spa therapy in rheumatic and musculoskeletal diseases: a retrospective study of 819 patients. *Int J Biometeorol* 2017;61(11):1945-19doi: 10.1007/s00484-017-1384-3
12. Forestier R, Erol-Forestier FB, Francon A Current role for spa therapy in rheumatology. *Joint Bone Spine* 2017;84:9-13
13. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med* 2001;38(6):633-638 DOI: 10.1067/mem.2001.118863
14. Yanik B, Gürsel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005;24(1):41-47

<https://doi.org/10.1007/s10067-004-0968-6>

15. Akkoc, Y., Karatepe, A. G., Akar, S., Kirazli, Y., Akkoc, N. A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. *Rheumatology international* 2005;25(4), 280-284
<https://doi.org/10.1007/s00296-003-0432-y>

16. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(1):20-
doi:10.1136/ard.62.1.20

17. Ciprian L, Lo Nigro A, Rizzo M, et al. The effects of combined spa therapy and rehabilitation on patients with ankylosing spondylitis being treated with TNF inhibitors. *Rheumatol Int.* 2013;33(1):241-2doi:10.1007/s00296-011-2147-9

18. Özkuk, K, Gürdal, H, Karagülle, M, Karagülle, M. Diz Osteoartirtili Hastaların Balneolojik Tedavilerinde Süreye Alternatif Bir Yaklaşım. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi* 2018;1 (1):1-
Retrieved from
<http://dergipark.gov.tr/eggetbd/issue/37116/423237>

19. Karagülle M, Kardeş S, Karagülle MZ Long-term efficacy of spa therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2018;38:353-362

20. Ozkuk K, Dilekci E. The effects of balneotherapy in elderly patients with chronic low back pain treated with physicaltherapy: a pilot study. *J Ist Faculty Med* 2019;82(4):186-
doi: 10.26650/IUITFD.2019.0025

21. Codish S, Dobrovinsky S, Abu Shakra M, Flusser D, Sukenik S Spa therapy for ankylosing spondylitis at the Dead Sea. *Isr Med Assoc J* 2005;7:443-44

22. Yurtkuran M, Ay A, Karakoc Y Improvement of the clinical outcome in ankylosing spondylitis by balneotherapy. *Joint Bone Spine* 2005;72:303-308

23. Altan L, Bingol U, Aslan M, Yurtkuran M The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:283-289

24. van Tubergen A, Landewé R, van der Heijde D, et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2001;45(5):430-438.

25. Fioravanti A, Cantarini L, Guidelli GM, Galeazzi M Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? Review. *Rheumatol Int.* 2011;31:1-8

26. Morer C, Roques CF, Françon A, Forestier R, Maraver F. The role of mineral elements and other chemical compounds used in balneology: data from double-blind randomized clinical trials. *Int J Biometeorol.* 2017;61(12):2159-21doi:10.1007/s00484-017-1421-2

27. Bender T, Karagülle Z, Bálint GP, Gutenbrunner C, Bálint PV, Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int.* 2005;25(3):220-2doi:10.1007/s00296-004-0487-4

28. Guidelli GM, Tenti S, De Nobili E, Fioravanti A Fibromyalgia syndrome and spa therapy: myth or reality? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2012;5:19-26

29. Gálvez I, Torres-Piles S, & Ortega-Rincón E. Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?. *International journal of molecular sciences* 2018;19(6), 16doi:10.3390/ijms19061687

30. Oláh M, Koncz A, Fehér J, et al. The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyceride, total antioxidant status and HSP-60 levels. *Int J Biometeorol.* 2010;54(3):249-2doi:10.1007/s00484-009-0276-6

The Banding Method for the Reduction of Blood Flow in Hyperfunctioning Arteriovenous Fistula

Hiperfonksiyonel Arteriovenöz Fistülde Kan Akışını Azaltmak İçin Bantlama Yöntemi

İlker Kaya 

Department of Cardiovascular Surgery, Tokat State Hospital, Tokat/Turkey

ÖZET

AMAÇ: İskemik çalma fenomeni, hemodiyaliz girişi için arteriovenöz (AV) fistülün uzuv kaybı ile sonuçlanabilen kritik bir komplikasyondur. Uzamış dijital veya distal iskemi, cerrahi revaskülarizasyon ile önlenmelidir. Bu çalışmada, bu tür hastalar için Venocuff™ bantlama yönteminin sonuçlarını araştırmayı amaçladık

GEREÇ VE YÖNTEM: Hemodiyaliz girişine bağlı iskemi şikâyeti olan 22 hasta çalışmaya dahil edildi. Hiperfonksiyonel AV fistülde kan akımını azaltmak için Venocuff bantlama yöntemi uygulandı. Demografik bulgular ve postoperatif bulgular operasyonun 1. haftası başında ve 6. aydan sonra kaydedildi.

BULGULAR: Yaş ortalaması 64.6 ± 27.3 yıl olan 16 (% 73) erkek hasta vardı. En sık eşlik eden hastalıklar DM (n: 20 /% 90) ve hipertansiyon (n: 22 /% 100) olarak bulundu. 12 (% 54) radyosefalik AV fistül vardı. Preoperatif ve postoperatif Vmax değerleri sırasıyla $-21,3 \pm -9,1$ cm / s ve $24,64 \pm 10,45$ cm / s olarak bulundu ($p = 0,000$). Tüm hastalarda postoperatif erken dönemde iskemik yakınmalar ve bulgular geriledi.

SONUÇ: Venocuff kullanılan bantlama yöntemi, hiperfonksiyonel AV fistülde kan akışını azaltmada ve iskemik şikayetleri iyileştirmede etkili görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: hiperfonksiyonel av fistül, iskemik çalma sendromu, venocuff, bantlanma

ABSTRACT

OBJECTIVE: Ischemic steal syndrome is a critical complication of arteriovenous (AV) fistula for haemodialysis access that can result in limb loss. Prolonged digital or distal ischemia should be prevented with surgical revascularization. In the current study, we sought to determine outcomes of the Venocuff banding method for hemodialysis access-induced distal ischemia.

MATERIALS AND METHODS: Twenty-two patients with haemodialysis access related ischemia complaints were included in this study. The Venocuff banding method was applied to reduce blood flow in the hyperfunctioning AV fistula. Demographical and postoperative findings were recorded early in the first week and six months after the operation.

RESULTS: There were 16 (73%) male patients and an average age of 64.6 ± 27.3 years. The most commonly accompanying diseases were found to be diabetes mellitus (n:20/90%) and hypertension (n:22/100%). There were 12 (54%) radiocephalic AV fistulas. Preoperative and postoperative Vmax values were found to be -21.3 ± -9.1 cm/s and 24.64 ± 10.45 cm/s, respectively ($p = 0.000$). Ischemic complaints and findings regressed in the early postoperative period for all patients.

CONCLUSION: The banding method using Venocuff seems to be effective for reducing blood flow in hyperfunctioning AV fistula and ameliorating ischemic complaints.

Keywords: hyperfunctioning AV fistula, ischemic steal syndrome, venocuff, banding

INTRODUCTION

The best treatment method for end-stage renal disease is kidney transplantation. However, because of donor insufficiency, these patients must continue with haemodialysis until transplantation is possible. The most sustainable and safest method for prolonged dialysis access is by arteriovenous (AV) fistula creation (1,2). However, anatomically, the available zones for AV fistula creation are limited and these areas must be used for many years, maybe even for a lifetime. Therefore, AV fistula

continuity should be preserved as long as possible. Naturally, acceptable physiological blood steal from artery to vein always occurs in AV fistula (1,3). However, ischemic steal syndrome (ISS) is a rare complication of AV fistula that can result in fistula loss due to the need to cancel the flow from the artery to the vein to prevent ischemia. The occurrence rate of ISS for radiocephalic fistulas is 1 to 2%, and for brachiocephalic fistulas, it is 5 to 15% (4,5). Optionally, the fistula tract can be closed surgically or by endovascular methods, but this results in AV fistula loss.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İlker Kaya, MD, Tokat Government Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Tokat/Türkiye

E-Posta/E-Mail: kayalker60@gmail.com || Tel: +90 533 2258435

Received/Geliş Tarihi: 18.10.2020 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 04.11.2020

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



Alternatively, steal can be reduced to physiological levels via surgical reconstruction or wrapping methods using external banding techniques (6-8).

Venocuff TM is a medical device produced for venous banding in the treatment of venous insufficiency in chronic venous insufficiency (9). This device has reportedly been successfully applied in the prevention of venous reflux in venous insufficiency. In the current study, we sought to investigate the results of venous banding with Venocuff TM in AV fistula steal syndrome.

MATERIAL & METHODS

After the determination of study protocols, clinical approval was received from the Ministry of Health of the Republic of Turkey with approval number kaya-2020-08-11T21_48_03. The demographical (age, gender, tobacco use, comorbidities) and operational findings and preoperative and postoperative status were recorded retrospectively.

Patient selection criteria: Patients with ISS due to haemodialysis access were included in this study. Patients who did not accept having an operation for fistula revision or had contraindications against the intervention (such as an infection, advanced gangrenous lesion, etc.) were excluded from the study. In total, 22 individuals were included in this study. Preoperative and postoperative hand circulation was evaluated using the snuffbox technique (the technique was demonstrated at picture 1), and maximal systolic flow velocity (Vmax) values were recorded as described previously (10).

Operation method: The AV fistula tract was opened under local anaesthesia. The vein was dissected and fixed just at the anastomosed site of artery. The surrounding adhesions of the vein were removed and the vein was skeletonized. Then, the Venocuff TM (produced by Vaso Products Pty Ltd.,

Artarmon, New South Wales, Australia) was wrapped to surround the skeletonized site of the vein. Banding was controlled by simultaneous Doppler evaluation during the procedure and size was adjusted. The operational technique was demonstrated at picture 2 A, B. After confirmation of the thrill of the AV fistula, the surgical excision was sutured.

After the operation, patients were followed by outpatient clinic consultations. AV fistula persistence and complaints were noted. Anticoagulation was not utilized due to the periodical heparinization during haemodialysis access in all patients.

Statistical Analyses

The statistical evaluation was made using the SPSS software statistical program (Version 15.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, United States). Results were expressed as mean ± standard deviation (SD), and the categorical variables were expressed with percentages. Mann-Whitney U tests were performed for the comparison of preoperative and postoperative Vmax values.

RESULTS

There were 16 (73%) male patients and an average age of 64.6 ± 27.3 years. The most commonly accompanying diseases were found to be DM (n:20/90%) and hypertension (n:22/100%). There were 12 (54%) radiocephalic AV fistulas. The demographical and clinical findings are summarized in Table 1.

Banding was applied to all patients and the disrupted reversal flow was found to have been fixed after the operation. Preoperative and postoperative Vmax values were found to be -21.3 ± -9.1 cm/s and 24.64 ± 10.45 cm/s, respectively (p = 0.000).

Table 1. Demographical and comorbid conditions

Clinical Characteristics	Age (years) (mean±SD)	Male Gender (n/%)	Tobacco usage (n/%)	Diabetes mellitus (n/%)	Hypertension (n/%)	Hyperlipidemia (n/%)	Peripheral vascular disease (n/%)	Coronary artery disease (n/%)
	62.8±12.25	16/73%	9/40%	20/90%	22/100%	10/45%	7/31%	3/15%
Fistula Related Characteristics	Previous AV fistula operation (n/%)	Radiocephalic AV Fistula (n/%)		Brachiocephalic AV Fistula (n/%)				
	14/64%	12/54%		10/46%				

The cyanotic and ischemic findings and ischemia related complaints recovered after a few hours and almost all lesions recovered in within few weeks. Picture 3 A, B presents the remission of cyanosis. Postoperatively,

patients directly underwent haemodialysis, and patency was found to be 100% for all reconstructed AV fistulas using the banding method. Thrombosis or additional postoperative problems were not observed.

Picture 1. The illustration of the snuffbox technique: Measurement of the maximal systolic flow velocity (V_{max})



DISCUSSION

Our results indicate that ISS can be prevented by the banding method. The Venocuff TM seems to be an effective and easy alternative material for AV fistula wrapping. The early recovery from ischemic complaints, no disruption in

the haemodialysis process and acceptable midterm patency rates are all good points to this method.

End-stage renal disease is a significant health problem that can occur at an early age. Every year, more than 100,000 new patients who require treatment are reported. Kidney transplantation is the best treatment method for this disorder (11,12). However, one of the most challenging points is insufficient donors for transplantation. Therefore, these patients must continue to live with dialysis until an appropriate new kidney is found (1-3,11,12). The continuous dialysis can be provided by peritoneal dialysis or direct haemodialysis with central venous catheters and AV fistula (13). Studies have reported that vascular access type haemodialysis is more effective and more beneficial for long-term survival. In this context, dialysis should be continued as the vascular access type if possible. Central venous catheters are one option for vascular access type haemodialysis; however, they are uncomfortable due to the external parts located outside the body, and precisely for this reason, they have a greater risk for infections. AV fistulas are a comfortable, safe and sustainable method for continuous haemodialysis. All these reasons increase the importance of AV fistulas in end-stage renal disease patients (11,13,14).

Picture 2 A. The imaging of hyperfunctioning AV fistula before the Venocuff Banding. **B.** The imaging of hyperfunctioning AV fistula after the Venocuff Banding



Many factors have been reported that affect patency rates in AV fistula. Gender, the characteristics of the artery and vein (such as diameter), surgical technique, accompanying diseases (DM, atherosclerosis, etc.), smoking and blood pressure alterations are all main factors that affect the long-term patency of AV fistulas (16,17). Another problem is excessively increased AV blood flow. This condition causes

the steal of more oxygenated blood to the venous bed than is necessary for supplying the distal bed, and this is called AV fistula steal syndrome. This process leads to ischemic manifestations such as pain, pallor, gangrene or necrosis in the extremities. The steal phenomenon may be related to atherosclerosis, the size of the AV anastomosis, thrombotic distal occlusion or other factors. It can also result in

extremity loss if it is not diagnosed and treated in a timely manner (4,8). Treatment strategies are based on stopping or reducing the excess flow from the artery to the vein. Direct ligation procedures can be applied, but then patients

need new alternatives for haemodialysis access. Thus, ligation is applied with new revascularization strategies (7,19).

Picture 3 A. Preoperative imaging of hand; extensive cyanosis. **B.** Postoperative imaging of hand; regressing of cyanosis in hours



The distal revascularization-interval ligation (DRIL) method includes the ligation of the native artery just distal to the anastomosis and makes a bypass from the proximal to distal site with protection of the AV anastomosis (7,19). The revascularization using distal inflow (RUDI) method involves the ligation of the native vein just distal to the anastomosis and makes a new bypass to the distal artery to the ligated vein (7,19). Other options include increasing the blood supply of the arterial bed proximal to the distal bypass via synthetic grafts or autologous vein grafts (7,19). Coil embolisation is also an option for stopping the venous steal in AV steal syndrome; however, it can result in disrupted blood flow in the AV fistula (20). Minimally invasive strategies that can be applied are side branch ligation or partial ligation of the vein to reduce arterial blood flow to the vein (19,21). Plication or open surgical banding methods have been reported as a less invasive option for treating AV fistula steal syndrome. Banding methods can provide control of the blood flow in AV fistula and balanced decrement on the vein bed and increment on the distal arterial bed. The literature discusses different banding and wrapping methods for AV fistula reconstruction (7,19). Schneider et al. described a technique that covers the arterial and venous sides of AV fistula. They reported that the T banding technique successfully reduced the blood flow of a hyperfunctioning AV fistula, but could not prevent steal phenomena that were not caused by high shunt flow (22). However, Babakhani et al. presented a brief report on

five cases in which they applied a tube banding method to correct steal syndrome. They claimed that steal phenomenon-related ischemic symptoms quickly resolved after the application of this method with no postoperative thrombosis observed in their series (23). There are several conflicting results about this kind of plication or banding technique. This situation may be related to a lack of a consensus on the rate of throttling for the AV fistula anastomosis. One small series reported that more successful outcomes can be obtained by evaluating blood flow with Doppler signal subjectively during the plication or banding procedure (24). Scheltinga et al. reported that the banding method can be successful if the access flow is monitored during the banding procedure and clinical outcomes improved with close intraoperative follow up. Moreover, they added that, although the results of blind banding did not have successful outcomes, the success rate can be quite improved with intraoperative monitoring methods (25). In our series, we did a simultaneous Doppler evaluation during the operation and calculated the Vmax values pre-throttling and post-throttling of the native vein just on the distal side to the anastomosis, and the Vmax values were noted in the assessment of banding efficacy. The ischemia related complaints regressed in all patients and operation related complications were not observed during the six-month follow-up. Venocuff TM is a tissue-compatible, Dacron-reinforced silicone cuff or band that is wrapped around the incompetent venous valve externally

and adjusted with tightening until reaching normal functional valve capacity (26). We used this material for banding the hyperfunctioning AV fistula in treating the steal phenomenon. In our series, the Venocuff TM was tightened (it is easily adjustable due to its belt-like design) over the vein just to the distal side of the anastomosis to maintain the continuous thrill of the AV fistula at its minimum diameter.

In conclusion, the banding of a hyperfunctioning AV fistula under monitoring by Doppler evaluation seems to be effective in preventing AV fistula steal syndrome. The technique is less invasive and allows for the protection of the previous AV fistula tract. Moreover, Venocuff TM seems to be an effective alternative as a banding material, allowing adjustable throttling.

Limitations of this study: The main limitation of the study is related to its design. This study includes the data of a single center and is not a comparative study. The second limitation is related to the lack of long-term data.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır.

Ethics committee approval had been taken.

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; İK, dizaynı; İK, Literatür taraması; İK, verilerin toplanması ve işlenmesi; İK, istatistik; İK, yazım aşaması; İK,

Author contribution status; The concept of the study; İK, design; İK, literature review; İK, and processing data; İK, statistics; İK, writing phase; İK,

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.811903>

REFERENCES

1. Fila B, Ibeas J, Tey RR, Lovčić V, et al., Arteriovenous fistula for haemodialysis: The role of surgical experience and vascular access education. *Nefrologia*. 2016;36(2):89-93. doi:10.1016/j.nefro.2015.07.003
2. Etili M, Yavuz T, Kayan M, et al., The Effect of Statins On The Developing Endotal Dysfunction In Arteriovenous Fistules Opening For Hemodialysis. *Acta Medica Alanya* 2019;3(1):27-31. Turkish DOI:10.30565/medalanya.511795
3. MacRae JM, Oliver M, Clark E, et al., Canadian Society of Nephrology Vascular Access Work Group. Arteriovenous Vascular Access Selection and Evaluation. *Can J Kidney Health Dis*. 2016;3:20543581166691doi:10.1177/20543581166691

10.1177/20543581166691PMID: 28270917; PMCID: PMC53320

4. Mickley V. Steal syndrome--strategies to preserve vascular access and extremity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):19-23. doi:10.1093/ndt/gfm673
5. Zamani P, Kaufman J, Kinlay S. Ischemic steal syndrome following arm arteriovenous fistula for hemodialysis. *Vasc Med*. 2009;14(4):371-3doi:10.1177/1358863X09102293
6. Sidawy AN, Gray R, Besarab A, et al., Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. *J Vasc Surg*. 2002;35(3):603-6doi:10.1067/mva.2002.122025
7. Gupta N, Yuo TH, Konig G 4th, et al., Treatment strategies of arterial steal after arteriovenous access. *J Vasc Surg*. 2011;54(1):162-1doi:10.1016/j.jvs.2010.10.134
8. Malik J, Tuka V, Kasalova Z, et al., Understanding the dialysis access steal syndrome. A review of the etiologies, diagnosis, prevention and treatment strategies. *J Vasc Access*. 2008;9(3):155-1PMID: 18850575
9. Yavuz C, Demirtas S, Guclu O et al., An alternative therapy for recurrent stasis ulcers in chronic venous insufficiency: venocuff. *Case Rep Vasc Med*. 2012;2012:3151doi:10.1155/2012/315147
10. Kochi K, Orihashi K, Sueda T. The snuffbox technique: a reliable color Doppler method to assess hand circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(4):821-8doi:10.1067/mtc.2003.325
11. Kudlaty EA, Kendrick DE, Allemang MT, et al., Upper Extremity Steal Syndrome Is Associated with Atherosclerotic Burden and Access Configuration. *Ann Vasc Surg*. 2016;35:82-87. doi:10.1016/j.avsg.2016.01.058
12. Tynan-Cuisinier GS, Berman SS. Strategies for predicting and treating access induced ischemic steal syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(3):309-3doi:10.1016/j.ejvs.2006.01.003
13. Coentrão L, Santos-Araújo C, et al., Effects of starting hemodialysis with an arteriovenous fistula or central venous catheter compared with peritoneal dialysis: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2012;13:88.
14. Manduz S, Katrancioğlu N, Karahan O, et al., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapılan hemodiyaliz amaçlı A-V fistül oluşturulması ameliyatlarının sonuçları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 2008;30(1):28-32.
15. Al-Jaishi AA, Oliver MJ, Thomas SM, et al., Patency rates of the arteriovenous fistula for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(3):464-472. doi:10.1053/j.ajkd.2013.08.023.
16. Smith GE, Gohil R, Chetter IC. Factors affecting the patency of arteriovenous fistulas for dialysis access. *J Vasc Surg*. 2012;55(3):849-855. doi:10.1016/j.jvs.2011.07.095.
17. Kim SM, Ko HK, Noh M, et al., Factors Affecting Patency following Successful Percutaneous Intervention for Dysfunctional Hemodialysis Vascular Access. *Ann Vasc Surg*. 2018;47:54-61. doi:10.1016/j.avsg.2017.08.003
18. Karaca OG, Kunt A, Koç A. Treatment of steal syndrome in patients with arteriovenous fistula: Narrowing the arterial part

of anastomosis. *Damar Cer Derg* 2018;27(3):166-171

19. Sheaffer WW, Hangge PT, Chau AH, et al., Minimally Invasive Limited Ligation Endoluminal-Assisted Revision (MILLER): A Review of the Available Literature and Brief Overview of Alternate Therapies in Dialysis Associated Steal Syndrome. *J Clin Med.* 2018;7(6):1doi: 10.3390/jcm70601PMID: 29843483; PMCID: PMC6025613.

20. Plumb TJ, Lynch TG, Adelson AB. Treatment of steal syndrome in a distal radiocephalic arteriovenous fistula using intravascular coil embolization. *J Vasc Surg.* 2008;47(2):457-4doi:10.1016/j.jvs.2007.08.014

21. Vaes RH, Scheltinga MR. Side branch ligation for haemodialysis-access-induced distal ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(4):452-doi: 10.1016/j.ejvs.2012.07.007

22. Schneider CG, Gawad KA, Strate T, et al., T-banding: a technique for flow reduction of a hyperfunctioning arteriovenous fistula. *J Vasc Surg.* 2006;43(2):402-4doi:10.1016/j.jvs.2005.11.047

23. Babakhani A, Jindal RM. Tube banding to correct steal syndrome after arteriovenous fistula construction for hemodialysis. *Am Surg.* 2014;80(3):E71-E73.

24. Yaghoubian A, de Virgilio C. Plication as primary treatment of steal syndrome in arteriovenous fistulas. *Ann Vasc Surg* 2009;23:103-7

25. Scheltinga MR, Van Hoek F, Bruyninckx CM. Surgical banding for refractory hemodialysis access-induced distal ischemia (HAIDI). *J Vasc Access.* 2009;10(1):43-doi:10.1177/112972980901000108

26. Joh JH, Lee KB, Yun WS, et al., External banding valvuloplasty for incompetence of the great saphenous vein: 10-year results. *Int J Angiol.* 2009;18(1):25-doi:10.1055/s-0031-1278318

The Relationship of Painful Shoulder Development in Hemiplegia with Glenohumeral Subluxation and Functional State

Hemiplejide Ağrılı Omuz Gelişiminin Glenohumeral Subluksasyon ve Fonksiyonel Durum ile İlişkisi

Nilay Şahin¹, Mehmet Eroğlu¹, Ayşe Yalman², Fatma Nurten Eskiurt³

1 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir/Türkiye

2 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul/Türkiye

3 Fizyoterapi ve Rehabilitasyon AD, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi İstanbul/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Çalışmanın amacı hemiplejik omuz ağrısı (HOA) ve glenohumeral (GH) subluksasyon arasındaki ilişkinin belirlenmesi, HOA ve GH subluksasyon gelişimini etkileyebilecek faktörlerin değerlendirilmesi ve HOA'nın fonksiyonel bağımsızlık ve GYA üzerine etkilerini saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya inme polikliniğine başvuran 61 hemiplejik hasta dahil edildi. Hastalarda anamnez ve klinik muayene ile omuz ağrısı, subluksasyon sıklığı ve spastisite değerlendirildi. Üst ekstremitte fonksiyonları Brunnstrom motor evrelemesi; Günlük yaşam aktiviteleri ve bağımsızlık, Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ) ve Modifiye Barthel İndeksi (MBİ) ile değerlendirildi.

BULGULAR: HOA'nın, serebrovasküler olayın süresiyle, üst ekstremitenin Brunnstrom motor evresiyle, GH subluksasyon varlığıyla, spastisiteyle ilişkisi bulunamamıştır ($p>0.05$), ancak omuz abduksiyon ve fleksiyon hareketlerinde kısıtlılık ile omuzda ağrı gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). GH subluksasyonun spastisite varlığı ve derecesiyle ilişkisi bulunamamıştır ($p>0.05$), ancak üst ekstremitenin Brunnstrom motor evresiyle anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Üst ekstremitenin Brunnstrom motor iyileşme evresi arttıkça subluksasyon görülme sıklığının azaldığı tespit edilmiştir. FBÖ, MBİ skorlarıyla omuz ağrısı ve GH subluksasyon arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0.05$).

SONUÇ: Bu çalışmada omuz ağrısının GH subluksasyon ile ilişkisi belirlenmemiş, ancak hareket kısıtlılığı ile HOA ilişkisi olası yumuşak doku lezyonlarını düşündürmekte, bu açıdan rehabilitasyon programları içinde omuz korunmasına yönelik eğitime önem verilmesi gerekmektedir. GH subluksasyon ile motor gelişim ilişkisi göz önüne alındığında rehabilitasyon programında omuz kaslarının erken dönemde aktivasyonunun sağlanması üzerinde önemle durulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: hemipleji, omuz, ağrı, subluksasyon, glenohumeral, fonksiyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of the study is to determine the relationship between hemiplegic shoulder pain (HSP) and glenohumeral (GH) subluxation, to evaluate the factors that may affect the development of HSP and GH subluxation, and to determine the effects of HSP on functional independence and activities of daily living (ADL).

MATERIALS AND METHODS: Sixty-one hemiplegic patients who admitted to the cerebrovascular accident clinic were included in the study. Shoulder pain, frequency of subluxation, and spasticity were evaluated with anamnesis and clinical examination. Upper limb functions Brunnstrom motor stage; Activities of daily living and independence were evaluated with Functional Independence Scale (FIM) and Modified Barthel Index (MBI).

RESULTS: The HSP was not associated with the duration of cerebrovascular accident, the Brunnstrom motor stage of the upper extremity, the presence of GH subluxation, or spasticity ($p> 0.05$), but a statistically significant relationship was found between the limitation of shoulder abduction and flexion movements and the development of pain in the shoulder ($p <0.05$). GH subluxation was not found to be associated with the presence and degree of spasticity ($p> 0.05$), but it was found to be significantly associated with the Brunnstrom motor stage of the upper extremity ($p <0.01$). It was found that as the Brunnstrom motor recovery stage of the upper extremity increased, the incidence of subluxation decreased. There was also no significant relationship between FIM, MBI scores and shoulder pain and GH subluxation ($p> 0.05$).

CONCLUSION: In this study, the relationship between shoulder pain and GH subluxation was not determined, but the relationship between limitation of motion and HSP suggests possible soft tissue lesions, and in this respect, education for shoulder protection should be given importance in rehabilitation programs. Considering the relationship between GH subluxation and motor development, early activation of shoulder muscles should be emphasized in the rehabilitation program.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Eroğlu, MD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği. Çağış Yerleşkesi, Altıyül, Balıkesir/Türkiye

E-Posta/E-Mail: mehmeteroğlu@gmail.com || Tel: +90 507 386 7679

Received/Geliş Tarihi: 18.10.2020 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 04.11.2020

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



Keywords: hemiplegia, shoulder, glenohumeral, subluxation, pain, function

INTRODUCTION

Cerebrovascular accident is a common, global health problem that causes serious disability. It has been reported that weak hand-arm function continues in 30-66% of all affected individuals in the 6th month after cerebrovascular accident (1, 2). The nature of the lesion in the brain and added upper extremity complications are among the important reasons for this. Hemiplegic shoulder pain (HSP) is the most common upper extremity problem in cerebrovascular accident (3). HSP is characterized by localized tenderness in the biceps brachii and supraspinatus tendon and a shoulder pain that extends to the elbow and even the hand (4). The occurrence of pain can start from the first week and extend up to the 6th month. The frequency of shoulder pain in hemiplegic patients has been reported in a very wide range of 16-84% (5). Due to the large number of factors involved in the pathogenesis of HSP, a definite etiological reason cannot often be determined. GH joint subluxation, shoulder-hand syndrome, rotator cuff lesions, adhesive capsulitis, spasticity, brachial plexus injuries and central-thalamic pain are the most frequently accused causes (6).

GH subluxation may occur when the relationship between humerus and scapula is disrupted in different directions. However, inferior subluxation is the most common (7). In studies, its frequency has been found between 17-81% (8). Methodological differences and assessment methods are among the reasons for the wide range. GH subluxation begins to develop especially in the first 3 weeks when muscle tone is flaccid after cerebrovascular accident (9). There are conflicting results in the literature regarding the relation of GH subluxation with HSP. While some studies found a relationship between the two, there are also studies reporting that there is no relationship between them (10, 11, 12).

Understanding the relationship between HSP and GH subluxation, determining the clinical conditions that affect their development, and knowing their effects on ADL and functional independence will guide both the prevention of these complications and the treatments. For this reason, the purpose of our study is to determine the relationship between shoulder pain and GH subluxation in hemiplegia, to evaluate factors such as upper extremity function, spasticity, soft tissue lesions that may affect the

development of HSP and GH subluxation, and to determine the effects of HSP on functional independence and ADL.

MATERIAL & METHODS

Sixty-one hemiplegic patients over 18 years of age, who were admitted to cerebrovascular accident outpatient clinic and diagnosed with cerebrovascular accident by clinical and imaging methods, were included in the study. Patients with communicative aphasia and loss of cognitive function, patients with known shoulder pain prior to cerebrovascular accident, patients who had major shoulder trauma or surgery were excluded from the study. Prior to the study, the approval of the clinical research ethics committee was obtained. Written informed consent forms were obtained from all patients included in the study. The demographic data of the patients included in the study, such as age, gender, education level and occupational status, and hemiplegic side, dominant hand use, time after cerebrovascular accident, additional diseases, cerebrovascular accident etiology (ischemic, hemorrhagic and other) were examined and recorded from the patient files. The presence of shoulder pain was determined by asking the patients and by physical examination, whether there was pain during palpation and passive movements. The presence of GH subluxation was evaluated by palpation of the distance between the acromion and the humeral head in the sitting position with the first finger. The presence of GH subluxation was considered when the space between the humeral head and the acromion on the clinically involved side was more evident on palpation than on the healthy side. Joint range of motion was evaluated by goniometric measurements.

Spasticity was evaluated using the Modified Ashworth Scale (MAS). In this scale, stage 0 indicates normal muscle tone, stage 4 indicates that the affected joint is rigid in flexion and extension (13). The motor function levels of the patients were evaluated by Brunnstrom stage of motor recovery scale. While stage 1 is characterized by flaccid muscle tone without active movement, in stage 6, spasticity disappeared and isolated muscle movements developed (14). The Functional Independence Scale (FIM) was used to evaluate the patients' functional independence. An increase in the score obtained in this scale indicates a higher level of independence (15). Independence in ADL was evaluated with the Modified Barthel Index (MBI). In this scale, 0 points

indicate complete dependence and 100 points indicate complete independence (16).

Statistical Analysis

IBM SPSS Statics, Windows version 23.0 package program was used for statistical evaluation of the data (IBM Corporation, New York, US). Chi-square test was used to evaluate whether there was a correlation between variables and for descriptive statistics. Whether the variables fit the normal distribution was examined using the Shapiro-Wilk test, and non-parametric tests were preferred in cases where at least one group or variable was not suitable for normal distribution. In this case, comparison of independent groups was made using the Mann-Whitney U test.

RESULTS

The age range of the patients was 21-85 years, on average 59.9 years, 54.1% were female and 45.9% were male. The mean duration of illness of 61 patients after cerebrovascular accident was 15.5 (1-38) months, 52.5% of them were left hemiplegic and 47.5% were right hemiplegic. Clinical subluxation was found in 44.3% of the patients, and shoulder pain on the hemiplegic side in 49.2%. When the etiological factors were evaluated, 73.8% of the cases were due to ischemic, 18.0% hemorrhagic, and 8.2% other causes (Table 1).

Table 1. Demographic and Clinical Data for the Patients

Age (SD)	59.9 (15.1)
Gender n	
Female	33 (54.1%)
Male	28 (45.9)
Mean Disease Duration months (min-max)	15.5 (1-38)
Affected Side (n)	
Left	32 (52.5%)
Right	29 (47.5%)
Etiology (n)	
Ischemic	45 (73.8%)
Hemorrhagic	11 (18.0%)
Other	5 (8.2%)
HSP (n)	
present	30 (49.2%)
none	29 (47.5%)
Subluxation (n)	
present	27 (44.3%)

none	32 (52.5%)
------	------------

SD: standard deviation, n: number HSP: hemiplegic shoulder pain

Shoulder pain was not associated with the duration of cerebrovascular accident, the Brunnstrom motor recovery stage of the upper extremity, the presence of clinical subluxation, the presence and degree of spasticity (p> 0.05), but a statistically significant relationship was found between the limitation of shoulder abduction and flexion movements and the development of pain in the shoulder (p < 0.05). Clinical subluxation was not associated with the presence and degree of spasticity (p> 0.05), but it was found to be significantly associated with the Brunnstrom motor recovery stage of the upper extremity (p <0.01). It was found that as the Brunnstrom motor recovery stage of the upper extremity increased, the incidence of subluxation decreased (Table 2). In the evaluation of ADL and functional independence; There was no significant difference between the FIM total, FIM motor and MBI results of the patients with and without HSP (p> 0.05) (Table 3).

Table 2. Correlations of HSP and GH Subluxation with Clinical Findings

		P value
HSP-GHS n=59	X ² : 2.924 (SD:1)	>0.05
HSP-Spasticity n=59	X ² : 1.37 (SD:1)	>0.05
HSP-Brunnstrom Upper extremity	X ² : 3.06 (SD:5)	>0.05
HSP-Flexion ROM	X ² : 20.58 (SD:11)	<0.05*
HSP-Abduction ROM	X ² : 20.52 (SD:11)	<0.05*
HSP-Dominant Extremity	X ² : 0.05 (SD:1)	>0.05
GHS-Brunnstrom Upper extremity	X ² : 13.08 (SD:5)	<0.01*
GHS-Spasticity	X ² : 2.57 (SD:1)	>0.05
GHS- Flexion ROM	X ² : 11.812 (SD:11)	>0.05
GHS-Abduction ROM	X ² : 10.309 (SD:11)	>0.05

GHS: Glenohumeral subluxation, SD: Standard Deviation, HSP: hemiplegic shoulder pain

Table 3. Relationship of HSP with ADL and Functional Independence

	HSP (+)	HSP (-)	p value
	med. (min-max)	med. (min-max)	
FIM Motor	56.5 (23-84)	64 (13-84)	0.926
FIM Total	90.5 (29-115)	95 (19-113)	0.773
MBI	67.5 (5-100)	80 (0-100)	0.537

FIM: Functional Independence Measure, MBI: Modified Barthel Index. Mann Whitney U test, HSP: hemiplegic shoulder pain

DISCUSSION

HSP is a common complication after cerebrovascular accident. Multifactorial etiopathogenesis makes its treatment difficult and at the same time affects the rehabilitation process negatively. Knowing the clinical factors affecting HSP, especially understanding the relationship with GH subluxation and determining the effects of HSP on ADL and functional independence will provide useful information in hemiplegia rehabilitation.

In our study, the frequency of HSP was 49.2% and the frequency of subluxation was 44.3%. Considering the previous studies on HSP in our country, Barlak et al. in their study with 187 patients, found the frequency of HSP to be 61% and the frequency of GH subluxation to be 57.7% (6). In the study conducted with the largest number (n: 1000) in this field in the literature, Demirci et al. found the frequency of HSP to be 54.8% (17). Although the findings of our study are similar to this aspect, the frequency of HSP is given in a wide range in the literature (16-84%) (5). There can be many different reasons for this. First of all, it is obvious that pain is a subjective complaint and it will be more difficult to express and evaluate pain, especially in individuals who have CVA, due to reasons such as aphasia, dysarthria and cognitive impairment. Pain definition is also used in different ways in studies. In some studies, only the presence of pain was questioned (18, 19), while in others it was also examined whether there was pain that occurs with passive movement (20). Again, studies on different patient groups are among the reasons for this difference. For example; While only rehabilitated patients were included in some studies, the frequency in patients with mild disability but not included in rehabilitation is often unknown (8).

In our study, HSP was not found to be associated with clinically detected GH subluxation. There are conflicting results on this subject in the literature. In some studies, a significant relationship was found between inferior subluxation and HSP (10, 21, 22). Among those with large patient groups, Demirci et al. and Suethanapornkul et al. found that the frequency of GH subluxation in hemiplegia patients with shoulder pain was statistically significantly higher in their studies (17). Still, in the study of Suethanapornkul et al., HSP did not develop in more than half of the patients with GH subluxation (3). On the other hand, there are studies arguing that there is no relationship between GH subluxation and HSP (11, 19). Barlak et al. could not find a correlation between GH subluxation and

the presence and pain level of HSP (6). Although GH subluxation is a contributing factor to the development of shoulder pain, it is seen that GH can develop painlessly. GH subluxation can be seen from the first weeks of hemiplegia and can continue in both flaccid and spastic periods. During the flaccid period, the humeral head, which lacks proper support, turns inferiorly, and the joint capsule, surrounding soft tissue, muscles and nerves (brachial plexus) are exposed to tension. This process is not the same in all patients due to the individual differences of both motor recovery and factors such as positioning, support (shoulder strap) and rehabilitation. The fact that the pain is caused not only by passive stretching caused by subluxation, but also by soft tissue damage that develops due to the duration of the plegic arm deprived of support and repetitive tractions may be one of the reasons for the lack of a clear relationship between subluxation and shoulder pain (4, 12).

In our study, a correlation was found between HSP and the development of limitation of movement (flexion and abduction) in the shoulder joint. There are many studies in the literature that found a correlation between shoulder motion limitation and HSP (11, 19, 20). In their systematic review, Kalichman and Ratmansky collected the reasons for HSP under 3 main headings; soft tissue lesions, impaired motor control and tone changes, changes in central and peripheral nervous system activity. Accordingly, soft tissue lesions; rotator cuff lesions, adhesive capsulitis, bursitis (subacromial, subdeltoid), and myofascial pain (4). Restriction in passive movements in the shoulder joint in a hemiplegic patient may be primarily due to soft tissue lesions and spasticity. Barlak et al. found the impingement rate to be 61% and the rotator cuff tear rate to be 33% in patients with HSP. However, among the soft tissue lesions, they found a correlation only between adhesive capsulitis and HSP (6). Lee et al. in the study in which they evaluated patients with HSP by ultrasonography, found effusion in subacromial-subdeltoid bursa in 50.7% of 71 patients, supraspinatus tendon pathology in 21.2% and effusion in biceps tendon sheath in 50.9% (23). Hakuno et al. found 54.6% adhesive changes on the plegic side by arthrography in their study with 77 randomly selected hemiplegic patients (24). Rizk et al. in a study conducted with hemiplegic patients with pain and limited range of motion, they found adhesive capsules with a rate of 77% by arthrography (25). In these 2 studies, a significant

correlation was found between HSP and adhesive capsule. In a recent study, Lee et al. evaluated clinical and MR arthrography images of 59 hemiplegia patients with GH subluxation. As a result; found a significant correlation between HSP and limitation of flexion and rotator cuff atrophy (26). As it is known, rotation movements of the scapula and humeral head are necessary for the GH joint to perform flexion and abduction movements without difficulty. Scapulo-humeral rhythm is disturbed by the loss of motor control and proper muscle tone in hemiplegia. External rotation of the humerus is prevented by the weakening of the external rotator muscles and the spasticity of the internal rotators. Again, the scapula cannot accompany the abduction of the humerus. As a result, the subacromial distance becomes narrower, especially in abduction, and the movement of the tuberculum majus under the acromion becomes difficult. As a result, tendonitis or tears occur in rotator cuff tendons, especially in supraspinatus. The compression of the tendons becomes more pronounced, especially when the shoulder is abducted more than 90 degrees. Considering that this patient population is generally old, degenerative changes and traction of the hemiplegic arm also contribute to the pre-cerebrovascular accident (4, 8, 9). The relationship between adhesive capsulitis and HSP can be two-way. While adhesive capsulitis can cause pain, shoulder pain can trigger atrophy, contracture and immobilization due to not using the adhesive capsulitis (27). Soft tissue pathologies that develop due to the aforementioned mechanisms and causes such as GH subluxation, arm traction, traumas may cause secondary pain by triggering peripheral neural HSP etiologies such as shoulder-hand syndrome and brachial plexus damage (4).

Another factor that can cause limitation of motion in the shoulder joint is spasticity. There are some studies in the literature that did not find a relationship between spasticity and HSP (6, 22). On the contrary, both Turner and Stokes and Bender and McKenna stated in their systematic review that spasticity is an important cause of HSP (8, 27). Spastic muscles can also be a source of pain. In many studies, it was reported that pain was reduced by phenol block applied to the subscapular nerve and botulinum toxin injection to the spastic muscles in the shoulder girdle (28-31). Braun et al. suggested that the spastic subscapularis muscle forces the shoulder into internal rotation, creating traction in the periosteum to which the muscles adhere,

causing pain. They also found a reduction in pain with the surgical release of this muscle (32). In our study, no statistically significant correlation was found between HSP and spasticity. Nevertheless, the frequency of shoulder pain in patients without spasticity was 47%, while this rate was found to be 52% in patients with spasticity. The low number of patients may also be one of the factors that cause this.

In two different cohort studies, Lingren et al. and Suehanapornkul et al. found a negative correlation between upper extremity motor functions and GH subluxation (3, 21). Both Benlidayı et al. and Huang et al. separated the patients into two groups as those demonstrating poor (1-2-3) and good (4-5-6) motor functions according to Brunnstrom motor recovery stages in their studies. They found GH subluxation prevalence higher in patients demonstrating poor motor functions (33, 34). A relationship could not be detected among upper extremity motor function and HSP in our study. In fact, poor motor function is not a pain cause itself. On the other hand, while GH subluxation prevalence was the highest in Brunnstrom stage 3 in our study, it decreases as of stage 4. Muscle imbalance in shoulder girdle recovers with increasing muscle strength and normalizing tonus with motor recovery. Also, the GH joint can be better protected against trauma and gravity. A decrease in GH subluxation can also be expected as a result of this.

Suehanapornkul et al. although a significant difference was observed in the Barthel index scores in both groups between the beginning and end of rehabilitation between the patient groups with and without HSP in their study. They could not detect a significant difference between the two groups. (3). Gamble et al. similarly, could not detect a relationship between HSP and Barthel index scores (35). On the other hand, Demirci et al. and Roy et al. found Barthel Index scores of patients with HSP to be lower at discharge (17). Barlak et al. reported that while there was no significant difference between the FIM scores of patients with and without HSP at the time of their admission to rehabilitation, patients without HSP improved significantly more in FIM scores at discharge (6). In our study, no significant difference was found between patients with and without HSP in terms of MBI and FIM scores. Although there are evidences to support the negative effects of HSP on functional independence and ADL in the literature, it will be difficult to say that the mentioned correlations are only due

to HSP. There are many components that can affect ADL and functional independence in cerebrovascular accident patients. Therefore, while separating patient groups according to the presence of HSP, it is very difficult to match them in terms of all other factors. We think that studies that have been planned in detail and include similar patient groups in terms of motor functions and complications other than HSP are needed.

The most important limitation of our study is the small sample size and inclusion of the patient group of a single clinic. Another limitation is that the development of GH subluxation and shoulder pain could not be evaluated during the treatment and follow-up processes due to the cross-sectional nature of the study.

CONCLUSION

In conclusion, we think that in the rehabilitation of the hemiplegic shoulder, importance should be given to the preservation of range of motion from the early period, to the education of patients and their relatives, to avoid traction, to use appropriate shoulder supports in order to prevent soft tissue damage. Again, considering the relationship between clinical subluxation and motor development, early activation of the shoulder muscles should be emphasized in the rehabilitation program. Finally, there are still unclear points in the etiopathogenesis of HSP. For this purpose, randomized controlled studies with large patient groups with long follow-up periods are needed.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır.

Ethics committee approval had been taken.

Yazar katkı durumu; konsepti; NŞ, AY, FNE, dizaynı; NŞ, AY, FNE, Literatür taraması; NŞ, ME, AY, FNE, verilerin toplanması ve işlenmesi; NŞ, AY, FNE, istatistik; NŞ, ME, AY, yazım aşaması; NŞ, ME, AY, FNE

Author contribution status; The concept of the study; NŞ, AY, FNE, design; NŞ, AY, FNE, literature review; NŞ, ME, AY, FNE, collecting and processing data; NŞ, AY, FNE, statistics; NŞ, ME, AY, writing phase; NŞ, ME, AY, FNE

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.806901>

REFERENCES

1. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute cerebrovascular accident. *Cerebrovascular accident*. 2003;34(9):2181-6.
2. Gillot AJ, Holder-Walls A, Kurtz JR, Varley NC. Perceptions and experiences of two survivors of cerebrovascular accident who participated in constraint-induced movement therapy home programs. *American Journal of Occupational Therapy*. 2003;57(2):168-76.
3. Suethanapornkul S, Kuptniratsaikul PS, Kuptniratsaikul V, Uthensut P, Dajpratha P, Wongwisethkarn J. Post cerebrovascular accident shoulder subluxation and shoulder pain: a cohort multicenter study. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2008;91(12):1885-92.
4. Kalichman L, Ratmansky M. Underlying pathology and associated factors of hemiplegic shoulder pain. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2011;90(9):768-80.
5. Koog YH, Jin SS, Yoon K, Min BI. Interventions for hemiplegic shoulder pain: systematic review of randomised controlled trials. *Disabil Rehabil*. 2010;32(4):282-91.
6. Barlak A, Unsal S, Kaya K, Sahin-Onat S, Ozel S. Postcerebrovascular accident shoulder pain in Turkish cerebrovascular accident patients: relationship with clinical factors and functional outcomes. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation*. 2009;32(4):309-15.
7. Paci M, Nannetti L, Rinaldi LA. Glenohumeral subluxation in hemiplegia: An overview. *Journal of rehabilitation research and development*. 2005;42(4):557-68.
8. Turner-Stokes L, Jackson D. Shoulder pain after cerebrovascular accident: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. *Clinical Rehabilitation*. 2002;16(3):276-98.
9. Uzunca K. Upper Extremity Complications After Cerebrovascular accident. *Turk J Phys Med Rehab*. 2006;52(Suppl B):B23-B29.
10. Paci M, Nannetti L, Taiti P, Baccini M, Rinaldi L. Shoulder subluxation after cerebrovascular accident: relationships with pain and motor recovery. *Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy*. 2007;12(2):95-104.
11. Ikai T, Tei K, Yoshida K, Miyano S, Yonemoto K. Evaluation and treatment of shoulder subluxation in hemiplegia: relationship between subluxation and pain. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 1998;77(5):421-6.
12. Van Langenberghe HV, Hogan BM. Degree of pain and grade of subluxation in the painful hemiplegic shoulder. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1988;20(4):161-6.
13. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified

Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical therapy.* 1987;67(2):206-7.

14. Sawner, K. A, Brunnstrom, S., La Vigne, J. M. Brunnstrom's Movement Therapy In Hemiplegia: A Neurophysiological Approach. 2nd ed. Philadelphia (Pa.): Lippincott, 1992.

15. Küçükdeveci AA, Yavuzer G, Elhan AH, Sonel B, Tennant A. Adaptation of the Functional Independence Measure for use in Turkey. *Clinical Rehabilitation.* 2001;15(3):311-9.

16. Kucukdeveci AA, Yavuzer G, Tennant A, Suldur N, Sonel B, Arasil T. Adaptation of the modified Barthel Index for use in physical medicine and rehabilitation in Turkey. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine.* 2000;32(2):87-92.

17. Demirci A, Ocek B, Koseoglu F. Shoulder pain in hemiplegic patients. *J PMR Sci.* 2007;1:25-30

18. Jespersen HF, Jorgensen HS, Nakayama H, Olsen TS. Shoulder pain after a cerebrovascular accident. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation.* 1995;18(3):273-6.

19. Zorowitz RD, Hughes MB, Idank D, Ikai T, Johnston MV. Shoulder pain and subluxation after cerebrovascular accident: correlation or coincidence? *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association.* 1996;50(3):194-201.

20. Cheng P-T, Lee C-E, Liaw M-Y, Wong M-K, Hsueh T-C. Risk Factors of Hemiplegic Shoulder Pain in Cerebrovascular accident Patients. *Journal of Musculoskeletal Pain.* 1995;3(3):59-73.

21. Lindgren I, Jönsson AC, Norrving B, Lindgren A. Shoulder pain after cerebrovascular accident: a prospective population-based study. *Cerebrovascular accident.* 2007;38(2):343-8.

22. Aras MD, Gokkaya NK, Comert D, Kaya A, Cakci A. Shoulder pain in hemiplegia: results from a national rehabilitation hospital in Turkey. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists.* 2004;83(9):713-9.

23. Lee IS, Shin YB, Moon TY, Jeong YJ, Song JW, Kim DH. Sonography of patients with hemiplegic shoulder pain after cerebrovascular accident: correlation with motor recovery stage. *AJR American journal of roentgenology.* 2009;192(2):W40-4.

24. Hakuno A, Sashika H, Ohkawa T, Itoh R. Arthrographic findings in hemiplegic shoulders. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984;65(11):706-11.

25. Rizk TE, Christopher RP, Pinals RS, Salazar JE, Higgins C. Arthrographic studies in painful hemiplegic shoulders. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984;65(5):254-6.

26. Lee S, Kim A, Chang W, Kim J-s, Kim D. Hemiplegic Shoulder Pain in Shoulder Subluxation after Cerebrovascular accident: Associated with Range of Motion Limitation. *Brain & Neurorehabilitation.* 2018;11.

27. Bender L, McKenna K. Hemiplegic shoulder pain: defining the problem and its management. *Disabil Rehabil.* 2001;23(16):698-705.

28. Hecht JS. Subscapular nerve block in the painful hemiplegic shoulder. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(11):1036-9.

29. Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Vicaut E. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo-controlled study of botulinum toxin A. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2007;78(8):845-8.

30. Lim JY, Koh JH, Paik NJ. Intramuscular botulinum toxin-A reduces hemiplegic shoulder pain: a randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide. *Cerebrovascular accident.* 2008;39(1):126-31.

31. Pedreira G, Cardoso E, Melo A. Botulinum toxin type A for refractory post-cerebrovascular accident shoulder pain. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(2a):213-5.

32. Braun RM, West F, Mooney V, Nickel VL, Roper B, Caldwell C. Surgical treatment of the painful shoulder contracture in the cerebrovascular accident patient. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 1971;53(7):1307-12.

33. Benlidayi I, Ozgozen S, Guzel R. Relation of Quantitative Glenohumeral Subluxation with Clinical Variables in Patients with Post-Cerebrovascular accident Hemiplegic Shoulder Pain. *Gazi Medical Journal.* 2018;29:276-9.

34. Huang YC, Liang PJ, Pong YP, Leong CP, Tseng CH. Physical findings and sonography of hemiplegic shoulder in patients after acute cerebrovascular accident during rehabilitation. *J Rehabil Med.* 2010;42(1):21-6.

35. Gamble GE, Barberan E, Bowsher D, Tyrrell PJ, Jones AK. Post cerebrovascular accident shoulder pain: more common than previously realized. *European journal of pain (London, England).* 2000;4(3):313-5.

The Effect of Iloprost on Nitric Oxide, Asymmetric Dimethyl Arginine and Serotonin in the Treatment of Peripheral Vascular Disease

Periferik Vasküler Hastalığın Tedavisinde İloprostun Nitrik Oksit, Asimetrik Dimetilarjinin ve Serotonine Etkisi

Sefa Şenol 

Department of Cardiovascular Surgery, Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Elazığ/Turkey

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada periferik arter hastalarında iloprost kullanımının dolaşımdaki asetil dimetil arjinin (ADMA), Serotonin ve Nitrik Oksit (NO) gibi endotelial fonksiyonlarda görev alan parametreler üzerindeki etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Fontaine III-IV hastalığı tanısıyla takip edilip medikal tedavi kararı verilen 30 olgu (19'u erkek, 11'i kadın, yaş aralığı ise 60.7 ± 13.7) alındı. Hastalara iloprost infüzyonu ön kol venlerinden 0.5-1.5 ng/kg/dk. dozunda 16 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde başlandı ve 7 gün verildi. Tedavi öncesi ve sonrası (8. günde) ADMA, Serotonin ve NO sonuçları için kan alındı. Total nitrit (nitrit + nitrat) konsantrasyonu modifiye kadmiyum redüksiyon metodu ile, ADMA ve serotonin düzeyleri High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemiyle ölçüldü.

BULGULAR: İloprost tedavisi öncesi ve sonrası ADMA değeri tedavi sonrası düşmüş olup bu istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0.001$), Serotonin ($p=0.82$) ve NO ($P= 0.16$) değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

SONUÇ: Periferik arteriyel hastalıklarda iloprost tedavisi sonrası endotelial disfonksiyon göstergesi olarak kabul edilen ADMA'nın azaldığını ve periferik arteriyel hastalarında kullanılan tedavinin değerlendirilmesinde dikkate alınabilecek bir parametre olabilir.

Anahtar Kelimeler: iloprost, nitrik oksit, ADMA, serotonin

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, it is aimed to investigate the efficacy of iloprost use in peripheral artery disease patients on the parameters involved in endothelial functions such as circulating acetyl dimethylarginine (ADMA), serotonin, and nitric oxide (NO).

MATERIALS AND METHODS: 30 patients (19 male, 11 female, age interval 60.7 ± 13.7) who were followed-up with the diagnosis of Fontaine III-IV disease and decided to receive medical treatment were included in the study. Iloprost infusion was initiated as a 16-hour intravenous infusion at the dose of 0.5-1.5 ng / kg/min from the forearm veins and was given for 7 days. Blood was taken for ADMA, Serotonin, and NO results before and after the treatment (8th day). Total nitrite (nitrite + nitrate) concentration was measured by the modified cadmium reduction method, ADMA and serotonin levels were measured by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) method.

RESULTS: ADMA value before and after the iloprost treatment was decreased after the treatment and while this was statistically significant ($p=0.001$), the changes in serotonin ($p=0.82$) and NO ($P= 0.16$) values were found statistically insignificant.

CONCLUSION: Peripheral arterial disease may be a parameter that can be taken into account in the evaluation of treatment for peripheral arterial disease and ADMA, which is considered to be an endothelial dysfunction indicator after iloprost treatment.

Keywords: iloprost, nitric oxide, ADMA, serotonin

INTRODUCTION

Peripheral artery disease (PAH) is a disease characterized by narrowing or obstruction of the arteries distal to the abdominal aorta and the aortic bifurcation level as a consequence of progressive atherosclerosis (1). Impaired endothelial structure and inflammation play an important role in the initiation and progression of the atherosclerotic event. A complex inflammatory and fibro-proliferative response occur against the accumulation of atherogenic

lipoproteins caused by the plasma in the arterial intima (1-2).

Iloprost is the synthetic analog of prostacyclin and has effects such as arterial vasodilatation, anti-inflammatory, ischemic reperfusion injury inhibition, fibrinolytic effect, inhibition of platelet activation (3-5). Nitric oxide (NO) is a material that is produced from L-arginine, which is an amino acid, via endothelial nitric oxide synthase (NOS) and is playing an important role in maintaining vascular homeostasis by regulating vascular tone (6). It has an

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sefa Şenol, MD, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, Rızaie, İnönü Cd. No: 74, 23200 Elazığ/Türkiye

E-Posta/E-Mail: ssenol2012@gmail.com || Tel: +90 505 351 9016

Received/Geliş Tarihi: 27.11.2020 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 08.12.2020

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



indirect effect on NO production rate by affecting the cell entrance pathway with arginine and ADMA (7). ADMA is an endogenous competitive inhibitor of endothelial NOS (nitric oxide synthase) and it reduces the production and bioavailability of endothelial NOS (8). In vascular diseases, ADMA levels increase without any clinical symptoms (9,10). Endothelial dysfunction is correlated with ADMA levels (9), indicating that is a better marker of endothelial damage than cholesterol (11).

In this study; ADMA, serotonin, and NO rates before and after the treatment are compared in peripheral arterial disease patients receiving iloprost treatment.

MATERIAL & METHODS

Thirty patients with Fontaine III-IV peripheral artery disease were included in the study. (19 male, 11 female, age interval 60.7 ± 13.7). Iloprost infusion (Ilomedin®, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) was initiated as a 16-hour intravenous infusion of 0.5 ng/kg/min from the forearm vessels (12). During the first day of treatment, the dose was increased to 1.5 ng/kg/min by increasing 0.5 ng / kg/min every 30 minutes. The side effects that may arise during the treatment were closely monitored. The treatment dose was then continued for 7 days at a dose of 1.5 ng/kg/min according to the tolerability of the dose. Blood was taken on the 8th day after the treatment. At least one of the invasive and non-invasive methods such as arterial ultrasonography (USG), digital subtraction angiography (DSA), magnetic resonance angiography (MRA), and computerized tomographic angiography (BTA) was used for diagnosis for the patients. Physical examination of all the patients was performed and demographic features, cardiovascular risk factors, and medications were recorded. Patients with a fasting blood glucose level of 126 mg/dl or greater or those taking oral antidiabetic drugs and those using insulin; those having a systolic blood pressure of 140 mmHg or greater, having a diastolic blood pressure of 90 mmHg or greater, or those taking antihypertensive drugs were accepted as hypertensive. Blood samples were collected from the patients for routine hematologic and biochemical tests following 12-hour fasting. Patients were included in this clinical trial that had been diagnosed with a peripheral disease, who could go to a major amputation, and who did not have any vascular reconstruction or lumen-opening intervention (angioplasty) or fibrinolytic therapy, and who quit smoking for at least 2 weeks before.

Patients who had a history of myocardial infarction during the previous month, patients having an acute coronary syndrome, renal and hepatic dysfunction, or any known systemic disease, and those who did not tolerate the iloprost dose were excluded from the study. Patients were informed about the study; their consent was obtained and the study protocol was approved by the university ethics committee.

ADMA, Serotonin, and NO measurement: Blood samples taken from the patients via antecubital vein were placed in the tubes containing pre-cooled ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and then placed in ice. The samples were centrifuged at 3000 G for 10 minutes. Serum and plasma were then removed from these tubes and stored at -80°C until the day of study, and serum and plasma were immediately thawed on the day of study. Nitrite and nitrate amounts from the serum samples were assigned by the Griess reaction after deproteinization and total nitrite (nitrite + nitrate) concentration was assigned by the modified cadmium reduction method. Among the thawed plasma samples, ADMA and serotonin levels were studied in High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) (Shimadzu 10 AVP, Japan) (13) according to the kit procedure with suitable commercial kits (20).

The study was approved by the Local Ethical Committee of the Medical School of Firat University (Approval No. 2010-23). All steps of the study were designed according to the Helsinki Declaration and in adherence to local guidelines for good clinical practice.

Statistical Assessment:

SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) 12.0 software was used for the statistical analyses. The data obtained was taken as a mean \pm standard deviation. A T-test was used to compare the data obtained before and after the treatment. The significance level was accepted as $p < 0,05$.

RESULTS

Thirty patients (19 male, 11 female, age interval: 60.7 ± 13.7), who had no chance for surgical or endovascular intervention as determined as a result of the doppler and computerized tomographic (CT) angiography as a result of ischemia, were included. The age interval of the cases was 38-90 and the mean age was 60.7 ± 13.7 . 6 of the cases (20%) were diabetic. As an additional disease, hypertension

(HT) was present in 5 cases (16.6%) (HT) and hyperlipidemia (HL) was present in 11 cases (36.6%). Other demographic characteristics of the patients were given in Table 1.

After the treatment, all of the 30 patients, who were enrolled in the study, completed their treatment at the indicated dose and time. In 11 (36.6%) cases, side effects were observed during the treatment. The side effects observed are given in Table 2.

Two patients (6.6%), who were included in the study and had tissue necrosis, were amputated after the iloprost treatment. ADMA value before and after the iloprost treatment was decreased after the treatment and while this was statistically significant ($p=0.001$), the serotonin ($p=0.82$) and NO ($P= 0.16$) values were found statistically insignificant. Blood levels before and after iloprost are given in Table 3.

Table 1. Demographic characteristics of the patients

Demographic characteristics	number	%
Age 38-74 mean 58.73 ± 15.75		
< 50 years old	8	26.6
> 50 years old	22	73.3
Gender		
Male	19	63.3
Female	11	36.6
Smoking		
Active smoker	12	40
Quitted	4	13.3
Non-smoker	14	46.6
Additional diseases		
Diabetes Mellitus	6	20
Hypertension	5	16.6
Hyperlipidemia	11	36.6
Clinical grade		
Grade III	22	73.3
Grade IV	8	26.6

Table 2: Side effects observed in the cases after iloprost treatment

Side effects	number	%
Headache	5	16.6
Phlebitis	1	3.3
Nausea	3	9.9
Flushing	1	3.3
Rash	1	3.3

Table 3. ADMA, Serotonin, NO levels of the cases ($\mu\text{mol/L}$)

	Before iloprost	After iloprost	P-value
ADMA	2.78 ± 1.01	1.3 ± 0.41	0,001
Serotonin	81.15 ± 54.40	80.16 ± 45.58	0.82
NO	62.46 ± 21.4	57.8 ± 16.7	0.16

ADMA: acetyl dimethyl arginine NO: nitric oxide

DISCUSSION

Peripheral artery disease is a disease with a high incidence in the population with a high prevalence and morbidity (14,15). When there is no appropriate care, the patients with PAD have ischemic conditions that lead to amputation and that increase morbidity and mortality (16). More than 30 million people worldwide are estimated to be affected by PAH, and the prevalence of the peripheral arterial disease is reported to be 17% in women and 20% in men over 65 years old (15).

In the literature, there are limited number of studies evaluating ADMA, serotonin and NO after the iloprost treatment. In a study, ADMA values were evaluated after the iloprost treatment in obstructed peripheral artery patients and plasma ADMA and serotonin levels were found to be low after the iloprost treatment (17). In this study, plasma ADMA values after iloprost treatment were decreased as in this study.

The most important pathway in the continuation of endothelial function is the presence of Nitric Oxide (NO) produced by NOS. The most effective molecule on this pathway has been accepted as ADMA that is the junction point of the effects of the risk factors (9,18). Serotonin is an indoleamine that is synthesized from L-tryptophan, which is an essential amino acid. Serotonin is a strong smooth muscle stimulant and a vasoconstrictor (19). Prostacyclin and prostaglandin reduce the release of E2-like vasodilator agents by the release of local vasoconstrictor substances such as serotonin (5-hydroxytryptamine = 5-HTI) (20). The function of the serotonin carrier in the tissues is considered to be responsible for cardiac and smooth muscle contractility, platelet aggregation, cellular mitogenesis and regulation of neuronal activity (21). Thrombocytes do not synthesize serotonin but only store them and main serotonin is released in a thrombotic event due to endothelial damage. It increases the platelet aggregation by affecting the receptors on the platelet in the serotonin (22,23). Through the 5-HTI-like receptor in the vein endothelium, NO is released by serotonin and thus, vasodilatation occurs. In the studies conducted by using a NO blocker, it is observed that blood flow is accelerated by the vasoconstriction effect of serotonin (23). It is seen that the vasoconstriction effect of serotonin in the vessels with impaired endothelium due to advanced atherosclerosis is

not masked (24). Also, ADMA inhibits NO and reduces vascular compliance, increase vascular resistance, and limit blood flow (7). It is shown that angiogenic growth factors stimulate NO release (24) and require NO to perform angiogenic functions (17,25,26). Jacobi et al. (27) have demonstrated that the inhibition of ADMA has increased angio-adaptation against ischemic and inflammatory stimulants in mice and angiogenesis and arterio-genesis have recovered.

In the present study, ADMA value before and after the iloprost treatment in peripheral artery patients is decreased after the treatment and while this was statistically significant ($p=0.001$), and NO ($P= 0.16$) values are found statistically insignificant. According to the study of Hara et al., it is emphasized that the level of whole blood plasma serotonin can be a marker for atherosclerosis (19). In the studies conducted, the treatment of cancer in atherosclerotic patients does not reduce atherosclerotic vascular complications but is effective in reducing mortality (24,28,29). In this study, it is seen that the values before the iloprost treatment (81.15 ± 54.40) and after the iloprost treatment (80.16 ± 45.58) are statistically insignificant ($p = 0.82$).

This study has investigated the efficacy of parameters related to the endothelial functions such as ADMA, Serotonin and NO in iloprost circulation in patients using iloprost due to peripheral artery disease. As a result, it is seen that ADMA that is accepted as a good indicator of endothelial damage in peripheral arterial diseases has decreased after the iloprost treatment. It may also serve as a parameter that can be considered in the assessment of treatments in peripheral arterial disease patients. One of the problems in this study is the lack of numerical insufficiency, and the studies involving more quantities could increase the statistical power.

Limitations of the Study:

The main limitation of the study is related to the low sample size. The results of the study should be confirmed with a larger series. The second limitation is concerning the elder age of study subjects. The response of iloprost infusion should be clarified at younger ages.

Acknowledgment:

This article has been produced from the medical specialty thesis titled " Effect of Iloprost on Nitric Oxide, Asymmetric

Dimethylarginine and Serotonin in the treatment of peripheral vascular disease" prepared for Cardiovascular Surgery of Fırat University Faculty of Medicine (Thesis number: 299008). I am thankful to Prof. Dr. Oktay BURMA for his contribution to the scientific direction of the study and educational support

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır.

Ethics committee approval had been taken.

Bu makale Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi için hazırlanmış olan " Periferik Vasküler Hastalığın Tedavisinde İloprostun Nitrik Oksit, Asimetrik Dimetilarjinin ve Serotonine Etkisi" isimli tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir. (Tez numarası: 299008).

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; SŞ, dizaynı; SŞ, Literatür taraması; SŞ, verilerin toplanması ve işlenmesi; SŞ, istatistik; SŞ, yazım aşaması; SŞ,

Author contribution status; The concept of the study; SŞ, design; SŞ, literature review; SŞ, collecting and processing data; SŞ, statistics; SŞ, writing phase; SŞ,

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.832603>

REFERENCES

1. Akgül E, Erdolu B, Vural AH, Yumun G, Özyazıcıoğlu AF. An evaluation of the effect of biodegradable stents on restenosis in the treatment of peripheral arterial lesions. *Turk Gogus Kalp Dama.* 2017;25(2):203-208.
2. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds). *Cardiology.* 1st edition, Mosby International Ltd. England, 2003.
3. Gülcü A, Sezer C, Taşbaş BA. Adjuvan Treatment In Avascular Necrosis Of Femoral Head. *Acta Med. Alanya* 2017;1(3): 55-57
4. Mazzone A, Vezzoli M, Ottini E, Montagna M, Mazzucchelli L, Dal Canton A. A new method of iloprost administration without a peristaltic pump. *Curr Ther Res* 2000;61:452-9.
5. Debey S, Kirchrath L, Schrör K, Meyer-Kirchrath J. Iloprost down-regulates the expression of the growth regulatory gene Cur61 in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2003;474:161-4.
6. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:547-51.
7. Brunini T, Moss M, Siqueira M, Meirelles L, Rozentul A, Mann G, et al. Inhibition of l-arginine transport in platelets by asymmetric dimethylarginine and N-monomethyl-l-arginine: effects of arterial hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004;31(10):738-doi: 10.1111/j.1440-1681.2004.04067.x. PMID: 15554917.

8. Hliser D. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an uremic toxin' to a global cardiovascular risk molecule. *European Journal of Clinical Investigation* 2005; 35: 71-79.
9. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 1023-1030.
10. Teerlink T. Measurement of asymmetric dimethylarginine in plazma: methodological considerations and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med.*2005;43:1130-B.
11. Lentz S R, Rodinov R N, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4:61-65.
12. Lessiani G, Vazzana N, Cuccurullo C, Di Michele D, Laurora G, Sgrò G, et al. Inflammation, oxidative stress and platelet activation in aspirin-treated critical limb ischaemia: beneficial effects of iloprost. *Thromb Haemost* 2011;105(2):321-8.
13. Teerlink T. Measurement of asymmetric dimethylarginine in plazma: methodological considerations and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med.*2005;43:1130-B.
14. Belch JJ. Metabolic, endocrine and hemodynamic risk factors in the patient with Peripheral arterial disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2002;4 Suppl 2:S7-13.
15. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
16. Gardner AW, Afaq A. Management of lower extremity peripheral arterial disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:349-57.
17. Bardi P, de Lalla A, Pieragalli D, De Franco V, Meini S, Ceccatelli L, et al. Effect of iloprost on plasma asymmetric dimethylarginine and plasma and platelet serotonin in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2006;80(3-4):175-doi: 10.1016/j.prostaglandins.2006.06.0PMID: 16939882.
18. Tran CT, Leiper J M., Vallance P. The DDAH/ ADMA/NOS pathway. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4:33-40.
19. Hara K, Hirowatari Y, Takahashi H. The ratio of plasma to whole-blood serotonin may be a novel marker of atherosclerotic cardiovascular disease. *J Lab Clin Med* 2004; 144: 31-377.
20. Norel X, Sugimoto Y, Ozen G, Abdelazeem H, Amgoud Y, Bouhadoun A, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CIX. Differences and Similarities between Human and Rodent Prostaglandin E2 Receptors (EP1-4) and Prostacyclin Receptor (IP): Specific Roles in Pathophysiologic Conditions. *Pharmacol Rev.* 2020;72(4):910-9doi: 10.1124/pr.120.0193PMID: 32962984; PMCID: PMC75095
21. Wei Ni, Stephanie W Watts. 5-Hydroxytryptamine In The Cardiovascular System: Focus On The Serotonin Transporter (Sert). *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology* 2006; 33:575-83.
22. Schoenichen C, Bode C, Duerschmied D. Role of platelet serotonin in innate immune cell recruitment. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2019;24:514-5PMID: 30468670.
23. Vanhoutte PM, Chapter 22 - Serotonin: a forgotten signal from the blood, Editor(s): Müller CP, Cunningham KA, *Handbook of Behavioral Neuroscience*, Elsevier, 2030;(31):393-409, ISSN 1569-7339, ISBN 9780444641250, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64125-0.00022-0>.
24. Kim JG, Leem YE, Kwon I, Kang JS, Bae YM, Cho H. Estrogen modulates serotonin effects on vasoconstriction through Src inhibition. *Exp Mol Med.* 2018;50(12):1-doi: 10.1038/s12276-018-0193-z. PMID: 30559345; PMCID: PMC6297153.
25. Vong LB, Bui TQ, Tomita T, Sakamoto H, Hiramatsu Y, Nagasaki Y. Novel angiogenesis therapeutics by redox injectable hydrogel - Regulation of local nitric oxide generation for effective cardiovascular therapy. *Biomaterials.* 2018;167:143-1doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.03.0
26. Senol S, Senol A. Investigation of Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine Levels after Iloprost Treatment in Patients with Buerger's Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(3):439-442.
27. Jacobi J, Sydow K, von Degenfeld G, Zhang Y, Dayoub H, Wang B, et al. Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase reduces tissue asymmetric dimethylarginine levels and enhances angiogenesis. *Circulation* 2005;111:1431-8.
28. Mukai M, Komori K, Oka T. Mechanism and Management of Cancer Chemotherapy-Induced Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(10):994-10doi: 10.5551/jat.RV170Epub 2018 Sep PMID: 30224607; PMCID: PMC6193189.
29. Tapia-Vieyra JV, Delgado-Coello B, Mas-Oliva J. Atherosclerosis and Cancer; A Resemblance with Far-reaching Implications. *Arch Med Res.* 2017;48(1):12-doi: 10.1016/j.arcmed.2017.03.0PMID: 28577865.

Ratlarda Deneysel Artrit Modelinde Stronsiyum Kloridin Anti-İnflamatuvar Etkinliğinin Araştırılması

Study of Anti-Inflammatory Efficiency of Strontium Chloride in Experimental Arthritis Model in Rats

Mustafa Alperen Servi¹, Sevil Ceyhan Doğan², Hüseyin Güngör³, Ömer Fahrettin Göze⁴, Şeyma Nur Yıldız⁵, Melih Akyol⁶

1 Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Bayburt Devlet Hastanesi, Bayburt/Türkiye

2 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas/Türkiye

3 Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, Sivas/Türkiye

4 Patoloji Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas/Türkiye

5 Biyokimya Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas/Türkiye

6 Dermatoloji Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Stronsiyum, osteoporoz tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir ilaçtır. Son dönemlerde stronsiyumun proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek anti-inflamatuvar etkiler yaptığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, stronsiyum kloridin anti-inflamatuvar etkilerini ratlarda Freund's Complete Adjuvant kullanılarak oluşturulan deneysel artrit modelinde klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve TNF- α , interlökin-1 (IL-1 β), IL-6 serum seviyeleri ile değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 48 adet wistar-albino cinsi dişi rat alınmıştır. Ratlar randomize olarak her grupta 8 rat olacak biçimde toplam 6 gruba ayrıldı. Grup I kontrol grubudur, diğer gruplarda deneysel artrit modeli oluşturulmuştur. Grup II, artrit kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Grup III, Grup IV ve Grup V'e, stronsiyum klorid oral olarak verilmiştir. Grup VI'ya, diklofenak sodyum oral olarak verilmiştir. Deney sürecinde aralıklı olarak grupların ağırlık ölçümleri, sağ pençe çevresi ölçümleri ve klinik artrit skorları takip edilmiştir. Deney sonunda deneklerden alınan kan örneklerinden serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 çalışılmıştır. Alınan doku örneklerinden histopatolojik olarak inflamasyon skoru, sinoviyal hiperplazi, kırıldak erozyonu ve kemik erozyonu değerlendirilmiştir. Alınan doku örneklerinden immünohistokimyasal TNF- α değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Stronsiyum kloridin anti-inflamatuvar etkileri değerlendirmelerde gösterilmiştir. Serum örneklerinden çalışılan TNF- α , IL-1 β , IL-6 seviyelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. İmmünohistokimyasal TNF- α değerlendirmesinde, kontrol grubu hariç diğer gruplarda anlamlı farklılık yoktu.

SONUÇ: Çalışmamızda stronsiyum kloridin anti-inflamatuvar etkileri klinik ve histopatolojik değerlendirmeler ile gösterilmiştir. Bu sonuçlar romatoid artrit tedavisinde stronsiyum kloridin kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: romatoid artrit, stronsiyum klorid, adjuvant artrit, TNF- α , IL-1 β , IL-6

ABSTRACT

OBJECTIVE: Strontium is a drug used for many years in the treatment of osteoporosis. Recently, anti-inflammatory effects of strontium have been demonstrated, especially by inhibiting pro-inflammatory cytokines. This study aimed to evaluate the anti-inflammatory effects of strontium chloride with clinical, histopathological, immunohistochemically Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), TNF- α , Interleukin-1 (IL-1), IL-6 serum levels in rats using Freund's Complete Adjuvant.

MATERIALS AND METHODS: Forty-eight female Wistar-albino rats were included in the study. The rats were randomly divided into 6 groups. Group I was a control group and experimental arthritis model was formed to the other groups. Group II was divided as arthritis control group. Strontium chloride was administered orally to Group III, Group IV and Group V. Diclofenac sodium was given orally to Group VI. Weight measurements, right paw circumference measurements and clinical arthritis scores of the groups were monitored periodically. Serums TNF- α , IL-1 β , IL-6 were studied from the blood samples taken from the subjects. Inflammation score, synovial hyperplasia, cartilage erosion and bone erosion were evaluated histopathological from tissue samples. Immunohistochemically TNF- α was also evaluated from tissue samples.

RESULTS: Anti-inflammatory effects of strontium chloride have been demonstrated in evaluations. There was no significant difference in serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 levels between all groups. There was no significant difference in immunohistochemical TNF- α evaluation in all groups except the control group.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sevil Ceyhan Doğan, MD, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas/Türkiye

E-Posta/E-Mail: drsevilceyhan@gmail.com || Tel: +90 505 241 7199

Received/Geliş Tarihi: 11.11.2020 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 03.12.2020

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



CONCLUSION: The anti-inflammatory effects of strontium chloride were demonstrated by clinical and histopathological evaluations. These results suggest that strontium chloride may be used in the treatment of rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, strontium chloride, Freund's complete adjuvant-induced arthritis, TNF- α , IL-18, IL-6

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), ilerleyici sakatlık, sistemik komplikasyonlar, erken ölüm ve sosyoekonomik maliyetlerle ilişkili yaygın bir otoimmün hastalıktır (1). RA patogenezi hala tam olarak anlaşılamayan, karmaşık bir konu olmasına rağmen genetik faktörlerin yanı sıra cinsiyet, hormonal faktörler, enfeksiyonlar, immün disregülasyon, sigara gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (2). Eklemlerdeki sinoviyal doku; villöz projeksiyonlarının oluşumu, kıkırdak ve kemiği destrükte eden pannus dokusu oluşumu ile birlikte inflamatuvar hücrelerin toplanması ile belirgin şekilde genişler. Kronik sinovit, eklemlerde bulunan hücre tiplerinin ve eklemlerde toplanan inflamatuvar hücrelerin etkileşimi ile devam eder ve daha sonra sitokin etkileşimleri olur (3). Tümör nekroz faktör (TNF) başta olmak üzere interlökin (IL-1, IL-6, IL-8) ve granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) RA patogeneziinde inflamatuvar süreçleri düzenleyen başlıca sitokinlerdir (4,5). RA tedavisinde temel amaç remisyondur. Eklemlerde inflamasyonun baskılanması, eklemlerde harabiyet oluşmasının önlenmesi veya azaltılması hedeflenmeli, remisyona sağlanmazsa en düşük hastalık aktivitesi ikincil hedef olmalıdır (2). RA tedavisi için mevcut olan terapötik ajanların sayısı son 30 yılda çok artmıştır. Şu anda mevcut ilaçlar Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID), glukokortikoidler, sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ve biyolojik DMARD'dır (6). Stronsiyum (Sr) metali doğada sadece +2 oksidasyona uğramış halde bulunur. Sr bileşikleri seramik ve cam sanayisinde, floresan ışıklarda, boya pigmentlerinde ve medikal alanda Sr klorür ve Sr peroksit formunda kullanılır (7). Sr'nin birçok çalışmada postmenopozal osteoporozlu kadınlarda etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (8,9). Son zamanlarda Sr'nin anti-inflamatuvar etkileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda Sr'nin özellikle TNF- α ve IL-1 ekspresyonunu azaltarak anti-inflamatuvar etki gösterdiği gösterilmiştir (10-12). Yine son yıllarda Sr'nin osteoartrit tedavisinde yeni bir hastalık modifiye edici ilaç olabileceği vurgulanmıştır. Osteoartritli hastalarında Sr'nin; fonksiyonel kapasitede iyileşme, ağrı skorlarında azalma ve eklem hasarında gerileme sağladığını bildiren yayınlar mevcuttur (13-15).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hayvanlar

Çalışmaya alınan denekler Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarından temin edildi. Çalışmamızda her bir grupta 8 adet toplam 48 wistar-albino cinsi, 200-220 gram, 4 aylık dişi ratlar kullanıldı. Ratlar 22 \pm 1 °C oda sıcaklığında, %50 \pm 5 nem oranında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde ve seston uzaklaştırılmış ortamda tutuldu. Beslenmeleri için standart rat yemi ve musluk suyu kullanıldı.

Deneysel uygulamalar

Deneysel artrit modeli oluşturmak için literatürde tarif edilen metotlara göre, ısıda öldürülmüş ve kurutulmuş Mycobacterium tuberculosis içeren sıvı parafin emülsiyonu Freund's Complete Adjuvan (FCA, Sigma Aldrich), hayvanların sağ arka ayak pençelerine, 22 G iğne ile 0,1 ml intradermal yolla tek doz uygulandı (16,17). Deneysel artrit modeli 17. gün olarak kabul edildi, 17. ve 27. günler arasında uygulanacak tedaviler verildi.

Grup 1: Kontrol

Grup 2: FCA + distile su 1ml/kg, oral

Grup 3: FCA + Sr klorid 5 mg/kg, oral

Grup 4: FCA + Sr klorid 25 mg/kg, oral

Grup 5: FCA + Sr klorid 50 mg/kg, oral

Grup 6: FCA + diklofenak sodyum 5 mg/kg, oral (Diclomec®, Abdi İbrahim™)

Pençe çapı ölçümü: Çalışmada enjeksiyon günü 0. gün olarak kabul edilerek, tüm gruplarda dijital kumpas ile ratların sağ arka ayaklarında metatars hizasından pençe çapı ölçümü 0, 17, 20, 24 ve 28. günlerde yapıldı.

Klinik artrit skorlaması: Bir skala ile (0-4 arasında değerlendirilen) 0, 17, 20, 24 ve 28. günlerde değerlendirildi (18) (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik Artrit Skorlaması

0	Artrit yok
1	Eklemlerde hafif ödem ve kızarıklık
2	Eklemlerde orta derecede ödem ve kızarıklık
3	Eklemlerde şiddetli ödem ve kızarıklık
4	Eklemlerde ankiloz

Kan ve doku örneklerinin alınması: Çalışmanın sonunda uygulamalar bittikten sonra tüm ratların kalplerinden, anestezi altında (ksilazin 3mg/kg + ketamin 90mg/kg) kan örnekleri (3-5 ml) alındıktan hemen sonra ratlara servikal dislokasyon ile ötenazi işlemi yapıldı. Ratlardan alınan serum örneklerinden TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışılmak üzere uygun koşullarda saklandı.

Ratların deney sonunda sağ diz altından ampute edilerek alınan örnekler uygun saklama koşullarında histolojik ve immunohistokimyasal (IHC) incelemeler yapmak üzere saklandı.

Histopatolojik değerlendirme

Ratların sağ ayak örneklerine fiksasyon amacıyla %10'luk formaldehitte 24 saat bekletildikten sonra dekalsifikasyon işlemi uygulandı. MetaTersoFalangeal (MTF) eklemleri içeren dokular takip işlemine alındıktan sonra parafin ile bloklandı. Alınan bloklardan Leica marka mikrotom cihazında 2.5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitlerin bir kısmı hematoksil-eozin (H&E) boyamak için normal lama, bir kısmı ise immünohistokimya boyamak için pozitif yüklü lama alındı. Pozitif yüklü lamlara alınan preparatlara ise TNF- α antikoru ile immünohistokimya boyamaları yapıldı.

Mikroskopik değerlendirmeler patoloji laboratuvarında uzman bir patolog tarafından gruplara ait bilgisi olmadan kör olarak incelendi. Alınan örneklerden kesitlerde en az iki MTF eklemi görülen kesitler değerlendirmeye alındı. Hematoksil-eozin ile boyanan preparatlardaki değerlendirmeler eklem komşu dokulardaki inflamasyon derecesi, sinoviyal hiperplazi, kıkırdak erozyonu ve kemik erozyonu olarak değerlendirildi. Değerlendirmeler X40, X100, X200 ve X400 büyütme sahalarda incelenerek yapıldı. İnflamasyon skoru değerlendirmesi; 0: mononükleer hücre infiltrasyonu yok, 1: hafif derecede mononükleer hücre infiltrasyonu, 2: orta derecede mononükleer hücre infiltrasyonu, 3: ağır derecede mononükleer hücre infiltrasyonu olarak skorlandıktan sonra ilgili alanda görülen apse varlığı +1 puan, granülom varlığı +1 puan toplam skora eklenerek toplamda 0-5 arasında skorlandı. Sinoviyal hiperplazi değerlendirmesi; 0: sinoviyal hiperplazi yok, 1: hafif derecede sinoviyal hiperplazi, 2: orta derecede sinoviyal hiperplazi, 3: ağır derecede sinoviyal hiperplazi olarak skorlandı. Kıkırdak erozyonu değerlendirmesi; 0: kıkırdak erozyonu yok, 1: hafif derecede kıkırdak erozyonu, 2: orta derecede kıkırdak

erozyonu, 3: ağır derecede kıkırdak erozyonu olarak skorlandı. Kemik erozyonu değerlendirmesi; 0: kemik erozyonu yok, 1: hafif derecede kemik erozyonu, 2: orta derecede kemik erozyonu, 3: ağır derecede kemik erozyonu olarak skorlandı.

IHC değerlendirmelerde eklem ve eklem komşu dokulardaki TNF- α boyanma paternlerine göre fokal ve diffüz olarak iki kategoride incelendi. Alınan örneklerden kesitlerde en az iki MTF eklemi görülen kesitler değerlendirmeye alındı. Değerlendirmeler X40, X100, X200 ve X400 büyütme sahalarda incelenerek yapıldı. Fokal boyanma; 0: boyanma yok, 1: 0-10 hücre, 2: 10-20 hücre, 3: 20'den fazla hücre olarak skorlandı. Diffüz boyanma; 0: boyanma yok, 1: hafif derecede diffüz boyanma, 2: orta derecede diffüz boyanma, 3: ağır derecede diffüz boyanma olarak skorlandı. İki boyanma paternindeki skorlar toplanarak toplam skor hesaplandı.

TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ölçümleri: Serumdaki proinflamatuvar sitokin seviyeleri (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) ELISA kiti kullanılarak üretici talimatlarına göre değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan rat sayısı Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları yönetmeliğine göre grup başına 8 ile sınırlandırılmıştır. Bu sebeple çalışmanın analizleri parametrik olmayan testler ile değerlendirilmiştir. Aynı gün içerisindeki grupların çoklu karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi, ikili karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Aynı grubun farklı günlerdeki ölçümlerinin çoklu karşılaştırmalarında Friedman F testi, ikili karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır. Tüm testler %95 güven seviyesinde incelenmiştir.

BULGULAR

Çalışmanın 26. gününde yapılan kontrollerde VI. Gruptan bir rat ex olmuştur. VI. grubun değerlendirmeleri ve istatistiksel analizleri 7 rat üzerinden yapılmıştır.

Klinik Artrit Skorlaması:

Çalışmanın 17. gününde yapılan ilk değerlendirmede kontrol grubuna kıyasla tüm gruplarda klinik artrit skorlamasında anlamlı artış bulundu ($p < 0.05$). Bu da başarılı bir şekilde artrit modeli oluşturduğumuzun göstergesidir. Tedaviye başladığımız 17. gün ile tedavi sonu 28. gün arasında tedavi verilen tüm gruplarda klinik artrit skorlarında anlamlı azalma görülmüştür ($p < 0.05$). Bu

gruplar kendi aralarında kıyaslandığında tedavinin hiçbir gününde anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 2).

Kumpas ile pençe çevresi ölçümleri:

Kumpas ile yapılan değerlendirmelerde 17. günde FCA enjeksiyonu yapılan tüm gruplarda 0. Güne göre pençe çevresi ölçümlerinde anlamlı artış olmuştur ($p<0.05$). Sr klorid ve diklofenak tedavisi alan gruplarda pençe çevresi ölçümlerinde anlamlı azalma görülmüştür ($p<0.05$). Diklofenak tedavisi alan gruptaki iyileşme Sr klorid alan gruplara kıyasla daha fazlaydı ($p<0.05$). Sr klorid tedavisi verilen gruplar arasındaki pençe çevresi ölçümündeki azalmada sadece Grup III ile Grup V arasında anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların klinik, laboratuvar ölçümleri (Ortalama \pm Standart sapma)

	G I	G II	G III	G IV	G V	G VI
17.gün Artrit skoru	0 \pm 0	2,75 \pm 0,46*	2,75 \pm 0,46*	2,75 \pm 0,46*	2,63 \pm 0,52*	2,86 \pm 0,38*
28.gün Artrit skoru	0 \pm 0	2,87 \pm 0,35	1,5 \pm 0,53*	1,63 \pm 0,52*	1,38 \pm 0,52*	1,14 \pm 0,38*
17.gün Pençe ölçümü	7,43 \pm 0,16	10,05 \pm 0,41*	9,79 \pm 0,28*	9,51 \pm 0,26*	9,84 \pm 0,34*	9,84 \pm 0,38*
28.gün Pençe ölçümü	7,52 \pm 0,19	9,64 \pm 0,58	8,6 \pm 0,32*	8,5 \pm 0,37*	8,23 \pm 0,13*	7,89 \pm 0,36*
TNF- α	225 \pm 184	329 \pm 184	190 \pm 280	275 \pm 336	212 \pm 393	185 \pm 158
IL-1 β	348 \pm 126	397 \pm 115	423 \pm 126	390 \pm 167	421 \pm 157	541 \pm 199
IL-6	244 \pm 51	344 \pm 147	280 \pm 120	276 \pm 104	327 \pm 131	400 \pm 90

*: $p<0.05$ G: Grup

TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ölçümleri:

Serum TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ölçümleri ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntemle pg/mL olarak ölçüldü. Grupların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Kontrol grubuna kıyasla diğer gruplarda anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 3. Grupların histopatolojik inceleme sonuçları

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI
İnflamasyon Skoru	0 \pm 0	4,5 \pm 0,53	3,13 \pm 1,13*	3,63 \pm 0,52*	3,87 \pm 0,35*	3,57 \pm 0,53*
Sinoviyal Hiperplazi	0,13 \pm 0,35	2,5 \pm 0,53	2,25 \pm 0,89	1,25 \pm 0,46**	1 \pm 0**	1 \pm 0**
Kıkırdak Erozyonu	0 \pm 0	2,75 \pm 0,46	1,5 \pm 0,53*	1 \pm 0*†	0,75 \pm 0,46*†	0,43 \pm 0,53*†
Kemik Erozyonu	0 \pm 0	2,75 \pm 0,46	1,38 \pm 0,52*	1 \pm 0*	0,5 \pm 0,53*‡	0,29 \pm 0,49*‡
IHC TNF- α	1,25 \pm 0,46	3,50 \pm 0,53 ϕ	2,88 \pm 0,35 ϕ	3 \pm 0 ϕ	3,13 \pm 0,35 ϕ	2,86 \pm 0,38 ϕ

*: Grup II ile tedavi alan grupların karşılaştırılması $p<0.05$. **: Grup II ile Grup IV, V ve VI'nin karşılaştırılması $p<0.05$. †: Grup III ile Grup IV, Grup V ve Grup VI arasındaki karşılaştırma $p<0.05$. ‡: Grup IV ile Grup V ve Grup VI'nin karşılaştırılması $p<0.05$. ϕ : Grup I ile diğer grupların karşılaştırılması $p<0.05$

IHC TNF- α değerlendirmesi:

Histopatolojik Değerlendirmeler:

Hematoksilen-eozin boyama preparatlarında inflamasyon skoru, sinoviyal hiperplazi, kıkırdak erozyonu ve kemik erozyonu olarak skorlanarak değerlendirildi. IHC boyama preparatlarında fokal ve diffüz boyanma olarak değerlendirilip toplam skoru hesaplandı.

İnflamasyon Skoru:

İnflamasyon skoru tedavi alan tüm gruplarda azalmıştı ($p<0.05$). İyileşme görülen bu gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3).

Sinoviyal Hiperplazi:

Sinoviyal hiperplazi, artrit oluşturulup tedavi almayan Grup II'ye kıyasla Grup III hariç tüm gruplarda anlamlı derecede azalmıştı ($p<0.05$). Fakat bu gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3).

Kıkırdak Erozyonu:

Kıkırdak erozyonu Grup II'ye kıyasla tedavi verilen tüm gruplarda anlamlı olarak daha az görüldü ($p<0.05$). Kıkırdak erozyonunda en fazla azalma diklofenak tedavisi alan gruptaydı. Fakat 50 mg/kg Sr klorid alan grupla arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Sr klorid dozu arttıkça kıkırdak erozyonunda azalmanın daha fazla olduğu görüldü. Sr klorid tedavi alan gruplar arasında sadece Grup IV ve V arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3).

Kemik Erozyonu:

Kemik erozyonu tedavi alan tüm gruplarda anlamlı olarak daha az görüldü ($p<0.05$). Diklofenak grubundaki azalma diğer gruplara göre daha fazlaydı. Özellikle Sr klorid 50 mg/kg verilen grupta diklofenak grubuna benzer derecede iyileşme görüldü. Diğer Sr klorid tedavisi alan gruplar arasında iyileşmede farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Kontrol grubu olan I. Grup ile diğer tüm gruplar arasındaki değerlendirilmede kontrol grubundaki skoru diğer tüm

gruplardan anlamlı derecede az olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Artrit grubu olan Grup II ile tedavi alan gruplar kıyaslandığında skor ortalamaları daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

RA, eklemlerde inflamasyon ve bozulma ile karakterize olan aynı zamanda fonksiyonel kayba yol açan, yaşam kalitesini azaltan, morbidite ve mortaliteyi arttıran kronik bir otoimmün hastalıktır (19). TNF başta olmak üzere IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF RA patogeneğinde inflamatuvar süreçleri düzenleyen başlıca sitokinlerdir. RA patogeneğinde proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin aktivitelemler arasındaki dengesizliğin otoimmünite, kronik inflamasyon ve dolayısıyla eklem hasarını indüklediği bilinmektedir (4,5). RA tedavisinin temel amacı, inflamasyonu durdurmak, semptomları hafifletmek, eklem ve organ hasarını önlemek, fiziksel işlevi geliştirmek ve uzun vadeli komplikasyonları azaltmaktır. Mevcut tedavi modelleri, hastalığın erken evrelerinde yoğun bir şekilde tedavi edilmesini sağlar ve erken agresif tedaviye başlamak, remisyonu hedeflemek gibi, amaçlara ulaşmak için özel tedavi stratejileri izlenmesi önerilir (19).

Biz çalışmamızda RA tedavisinde kullanılabilecek yeni bir ajan olarak Sr'nin anti-inflamatuvar etkinliğini araştırdık. Sr'nin anti-inflamatuvar etkileri son zamanlarda tıp alanında ilgi çekici konulardan biri olmuştur. Aynı zamanda Sr'nin osteoartrit tedavisinde hastalık modifiye edici bir ilaç olarak kullanılmasıyla ilgili son yıllarda yapılmış birçok çalışma mevcuttur (13-15). Literatürde Sr'nin anti-inflamatuvar etkinliğinin araştırılmasına yönelik yapılan çalışmalarda FCA kullanılarak deneysel artrit modeli ile yapılmış bir çalışma bulunmamıştır. Bizim çalışmamız bu açıdan değerlendirildiğinde yapılmış ilk çalışmadır. Farklı inflamatuvar süreçlerin oluşturulduğu birçok çalışmada Sr'nin anti-inflamatuvar etkinliği özellikle sitokin seviyeleri üzerinden araştırılmıştır.

Sr'nin bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada anti-inflamatuvar etkileri sitokinler üzerinden araştırılmıştır. Çalışmamızda sitokin değerleri ölçümleri tüm gruplarda anlamlı bulunamadı. Bunun sebebinin ise eklem sıvısına kıyasla bu sitokinlerin serum seviyelerinin başka birçok faktöre bağlı olarak da değişebilmesi veya çalışma prensibinde kaynaklanan hatalardan olduğu düşünülmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde zymosan

kaynaklı artrit oluşturulup 300 mg/kg Sr ranelat verilen bir çalışmada 6. saatte eklemde ölçülen TNF- α ve IL-1 β seviyelerini azalttığı görülmüş. Sr'nin sinoviyal hücrelerde nükleer faktör kappa B (NF-kB) aktivasyonunu inhibe ederek etki edebileceğini öne sürmüşlerdir (10). Bu yolak üzerinden IL-1 β 'nin azaldığına dair yapılmış bir başka çalışmada da osteoartrit modelinde Sr'nin anti-inflamatuvar etkinliğini sinoviyumda ölçülen IL-1 β azalması ile olduğu belirtilmiştir (12).

Sr'nin anti-inflamatuvar etkinliğini göstermek için farklı dokularda yapılmış çalışmalar da mevcuttur. Uyarılmış monosit hücrelerine Sr ilavesi sonrası ölçülen TNF- α ve IL-6 seviyesini azalttığı ancak IL-1 β ve IL-18 seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür (20). Yine ülseratif kolit modelinde Sr tedavisinin serum TNF- α seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (21).

RA'da kırık ve kemik dokusunda hasar ve erozyon görülmektedir. Bizim çalışmamızda özellikle Sr klorid'in 50 mg/kg dozunda kemik ve kırık dokuda belirgin iyileşmeler görülmüştür. Liu ve ark. 2014 yılında ve Zhu ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmalarda titanyum ile oluşturulmuş osteoliz modelinde Sr'nin anti inflamatuvar etkilerini göstermişlerdir (11,22). Zhu ve ark. histolojik olarak yapılan değerlendirmede Sr'nin kırık kaybını azalttığı ve IHC olarak ölçülen TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve RANKL gen ekspresyonunu azalttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada Sr'nin RANKL üzerinden inflamatuvar kaynaklı kemik yıkımı üzerine etkili olduğu ifade edilmiştir (11). Rodrigues ve ark. 2018 yılında yaptığı bir çalışmada; ratlarda osteoartrit modelinde Sr ranelatın, sinoviyal sıvıdan alınan örneklerde IL-6, IFN gama ve TNF- α seviyelerindeki azalma ile eklem hasarını azalttığı görülmüştür (14). Yine Sr'nin kırık matris kalitesini iyileştirdiği Mierzwa ve ark. yaptığı çalışmada ifade edilmiştir (23).

Çalışmamızda eksiklikler olduğunu kabul ediyoruz. Bunlar; sitokin seviyelerinin sinoviyal sıvıdan alınan örneklerde ölçülemediği ve radyolojik değerlendirmelerin olmamasıdır.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır.

Ethics committee approval had been taken.

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA, dizaynı; MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA, Literatür taraması; MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA, verilerin toplanması ve işlenmesi; MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA, istatistik; MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA, yazım aşaması;

MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA

Author contribution status; The concept of the study; MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA, design; MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA, literature review; MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA, collecting and processing data; MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA, statistics; MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA, writing phase; MAS, SCD, HG, ÖFG, ŞNY, MA

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.824572>

KAYNAKLAR

1. Weissmann G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2006;64(1-2):12-15.
2. Ergin S. Romatoid Artrit. In: Beyazova, M; Gokce Kutsal Y (ed). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* 2. ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011: 2199-2220.
3. Gravallese, EM; Monach P. Pathogenesis and pathology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology (Hochberg).* seventh ed. Elsevier Ltd; 2019:811-31.
4. Chen G. Immunotherapy of rheumatoid arthritis targeting inflammatory cytokines and autoreactive T cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2010;58(1):27-36.
5. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1-24.
6. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2338-48.
7. Boehncke, A; Koennecker, G; Mangelsdorf, I; Wibbertmann A. Concise international chemical assessment document 6. *IPCS Concise Int Chem Assess Doc.* 1999;(6):1-37.
8. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2816-22.
9. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, Krieg MA, Thomas T, Frieling I, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis results of a 2-year study. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):305-15.
10. de Melo Nunes R, Martins MR, da Silva Junior FS, de Melo Leite ACR, Girão VCC, de Queiroz Cunha F, et al. Strontium ranelate analgesia in arthritis models is associated to decreased cytokine release and opioid-dependent mechanisms. *Inflamm Res.* 2015;64(10):781-7.
11. Zhu S, Hu X, Tao Y, Ping Z, Wang L, Shi J, et al. Strontium inhibits titanium particle-induced osteoclast activation and chronic inflammation via suppression of NF-κB pathway. *Sci Rep.* 2016;6:1-11.
12. Pelletier JP, Kapoor M, Fahmi H, Lajeunesse D, Blesius A, Maïllet J, et al. Strontium ranelate reduces the progression of experimental dog osteoarthritis by inhibiting the expression of

key proteases in cartilage and of IL-1β in the synovium. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):250-7.

13. Lafeber FPJG, van Laar JM. Strontium ranelate: ready for clinical use as disease-modifying osteoarthritis drug? *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):157-61.

14. Rodrigues TA, Freire AO, Bonfim BF, Cartágenes MSS, Garcia JBS. Strontium ranelate as a possible disease-modifying osteoarthritis drug: a systematic review. *Brazilian J Med Biol Res.* 2018;51(8):1-9.

15. Reginster JY, Beaudart C, Neuprez A, Bruyère O. Strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: New insights and emerging clinical evidence. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5(5):268-76.

16. Kumar VL, Guruprasad B, Wahane VD. Atorvastatin exhibits anti-inflammatory and anti-oxidant properties in adjuvant-induced monoarthritis. *Inflammopharmacology.* 2010;18(6):303-8.

17. Talwar S, Nandakumar K, Nayak PG, Bansal P, Mudgal J, Mor V, et al. Anti-inflammatory activity of Terminalia paniculata bark extract against acute and chronic inflammation in rats. *J Ethnopharmacol.* 2011;134(2):323-8.

18. Trentham BYDE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to type II collagen: An experimental model of arthritis. *1978;146:10-1.*

19. Ferro F, Elefante E, Luciano N, Talarico R, Todoerti M, Elefante E, et al. Review One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:721-34.

20. Buache E, Velard F, Bauden E, Guillaume C, Jallot E, Nedelec JM, et al. Effect of strontium-substituted biphasic calcium phosphate on inflammatory mediators production by human monocytes. *Acta Biomater.* 2012;8(8):3113-9.

21. Topal F, Yonem O, Tuzcu N, Tuzcu M, Ataseven H, Akyol M. Strontium chloride: Can it be a new treatment option for ulcerative colitis? *Biomed Res Int.* 2014;2014.

22. Liu X, Zhu S, Cui J, Shao H, Zhang W, Yang H, et al. Strontium ranelate inhibits titanium-particle-induced osteolysis by restraining inflammatory osteoclastogenesis in vivo. *Acta Biomater.* 2014;10(11):4912-8.

23. Mierzwa AGH, Campos JF, Jesus MF, Nader HB, Lazaretti-Castro M, Reginato RD. Different doses of strontium ranelate and mechanical vibration modulate distinct responses in the articular cartilage of ovariectomized rats. *Osteoarthr Cartil.* 2017;25(7):1179-88.

Yelken Göğüste Toraks Duvarı Stabilizasyonu Ameliyatlarının Sağ Kalıma Olumlu Etkisi

Positive Effect of Thoracic Wall Stabilization Surgeries on The Survival of The Flail Chest

Oktay Aslaner 

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Alanya Alâeddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alanya, Antalya/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Künt toraks travmaları sonrasında gelişen yelken göğüs patolojisinin cerrahi yöntemlerle tedavi edilmesinin sağ kalıma olumlu etkisini göstermek istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2010-2020 yılları arasında Alâeddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim Araştırma hastanesi göğüs cerrahisi kliniğinde takip ve tedavisi yapılan yelken göğüs vakaları retrospektif olarak incelendi. Cerrahi yöntem olarak; metal plaklarla kırık kostaların ve sternumun stabilizasyonu ile Judet Struts isimli titanyum plaklar kullanıldı.

BULGULAR: Vakaların 17 (%43,6) sına toraks duvarı stabilizasyonu ameliyatı yapıldı, 22 (%56,4) vaka ise konservatif yaklaşımlarla tedavi edilmeye çalışıldı. Konservatif yaklaşımda bulunulan hastaların hem yoğun bakımda hem de serviste kalış süreleri anlamlı şekilde düşüktü. Stabilizasyon ameliyatı yapılan 17 hastamızdan 1 hastamız (%5,8) mortaliteyle sonuçlanırken, konservatif yaklaşımın 22 hastadan 6 (%27,2) tanesi mortalite ile sonuçlandı. Stabilizasyon ameliyatının sağ kalıma olumlu katkısı anlamlı bulundu. Pnömoni gelişen vakaların 1 (%7,7) tanesi stabilizasyon ameliyatı yapılan vaka iken, 12 (%92,3) tanesi konservatif yaklaşımın vakalarıdır. Pnömoni gelişme oranı açısından ise konservatif yaklaşımın vakalar istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi.

SONUÇ: Yelken göğüs patolojisi gelişen künt toraks travmalı vakalarda toraks duvarı stabilizasyonu ameliyatlarının akciğer kontüzyonu ve pnömoni insidansını, ventilatörde ve yoğun bakımda kalma sürelerini önemli ölçüde azaltarak sağ kalıma önemli ölçüde katkı sağladığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: yelken göğüs, kaburga kırığı, stabilizasyon ameliyatı

ABSTRACT

OBJECTIVE: We aimed to show the positive effect of surgical treatment of flail chest pathology depending on blunt thoracic traumas on survival.

MATERIALS AND METHODS: The cases of flail chest who were followed up and treated in the thoracic surgery clinic of Alaaddin Keykubat University Alanya Education and Research Hospital between 2010 and 2020 were retrospectively analyzed. As a surgical method; With the stabilization of the broken ribs and sternum with metal plates, titanium plates named Judet Struts were used.

RESULTS: Thoracic wall stabilization surgery was performed in 17 (43.6%) cases, and 22 (56.4%) cases were treated conservatively. Hospitalization of intensive care unit and service room was significantly less in the patients conservative approach applied. One (5.8%) of 17 patients who underwent stabilization surgery died. Six (27.2%) of 22 patients who were conservatively treated died. The positive contribution of stabilization surgery to survival was found statistically significant. One (7.7%) patient applied stabilization surgery became pneumonia. 12 (92.3%) conservatively treated patients became pneumonia. Pneumonia development rate was found statistically significantly higher in conservatively treated patients.

CONCLUSION: We think that in flail chested patients, thoracic stabilization surgeries significantly reduce the incidence of lung contusion, pneumonia, and duration of stay in the ventilator and intensive care unit and provide significantly increasing in survival.

Keywords: flail chest, rib fracture, stabilization surgery

GİRİŞ

Yelken göğüs patolojisi; toraks duvarında bir alanın instabil hale gelerek nefes alıp vermekle paradoks hareket etmesiyle karakterize bir patolojidir. Toraks duvarında instabil bir alanın oluşabilmesi için en az iki kaburganın

kırılması ve her kaburganın da en az iki yerinden kırılması gerekmektedir. Yelken göğüs patolojisi künt toraks travmalarının %10-15'inde gelişmektedir. Yelken göğüs patolojisi akciğer kontüzyonu, mediastinal flatter gibi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Oktay Aslaner, MD, ALKÜ Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi AD Alanya, Antalya/Türkiye

E-Posta/E-Mail: oktay.aslaner@alanya.edu.tr || Tel: +90 541 974 0207

Received/Geliş Tarihi: 18.09.2020 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 16.10.2020

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



durumların gelişmesine yol açarak hayatı tehdit eden solunumsal ve dolaşım patolojilere neden olur (1-3).

Yelken göğüs tedavisinde iki ana yaklaşım tarzı mevcuttur. Bunlardan birisi; hastanın entübe edilip mekanik ventilatöre bağlanarak uzun süre kendi spontan solunumu olmadan bu halde kalarak kosta kırıklarının iyileşmesinin beklenmesi ve böylece yelken göğüs patolojisinin ortadan kalkmasının sağlanmasıdır. Son yıllarda daha çok tercih edilen diğer tedavi yöntemi ise toraks duvarında instabil hale gelen alanın kosta stabilizasyonu, gerekiyorsa sternum fiksasyonu gibi yöntemlerle stabil hale getirilerek yelken göğüs patolojisinin cerrahi olarak ortadan kaldırılmasıdır (2). Bu tedavi yöntemlerinden hangisinin uygulanacağı ve cerrahi tedaviye ne zaman karar verileceği hala tartışmalıdır (3, 4).

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde toraks duvarı stabilizasyonu yaptığımız hastalarla mekanik ventilasyonda spontan iyileşmeye bırakılan hastaları takip ve tedavi esnasında gelişen komplikasyonlar ki bunlar genelde pnömoni , sepsis ve barotravadır (2) , hastanede kalış süreleri ve mortalite oranları açısından karşılaştırılarak toraks duvarı stabilizasyonu ameliyatlarının sağ kalıma olumlu katkısını incelemeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

2010-2020 yılları arasında Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim Araştırma hastanesi göğüs cerrahisi kliniğinde takip ve tedavisi yapılan yelken göğüs vakaları retrospektif olarak incelendi. Bu süre zarfında ek travmasına bakılmaksızın konservatif ve cerrahi tedavi uygulanan tüm yelken göğüs vakaları çalışmaya dahil edildi. Yelken göğüs gelişmeyen toraks travmaları çalışma dışı tutuldu. Yelken göğüs patolojisi nedeniyle çalışmamıza dahil ettiğimiz vakalarımızın özelliklerini tablo 1'de gösterdik.

Cerrahi tedavi uyguladığımız vakalarımızın 2 tanesinde metal plaklar kullandık. Bu vakalarda fikse etmek istediğimiz kırıkların distal ve proksimleri matkapla delindi ve metal plaklar vidalalarla fikse edildi. Diğer vakalarımızın tamamında özel aparatlarla kırık kostaların distal ve proksimallerinden sıkıştırmak yöntemiyle fikse edebildiğimiz, matkapla delmek ve vida kullanmak zorunda kalmadığımız bükülebilir Judet's Struts (Judet kilidi) isimli oldukça hafif ağırlıkta olan titanyum plakları kullandık. Cerrahi insizyon olarak; tek taraflı yelken göğüste o tarafa yönelik cilde torakotomi insizyonu yapıldı. Cilt, cilt altı ve kas

insizyonları yapılarak toraks duvarına ulaşıldı. Mümkün olduğunca kas koruyucu girişimler tercih edildi. İki taraflı yelken göğüs vakalarında cilde sternotomi insizyonu yapılarak sternuma ulaşıldı. Kesinin üst tarafından klavikulara paralel kesi yapılarak cilt, cilt altı ve kas tabakaları kesilerek sternuma ve her iki toraks kesimine ulaşım sağlandı.

Çalışmamıza Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 22-11 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Tablo 1: Yelken göğüs vakalarının özellikleri

		n	%
Stabilizasyon Ameliyatı	yapıldı	17	43,6
	yapılmadı	22	56,4
Sternum Kırığı	var	8	20,5
	yok	31	79,5
Yelken Göğüs	tek taraflı	31	79,5
	çift taraflı	8	20,5
Ek Travma	var	15	38,5
	yok	24	61,5
Mortalite	var	7	18,4
	yok	31	81,6
Pnömoni	gelişti	13	33,3
	gelişmedi	26	66,7
Akciğer Kontüzyonu	minimal	26	66,7
	yaygın	10	25,6
Pnömotoraks	yok	3	7,7
	minimal	9	23,1
Hemotoraks	total	14	35,9
	yok	16	41
Tüp Torakostomi	minimal	14	35,9
	yaygın	10	25,6
Tüp Torakostomi	yok	15	38,5
	uygulandı	18	46,2
	uygulanmadı	21	53,8

İstatistiksel Yöntem:

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler Medyan (IQR) yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır Kategorik veriler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Beklenen frekansların % 20'den küçük olduğu durumlarda bu frekansların analize dahil edilmesi için "Monte Carlo Simülasyon Yöntemi" ile değerlendirme yapılmıştır. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ değeri kabul edilmiştir. Çalışmamızın istatistiksel analizini tablo 3'de gösterdik.

Tablo 3. Cerrahi ve konservatif tedavi uygulamalarının istatistiksel analizi

			Stabilizasyon Ameliyatı		Total	p
			Yapıldı	Yapılmadı		
Sternum Kırığı	var	n	4 _a	4 _a	8	0,682
		%	50,00%	50,00%	100,00%	
	yok	n	13 _a	18 _a	31	
		%	41,90%	58,10%	100,00%	
Yelken Göğüs	tek taraflı	n	13 _a	18 _a	31	0,709
		%	41,90%	58,10%	100,00%	
	çift taraflı	n	4 _a	4 _a	8	
		%	50,00%	50,00%	100,00%	
Ek Travma	var	n	8 _a	7 _a	15	0,508
		%	53,30%	46,70%	100,00%	
	yok	n	9 _a	15 _a	24	
		%	37,50%	62,50%	100,00%	
Mortalite	var	n	1 _a	6 _b	7	0,037*
		%	14,30%	85,70%	100,00%	
	yok	n	16 _a	15 _a	31	
		%	51,60%	48,40%	100,00%	
Pnömoni	gelişti	n	1 _a	12 _b	13	0,002**
		%	7,70%	92,30%	100,00%	
	gelişmedi	n	16 _a	10 _b	26	
		%	61,50%	38,50%	100,00%	
Akciğer Kontüzyonu	minimal	n	14 _a	12 _a	26	0,040*
		%	53,80%	46,20%	100,00%	
	yaygın	n	1 _a	9 _b	10	
		%	10,00%	90,00%	100,00%	
	yok	n	2 _a	1 _a	3	
		%	66,70%	33,30%	100,00%	
Pnömotoraks	minimal	n	2 _a	7 _a	9	0,032*
		%	22,20%	77,80%	100,00%	
	total	n	4 _a	10 _a	14	
		%	28,60%	71,40%	100,00%	
	yok	n	11 _a	5 _b	16	
		%	68,80%	31,30%	100,00%	
Hemotoraks	minimal	n	5 _a	9 _a	14	0,300
		%	35,70%	64,30%	100,00%	
	yaygın	n	3 _a	7 _a	10	
		%	30,00%	70,00%	100,00%	
	yok	n	9 _a	6 _a	15	
		%	60,00%	40,00%	100,00%	
Tüp Torakostomi	uygulandı	n	6 _a	12 _a	18	0,334
		%	33,30%	66,70%	100,00%	
	uygulanmadı	n	11 _a	10 _a	21	
		%	52,40%	47,60%	100,00%	

*p<0,05 **p<0,01

BULGULAR

Vakaların 17 (%43,6) sına toraks duvarı stabilizasyonu ameliyatı yapıldı, 22 (%56,4) vaka ise konservatif yaklaşımlarla tedavi edilmeye çalışıldı. Vakaların 8 (%20,5) tanesinde yelken göğüs kliniğine yol açan patolojilerden birisi de sternum kırığıydı. 8(%20,5) vakada yelken göğüs çift taraflı iken 31 (%79,5) vakada tek taraflı idi. 15 (%38,5) vakada yelken göğüsle sonuçlanan toraks travmasına eşlik

eden başkaca vücut travmaları da mevcuttu. Stabilizasyon sonrası yoğun bakımda kalış süreleri minimum 1 gün maksimum 8 gün olarak tespit edildi. Stabilizasyon sonrası serviste kalış süreleri ise minimum 2 gün maksimum 11 gün olarak tespit edildi. Bu süreler konservatif yaklaşımda bulunulan hastaların hem yoğun bakımda hem de serviste kalış sürelerine göre anlamlı şekilde düşüktü. Stabilizasyon ameliyatı yapılan 17 hastamızdan 1 tanesi (%5,8)

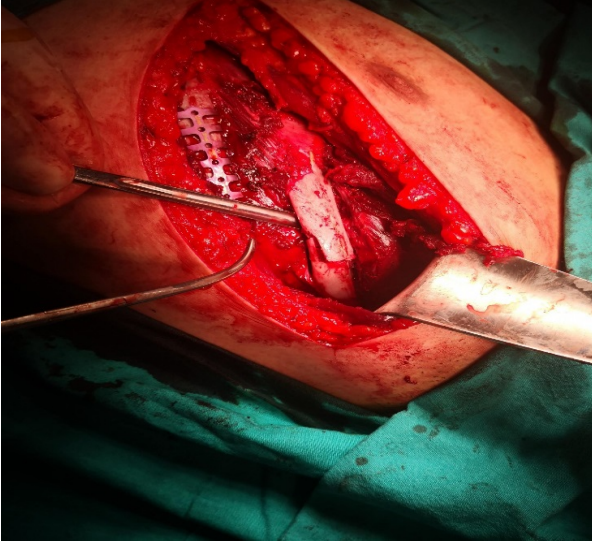
mortaliteyle sonuçlanırken, konservatif yaklaşılan 22 hastadan 6 tanesi (%27,2) mortalite ile sonuçlandı. Stabilizasyon ameliyatının sağ kalıma olumlu katkısı anlamlı bulundu. Pnömoni gelişen vakaların 1(%7,7) tanesi stabilizasyon ameliyatı yapılan vaka iken, 12 (%92,3) tanesi konservatif yaklaşılan vakalardı. Pnömoni gelişme oranı açısından ise konservatif yaklaşılan vakalar istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi. cerrahi uyguladığımız vakalarımızın servis ve yoğun bakımda kalma sürelerini tablo 2'de gösterdik.

Tablo 2. Cerrahi uygulanan vakaların servis ve yoğun bakımda kalış süreleri

	N	Min.	Maks.	\bar{x}	SD
Stabilizasyon öncesi YB kalış	39	1	26	11,00	6,909
Stabilizasyon sonrası YB kalış	17	1	8	2,24	1,821
Serviste kalış	31	2	11	6,10	2,688

YB: yoğun bakım, Min.: minimum, Maks.: maksimum, SD: standart sapma

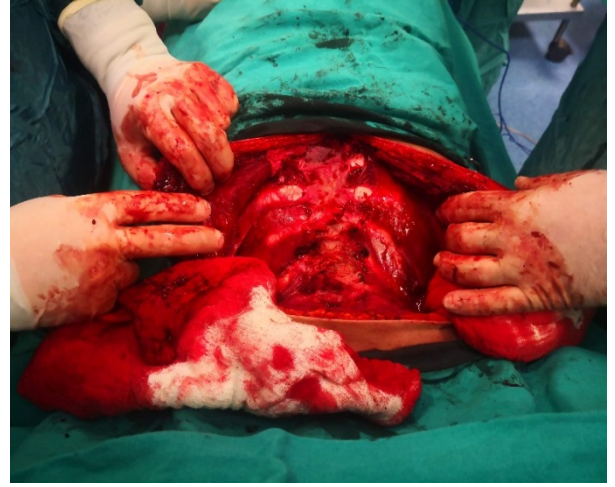
Resim 1. Kırık kosta görüntüsü



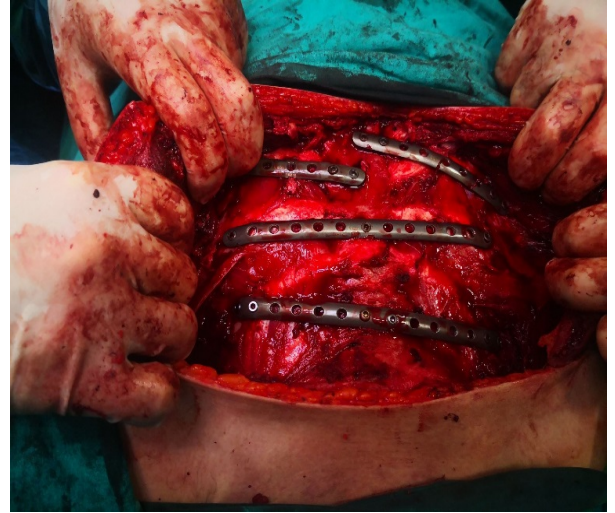
Resim 2. Plaklarla stabilize edilmiş kostaların görüntüsü



Resim 3. Sternum, ayrılmış kostokondral bileşkeler ve kırık kostaların görüntüsü



Resim 4. Sternum, kostokondral bileşkeler ve kırık kostaların plaklar yardımıyla fiksasyonu



Resim 5. Sternum kırığının ve kostaların fiksasyonunun birlikte gösterimi



Resim 6. Yelken göğüste kosta kırıklarının 3 boyutlu gösterimi



TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana ve çarpıcı sonucu; künt toraks travması sonrası yelken göğüs patolojisi gelişen hastalarda, yelken göğüs patolojisinin toraks duvarı stabilizasyonu ameliyatları ile giderilmesinin sağ kalıma %94,2 oranında istatistiksel olarak anlamlı katkıda bulunduğudır.

Genel literatür taramasında toraks duvarı stabilizasyonu uygulanan vakaların mortalite ve morbidite oranları konservatif yaklaşıma göre çok daha düşük bulunmuştur (5-7).

Yelken göğüs vakalarında erken toraks duvarı stabilizasyonu ameliyatları yoğun bakım kalış sürelerini, ventilatör gerekliliğini, hastanede kalış sürelerini ve pnömoni gelişme oranlarını anlamlı şekilde düşürmektedir. Althause ve arkadaşları 2005-2010 yılları arasında yaptıkları 50 serilik retrospektif çalışmalarında 22 tane toraks duvarı stabilizasyonu uygulanan vaka ile 28 tane konservatif yaklaşımla tedavi edilen vakalarını karşılaştırmışlar. Opere edilen vakaların yoğun bakımda kalma sürelerini (7.59 vs. 9.68 gün, $P = 0.018$), ventilatör gerekliliğini (4.14 vs. 9.68 gün, $P = 0.007$), hastanede kalış sürelerini (11.9 vs. 19.0 gün, $P = 0.006$), trakeostomi gerekliliğini (4.55% vs. 39.29%, $P = 0.042$), pnömoni gelişme oranlarını (4.55% vs. 25%, $P = 0.047$), tekrar entübe olma ihtiyacını (4.55% vs. 17.86%, $P = 0.34$), ve post op evde oksijen gereklilik oranlarını (4.55% vs. 17.86%, $P = 0.034$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulmuşlar (5).

Balcı ve arkadaşları 1991-2000 yılları arasındaki toraks duvarı stabilizasyonu ameliyatı yaptıkları 27 vaka ile aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) yaptıkları 19 hastayı ve senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) yaptıkları 18 hastayı retrospektif olarak incelemişler. Mortalite oranları cerrahi uygulanan grupta % 11,1, konservatif tedavi yaklaşımı ile ventilatörde takip edilen grupta ise %27 olarak

bulmuşlar. Cerrahi uygulanan grubun mortalite oranlarının konservatif tedavi uygulanan gruba göre anlamlı düşük olduğunu tespit etmişler. Hastaların ventilatörde kalış süreleri, hastanede kalış süreleri açısından da cerrahi grubun istatistiksel olarak düşük olduğu tespit edilmiş. Balcı ve arkadaşları toraks duvarı stabilizasyon ameliyatlarının yelken göğüste mortalite ve morbidite oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu ve konservatif tedaviye göre üstün olduğunu tespit etmişlerdir (6).

Slobogean ve arkadaşları 753 hasta içeren 11 yayın üzerinden yaptıkları meta-analizde yine hastanede kalış sürelerini, yoğun bakımda kalış sürelerini, ventilatöre bağlı kalma sürelerini, pnömoni gelişme oranlarını ve sepsis gelişme oranlarını cerrahi uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır (7).

Marasco ve arkadaşları 230 yelken göğüs hastasını prospektif olarak incelemişler ve cerrahi yapılan grupta hastanede kalış sürelerini, yoğun bakım kalış sürelerini, mekanik ventilatöre bağlı kalma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde az bulmuşlardır (8).

Yine Tanaka ve arkadaşları 18 tane stabilizasyon uyguladıkları vakalarıyla, 19 tane konservatif tedavi uyguladıkları vakalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında stabilizasyon uygulanan vakalarda akciğer kontüzyonu görülme oranlarını, pnömoni görülme oranlarını, ventilatöre bağlı kalma sürelerini, yoğun bakımda kalma sürelerini, trakeostomi açılma oranlarını ve total tedavi masraflarını istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulmuşlardır (9).

Yelken göğüs vakalarının konservatif tedavilerinde karşılaşılan en önemli problem pnömoni ve pnömoninin takip ettiği sepsistir. Ventilatörde kalma süreleri uzadıkça bu ihtimal artmaktadır. Freedlan ve arkadaşları, konservatif yöntemlerle tedavi ettikleri vakalardan 14 günün altında ventilatöre bağlı kalan 17 hastadan 10 tanesinde pnömoni gelişirken, 14 günün üzerinde ventilatöre bağlı kalan 9 vakanın tamamında pnömoni gelişmiş ve bu vakaların 6 tanesi sepsisten kaybedilmiştir (10).

Toraks duvarı stabilizasyonu uygulanan vakalarda cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyonlar; yara yeri enfeksiyonları, hematoma, migrasyon, ağrı, rijidite ve kot osteomyelitidir (11).

Yelken göğüs vakalarının cerrahi yöntemle stabilize edilmesinin erken dönemde olduğu gibi uzun dönemde de

istatistiksel olarak anlamlı faydaları tespit edilmiştir. Granetzny ve arkadaşları cerrahi uyguladıkları 20 vaka ile konservatif tedavi uyguladıkları 20 hastanın akciğer fonksiyonlarını solunum fonksiyon testiyle 2 ay sonra karşılaştırmışlar ve cerrahi uygulanan hastaların zorlu vital kapasitelerini (FVC) ve ilk saniyedeki zorlu ekspirasyon kapasitelerini (FEV1) anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır (12). Lardionis ve arkadaşları ise cerrahi uygulanan 50 hastanın 6 ay sonraki solunum fonksiyon testlerinde ise %52 oranında tamamen normal değerler elde etmişlerdir. %22 oranında hafif obstrüksiyon paterni elde ederken %8 olguda da hem obstrüksiyon hem de restriksiyon paterni tespit etmişlerdir (13).

Yelken göğüste konservatif tedavi yaklaşımını benimseyen hekimler; enfeksiyon riski, cerrahi esnasında akciğere hasar verme ihtimali, interkostal nörovasküler yapılar zarar verebilme ihtimali ve implantların tekrar çıkarılmasının gerekli olduğu tekrarlayan cerrahiler gibi sebeplerle cerrahi yaklaşımı eleştirmekte ve konservatif tedavinin ana tedavi yöntemi olduğunu savunmaktadırlar (14).

Toraks duvarı stabilizasyonunda birçok plak ve teknik kullanılmaktadır. Bunlardan bir kaç; anterior plak ve serklaj teli, intramedüller fiksasyon, U-plak, absorbabl plak ve Judet kilididir (11). Biz stabilizasyon ameliyatlarımızda genellikle Judet kilidini tercih ettik.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılık durumu retrospektif bir çalışma olmasıydı. Çalışmamızda toraks duvarı stabilizasyonunda kullanılan farklı stabilizatörleri kendi içinde kıyaslama imkanımızın olmaması bir diğer kısıtlılık durumuydu. Diğer bir kısıtlılık durumu ise her iki yöntemle tedavi ettiğimiz vakalarımızın uzun süre takip parametrelerine ulaşamamamızdı.

SONUÇ

Yelken göğüs patolojisi gelişen künt toraks travmalı vakalarda toraks stabilizasyonu ameliyatlarının akciğer kontüzyonu ve pnömoni insidansını, ventilatörde ve yoğun bakımda kalma sürelerini önemli ölçüde azaltarak sağ kalıma önemli ölçüde katkı sağladığını düşünüyoruz.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır.

Ethics committee approval had been taken.

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; OA, dizaynı; OA, Literatür taraması; OA, verilerin toplanması ve işlenmesi; OA,

istatistik; OA, yazım aşaması; OA

Author contribution status; The concept of the study; OA, design; OA, literature review; OA, collecting and processing data; OA, statistics; OA, writing phase; OA

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.796878>

KAYNAKLAR

1. Bastos R, Calhoun JH, Baisden CE, editors. Flail chest and pulmonary contusion. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*; 2008: Elsevier.
2. Dehghan N, De Mestral C, McKee MD, Schemitsch EH, Nathens A. Flail chest injuries: a review of outcomes and treatment practices from the National Trauma Data Bank. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;76(2):462-8.
3. Pettiford BL, Luketich JD, Landreneau RJ. The management of flail chest. *Thoracic surgery clinics*. 2007;17(1):25-33.
4. Simon B, Ebert J, Bokhari F, Capella J, Emhoff T, Hayward III T, et al. Management of pulmonary contusion and flail chest: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(5):S351-S61.
5. Althausen PL, Shannon S, Watts C, Thomas K, Bain MA, Coll D, et al. Early surgical stabilization of flail chest with locked plate fixation. *Journal of orthopaedic trauma*. 2011;25(11):641-7.
6. Balci AE, Eren Ş, Çakir Ö, Eren MN. Open fixation in flail chest: review of 64 patients. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2004;12(1):11-5.
7. Slobogean GP, MacPherson CA, Sun T, Pelletier M-E, Hameed SM. Surgical fixation vs nonoperative management of flail chest: a meta-analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(2):302-11. e1.
8. Marasco SF, Davies AR, Cooper J, Varma D, Bennett V, Nevill R, et al. Prospective randomized controlled trial of operative rib fixation in traumatic flail chest. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(5):924-32.
9. Tanaka H, Yukioka T, Yamaguti Y, Shimizu S, Goto H, Matsuda H, et al. Surgical stabilization of internal pneumatic stabilization? A prospective randomized study of management of severe flail chest patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2002;52(4):727-32.
10. Freedland M, Wilson RF, Bender JS, Levison MA. The management of flail chest injury: factors affecting outcome. *J Trauma*. 1990;30(12):1460-8.
11. Nirula R, Diaz JJ, Trunkey DD, Mayberry JC. Rib fracture repair: indications, technical issues, and future directions. *World journal of surgery*. 2009;33(1):14-22.
12. Granetzny A, Abd El-Aal M, Emam E, Shalaby A, Boseila A. Surgical versus conservative treatment of flail chest. Evaluation of the pulmonary status. *Interactive cardiovascular and thoracic*

surgery. 2005;4(6):583-7.

13. Lardinois D, Krueger T, Dusmet M, Ghisletta N, Gugger M, Ris H-B. Pulmonary function testing after operative stabilisation of the chest wall for flail chest. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2001;20(3):496-501.

14. Lafferty PM, Anavian J, Will RE, Cole PA. Operative treatment of chest wall injuries: indications, technique, and outcomes. *JBJS*. 2011;93(1):97-110.

İzole Abducens Paralizisi ve Akut Koroner Sendrom ile Prezente Olan Paraganglioma Olgusu

A Case of Paraganglioma Presenting with Isolated Abducens Paralysis and Acute Coronary Syndrome

Ahmet Çayakar 

Dahiliye Kliniği, Medical Park Hastanesi, Uşak/Türkiye

ÖZET

Paragangliomalar, otonom sinir sisteminin adrenal bez dışında kalan ganglion zincir kromaffin hücrelerinden köken alırlar. Katekolamin salgılayan tümörlerin %10-15'lik grubunu oluşturup en sık dördüncü ve beşinci dekatta gözlenirler. Kliniğinde hipertansiyon, çarpıntı ve terleme ataklarının eşlik ettiği baş ağrısına vurgu yapılır. Ancak, hastaların %5-15'i normotansif olup ortostatik hipotansiyon atakları dahi yaşayabilmektedir. Kardiyovasküler komplikasyonlar arasında aritmi, kardiyomiopati ve akut koroner sendrom bulunur. Özellikle hipovolemi varlığında vasküler tonus kaybı eklenmesiyle şok tablosu da gözlenebilir. Nörolojik bulgular olarak ise mental durum değişiklikleri, hipertansif ensefalopati ve inme sıralanmaktadır. Bu makalede, seyrinde akut koroner sendrom ve izole abducens paralizisi tanıları konulan paraganglioma olgusu sunulmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: izole abducens paralizisi, akut koroner sendrom, paraganglioma

ABSTRACT

Paragangliomas originate from ganglion chain chromaffin cells that are the part of non-adrenal autonomic nervous system. They constitute 10-15% group of catecholamine secreting tumors and are most frequently observed in the fourth and fifth decades. In its clinic; palpitation, sweating attacks and headache that accompanied by hypertension are emphasized. However; 5-15% of patients are normotensive and even orthostatic hypotension attacks can be experienced too. Cardiovascular complications include arrhythmia, cardiomyopathy and acute coronary syndrome. The shock status can be observed with the addition of loss of vascular tonus in the presence of hypovolemia. Neurological findings include mental state changes, hypertensive encephalopathy and stroke. In this article; we tried to present the case of paraganglioma, which was diagnosed as an acute coronary syndrome and isolated abducens paralysis in the course of the disease symptoms..

Keywords: isolated abducens paralysis, acute coronary syndrome, paraganglioma

GİRİŞ

Paragangliomalar, otonom sinir sisteminin adrenal bez dışında kalan ganglion zincir kromaffin hücrelerinden köken alırlar. Katekolamin salgılayan tümörlerin %10-15'lik grubunu oluşturup en sık dördüncü ve beşinci dekatta gözlenirler. Yetişkinlerdeki insidansı cinsiyet farkı gözetmeksizin kabaca milyonda 2-8 civarındadır (1). Vakaların %25'i ailesel olup tümörün genç yaşta ortaya çıkması, bilateral ya da multifokal olması bu yöndeki olasılığı arttırmaktadır (2). Kliniğinde klasik bilgi olarak hipertansiyon eşliğinde gelişen baş ağrısı, çarpıntı ve terleme epizotları üzerinde durulur. Ancak; hastalar %5-15 oranında normotansif seyredip ortostatik hipotansiyon atakları dahi yaşayabilmektedir. Yorgunluk hissi, baş dönmesi, bulantı, karın ağrısı, anksiyete, panik reaksiyonu, tremor ve parestezi diğer klinik belirtileri oluşturmaktadır. Kardiyovasküler komplikasyonlar olarak kardiyomiopati, atriyal ya da ventriküler aritmiler ve akut koroner sendrom

sayılmaktadır. Özellikle hipovolemi varlığında vasküler tonus kaybı kliniğe eklendiğinde şok tablosu da gelişebilmektedir. Nörolojik bulgular olarak ise inme (enfarkt, emboli veya hemoraji gibi sebeplere bağlı), hipertansif ensefalopati ve mental durum değişiklikleri sıralanmaktadır (3). Bu makalede, hastalık seyrinde akut koroner sendrom ve izole abducens paralizisi tanıları konulan paraganglioma vakası sunulmaya çalışılmıştır.

OLGU

Otuz bir yaşındaki bayan baş dönmesi, terleme, çarpıntı, karın ağrısı, fenalık ve ateşlenme hissi gibi şikayetlerle yakınları tarafından iç hastalıkları polikliniğine getirildi. Öyküsünde önceden bilinen bir hastalık tanısı ya da düzenli ilaç kullanımı tarif etmiyordu. Yaklaşık iki hafta önce karın ağrısı şikayetiyle kadın hastalıkları polikliniğine başvurmuş ve enfeksiyon olduğu belirterek antibiyotik tedavisi düzenlenmiş. Hasta iki gün sonra çarpıntı ve göğüs ağrısı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ahmet Çayakar, MD, Medical Park Uşak Hastanesi, Dahiliye Polikliniği Uşak/Türkiye

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

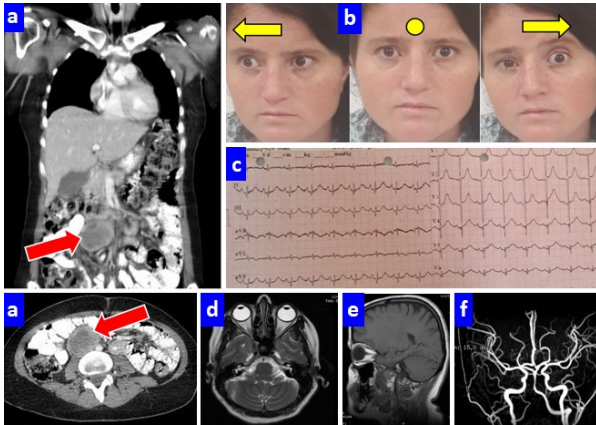
Received/Geliş Tarihi: 09.07.2019 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 16.04.2020

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



şikayetleri yaşamaya başlamış ve kardiyoloji polikliniğine başvurmuş. Buradaki muayenesinde sistemik arteriyel tansiyon değerleri ve akciğer grafisi olağan olarak değerlendirilmiş. Elektrokardiyogramında sinüs taşikardisi (Resim 1-c) gözlenen hastanın laboratuvar analizlerinde troponin pozitifliği ve belirgin C-reaktif protein (CRP) yüksekliği saptanmış. Neticede; yüksek riskli anstabil anjina kabul edilerek koroner yoğun bakım ünitesine yatırılmış ve anti agregan, heparin ve diğer destek tedaviler düzenlenmiş. Yatışının üçüncü gününde klinik durumu stabil seyretmekte iken göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayetlerinde artış gelişmiş. Takipte normale dönen troponin I değerleri tekrar artma eğilimi göstermesi üzerine hasta akut koroner sendrom ön tanısı ile acil koroner anjiyografi amaçlı başka bir hastaneye sevk edilmiş. Yapılan işlemde normal koroner arterler saptanmış ve bir günlük takip sonrası taburcu edilmiş.

Resim 1. Hastadaki abducens paralizi ve paraganglioma ile birlikte diğer tetkiklerin görüntüleri



Hasta iç hastalıkları polikliniğinde değerlendirildiğinde genel durumu kötü idi. Muayenesinde nemli ve terli cilt, taşikardi, hipotansiyon ve sağ paraumbilikal bölgede kitle imajı veren sertlik saptandı. Bunun üzerine intraabdominal hemoraji, sepsis, malignite, vaskülit, ya da endokardit gibi ön tanılarla ileri tetkik ve tedavi amaçlı yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Kan ve idrar kültürü alınması sonrası intravenöz (IV) sıvı replasmanı, ampirik antibiyoterapi ve diğer destek tedaviler tatbik edilmeye başlandı. İzlemde tansiyon arteriyel değerleri normale dönmesine rağmen taşikardisinin devam ettiği ve sol gözünde daha belirgin olmak üzere görme problemi yaşadığı gözlemlendi (Resim 1-b). Laboratuvar analizlerinde CRP: 249 mg/L (Norm: 0-5), Troponin I: 0,11 ng/mL (Norm: 0-0,013), D-dimer: 1,2 (Norm < 0,5), Lökosit:

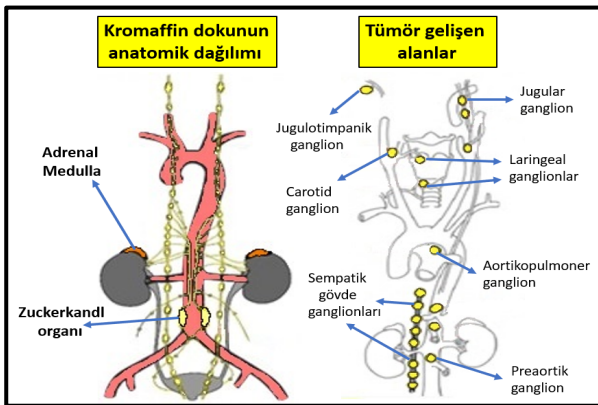
16,100 K/, Hemoglobin: 11,7 g/dL (Norm: 12,2-16,2), Hematokrit: 35,4 (Norm: %37,7-47,9), MCV: 73,8 fL (Norm: 80-97) ve Trombosit: 533,000 K/ µL olarak saptandı. Karaciğer ve renal fonksiyonları, iyonları, tiroid hormon profili ve Rose Bengal bakısı olağan olup anti HIV bakısı negatif idi. 25-OH vitamin D değeri 12,3 ng/ml olup fosfor düşüklüğü ve hafif parathormon yüksekliği mevcut idi. Prokalsitonin bakısı 0,7 ng/ml olarak sonuçlandı. Kardiyoloji tarafından transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilen hastada sinüs taşikardisi olduğu, endokardit ile uyumlu bulgu saptanmadığı, sol ventrikül duvar yapısı ve hareketlerinin normal olduğu belirtildi. Yapılan batin ultrasonografisinde sağ üst kadranda paravertebral alanda içinde anekoik kistik nekrotik komponentleri bulunan 59x45 mm. boyutlarında yumuşak doku kitlesi rapor edildi. Bunun üzerine IV ve oral kontrastlı batin bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki planlandı. Bu tetkikte de bifurkasyon öncesinde paraaortokaval alanda vertikal 68 mm, aksiyel 56 mm, anteroposterior 8 mm boyutlarında olan ve kontrast madde enjeksiyonu sonrasında çeperi kontrastlanan heterojen iç yapıda geniş kistik-nekrotik alanları bulunan malign görünümlü solid kitlesel lezyon izlendiği belirtildi (Resim 1-a).

Kültürlerinde üreme saptanmayan hastada lenfoma, gastrointestinal stromal tümör, yumuşak doku tümörleri, desmoid tümör ve paraganglioma ayırıcı tanılar arasına alındı. Çekilen toraks ve kranial BT'lerinde ek bir kitlesel lezyon ya da lenfadenopati saptanmadı. Plazma metanefrin - normetanefrin ve 24 saatlik idrarda metanefrin - normetanefrin testleri istendi. Bu arada hasta görme problemi nedeniyle göz hastalıkları tarafından konsülte edildi. Sol gözde abducens paralizi bulunduğu ve nöroloji tarafından değerlendirilmesinin uygun olacağı belirtildi. Ardından hasta nöroloji tarafından değerlendirildi. Diğer nörolojik muayenelerinin olağan olduğu söylendi ancak olası tümör, enfarkt, hemoraji ve demiyelinizan hastalık açısından kontrastlı beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesi (Resim 1-d ve Resim 1-e), kavernöz sinüs trombozu ve karotid arter anevrizmasını değerlendirmek amaçlı MR anjiyografi (Resim 1-f) ve venografi tetkiklerinin istenmesinin uygun olacağı belirtildi. İstenilen görüntüleme yöntemleri normal olarak saptandı ve yapılan elektromiyografide de polinöropati gibi bir patolojik durum saptanmadığı belirtildi. Abducens paralizisinin paraneoplastik nörolojik bir bulgu olabileceği üzerinde

duruldu ve bu amaçla dış merkeze anti-nöron nükleus antikor gönderilmesi istendi.

Plazma normetanefrin düzeyi 1658 ng/L (Norm: <122), metanefrin düzeyi ise 72 ng/L (Norm: <102) olarak saptandı. 24 saatlik idrarda metanefrin 465 µg/24 saat (Norm: 30-180), normetanefrin 6630 µg/24 saat (Norm: 111-419) ve vanil mandelik asit 19,9 mg/24 saat (Norm: <8) olarak raporlandı. Anti-nöron nükleus antikor negatif saptandı. Tüm mevcut bulgularla hasta akut koroner sendrom ve izole abducens paralizisi ile prezente olan paraganglioma olgusu olarak kabul edildi. Troponin I pozitifliği sürekli seyreden taşıkardi hali ve yüksek miktardaki katekolamin salınımına bağlandı. Anjinal semptomların ise ara ara gelişen vazospazm sonucu ortaya çıktığı düşünülürdü (6). Eşlik eden sendromlar açısından kalsitonin bakışı ve boyun ultrasonografi değerlendirmesi yapıldı. Sonuçlar normal olarak saptandı. Sınırdaki parathormon yüksekliği osteomalaziye bağlandı. Alfa bloker tedavisi başlanan hasta sonrasında genetik analiz ve operasyon amaçlı üst basamak sağlık kuruluşuna yönlendirildi. Yapılan operasyon ile kitle tam olarak eksize edildi. İzlemede patolojik tanısı paraganglioma olarak doğrulandı ve histopatolojik görünümünde duvar invazyonunun bulunmadığı anlaşıldı. Hasta klinik durumunun yayınlanması ve resminin görüleceği konusunda bilgilendirilmiş olup kendisinden yazılı onay alınmıştır.

Resim 2. Kromaffin dokunun anatomik dağılımı ve tümör gelişen alanlar

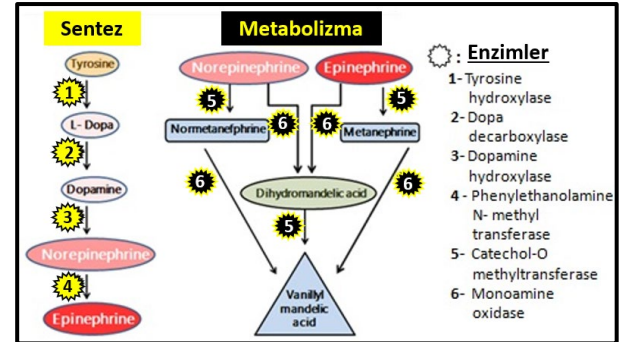


SONUÇ

Merkezi sinir sisteminin embriyolojik gelişiminde nöral krestten ayrılan bazı primitif hücreler dorsal aortada sempatik zinciri ve ardından santral ven boyunca ilerleyerek adrenal korteksi geçmeleriyle adrenal medullayı oluşturur. Bu süreç hücrelerin olgunlaşma neticesinde feokromoblast

ve nöroblast şeklini almalarıyla devam eder. Sonrasında da kromaffin (katekolamin taşıyan granüllerinin kromik asitle oksitlenmesi sonrası oluşan kahverengi renk) feokromositlere dönüşen hücreler medullayı, sempatositler ise aortun her iki yanında özellikle inferior mezenter arter civarında kümelenerek paraganglionları meydana getirirler (Resim 2). Otonom sinir sistemindeki uyarımın periferdeki bayrak değişimi işte bu ganglionlarda gerçekleşir. Bunlar sempatik sistemde paravertebral ya da prevertebral, parasempatik sistemde ise terminal ganglion adını alarak hedef organa oldukça yakın bölgelerde konumlanır (Resim 2) (4). Sempatoadrenal sistemde katekolamin olarak adlandırılan hormonlar adrenal medullada norepinefrin ve epinefrin, postgangliyonik nöronlarda ise norepinefrin şeklinde salgılanmaktadır. Katekolaminlerin ham maddesi diyetle alınan ya da karaciğerde fenilalaninin dönüşümüyle ortaya çıkan tirozindir. Sentez aşamalarında enzimatik basamaklardan geçilerek dopamin sentezinin gerçekleştiği görülür. Depo veziküllere taşınan dopamin ise sonrasında yine çeşitli enzimlerin etkileriyle norepinefrin ve epinefrine dönüştürülmektedir (Resim 3) (5).

Resim 3. Katekolaminlerin metabolizması



Paragangliomalar çoğunlukla Zuckerland organı, aort bifurkasyonu ve mesane duvarı gibi intraabdominal (%70) yerleşim sergilemekle birlikte nadiren mediasten, kalp, karotis ve glomus jugulare gibi beyinden testise kadar herhangi bir ganglion zincirinde de gelişebilir (Resim 2). Ekstraadrenal sempatik ganglionlar, teorik olarak feniletanolamin-N metil transferaz enzimi içermediği için norepinefrini epinefrine dönüştüremez ve bu nedenle epinefrin salgılayamazlar. Paraganglioma vakalarının yaklaşık %30-60'ı norepinefrin ve normetanefrini birlikte salgılayabilir. Parasempatik kökenli paragangliomalarda ise bu oran %5'i geçmemektedir. Bu tip tümörler daha çok baş ve boyun bölgesinde yerleşerek lokal kitle etkileri ile ön

plana çıkarlar. Dopamin sekresyonunun ise daha çok malign tümörlerle ilintili olduğu belirtilmektedir. Paragangliomalar, sıklıkla ovalimsi görünümde olup çevre dokudan ayrılmalarını sağlayan belirgin bir sınıra sahiptir ve sıklıkla hemorajik ya da kistik alanların bulunduğu heterojen görüntüyle karşımıza çıkarlar. İmmünohistokimyal olarak diğer tümörlerden ayırımını sağlayan kromogranin A, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz, vimentin, S-100 ve sitokeratin varlığı gösterilebilir (6). Malign natürde olma oranı kabaca %25 civarındadır. Tümörün çapının 5 cm'den büyük olması, hiyalin kürecik yokluğu, kaba nodüler görünüm ve nekroz varlığı bu açıdan önemli özellikler olarak kabul edilir (7). Ancak, malign kabul etme kararında lezyonun histolojik görünümü ve biyokimyasal bulgulardan ziyade çevre dokulara olan invazyon veya uzak organ metastazları daha fazla öneme sahiptir. Metastazlar kemikte, lenf nodu, kas, karaciğer ve akciğerde saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu süksinat dehidrojenaz alt tip B (SDHB) mutasyon varlığının tümörün malign olma ve metastaz yapma olasılığını arttırdığı, kökenin parasempatik ganglion olmasının ise malign olma riskini azalttığı anlaşılmıştır (8).

Paraganglioma saptanan tüm hastalara mutasyon analizinin yapılması öğütlenir. Burada özellikle Von Hippel-Lindau (VHL mutasyonu) ve mitokondriyal komplekse ait olan süksinat dehidrojenaz (SDH) alt tipini kodlayan genler taranmalıdır. Süksinat dehidrojenaz enzim kompleksi normalde adenozin trifosfat (ATP) sentezindeki trikarboksilik döngüsü ve mitokondriyal elektron transportunda görevlidir. Mutasyonlarla birlikte aktivitesi kaybolarak psödohipoksik bir ortam oluşmaktadır. Çeşitli yolların indüklenmesiyle mitojenik ve anjiyogenik faktör ekspresyonlarının artarak disorganize hücre büyümesini sağladığı hipotezi üzerinde durulmaktadır (9).

Paraneoplastik nörolojik sendromlara bakıldığında kanserli hastalarda %0,01 oranında meydana geldiğini görülür. Primer tümörün metabolik ya da kitle etkileri dışında fetal yaşamda eksprese edilen antijenlerin tümör dokusunda tekrar sergilenmesi sonrası gelişen immün yanıtın sinir sistemiyle çapraz reaksiyon göstermesi sonucu ortaya çıktığı düşünülür. Genellikle kanser tanısından önce subakut başlangıçla aylar içinde ilerler ve kadınlarda daha sık gözlenir (10). Gözü etkileyen paraneoplastik sendromlar serebellar dejenerasyon ve ensefalomyelit, paraneoplastik

opsoklonus-miyoklonus sendromu ve Lambert-Eaton sendromu şeklindedir. Ancak, bu konuda literatüre bakıldığında özellikle retina ya da optik sinir etkilenimi üzerinde durulduğu gözlenmektedir. Bu tutulumlar da kanser ilişkili retinopati, melanom ilişkili retinopati, bilateral diffüz uveal melanositik proliferasyonu ve paraneoplastik optik nöropati şeklinde isimlendirilmektedir. Paraneoplastik nörolojik bulgu olarak kraniyal motor nöropati görülmesi nadir bir olaydır. Bu konuda özellikle akciğer ve timüs maligniteleri sabıkalıdır. Bizim vakamızdaki gibi olası paraneoplastik abducens paralizisi literatürde daha önce hiç sunulmamıştır. Paraganglioma ve kraniyal nöropati ilişkisinde, karotis komşuluğundaki vagus ya da hipoglossal sinire olan lokal bası ve foramen jugularedeki kitle etkisi sonucu ipsilateral glossofarengeal, vagus ve aksesuar sinir paralizileri ayrıca değerlendirilmesi gereken konulardır.

Paraganglioma ameliyatı sonrası hastalar en az 10 yıl süreyle yıllık 24 saatlik idrarda katekolamin metabolitleri ölçümü ile takibe alınmalıdır. İlki postoperatif 2-6. haftalar arasında yapılır ve sonuç normal çıkarsa tümörün tam olarak çıkarıldığı anlaşılır. Yüksek değerler ile karşılaşılması klinisyene rezidü tümörü, ikinci bir odağı ya da metastaz varlığını düşündürmelidir. Radyolojik takip pre-op biyokimyasal olarak aktif olmayan olgularda bir iki yılda bir olacak şekilde yapılmalıdır. Ancak pre-op fonksiyonel olan tümörlerde post-op takipte metanefrin ve normetanefrin düzeyleri yüksek saptanmadıkça radyolojik takibin gereksiz olduğu belirtilmektedir. Operasyon dışında diğer ileri tedavi yöntemleri olarak 131I- MIBG (Metaiyodobenzilguanidin) ile tümör ablasyonu ve her ne kadar kemo-radyorezistant olsalar da CVD (Cyclophosphamide, Vincristine, Dacarbazine) kemoterapisi gündeme gelebilmektedir (11). Lokal nüks ya da yeni bir tümör gelişim riskinin %5'ler civarı olduğu hesaplanmıştır. Rekürrens riskinin genç yaşta gelişenlerde, ailesel vakalarda, çift taraflılık söz konusu olduğunda ya da büyük çaptaki paragangliomalarda yükseldiği söylenebilir (12). Yapılan çalışmalarda metastazların yarısının tanıdan 6 ay sonraki zaman diliminde geliştiği ve kemik metastazlarının litik karakter sergileyip daha iyi prognoza sahip oldukları anlaşılmıştır. Malign natürdeki tümör varlığında 5 yıllık sağ kalım oranının yaklaşık %60'lar civarı seyrettiği belirtilmektedir.

Sonuç olarak, paraganglioma tanılı hastalarının her zaman hipertansif seyretmeyebileceği ve troponin I yüksekliğinin

koroner arter hastalığına bağlı miyokard enfarktüsü dışında birçok sebebinin bulunabileceği akıllarda tutulmalıdır.

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; For the case presented in this article, a signed "informed consent form" was obtained, which includes detailed information about the use of the information presented for academic purposes.

Yazar katkı durumu; Olgunun tanı ve takip süreci; AÇ, tedavi süreci; AÇ, Literatür taraması; AÇ, yazım aşaması; AÇ

Author contribution status; The concept of the study; AÇ, design; AÇ, literature review; AÇ, collecting and processing data; AÇ, statistics; AÇ, writing phase; AÇ

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.589428>

O'Dwyer PJ. Abdominal Paragangliomas: Analysis of Surgeon's Experience. WorldJournal ofEndocrine Surgery, May-August 2011; 3(2): pages 55-58

10. Kaltsas G, Dimitriadis GK, Androulakis II, Grossman A. Paraneoplastic Syndromes related to Neuroendocrine Tumours. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc, 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279135/>

11. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, Ercolino T, Giach V, Mannelli M. Updated and New Perspectives on Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Malignant Pheochromocytoma/Paraganglioma Journal of Oncology Volume 2012; 10 pages. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/872713>

12. Corssmit EP, Romijn JA. Management of endocrine disease : Clinical management of paragangliomas. European Journal of Endocrinology 2014; 171, R231-R243. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063320>

KAYNAKLAR

1. Bolu E et al. Feokromasitoma ve Paraganglioma. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 12. Baskı Mayıs 2018; pages 47-63
2. Çetinkalp Ş. Endokrinoloji. Feokromasitoma 1. Baskı. Türkiye : Türkiye Klinikleri Inc 2017; pages 251-266
3. Kantorovich V, Koch CA, Pacak K. Pheochromocytoma and Paraganglioma Emergencies. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905361>
4. Petri BJ, Van Eijck CHJ, De Herder WW, Wagner A, De Krijger RR. Pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas, British Journal of Surgery 2009; 96: pages 1381-1392
5. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. Orphanet Journal of Rare Diseases 2006; 1:49
6. Pavai Z, Orosz Z, Horvath E, Seres-Sturm L, Jung J. Immunohistochemical features of paragangliomas. J.Cell.Mol.Med. 2001; Vol 5, No 2, pages 311-316
7. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, Busaidy N, Cote GJ et al. Clinical Risk Factors for Malignancy and Overall Survival in Patients with Pheochromocytomas and Sympathetic Paragangliomas: Primary Tumor Size and Primary Tumor Location as Prognostic Indicators. J Clin Endocrinol Metab, March 2011; 96(3): pages 717-725
8. Laird AM, Gauger PG, Doherty GM, Miller BS. Paraganglioma: not just an extra-adrenal pheochromocytoma Langenbecks Arch Surg 2012; 397: pages 247-253
9. Fitzgerald SC, Gingell Littlejohn M, Parnaby CN, Connell JM,

Ciltte Kserozis ile Ortaya Çıkan Çölyak Hastalığı: Olgu Sunumu

Celiac Disease That Occurs with Xerosis on The Skin: Case Report

Nilüfer Yılmaz¹, Melike Arslan², Necati Balamtekin², Ercan Çalışkan³

¹ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara/Türkiye

² Çocuk Gastroenterolojisi BD, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara/Türkiye

³ Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara/Türkiye

ÖZET

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intolerans olarak gelişen proksimal ince barsak hastalığıdır. Otoimmün mekanizmalar ile gelişir. Bir enteropati olarak bilinmesine rağmen son yıllarda ortaya konulan ve belirginleşen gastrointestinal sistem dışı bulguları ile her sistemin hastalığı haline gelmiştir. Çölyak hastalığına eşlik edebilen mukokütanöz bulguların, otoimmün mekanizmalardan ve malabsorbsiyonun neden olduğu çoklu besin eksikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu makalede kronik kserozis sebebiyle getirilen ve yapılan ileri değerlendirme neticesinde çölyak hastalığı tanısı konulan bir hasta sunulmuş ve literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: çölyak hastalığı, kserozis, çocuk

ABSTRACT

Celiac disease is a proximal small bowel disease in genetically susceptible individuals that develops as a permanent intolerance to gluten in wheat and other gluten-like grain proteins in cereals such as barley, rye and oats. It develops with autoimmune mechanisms. Although it is known as an enteropathy, it has become a disease of every system with the findings outside the gastrointestinal tract, which have been revealed and become evident in recent years. It is thought that mucocutaneous findings that may accompany celiac disease result from autoimmune mechanisms and multiple nutritional deficiencies caused by malabsorption. In this article, a patient who was brought for chronic xerosis and was diagnosed with celiac disease as a result of further evaluation was presented and discussed in the light of the literature.

Keywords: celiac disease, child, chronic xerosis

GİRİŞ

Çölyak hastalığı, duyarlı bireylerde buğday, arpa, çavdar gibi tahıllarda bulunan glutene karşı gelişen otoantikorların neden olduğu ince bağırsak mukozasında hasar ve malabsorbsiyon ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (1). Çölyak hastalığı ishal, karın şişliği gibi gastrointestinal sistem bulgularıyla prezente olabileceği izole boy kısalığı, depresyon, artrit gibi gastrointestinal sistem dışı bulgularla da prezente olabilir (2). Çölyak hastalığının dermatitis herpetiformis ve alopesi gibi bazı farklı deri bulgularıyla prezente olabileceği bilinmektedir (3). Ancak literatürde kronik kserozis ile birlikteliğini bildiren bir veri bulunmamaktadır.

Bu makalede kronik kserozis ile prezente olan ve ileri incelemeler sonucunda çölyak hastalığı tanısı konulmuş bir çocuk hasta sunulmuş ve literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

OLGU

On yaşında erkek hasta, yaklaşık 3-4 yıldan beri aralıklarla olan ciltte yaygın kaşıntı ve eklem yerlerindeki kızarıklık ve kuruluk sebebiyle getirildi. Hastanın öyküsünde bu şikayetler ile daha önceden dış merkeze başvurduğu ancak lokal tedavi verildiği, hastanın tedaviden kısa süreli fayda gördüğü ve sonrasında lezyonların tekrar çıktığı öğrenildi. Aralarında akrabalık bulunmayan 35 yaşında sağlıklı baba ve 29 yaşında sağlıklı annenin ikinci çocukları, miadında 3450 gr olarak normal vajinal yol ile doğmuş. Aşları Sağlık Bakanlığı aşı takvimine uygun olarak yapılmış. Beş yaşında erkek kardeşi sağ ve sağlıklıydı. Soy geçmişi incelemesinde ailesinde bir kalıtsal hastalık veya kronik hastalık olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 24 kg (3-10 persentil), boy 130 cm (10 persentil) olarak ölçüldü. Ciltte yaygın kserozis, dirsek ve diz eklem yerlerinin ekstansör yüzeyinde kserotik, kaşıntılı lezyonlar mevcuttu (Şekil 1-2). Diğer sistem

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Melike Arslan, MD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, General Dr.Tevfik Sağlam Cd. No:1 Posta Kodu: 06010 Etlik, Ankara/Türkiye

E-Posta/E-Mail: melikearslan190@gmail.com || Tel: +90 505 287 8900

Received/Geliş Tarihi: 16.02.2020 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 18.04.2020

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



muayeneleri normal idi. Gelişme geriliği ve kserotik cilt bulguları olan hastanın, atipik bulgularla prezente olan çölyak hastalığı olabileceği düşünülerek bu açıdan incelendi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin (Hb) 13,1 gr/dl, beyaz küre 8.400/mm³, platelet 320.000/mm³ rutin biyokimyasal tetkiklerinde glukoz 101 mg/dl, üre 32 mg/dl, kreatinin 0,55 mg/dl, ast 30U/L, alt 18 U/L saptandı. Yapılan tetkiklerinde anti doku transglutaminaz Ig A > 200 ve Ig A 80 mg/dl olarak ölçüldü. Üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesinde duodenum mukozasında tarak sırtı manzarası mevcuttu. Histopatolojik incelemelerde, duodenum biyopsi örneklerindeki histopatolojik değişikliklerin Modifiye Marsh Sınıflamasına göre tip3c çölyak hastalığı ile uyumlu olduğu rapor edildi (4).

Resim 1. Ciltte yaygın kaşıntılı, kserotik lezyonlar



Resim 2. Ekstremitelerin ekstansör yüzeyinde kserozis



Hastadan deri punch biyopsi planlandı ve immünofloresan incelemede üst dermisteki damarların duvarlarındaki şüpheli IgA ve fokal bazal lineer IgM birikimi saptandı. Hastanın cilt lezyonunun kronik kserozis olduğu saptandı. Hastaya glutensiz diyet tedavisi ve kserozisi için mometazon furoat ve takrolimus monohidrat içeren pomat başlandı. Hastaya glutensiz diyet tedavisi başladıktan sonra cilt bulgularında belirgin iyileşme oldu. Halen tedavisinin altıncı

ayında olup çocuk gastroenterolojisi ve cildiye polikliniklerinde aylık periyotlarla tedavi izlemi sürmektedir. Çölyak hastalığında deri ve bağırsağın birlikte etkilenmesinin nedenini açıklamaya yönelik çalışmalar sürmektedir. Bilindiği gibi hastalığın patogenezinde genetik ve immünolojik faktörler önemli rol oynamaktadır. Bu immün süreçte doku transglutaminazın hem bağırsakta hem de deride baskın otoantijen olduğu görülmektedir (1). Diğer taraftan villöz atrofiye bağlı olarak gelişen derin malabsorbsiyon nedeniyle pek çok besin ve elementin amilimi azalmaktadır (5). Çölyak hastalığında görülen mukokütanöz bulguların, otoimmün mekanizmaların ve malabsorbsiyonun neden olduğu çoklu besin eksikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (5).

Dermatit herpetiformis, çölyak hastalığının en yaygın görülen immün aracılı kütanöz bulgusudur. Bu kaşıntılı, papüloveziküler döküntü histolojik olarak subepidermal kabarcıklanma ve dermal-epidermal bağlantı boyunca granüler IgA birikimi ile karakterizedir. Erişkin çölyak hastalarında çocuk hastalara göre daha sık görülmektedir (3).

Çölyak hastalığının diğer klinik mukokütanöz belirtileri daha non-spesifik olup kaşıntı, kuru iktiyotik ve atrofik cilt, kolay egzematizasyon, hipopigmente ve seyrek saçlar, kırılğan tırnaklar, glossit, melanozis görülebilir. Bu bulguların çoğu malabsorbsiyona ikincil oluşan demir ve çinko eksikliği ile ilişkilidir (3). Malabsorbsiyonlu hastalarda döküntü bazen seboreik dermatit ve psöriazise, bazen egzama, asteatoz ve iktiyoz benzediği bildirilen eritematöz, pullu bir döküntü şeklinde olabilmektedir (5). Kütanöz kserozis, bozulmuş keratinosit proliferasyonu ve farklılaşması, lipid içeriği, hidrasyon, pH ve sebum üretimi ile karakterize stratum korneumun bir modifikasyonudur. Cilt bariyeri fonksiyonunu etkiler, cilt rahatsızlığına ve estetik kaygılara neden olur, nemlendiriciler ve keratolitikler ile topikal ve semptomatik tedavi edilir (6). Bizim hastamızda ciltte yaygın kaşıntı, kuruluk ve ekstremitelerde egzematöz lezyonlar saptandı. Bu lezyonların, histopatolojik olarak ileri derecede villöz atrofi nedeniyle oluşmuş derin malabsorbsiyonla ilişkili olduğu değerlendirildi. Bu olgu hem dermatologların hem de çocuk doktorlarının çölyak hastalığının çeşitli mukokütanöz belirtilerinden haberdar olması gerektiğini; dikkatli bir deri, mukoza, tırnak ve saç muayenesinin çölyak tanısını kolaylaştıracağını göstermektedir (7).

Sonuç olarak çölyak hastalığı sadece gastrointestinal sistem hastalığı olarak düşünülmemeyip, deri bulgularıyla da gelebilen bir sistemik hastalık olduğu unutulmadan değerlendirilmelidir. Tekrarlayan ve tedaviye dirençli cilt bulguları olan hastalarda çölyak hastalığının da olası tanılardan biri olabileceği düşünülmeli ve bu yönde ileri incelemeler yapılmalıdır.

and Adolescence. Pediatric Dermatology Vol. 24 No. 1 28-33, 2007

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; For the case presented in this article, a signed "informed consent form" was obtained, which includes detailed information about the use of the information presented for academic purposes.

Yazar katkı durumu; Olgunun tanı ve takip süreci; NY, MA, NBT, EÇ, tedavi süreci; NY, MA, NBT, EÇ, Literatür taraması; NY, MA, NBT, EÇ, yazım aşaması; NY, MA, NBT, EÇ

Author contribution status; The concept of the study; NY, MA, NBT, EÇ, design; NY, MA, NBT, EÇ, literature review; NY, MA, NBT, EÇ, collecting and processing data; NY, MA, NBT, EÇ, statistics; NY, MA, NBT, EÇ, writing phase; NY, MA, NBT, EÇ

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.686752>

KAYNAKLAR

1. ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease - J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 136-160.
2. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, Ozen H, Gürakan F, Yüce A. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. Turk J Pediatr. 2010; 52: 239-244.
3. Poon E, Nixon R. Signs, syndromes and diagnoses. Cutaneous spectrum of celiac disease. Aust J Dermatol 2001;42:136-141.
4. Ensari A, Marsh MN. Diagnosing celiac disease: A critical overview. Turk J Gastroenterol. 2019 May;30(5):389-397. doi: 10.5152/tjg.2018.18635.
5. Braverman IM. Skin signs of gastrointestinal disease. Gastroenterology 2003;124:1595-1614.
6. Boralevi F, Meledie N'Djong AP, Yao Yoboue P, Faye O, Dieng MT, Coniquet S, Atadokpede F, Niamba PA, Delarue A, Cazeau C. Regression of cutaneous xerosis with emollient treatment in sub-Saharan African patients. Int J Dermatol. 2017 Apr;56(4):467-473. doi: 10.1111/ijd.13454. Epub 2017 Feb 16.
7. Seyhan M, Erdem T, Ertekin V., The Mucocutaneous Manifestations Associated with Celiac Disease in Childhood

Bir Escitalopram İntoksikasyonu ve Siproheptadin

An Escitalopram Intoxication and Ciproheptadine

Canan Tiryaki¹, Zeki Korhan¹, Abdulkadir Yektaş¹

¹ Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Gazi Yaşargil EAH, Diyarbakır/Türkiye

ÖZET

Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçlar düşük yan etkilerinden ve kolay tolere edilebilmelerinden dolayı günümüzde depresyon tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. Serotonin sendromunun tanısı serotonerjik bir ilacın alınmasını takiben gelişen ajitasyon, mental durum değişiklikleri, miyoklonus, ishal, ateş, hiperrefleksi, tremor, koordinasyon bozukluğu gibi belirtilerden en az üç tanesinin bulunması ile konulmaktadır. Yaklaşık 1 yıldır major depresyon ön tanısı ile tedavi gören ve intihar amaçlı 84 adet essitalopram 20 mg tablet alan 26 yaşındaki bayan hasta zehirlenme nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Bu olguda yüksek doz essitalopram alınmasından yaklaşık 2 saat sonra serotonerjik sendrom gelişen ve tedavi amacıyla siproheptadin kullanılan bir hastanın sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: essitalopram, serotonerjik sendrom, siproheptadin

ABSTRACT

Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) group drugs are the first choice drugs in the treatment of depression today because of their low side effects and easy tolerability. The diagnosis of serotonin syndrome is made with the presence of at least three of the symptoms such as agitation, mental state changes, myoclonus, diarrhea, fever, hyperreflexia, tremor, and coordination disorder after taking a serotonergic drug. A 26-year-old female patient, who had been treated with a preliminary diagnosis of major depression for approximately 1 year and who received 84 escitalopram 20 mg tablets for suicidal purposes, was hospitalized in the intensive care unit due to intoxication. In this case, we aimed to present a patient who developed serotonergic syndrome and used cyproheptadine for treatment approximately 2 hours after taking high-dose escitalopram.

Keywords: escitalopram, serotonergic syndrome, cyproheptadine

GİRİŞ

Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçlar düşük yan etkilerinden ve kolay tolere edilebilmelerinden dolayı günümüzde depresyon tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. SSRI sınıfından bir antidepresan ilaç olan essitalopram, postsinaptik nöronda bir nörotransmitter olan serotoninin geri alımını engelleyip intersinaptik aralıkta serotonin miktarını artırarak 5-HT1A ve 5-HT2 reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu etki göstermektedir (1,2).

Tüm ilaçların tetiklemesiyle gelişen serotonerjik sendromun Amerika Birleşik Devletlerindeki (ABD) erişkinlerdeki insidansı 1999 da %6 dan 2010 da %10,5 a kadar artmıştır (3). SSRI'larla gelişen serotonerjik sendrom insidansı ise 2002 den 2005 e %15 artmıştır (3). Yine ABD de 2016 da SSRI zehirlenmesine 54410 kişinin maruz kaldığı ve bunların %43 ünün tek maruziyet olduğu raporlanmıştır ve bu hastaların 102 tanesi ex olmuştur (4). 2002 den 2016 ya vakalarda %18'lik ölüm oranında %8'lik bir artış olmuştur (4).

Serotonerjik sendrom merkezi ve periferik sinir sisteminde aşırı serotonerjik etkinlik ile oluşan, hayatı tehdit eden bir ilaç reaksiyonudur. Serotonerjik ilaçların yüksek dozda veya başka ilaçlarla beraber kullanımları sırasında ortaya çıkmaktadır (5,6). Bu sendromda konfüzyon, hipomani, ajitasyon, ishal, ateş, terleme, kan basıncı değişiklikleri, bulantı, kusma, miyoklonus, hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu ve tremor şeklinde bulgular gözlenebilir (7). Serotonin sendromunun tanısı serotonerjik bir ilacın alınmasını takiben gelişen ajitasyon, mental durum değişiklikleri, miyoklonus, ishal, ateş, hiperrefleksi, tremor, koordinasyon bozukluğu gibi belirtilerden en az üç tanesinin bulunması ile konulmaktadır (7).

Bu olguda yüksek doz essitalopram alınmasından yaklaşık 2 saat sonra serotonerjik sendrom gelişen ve tedavi amacıyla siproheptadin kullanılan bir hastanın sunulmasını amaçladık.

OLGU

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Abdulkadir Yektaş, MD, Gazi Yaşargil EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Diyarbakır/Türkiye

E-Posta/E-Mail: akyektas722000@yahoo.co.uk || Tel: +90 505 388 1884

Received/Geliş Tarihi: 07.02.2020 || Accepted/Kabul Tarihi: 04.07.2020

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



Yaklaşık 1 yıldır major depresyon ön tanısı ile tedavi gören ve intihar amaçlı 84 adet essitalopram 20 mg alan 26 yaşındaki kadın hasta, yaklaşık 2 saat sonra acil servise kas rijiditesi, solunum sıkıntısı, bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı ve baş dönmesi şikayetleri ile başvurdu. Acil serviste öyküsü alınan hasta zehir danışma merkezine danışıldı. Nazogastrik sonda takılıp aktif kömür uygulanması ile mide lavajı uygulandı. Miyoklonus olan hastanın derin tendon refleksleri (DTR) artmış, bilateral Babinski refleksi pozitif ve vertikal nistagmusu vardı ancak trakeal, kornea ve ışık refleksleri normalliğini koruyordu, pupiller midriyatik idi. Hasta acil servise başvurduğunda cilt bulguları yoktu. Sonrasında hastada bilinç bulanıklığı ve konvülsiyon gelişti. Genel durumu kötüleşen ve Glaskow koma skalası (GKS): 7 olan hasta acil şartlarda entübe edilerek yapay manuel nefes alma ünitesi (Artificial Manual Breathing Unit; AMBU) ile solunum desteği sağlanmış şekilde yoğun bakım ünitesine (YBÜ) transfer edildi. YBÜ'ye gelen hastaya entübasyon ve kas gevşetici ilaç tedavisi uygulandıktan sonra GKS: 3 idi. Hasta mekanik ventilatöre bağlandı ve P-SIMV (Synchronized intermittent mandatory ventilation; senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon) modunda solunum sayısı: 14/dakika, PEEP (Positive End Expiratory Pressure, ekspirasyon sonu pozitif basınç): 8cmH₂O, PEEP üstü basıncı: 14 cmH₂O, FiO₂: %50 olarak ayarlandı. Hasta YBÜ'ye geldiğinde genel durumu kötü, pupiller izokorik, bilateral ışık refleksleri pozitif. Hesaplanan sodyum bikarbonat ven içi puşe edildi ve sonrasında ven içi infüzyon başlandı. Hastanın arter kan gazı, kan sayımı ve kan biyokimya değerleri tablo 1 ve tablo 2 de bulunmaktadır.

Tablo 1. Hastaların arter kan gazı değerleri

	Acil Servis Kan Gazı	Yoğun Bakım AKG	Yoğun Bakım 2. Saat AKG
PH	6,75	6,89	7,31
PCO ₂ mmHg	99	44	47,8
PO ₂ mmHg	57	149	85
BE mmol/L	-23	-25	-2
Laktat mmol/L	18	18,7	8,8
HCO ₃ mmol/L		11	23

AKG: arter kan gazı

Tablo2. Hastanın acil servise başvurduğundaki kan sayımı ve kan biyokimya değerleri

Ure mg/dL	26	K mEq/L	3,6	WBC 10 ³ /UL	26,3
Kreatinin mg/dL	0,8	Na mEq/L	145	Hemoglobin g/dL	14
AST U/L	24	CRP mg/L	13,7	Platelet 10 ³ /UL	345
ALT U/L	19	Glukoz mg/dL	136	INR %	1,25

Yoğun bakım ünitesine alınan hasta monitörize edildi. Kan basıncı: 140/70 mmHg, nabız: 90/dk., saturasyon: %98, vücut sıcaklığı: 37.5°C ve solunum sayısı 18/dk. olarak ölçüldü. Yükleme sıvı tedavisi olarak 20 mL/kg %0.9 izotonik başlandıktan sonra idame sıvısı olarak %0.9 izotonik 100 mL/saat olarak devam etti. Hasta zehir danışma merkezine danışıldı. Hastanın çekilen EKG, akciğer grafisi ve kraniyal tomografisinde anormal bir bulgu saptanmadı. Hastaya medikal tedavi olarak siproheptadin 2x12 mg enteral başlandı ve yüzdaki flaşing bulguları kaybolunca 4. gün kesildi, pantoprazol 40 mg 1x1 ven içi, enoksaparin 0.6 mL 1x1 cilt altı başlandı. Hastanın kliniğinde 24 saat içerisinde belirgin düzelme oldu. Bilinci açılmaya başlayan hastanın ajitasyonu olması üzerine 0.2 µg/kg/dk. sedasyon amacıyla remifentanil infüzyonu başlandı, yatışının üçüncü gününde azaltılarak kesildi. Bilinç durumu yakın takip edilen hastaya yatışının 3. günü ekstübe edilerek maske ile 4 L/dk. oksijen vermeye başlandı. Ekstübasyon sonrası takiplerinde solunum sıkıntısı devam eden hastaya aralıklı olarak non-invaziv CPAP (FiO₂ %50, PEEP: 10 cmH₂O ve PEEP üstü basıncı: 10 cmH₂O) tedavisi uygulandı.

Yatışının 8. gününde vital parametreleri normal sınırlarda olan, solunum sıkıntısı olmayan hasta psikiyatri bölümüne konsülte edildi. Medikal tedavi ve taburculuk sonrası poliklinik kontrolü önerisiyle taburcu edildi.

SONUÇ

Serotonerjik sendrom, merkezi ve periferik sinir sisteminde aşırı serotonerjik etkinlik ile oluşan ve hayatı tehdit eden bir ilaç reaksiyonudur (5). Bu ilaç reaksiyonundan sorumlu 6 adet reseptör vardır. 5-HT_{1A}: Nöronal inhibisyon, uyku düzenlenmesi, yeme, termoregülasyon, anksiyete ile ilişkili hiperaktivite ve depresyon ile ilişkili hipoaktiviteden sorumludur. 5-HT_{1B}: Hareket ve kas tonusundan sorumludur. 5-HT_{2A}: Nöronal eksitasyon, öğrenme, periferik vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonundan sorumludur. 5HT_{2B}: Düz kas kontraksiyonundan sorumludur. 5HT₃: Bulantı, kusma ve anksiyeteden sorumludur. 5HT₄: Gastrointestinal motiliteden sorumludur (8). Semptomlar genellikle bir serotonerjik ajanın artan dozundan 24 saat sonra, bir hastanın ilaç rejimine başka bir serotonerjik ajanın eklenmesi veya ilaç aşırı dozundan sonra ortaya çıkma eğilimindedir (9). Klinik bulgular hafif olgularda gözden kaçabilecek tremor, diyare şeklinde olabileceği gibi hipertansiyon, nöbet, hipertermi, deliryum,

koma ve ölümlü sonuçlanan ağır bir tablo şeklinde de olabilir semptomlara göre hafif, orta ve ciddi serotonerjik sendrom diye ayrılabilir (8,10). Essitalopram tedavi edici dozda ya da yüksek dozda serotonerjik sendroma neden olabilir. Hastamızda yüksek doz essitalopram alımından sonra bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı, solunum sıkıntısı, miyoklonus, konvülsiyon, kas rijiditesi, YBÜ e yatışının 2. günü yüzde flaşing gözlemlendi. Bu bulgularla hastamızın ciddi bir serotonerjik sendrom kliniğinde olduğunu düşündük. Essitalopramın neden olduğu serotonerjik sendrom için biz literatürde belirgin bir toksik doza rastlamadık. Çok küçük dozlarda veya başka ilaçlarla birlikte kullanıldığında değişken dozlarda ya da intihar amacıyla alınan çok yüksek dozlarda serotonerjik sendroma neden olabilmektedir (2,3,4,8,11,12).

Antikolinerjik sendrom muskarinik reseptör alanında kolinerjik nöral iletimin inhibe edilmesiyle meydana gelir (11). Antikolinerjik sendromda taşikardi, hipertermi, kuru cilt ve mukoza, midriyazis, azalmış bağırsak hareketleri ve idrar retansiyonu meydana gelir (11). Bizim hastamızda bu bulgulardan sadece midriyazis vardı, bu nedenle hastada antikolinerjik sendrom düşünmedik.

Nöroleptik malign sendrom klinik olarak yüksek ateş, kas rijiditesi, deliryum ve otonomik sinir sistemi bozuklukları (kalp atım sayısında değişiklik, değişken hipertansiyon ve aşırı terleme, geç dönemde sialore ve idrar inkontinansı görülebilir), laboratuvar olarak artmış kreatin kinaz, lökositoz, artmış CRP ve fibrinojen ve artmış sedimantasyon görülebilir (12). Hastamızda bu bulgulardan sadece kas rijiditesi ve artmış lökositoz vardı, bu nedenle hastamızda nöroleptik malign sendrom düşünmedik.

Serotonerjik sendromda ilaçların kesilmesi, vital bulguların yakın takibi ve destek tedavisi temel tedavi yaklaşımlarıdır. Bununla birlikte anti serotonerjik ajanlar da (siproheptadin, propranolol, klorpromazin) bazı hastalarda kullanılabilir (2,13). Siproheptadin 5-HT_{2A} reseptörlerini bloke ederek etkinlik gösteren bir antihistaminiktir (2). Serotonin sendromunun tedavisinde standart bir siproheptadin doz önerisi bulunmamaktadır. En sık uygulanan siproheptadin doz rejimi; başlangıç dozu olarak 12 mg ve ardından semptomlar devam ederken her 2 saatte bir 2 mg olarak verilmesidir (14). Biz de hastamıza zehir danışma merkezinin önerisiyle destek tedavileri eşliğinde 2x12 mg olacak şekilde siproheptadin uyguladık.

Siproheptadinin sadece oral formu vardır, acil serviste aktif kömür verildiği için ilacın emilimini azaltır bu da ilacın etkisini azaltır (2). Bu nedenle kas içi uygulanabilen klorpromazin serotonerjik sendrom tedavisinde kullanılabilir (2). Klorpromazin intramüsküler 50-100 mg uygulanabilir ancak ciddi hipotansiyona ve ciddi zehirlenmelerde şoka neden olabilir (8). Ciddi serotonerjik sendrom vakalarında dantrolen uygulandığını bildiren vaka serileri de vardır (8). Propranolol 5-HT_{1A} reseptör antagonistidir yarı ömrü uzundur potansiyel hipotansiyon yapar ve taşikardiyi düzeltir (8). Hastamızın 24 saat içinde klinik durumunda iyileşme gözlemlendi ve hastamızı yatışının 8. gününde psikiyatri bölümüne konsülte edilerek taburcu edildi.

Hastamızda yüksek doz essitalopram kullanımı sonucu serotonerjik sendrom gelişti. SSRI'lar yan etki profili açısından güvenilir ilaçlar olmasına rağmen serotonerjik sendrom gibi ölümcül komplikasyonlara neden olabilmektedir. SSRI kullanan hastalarda yan etkiler değerlendirilirken serotonerjik sendrom olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Serotonerjik sendrom gelişen hastalarda destek tedavisi yanında anti serotonerjik ajanlardan siproheptadin tedavide etkin bir şekilde kullanılabilir.

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; For the case presented in this article, a signed "informed consent form" was obtained, which includes detailed information about the use of the information presented for academic purposes.

Yazar katkı durumu; Olgunun tanı ve takip süreci; CT, ZK, AY, tedavi süreci; CT, ZK, AY, Literatür taraması; CT, ZK, AY, yazım aşaması; CT, ZK, AY

Author contribution status; The concept of the study; CT, ZK, AY, design; CT, ZK, AY, literature review; CT, ZK, AY, collecting and processing data; CT, ZK, AY, statistics; CT, ZK, AY, writing phase; CT, ZK, AY

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egjtd.685606>

KAYNAKLAR

1. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2000;14:3-20.
2. Ethemoglu FB, Kavalci G, Batuman A, Akdikan A, Emre C, Gezer F. Aşırı doz essitalopram ve moklobemid birlikte kullanımı ile oluşan serotonin sendromu olgusu. *Anestezi Dergisi* 2016;24(2);105-108.
3. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The serotonin syndrome. From molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci* 2019;20(9):2288.
4. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: Pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan Res* 2019;12:1178646919873925.
5. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20. [Http://dx.doi.org/10.1056/nejmra041867](http://dx.doi.org/10.1056/nejmra041867)
6. Habertzettl R, Fink H, Bert B. Role of 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors for the murine model of the serotonin syndrome. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2014;70:129-33.
7. Öztürk N, Kara Ö, Sözeri-Varma G, Değirmenci E. Düşük Doz Essitalopram ile Serotonin Sendromu: *Journal of Mood Disorders* Volume: 3, Number: 1, 2013 - www.jmood.org
8. Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician* 2008;54(7):988-992.
9. Hernandez M, Wals M, Ganti L. Serotonin Syndrome in the Emergency Department: *Cureus*. 2019;11(12):e630.
10. Jones D, Story DA. Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:181-7.
11. Corolla CE, Whitfield A, Wu A. Anticholinergic syndrome following an unintentional overdose of scopolamine. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:719-723.
12. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Rodriguez FV. Neuroleptic malignant syndrome: A review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(3):395-406.
13. Arık AC. Serotonin Sendromu. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi* 2003;1:346-351.
14. Frye JR, Poggemiller AM, mcgonagill PW, Pape KO, Galet C, Liu YM. Use of Cyproheptadine for the Treatment of Serotonin Syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2020;40(1):95-9.

Hepatit-A Sonrası Gelişen Hemolitik Anemi: Olgu Sunumu

Hemolytic Anemia Developing After Hepatitis-A: Case Report

Beril Canan Türkoğlu¹, Melike Arslan², Necati Balamtekin³

¹ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara/Türkiye

² Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara/Türkiye

ÖZET

Hepatit A, toplumda yaygın görülen, önemli morbidite ve ileri yaşlarda mortalite nedeni olabilen bir hastalıktır. Akut viral hepatit A enfeksiyonu, karaciğerin nekro-inflamatuvar yanıtı ile karakterize olup, klinik tablo asemptomatik formdan fulminan enfeksiyona kadar değişir. Ürtiker, akut böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, meningoensefalit, taşsız kolesistit, hematolojik ve kardiyovasküler komplikasyonlar Akut hepatit A enfeksiyonuna eşlik edebilir. Bu makalede hepatit A enfeksiyonu sonrasında immün olmayan hemolitik anemi gelişen bir çocuk hasta sunuldu.

Anahtar Kelimeler: akut hepatit A enfeksiyonu, non-immün hemolitik anemi, çocuk

ABSTRACT

Hepatitis A is a common disease in the society that can cause significant morbidity and mortality in older ages. Acute viral hepatitis A infection is characterized by the necro-inflammatory response of the liver, and the clinical picture varies from asymptomatic form to fulminant infection. Urticaria, acute renal failure, nephrotic syndrome, meningoencephalitis, stone-free cholecystitis, hematological and cardiovascular complications may accompany acute hepatitis A infection. In this article, a child patient who developed nonimmune hemolytic anemia after hepatitis A infection is presented.

Keywords: acute hepatitis A infection, non-immune hemolytic anemia, child

GİRİŞ

Hepatit-A virüsü, çocuklarda akut ve benign hepatitlerin en sık etkenidir. Hepatit-A enfeksiyonu, küçük çocuklarda klinik olarak genellikle asemptomatik veya hafif bulgularla geçirilirken; adolesanlarda ve erişkinlerde daha gürültülü ve semptomatik geçirilir (1). Hepatit A enfeksiyonunun sırasında veya sonrasında fulminant hepatit, uzamış kolestatik hepatit gibi farklı klinik durumlar gelişebildiği iyi bilinmektedir (2). Immün olmayan hemolitik anemi (NİHA) de özellikle glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hepatit A enfeksiyonu ile ilişkili olarak gelişebilen nadir durumlardan birisidir (3). Bu makalede hepatit A enfeksiyonu sonrasında immün olmayan hemolitik anemi gelişen bir çocuk hasta sunuldu.

OLGU

On altı yaşında kız hasta halsizlik, güçsüzlük, solukluk ve gözlerde sarılık şikâyetleriyle Çocuk Gastroenterolojisi polikliniğine getirildi. Hastalık öyküsünde, yaklaşık iki ay önce dört gün süren Gürcistan seyahati yaptığı öğrenildi. Bu seyahatinden 2 hafta sonra gözlerinde sararma, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık olması üzerine Çocuk

Gastroenterolojisi ünitemize getirilerek burada ayaktan tetkik ve tedavisi yapılmış. Hastanın geliş fizik muayenesinde, soluk cilt görünümü, her iki sklerada ikterik görünüm dışında patolojik bulgu saptanmadı. Vücut ağırlığı 82 kg (>97p), boyu 180 cm (>97p) idi. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde özellik yoktu. Bu dönemde akut hepatit tanısıyla nedene yönelik yapılan kan tetkik sonucu; hemogloblin (Hb) 14,5 g/dl, beyaz küresi 5400 /mm³, PLT 302.000 /mm³, INR 1.09, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 14 mm/saat, alanin aminotransferaz (ALT) 1047 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) 856 U/L, total bilirübin 3,4 mg/dL, direkt bilirübin 1,8 mg/dL, alkalen fosfataz (ALP) 202 U/L, gama glutamil transferaz (GGT) 76 U/L, albümin 3,6 g/dL, total protein 7,2 g/dL şeklindeydi. Viral hepatit belirteçlerinden anti hepatit A Virüs (HAV) IgM negatif, anti HAV IgG negatif, anti hepatit B yüzey antijeni (HBs) pozitif, anti hepatit C virüs (HCV) negatif, anti Human immunodeficiency virüs (HIV) negatif, Epstein-Barr virüs (EBV) viral capsid antijen (VCA) IgM negatif, sitomegalovirüs (CMV) IgM negatif, parvovirüs IgM negatif, EBV VCA IgG, parvovirüs IgG, CMV IgG pozitif olarak belirlendi. Otoimmün hepatite yönelik incelemelerde antinükleer antikor (ANA), anti çift zincirli DNA (anti-dsDNA),

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Melike Arslan, MD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği Ankara/Türkiye

E-Posta/E-Mail: melikearslan190@gmail.com || Tel: +90 505 287 8900

Received/Geliş Tarihi: 23.02.2020 || Accepted/Kabul Tarihi: 19.08.2020

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



anti mitokondriyal antikor, anti düz kas antikor, Liver-Kidney Mikrozomal Antikor (LKM) negatif saptandı. Tüm batin ultrasonografik incelemesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Spot idrarda bakır 26,2 mg/, 24 saatlik idrarda bakır 71,7 mg/gün, serum serüloplazmin düzeyi 29,9 mg/dL olarak ölçüldü. Göz muayenesinde gözünde Kayser-Fleischer halkasının bulunmadığı saptandı. Hastaya 15 mg/kg/gün dozunda ursodeoksikolik asit tedavisi verilerek izleme alındı ve izlemde dört hafta içinde hastanın şikâyetleri, klinik bulguları ve anormal laboratuvar sonuçları düzelerek normal sınırlara geldi.

Takibinin 6. haftasında hasta solukluk, yorgunluk, baş dönmesi, kulak çınlaması ve skleralarda hafif sarılık şikâyetleriyle tekrar muayeneye getirildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 82 kg (>97 persentil), boyu 180 cm (> 97 persentil), vücut ısısı 38,5°C, nabızı 107 atım/dk., solunum sayısı 20/dk., arteriyel kan basıncı 95/50 mmHg idi. Sklerasında hafif sarılık, dilde ve müköz membranlarda solukluk, sağ ve sol üst kadranda hassasiyet, sağ kostovertebral açı hassasiyeti, sağ yan ağrısı mevcuttu. Karaciğer ve dalak 1,5 cm ele geliyordu. Traube kapalıydı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemelerinde Hb:10 g/dl, beyaz küre: 6700/mm³, platelet sayısı: 287 000/mm³, mean corpuscular volume (MCV): 81.1 FL, düzeltilmiş retikülosit sayısı %2.2 idi. ALT 54 U/l, AST 68 U/l, total bilirübin 2,6 mg/dL, direkt bilirübin 0,59 mg/dL, U/L, GGT 26U/L olarak ölçüldü. Batin ultrasonografik görüntülenmesinde karaciğer boyutu uzun aksta 164 mm, dalak boyutu uzun aksta 152 mm olarak görüldü. Portal ve hepatik venöz sistem patent, akımları ve akım yönleri doğal bulundu. Direkt Coombs testi negatifti. Haptoglobulin 8 mg/dL'nin altındaydı. Ani gelişen non immün hemolitik aneminin nedenine yönelik tanısal işlemler ve tedavi amacıyla hasta hastaneye yatırıldı. Bu arada hastanın viral hepatit belirteçleri ve 24 saat idrar bakır miktarı yeniden incelendi. 24 saat idrar bakır miktarı 100mg/gün altında saptandı. Viral hepatit belirteçlerinden anti HAV IgG pozitif olarak saptandı. Hastanın yatışının 3. gününde hemoglobinin değeri 6,9 mg/dL olarak ölçüldü. Bunun üzerine 4 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Transfüzyondan sonra hemoglobinin değeri 11,2 mg/dL idi. Takiplerinde transfüzyon sonrası ilk 3 gün hemoglobinin değeri aynı seyrederken, 4. günden itibaren yeniden düşmeye başladı. Transfüzyon sonrası 5. günündeki hemoglobini 10,3 mg/dL, düzeltilmiş retikülosit yüzdesi 4,2 idi. Hastaneye yatışının on birinci

gününde genel durumunun iyi olması ve Hb düzeyinin stabil seyretmesi üzerine sık poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Taburculuk Hb 9,8 mg/dL olan hastanın taburculuk sonrası 2. haftada Hb 8,5 mg/dL, düzeltilmiş retikülosit yüzdesi 5,2 idi. Hastanın taburculuk sonrası 3. haftada şikâyetleri tamamen düzeldi. Fizik muayene bulguları normale döndü. Hb 12,1 mg/dL'ye yükseldi ve düzeltilmiş retikülosit oranı % 3.3'e geriledi. Hasta her iki haftada bir çocuk gastroenteroloji ve çocuk hematoloji poliklinik kontrollerine devam etmektedir. Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

SONUÇ

Non-immün hemolitik anemi (NIHA) pozitif rutin hemoliz testleri ve negatif Coombs testi ile karakterize olan anemidir (4). Birçok farklı sınıflandırma olmasına rağmen herediter ve kazanılmış NIHA olarak ikiye ayrılabilir. Kazanılmış hemolitik anemi; ilaçlar, toksik maddeler, enfeksiyonlar, prostetik kalp kapakçığı gibi birçok sebeple indüklenebilir. Chang ve arkadaşları (5), Koisho ve arkadaşları (6) ve Lee ve arkadaşlarının (7) bildirdikleri vakalarda yaklaşık 3 haftada steroid yardımıyla düzelen, Hepatit A virüsünün indüklemediği Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi görülmüştür. Vakaların en genci 36, en yaşlısı 55 yaşındadır. Lapp ve arkadaşlarının (8) takdim ettiği vakada 42 yaşında erkek hastada Hepatit A virüsünün endemik olduğu bölgeye seyahat öyküsünün ardından geçirdiği Hepatit A enfeksiyonunu takiben akut böbrek yetmezliği ve immün olmayan hemolitik anemi gelişmiştir. Hasta diyalize gerek kalmadan, taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu desteği ve steroid tedavisiyle iyileşmiştir.

Hastamızda hepatit A virüsünün yoğun görüldüğü (9) Gürcistan'a seyahatinden sonra hepatit A enfeksiyonu gelişmiştir. Hastada hemolitik anemi hepatit nedeni ile takibinin 6. haftasında görülmüş olup eritrosit süspansiyonu dışında literatürdeki diğer vakalardan farklı olarak herhangi bir steroid kullanımı olmadan kendiliğinden gerilemiştir. Hastamız literatürdeki benzer vakalar arasında en genç olanıdır ve diğer vakalardan farklı olarak herediter bir membranopati saptanmamıştır. Bu vakadan hepatit-A virüsünün hemolitik anemi gibi nadir bir komplikasyon yapabileceği ve steroid tedavisine ihtiyaç duyulmaksızın kendiliğinden gerileyebileceği öğrenilmiştir.

Hepatit A enfeksiyonu seyrinde yorgunluk, kırgınlık, iştah azalması gibi hafif semptomlar olabileceği gibi, hepatit A virüsü hemolitik anemiden multiorgan yetmezliğine varan geniş bir skalada ciddi komplikasyonlara sebep olabilir. Hepatit A enfeksiyonu inaktif yada canlı atenüe aşı ile önlenilebilir bir enfeksiyondur ancak son yıllarda uygulanan etkin aşılama çalışmalarına rağmen halen her yıl milyonlarca insanı etkilemektedir. Bu sebeple bu enfeksiyonun seyri sırasında komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

aplasia accompanied by autoimmune hemolytic anemia in a patient with type A viral hepatitis. Rinsho Ketsueki. 2009 May;50(5):424-9.

7. Tae Heon Lee, Suk Joong Oh, Soojung Hong et al. Pure Red Cell Aplasia Caused by Acute Hepatitis A Chonnam Med J. 2011 Apr; 47(1): 51–53.

8. Robert T. Lapp and Fedja Rochling. Acute Cholestatic Hepatitis A Virus Infection Presenting with Hemolytic Anemia and Renal Failure: A Case Report. Hepatol. 2013; 2013: 438375.

9. Global hepatitis report 2017, WHO 2017

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; For the case presented in this article, a signed "informed consent form" was obtained, which includes detailed information about the use of the information presented for academic purposes.

Yazar katkı durumu; Olgunun tanı ve takip süreci; BCT, MA, NB, tedavi süreci; BCT, MA, NB, Literatür taraması; BCT, MA, NB, aşaması; BCT, MA, NB

Author contribution status; The concept of the study; BCT, MA, NB, design; BCT, MA, NB, literature review; BCT, MA, NB, and processing data; BCT, MA, NB, statistics; BCT, MA, NB, writing phase; BCT, MA, NB

.Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.693062>

KAYNAKLAR

1. Amuel C. Matheny and Joe E. Kingery. Hepatitis A. Am Fam Physician. 2012 Dec 1;86(11):1027-1034.
2. Lemon, S. M., Ott, J. J., Van Damme, P., & Shouval, D. (2018). Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. Journal of Hepatology, 68(1), 167–184.
3. Abid S, Khan AH. Severe hemolysis and renal failure in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients with hepatitis E. Am J Gastroenterol. 2002;97(6):1544-1547.
4. Beris P, Picard V. Non-immune Hemolysis: Diagnostic Considerations. Semin Hematol. 2015 Oct;52(4):287-303.
5. Hyo Jeong Chang, Dong Hyun Sinn, Sung Gyun Cho et al. Pure red-cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia in a patient with acute hepatitis A Clinical and Molecular Hepatology 2014; 20(2): 204-207.
6. Koiso H, Kobayashi S, Ueki K, Hamada T et al. Pure red cell

Trigliserid Yüksekliği Olan Bir Hastada Akut Pankreatit Gelişimi: Olgu Sunumu

Acute Pancreatitis Development in a Patient with High Triglyceride: A Case Report

Canan Akkuş¹, Nurullah Damburacı², Hakan Yılmaz³, Cevdet Duran⁴

1 İç Hastalıkları Kliniği, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uşak/Türkiye

2 Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Uşak/Türkiye

3 Radyoloji Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uşak/Türkiye

4 Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Uşak/Türkiye

ÖZET

Akut pankreatit; pankreas bezinin inflamasyonu olup, hayatı tehdit edebilen ölümcül bir durumdur. Birçok olguda kronik alkol kullanımı ve safra yolu hastalıkları etiolojiden sorumlu olsa da nadiren hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit gelişebilir. Trigliserid düzeyleri arttıkça pankreatit gelişme riski artar ve 1000 mg/dl'yi geçen düzeylerde hastaların yaklaşık beşte birinde akut pankreatit geliştiği bildirilmiştir. Hipertrigliseridemi nedeniyle meydana gelen pankreatit tedavisinde oral alım kısıtlanması, yağdan fakir beslenme, insülin infüzyonu, heparin, lipit düşürücü ilaçlar, nadiren de plazmaferez kullanılabilir. Bu yazımızda daha önceden hiç lipit düşürücü ilaç tedavisi almamış ve 3 defa akut pankreatit gelişmiş bir hastayı sunduk. Akut pankreatit etiolojisinde nadiren de olsa yüksek trigliserid düzeyleri sorumlu olabilir. Bu nedenle akut pankreatit gelişen tüm olgular lipit parametreleri açısından incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: hipertrigliseridemi, akut pankreatit, karın ağrısı

ABSTRACT

Acute pancreatitis is an inflammation of the pancreas and is a life-threatening condition. Although chronic alcohol use and biliary tract diseases are responsible for the etiology in many cases, acute pancreatitis may rarely develop due to hypertriglyceridemia. As triglyceride level increases, the risk of developing pancreatitis increases, and acute pancreatitis has been reported in approximately one-fifth of patients at levels exceed 1000 mg/dL. In the treatment of pancreatitis caused by hypertriglyceridemia; oral feeding restriction, low-fat diet, insulin infusion, heparin, lipid-lowering drugs, and rarely plasmapheresis can be used. In this article, we present a patient who never received any lipid-lowering medication before and developed acute pancreatitis three times. High levels of triglycerides may rarely be responsible for the etiology of acute pancreatitis. Therefore, all cases with acute pancreatitis should be examined in terms of lipid parameters.

Keywords: hypertriglyceridemia, acute pancreatitis, abdominal pain

GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), pankreasın bezinin iltihabı olup, hafif ödematöz formdan ölüme sebep olabilecek ağır nekrotizan forma kadar değişik klinik yelpazede olabilir (1,2). Uygunsuz olarak aktive olmuş pankreas enzimleri pankreas ve çevre dokuların öz sindirimine, sonuçta fokal ve yaygın nekroza neden olur. Günümüzde AP gelişen olgularda etiolojide en sık sebep kronik alkol kullanımı, safra taşı ve safra yolu hastalıkları gibi patolojilerdir (1,2). Trigliserid yüksekliği nadir sebeplerden sayılsa da trigliserid düzeyi 1000 mg ve üzerindeki değerlerde pankreatit riski oldukça artmıştır (3). Trigliserid yüksekliği AP olgularının yaklaşık %1-4'ünden sorumlu olup (3), 1000 mg/dL ve üzerinde trigliserid düzeyi olan olguların yaklaşık %15-20'sinde AP gelişir (4).

Hipertrigliseridemili hastalarda hiperviskozite, iskemi, trigliseridlerin pankreatik lipaz ile hidrolizi sonucu ortaya çıkan çok fazla miktardaki serbest yağ asidinin meydana getirmiş olduğu lipotoksisite, buna bağlı inflamatuvar değişiklikler, asiner hücrelerde ve mikrovasküler membranlarda hasar AP gelişimine neden olur (4-6). Biz bu yazımızda daha önceden iki defa AP atağı geçirip, çok yüksek trigliserid düzeyleri olan ve hiç lipit düşürücü tedavi almayan AP'li bir hastayı sunduk.

OLGU

Kırk sekiz yaşında kadın hasta, karın ağrısı şikayeti ile acil servise başvurdu. Hikayesinde karın ağrısının acil servise başvurmadan 5-6 saat önce başladığı, esas olarak epigastrik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Cevdet Duran, MD, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 64200, Uşak/Türkiye

E-Posta/E-Mail: drcduran@gmail.com || Tel: +90 533 429 8585

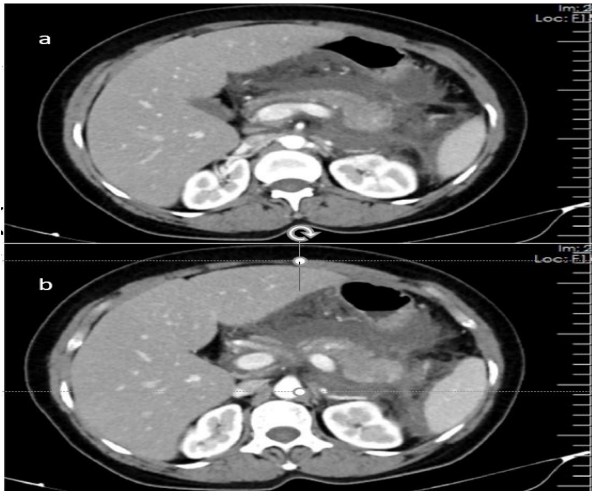
Received/Geliş Tarihi: 25.06.2020 || Accepted/Kabul Tarihi: 24.12.2020

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



bölgede olduğu, buradan tüm karına ve kuşak tarzında sırta yayıldığı, beraberinde bulantısı olduğu, ancak kusmadığı öğrenildi. Öz geçmişinde daha önceden kan yağlarında yükseklik olduğu söylendiği, ancak çok uzun yıllardır kan yağları tetkiki yapılmadığı, safra kesesinde taş olduğu, en sonuncusu 1,5 ay önce olmak üzere toplamda iki defa daha AP atağı geçirdiği ve hastanede yattığı öğrenildi. Sigara ve alkol kullanım öyküsü yoktu. Soy geçmişinde de özellik yoktu. Yapılan fizik muayenede boy 146 cm, ağırlık 63 kg, vücut kitle indeksi 29.56 kg/m² idi. Batın muayenesinde tüm kadrantlarda yaygın hassasiyet ve istemli defans vardı. Karaciğer 3-4 cm orta sertlikte ele geliyordu. Perküsyonda karaciğer matite alanında artış dışında özellik saptanmadı, Traube alanı açıktı. Erüptif ksantoma yok idi. Laboratuvar tetkiklerinde amilaz 813 U/L (25-125) ve lipaz 1200 U/L (13-60 U/L) bulundu (Tablo 1). Batın ultrasonografisinde (USG) karaciğer boyutunda artış (210 mm), parankiminde yağlanma ve dalak uzun aksında artış (135 mm), batın bilgisayarlı tomografi (BT)de, pankreas korpus ve kuyruk kesimlerinde belirginleşen, mide korpusu posterioru düzeyine ve dalak hilusu komşuluğuna uzanan diffüz heterojen dansite artışı ve yaygın serbest sıvı saptandı ve akut pankreatitle uyumlu saptandı (Resim 1).

Resim 1. Kontrastlı abdomen BT inceleme de a) peripankreatik alanda yağ planlarında kirlenme ve sıvı artışı b) pankreas gövde ve kuyruk kesiminde daha belirgin izlenen ödem ile uyumlu dansite azalması



Yoğun bakıma alınan hastanın oral alımı kapatıldı. Daha önceden de iki defa AP geçiren hasta, hastalık etiyojisi açısından yatışının ertesi günü bakılan trigliserid düzeyi 4036 mg/dL (N:50-200 mg/dL) bulundu. Tanı anında Ranson kriteri puanı 1 iken 48. saatte bu puan 0'a geriledi. Pankreatit açısında İV sıvı hidrasyonu sağlanan ve

antibiyotik başlanan hastaya trigliserid yüksek gelmesi üzerine enoksaparin, insülin infüzyonu ve dekstroz infüzyonu, fenofibrat 267 mg ve omega 3 kap 500 mg kapsül, 3x1 başlandı. Takiplerinde yatışının 2. günü karın ağrısı ve bulantısı gerileyen hasta, yatışının 3. günü yoğun bakımdan çıkarıldı, 4. günü trigliserid düzeyi 1022 mg/dL'ye lipaz düzeyi 106 U/L'ye geriledi. Laktesans testi negatif geldi. Küçük porsiyonlar halinde oral alım açıldı. Yatışının 5. günü insülin infüzyonu kesildi. Takiplerinde karında şişkinlik yakınması olan hastanın batın USG'de, karaciğer boyutunda artış (200 mm), parankiminde grade 1 yağlanma, safra taşı, safra çamuru, dalak boyunda artış (145 mm), pankreasta heterojenite ve korpus anteriorunda sıvı saptandı. Kontrol akciğer grafisinde sağda plevral efüzyon saptandı. Takiplerinde ertesi gün şişkinlik yakınması geriledi. Hasta poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

Tablo 1. Hastanın tanı ve takiplerinde pankreas enzim ve lipit düzeyleri

	A	L	TG	TK	LDL	HDL	VLDL
08.06.20	439	>1200					
09.06.20		698	4036				
10.06.20	116	330					
11.06.20	76	183	1412	345	27.9	34.7	282.4
12.06.20	52	106	1022				
13.06.20							
14.06.20							
15.06.20	69	54	861				
16.06.20			788	231	78	37.3	153.6
17.06.20			816				
18.06.20			881				
22.06.20			992				

A: amilaz(U/L), L: lipaz(U/L), TG: trigliserid(mg/dL), TK: total kolesterol(mg/dL), LDL: düşük dansiteli kolesterol(mg/dL), HDL: yüksek dansiteli kolesterol(mg/dL), VLDL: çok düşük dansiteli kolesterol(mg/dL)

SONUÇ

Bu yazımızda safra taşı olan ve daha önceden iki defa AP atağı geçiren, ancak üçüncü AP atağında AP'nin trigliserid yüksekliğine bağlı olduğu anlaşılan bir kadın hastayı sunduk. Akut pankreatit tanısı Revize Atlanta Kriterlerine göre konmaktadır ve bu kriterlere göre hastada pankreatit yönünden tanısız bir şüphe yoktu (7). Akut pankreatit en sık kronik alkol tüketimi ve safra taşına bağlı gelişmektedir (1,2). Hastanın daha önceki yatışlarında yapılan batın USG'sinde safra kesesinde taş olduğu raporlansa da bu başvurusunda yapılan acil batın USG'sinde sadece hepatosplenomegali saptandı, safra yollarıyla ilgili patoloji

saptanmadı. Daha önceden safra taşı olan hastada AP etiyojisi açısından ertesi gün istenilen trigliserid düzeyi çok yüksek saptandı. Ancak, hastanın takiplerinde yeniden yapılan kontrol batın USG'sinde safra çamuru ve milimetrik taşlar saptandı. Hastamızda safra taşı olsa da tipik bir biliyer kolik semptomları izlenmiyordu. Safra enzimleri ve bilirübin düzeyleri de normaldi. Ayrıca daha önceden iki defa daha pankreatit atağı geçirmesi ve hiç lipit düşürücü tedavi almamış olması nedeniyle, biz AP etiyojisini safra taşına değil, çok yüksek trigliserid düzeylerine bağladık. Akut pankreatit atağı geçiren hastalarda safra taşı varlığında bile AP yapan diğer faktörlerin de mutlaka sorgulanması gerekir. Etiyojinin eksik araştırılması bu hastada olduğu gibi tanının ve tedavinin gecikmesine, sonuç olarak da AP gibi yaşamı tehdit eder klinik durumlar gelişmesine neden olacaktır. Akut pankreatit gelişiminde hipertrigliseridemi nadir sebeplerden sayılsa da olguların yaklaşık %1-4'ünden sorumludur (3). Trigliserid düzeyleri 1000 mg/dL üzerindeki değerlerde AP riski oldukça artmış olup (3), bu düzeyde trigliserid yüksekliği olan hastaların yaklaşık %15-20'sinde AP gelişir (4).

Hastamızda olduğu gibi trigliserid düzeyi 1000 mg/dL ve üzerinde değerlerde genellikle ailesel hipertrigliseridemi düşünülmelidir. Hiperlipidemi sınıflandırması Fredrickson sınıflandırmasına göre yapılmaktadır (8,9). Bizim hastamızda trigliserid yüksekliğine bağlı akut pankreatit geliştiği için Fredrickson sınıflandırmasına göre Tip I, Tip IV veya Tip V dislipidemi olabileceği düşünüldü (8,9). Şiddetli trigliserid yüksekliğine sebep olan faktörler arasında lipoprotein lipaz eksikliği, lipoprotein lipaz gen mutasyonu, apolipoprotein CII eksikliği, glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1 mutasyonu, LMF1 mutasyonu sayılabilir (10). Tip 1 dislipidemide lipoprotein lipaz eksikliği veya apo CII eksikliği nedeniyle lipoprotein lipazın aktive olmaması şilomikron yüksekliğine neden olur (8). Tip IV dislipidemide çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) -kolesterol artışı, Tip V dislipidemide ise şilomikron ve VLDL artışı beraber izlenir (8). Dolaşımda trigliserid taşıyıcısı eksojen olarak şilomikronlar iken endojen olarak VLDL'dir. Tip 1 dislipidemide, diğer adıyla ailevi şilomikronemi, sıklıkla çocukluk döneminde başlar ve otozomal resesif geçiş gösterir, olgular herhangi bir provokatif faktör olmadan AP geliştirebilir. Buna karşın Tip IV ve Tip V dislipidemi durumunda herhangi bir çevresel ve hormonal faktör

olmadan AP geliştirecek düzeyde hipertrigliseridemi yoktur. Tip IV dislipidemide diğer adıyla ailevi kombine hiperlipidemi çok sayıda gen ve çevresel faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkan kompleks genetik hastalık olup, genellikle erişkin döneminde AP ile kendini gösterir. Tip V dislipidemide, diğer adıyla primer mikst hipertrigliseridemi sık görülmekte olup, Tip I dislipidemide olduğu gibi AP gelişme riski yüksektir ve olgular genellikle erişkin yaşta tanı alırlar (8).

Bizim vakamızın çok yüksek trigliserid düzeyleriyle beraber pankreatit kliniği ve beraberinde hepatosplenomegalinin olması ön planda Tip I veya V dislipidemide düşündürdü. Trigliserid yüksekliği ile beraber VLDL kolesterol düzeylerinin hafif yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin düşük olması bizi daha çok Tip V dislipidemiye yönlendirdi. Ancak hiperlipidemisi için kesin tanı konulamadı. Laktas testi negatifti ancak bu test yatışının 4. günü bakıldı ve trigliserid düzeyleri bu esnada zaten düşüktü. Hastanemizde teknik yetersizlik nedeniyle lipit elektroforezi, lipoprotein lipaz aktivitesi ve apo C-II düzeyi bakılamadı. Bu nedenle de ayırıcı tanı yapılamadı.

Hipertrigliserideminin tetiklediği AP olgularında hiperlipidemi tedavisinde diyet modifikasyonu, antihiperlipidemik ilaçlar, heparin, insülin, bazı vakalarda plazmaferez kullanılabilir (4). Hastamız AP nedeniyle ilk günden itibaren aç bırakıldı ve ancak ertesi gün trigliserid düzeyi çalışılabilir. Açlık, trigliserid düzeyleri üzerine oldukça düşürücü etkiye sahiptir ve bizim hastamızda bir günlük açlık sonrası bakılan trigliserid düzeyi 4036 mg/dL bulundu. Bu süre içerisinde lipoprotein lipaz enzim aktivasyonu için düşük molekül ağırlıklı heparin, insülin infüzyonu yapıldı. Omega-3 ve fenofibrat başlandı. Hastamızda yatışının 4. günü oral beslenmesi küçük porsiyonlar halinde ve yağdan fakir olarak açıldı.

Hafif (11) ve şiddetli AP'li (12) hastalarda erken beslenmenin konvansiyonel beslenmeye göre hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir. Bizim hastamızın takiplerinde yatışının 2. günü karın ağrısı ve bulantısı geriledi, yatışının 3. günü yoğun bakımdan normal odaya alındı, 4. günü trigliserid düzeyi 1022 mg/dl'ye ve lipaz düzeyi de 106 U/L'ye geriledi ve bunun üzerine küçük porsiyonlar halinde yağdan fakir diyetle oral alım açıldı. Yatışının 5. günü insülin infüzyonu kesildi. Şikayetleri gerileyen hastanın takiplerinde

sağda plevral efüzyon saptandı, ancak takiplerinde asit ile beraber o da geriledi.

Pankreatit seyrinde erken aşamada hastaların %62'sinde ekzokrin pankreas yetersizliği gelişirken, takiplerinde bu oranın %35'e kadar düştüğü, şiddetli vakalarda hafif vakalara göre iki kat daha fazla olduğu ve en sıklıkla da pankreas nekrozu gelişen olgularda ve alkole bağlı pankreatit gelişen olgularda olduğu bildirilmiştir (13). Tekrarlayan AP ataklarında bu risk daha fazladır. Bizim hastamızın takiplerinde ishal yakınması yoktu ancak, pankreas yetersizliği açısından da malabsorpsiyon testlerinin yapılması planlandı.

Sonuç olarak AP sebepleri arasında hipertrigliseridemi nadir fakat önemli yer tutar. Hastalarda safra taşı olsa bile AP gelişen hastalarda mutlaka trigliserid düzeyleri ölçülmelidir. Buna ilaveten, trigliserid düzeyi yüksek hastalarda pankreatit gelişmeden alınacak diyet, egzersiz ve ilaç tedavisi gibi tedbirler bu hastalarda pankreatit gelişimini önleyebilir.

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; For the case presented in this article, a signed "informed consent form" was obtained, which includes detailed information about the use of the information presented for academic purposes.

Yazar katkı durumu; Olgunun tanı ve takip süreci; CA, ND, HY, CD, tedavi süreci; CA, ND, HY, CD, Literatür taraması; CA, ND, HY, CD, yazım aşaması; CA, ND, HY, CD

Author contribution status; The concept of the study; CA, ND, HY, CD, design; CA, ND, HY, CD, literature review; CA, ND, HY, CD, collecting and processing data; CA, ND, HY, CD, statistics; CA, ND, HY, CD, writing phase; CA, ND, HY, C

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/eggetbd.757751>

Patients with Hypertriglyceridemia Pancreatitis. Chin Med J (Engl). 2015;128:2045-2049.

4. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. Eur J Intern Med. 2014;25:689-694.

5. Kimura W, Secknus R, Fischbach W, Mössner J. Role of phospholipase A2 in pancreatic acinar cell damage and possibilities of inhibition: studies with isolated rat pancreatic acini. Pancreas. 1993;8(1):70-79.

6. Thompson GR. Primary hyperlipidaemia. Br Med Bull. 1990;46:986-1004.

7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62:102-111.

8. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Ann Intern Med. 1971;75:471-472.

9. Verma N. Introduction to hyperlipidemia and its treatment: a review. Int J Pharm Res. 2016;9:6-14

10. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:655-666.

11. Zhang J, Zhu S, Tan D, Ma A, Yang Y, Xu J. A meta-analysis of early oral refeeding and quickly increased diet for patients with mild acute pancreatitis. Saudi J Gastroenterol. 2019;25:14-19.

12. Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized clinical trial. Nutrition. 2015;31:171-175.

13. Huang W, de la Iglesia-García D, Baston-Rey I, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2019;64:1985-2005.

KAYNAKLAR

1. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. Surg Clin North Am. 1999;79:699-710.
2. Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. World J Gastroenterol. 2014;20:16891-16901.
3. Zhang XL, Li F, Zhen YM, Li A, Fang Y. Clinical Study of 224