

EGE TIP DERGİSİ

Ege Journal of Medicine

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır.
Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.

Cilt / Volume: 53

Sayı / Issue: 1

Mart / March 2014

Sayfa / Pages: 1-64

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu
Editorial Board

Başkan / Editor – in – Chief

Ufuk ÇAĞIRICI

Editör Yardımcısı / Editorial Assistant

Okan BİLGE

Yayın Kurulu / Advisory Board

Ayşegül AKGÜN
Ali BAŞÇI
Alpaslan ÇAKAN
Cahide SOYDAŞ ÇINAR
Candan ÇİÇEK
Elvan ERHAN
Semra KARAMAN
Mehtap KÖKSAL
Ayşenur OKTAY
Hasan TEKGÜL
Altuğ YAVAŞOĞLU

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE
Mehmet N. ORMAN

Dil Editörü / Language Editor

Jennifer JOHNSON ÖNAY

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Alt Kurulu
Yayın Bürosu
Bornova 35100 – İZMİR

Tel : (0 232) 390 31 03

Tel : (0 232) 390 31 86

Fax : (0 232) 342 21 42

e-posta: editor@egetipdergisi.com.tr

web adresi: <http://www.egetipdergisi.com.tr>

Ege Tıp Dergisi, yılda 4 sayı olarak yayımlanır.
Ege Journal of Medicine is published 4 times per year.

TÜBİTAK Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini ve Index Copernicus'ta yer almaktadır.
Indexed in TÜBİTAK Turkish Medical Sciences Index, Türkiye Citation Index and Index Copernicus.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No: 18679

Baskı

Ege Üniversitesi Basımevi
Bornova - İZMİR

Baskı Tarihi

Mart 2014

Ege Tıp Dergisi yıllık abone creti 28 TL, tek sayı bedeli 7 TL'dir. Abone ve tek sayı istekleri için editor@egetipdergisi.com.tr adresine mesaj gönderilmesi veya 0 232 390 3103 - 0 232 390 3186 nolu telefona bildirilmesi gerekmektedir.

İÇİNDEKİLER (CONTENTS)

ARAŞTIRMALAR RESEARCH PAPERS

Akut iskemik inme ile ortalama trombosit hacmi ilişkisi

Relationship of mean platelet volume to an acute ischemic stroke

Deveci Ş Çelebi A Aşkın S Gürsoy A E Kolukısa M Hakyemez A

1

Diş hekimliğinde implant cerrahisinde intravenöz midazolam etkinliği

Efficacy of intravenous midazolam in dental implant surgery

Çağiran E Sezer B Koyuncu B Günbay T

7

C-Met immunoreactivity in operated stage I non-small cell lung cancer patients: Is it a prognostic marker?

Operate edilmiş evre I küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu olgularda c-Met immünreaktivitesi: Prognostik bir belirteç mi?

Ozdil A Cakan A Çağırıcı U Turhan K Ergonul A G Veral A

13

Troid fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda karpal tünel sendromu: Ultrasonografik ve elektrofizyolojik değerlendirme

Carpal tunnel syndrome in patients with thyroid dysfunction: Ultrasonographic and electrophysiologic evaluation

Uğur T Demirpolat G Tuncel D Özkaya M

19

The analysis of medico-legal deaths in adolescents and teenagers in Izmir (Turkey)

İzmir (Türkiye)'de ergen ve gençlerde mediko-legal ölümlerin analizi

Tatar G Ulucay T Asirdizer M Yavuz M S Zeyfeoglu Y Dalgic M Koker M

25

Akut myeloid lösemi hastalarında febril nütropenik atakların değerlendirilmesi

Evaluation of febrile neutropenic episodes in acute myeloid leukemia patients

Cömert M Aydoğdu İ Yetkin F Kaya E Erkurt M A Kuku İ

33

OLGU SUNUMLARI
CASE REPORTS

Diabetic ketoacidosis during pregnancy: A case report and review of the literature

Gebelik sırasında diabetik ketoasidoz: Olgu sunumu ve literatür derlemesi

Akman L Hursitoglu B S Kazandı M

40

Vekuronyum'a bağlı uzamış rezidüel nöromusküler bloklu morbid obez hastada sugammadex

Sugammadex in a morbidly obese patient with prolonged residual neuromuscular blockade caused by vecuronium

Karaman Y Karcioğlu Y Güvenli Y Şahin G Karaarslan S Gönüllü M

43

Adams-Stokes attacks: Imitator of epilepsy

Adams-Stokes atakları: Epilepsi taklitçisi

Sengeze N Yurekli V A Gulcan M Varol E

45

Intrastromal voriconazole application in the topical treatment of resistant Aspergillus fumigatus keratitis

Topikal tedaviye dirençli Aspergillus fumigatus keratitinde intrastromal vorikonazol uygulaması

Yüksel B Calik S Pehlivan O Topcu B Calik B

49

Pelvic tuberculosis presenting with pyometra in a post-menopausal women

Post menopozal bir kadında pyometra ile presente olan pelvik tüberküloz

Balik G Ustuner I Ural U M Bayoglu Tekin Y Kagitci M Gucer H Guvendag Guven E S

53

İki taraflı anterior omuz çıkığı: Olgu sunumu ve literatür taraması

Bilateral anterior shoulder dislocation: A case report and a review of the literature

Ozan F Altay T Koyuncu Ş Çeliker H

56

DERLEME
COMPILATION

Apoptozis ve hücre döngüsü

Apoptosis and cell cycle

Aktuğ H

60

Akut iskemik inme ile ortalama trombosit hacmi ilişkisi

Relationship of mean platelet volume to an acute ischemic stroke

Deveci Ş¹ Çelebi A² Aşkın S³ Gürsoy A E² Kolukısa M² Hakyemez A⁴¹Özel Nisa Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye²Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Algoloji Bölümü, Ankara, Türkiye⁴Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye**Özet**

Amaç: Trombosit aktivasyonu iskemik serebrovasküler hastalığın gelişmesinde majör role sahiptir. Ortalama trombosit hacminin (OTH) trombosit aktivitesinin iyi bir göstergesi olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada OTH'nin iskemik inme patogenezindeki yerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada risk faktörleri ve inme alt tiplerine göre değerlendirilen, ilk ve rekürren inme tanısı ile yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 110 olgu yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 58 kontrol hastası OTH açısından karşılaştırıldı. Hastaların OTH değerlerine inmenin akut döneminde, ilk 24 saatte bakıldı. Ortalama trombosit hacminin inme geçiren hastalarda risk faktörleri, inme alt tipleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreler (lökosit, trombosit, kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, glukoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), C-reaktif protein (CRP) ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Olgu grubunun OTH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. ($p < 0.001$). Olgu grubunda başvuru sırasındaki OTH değeri ile trombosit sayısı arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r = -0.20$ $p < 0.05$).

Sonuç: İnme hastalarında akut dönemde OTH'nin kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunması OTH anormalliğinin iskemik inme gelişiminde rol oynayan etmenlerden biri olabileceğini, serebrovasküler hastalık sonucunda ortaya çıkan sekonder bir fenomen olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: İnme, ortalama trombosit hacmi.

Summary

Aim: Platelet activation has a major role to play in the development of ischemic cerebrovascular disease. Mean platelet volume (MPV) is reported to be a good indicator of platelet activity. In this study, we aimed to determine the position of MPV in the pathogenesis of ischemic strokes.

Materials and Methods: This study compared MPV values in 110 patients who were hospitalized with the diagnosis of the first and recurrent stroke with the risk factors and stroke subtypes, and 58 control patients who were age and sex matched to patients. MPV parameters are measured in the acute period of the stroke and 24 hours later. We investigated the relationship between the mean platelet volume and risk factors, stroke subtypes, haematological and biochemical parameters, white blood cell, platelet, cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, glucose, erythrocyte sedimentation ratio (ESR), partial thromboplastin time (aPTT), and C-reactive protein (CRP).

Results: The MPV parameter was found to be higher in the case group than the control group ($p < 0.001$). In the case group, we found a weak significant negative correlation between platelet count ($r = -0.20$ $p < 0.05$) and MPV parameter measured upon admission in the case group.

Conclusion: In acute stroke patients, the MPV value was significantly higher compared to the acute stroke patients within the control group, so that a high MPV value may be one of the factors that play a role in the development of ischemic strokes and cerebrovascular disease, suggesting a rise in a secondary phenomenon.

Key Words: Stroke, mean platelet volume.

Yazışma Adresi: Şule DEVECİ

Özel Nisa Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 06.07.2013 Kabul Tarihi: 19.09.2013

Giriş

Akut inme, bütün dünyada ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sırada yer alır. Tüm dünyada özürüllüğün en önemli sebeplerinden birisidir (1,2). Türkiye İnme Risk Faktörlerini Belirleme Çalışması'nda, serebral tiplerine göre iskemik inme oranı %71,2, hemorajik inme oranı ise %28,8 olarak bulunmuştur (3).

İskemik inmede değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, cins, ırk, aile öyküsü; değiştirilebilir risk faktörleri hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalıkları, hiperlipidemi, sigara, asemptomatik karotis stenozu, orak hücreli anemi, alkol, obezite, beslenme alışkanlıkları fiziksel inaktivite ve hiperhomosisteinemi olarak sınıflandırılabilir (4).

Trombositler aterosklerotik komplikasyonların patogenezinde ve trombüs oluşumunda önemli rol oynamaktadır (5). Büyük trombositler daha reaktif, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay yapışır (6,7,8). Diabet, akut miyokard infarktüsü, akut serebral iskemik ve geçici iskemik atakta ortalama trombosit hacminde (OTH) artış olduğunu bildiren çalışmalar vardır (9-12).

Bu çalışmada, tromboz gelişiminde rol oynayan trombosit fonksiyonlarındaki artışın iskemik inme ile ilişkisini göstermek amacıyla inme geçiren hastalarda akut dönemde OTH değerleri araştırıldı ve bir kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Nisan 2009-Eylül 2009 tarihleri arasında bölümümüze başvuran, ilk ve rekürren iskemik inme tanısı ile yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 110 olgu çalışma kapsamına dahil edildi. Olgu grubuna ek olarak hastanemize serebrovasküler hastalık dışı nedenlerle başvuran, önceden serebrovasküler olay geçirmemiş, malignitesi, enfeksiyonu olmayan ve trombosit fonksiyonlarını etkileyen herhangi bir ilaç kullanmayan 58 kontrol hastası çalışmaya alındı.

Çalışmaya katılan bütün olgulardan ayrıntılı anamnez alındı, fizik ve nörolojik muayene yapıldı. Hemogram, rutin biyokimyasal inceleme (açlık kan şekeri, üre, kreatinin, elektrolitler, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliseridler, bilirubinler), ESR, pıhtılaşma zamanı (PT), aPTT, international normalized ratio (INR), serum fibrinojen düzeylerine bakıldı. Tüm hastalara ilk gün ve bir hafta içerisinde bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile değerlendirildi. Etiyolojiye yönelik olarak elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve bilateral karotisvertebral arter doppler USG yapıldı. Gerekli olgularda transözefajiyal ekokardiyografi, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kraniyal anjiyografi yöntemlerinden faydalanıldı. Tüm hastalar

hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kardiyak risk faktörleri (atriyal fibrilasyon, romatizmal kalp hastalığı, miyokard iskemisi), sigara, alkol, obezite, inme aile öyküsü, geçici iskemik atak ve geçirilmiş inme hikayesi risk faktörleri açısından değerlendirildi.

Hasta grubunda etiyojiye yönelik olarak TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ve lokalizasyona yönelik olarak Bamford sınıflamaları kullanılarak iskemik inme alt gruplarına ayrıldı.

Çalışma süresince kontrol grubunda ve tüm olgularda, hastaneye başvurduktan sonra ilk 24 saat içinde antekubital venden içinde K³EDTA bulunan tüplere kan alınarak, hemogram tetkikleri Abbott laboratuvarları Cell-Dyn 3500-3700 TM cihazı ile çalışıldı. Çalışma prensibi laser yöntemi ve impedans idi. Alınan kanlar 1 saat içinde oda sıcaklığında çalışıldı. OTH; OTH (fl)=Pct (%) x1000: Pct (x10⁹/µL) formülüyle hesaplandı. OTH referans aralığı 7,4-10,4 fL, trombosit referans aralığı 130.000-400.000 olarak alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for windows 10.0* istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda *student's t test*, ki-kare ve ANOVA ve Tukey HSD testleri kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson yöntemi kullanıldı. p<0.05 anlamlılık sınırı olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 36-91 arasında değişen 65 erkek (%59,1), 45 kadın (%40,9) toplam 110 olgu alındı. Olgu grubunun yaş ortalaması 66,48±12,88 idi. Kontrol grubu 21 erkek (%36,2), 37 kadın (%63,8) olmak üzere 58 hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubu 30-75 yaş arasındaydı ve yaş ortalaması 56,79±13,77 idi.

Olgu ve kontrol grubunun OTH ve trombosit sayısı karşılaştırmasında; olgu grubunun OTH değerleri, kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede daha fazla bulundu (p<0.001) (Tablo-1).

Tablo-1. Olgu ve Kontrol Grubunun OTH ve Trombosit Sayısı Karşılaştırması.

	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	P
OTH (fl)	9,25	1,38	8,56	1,27	0,002**
Trombosit	270,14	83,95	261,02	72,72	0,485
10 ⁹ /µL					

Olgu grubunun trombosit sayısı ile kontrol grubunun trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Olgu grubunun OTH değerleriyle trombosit değerleri arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon bulunurken ($r=-0.20$ $p<0.05$) lökosit, kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, glukoz, ESR, aPTT ve CRP değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo-2).

Tablo-2. Olgu Grubunda OTH'e İlişkin Korelasyonlar.

	OTH	
	R	P
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,056	0,570
Kolesterol (mg/dL)	0,029	0,763
Trigliserid (mg/dL)	-0,039	0,687
LDL (mg/dL)	0,051	0,598
Glukoz (mg/dL)	0,041	0,668
ESR (mm/s)	0,015	0,874
aPTT (sn)	0,135	0,161
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,204	0,033*
CRP (mg/dL)	0,000	0,997

Olgu grubu risk faktörleri açısından incelendiğinde hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, romatizmal kalp hastalığı, miyokard iskemisi, sigara, alkol, obezite risk faktörleri olan ve olmayanlar arasında başvuru sırasındaki OTH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo-3).

Tablo-3. Olgu Grubunda Risk Faktörlerine Göre Başvuru Sırasındaki OTH Değerlendirmesi.

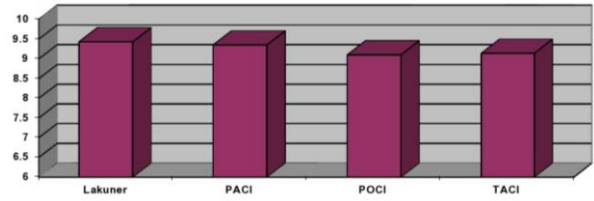
	N	Ortalama	SS	p
Hipertansiyon				
Yok	24	9,32	1,66	
Var	86	9,23	1,31	0,772
Hiperlipidemi				
Yok	64	9,31	1,41	
Var	46	9,17	1,36	0,615
Atriyal Fibrilasyon				
Yok	83	9,11	1,40	
Var	27	9,68	1,25	0,065
Romatizmal Kalp Hastalığı				
Yok	103	9,21	1,38	
Var	7	9,82	1,43	0,265
Miyokard İskemisi				
Yok	93	9,26	1,43	
Var	17	9,18	1,17	0,827

Olgu grubunda ailede inme hikayesine göre OTH değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$).

Hikayede geçirilmiş inme ve geçici iskemik atak olan ve olmayanlar arasında başvuru sırasındaki OTH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$).

Antikoagülan ve antiagregan kullanan ve kullanmayan olgular arasında OTH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

TOAST ve Bamford sınıflamaları kullanılarak yapılan iskemik inme alt grupları ile OTH değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil-1).



PACI : Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları.
TACI : Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları.
POCI : Posterior Sirkülasyon İnfarktları.

Şekil-1. Olgu grubunda infarkt lokalizasyonuna göre OTH değeri dağılımı grafiği.

Tartışma

Trombositler aterosklerotik komplikasyonların patogene-zinde ve trombüs oluşumunda önemli rol oynamaktadır (5). OTH; trombosit büyüklüğü, trombosit agregasyonu, tromboksan A2, trombosit faktör 4 ve tromboglobulin salınımı gibi trombositlere özgü aktivite-lerin iyi bir göstergesidir (13,14). Büyük trombositler daha reaktif, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay yapışır (6-8). OTH artışı diabetes mellitus (15,16), miyokard infarktüsü (17,18), sigara içimi (19) ve renal arter stenozu (20) gibi durumlarda gösterilmiştir.

İskemik inmede yaş ve cinsiyet önemli epidemiyolojik özelliklerdir. İnme ile ilgili en belirleyici unsur yaştır. İnme insidansı oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksek olmakla birlikte ileri yaşlarda kadınlar arasındaki hız daha fazladır (21). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak erkek hasta sayısı kadın hasta sayısına göre yüksek bulundu.

Olgu grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında başvuru sırasında OTH değerleri anlamlı derecede yüksek ($p<0,001$) iken trombosit değerleri yönünden anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmamız ile uyumlu olarak Furiozzi (22), bulguların ortaya çıkma-sından sonraki 2 saat içinde acil servise başvuran 15 iskemik inmeli hastanın OTH ortalamasının yaş ve

cinsiyet bakımından uygun 15 elektif ortopedi hastasının OTH ortalaması ile karşılaştırmış ve anlamlı fark bulunmuştur. Bunun sonucunda da OTH anormalliğinin iskemik olayın asıl patogenezinde yer alan, daha önceden var olan bir anormalliğin yansıması olduğunu, serebrovasküler hastalık sonucunda ortaya çıkan sekonder bir fenomen olmadığını ileri sürmüştür.

Gresenegger ve ark. (23), yaptıkları çalışmada OTH ile kolesterol, trigliserit, serum kreatin, Na, K, lökosit sayısı ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmayıp, OTH ile ortalama trombosit sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda da, olgu grubunda OTH düzeyi ile lökosit sayısı, kolesterol, trigliserid, LDL, glukoz, ESR, aPTT, CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Olgu grubunda OTH değerleriyle trombosit değerleri arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r=-0.20$ $p<0.05$). Trombositlerin çekirdekleri yoktur. Büyüklük ve yoğunluk gibi özelliklerinin trombopoez sırasında belirlendiği ve dolaşıma karıştıktan sonra değişmediği kabul edilmektedir (24,25). Akut miyokard infarktüsünde, OTH'de artış ve trombosit sayısında azalma olduğu ve infarktüsten sonraki 6 haftaya kadar devam ettiği bildirilmiştir (26,18). Bu anormallikler kemik iliği seviyesindeki değişikliklerle ilişkilidir (26). Trombosit hacminin ve sayısının trombopoezde belirlendiği kabul edilmekte ve iskemik kalp hastalığında olduğu gibi bu bulgular, primer değişikliklerin kemik iliği (megakaryosit) seviyesinde olduğunu düşündürmektedir. Bu doğrudan ilişki, OTH'deki artışla sonuçlanan megakaryosit aktivasyonunun iskemik inmenin bir özelliği olma olasılığını düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda IL-3 ve ya IL-6 gibi sitokinlerin megakaryosit DNA içeriğini etkilediği ve daha büyük ve reaktif trombositlerin üretimine neden olduğu bildirilmiştir (27-29). Bu sebeple serebrovasküler olaydan önce proinflatuar bir durumun daha yüksek OTH değerlerine ve protombotik bir sürece yol açabileceği düşünülebilir. Trombositlerin ortalama yaşam süresi 8 gündür ve trombosit büyüklüğü olasılıkla akut vasküler olaydan etkilenmemektedir. OTH'deki ve trombosit sayısındaki değişiklikler olasılıkla vasküler olaydan önce gelişmekte ve bu infarkt alanındaki trombosit tüketimi nedeni ile olmamaktadır. Yapılan çalışmalarda inmeden sonraki ilk 48 saat içinde OTH düzeyinde artış gözlenmiştir. Buna göre trombosit salınımının infarktüsten önce olduğu düşünülebilir. Öte yandan trombopoiyetinin megakaryosit üretiminin primer fizyolojik düzenleyicisi olduğunun düşünülmesinden ötürü trombopoiyetin seviyesi platelet üretimi için oldukça önemlidir. Daralmış damarlardan geçerken mekanik stresten ötürü trombositlerin yaşam süresinin kısalabileceği daha önceden bildirilmiştir (30). Kısa yaşam süresi ve hızlandırılmış trombopoezden ötürü

trombopoiyetin bu hastalarda artabilir. Bununla ilişkili olarak akut miyokard infarktüsü ve unstabil anjina pektorisli hastalarda trombopoiyetin düzeylerinde artış Şenaran ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (31). Dolayısı ile aterotromboz gelişen kompleks kaskatta megakaryosit aktivasyonuna katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda sağlıklı kontroller ile olgu grubu kıyaslandığında hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, gibi risk faktörleri ile OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu alanda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Nadar ve ark. (32) yaptıkları çalışmada, serebrovasküler hastalık için bir risk faktörü olan hipertansiyonun OTH üzerine olan etkisini incelemişler ve hipertansif hastalarda OTH'nin hipertansiyonu olmayan hastalara göre anlamlı yüksek olduğunu, 6 aylık izlemde sistolik ve diastolik kan basıncında düşüş gözlenenlerde OTH'nin de anlamlı düştüğünü bildirmişlerdir. Hekimsoy ve ark. (9), diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla OTH'de artış rapor etmişlerdir. Çalışmamız ile uyumlu olarak Panthansali ve ark. (33), inme, diyabet ve koroner arter hastalığı hikayesi bulunmayan hastalarda yaptıkları çalışmalarında primer hiperkolesteroleminin OTH üzerine olan etkisini araştırmayı amaçlamışlar ve hiperkolesteroleminin OTH üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bath ve ark. (12), yaptıkları çalışmada majör koroner olaylar ile OTH arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda incelenen risk faktörleri arasında atriyal fibrilasyon, romatizmal kalp hastalığı ve miyokard iskemisi varlığına göre OTH değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda daha öncesinde geçici iskemik atak ve geçirilmiş inme öyküsü olan hastalar ile olmayan hastaların OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bath ve ark. (12) ise, geç dönem prognoza yönelik yaptıkları çok sayıda hastadan oluşan, prospektif, çok merkezli bir çalışmada iskemik inme geçirmiş olan hastalarda OTH büyüklüğünün tekrarlayan inmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir.

Greisenger ve ark. (23), yaptığı çalışmada inme geçiren hastalarda başvurudan önce antiplatelet ilaç kullanımı ile inme şiddeti arasında bir korelasyon saptamamışlardır. Çalışmamızda başvuru sırasında antiagregan ya da antikoagülan kullanan olgular ile kullanmayan olguların OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgu literatür ile uyumlu idi.

Butterwoth ve ark. (34), yaptığı çalışmada laküner infarkt grubunda OTH değerlerini kontrollerinkinden farksız bulurken, büyük damar hastalığına bağlı kortikal infarkt grubunda anlamlı olarak büyük bulmuşlardır. O'Malley ve ark. (11) ise, akut iskemik inmede OTH'i büyük bulmuşlar, fakat inme alt tiplendirmesinde laküner infarkt

grubu ile büyük damar grupları arasında farklılık saptamamışlardır. Yukarıdaki araştırmaların sonuçları arasındaki farklılık inme altgruplandırmasında farklı kriterler kullanılmasına bağlı olabileceği gibi, ölçüm yöntemi farklılıklarına ve grupların az sayıda hastadan oluşmasına bağlı olabilir. Alınan kanın EDTA'lı tüpler içinde bekletildiği süre içinde zamana bağlı olarak trombositlerin hacim kazandığı bilinmektedir (35). Çalışmamızda alınan kanlar iki saat gibi kısa zamanda ölçülmüş, ancak diğer çalışmalarda da olduğu gibi zamana bağlı bir düzeltme yapılmamıştır. Sadece Batterworth ve Bath (34), çalışmalarında bu teknik sorunu gidermek amacı ile sitratlı tüp içine kan almışlardır. Çalışmamızda ise iskemik inme alt grupları ile kontrol grubunun OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Büyük

kortikal enfarkt ile lakuner enfarkt arasında OTH değerleri bakımından fark olmaması, lokalize trombosit nedeni ile trombosit tüketimin periferik venöz trombosit değişkenlerini etkilemediğini düşündürmektedir.

Bu retrospektif çalışma olgu ve kontrol grubunun hasta sayısı arasında bir miktar fark olması gibi metodolojik olarak bazı sınırlayıcı faktörlere sahiptir.

Sonuç

Yapılan çalışmalar iskemik inmenin oluşmasında büyük trombositlerin rolü olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar iskemik inmenin akut fazındaki OTH yüksekliğinin iskemik olayın patogeneğinde yer alabileceğini desteklemektedir. Bu konuda patofizyolojik mekanizma açık olmadığından daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. Lancet 2003; 362(9391):1211-24.
2. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: A review of population-based studies of incidence, prevalence and case fatality in the 20th century. Lancet Neurol 2003; 2(1): 43-53.
3. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. Türk Çok Merkezli Strok Çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2000; 6(2): 31-5.
4. Utku U, Çelik Y. İnmede etioloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. In: Balkan S (ed). Serebrovasküler Hastalıklar, 2.Baskı, Antalya: Öncü Basımevi; 2005: 61-7.
5. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340(2):115-26.
6. Jakubowski JA, Thomson CB, Vaillaincourt R, Valeri CR, Deykin D. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. Br J Haematol 1983;53(3):503-11.
7. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: Its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. Thromb Res 1983; 32(5):443-60.
8. Haver VM, Gear AR. Functional fractionation of platelets. J Lab Clin Med 1981;97(2):187-204.
9. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications 2004;18(3):173-6.
10. Senaran H, İleri M, Altınbaş A, Kosar A, Yetkin E, Ozturk M, Karaaslan Y, Kirazlı S. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. Clin Cardiol 2001;24(5):405-8.
11. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. Stroke 1995;26(6):995-9.
12. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B (PROGRESS Collaborative Group). Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. Stroke 2004;35(3):622-6.
13. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis 1996;7(2):157-61.
14. Sharp DS, Benowitz NL, Bath PM, Martin JF, Beswick AD, Elwood PC. Cigarette smoking sensitizes and desensitizes impedance-measured ADP-induced platelet aggregation in whole blood. Thromb Haemost 1995;74(2):730-5.
15. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, Gries FA. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. Semin Thromb Hemost 1991;17(4):433-8.
16. Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. Singapore Med J 2008;49(2):114-6.
17. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. Lancet 1991;338(8780):1409-11.
18. Cameron HA, Philips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;287(6390):449-51.
19. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. Clin Lab Haematol 1992;14(4):281-7.
20. Bath PM, Missouriis CG, Buckenham T, MacGregor GA. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. Clin Sci (Lond) 1994;87(2):253-7.
21. Elkind MSV, Sacco RL. Pathogenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease. In: Rowland LP, Pedley LA (eds). Merrit's Neurology. 12th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins 2010: 251-63.
22. Furiuzzi F. Mean platelet volume and acute ischemic stroke. Stroke 1996;27(5):1010-1.
23. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? Stroke 2004;35(7):1688-91.
24. Thomson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR. Platelet size does not correlate with platelet age. Blood 1983;62(2):487-94.
25. Martin JF, Penington DG. The relationship between the age and density of circulating 51-Cr labelled platelets in the sub-human primate. Thromb Res 1983;30(2):157-64.

26. Martin JF, Plumb J, Kilby RS, Kishk YT. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6390) :456-9.
27. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, Gries FA. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(4):433-8.
28. Burstein SA, Downs T, Friese P, et al. Thrombocytopoiesis in normal and sublethally irradiated dogs: response to human interleukin-6. *Blood* 1992;80(2):420-8.
29. Debili N, Massé JM, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood* 1993;82(1):84-95.
30. Sinzinger H, Virgolini I, Fitscha P. Platelet kinetics in patients with atherosclerosis. *Thromb Res.* 1990;57(4):507-16.
31. Senaran H, Ileri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24(5):405-8.
32. Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P-selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Thromb Haemost* 2004;92(6):1342-8.
33. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolemia. *Platelets* 2001;12(5):292-7.
34. Butterworth R, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998;9(6):359-64.
35. Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993;70(4):687-90.

Diş hekimliğinde implant cerrahisinde intravenöz midazolam etkinliği**Efficacy of intravenous midazolam in dental implant surgery**Çağırın E¹ Sezer B² Koyuncu B² Günbay T²¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye²Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız ve Çene Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye**Özet**

Amaç: Diş hekimliğinde implant cerrahisinde işlem süresinin uzunluğu hastanın toleransını azaltmakta ve cerrahın çalışma şartlarını zorlaştırabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, diş hekimliğinde lokal anestezi altında implant cerrahisi yapılan hastalarda intravenöz (IV) midazolam ile bilinçli sedasyon uygulamasının hemodinamik ve hasta-hekim memnuniyeti üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Lokal anestezi altında implant cerrahisi yapılan ASA I-II 20 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalardan operasyon öncesi dental anksiyeteyi ölçen Corah Dental Anksiyete Skalası (DAS) yanıtlamaları istendi. Hastaların periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve kalp atım hızı (KAH) monitörize edildi ve 5 dakikada bir kaydedildi. Dosya taraması IV 0.05 mg/kg midazolam+lokal anestezi verilen hastalar Grup I (n=10), yalnız lokal anestezi uygulanan hastalar Grup II (n=10) olarak adlandırıldı. Operasyondan sonra hasta-hekim memnuniyeti 1=kötü, 2=orta, 3=iyi, 4=mükemmel skalası ile değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar yaş, cinsiyet, ağırlık, operasyon öncesi DAS ve operasyon süresi açısından benzerdi. KAH için grup içi ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). SpO₂ için grup içi ölçümlerde ise Grup I'de zaman içinde istatistiksel anlamlı düşme gözlenirken (p=0.014), Grup II'de istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05).

Sonuç: Bilinçli sedasyon uygulanan hastalarda zaman içinde SpO₂ değerinde azalma olmasının dışında, iki grup arasında fark bulunmadı.

Anahtar Sözcükler: Bilinçli sedasyon, midazolam, diş hekimliğinde implant.

Summary

Aim: The long-lasting procedure in dental implant surgery may impair a patient's tolerance and make the working conditions for the surgeon difficult. The aim of this study was to explore the effect of administering conscious sedation with intravenous (IV) midazolam to patients undergoing dental implant surgery under local anesthesia on the basis of hemodynamics and patient-doctor satisfaction.

Materials and Methods: The data from 20 patients of ASA I-II whose implant surgery were carried out under local anesthesia have been evaluated retrospectively. Before the operations, the patients were asked to respond to the Corah Dental Anxiety Scale (DAS) which measures dental anxiety. The peripheral oxygen saturation (SpO₂) and heart rates (HR) of the patients were monitored and recorded every 5 minutes. The patients who were administered IV midazolam 0.05 mg/kg+local anesthesia were named as Group I (n=10) and those who were administered only local anesthesia as Group II (n=10). Patient-doctor satisfaction was assessed after the operation on a scale of 1=poor, 2=moderate, 3=good and 4=superior.

Results: The groups were similar in terms of age, gender, weight, preoperative DAS and length of operation. No statistically significant difference was found in intra-group HR measurements (p>0.05). In intra-group SpO₂ measurements, on the other hand, there was a statistically significant decrease over time in Group I (p=0.014), but there was no statistically significant difference in Group II (p>0.05).

Conclusion: In conclusion, beside the fact that there was a decline of SpO₂ levels in patients who were administered conscious sedation, there was no statistical difference between the two groups.

Key Words: Conscious sedation, midazolam, dental implant.

Yazışma Adresi: Esra ÇAĞIRAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 15.06.2013 Kabul Tarihi: 27.09.2013

Giriş

Diş hekimliğinde etkin lokal anestetikler ve analjezikler kullanılmasına rağmen, halen birçok hasta diş hekimi korkusu yaşamaktadır. Özellikle implant cerrahisinde işlem süresinin uzunluğu hastanın toleransını azaltmakta ve cerrahin çalışma şartlarını zorlaştırmaktadır (1). Hastadaki korku ve endişeyi gidermek için çeşitli yaklaşımlar vardır. Bilinçli sedasyon genel anesteziye alternatif olarak diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilinçli sedasyon, medikal olarak kontrol edilebilen bir sedasyon düzeyi olup, olgunun koruyucu reflekslerinin kaybolmadığı, hava yolunun açık olduğu ve bunu bağımsız olarak sürdürebildiği, fiziksel uyarılara yanıt verebildiği durumdur (2). Oral, inhalasyon, intranazal, intravenöz (IV), intramuskuler, rektal veya sublingual yolla uygulanabilmektedir. IV yol etkisinin çabuk başlaması, hastanın ihtiyacına göre doz ayarlanması yapılabilmesi, sedasyonun hafif, orta ve derin seviyelerinin sağlanabilmesi ve çoğu ajanın etkisinin geri döndürülebilir olması avantajları nedeniyle sıklıkla tercih edilir (3).

Sedasyon amacı ile kullanılan ilaçlar arasında en sık tercih edilen benzodiazepinlerdir (4). Midazolam imidazol halkası içeren bir imidazo benzodiazepin türevidir. Walsler tarafından 1975'te sentez edilmiştir. İmidazol halkası midazolama düşük pH'lı sulu solusyonlarda çözünürlük, solusyonlarda stabilite ve hızlı metabolizma gibi avantaj oluşturan özellikler sağlar. Plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 2 saat olup etki süresi diğer benzodiazepinlere göre en kısa ajanlardan biridir. Doza bağlı olarak, öncelikle anksiyolitik, sonra da sedatif-hipnotik etkiye sahiptir. Ayrıca midazolamın anterograd amnezi yapması da istenilen bir özelliktir (5).

Bu çalışmanın amacı; diş hekimliğinde lokal anestezi altında implant cerrahisi yapılan hastalarda IV midazolam ile bilinçli sedasyon uygulamasının hemodinamik ve hasta-hekim memnuniyeti üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Ameliyathanesinde lokal anestezi altında implant cerrahisi yapılan >18 yaş, ASA I 20 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. 3'ten fazla implant yapılan, 18 yaşından küçük, 70 yaşından büyükler, ciddi hepatik veya böbrek yetmezliği olanlar, konjestif kalp yetmezliği olanlar, gebeler, benzodiazepinlere allerjisi olanlar, kronik olarak veya son 24 saat içinde sedatif ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalar, operasyon öncesi 6 saat aç kalmaları ve yanlarında bir refakatçiyle gelmeleri konusunda bilgilendirildi. Ayrıca hastalardan operasyon öncesi dental anksiyeteyi ölçen Corah Dental Anksiyete Skalasını (DAS) yanıtlamaları istendi (Tablo-1) (6).

Tablo-1. Corah Dental Anksiyete Skalası.

1.Yarın diş hekimine gidecek olsanız kendinizi nasıl hissedersiniz?
a. Eğlenceli bir deneyim olacağını düşünürüm. b. Bu durumu önemsemem ve hiç endişe etmem. c. Çok az huzursuzluk duyarım. d. Hoş olmayan (tatsız) ve ağrılı bir olay olacağını düşündüğüm için korkarım. e. Diş hekimi ne yapacak diye çok korkarım.
2.Diş hekiminin muayenehanesindeyiz ve sıranın size gelmesini bekliyorsunuz. Kendinizi nasıl hissedersiniz?
a. Rahat hissedirim. b. Biraz huzursuz hissedirim. c. Gergin hissedirim. d. Endişeli ve sıkıntılı hissedirim. e. Çok korkarım, vücudumda terleme ve bulantı gibi değişiklikler hissedirim.
3. Diş hekiminin koltuğuna oturdunuz ve doktorunuzun tedavi için dönen aletlerini hazırlamasını bekliyorsunuz. Kendinizi nasıl hissedersiniz?
a. Rahat hissedirim. b. Biraz huzursuz hissedirim. c. Gergin hissedirim. d. Endişeli ve sıkıntılı hissedirim. e. Çok korkarım, vücudumda terleme ve bulantı gibi değişiklikler hissedirim.
4. Diş hekiminin koltuğuna oturdunuz ve doktorunuzun diş taşlarınızı temizlemek için kazıyıcı aletlerini hazırlamasını bekliyorsunuz. Kendinizi nasıl hissedersiniz?
a. Rahat hissedirim. b. Biraz huzursuz hissedirim. c. Gergin hissedirim. d. Endişeli ve sıkıntılı hissedirim. e. Çok korkarım, vücudumda terleme ve bulantı gibi değişiklikler hissedirim.

Bu skalada 4 soru ve her soru için 5 cevap seçeneği bulunmaktadır. Bireyler sorulan sorulara kendilerine en yakın buldukları cevap seçeneğini işaretlemekte ve daha sonra cevaplara 1-4 arasında puanlar verilerek total skor hesaplanmaktadır. Skalada 4-20 aralığında bir skor elde edilmektedir. Toplam skor 6'nın altındaysa az kaygılı, 7-12 arası orta kaygılı, 13 ve üzeri skorlar ise yüksek düzeyde kaygı olduğunu göstermektedir.

Hasta diş ünitesine oturduğunda operasyon salonuna alınan hastaların, pulse oksimetre ile periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SpO₂) ve kalp atım hızı (KAH) monitörize edildi ve 5 dakikada bir kaydedildi. Tüm hastalara lokal anestetik (0.012 mg/ml adrenalin hidroklorid+40 mg/ml artikain hidroklorid 2 ml; UltracainR D-S Forte; Aventis, Bridgewater, NJ) uygulandı ve implant cerrahisi işlemi aynı çene cerrahisi

tarafından yapıldı. Dosya taraması sırasında anestezi uzmanı tarafından damar yolu açılarak IV 0.05 mg/kg midazolam+lokal anestezi verilen hastalar Grup I (n=10), yalnız lokal anestezi verilen hastalar Grup II (n=10) olarak adlandırıldı.

Operasyon sırasında sedasyon uygulanan grubun 5 dakikada bir Ramsey Sedasyon Skalasına göre sedasyon derecesi kaydedildi (7):

- 1=Anksiyetesi bulunan ve ajite hasta
- 2=Koopere, oryante ve sakin hasta
- 3=Basit emirleri yerine getiren hasta
- 4=Glabellaya uygulanan hafif uyarıya ve yüksek sesli uyarıya canlı cevap veren hasta
- 5=Tüm uyarılara daha yavaş cevap veren hasta
- 6=Tüm uyarılara cevapsız hasta

Operasyondan hemen sonra hastanın ve hekimin memnuniyeti 1=kötü, 2=orta, 3=iyi, 4=mükemmel skalası ile değerlendirildi.

Postoperatif 2 saat boyunca hipoksi ($SpO_2 < 90$), apne, bulantı-kusma, bradikardi (KAH 45 atım/dk'nın altı) varsa kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 12 programı yardımı ile değerlendirildi. İstatistiksel analizde bağımsız gruplarda t testi, ki-kare testi, Fisher's Exact test ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler ortalama± standart sapma (Ort±SS), ortanca (en küçük-en büyük) olarak ifade edildi. P değerinin 0.05'den küçük olması ($p < 0.05$) istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. .

Bulgular

Çalışmaya 11'i kadın 9'u erkek toplam 20 hasta (ortalama yaş: 41 ± 15) dahil edildi. Gruplar yaş, cinsiyet, ağırlık, operasyon öncesi DAS ve operasyon süresi açısından benzerdi (Tablo-2).

Tablo-2. Hasta Özellikleri (Veriler ortalama±SS)

	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	p
Yaş (yıl)	41.8±15.6	41.5±15.4	0.910
Kilo (kg)	68.4 ± 14	63.3 ± 8.6	0.447
Operasyon süresi (dakika)	62.5±27.4	61.5±28.8	0.878
DAS	10.8±2.6	10.9±2.5	0.877

Grup I: Lokal anestezi +sedasyon verilen grup,
Grup II: Lokal anestezi verilen grup.
 $p < 0.05$ =Anlamlı

Operasyon sırasında sedasyon uygulanan grubun Ramsey Sedasyon skalasına göre sedasyon değerleri Tablo-3'te gösterilmektedir.

Tablo-3. Peroperatif dönemde Grup I'de Ramsey sedasyon skoru değerleri.

	Grup-I. Ramsey sedasyon skoru
5. dk	2 (1-2)
10. dk	2 (1-3)
20. dk	2 (1-3)
30. dk	2 (1-3)
40. dk	2 (1-3)
50. dk	2 (1-2)
60. dk	2 (1-2)
70. dk	2 (1-3)

Grup-I: Lokal anestezi+sedasyon verilen grup. Veriler ortanca (en küçük-en büyük) olarak yazıldı.

Gruplararası karşılaştırmada KAH ortalamalarında sadece 60. dakikada iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0.036$). Diğer zamanlarda istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). KAH için grup içi ölçümlerde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Hasta gruplarının KAH değişiklikleri Tablo-4'de verilmektedir.

Tablo-4. Hasta Gruplarının Kalp Atım Hızı (KAH) değişiklikleri (Her Grup için n=10; Veriler Ortalama±SS).

	Grup I	Grup II	p
Giriş	81.60±6.38	80.30±7.97	0.593
5. dk	82.50±7.89	81.30±5.10	0.970
10. dk	82.70±8.13	79.60±4.06	0.363
20. dk	83.70±6.09	82.80±6.30	0.544
30. dk	80.30±7.98	83.10±7.26	0.403
40. dk	78.44±3.00	82.88±7.06	0.096
50. dk	79.00±3.03	82.50±4.84	0.333
60. dk	77.17±4.26	81.60±2.60	*0.036
p	0.519	0.472	

Grup I: Lokal anestezi+sedasyon verilen grup,
Grup II: Lokal anestezi verilen grup
* $p < 0.05$ =Anlamlı

Her iki gruptaki hastaların SpO_2 ortalamalarında gruplararası karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Grup içi ölçümlerde ise Grup I'de zaman içinde istatistiksel anlamlı düşme gözlemlendi ($p=0.014$), ancak hiçbir hastada hipoksi saptanmadı. Grup II'de ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Hasta gruplarının SpO_2 değişiklikleri Tablo-5'de gösterilmektedir.

Tablo-5. Hasta Gruplarının Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO₂) Değişiklikleri (Her Grup İçin n=10; Veriler Ortalama±SS)

	Grup I	Grup II	p
Giriş	98.50±1.17	98.40±1.26	0.780
5. dk	97.30±1.63	97.70±1.70	0.394
10. dk	97.80±1.03	97.80±1.31	0.746
20. dk	97.30±0.94	98.10±1.28	1.000
30. dk	97.20±1.31	98.30±1.33	0.722
40. dk	97.89±0.92	98.13±1.55	0.261
50. dk	97.50±0.54	98.00±1.41	0.246
60. dk	97.00±1.09	98.00±1.87	0.332
p	*0.014	0.378	

Grup I: Lokal anestezi+sedasyon verilen grup,

Grup II: Lokal anestezi verilen grup

*p<0.05=Anlamli

Ameliyattan sonra hasta memnuniyetini Grup I'deki hastaların 4'ü mükemmel, 5'i iyi, 1'i orta olarak değerlendirirken, Grup II'deki hastaların 8'i iyi, 1'i orta, 1'i kötü olarak değerlendirdi. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p= 0.064) (Tablo-6).

Tablo-6. Hasta Memnuniyeti.

	Mükemmel	İyi	Orta	Kötü
Grup I	4	5	1	0
Grup II	0	8	1	1

Hekim memnuniyeti açısından ise Grup I 10'u da iyi, Grup 2'de ise 3 işlem için kötü, 7 işlem için iyi olarak değerlendirildi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.067) (Tablo-7).

Tablo-7. Hekim memnuniyeti.

	Mükemmel	İyi	Orta	Kötü
Grup I	0	10	0	0
Grup II	0	7	0	3

Bu çalışmaya dahil edilen olguların hiçbirinde hipoksi, apne, bulantı-kusma, bradikardi olmadı.

Tartışma

Dental ve maksillofasiyal cerrahi planlanan hastaların çoğu işlem öncesi endişeli ve heyecanlıdır. Bu durum hem hasta hem de hekim için cerrahiye zorlaştırmakta, tedavi süresini uzatmakta ve komplikasyon riskini artırmaktadır. Çene cerrahisi girişimlerinde diş implantı uygulaması en fazla anksiyete yaratan durumlardan biridir (8).

González-Lemonnier ve ark. (9), implant cerrahisinde IV sedasyon çalışmasında hastalarda DAS'nu 9.8±3.7 bulmuşlardır. Yapılan diğer dental anksiyete çalışmalarında da DAS değerleri sırasıyla 8.6±3.7 ve 7.9±3.5 saptanmıştır (10,11). Biz de çalışmamızda DAS'nu bu çalışmalarla benzer olarak ortalama 10.8±2.4 olarak, orta derecede kaygı düzeyinde saptadık.

Anksiyeteyi gidermek ve hastanın girişimlere uyumunu sağlamak için bilinçli sedasyon destekli lokal anestezi uygulanabilmektedir. Sedasyon amacı ile kullanılan ilaçlar arasında en çok tercih edilen benzodiazepinlerdir (4). Benzodiazepinlerin anksiyolitik, sedatif, antikonvülsif, amnezi ve kas gevşetici özellikleri vardır. Midazolam benzodiazepin türevi ilaçlar içinde suda çözünen ve genel anestezi indüksiyonunda kullanılabilen ilk türedir. Yarılanma ömrü 2-4 saattir. Bilinçli sedasyon oluşturmak için IV 0.03-0.07 mg/kg dozlarında verilir. İntravenöz verildikten sonra etkisi 3-5 dakikada başlayıp 30-60 dakika doruğa ulaşır. Karaciğerde üç ana metabolite yıkılır. Ortaya çıkan metabolitlerin sedatif etkisi yoktur (12).

Bijl ve ark. (13), diş çekimi yaptıkları çocuklarda 0.3 mg/kg rektal midazolamı kullanmışlar ve sonuçta amnestik özelliği ve yan etkilerinin az olması nedeniyle midazolamın sedasyon için uygun bir ajan olduğunu vurgulamışlardır. Gününbirlik dental girişimlerde IV sedasyon etkinliği araştırılmış, midazolamın etkin ve güvenli bir ajan olduğu bildirilmiştir (4).

Benzodiazepinlerin ve özellikle midazolamın klinik dozlarda kardiyovasküler ve solunum sistemlerine belirgin olumsuz etkilerinin olmadığı bildirilmektedir (14). Roelofse ve ark. (15), premedikasyon için 0.25, 0.35 ve 0.45 mg/kg rektal midazolam verdikleri çocuklarda üç grup arasında diyastolik ve sistolik arter basıncında ve kalp atım hızında istatistiksel olarak farklılık gözlememişlerdir (p<0.05). Sievers ve ark. (16), midazolamı pediatrik onkolojik girişimlerde kullanmışlar ve IV uygulamalarına rağmen KAH ve OAB'da belirgin düşüş bulmamışlardır. Biz de çalışmamızda IV midazolam uygulanan grupta operasyon süresince olan ölçümlerde kalp atım hızında anlamlı bir azalma saptamadık.

Sedasyon uygulaması sırasında hastalarda hipoksi gözlenebilir. Bu nedenle sedasyon sırasında pulse oksimetre kullanılması önerilmektedir (4). Çalışmamızda da hastalar pulse oksimetre ile izlenmiştir. Parworth ve ark. (17), gömük diş cerrahisinde propofol ve fentanil ile midazolam sedasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada SpO₂'nin %99'un altına düşmediğini göstermişlerdir. Garip ve ark. (18), gömük diş cerrahisinde midazolam ve midazolam - remifental'i karşılaştırdıkları çalışmada midazolam uygulanan grupta bir hastada SpO₂'nin %97'nin altına düştüğünü, midazolam remifentanil

uygulanan grupta ise 20 hastanın 10'unda SpO₂'nin %95'in altına düştüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise midazolam ile sedasyon verilen hasta grubunda SpO₂ %97'nin altına düşmemiştir.

Sievers ve ark. (16) ise, çalışmamızın tersine midazolam ile sedasyon uyguladıkları 70 olgudan 9 tanesinde SpO₂'nin oda havası solurken % 90'nın altına düştüğünü bulmuşlardır (16). Ayrıca hastalara nazal kanül veya maske ile O₂ uygulanan birçok çalışma vardır. Smith ve ark. (19), 0.05 mg/kg/saat IV midazolam ile sedasyon uyguladıkları hastalarda bir gruba 2 L/dk O₂ nazal kanül ile vermişlerdir, diğer gruba ise oda havası solutmuşlardır. Sonuçta 2 L/dk O₂ uygulanan grupta SpO₂ değerleri %90'ın altına hiç düşmezken diğer grupta düşme gözlemlenmiştir. SpO₂ düşmesini supin pozisyonunda fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması, rölatif hipovolemi, kardiyak debide azalma sonucu olarak ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ile açıklamışlardır. Manara ve ark. (20) da, benzer olarak yaptığı çalışmada 0.07 mg/kg/saat IV midazolam sedasyonunda 2 L/dk O₂ verilen hastalarda SpO₂'nin düşmediğini belirtmişlerdir (20). Çalışmamızda oda havası solutulurken SpO₂ %90'ın altına hiç düşmemiştir. Fakat diğer çalışmalarda hipoksinin gözlenmesi önemlidir ve göz ardı edilmemelidir.

Ganzberg ve ark. (21), gününbirlik oral cerrahide remifentanil kullandıkları çalışmada hekim memnuniyetini %85.8 bulmuşlardır. González-Lemonnier ve ark. (9) ise, implant cerrahisi yapılan hastalarda 1 mg midazolam+0.5-1 µg/kg fentanil ile sedasyon

sağlamışlardır. Bu çalışmada hekimlerin %87'si sedasyon düzeyini yeterli bulmuştur. Hastalar ise %23 kabul edilir, %28 ne iyi-ne kötü, %36 az oranda konforlu, %10 kabul edilemez olarak tanımlamıştır.

Bonte ve ark. (22), özofagus ve mide için diagnostik endoskopik ultrasonografi (EUS) için sedasyon yapılan 111 hastada midazolam ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Hastaların kendi değerlendirmelerine göre midazolam alan gruptakiler endoskopi daha rahat yutmuş ve işlemi daha iyi tolere edebilmişlerdir. Hekimlerin değerlendirmelerine göre ise EUS işleminin kalitesi sedasyondan etkilenmemiştir. Midazolam alan gruptaki hastalar endoskopi biraz daha rahat yutmuşlarsa da tüm işleme kooperasyon açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Biz de çalışmamızda hasta ve hekim memnuniyeti açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulmadık.

Sonuç

Çalışmamızda sadece lokal anestezi uygulanan gruba, lokal anestezi+midazolam uygulanan grup arasında hemodinamik ve hasta-hekim memnuniyeti açısından fark bulunmamıştır. Hasta grubumuzun DAS'nun orta seviyede olması nedeniyle bu fark saptanmamış olabilir. Sedasyon uygulayıp uygulamama kararını verirken hastanın anksiyete skorunun gözönünde bulundurulması gerektiği fikrindeyiz. Bu konuda yapılacak prospektif, kontrollü ve daha geniş serilerin aydınlatıcı olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Chanavaz M, Ferri J, Donazzan M. Intravenous sedation in implantology. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1997;98(1):57-61.
2. Pastuovic MN, Cohen ME, Burton RG. Propofol: An alternative general anesthetic for outpatient oral surgery. J Oral Maxillofac Surg 1996;54(8):943-8.
3. Rodgers SF. Safety of intravenous sedation administered by the operating oral surgeon: The first 7 years of office practice. J Oral Maxillofac Surg 2005;63(10):1478-83.
4. Göktay Ö, Satılmış T, Garip H, Gönül O, Göker K. Gömülü üçüncü molar diş cerrahisinde tramadol ve fentanilin anksiyete ve postoperatif ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Der 2011;39(4):188-97.
5. Wakita R, Kohase H, Fukayama H. A comparison of dexmedetomidine sedation with and without midazolam for dental implant surgery. Anesth Prog 2012; 59(2):62-6.
6. Corah NL, Gale EN, Illig SJ. Assessment of a dental anxiety scale. J Am Dent Assoc 1978;97(5):816-9.
7. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J 1974;22(2):656-9.
8. Eli I, Schwartz-Arad D, Baht R, Ben-Tuvim H. Effect of anxiety on the experience of pain in implant insertion. Clin Oral Implants Res 2003;14(1):115-8.
9. González-Lemonnier S, Bovaira-Fornier M, Peñarocha-Diago M, Peñarocha-Oltra D. Relationship between preoperative anxiety and postoperative satisfaction in dental implant surgery with intravenous conscious sedation. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2010;15(2):379-82.
10. Kunzelmann KH, Dünninger P. Dental fear and pain: Effect on patient's perception of the dentist. Community Dent Oral Epidemiol 1990;18(3):233-52.
11. Neverlien PO. Normative data for Corah's Dental Anxiety Scale (DAS) for the Norwegian adult population. Community Dent Oral Epidemiol 1990;18(3):162.
12. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Ochs HR, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. Clin Pharmacokinet 1983;8(3):233-52.
13. Van der Bijl P, Roelofse JA, Stander IA. Rectal ketamine and midazolam for premedication in pediatric dentistry. J Oral Maxillofac Surg 1991;49(10):1050-4.
14. Roelofse JA, Van Der Bijl P. Cardiac dysrhythmias associated with intravenous lorazepam, diazepam, and midazolam during oral surgery. J Oral Maxillofac Surg 1994;52(3):247-50.

15. Roelofse JA, Stegmann DH, Hartshorne J, Joubert JJ. Paradoxical reactions to rectal midazolam as premedication in children. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990;19(1):2-6.
16. Sievers TD, Yee JD, Foley ME, Blanding PJ, Berde CB. Midazolam for conscious sedation during pediatric oncology procedures: safety and recovery parameters. *Pediatrics* 1991; 88(6):1171-9.
17. Parworth LP, Frost DE, Zuniga JR, Bennett T. Propofol and fentanyl compared with midazolam and fentanyl during third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56 (4):447-53.
18. Garip H, Gürkan Y, Toker K, Göker K. A comparison of midazolam and midazolam with remifentanyl for patient-controlled sedation during operations on third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45 (3):212-6.
19. Smith DC, Crul JF. Oxygen desaturation following sedation for regional analgesia. *Br J Anaesth* 1989;62(2):206-9.
20. Manara AR, Smith DC, Nixon C. Sedation during spinal anaesthesia, a case for the routine administration of oxygen. *Br J Anaesth* 1989;63(3): 343-5.
21. Ganzberg S, Pape RA, Beck FM. Remifentanyl for use during conscious sedation in outpatient oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60(3):244-50.
22. Bonta PI, Kok MF, Bergman JJGH, et al. Conscious sedation for EUS of the esophagus and stomach: A double-blind, randomized, controlled trial comparing midazolam with placebo. *Gastrointest Endosc* 2003;57(7):842-7.

C-Met immunoreactivity in operated stage I non-small cell lung cancer patients: Is it a prognostic marker?

Opere edilmiş evre I küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu olgularda c-Met immünreaktivitesi: Prognostik bir belirteç mi?

Ozdil A¹ Cakan A¹ Cagirci U¹ Turhan K¹ Ergonul A G¹ Veral A²

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Izmir, Turkey

²Ege University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Izmir, Turkey

Summary

Aim: In this study we evaluated the correlation between c-Met immunoreactivity and survival, thus the effect of hepatocyte growth factor (HGF) on prognosis, in operated early-stage non-small cell lung carcinoma (NSCLC) patients.

Materials and Methods: Seventy patients who underwent resection for stage IA or IB NSCLC were examined retrospectively. Pathological preparations were evaluated to investigate c-Met immunoreactivity. Those with normal bronchial epithelium in the sections were used as positive control group and the sections of those who had not been stained by primary antibody were regarded as the negative control group. C-Met immunoreactivities were determined according to scores of staining.

Results: There were no significant differences between c-Met immunoreactivity and clinicopathological factors. The analysis after exclusion of large cell carcinoma cases showed that c-Met immunoreactivity was higher in adenocarcinomas than in squamous cell carcinomas and the difference was statistically significant. Survival analysis to estimate the prognostic significance of c-Met immunoreactivity showed no significant differences for both disease-free ($p=0.499$) and long-term survival ($p=0.261$). The difference between c-Met immunoreactivity and survival for the adenocarcinoma and squamous cell carcinoma groups was not significant.

Conclusion: It seems that HGF expression and serum HGF levels appeared to be stronger prognostic markers than c-Met immunoreactivity for NSCLC, therefore detailed studies were needed regarding these prognostic factors.

Key Words: Lung cancer, c-Met immunoreactivity, prognosis, survival.

Özet

Amaç: Bu çalışmada opere edilmiş erken evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu (KHDAK) hastalarda, c-Met immünreaktivitesi ile sağkalım arasındaki korelasyon ve hepatosit büyüme faktörünün (HGF) prognoz üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Evre IA veya IB KHDAK tanısıyla opere edilen 70 hasta retrospektif olarak incelendi. Patoloji preparatları c-Met immünreaktivitesinin belirlenmesi için tekrar değerlendirildi. Kesitlerdeki normal bronş epiteli pozitif kontrol grubu, primer antikor tarafından boyanmayan kesitler ise negatif kontrol grup olarak kabul edildi. C-met immünreaktivitesi boyanma skorlarına göre belirlendi.

Bulgular: C-met immünreaktivitesi ile klinik ve patolojik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Büyük hücreli karsinomlar çalışma dışında bırakılarak yapılan analizler adenokarsinomlarda skuamöz hücreli karsinoma göre c-Met immünreaktivitesinin daha yüksek olduğunu gösterdi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi. C-met immünreaktivitesinin prognostik etkisini tahmin etmek için yapılan analizlerde gerek hastalısız sağkalım ($p=0.499$) gerekse uzun dönem sağkalım ($p=0.261$) açısından anlamlı fark saptanmadı. C-met immünreaktivitesi ile adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gruplarının sağkalımı arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: KHDAK'da HGF ekspresyonu ve serum seviyeleri c-Met immünreaktivitesine göre daha güçlü prognostik marker olarak gözükmektedir. Bu nedenle bu prognostik faktörler ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri, c-Met immünreaktivitesi, prognoz, sağkalım.

Corresponding Author: Ali OZDIL

Ege University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Izmir, Turkey

Received: 03.10.2013

Accepted: 31.10.2013

Introduction

Although the survival rates after surgery can be low, the best curative treatment of early stage lung cancer is surgical resection. Local recurrence and distant metastasis rates can be decreased by postoperative adjuvant treatments such as chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy. To estimate prognosis, patient factors like age, smoking history, nutrition, physical properties, histopathological factors like stage and tumor cell differentiation, and molecular tumor markers can be used. The studies about prognostic factors have shown that tumor stage is the most important predictor of survival and it can be determined only by surgical procedure. For determination of prognosis, molecular studies on factors like oncogenes, growth factors and chromosomal abnormalities have started in recent years (1,2).

Growth factors that are effective on formation of carcinoma are also used in finding new therapeutic agents and methods (3). The studies with the "Western Blotting" technique have shown that levels of immunoreactive hepatocyte growth factor (HGF) are significantly higher in lung cancer tissues. The difference is more specific for non-small cell lung cancer (NSCLC) compared with other types (4). The HGF level is a good indicator for patient survival, and therefore it can be used as a prognostic marker (5). The expression and amplification of hepatocyte growth factor receptor (c-Met) also increased in lung cancer as well as in stomach, colon, liver, prostate and ovarian cancers (6,7). As reported in studies, the relationship between c-Met immunoreactivity and prognosis is stronger than HGF (5).

The aim of this study is to investigate the interaction between c-Met immunoreactivity and prognosis, thus the effect of HGF on prognosis in operated early-stage NSCLC patients.

Materials and Methods

207 patients who underwent pulmonary resection for primary lung cancer in the Department of Thoracic Surgery of Ege University School of Medicine between January 2000 and December 2007 were analyzed retrospectively. Due to the short follow up duration, patients operated after December 2007 were not included, so that the shortest follow-up period was 24 months. Ninety-four patients who underwent resection for stage IA or IB NSCLC were enrolled in the study. Since survival data could not be accessed or a pathological examination could not be completed, 24 patients excluded from the study. Pathological preparations of patients were evaluated again and c-Met immunoreactivity was investigated.

Protocol of Immunohistochemical (IHC) Evaluation

Sections (5 µm thick) which were obtained from paraffin blocks with sufficient tumor tissue and normal lung parenchyma were taken on the electrostatical slides (X-traTM, Surgipath Medical Industries, Richmond, Illinois, USA) and dried at 60 °C for at least two hours. All IHC staining procedures including deparafinization and antigen revealing were fully performed in the BenchMark XT automated immunohistochemistry staining instrument. Multimeric HRP based, without biotin, containing hydrogen peroxide substrate and 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) chromogene kit (*ultraView™* Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) and a full automatic immunohistochemistry staining instrument (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) were used as IHC staining system. Only the c-Met primary antibody (clone 8F11, Novocastra, 1:500 dilution) was administered manually and samples were incubated at 37°C for 32 minutes. After completion of opposite staining with hematoxylin and bluing solution, steps including dehydration, transparenting of sections with xylene, closure of lamels were performed by hand and then the process was terminated.

Normal bronchial epithelium in the sections were used as positive control. The sections which were prepared for all cases and had not been stained by primary antibody were regarded as negative control. c-Met immunoreactivities were evaluated with the Nakamura et al. method (8). Accordingly, the following scores were assigned: staining (-), absence of staining or only focal weak staining, 1+: weak to moderate staining in less than 40% of cancer cells, 2+: weak to moderate staining in at least 40% of cancer cells, 3+: strong staining in at least 10% of cancer cells, among the specimens with weak to moderate staining in at least 40% of cancer cells. Weak to moderate staining was accepted as same staining or weaker staining than the staining of surrounding bronchial epithelium and strong staining was accepted as more intense staining than the surrounding bronchial epithelium. Cases were divided into two groups as low c-Met (-/1+) and high c-Met (2+/3+).

Staging of cancer was performed according to the International TNM Classification System for Lung Cancer (9). Survival data were obtained from our own Thoracic Oncology Departments' records where postoperative follow up of patients have been recorded.

Statistical Analysis

Data analysis was performed using SPSS version 15.0 for Windows. Associations between c-Met immunoreactivity and the other factors were determined

by the χ^2 -test and Fisher's Exact Test. The Kaplan-Meier method was used for the analysis of long term survival and disease free survival. The Log-Rank Test was used to evaluate statistical significance of the factors affecting long term survival and disease free survival. *p* values of less than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

The patients included 62 (88.6%) males and 8 (11.4%) females and the mean age of cases was 60.19 ± 9.90 years (range, 35-86 years; median: 60.50). Sixty-two (88.6%) cases had a smoking history ranging from 15-120 packages per year (mean: 41.51 ± 25.51 package per year; median: 40). 31 (44.3%) right superior lobectomy, 15 (21.4%) right inferior lobectomy, 12 (17.1%) left superior lobectomy, 9 (12.9%) left inferior lobectomy and 3 (4.3%) left pneumonectomy were performed. The histopathological diagnosis were adenocarcinoma in 46 (65.7%), squamous cell carcinoma in 18 (25.7%) and large cell carcinoma in 6 (8.6%) patients. Thirty-three (47.1%) patients were classified as stage IA and 37 (52.9%) were classified as stage IB. Tumor sizes were greater than 3 cm in 26 (70.27%) of the stage IB cases, the remaining 11 (29.73%) were staged as IB because of other factors. The mean tumor size was 32.06 ± 16.22 mm (range 5 - 80 mm; median: 30).

In respect of c-Met immunoreactivity, the score of staining was "-" in 18 (25.7%), "1+" in 16 (22.9%), "2+" in 30 (42.9%) and "3+" in 6 (8.6%). Thirty-four (48.6%) were in the "low c-Met" group and 36 (51.4%) were in "high c-Met" group.

After the analysis of survival data, recurrence was seen in 22 (31.4%) patients and 18 (25.7%) patients were exitus. The means of disease-free survival and long-term survival were 42.76 ± 26.79 months (range 4 - 106 months; median: 43.5) and 46.79 ± 26.50 months (range 5 - 106 months; median: 44.5), respectively. The mean of recurrence time after surgery was 20.77 ± 16.48 months (range 4 - 64 months; median: 16). Average life time of exitus was 25.67 ± 18.78 months (range 5-78 months; median: 24) (Table-1).

Table-1. Disease-Free and Long Term Survival of Patients.

	n	%
Recurrence (+)	22	31.4
Recurrence (-)	48	68.6
Exitus	18	25.7
Alive	52	74.3
Mean of disease-free survival	42.76 ± 26.79 (4-106) months	
Mean of long-term survival	46.79 ± 26.50 (5-106) months	

There were no significant differences between c-Met immunoreactivity and the other factors. The analysis after the exclusion of large cell carcinomas (because the number of large cell carcinomas was low) showed that the c-Met immunoreactivity was higher in adenocarcinomas than squamous cell carcinomas and the difference was significant ($p < 0.05$) (Table-2). There were no significant differences between c-Met immunoreactivity, disease-free survival and long-term survival (Table-3).

Table-2. Correlation of c-Met Immunoreactivity with Clinical and Pathological Parameters.

	c-Met Immunoreactivity		<i>p</i>
	Low	High	
Sex			
Male	32	30	0.261
Female	2	6	
Age (years)			
< 65	23	22	0.624
≥ 65	11	14	
Smoking History			
(+)	32	30	0.261
(-)	2	6	
Histopathology			
Adenocarcinoma	19	27	0.048*
Squamous cell carcinoma	13	5	
Large cell carcinoma	2	4	0.058**
Stage			
IA	18	15	0.473
IB	16	21	
Tumor size (cm)			
≤ 3	21	23	0.99
> 3	13	13	

* *p* value after the exclusion of large cell carcinoma cases from analysis.

** *p* value after the analysis of all cases.

Table-3. Correlations of c-Met Immunoreactivity with Disease-Free Survival and Long-Term Survival.

	c-Met Immunoreactivity		<i>p</i>
	Low	High	
Disease-Free Survival			
Recurrence (+)	24	24	0.800
Recurrence (-)	10	12	
Long-Term Survival			
Alive	27	25	0.417
Exitus	7	11	

Survival analysis using the Kaplan-Meier method was carried out to estimate the prognostic significance of c-Met immunoreactivity and there were no significant differences for both disease-free survival ($p=0.499$) and long-term survival ($p=0.261$) (Figure 1 and 2).

The analysis among the groups of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma showed no significant differences between c-Met immunoreactivity and survival for both groups.

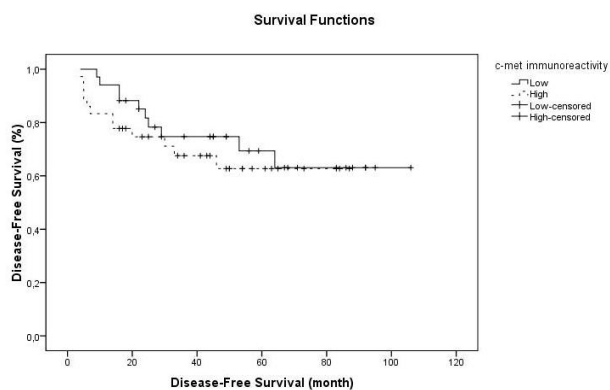


Figure-1. Disease-free survival according to the c-Met immunoreactivity.

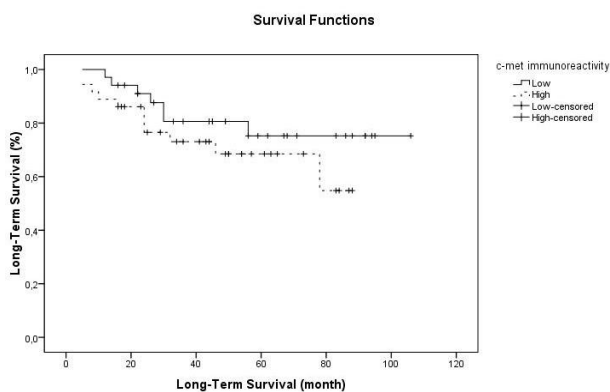


Figure-2. Long-term survival according to the c-Met immunoreactivity.

Discussion

Many studies have been conducted on the prognostic factors and markers of NSCLC. Tumor size, lymph node involvement and distant metastases have also been used in staging. Several studies have been conducted on research markers that could be identified in patient's serum and used as a prognostic factor. However, D'Amico et al. (10) examined the hepatocyte growth factor, vascular endothelial growth factor and e-selectine as a prognostic factors and they could not find any significant differences. Although many factors like

carcinoembryonic antigen, epithelial growth factor and hepatocyte growth factor were found to be used as a prognostic factor, none of them are recognized as a powerful marker for prognosis (11,12).

In this study, we examined the relationship between c-Met immunoreactivity and survival in operated stage I NSCLC patients and also we investigated whether hepatocyte growth factor could be used as a prognostic factor. While most of the studies about hepatocyte growth factor and c-Met included all stages of NSCLC, this report differs from these studies in that only stage I NSCLC cases were included in our study.

Firstly we investigated the correlation between c-Met immunoreactivity and the other clinical variables and we could not find any significant relation. In similar studies it was reported that there had been no significant relationship between c-Met immunoreactivity and clinical variables such as age, sex, smoking history (4,8,13,14). Chen et al. (15), studied the relationship between smoking history and the production of hepatocyte growth factor and reported increased expression of hepatocyte growth factor in type II pneumocytes both in healthy smokers and smokers with NSCLC. The researchers indicated that the patients in the healthy group with increased expression of growth factor had a higher risk of developing lung cancer.

There were no significant differences between c-Met immunoreactivity and the pathological parameters such as histopathological diagnosis, stage and tumor size. The analysis after the exclusion of large cell carcinoma showed that c-Met immunoreactivity was significantly higher in adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. Ichimura et al. (16), reported that c-Met immunoreactivity had been 77% in adenocarcinoma and 37% in squamous cell carcinoma. Harvey et al. (17) reported that almost all squamous cell carcinoma cells have shown c-Met immunoreactivity but the reactivity has been more powerful and higher in adenocarcinoma cells. Tsao et al. (18), reported that adenocarcinoma cells' c-Met expression had been three times higher than the normal bronchial epithelium and more than 90% of squamous cell carcinomas had shown lower c-Met protein levels than normal epithelium. The high c-Met immunoreactivity in adenocarcinoma can be related to the positive effect of hepatocyte growth factor on glandular differentiation of lung and development of adeocarcinoma from the differentiation of these neoplastic glandular cells.

The high levels of c-Met immunoreactivity in adenocarcinoma brought about the studies on hepatocyte growth factor to be conducted in this tumor group. Takanami et al. (5), suggested there was significant evidence on how this situation caused that the activation of autocrine HGF-c-Met signal pathways and as a result of this the activation of tumorigenesis and

differentiation in adenocarcinoma. In addition, Yi et al. (19) announced that mechanisms and regulators that make up this autocrine effect should be investigated.

Analysis conducted in order to evaluate hepatocyte growth factor receptor immunoreactivity as a prognostic factor in early stage NSCLC, which was the basic purpose of our study, showed no significant relationship for both disease-free survival and long-term survival. Nakamura et al. (20), stated that no significant difference between c-Met immunoreactivity and disease-free survival and long-term survival in cases with stage I-III adenocarcinoma, which were similar in our study. On the other hand, as a result of their study on adenocarcinoma cases Takanami et al. (5), reported a significant relationship between overexpression of c-Met and short survival. Siegfried et al. (21), investigated c-Met receptor and its ligand hepatocyte growth factor in their study and reported a significant negative correlation between increased HGF expression and survival. They emphasized that the significance was valid for both two groups including early staged cases and all cases. In the study published in 1998 and resumed by the same researchers (22), a significant relationship between c-Met immunoreactivity and survival was reported. A negative correlation between increased serum HGF

levels and prognosis in various organ carcinomas such as breast and pancreas was reported in several studies (23,24). As a result of these studies and our study, it is understood that HGF expression and serum HGF level are stronger and more significant prognostic markers compared to c-Met immunoreactivity.

Conclusion

The majority of the studies about HGF and c-Met included groups which were formed from patients of all stages. The difference in survival between stage I and other stages can be determined according to tumor size and lymph node metastasis, but the number of prognostic factors to determine the difference in survival between the patients in the same stage is very low. This is because why we examined the patients only in stage I. We could not find any significant difference between c-Met immunoreactivity and survival, neither in the patient groups of the same stage nor in the patient groups of the same histopathology. We suggest that studies about HGF expression and serum HGF levels be planned because it seems that these factors appeared to be stronger prognostic markers than c-Met immunoreactivity for NSCLC patients.

References

1. Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and staging of lung cancer. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, Rusch VW (eds). General Thoracic Surgery, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;1534-47.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83(5):584-94.
3. Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: Roadmap for therapies. *Eur Respir J* 2009;33(6):1485-97.
4. Siegfried JM, Weissfeld LA, Singh Kaw P, Weyant RJ, Testa JR, Landreneau RJ. Association of immunoreactive hepatocyte growth factor with poor survival in resectable non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1997;57(3):433-9.
5. Takanami I, Tanana F, Hashizume T, et al. Hepatocyte growth-factor and *c-met* hepatocyte growth-factor receptor in pulmonary adenocarcinomas: An evaluation of their expression as prognostic markers. *Onco* 1996;53(5):392-7.
6. Ma PC, Maulik G, Christensen J, et al. c-Met: structure, functions and potential for therapeutic inhibition. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22(4):309-25.
7. Christensen JG, Burrows J, Salgia R. c-Met as a target for human cancer and characterization of inhibitors for therapeutic intervention. *Cancer Lett* 2005;225(1):1-26
8. Nakamura Y, Niki T, Goto A, et al. c-Met activation in lung adenocarcinoma tissues: An immunohistochemical analysis. *Cancer Sci* 2007;98(7):1006-13.
9. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-7.
10. D'Amico TA, Brooks KR, Joshi MBM, et al. Serum protein recurrence in patients with early-stage lung cancer after resection. *Ann Thorac Surg* 2006;81(6):1982-7.
11. Sawabata N, Ohta M, Takeda S, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;74(1):174-9.
12. Sadoff L. The usefulness of carcinoembryonic antigen testing in the overall management of patients with non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;21(3):284-6.
13. Okuda K, Sasaki H, Yukie H, Yano M, Fuji Y. Met gene copy number predicts the prognosis for completely resected non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2008;99(11):2280-5.
14. Olivero M, Rizzo M, Madeddu R, et al. Overexpression and activation of hepatocyte growth factor/scatter factor in human non-small cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 1996;74(12):1862-8.
15. Chen J, Lin T, Chow K, et al. Cigarette smoking induces overexpression of hepatocyte growth factor in type II pneumocytes and lung cancer cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34(3):264-73.
16. Ichimura E, Maeshima A, Nakajima T, Nakamura T. Expression of c-met/HGF receptor in human non-small cell lung carcinomas in vitro and in vivo and its prognostic significance. *Jpn J Cancer Res* 1996;87(10):1063-9.
17. Harvey P, Warn A, Newman P, Perry LJ, Ball RY, Warn RM. Immunoreactivity for hepatocyte growth factor scatter factor and its receptor, met, in human lung carcinomas and malignant mesotheliomas. *J Pathol* 1996;180(4):389-94.

18. Tsao M, Liu N, Chen J, et al. Differential expression of c-met/hepatocyte growth factor receptor in subtypes of non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 1998;20(1):1-16.
19. Yi S, Tsao M. Activation of hepatocyte growth factor-met autocrine loop enhances tumorigenicity in a human lung adenocarcinoma cell line. *Neoplasia* 2000;2(3):226-34.
20. Siegfried JM, Luketich JD, Stabile LP, Christie N, Land SR. Elevated hepatocyte growth factor level correlates with poor outcome in early-stage and late-stage adenocarcinoma of the lung. *Chest* 2004;125(5Suppl):116-9.
21. Siegfried JM, Weissfeld LA, Luketich JD, Weyant RJ, Gubish CT, Landreneau RJ. The clinical significance of hepatocyte growth factor for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;66(6):1915-8.
22. Taniguchi T, Kitamura M, Arai K, et al. Increase in the circulating level of hepatocyte growth factor in gastric cancer patients. *Br J Cancer* 1997;75(5):673-7.
23. Yamashita J, Ogawa M, Beppu T. Immunoreactive hepatocyte growth factor is present in tissue extracts from human breast cancer but not in conditioned medium of human breast cancer cell lines. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993;82(2):249-52.
24. Harpole DH Jr, Herndon JE II, Young WG Jr, Wolfe WG, Sabiston DC Jr. Stage I non-small cell lung cancer: A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995;76(5):787-96.

Troid fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda karpal tünel sendromu: Ultrasonografik ve elektrofizyolojik değerlendirme

Carpal tunnel syndrome in patients with thyroid dysfunction: Ultrasonographic and electrophysiologic evaluation

Uğur T¹ Demirpolat G² Tuncel D³ Özkaya M⁴

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

²Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda karpal tünel sendromunun (KTS), ultrasonografi (US) ve elektrofizyolojik testler ile değerlendirilmesi ve bu hastalarda KTS prevalansının araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Tiroid fonksiyon bozukluğu (23 hipotiroidi, 17 hipertiroidi) olan 40 hastada 78 el bileği yüksek çözünürlüklü US ve elektrofizyolojik testler ile değerlendirildi. Yirmi bir sağlıklı gönüllüde 41 el bileği kontrol grubunu oluşturdu. US'de median sinirin ekojenitesi değerlendirildi ve distal radial düzey (DRD) ve proksimal karpal kemikler (psiform kemik) düzeyinde (PKD) kesitsel alanı ölçüldü. Median sinir alanının 10 mm² ve üstünde olması KTS ile uyumlu olarak değerlendirildi. US ve elektrofizyolojik testler ile KTS prevalansı hesaplandı.

Bulgular: Kontrol grubunda KTS tanısı alan olgu olmadı. US'de DRD ve/veya PKD deki alan ölçümlerinden birine göre, tiroid disfonksiyonlu 6 hastada 8 el bileğine KTS tanısı koyuldu. Bu hastalarda median sinir alanı DRD'de sağda ve solda sırasıyla 11,00 (± 1,82) mm² ve 9,75 (± 0,96) mm², PKD'de 13,00 (± 2,45) mm² ve 12,25 (± ,63) mm² ölçüldü. KTS'li tüm olgularda median sinirin daha homojen ve hafif hipoekojen izlendiği dikkati çekti. KTS prevalansı US ve elektrofizyolojik testler ile sırasıyla hipotiroidide % 21,7 ve % 17,3; hipertiroidide % 5,9 bulundu.

Sonuç: KTS'li olgularda US incelemede median sinirde ekojenite kaybı ve alan artışı saptanabilir. Hipotiroidi KTS için önemli bir risk faktörüdür. US, risk gruplarının taranmasında kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Troid, karpal tünel sendromu, ultrasonografi, elektrofizyolojik test.

Summary

Aim: Our objective was to evaluate the patients with thyroid dysfunction for carpal tunnel syndrome (CTS) with ultrasonography (US) and electrophysiologic tests and to investigate the prevalence of CTS in these patients.

Materials and Methods: Seventy eight wrists in 40 patients with thyroid dysfunction (23 hypothyroid, 17 hyperthyroid) underwent US and electrodiagnostic tests. Forty one wrists in 21 healthy volunteers constituted the control group. The echogenicity of the median nerve was evaluated and the cross-sectional area was measured at the level of distal radius (DRL) and the proximal carpal (os pisiforme) bones (PCL). A median nerve cross-sectional area over 10mm² was accepted as compatible with CTS. The prevalence of CTS was calculated.

Results: None of the controls were diagnosed with CTS. Eight wrists in 6 patients with thyroid dysfunction were diagnosed with CTS according to the cross-sectional area measured at DRL or PCL with US. The cross-sectional area of the median nerve at DRL on the right and left sides were 11.00 (± 1.82) mm² and 9.75 (± 0.96) mm² respectively. It was 13.00 (± 2.45) mm² and 12.25 (± 2.63) mm² at PCL. The median nerve was more homogenous and hypoechogenic in all patients with CTS. The prevalence of CTS was 21.7 % and 17.3 % with US and electrophysiological tests respectively among hypothyroid patients and 5.9 % among hyperthyroid patients.

Yazışma Adresi: Gülen DEMİRPOLAT

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 30.09.2013 Kabul Tarihi: 09.12.2013

Conclusion: Decreased echogenicity of the median nerve and higher cross sectional area can be detected with US in patients with CTS. Hypothyroidism is a prominent risk factor for CTS. US can be used for evaluating risk groups.

Key Words: Thyroid, carpal tunnel syndrome, ultrasonography, electrophysiologic testing.

Giriş

Karpal tünel sendromu (KTS) median sinirin el bileğindeki semptomatik kompresyon nöropatisidir (1). Hastaların büyük kısmında nöropatinin sebebi bulunamaz. Diğer hastalarda ise biyomekanik yüklenme, kadın olmak, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, obezite, alkolizm, böbrek yetmezliği, diyabet, bağ dokusu hastalığı ve tiroid bezi hastalıkları gibi risk faktörleri saptanır (2-6).

Hem hipotiroidili hem de hipertiroidili hastalarda KTS tanımlanmıştır ve tiroid hormonları ile KTS arasındaki ilişki pek çok çalışmada araştırılmıştır (7-10). Bu çalışmalarda daha çok hipotiroidili hastalar değerlendirilmiş ve %44'e varan oranlarda KTS rapor edilmiştir (11). Hipertiroidinin KTS ile ilişkisi ise çok az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir ve hipertiroidinin KTS için bir risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalıdır. Geçmişte tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan hastaların tümünde KTS tanısı, hastaların yakınmalarına dayanılarak veya fizik muayene bulguları ve/veya elektrofizyolojik testlerle koyulmuştur. Pek çok araştırmacı tarafından elektrofizyolojik testler halen gold standart kabul edilse de bu testlerin yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlarının olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu testler içinde kabul görmüş tek bir yöntem yoktur ve en uygun tanısız ölçüt belirlenmemiştir (12,13). Testlerin pahalı ve zaman alıcı olması da dezavantajlarındandır. Elektrofizyolojik testlerin sınırlılıkları nedeniyle KTS tanısını koyduracak veya dışlayacak yeni yöntemler önerilmiştir. Kısa sürede uygulanabilen, ağrısız ve ucuz bir yöntem olan ultrasonografinin (US) sinir ileti testlerine alternatif olabileceği düşünülmektedir (14,15).

Yüksek çözünürlüklü US görüntülerinin elde edilmesine izin veren gelişmiş teknolojiye sahip transduserlerin üretilmesi ile kas iskelet sisteminin değerlendirilmesinde US'nin kullanım alanı genişlemiştir. Optimal görüntü kalitesini sağlayan yüzeyel problemlerle el bileği yapıları ayrıntılı şekilde görüntülenerek, KTS için tanısız kriterler belirlenmeye çalışılmıştır. US'nin KTS tanısındaki duyarlılığının ve özgüllüğünün araştırıldığı yayınlar içinde US'nin elektrofizyolojik testlerin yerini alamayacağını bildiren çalışmalar olduğu gibi, tanıda ilk inceleme yöntemi olarak kullanılabileceğini gösteren yayınlar da vardır (16-18).

Bu çalışmada, tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda ve kontrol grubunda karpal tünel yapıları US ile değerlendirildi. Tüm olgular halen gold standart yöntem kabul edilen elektrofizyolojik testlerle de incelendi ve sinir ileti testleri ile KTS tanısı koyulan

hastaların US bulguları kontrol grubu ile kıyaslandı. Her iki yöntemle hipotiroidili ve hipertiroidili hastalardaki KTS prevalansı hesaplandı.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışmada etik kurul kararı alınmış, olgular işlem öncesinde bilgilendirilmiş ve işlemler için onayları alınmıştır.

Hastalar ayrıntılı anamnez alınarak değerlendirilmiş ve öyküsünde KTS gelişiminde bilinen risk faktörleri olan romatoid artrit, gut, diyabet, obezite, hamilelik, kronik böbrek yetmezliği ve amiloidoz olan, oral kontraseptif ve diüretik kullanımı bulunan olgular çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışmamızda tiroid fonksiyon bozukluğu (12 hipotiroidili ve 11 subklinik hipotiroidili olmak üzere toplam 23 hipotiroidili hasta ve 6 hipertiroidili, 11 subklinik hipertiroidili olmak üzere toplam, 17 hipertiroidili hasta) olan 40 yetişkin olguda (ortalama yaş 41; dört erkek, 36 kadın) toplam 78 el bileği US ve elektrofizyolojik testler ile değerlendirildi. Çalışma grubu ile benzer yaşlarda olan (ortalama yaş 39,9; üç erkek, 18 kadın) toplam 21 sağlıklı gönüllüde de 41 el bileği kontrol grubu olarak incelendi. Bir hastada el bileğinde kırık öyküsü bulunduğu için sol el bileği çalışma dışında bırakıldı. Biri hasta, diğeri kontrol grubunda olmak üzere iki el bileğinde US incelemede bifid median sinir gözlemlendi ve bu el bilekleri de çalışma dışında tutuldu.

Ultrasonografik Değerlendirme

US inceleme elektromyografi (EMG) testini takip eden 1 haftada içinde ve hastaların klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik testlerinin sonuçlarını bilmeyen 2 radyolog tarafından yapıldı. İncelemede Toshiba Aplio cihaz (SSA-7700A brand XU) ve 7-14 MHz multifrekans lineer problemler kullanıldı. İncelemede artefaktları azaltan ve çözünürlüğü arttıran doku harmonik görüntüleme (tissue harmonic imaging) tekniği kullanıldı.

Karpal tünel, hasta inceleyicinin karşısında otururken, avuçları yukarıda (supinasyonda) ve parmaklar açıkken transvers ve longitudinal planda değerlendirildi. Median kanaldaki tendonlar, kaslar ve kan damarları ile birlikte median sinirin ekojenitesi incelendi. Median sinirin distal radial düzey (DRD) ve proksimal karpal kemikler düzeyinde (PKD) (psiform kemik düzeyi) kesitsel alanları aksiyal planda ölçüldü. Median sinire bası oluşturmadan her seviyeden 3'er ölçüm yapıldı. Aritmetik ortalama değerleri hesaplandı ve bu değer geçerli değer olarak kabul edildi. Her iki el bileğinin değerlendirilmesi ortalama 15 dakikada tamamlandı. Önceki araştırmalara dayanılarak median sinir alanının 10 mm² ve üstünde

olması KTS ile uyumlu olarak değerlendirildi. Median sinirde normalde izlenen benekli görünümün kaybı tanıyı destekleyici bulgu olarak kabul edildi.

Elektrofizyolojik Değerlendirme

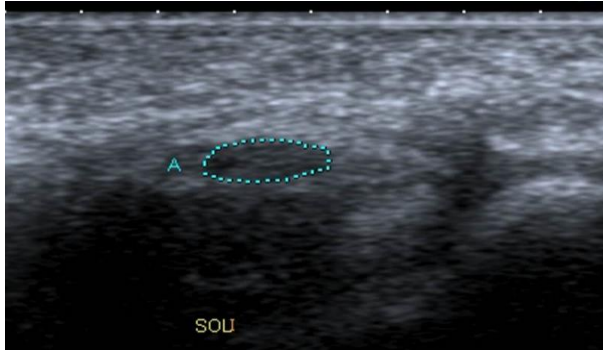
Bu değerlendirmede tüm hastalara; KTS tanısı için, her iki elde median ve karşılaştırmak için sağ ulnar sinirde duyu ve motor iletim çalışmaları yapıldı. Kayıtlamalar için yüzeysel elektrotlar kullanıldı. Tetkiki yapan nöroloğun hasta ve kontrol grubu hakkında bilgisi yoktu.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Parametrik verilerin gruplar arası değerlendirilmesinde One-Way ANOVA testi, grup içi değerlendirmede ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nonparametrik testler için χ^2 testi uygulandı. Sonuçlarda anlamlılık $p=0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Kontrol grubunda US de median sinirde ekojenite azalması ve DRD ve PKD arasında anlamlı kesitsel alan değişiklikleri saptanmadı ve KTS tanısı alan vaka olmadı. Kontrol grubunda median sinirin aksiyal planda alanı DRD'de sağda 7.70 (± 1.75), solda 7.95 (± 1.71) mm^2 , PKD'de sağda 8.00 (± 0.97), solda 7.67 (± 1.11) mm^2 ölçüldü (Şekil-1). Elektrofizyolojik testler ile US bulguları tamamiyle uyumlu oldu.



Şekil-1. Aksiyal planda US kesitinde kontrol grubunda proksimal karpal kemikler düzeyinde median sinir alanı 6 mm^2 ölçülmüştür.

Hasta grubunda DRD'de ve/veya PKD'de yapılan alan ölçümlerinden birine göre 6 hastada 8 el bileğine KTS tanısı koyuldu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki el bileğinde DRD ve PKD'de istatistiksel olarak anlamlı alan artışı saptandı ($p=0,05$). Median sinir alanındaki artışın PKD'de daha belirgin olduğu görüldü. KTS'li tüm olgularda median sinirin daha homojen ve hafif hipoekojen izlendiği dikkati çekti. Bu olgularda median sinir alanı DRD'de sağda 11.00 (± 1.82) mm^2 , solda 9.75 (± 0.96) mm^2 . PKD'de sağda 13.00 (± 2.45) mm^2 solda 12.25 (± 2.63) mm^2 ölçüldü (Şekil-2).



Şekil-2. KTS'li olguda aksiyal planda US görüntüsünde; sağ el bileğinde proksimal karpal kemikler düzeyinde median sinir alanının belirgin şekilde genişlemiş olduğu görülmektedir. Median sinirin alanı 12 mm^2 ölçülmüştür.

US ile KTS tanısı koyulan olgulardan 5'i hipotiroidili (2 hastada bilateral), 1'i hipertiroidili hastalardı. Hipotiroidili hastalarda median sinirin alanı ortalama DRD'de 10,5 mm^2 , PKD'de 13 mm^2 , hipertiroidili tek olguda DRD'de 9 mm^2 , PKD'de 10 mm^2 ölçüldü. US ile KTS tanısı alan hipotiroidili ve hipertiroidili hastaların sonuçları tabloda gösterilmiştir. US ile hipotiroidili hastalarda KTS prevalansı %21,7, hipertiroidili hastalarda % 5,9 bulundu.

Elektrofizyolojik testler ile 5 hastaya KTS tanısı koyuldu. Bu hastaların 4'ü hipotiroidili (17,3%), 1'i hipertiroidili hastalardı (5,9 %).

Bir hastada sağ el bileğinde US ile KTS tespit edildi, elektrofizyolojik testler ise normaldi. Bu olgunun sağda daha fazla olmak üzere her iki el bileğinde de şikâyetleri vardı. Başka bir olguda ise sinir iletim çalışmaları ile her iki el bileğine KTS tanısı koyuldu, ancak US de sadece sağ el bileğinde KTS bulguları izlendi. Bu hasta her iki elinde aynı derecede uyuşma tanımlıyordu.

Tartışma

KTS, karpal kemikler ve transvers karpal ligamanın sınırladığı karpal tünel içinde median sinirin sıkışması ile oluşan tuzak nöropatisidir. Tüm tuzak nöropatilerinin %90'ını oluşturur (1). Genel popülasyonda prevalansının erkeklerde %0,6, kadınlarda %5,8 olduğu tahmin edilmektedir (19). KTS' nin en yaygın belirtileri median sinirin distal dağılım alanlarında (başparmak mediali, işaret, orta parmak ve yüzük parmağının lateral kesimi) uyuşma, ağrı, yanma ve karıncalanma gibi duysal yakınmalardır (1). Motor tutulum ince el hareketlerini yapmada beceriksizlik, sakarlık ve kuvvet kaybı şeklinde belirti verebilir. Ancak tenar kaslarda atrofi gelişene kadar hastalık saptanamayabilir.

KTS'de idiopatik olguların dışında pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Tiroid bezi hastalıkları da KTS'li hastalarda genel popülasyondan daha sık saptanan önemli risk faktörlerindedir. Tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda en sık saptanan nöromuskuler rahatsızlığın

KTS olduğu bildirilmiştir (20). Hipotiroidinin sebep olduğu aksonal hasarın ve/veya demyelinizasyonun nöropatinin sebebi olabileceği öne sürülmüştür (21,22). Hipertiroidide ise nöropati daha seyrek ve genellikle subklinikdir (23). Tirotoksik hastalarda kilo kaybının, güçsüzlüğün, tendon kılıfının mukopolisakkaritlerle infiltrasyonunun, infiltratif dermopatinin ve tiroid hormonlarının aksonal fonksiyona direkt etkilerinin mononöropati gelişmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (22,24).

Troid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda KTS prevalansı farklı araştırmalarda klinik bulgular, fizik muayene ve elektrodyagnostik testler ile araştırılmıştır. Sinir ileti testlerinin KTS tanısındaki duyarlılığı % 29-100, özgüllüğü %80-99'dur (1,12,25,26). Bu testler çoğu zaman gold standart kabul edilse de yanlış pozitif/yanlış negatif sonuçları vardır ve bariz klinik bulguları olan KTS'li olguların %16-34'nde negatif sonuç verirler (1,27). KTS tanısında US'nin sinir ileti testlerine alternatif olup olamayacağı halen araştırılmaktadır.

Bileşik (compound) görüntüleme ve doku harmonik görüntüleme gibi artefaktları azaltarak kenar keskinliğini, uzaysal ve kontrast çözünürlüğü arttıran cihazların günlük kullanıma girmesiyle tüm kas iskelet sisteminin değerlendirilmesinde olduğu gibi KTS tanısında da US daha çok kullanılmaya başlamıştır. US'nin KTS tanısındaki duyarlılığı %82-94, özgüllüğü %65-97'dir (27-29). Santral frekans aralığı 7-10 MHz olan yüzeysel probalar ile median sinirde intranöral ödeme bağlı ekojenite kaybı, os hamatumun çengeli seviyesinde yassılaşma, psiform kemik seviyesinde kalınlaşma, PKD'de DRD'e oranla daha belirgin şişme ve fleksor retinakulumda palmar yaylanma gibi bulgular tanımlanmıştır (17,18,27-30). Çok sayıda çalışmada PKD'de median sinirde alan artışı en çok saptanan bulgu olmuştur (30). Median sinir alanının 9-11mm² olması KTS tanısında kritik değer olarak gösterilmiştir (29,30). Bizim çalışmamızda da median sinirde DRD'de ve PKD'de kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı alan artışı saptanmış, ayrıca PKD'deki alan artışının DRD'deki alan artışından daha fazla olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımız literatür bulguları ile uyumludur.

Bizim çalışmamızda US ile hipotiroidili hastaların % 21,7'sinde, EMG ile %17,39'unda KTS saptanmıştır. Bu oran önceki çalışmalarda bildirilen oranlardan daha düşüktür. Tiroid hastalığı dışında KTS'ye sebep olabilecek risk faktörleri bulunan hastaların çalışmaya katılmaması bulunan oranı düşürmüştü olabilir. Hipotiroidili hastalarda klinik muayene ve sinir ileti çalışmaları ile KTS sıklığı %23-44 gibi çok değişen oranlarda bildirilmiştir (5,7,21,31). Bu çalışmalarda sinir ileti testlerinde farklı yöntemler kullanılmıştır. Ayrıca bazı çalışmalarda hangi ölçütün pozitif kabul edildiği de belli değildir. Kullanılan yöntemlerin ve tanı kriterlerinin

standart olmamasının prevalans hesaplarını değiştirebileceğini düşünüyoruz.

Hipotiroidili hastalarda tanısal ölçütlerdeki farklılıklar dışında prevalansı etkileyebilecek başka faktörler de vardır. Tedavi almamış spontan klinik hipotiroidisi olan 40 hasta ile 40 sağlıklı olgunun elektromyografi ve sinir ileti testleri ile değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %32,5'nde (13 hasta) KTS saptanmıştır. Bu çalışmada cinsiyetin, ileri yaşın ve hipotroidi süresinin KTS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (31). Keçeci ve arkadaşlarının 40 hipotiroidili olguyu elektrofizyolojik testlerle değerlendirdiği çalışmada, hormon replasman tedavisi verilmeden önce hastaların %37,5'unda, tedaviden sonra ise sadece %5'nde KTS saptanmıştır (21). Aynı şekilde, mikşödem olgularında da hormon replasman tedavisi ile KTS bulgularının kaybolduğunu bildiren yayınlar vardır (8). Cerrahi tedavi uygulanan 627 hastanın kayıtlarının değerlendirildiği retrospektif çalışmada diyabet, tiroid hastalığı, inflamatuvar artrit, hemodiyaliz, hamilelik, kortikosteroid tedavisi ve östrojen replasman tedavisi ile KTS arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda hipotiroidinin cerrahi tedavi gerektiren KTS riskini %70 oranında arttırdığı, hormon replasman tedavisinin ise bu riski etkilemediği saptanmıştır. Aynı çalışmada hipertiroidi ile KTS arasında ise ilişki bulunmamıştır (6). Çakır ve arkadaşlarının çalışmasında 23 hipotiroidili hastanın 7'sinde KTS saptanırken, 10 subklinik hipotiroidili hastanın hiçbirinde KTS bulunmamıştır (22). Yirmiyedi subklinik hipotiroidili olgunun periferik nöropati yönünden elektrofizyolojik testlerle değerlendirildiği bir çalışmada KTS tanısı alan vaka olmamıştır (32). Bizim çalışmamızda US ile KTS tanısı koyulan hipotiroidili hastaların 3'ü hipotiroidili, 2'si ise subklinik hipotiroidili vakalardı. Elektrofizyolojik testlerle 1 hipotiroidili hasta daha KTS tanısı almıştı. Bu çalışmaların sonuçları hipotiroidinin, subklinik olup, olmamasının, hipotroidi süresinin ve hastaların hormon replasman tedavisi alıp almamasının da KTS prevalansını etkileyebileceğini göstermektedir. Sunulan araştırmada tiroid hastalığı bulunan olguların hormon replasman tedavisi ve hastalığın süresi açısından sorgulanmaması çalışmanın sınırlılıklarındandır.

Hipertiroidili hastalarda KTS prevalansının araştırıldığı sadece birkaç çalışma vardır. Çakır ve arkadaşlarının Tinnel ve Phalen testi pozitif olan tirotoksikozlu olgularda (42 hasta) sinir ileti testleri ile KTS prevalansını %7,1 bulmuştur (22). Çalışmalarında subklinik tirotoksikoz saptanan 23 hastanın hiçbirinde KTS tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda KTS tanısı alan olgu subklinik hipertiroidiliydi. Başka bir çalışmada 2 yıl takip edilen 60 tiroitoksikozlu olguda KTS sıklığı klinik ve nörofizyolojik değerlendirme ile %5 bulunmuş ve KTS bulgularının tiroid hormon dengesi ile paralel seyrettiği bildirilmiştir (24). Çalışmamızda 17 hipertiroidili hastanın 1'nde

(% 5.9) US ve EMG ile KTS tanısı koyulmuştur. Bu oran genel popülasyondaki KTS oranından fazla değildir. Ancak hipertiroidili hasta sayısının az oluşu çalışmamızın sınırlılıklarındandır.

Çalışmamızda 2 olguda US ve EMG bulguları uyumsuz bulunmuştu. Semptomatik iki el bileğinden birinde sadece US ile diğerinde ise sadece EMG ile KTS tanısı koyulmuştu. Bu durum elektrofizyolojik testlerin sınırlılıklarına, etkilenmemiş sinir fibrillerinin varlığına veya KTS'i taklit edebilen hastalıklara bağlı olabilir. US'si normal olan ancak klinik bulguları pozitif olan hastalarda elektrofizyolojik testlerin yapılması önerilmektedir. US ile elektrofizyolojik testlerin birbirini tamamlayıcı yöntemler olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (1,15,28). US'nin tedavi seçimini ve tedavinin başarısını etkileyen

anatomik varyasyonları (persistan median arter, bifid median sinir), karpal tüneldeki yer kaplayıcı lezyonları (hemanjiom, ganglion, lipom) ve lokal inflamatuvar durumları gösterebilmesi avantajlarındandır. Sunulan çalışmamızda da 2 hastada bifid median sinir tespit edilmişti.

Sonuç

KTS'de, US ile median sinirde ekojenite kaybı ve PKD'de alan artışı saptanabilir. Hipotiroidi KTS için önemli bir risk faktörüdür. KTS risk gruplarının araştırılmasında US kolay uygulanabilen, ucuz ve doğruluğu yüksek bir tanısal yöntem olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Ibrahim I, Khan WS, Goddard N, Smitham P. Carpal tunnel syndrome: A review of the recent literature. *Open Orthop J* 2012;6:69-76.
2. Ferry S, Hannaford P, Warskyj M, Lewis M, Croft P. Carpal tunnel syndrome: A nested case control study of risk factors in women. *Am J Epidemiol* 2000; 151(6):566-74.
3. Nathan PA, Meadows KD, Istvan JA. Predictors of carpal tunnel syndrome: An 11 year study of industrial workers. *J Hand Surg* 2002;27(4):644-51.
4. Brill V, Perkins BA. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2000;5(3):180.
5. Palumbo CF, Szabo RM, Olmsted SL. The effects of hypothyroidism and thyroid replacement on the development of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 2000;25(4):734-9.
6. Solomon DH, Katz JN, Bohn R, Mogun H, Avorn J. Nonoccupational risk factors for carpal tunnel syndrome. *J Gen Intern Med* 1999;14(5):310-4.
7. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, Van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: A prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(6):750-5.
8. Frymoyer JW, Bland J. Carpal tunnel syndrome in patients with myxedematous arthropathy. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55(1):78-82.
9. Beard L, Kumar A, Estep HL. Bilateral carpal tunnel syndrome caused by Grave's disease. *Arch Intern Med* 1985;145(2):345-6.
10. Ijichi S, Niina K, Tara M, et al. Mononeuropathy associated with hyperthyroidism. *J Neurol Neurosurg Psych* 1990;53 (12):1109-10.
11. Cruz MW, Tendrich M, Vaisman M, Novis SA. Electromyography and neuromuscular findings in 16 primary hypothyroidism patients. *Arq Neuro-Psiquiat* 1996;54(1):8-12.
12. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E. Diagnostic properties of nerve conduction tests in population-based carpal tunnel syndrome. *BMC Musculo Skelet Disord* 2003;4:1-7.
13. Werner RA, Andary M. Electrodiagnostic evaluation of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2011;44(4):597-607.
14. Mhoon JT, Juel VC, Hobson-Webb LD. Median nerve ultrasound as a screening tool in carpal tunnel syndrome: Correlation of cross-sectional area measures with electrodiagnostic abnormality. *Muscle Nerve* 2012;46(6):871-8.
15. Ziswiler HR, Reichenbach S, Vögelin E, Bachmann LM, Villiger PM, Jüni P. Diagnostic value of sonography in patients with suspected carpal tunnel syndrome: A prospective study. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):304-11.
16. Claes F, Kasius KM, Meulstee J, Verhagen WI. Comparing a new ultrasound approach with electrodiagnostic studies to confirm clinically defined carpal tunnel syndrome: a prospective, blinded study. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92(11):1005-11.
17. El Miedany YM, Aty SA, Ashour S. Ultrasonography versus nerve conduction study in patients with carpal tunnel syndrome: Substantive or complementary tests? *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(7):887-95.
18. Karadağ YS, Karadağ O, Çiçekli E et al. Severity of Carpal tunnel syndrome assessed with high frequency ultrasonography. *Rheumatol Int* 2010;30(6):761-5.
19. de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome. *J Clin Epidemiol* 1992;45(4):373-6.
20. El-Salem K, Ammari F. Neurophysiological changes in neurologically asymptomatic hypothyroid patients: A prospective cohort study. *J Clin Neurophysiol* 2006;23(6):568-72.
21. Kececi H, Degirmenci Y. Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study. *Neurophysiol Clin* 2006;36(2):79-83.
22. Çakır M, Samancı N, Balcı N, Balcı MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease *Clin Endocrinol* 2003;59(2):162-7.
23. Kumar N, Gadpayle AK, Roshan S. Thyrotoxic myo-neuropathy. *J Indian Acad Clin Med* 2012;13(3):255-6.
24. Roquer J, Cano JF. Mononeuropathies in thyrotoxicosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(4):332.

25. Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, et al. Practice parameter: electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2002;11(58):1589-92.
26. Nakamichi K, Tachibana S. Ultrasonographic measurement of median nerve cross-sectional area in idiopathic carpal tunnel syndrome: Diagnostic accuracy. *Muscle Nerve* 2002;26(6):798-803.
27. Duncan I, Sullivan P, Lomas F. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(3):681-4.
28. Wong SM, Griffith JF, Hui ACF, Tang A, Wong KS. Discriminatory sonographic criteria for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1914-21.
29. Sernik RA, Abicalaf CA, Pimental BF, Baiak AB, Braga L, Cerri GG. Ultrasound features of carpal tunnel syndrome: A prospective case-control study. *Skeletal Radiol* 2008;37(1):49-53.
30. Beekman R, Visser LH. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: A critical review of the literature. *Muscle Nerve* 2003;27(1):26-33.
31. Eslamian F, Bahrami A, Aghamohammadzadeh N, Niafar M, Salekzamani Y, Behkamrad K. Electrophysiologic changes in patients with untreated primary hypothyroidism. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(3):323-8.
32. Misiunas A, Niepomniscz H, Ravera B, Faraj G, Faure E. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1995;5(4):283-6.

The analysis of medico-legal deaths in adolescents and teenagers in Izmir (Turkey)

İzmir (Türkiye)'de ergen ve gençlerde mediko-legal ölümlerin analizi

Tatar G¹ Uluçay T¹ Asirdizer M¹ Yavuz M S¹ Zeyfeoglu Y¹ Dalgic M² Koker M²

¹Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine, Manisa, Turkey

²Institute of Forensic Medicine, Izmir Group Presidency, Izmir, Turkey

Summary

Aim: In this study, we aimed to analyze the medico-legal deaths of teenagers aged 10-19 years which occurred in Izmir (Turkey) and the causes of death.

Materials and Methods: In this study, we retrospectively reviewed autopsy reports for 232 medico-legal deaths of the ages of teenagers aged 10-19 years over three years (from January 01, 2010 to December 31, 2012) logged by the Izmir Morgue Department of the Council of Forensic Medicine (Turkey). The cases were evaluated according to age, sex, the manner of death, the cause of death and findings of toxicological analysis. Data was classified and statistically analyzed.

Results: 75.4% of cases were males. The vast majority of deaths were related to external causes (91.8%), especially road traffic accidents and accidents at home, followed by suicides (24.6%) and homicides (13.4%). The majority of suicides were committed by hanging (59.6%) and most of the homicides by firearms (51.6%). Natural death accounted for only 7.3% of all deaths and 41.2% of them were related to acute myocardial infarction.

Conclusion: The vast majority of deaths were found to be related to external causes, in particular unintentional causes. Considering the role of traffic accidents and home accidents among unintentional deaths, efforts to prevent traffic accidents and accidents at home could significantly reduce mortality in this age group. Additionally, we think that the expansion of free youth counseling centers to provide psychological support for adolescents and teenagers will reduce mortality in this age group.

Key Words: adolescents, teenagers, suicide, homicide, accidents.

Özet

Amaç: Bu çalışmada, İzmir (Türkiye)'de meydana gelmiş 10-19 yaş arası mediko-legal ölümlerin ölüm sebeplerine göre analizini yapmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Adli Tıp Kurumu İzmir Morg İhtisas Dairesi'nde, 1 Ocak 2010-31 Aralık 2012 arasındaki üç yıllık dönemde otopsi yapılmış 10-19 yaş arasındaki 232 mediko-legal ölüme ait otopsi raporları retrospektif olarak gözden geçirildi. Olgular, yaş, cinsiyet, ölüm sebepleri, ölümün orijinleri ve toksikolojik analiz bulguları yönünden değerlendirildi. Elde edilen veriler sınıflandırıldı ve istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Olguların %75.4'ü erkekti. Ölümlerin büyük çoğunluğu (%91.8) dış nedenler, özellikle trafik kazaları ve ev kazaları ile ilişkili olup; bunu intiharlar (%24.6) ve cinayetler (%13.4) izlemekteydi. İntiharların çoğu (%59.6) ası şeklinde uygulanmış; cinayetlerin çoğu (%51.6) ateşli silahlar ile gerçekleşmişti. Doğal ölümler, tüm ölümlerin yalnızca %7.3'ü olup, onların %41.2'si akut myokard enfarktüsüne bağlı idi.

Sonuç: Ölümlerin büyük çoğunluğu dış nedenler ve özellikle taksirli (kaza kaynaklı) ölümler ile ilişkili bulundu. Kazi ölümler içersinde trafik kazaları ve ev kazalarının rolü değerlendirildiğinde, trafik kazaları ve ev kazalarının önlenmesi için çalışmaların önemli ölçüde bu yaş grubundaki ölümleri azaltacağı söylenebilir. Ayrıca, ergenler ve gençler için psikolojik destek sağlamak için kurulmuş ücretsiz gençlik danışma merkezlerinin sayısının artırılmasının bu yaş grubunda ölümleri azaltacağını düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Ergenler, gençler, intihar, cinayet, kazalar.

Corresponding Author: Mahmut ASIRDIZER

Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine, Van, Turkey

Received: 20.11.2013 Accepted: 13.12.2013

Introduction

A human develops; stops and collapses in several periods from birth until death. These periods are known as childhood, puberty, adolescence, youth, maturity and senility. Each of them includes distinctive and significant psychological and social characteristics. These periods cannot be separated from each other by clear boundaries. The periods of puberty and adolescence among these periods have a special importance because they are the most beautiful, the most powerful and the most hopeful periods of human life (1). It is defined that adolescence is the process of 10-15 years including biological, psychological and psycho-social alterations, whilst puberty is the process of 3-5 years including development of secondary sex characteristics (2). In the history, the term “adolescent” was first used in 15th century. The terminology of puberty and adolescence and age boundaries between these periods vary by several factors including national, territories, social, cultural and individual characteristics (3). However, the adolescent period is generally used for defining the persons between 10-19 years of age (4). The adolescent and teenager periods of life are more prone to the dangers of life and humans are more vulnerable in the face of events. These characteristics can lead to death (1).

According to the data of Turkish Statistical Institute, 1.3% of all deaths occurred between the ages of 10 and 19 years (5). Minino reported that (6) 68% of all deaths from 1999 to 2006 were between the ages of 12-19 years in the United States. The five leading causes of death among teenagers are accidents (unintentional injuries), homicide, suicide, cancer, and heart disease. Accidents account for nearly one-half of all teenage deaths. The mortality rates in 2005 were described as 18.0 per 100,000 people between ages of 10-14 years and 65.1 per 100,000 people between ages of 15-19 years in the United States (7). According to a study which included the statistics of 187 countries and was reported by Lazano et al. (8), unintentional injuries including road traffic accidents were defined as the primary reason of death among those aged 10-19 years.

In this study, we aimed to analyze the medico-legal deaths among those aged 10-19 years which occurred in Izmir (Turkey) according to the cause of death. The data obtained in this study will shed light on future studies in order to prevent deaths occurring in the second decade of life.

Materials and Methods

In this study we retrospectively reviewed autopsy reports for medico-legal deaths of the ages of 10-19 for three years (from January 01, 2010 to December 31, 2012) of

the Izmir Morgue Department of the Council of Forensic Medicine (Turkey). Then, the crime scene investigation data and knowledge obtained from eyewitnesses were reviewed for additional information which was not recorded in the autopsy reports.

The cases were evaluated according to age, sex, the manner of death, the cause of death and findings of toxicological analysis. Ages and sex were correlated with the manner of death and the cause of death. The determination of manner of death was applied according to the crime scene investigation reports.

This article was performed by permission of the Presidency of Scientific Board of Council of Forensic Medicine (Approval date: 2 May 2013; Approval number: B.03.1.ATK.0.01.00.08/ 262).

All statistical analyses were performed with *qui-square test*. A “*p*” value less than 0.05 was considered as statistically significant.

Results

In the period between 2010 and 2012, totally 6174 medico-legal autopsies were performed in the Izmir Morgue Department of the Council of Forensic Medicine (Turkey). 3.8 percent (n=232) of them was between the ages of 10 and 19. Of 232 victims, 175 (75.4%) were males and 57 (24.6%) were females ($p<0.005$). The mean age of all the victims was 15.8 ± 2.7 (median: 16). The mean ages of the male and female victims were 16 ± 2.5 (median: 16) and 15 ± 3 (median: 15) respectively. Of the cases 29.7% (n=69) was between the age of 10-14, 70.3% (n=163) was between the age of 15-19 ($p<0.005$) (Figure-1). Table-1 shows the death rates for every 100,000 populations and percentage according to number of annually medico-legal autopsies.

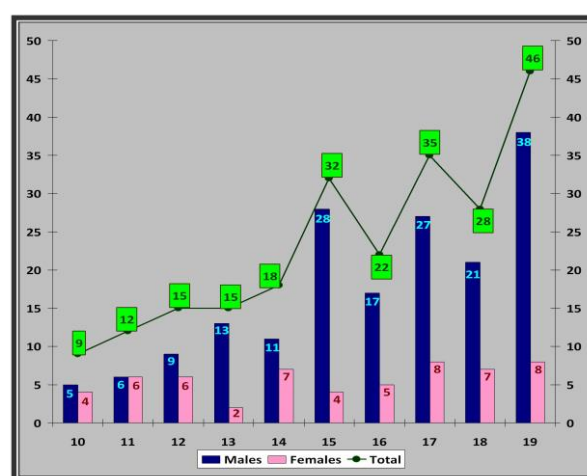


Figure-1. The distribution of 232 deaths of adolescents and teenagers according to age and sex.

The vast majority of deaths were related to external causes in the total (n=213; 91.8%; $p < 0.005$) and both sexes (n=161; 92%; $p < 0.005$ for males and n=52; 91.2%; $p < 0.005$ for females) (Figure-2). External causes reached to the highest value at the age of 19 (n=43; 20.2%) whilst natural deaths were at the age of 16 (n=4; 23.5%) (Figure-3).

Table-1. Death Rates According to Years.

DEATH RATES ACCORDING TO YEARS	AGE GROUPS		
	10-14	15-19	Overall
2010			
Total population	279,181	289,282	586,463
Number of deaths	20	47	67
Death rate for every 100,000 population	7.2	16.2	11.4
Percentage of death among deaths autopsied in all ages (total autopsy n=1872)	1.1	2.5	3.6
2011			
Total population	277,685	286,362	564,047
Number of deaths	22	56	78
Death rate for every 100,000 population	7.9	19.6	13.8
Percentage of death among deaths autopsied in all ages (total autopsy n=2078)	1.1	2.7	3.8
2012			
Total population	269,659	286,600	556,259
Number of deaths	27	60	87
Death rate for every 100,000 population	10.0	20.9	15.6
Percentage of death among deaths autopsied in all ages (total autopsy n=2224)	1.2	2.7	3.9
TOTAL			
Average population	275,508	287,415	562,923
Total number of deaths	69	163	232
Average number of deaths	23	54	77
Average death rate for every 100,000 population	8.3	18.8	13.7
Percentage of death among deaths autopsied in all ages (total autopsy n=6174)	1.1	2.6	3.8

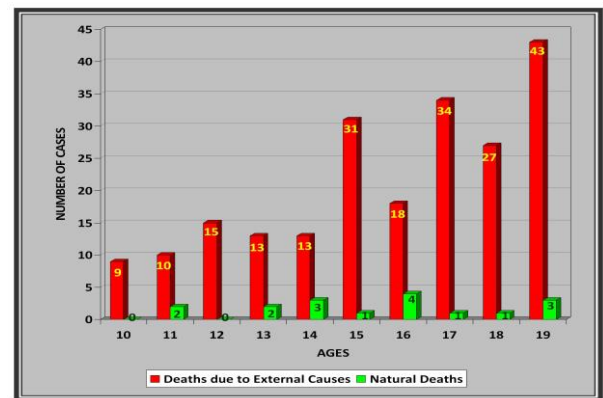


Figure-3. Comparison of deaths due to external causes and natural deaths on the basis of age.

A) External Causes

In the classification of deaths due to external causes, unintentional deaths were the primary causes in total (n=125; 58.7%) and males (n=101; 63.4%) whilst suicides in females (n=24; 46.2%) (Figure-4). Unintentional deaths reached to the highest value in total and females at the age of 18 (n=20; 16%; $p > 0.005$ for total and n=5; 21.7%; $p > 0.005$ for females) whilst at the age of 17 in males (n=17; 16.7%; $p > 0.005$) (Figure-5).

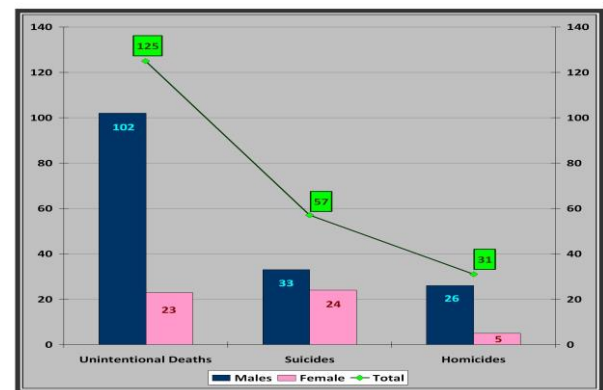


Figure-4. The distribution of external causes according to manner of death and sex.

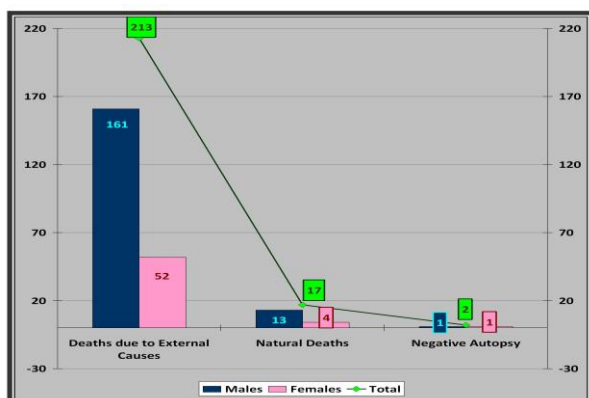


Figure-2. The distribution of 232 deaths of adolescents and teenagers according to type of death.

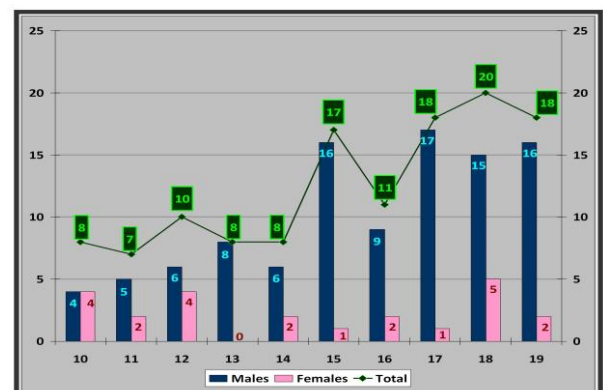


Figure-5: The distribution of unintentional deaths according to age and sex.

1) Unintentional deaths

Among unintentional deaths, the road traffic accidents (n=44; 35.2%) and drowning (n=37; 29.6%) were in the first two places. In females, the number of drowning

(n=9) was more than twice of the traffic accidents (n=4). The distribution of unintentional deaths according to age groups, sex and cause of death was shown in Table-2.

Table-2: Causes of Unintentional Deaths.

CAUSE OF DEATH	AGE GROUPS								
	10-14			15-19			Overall		
	M	F	T	M	F	T	M	F	T
Road traffic accidents	10	0	10	30	4	34	40	4	44
Drowning	11	7	18	17	2	19	28	9	37
Falls from heights	4	2	6	3	1	4	7	3	10
Electrocution	1	0	1	9	0	9	10	0	10
Remaining below of an object (or dent in one case)	0	0	0	4	1	5	4	1	5
Carbon-monoxide poisoning	0	2	2	1	2	3	1	4	5
Fires	0	1	1	3	1	4	3	2	5
Compression between two objects	1	0	1	2	0	2	3	0	3
Accidental firearm injuries	1	0	1	0	1	1	1	1	2
Object falling on decedent	1	0	1	1	0	1	2	0	2
Struck by train	0	0	0	1	0	1	1	0	1
Accidental intake of the overdose of amphetamine	0	0	0	1	0	1	1	0	1
TOTAL	29	12	41	73	12	84	101	24	125

(M: males, F: females, T: total)

Table-3: Methods of Suicides.

METHOD OF SUICIDE	AGE GROUPS								
	10-14			15-19			Overall		
	M	F	T	M	F	T	M	F	T
Hanging	6	4	10	16	8	18	22	12	34
Firearms	0	1	1	7	1	8	7	2	9
Jumping from heights	0	2	2	2	3	5	2	5	7
Drugs	0	0	0	1	5	6	1	5	6
Jumping in front of a train	0	0	0	1	0	1	1	0	1
TOTAL	6	7	13	27	17	44	33	24	57

(M: males, F: females, T: total)

Table-4: Methods of Homicides.

METHOD OF HOMICIDE	AGE GROUPS								
	10-14			15-19			Overall		
	M	F	T	M	F	T	M	F	T
Firearms	2	2	4	10	2	12	12	4	16
Sharp force	2	0	2	9	1	10	11	1	12
Homicidal strangulation	0	0	0	1	0	1	1	0	1
Blunt force	0	0	0	1	0	1	1	0	1
Terrorism (Bomb explosion)	0	0	0	1	0	1	1	0	1
TOTAL	4	2	6	22	3	25	26	5	31

(M: males, F: females, T: total)

Table-5: Causes of Natural Deaths.

METHOD OF HOMICIDE	AGE GROUPS								
	10-14			15-19			Overall		
	M	F	T	M	F	T	M	F	T
Acute Myocardial Infarction	1	0	1	6	0	6	7	0	7
Pericarditis	0	1	1	1	0	1	1	1	2
Epilepsy	0	1	1	1	0	1	1	1	2
Pneumonia	0	1	1	0	0	0	0	1	1
Meningitis	1	0	1	0	0	0	1	0	1
Pathological Brain Hemorrhage	1	0	1	0	0	0	1	0	1
Cardiac Anomalia	1	0	1	0	0	0	1	0	1
Peritonitis	0	0	0	1	0	1	1	0	1
Astma	0	0	0	1	0	1	1	0	1
TOTAL	4	3	7	10	0	10	14	3	17

(M: males, F: females, T: total)

41 of unintentional deaths (32.8%) were found related to home accidents, whilst 24 (19.2%) were related to occupational accidents and 16 (12.8%) were related to other environmental factors and non-traffic accidents. In 14 cases, ethyl alcohol was detected in the blood between 0.19 g/l and 1.51 g/l. THC was found in the urine of one case. MDMA was found in the blood of one case. Additionally, there were some drugs related to medical treatment in the samples of four cases.

2) Suicides

The littlest victim of suicides was a male aged 11 who hanged himself. In the classification of suicidal deaths, the deaths related to hanging was the primary method of suicides in total (n=34; 59.6%; p<0.005), both sexes (n=22; 66.7%; p<0.005 for males and n=12; 50%; p<0.005 for females) and both age groups (n=10; 76.9%; p<0.005 for aged 10-14 and n=18; 40.9%; p<0.005 for aged 15-19) (Table-3). In 4 cases, ethyl alcohol was detected in the blood between 0.31 g/l and 2.71 g/l. THC was found in the blood of one case. Benzodiazepines were found in the samples of one hanging case. In samples of six suicide cases by drugs, there were tricyclic antidepressants (n=3), antipsychotic drugs (n=2), benzodiazepines (n=1) and pesticide (n=1). Additionally, there were some drugs related to medical treatment in the samples of two cases.

3) Homicides

The littlest victim of homicides was a male aged 13 who was injured by firearm. The majority of homicides were committed by firearms in total (n=16; 51.6%; p<0.005), both sexes (n=12; 46%; p<0.005 for males and n=4; 80%; p<0.005 for females) and both age groups (n=4; 66.7%; p<0.005 for aged 10-14 and n=12; 48%; p<0.005

for aged 15-19) (Table-4). In 4 cases, ethyl alcohol was detected in the blood between 0.66 g/l and 2.11 g/l. THC was found in the samples of two cases.

B) Natural Deaths

Eighty-two point four percent of natural deaths occurred in males (n=14). In males, half of the natural deaths (n=7) was related to acute myocardial infarctions (p<0.005). All causes of natural deaths were shown Table-5. In one case, ethyl alcohol was detected in the blood 0.11 g/l. MDMA was found in the blood of one case. Additionally, there were some drugs related to medical treatment in the samples of six cases.

C) Negative Autopsies

A 15-year-old female and a 15-year-old male were found dead in their houses. No macroscopical pathology was found in their autopsies. In toxicological analysis and microscopical investigation the cause of their death was not revealed.

Discussion

In the two studies applied in Istanbul-Turkey (1989-1993) (1) and Konya-Turkey (1991-2000) (9), the share of deaths occurred between the ages of 10-19 among all autopsied deaths were reported as 9.2% and 13.9% respectively. However, this rate in the present study (3.8%) was found to be much lower than the previous studies, the results in Table-1 showed that the death rates of ages of 11-20 increased from 2010 to 2012 in Izmir. Whereas the mortality rate (per 100,000) for ages 10 to 24 decreased from 76.1 in 1990 to 60.3 in 2005 in the Unites States (7).

In this study, the number of male cases was four times that of females although the death rate of male/female

was reported as 1.7/1 in Izmir in the data of Turkish Statistical Institute (5). This result reveals the difference between deaths rates and medico-legal death rates. However, males were reported to have a higher mortality rate than females in previous studies. The death rate of male/female was defined as 9.3/1 by Asirdizer et al (1). Minino reported that male teenagers are more likely to die than female teenagers at every single year of age from 12 to 19 years, and older teenagers are at higher risk of dying than younger teenagers (6). This result was confirmed in the present study (Figure-1).

Although it has been stated in the classical education of forensic medicine that deaths of young people are suspicious and they are medico-legal cases, unfortunately, many deaths of young people are unreported due to several factors. In the present study, the small number of natural deaths (n=17, 7.3%) (Figure-2) supports the thesis above mentioned.

The rate of deaths between the ages of 15-19 was 2.4 times more than the ages of 10-14. This rate was reported as 1.7 by Wong and Sun (4), 3.8 by Asirdizer et al (1), and 6.4 by Heninger and Hanzlink (10).

Unfortunately, the fact that adolescents become more educated and autonomous with age does not seem protective against other risk factors for unnatural death (10). In Switzerland, more than 50% deaths were due to external causes (4). The death toll of adolescents due to external causes was about 3 times of that due to natural causes in the United States (11). Seventy-two percent of deaths between the ages of 10-24 in the United States between 1999 and 2006 were unnatural deaths (12). In the present study, the rate of deaths due to external causes was 91.8%. The rates of deaths due to external causes were reported as 92% in Elazığ, Turkey (13), 90% in Istanbul, Turkey (1), 75% in Finland (14). For external causes, age group of 15-19 was more risky than the age group of 10-14 (Figure-3) similar to results of previous studies (1,4,10).

In this study, unintentional deaths (n=102; 63.4% of external causes), especially in road traffic accidents (n=40; 24.8% of external causes, 39.2% of unintentional deaths) were the most important external causes for deaths of males (Figure-4, Table-2). In general, unintentional deaths were found as the primary external cause (n=125; 58.7% of external causes), especially in the road traffic accidents (n=44; 20.7% of external causes, 35.2% of unintentional deaths) (Figure-4, Table-2). According to the 2008 data of Turkish Statistical Institute 9% of deaths between the ages of 10-19 was related to road traffic accidents in Turkey (5). However, the traffic accident was defined as the major external cause of deaths of children and adolescents in the world, accounting for 27.4% between 1986 and 1990, and

21.4% between 1996 and 2000 in Hong Kong (4); 30% in Georgia (1985-2004) (10); 32.7% in Diyarbakir, Turkey (2000-2003) (15); 35% in the United States (12); 36% in Switzerland (1969-1997) (11). Gunaydin et al reported that 84.1% of deaths in childhood were unintentional in Konya, Turkey (9). The rate of unintentional deaths among all deaths was found to be 53.9% in the present study where they reached to the highest value in total and females at the age of 18 whilst at the age of 17 in males (Figure-5). Drowning (29.6%) was the second cause of unintentional deaths. Also the number of other unintentional deaths (n=44, 25.2% of unintentional deaths, 19% of all deaths) was too many to be ignored (Table-2). Asirdizer et al reported that unintentional deaths in the house of infants and adolescents were major public health problem and 26% of deaths under the age of 18 was related to home accidents (16). In the present study, 32.8% of unintentional deaths and 17.7% of all deaths was related home accidents. Also it was reported that an average of 2822 (55%) of 5103 annual unintentional deaths in US children between 1985 and 1997 with a known location of injury took place in the home environment (17).

Wong et al reported that suicide had overtaken traffic accidents as the leading cause of external death for males aged 15 to 19 in the 1996-2000 periods (4). In the present study, suicides (n=24; 46.2%) were the primary cause of deaths due to external causes for females (Figure-4). The rates of suicides among external causes were reported as 32% in Switzerland (1969-1997) (11); 18% in Istanbul, Turkey (1989-1993) (1); 7.8% between 1986 and 1990, and 14.9% between 1996 and 2000 in Hong Kong (4). Suicide has been reported as the second or third most common cause of death in children and adolescents all over the world (18, 19). The rate of suicides among all deaths was found as 24.5% in this study. Suicides including 3.9% of all child deaths in Konya, Turkey (9); 6% of unnatural deaths of children under the age of 19 in the United Kingdom (20); 7.7% of all deaths between the ages 0 and 18 in Istanbul, Turkey (2001-2005) (19); 7.1% and 11% of all deaths in the United States (7, 12); 12% of unnatural deaths in Georgia (1985-2004) (10).

The suicidal method is a major factor, which determines suicidal behavior's fatality (21, 22). Guns are used in approximately two-thirds of all suicides in the United States (21). In other parts of the world, hanging is more common, followed by guns, jumping from a high place, and drowning. In Northern India and China, intoxications are the most common methods (21, 23, 24). In Turkey, hanging was reported as the most often-preferred suicide method (44.8%), followed by firearms (22.2%), medical intake (16.3%) and jumping from a high place

(10.3%) (22). Hanging (59.6%) was the primary suicide method, followed by firearms (15.8%), jumping from a high place (12.3%) and drug intake (10.5%) in the present study (Table-3). Asirdizer et al stated that the methods of suicide varied by genders and age (22). Also, it is possible to see this variability in (Table-3).

Homicide was reported as the most common manner of unnatural deaths of adolescents in Georgia, accounting for 48% of unnatural deaths (10). In our study, the rates of homicides were found as 13.4% among all deaths and 24.8% among external causes (Figure-4). Homicides included 2.7% between 1986 and 1990, and 2.4% between 1996 and 2000 in Hong Kong (4); 3.4% of unnatural deaths of children under the age of 19 in the United Kingdom (20); 4.2% of all child deaths in Konya, Turkey (9); and 9% and 13% of all deaths and of in the United States (7, 12).

Firearm (51.6%) was the primary homicide method, followed by sharp force (38.7%), and others (9.7%) in the present study (Table-4). In the study of Haninger and Hanzlick, homicides were committed by firearms in 88.2%, by sharp force in 6% and by other methods in 5.8% (10). In contrast, homicides by cutting and piercing instruments and hanging and strangulation each accounted for 19% of homicides in the United Kingdom, followed by child battering and other maltreatment (12%). Firearms accounted for 6% of homicides (20). Roberts and Barker stated that the methods of homicide varied by genders and age (20). Also, it is possible to see this variability in (Table-4).

Acute myocardial infarctions (n=7; 41.2%) is the primary cause of natural deaths (Table-5), parallel to the results of the study of Asirdizer et al (1). Zheng et al reported that the increased trend in mortality from "out-of-hospital cardiac deaths" among the U.S. adolescents and young adults indicates an urgent need for public health initiatives to promote heart-healthy lifestyle choices in childhood and to support heart-healthy policies and environments for the community (25).

Roberts et al reported that surveys in secondary schools over the past 25 years have shown large increase in the number of teenagers exposed to drugs (26). In the present study, the rate of overdose was only 3% (7 total; 1 unintentional, 6 suicidal) although there were alcohol in 26 cases (11.2%) and some drugs which were not used in the medical treatment in 12 cases (5.2%).

Conclusion

In this study, the vast majority of deaths were found to be related to external causes, especially in unintentional causes. Considering the role of traffic accidents and home accidents among unintentional deaths, efforts for the prevention of traffic accidents and home accidents can be said to significantly reduce mortality in this age group. Additionally, we think that the expansion of free youth counseling centers to provide psychological support for adolescents and teenagers will reduce mortality in this age group, even if suicides and homicides were related to a wide variety of factors.

References

1. Asirdizer M, Canturk G, Sari H, Cansunar FN. Analysis of deaths occurred in puberty, early adolescent and late adolescent periods). In: Kirangil SB (ed). Proceedings of 1st National Congress of Forensic Medicine (1-4 November 1994). Istanbul: Council of Forensic Medicine;1998:1-12.
2. Hatipoglu N. Pubertal period and its problems. *Türk Aile Hek Derg* 2012;16(Suppl): S1-S13.
3. Cloutier R, Onur B. Theories in adolescent psychology. *JFES* 1994;27(2):875-904.
4. Wong TW, Sun TW. Deaths due to external causes among adolescents in Hong Kong. *Asia Pac J Public Health* 2008;20(2):148-51.
5. Turkish Statistical Institute. "Death statistics" and "The results of address based population registration system-period: 2012" (cited 03 May 2013); Available from: <http://www.turkstat.gov.tr/Start.do;jsessionid=BGc4RD7JynQPhC0RtVJQ5yMjdc8cMLMSW1Qqq3hJ2cyvPHLcLX7!-1208316847>
6. Miniño A. Mortality among teenagers aged 12-19 years: United States, 1999-2006. *NCHS Data Brief* 2010;37(1):1-8.
7. Mulye TP, Park MJ, Nelson CD, Adams SH, Irwin CE Jr, Brindis CD. Trends in adolescent and young adult health in the United States. *J Adolesc Health* 2009;45(1):8-24.
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859): 2095-128.
9. Gunaydin G, Demirci S, Sahin TK. Evaluation of medico-legal deaths between 1991 and 2000 in Konya justice. *Selçuk Üniv Tıp Derg* 2002;18(2):89-96.
10. Heninger M, Hanzlick R. Nonnatural deaths of adolescents and teenagers: Fulton County, Georgia, 1985-2004. *Am J Forensic Med Pathol* 2008;29(3):208-13.
11. Schlueter V, Narring F, Münch U, Michaud PA. Trends in violent deaths among young people 10-24 years old, in Switzerland, 1969-1997. *Eur J Epidemiol* 2004;19(4): 291-7.
12. Blum RW, Qureshi F (AstraZeneca Fact Sheet 2011). Morbidity and mortality among adolescents and young adults in the United States. (cited 03 May 2013); Available from: http://www.younghealthprogrammehp.com/_mshost2669695/content/pdf/pub-pdf/us.pdf

13. Tokdemir M, Kafadar H, Duzer S. Evaluating the 0-18 years old cases autopsied between 2001-2007 in Elazığ. *Firat Med J* 2009;14(2):111-4.
14. Mattila VM, Parkkari J, Niemi S, Kannus P. Injury-related deaths among Finnish adolescents in 1971-2002. *Injury* 2005;36(9):1016-21.
15. Tirasci Y, Goren S, Gurkan F, Uzun I. Medicolegal deaths in children and adolescents. *Saudi Med J* 2005;26(9):1477-9.
16. Asirdizer M, Yavuz MS, Albek E, Cantürk G. Infant and adolescent deaths in Istanbul due to home accidents. *Turk J Pediatr* 2005;47(2):141-9.
17. Nagaraja J, Menkedick J, Phelan KJ, Ashley P, Zhang X, Lanphear BP. Deaths from residential injuries in US children and adolescents, 1985-1997. *Pediatrics* 2005;116(2):454-61.
18. Ağritmiş H, Yayci N, Colak B, Aksoy E. Suicidal deaths in childhood and adolescence. *Forensic Sci Int* 2004;142(1):25-31.
19. Pakis I, Yayci N, Karapirli M, Yildiz N, Gunce E, Yilmaz R, Polat O. Childhood deaths due to suicide. *Aust J Forensic Sci* 2010;42(3):191-7.
20. Roberts I, Li L, Barker M. Trends in intentional injury deaths in children and teenagers (1980-1995). *J Public Health Med* 1998;20(4):463-6.
21. World Health Organization. *World Report on Violence and Health*. Geneva: World Health Organization; 2002:6-8.
22. Asirdizer M, Yavuz MS, Aydin SD, Dizdar MG. Suicides in Turkey between 1996 and 2005: general perspective. *Am J Forensic Med Pathol* 2010;31(2):138-45.
23. Sharma BR, Gupta M, Sharma AK, Sharma S, Gupta N, Relhan N, Singh H. Suicides in Northern India: comparison of trends and review of literature. *J Forensic Leg Med* 2007;14(6):318-26.
24. Zhang J. Suicides in Beijing, China, 1992-1993. *Suicide Life Threat Behav* 1996;26(2):175-80.

Akut myeloid lösemi hastalarında febril nötropenik atakların değerlendirilmesi**Evaluation of febrile neutropenic episodes in acute myeloid leukemia patients**Cömert M¹ Aydoğdu İ² Yetkin F³ Kaya E⁴ Erkurt M A⁴ Kuku İ⁴¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye⁴İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye**Özet**

Amaç: Kemoterapiye bağlı febril nötropeni (FEN) gelişen hastalarda ölümlerin en önemli nedeni infeksiyonlardır. Bu nedenle nötropenik hastalarda ateş, aksi ispat edilinceye kadar infeksiyon olarak kabul edilip empirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine hemen başlanması gerekmektedir. Çalışmamızda kemoterapiye bağlı gelişen 236 FEN atağı; infeksiyon kategorileri, izole edilen patojen mikroorganizmalar, mortalite oranları ve uygulanan antibiyotik tedavileri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Merkezimizdeki infeksiyon etkenlerinin ve tedavi protokollerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniği'nde 2002 ile 2010 tarihleri arasında takip ve tedavisi yapılan 87 akut myeloid lösemi (AML) hastası alındı. 236 FEN atağı retrospektif olarak değerlendirildi. FEN kriterlerini karşılayan hastaların ataklarında infeksiyonlar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ), klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ) ve nedeni bilinmeyen ateş (FUO) olarak kategorize edildi. Hastaların fizik muayene ve kültür sonuçları dosya kayıt sistemi ve mikrobiyoloji kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Hastaların 53'ü erkek, 34'ü kadındı. Yaş ortalaması 52.44 yıl olarak bulundu. 236 FEN atağının %30.9'u MTİ, %40.3'ü KTİ ve %28.8'i FUO olarak kategorize edildi. Ataklarının %19.9'unda kan kültüründe etken patojen mikroorganizma izole edilirken, %80,1'inde izole edilmediği saptandı. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların %51.1'ini gram-pozitif bakteriler, %40.4'ünü gram-negatif bakteriler ve %8.5'ini ise fungal etkenlerin oluşturduğu saptandı. Klinik olarak dökümanite edilen 95 ataktan %47.4'ünde pnömoni saptandı. Tüm ataklarda ortalama nötropeni süresi 13.33, MDİ'de 16.69, KTİ'de 13.09 ve FUO'da ise 10.04 gün olarak bulundu. Mortalite atak başına %8.5 olarak tespit edildi.

Sonuç: Merkezimizde bakteriyemi etkeni olarak gram-pozitif mikroorganizmalar daha sık saptanmıştır. Her merkezin kendi infeksiyon etkenlerini yakından izleyip empirik antibiyotik tedavi politikalarını belirlemesi, FEN sürecinin daha iyi yönetilmesinde olumlu katkı sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Akut myeloid lösemi, febril nötropeni.

Summary

Aim: The most important cause of mortality in febrile neutropenic episodes (FNEs) which mature after chemotherapy is infections. Fever in neutropenic patients must be accepted as an infection and broad-spectrum empiric antibiotherapy must be started immediately as a standard approach. The infection categories, isolated pathogen microorganisms, mortality ratios and antibiotherapy regimens in 236 FNEs which matured after chemotherapy have been examined retrospectively. Our goal was identification of infectious agents and to determine our treatment protocol.

Materials and Methods: Our study includes 87 patients who were treated because of acute myeloid leukemia (AML) at Inonu University Turgut Özal Medicine Center Adult Hematology Clinic between 2002 and 2010. 236 FNEs were examined retrospectively. Infections of patients who met FNE criterias were categorized as microbiologic defined infection (MDI), clinical defined infection (CDI) and fever of unknown origin (FUO). Physical examination and microbiological culture results were obtained from the records.

Yazışma Adresi: Melda CÖMERT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 18.11.2013 Kabul Tarihi: 20.12.2013

Results: Fifty-three patients were male and 34 female. The mean age was 52.44 years. Fever was evaluated in 30.9% MDI, 40.3% CDI and 28.8% FUO categories. In FNEs, 19.9% efficient pathogen microorganisms were isolated from blood cultures. 51.1% of pathogens which were isolated from blood cultures were gram-positive, 40.4% were gram-negative bacteria and 8.5% were fungus. Pneumonia was detected 47.4% in 95 CDI episodes. The mean neutropenia duration was 13.33 days in all episodes, 16.69 in MDI, 13.09 in CDI and 10.04 days in FUO.

Conclusion: If medical centers follow their infection agents closely and modify their empiric antibiotic treatment policies they can supply a useful additive for a better FEN management process.

Key Words: Acute myeloid leukemia, febrile neutropenia.

Giriş

Akut myeloid lösemi (AML) farklılaşma özellikleri bozulmuş myeloid öncü hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal, heterojen, neoplastik bir hastalıktır. AML erişkinlerde görülen akut lösemilerin yaklaşık %80'ini oluşturur (1). AML hastalarına uygulanan yoğun kemoterapi tedavileri hem cevap oranlarını hem de sağkalım sürelerini artırmaktadır. Bununla birlikte yoğun kemoterapi tedavilerine bağlı nötropenik infeksiyon sıklığı ve hastanede kalma süreleri artmaktadır. Nötropenik hastalarda azalmış inflamatuvar yanıtla bağlı infeksiyonların klasik bulguları görülmeyebilir. Bu hastalarda ateş infeksiyonlarının ilk ve sıklıkla tek göstergesidir. Kemoterapiye bağlı febril nötropeni (FEN) gelişen hastalarda ölümlerin en önemli nedeni infeksiyonlardır. Bu nedenle nötropenik hastalarda ateşin varlığı tıbbi acil durum olarak kabul edilmektedir. Günümüzde nötropenik hastalarda ateşin, aksi ispat edilinceye kadar infeksiyon kaynaklı olduğu kabul edilip empirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine hemen başlanması standart yaklaşımdır. FEN gelişen hastalarda %75'lere varan mortalite, geniş spektrumlu antibiyotiklerin empirik kullanılmaya başlanmasından sonra belirgin derecede azalmıştır (2). Febril nötropenik hastalarda empirik antibiyotik seçiminde; hastanın primer hastalığı, immünolojik durumu, organ fonksiyonları, uygulanan kemoterapi protokolleri, nötropeninin derinliği ve nötropeninin süresi gibi bir çok faktör rol oynamaktadır.

Febril nötropenik atakların ancak %25-30'unda bir infeksiyon kaynağı tanımlanabilmektedir. İnfeksiyonun en önemi kanıtı olan bakteriyemi, FEN hastalarının ancak %10-25'inde dökümanite edilebilmektedir (3). Nötropenik hastalarda febril ataklar genel olarak üç başlık altında değerlendirilir; 1-Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ): Kan kültürü pozitif, ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan, ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyonlar; 2-Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ): Klinik olarak belirlenmiş, ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir patojenin gösterilemediği infeksiyonlar (pnömoni, sinüzit, perianal infeksiyon v.s.); 3-Nedeni açıklanamayan ateş (FUO):

Gösterilebilmiş mikrobiyolojik, klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanır (4).

FEN hastalarında bu sürecin daha iyi yönetilebilmesinde, merkezlerin kendi hastane infeksiyon etkenlerini yakından izleyip empirik antibiyotik tedavi politikalarını belirlemesi olumlu katkı sağlayabilir. Bu amaçla çalışmamızda, kliniğimizde AML tanısı nedeni ile kemoterapi alan ve febril nötropeni gelişen hastalarda infeksiyon kategorileri, izole edilen patojen mikroorganizmalar, mortalite oranları ve uygulanan antibiyotik tedavileri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniği'nde yapıldı. Çalışmaya 2002 ile 2010 tarihleri arasında bu merkezde takip ve tedavisi yapılan 87 erişkin AML hastası alındı. Çalışmada bu hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen 236 FEN atağı retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı.

Hastalara AML tanısı klinik, tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve/veya kemik iliği biyopsisi, histokimyasal boyama, flow sitometri ve ± sitogenetik değerlendirme ile konuldu.

Herhangi bir çevresel faktör olmaksızın, tek seferde 38.3°C ve üstü ve ya bir saat süreyle 38.0–38.2°C arası sıcaklık ölçümü ateş olarak kabul edildi. Nötrofil düzeyi 500/mm³'ün altında olan veya nötrofil düzeyi 500–1000/mm³ arasında olup 24–48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak değerlendirildi (4).

Hastaların alınan tıbbi öyküsü ve fizik muayenesi ile birlikte en az 2 adet kan kültürü, idrar kültürü, klinik semptom ve bulgularına göre uygun vücut bölgelerinden alınan kültürler, akciğer grafisi, tam kan sayımı, tam idrar analizi ve kan biyokimya kayıtları değerlendirildi. Kan kültürleri İnönü Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında otomatize sistem (BACTEC) ile çalışıldı. Kan kültürü pozitifliği, en az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlandı. Üreyen mikroorganizma cilt flora elemanı ise (KNS,

Bacillus ya da difteroidler gibi) antimikrobiyal tedavi başlandığında, en az bir kez ateş olması ya da hipotermi durumunda, intravenöz kateter varlığında, titreme veya hipotansiyon varlığında ya da en az iki set kan kültüründe üreme saptanması halinde anlamlı kabul edildi (4).

Bu çalışmayı oluşturan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendiğinde; başlangıç empirik tedavide hepatik ve renal fonksiyonlara göre doz modifikasyonları yapılarak, piperasilin/tazobaktam (4.5 g/ 6 saat IV), sefoperazon-sulbaktam (2 g/ 12 saat IV), imipenem (500 mg/ 6 saat IV) ile monoterapi ve ya bunlardan birinin amikasin (1g/ gün IV) ile kombinasyonun verildiği saptandı. Ateşin devam etmesi durumunda 3-5. günlerde tedaviye antifungal eklendiği görüldü. Kültür pozitifliği olan hastalarda antimikrobiyal tedavinin etken patojene göre tekrar düzenlendiği belirlendi. FEN ataklarında infeksiyonlar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ), klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ) ve nedeni bilinmeyen ateş (FUO) olarak kategorize edildi.

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS.15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenlerimiz ortalama \pm standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenlerimiz sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değişkenlerin gruplararası karşılaştırılması ki-kare analizi ile nicel değişkenlerin gruplararası karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ve lojistik regresyon analizi ile test edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada 53'ü erkek (%60,9), 34'ü kadın (%39,1) olmak üzere 87 hastada gelişen toplam 236 FEN atağı incelendi. Tüm hastaların yaş ortalaması 52.44 yıl (SD \pm 17.23) (19-81) olarak bulundu. Kadın hastaların yaş ortalaması 53,41 yıl (SD \pm 18.83) (19-81) iken erkek hastaların yaş ortalaması 51.83 yıl (SD \pm 16.28) (21-78) olarak saptandı. Hastaların ortalama takip süresi 9.50 ay (SD \pm 9.25) (1-36) olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1. Olguların Demografik Özellikleri.

Parametre	Sayı
Hasta sayısı	87
Atak sayısı	236
Kadın/Erkek	34/53
Yaş ortalaması	52.44 yıl (SD \pm 17.23)
Ortalama takip süresi	9.5 ay (SD \pm 9.25)

Kadınlarda ortalama atak sayısı 2.97 (SD \pm 0.20), erkeklerde 2.52 (SD \pm 0.20) iken, tüm hastalarda ortalama atak sayısı 2.70 (SD \pm 1.41) olarak bulundu. Cinsiyet ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.15$).

236 FEN atağının %30.9'u (73 atak) MTİ, %40.3'ü (95 atak) KTİ ve %28.8'i (68 atak) FUO olarak kategorize edildi. FEN ataklarının %19.9'unda (47 atak) kan kültüründe etken patojen mikroorganizma izole edilirken, atakların %80,1'inde (189 atak) ise izole edilmediği saptandı. Kan kültürlerinden izole edilen patojen mikroorganizmaların %51.1'ini gram-pozitif bakteriler, %40.4'ünü gram-negatif bakteriler ve %8.5'ini ise fungal etkenlerin oluşturduğu tespit edildi. İzole edilen patojenlerin %21.3'ünü (10 atak) *E. coli*, %14.9'unu (7 atak) *KNS*, %10.6'sını (5 atak) *S. aureus*, %8.5'ini (4 atak) *MRSA*, %6.4'ünü (3 atak) *K. pneumonia*, %6.4'ünü (3 atak) *P. aereginosa*, %6.4'ünü (3 atak) *Candida spp.*, %4.2'sini (2 atak) *Streptococcus spp.*, %2.1'ini (1 atak) *Candida albicans*, %2.1'ini (1 atak) *Brusella spp.*, %2.1'ini (1 atak) *Streptococcus pneumonia*, %2.1'ini (1 atak) *Streptococcus spp.*, %2.1'ini (1 atak) *Stenotrophomonas maltophilia*, %2.1'ini (1 atak) *P. aereginosa+K. pneumonia* ve %2.1'ini (1 atak) de metisilin rezistans *Streptococcus epidermidis*'in oluşturduğu saptandı (Tablo-2).

Tablo-2. Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Etkenlerinin Dağılımı.

Etken	N	Yüzde
Gram-pozitif mikroorganizmalar		
KNS	7	%14.9
S.aureus	5	%10.6
MRSA	4	%8.5
Enterococcus spp.	3	%6.4
Staphilococcus spp.	2	%4.2
Streptococcus spp.	1	%2.1
S.pneumonia	1	%2.1
Streptococcus epidermidis	1	%2.1
Toplam	24	%51.1
Gram-negatif mikroorganizmalar		
<i>E.coli</i>	10	%21.3
<i>K. pneumonia</i>	3	%6.4
<i>P. aereginosa</i>	3	%6.4
<i>Brusella spp.</i>	1	%2.1
<i>P.aereginosa+K. pneumonia</i>	1	%2.1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	%2.1
Toplam	19	%40.4
<i>Candida</i> türleri		
<i>C. albicans</i>	1	%2.1
<i>C. spp.</i>	3	%6.4
Toplam	4	%8.5
Genel Toplam	47	%100

Çalışmamızda 236 FEN atağının %18.2'sinde (43 atak) etken patojen bakteri izole edildi. İzole edilen patojen bakterilerin %55.8'ini (24 atak) gram-pozitif, %44.2'sini (19 atak) gram-negatif bakterilerin oluşturduğu saptandı. En sık bakteriyel etken olarak gram-pozitiflerden *Koagülaz-negatif Stafilokok (KNS)* gram-negatif etkenlerden ise *E. coli* izole edildi.

İdrar kültüründe %86.0 (203 atak) üreme saptanmazken %14.0 (33 atak) üreme tespit edildi. Üremelerin %78.8'ini (26 atak) *E. coli*, %9.1'ini (3 atak) *K. pneumonia*, %6.1'ini (2 atak) *Enterococcus spp.*, %3.0'ını (1 atak) *P. aeruginosa* ve %3.0'ını (1 atak) *Candida spp.*'nin oluşturduğu saptandı.

Klinik olarak dökümanite edilen 95 FEN atağında %47.4'ünde (45 atak) pnömoni, %12.6'sında (12 atak) gastrointestinal enfeksiyon, %11.6'sında (11 atak) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE; tonsillit, sinüzit, v.s.), %6.3'ünde (6 atak) perianal enfeksiyon, %6.3'ünde (6 atak) üriner sistem enfeksiyonu (sistit, uretrit, pyelonefrit, v.s.), %4.2'sinde (4 atak) pnömoni+gastrointestinal enfeksiyon, %3.2'sinde (3 atak) cilt enfeksiyonları, %3.2'sinde (3 atak) diş apsesi, %3.2'sinde (3 atak) pnömoni+üriner sistem enfeksiyonu, %1.1'inde (1 atak) septik artrit, %1.1'inde (1 atak) kateter tünel enfeksiyonu saptanmıştır. Klinik dökümanite enfeksiyonlar ve görülme sıklıkları Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3. Klinik Tanımlanmış İnfeksiyon Tanıları.

Tanı	Sayı	Yüzde
Pnömoni	45	%19.1 (%47.4)
Gastrointestinal enfeksiyon	12	%5.1 (%12.6)
ÜSYE	11	%4.7 (%11.6)
Perianal enfeksiyon	6	%2.5 (%6.3)
Üriner sistem enfeksiyonu	6	%2.5 (%6.3)
Pnömoni+Gastrointestinal enfeksiyon	4	%1.7 (%4.2)
Pnömoni+Üriner sistem enfeksiyonu	3	%1.3 (%3.2)
Cilt enfeksiyonları	3	%1.3 (%3.2)
Diş apsesi	3	%3.3 (%1.1)
Kateter tünel enfeksiyonu	1	%0.4 (%1.1)
Septik artrit	1	%0.4 (%1.1)
Toplam	95	%40.3 (%100)

Çalışmamızda mortalite, febril nötropeni süresince gerçekleşen ve başka bir sebeple açıklanamayan ölümleri kapsamaktadır. Mortalite atak başına %8.5 olarak tespit edildi. Eksitus olan hastalarda ortalama nötropeni süresi 21.60 (SD±18.61) gün iken, eksitus olmayan hastalarda bu süre 12.56 (SD±9.37) gün bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.0001).

Eksitus olan 20 hastanın %28.0'inde (7 hasta) MTİ saptanırken, %44.0'ünde (11 hasta) KTİ, %8.0'inde (2 hasta) FUE saptandı. Eksitus olan hastalarda MTİ ile KTİ görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.64). Eksitus olan hastalarda KTİ ile FUE görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.52). Eksitus olan hastalarda MTİ ile FUE görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.15) (Tablo-4).

Tablo-4. İnfeksiyon Kategorisi ile Nötropeni Süresi ve Eksitus Arasındaki İlişki.

	Atak	%	Nötropeni süresi	Eksitus N
MTİ	73	30.9	16.60 (SD±14.50)	7
KTİ	95	40.3	13.09 (SD±9.36)	11
FUE	68	28.8	10.04 (SD±5.47)	2
Toplam	236	100	13.33	20

Çalışmamızda da ortalama nötropeni süresi 13.33 (SD±10.71), MDİ'de 16.69 gün (SD±14.50), KTİ'de 13.09 gün (SD±9.36) ve FUE'da ise 10.04 gün (SD±5.47) olarak bulundu. MTİ ile KTİ atakları arasında ve MTİ ile FUE atakları arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırası ile p=0.028, p=0.0001). KTİ ile FUE atakları arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.67) (Tablo-4).

Hastalarda FEN ataklarında %30.1 (71 atak) indüksiyon tedavisi, %45.3'ü (107 atak) konsolidasyon tedavisi, %16.1'i (38 atak) subkutan Ara-C, %5.1 (12 atak) hidroksiüre+subkutan Ara-C, %2.5'i (6 atak) EMA tedavisi, %0.8 (2 atak) FLAG tedavisi kullanıldığı belirlendi.

Ortalama nötropeni süresi, indüksiyon tedavisi alanlarda 20.46 gün (SD±12.41), konsolidasyon tedavisi alanlarda 8.66 gün (SD±5.95), subkutan ARA-C tedavisi alanlarda 11.92 gün (SD±11.13), EMA tedavisi alanlarda 21.16 gün (SD±7.16), hidroksiüre+subkutan ARA-C tedavisi alanlarda 13.00 gün (SD±7.65), FLAG tedavisi alanlarda 22.00 gün (SD±24.04) olarak saptandı. İndüksiyon tedavisi alanlar ve konsolidasyon tedavisi alanlar arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.0001).

Tartışma

Kanser hastalarında hastalığın kendisine ya da uygulanan kemoterapilere bağlı gelişen nötropeni nedeni ile enfeksiyonlara duyarlılık artmaktadır. Nötropenik hastalarda azalmış inflamatur yanıt nedeniyle enfeksiyonların klasik bulguları görülmeyebilir. Bu hastalarda enfeksiyonun ilk ve hemen hemen tek göstergesi ateştir. FEN olgularında mortalite olasılığı yüksektir. Bundan dolayı

nötropenik hastalarda ateş varlığında empirik antibiyotik tedavisine hemen başlanması gerekmektedir. FEN'in özellikle erken dönem infeksiyonlarında patojen mikroorganizmaların çoğunu bakteriler oluşturur. Ayrıca FEN hastalarındaki infeksiyonlardan ölümlerin çoğu da bakteriler ile ilişkilidir. Yapılan otopsi çalışmalarının sonuçları, infeksiyonla doğrudan ilişkili ölüm oranlarının akut lösemili hastalarda %50-80, solid tümörlü hastalarda ise %50 olduğunu düşündürmektedir (5,6). FEN sürecinin iyi yönetilmesinde her merkezin kendi empirik antibiyotik politikalarını belirlemesi önemlidir. Empirik antibiyotik politikalarının belirlenmesinde, her merkezin sıklıkla izole ettiği kendi patojen mikroorganizmalarını bilmesi ve antimikrobiyal duyarlılık profillerini belirlemesi önemli olabilir. Bu çalışmada amaçlarımızdan biri merkezimizde takip edilen AML hastalarımızdaki FEN ataklarında izole edilen patojen mikroorganizmaları ve bunların sıklığını belirlemektir. İnfeksiyonun en önemli kanıtı olan bakteriyemi febril nötropenik atakların yaklaşık % 25'inde dökümanite edilebilmektedir. Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda febril nötropenik ataklarda bakteriyemi oranları %9.0-45.9 arasında bildirilmektedir (7-9). Çalışmamızda febril nötropenik ataklarda bakteriyemi oranımız %18.2 olarak, literatürde bildirilen oranlar ile uyumlu bulundu.

Febril nötropenik ataklarda 1970'lı yıllarda gram-negatifler asıl etken olarak saptanırken, 1980'li yılların ortalarından başlayarak gram-pozitif bakterilere bağlı infeksiyon sıklıkları giderek artmaktadır (7,10). EORTC-IATG çalışmalarında 1973-1985 yılları arasında Gram negatif mikroorganizmalar ağırlıkta iken 1986-2000 yıllarında Gram pozitif mikroorganizmalarda artış saptanmıştır. Ancak bu grubun son çalışmasında tekrar Gram negatif mikroorganizmalar lehine bir artış saptanmıştır (11). Febril nötropenik ataklarda izole edilen gram-pozitif bakterilere bağlı gelişen infeksiyonların sıklığının artışı; hastalarda kalıcı intravasküler kateterlerin artan sıklıkta kullanımı, proton pompa inhibitörlerinin kullanımı, diyare, empirik antibiyotik rejimlerinin *P. aeruginosa*'yı kapsamaması, profilaktik antibiyotik kullanılması (kinolonlar), yüksek doz Ara-C içeren kemoterapi rejimlerinin kullanılması ve ciddi mukozitler gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır (12-14). Bununla birlikte 2000'li yıllardan sonra gram-negatif organizmaların oranlarının tekrar giderek arttığı gözlenmektedir (15). Çalışmamızda izole edilen patojen bakterilerinin %55.8'ini gram-pozitif bakteriler, %44.2'sini ise gram-negatif bakterilerin oluşturduğu gözlemlendi. Ülkemizde son yıllar içerisinde bildirilen bazı çalışmalarda oldukça benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda Dikici ve arkadaşları gram-pozitif ve gram-negatif patojen sıklığını %56.3 ve %43.7, Özay ve arkadaşları ise %58.8 ve 43.2 olarak bildirmişlerdir (16,17). Buna karşın Savaş ve arkadaşları 2005 yılında

bildirdikleri çalışmalarında gram-pozitif bakterileri %75.9, bulurken, gram-negatifleri ise %17.2 olarak çok daha düşük oranda saptamışlardır (9). Her ne kadar bizim çalışmamızda ve yukarıdaki çalışmalarda gram-pozitif bakteriler daha sık izole edilmiş olsa da, gram-negatif bakterilerin önde olduğu çalışmalarda bildirilmektedir (9,18). Gram-pozitif bakteriyemilerin yaklaşık olarak %80-85'ine *KNS*, *S. viridans*, *S. aureus*, *enterokok* türleri neden olmaktadır. Geri kalan %15-20'lik kısımdan ise *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium* türleri ve bazı anaerobik bakteriler sorumludur (19). Çalışmamızda da gram-pozitif bakteriyemilerde izole edilen patojenlerin oranları literatür bilgisi ile oldukça benzer bulundu. Febril nötropenik hastalarda gram-negatif bakteri infeksiyonlarının en önemli etkenlerini *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* oluşturmaktadır (4). Bununla birlikte *E. coli* suşlarının nötropenik hastalarda yakın zamanlarda bildirilen bazı çalışmalarda tüm etken patojenler arasında ve gram negatif bakteriler arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir (20). Çalışmamızda her ne kadar toplamda gram-pozitifler, gram-negatif bakterilerden daha sık izole edilmiş olsa da, tüm bakteriler arasında *E. coli* %21.3 oran ile en sık izole edilen patojen mikroorganizma olarak bulundu.

Febril nötropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisinden önceki dönemlerde mortalite oranları %75'lerde iken, günümüzde FEN ataklarında tanı ve tedavi olanaklarının artması ve standart yaklaşım biçimleri geliştirmesi ile mortalite %5-10'a kadar indirilmiştir (21). Bizim febril nötropenik hastalarımızda mortalite oranımız literatür ile uyumlu olarak %8.5 bulundu. Eksitus olan hastalarda ortalama nötropeni süresi 21.6 gün iken eksitus olmayan hastalarda bu süre 12.7 gün bulunmuştur. Uzamış nötropenik süre beklenildiği gibi sekonder infeksiyon ve bununla ilişkili mortalite riskini artırmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda febril nötropenik hastalarda infeksiyona bağlı ateş nedenleri incelendiğinde MTİ %14-47.0, KTİ %7-27.0 ve FÜO'lar %34-57.0 sıklığında bulunmuştur (22,23). Bizim çalışmamızda ise MTİ %30.9, KTİ %40.3, FÜO ise %28.8 olup, KTİ diğer çalışmalara göre biraz daha yüksek saptandı. KTİ'nin sıklığının daha yüksek olmasının nedenini açıklayamadık. Çalışmamızda ortalama nötropeni süresi MTİ gelişen hastalarda 16.7 gün, KTİ'de 13,2 gün, FÜO'da ise 10.0 gün olarak bulunmuştur. MTİ ile KTİ ve MTİ ile FÜO atakları arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hastalarımızda uzamış ateş ve uzun süreli derin nötropenin MTİ ve KDİ'lere daha sık eşlik ettiği saptandı. Hematolojik malignitesi olan hastaların febril nötropenik ataklar sırasında mortalitesinden büyük oranda gram-negatif bakteriler özellikle de *P. aeruginosa* sorumludur (5).

Çalışmamızda 1 atakta *P. aeruginosa*'ya bağlı mortalite gözlenmiştir.

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyona bağlı erken mortalitenin önlenmesi için geniş spektrumlu empirik antibiyotik tedavisinin öneminin anlaşıldığı 1970'li yılların sonlarından itibaren bir beta-laktam antibiyotikle birlikte bir aminoglikozid türevinin kullanılması standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Yakın zamanlara kadar altın standart olarak uygulanan bu tedavinin yaygın kullanımındaki temel nedenler arasında, kombinasyonun *P.aeruginosa* başta olmak üzere diğer gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik etki göstermesi ve kombinasyon antibiyotik kullanımı ile tedavi sırasında direnç gelişiminin engellenebileceği yer almaktaydı (24). Ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada ve bu çalışmaların birlikte değerlendirildiği metaanalizlere göre monoterapinin en az kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu (25), öte yandan kombinasyon tedavisinin içerdiği aminoglikozid bileşeni nedeniyle önemli boyutta nefrotoksisiteye yol açabileceği gösterilmiştir. Yayımlanan metaanalizlerden elde edilen sonuçlara göre *P. aeruginosa* dahil tüm gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar monoterapi ile etkin bir biçimde tedavi edilebilmekte, tedavi sırasında dirençli bakterilerle süperenfeksiyon gelişmesi konusunda da monoterapi ve kombinasyon tedavisi arasında herhangi bir fark bulunmamaktadır (26).

Nötropenik hastalarda nötropeniyle ilişkili enfeksiyon gelişme riski en yüksek olan kanser hastaları; yüksek doz kemoterapi alan, indüksiyon tedavisi alan AML hastaları ve kök hücre nakil alıcısı hastalardır (24). Bilindiği gibi AML'ler erişkinlerde en sık görülen akut lösemileri oluşturmaktadır. AML hastalarında, indüksiyon tedavilerini daha çok almaları ve kök hücre nakillerine bağlı olarak yüksek riskli febril nötropenik ataklar daha sık gözlenmektedir. Gerek yukarıdaki çalışmalarda gerekse diğer çalışmalarda bildirilen febril nötropenik atakların çoğu farklı kanser tiplerinin dahil edildiği heterojen hasta grupları içerisinde incelenmiştir. Bu çalışmada amaçlarımızdan biri de sadece AML hastalarının dahil edildiği homojen bir popülasyonda FEN ataklarını değerlendirmektir. AML hastalarımızda FEN ataklarından elde ettiğimiz sonuçlar, literatürde bildirilen farklı kanser türlerinin dahil edildiği febril nötropenik atakların sonuçları ile benzer olarak bulundu.

Sonuç

Kliniğimizde takip edilen AML hastalarında kemoterapi sonrası gelişen FEN atakları retrospektif olarak değerlendirildiğinde bakteriyemi etkeni olarak gram-pozitif mikroorganizmalar daha sık saptanmıştır. Sonuç olarak, her merkezin kendi enfeksiyon etkenlerini yakından izleyip empirik antibiyotik tedavi politikalarını belirlemesi, febril nötropeni sürecinin daha iyi yönetilmesinde olumlu katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008;19(4):379-90.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.
3. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328(18):1323-32.
4. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora* 2004; 9(1):5-28.
5. Şenol E. Kanser hastalarında enfeksiyon. *ANKEM* 2010;24(2):102-6.
6. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl):65-80.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.
8. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972;77(5):707-14.
9. Savaş L, Yıldırım T, Onlen Y, et al. Febril ve afebril nötropenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2006;19(1):32-5.
10. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: What is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15(4):377-82.
11. Mülazimoğlu L. Son bir yılda febril nötropenide neler oldu? Bakteriyel Epidemiyoloji. 7. Febril Nötropeni Simpozyumu, Ankara 23-26 Şubat 2006, 19-21.
12. Maschmeyer G, Haas A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(3):193-7.
13. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis, DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005;103(6):1103-13.
14. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40(Suppl 4):240-5.
15. Ortega M, Rovira M, Almela M, et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hemapoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol* 2005;84(1):40-47.
16. Dikici N, Ural O. Febril nötropenik olgularda bakteriyemi. *İnfeksiyon Dergisi* 2002;16(1):11-6.

17. Akan ÖA. İbn-i Sina Hastanesi'nde febril nötropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar. Turk J Haematol 2003;20(4):227-31.
18. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, ve ark. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: 2005 Yılı Verileri. Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2007;29(5):376-80.
19. Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, Salman M, Mahmood A, Anwar M. Bloodstream infections in febril neutropenic patients: Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. J Ayub Med Coll Abbottabad 2004;16(1):18-22.
20. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2007;45(10):1296-304.
21. Young SD, Feld R. Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: A review of current therapeutic approaches. Curr Opin Infect Dis 1998;11(4):401-9.
22. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: A randomized controlled multicenter trial in patients with in febrile neutropenia. Int J Hematol 2004;79(1):74-8.
23. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis 2006;43(4):447-59.
24. Pea F, Viale P, Damiani D, et al. Ceftazidime in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia: Helpfulness of continuous intravenous infusion in maximizing pharmacodynamic Exposure. Antimicrob Agents Chemoter 2005;48(8):3550-3.
25. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52(4):56-93.
26. Akova M. Febril nötropenin empirik tedavisinde monoterapi yeterli kapsama sağlar mı? 7. Febril Nötropeni Simpozyumu. 23-26 Şubat 2006; Ankara, 17-8.

Diabetic ketoacidosis during pregnancy: A case report and review of the literature

Gebelik sırasında diabetik ketoasidoz: Olgu sunumu ve literatür derlemesi

Akman L Hursitoglu B S Kazandi M

Ege University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Izmir, Turkey

Summary

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a serious and an acute, metabolic complication of diabetes. It is characterized by the triad of hyperglycemia, metabolic acidosis, and increased ketone body concentration (ketonuria and ketonemia). DKA is a rare complication of diabetic women during pregnancy and it is risky for both mother and fetus. In spite of all treatment, it may result in fetal loss. However, early diagnosis and aggressive treatment of DKA may reduce the level of high perinatal mortality.

Key Words: Diabetic ketoacidosis, pregnancy, ketoacidosis, type 2 diabetes mellitus.

Özet

Diabetik ketoasidoz (DKA), diabetin ciddi, akut bir metabolik komplikasyonudur. Hiperglisemi, metabolik asidoz ve artmış keton cisim konsantrasyonu ile karakterizedir. DKA, diabetik gebelerde nadir bir komplikasyondur ancak hem anne hem de fetus için riskli bir durumdur. Tüm tedavilere rağmen, fetusun kaybı ile sonuçlanabilir. DKA'nın erken ve agresif tedavisi yüksek perinatal mortalite düzeyini azaltabilir.

Anahtar Sözcükler: Diabetik ketoasidoz, gebelik, tip 2 diabet.

Introduction

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute, major, life-threatening complication of diabetes (1,2). DKA is characterized by the triad of hyperglycemia, metabolic acidosis and increased total ketone body concentration (ketonuria or ketonemia) (2). Although DKA is rarely seen in pregnant women with diabetes mellitus (DM), it carries a risk for both mother and fetus and fetal loss may occur despite treatment (3). The incidence of DKA is approximately 1-2% in pregnant woman with DM (4). DKA most often emerges during the second or third trimester when insulin resistance increases. It is also more common in pregnancies with Type 1 DM compared with pregnancies with Type 2 DM and gestational DM (5,6), especially with the use of corticosteroids for fetal lung maturity and β 2-agonists for tocolysis (7). DKA during pregnancy with DM despite intensive insulin therapy and strict metabolic control may occur (3,4).

On the other hand, normoglycemic DKA during pregnancy is truly unusual but can occur with relatively low, or even normal blood glucose levels (8,9). A variety of hormonal and physical changes during pregnancy increases the tendency for DKA (1,3). The maternal mortality rate in pregnancies with DKA is %5-15 whereas the fetal mortality rate is approximately % 30-90 (1,4,5).

Diabetic ketoacidosis in pregnancy is an emergency that demands prompt and vigorous treatment and modalities of treatment do not differ from the modalities of treatment for non-pregnant women.

Case Report

A 31-year-old woman was diagnosed with type 2 DM 4 years previously. She was admitted to our clinic with nausea, vomiting and hyperventilation at 31 weeks gestation. She received insulin therapy during the pre-gestational and gestational period and her blood glucose level proceeded on a suboptimal level. In addition, she had neglected her insulin therapy for three days. Her general condition was moderate and conscious. Her physical state was as follows: she had ketotic breathing, showed tachycardia and dehydration. Her systemic

Corresponding Author: Levent AKMAN

Ege University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Izmir, Turkey

Received: 14.06.2012 Accepted: 24.10.2012

examination results were normal and there were no foci of infection. Table-1 shows her clinical data and biochemistry parameters. Urinalysis showed 3+ ketones. Urine and blood cultures were negative and hemogram was normal. Laboratory results indicated metabolic acidosis. Fetal cardiocography suggested fetal distress such as absent fetal heart rate variability and persistent late deceleration. The patient was treated with insulin and intravenous fluids. The ultrasonic sonography showed a macrosomic fetus and polyhydramnios. After maternal stabilization and alleviation of acidosis, the fetal condition did not improve. Persistent absent fetal heart rate variability and late deceleration and a non-reassuring biophysical profile continued. Thereupon, a cesarean section was performed under spinal anesthesia and a 2080 gr female baby was delivered with APGAR scores of 4-7 at the first and fifth minutes. The umbilical cord blood gas analysis indicated acidosis (pH: 7.0, pCO₂:51, HCO₃:10.6). At the first day of operation, her general condition improved. The baby was sent to the neonatal intensive care unit and anomalies were not detected. Because of prematurity, the baby was discharged after 3 weeks treatment. At 3 months after delivery, both the mother and the baby are healthy.

Table-1. The Clinical Signs and Biochemistry Parameters.

Blood pressure	100/70 mm/Hg	Arterial pH	7.17
Heart rate	100/minute	Sodium (mEq/l)	126
BMI	24	Potassium (mEq/l)	4.2
Fever	36 ⁰ C	Creatinin (mg/dl)	0.9
Respiratory rate	25/minute	Urine keton	+++
Venous plasma glucose (mg/dl)	326	HbA1c (%)	8.4
Bicarbonate (mEq/l)	9.4	Anyon gap (mmol/l)	16.2
Calculatin osmolarity (mosm/kg)	295.3		

Discussion

DKA is a serious and acute, metabolic complication of diabetes. Although increasing prenatal care and strict monitoring of pregnancy, DKA is still a serious medical problem because it may be a more common occurrence in pregnant women than non-pregnant women and it can also occur with a relatively low or even normal glucose

levels during pregnancy. Guo et al. (8), evaluated the incidence of DKA and compared glucose levels at diagnosis of DKA in pregnant and non-pregnant women with diabetes. They found that DKA had a higher incidence in pregnant women with diabetes (8/90, 8.9%) than in non-pregnant women with diabetes (9/286, 3.1%) and the blood glucose levels in pregnant women with DKA were significantly lower than non-pregnant women with DKA (16.3 vs 27.5).

A variety of hormonal (Human placental laktogen, prolaktin and cortizol) and physical changes during pregnancy increased the tendency to DKA (1,4,10). Stress, infection (especially urinary tract infection), skipping or administering insufficient insulin doses, the mechanical failure of the insulin infusion pump, vomiting and dehydration (e.g. gastroenteritis), undiagnosed diabetes, use of medications (e.g. corticosteroid, β 2 agonist) all increase the risks of DKA (4,5,10,11).

The exact mechanism by which maternal diabetic ketoacidosis affects the fetus is unknown (12). The insulin deficiency leads to higher hepatic fatty acid oxidation and ketone bodies are produced. The increasing keton bodies in the blood might pass through the placenta. This condition leads to fetal acidosis and increases fetal oxygen requirement. Maternal hypocalcemia and fetal hyperinsulinemia lead to fetal hypocalcemia, thus fetal myocardial suppression and fetal arrhythmia can develop. Maternal acidosis, hyperglycemia, severe fluid depletion and electrolyte imbalance may lead to fetal death.

DKA presents with nausea, vomiting, trembling, headache, acetone smell, polyuira, polydipsia, ketotic breathing, hypotension, and unconsciousness. The diagnosis was defined with levels of hyperglycemia, ketonemia and ketonuria. The levels were as follows: Plasma glucose level > 300 mg/dl, arterial blood pH <7.3 and plasma bicarbonate <15 mmol/L. However, it should be noted that DKA may occur in pregnancies with plasma glucose level <300 mg /dl (13). The reactive insulin resistance may occur due to the increase of lipolysis and ketogenesis during pregnancy. So, DKA can occur in pregnant women who have a blood glucose level above 200 mg/dl. DKA during pregnancy is an emergency that demands prompt and vigorous treatment and modalities of treatment do not differ from non-pregnant women. Intravenous fluid replacement, insulin infusion, even if normoglycemia, bicarbonate and potassium replacement are the main of the treatment modalities. Early diagnosis and aggressive management of DKA may reduce maternal mortality.

The fetal well-being can be associated with improved acidosis. Thereupon, initial maternal stabilization should be achieved before delivery of preterm labor. In the

meantime, continuous fetal monitoring is essential to assess fetal well-being. The immediate delivery is not necessary but a high mortality rate can be associated with a deteriorating intrauterine environment. An emergency caesarean section could cause further maternal deterioration. However, immediate delivery should be performed if the fetal condition does not improve after maternal stabilization so that the baby can be viable outside the uterus (1,4).

The long term effects of diabetic ketoacidosis episodes during pregnancy on a surviving fetus are unknown. Some studies have shown a direct relationship between plasma ketone levels in pregnant with DM and a lower IQ in the child (14). Pinto et al. (15), reported on two young pregnant women who were admitted because of newly diagnosed diabetes with ketoacidosis. One of these patients had intrauterine fetal death at 31 gestational weeks. The other patient was admitted at 29 gestational weeks. After maternal stabilization, improved

fetal heart variability was seen. Then, she was follow-up at 40 gestational weeks and she experienced spontaneous vaginal delivery. However, in the present case, after maternal stabilization, a cesarean section was performed because of continuing and persistent absent fetal heart rate variability, late deceleration and non-reassuring biophysical profile.

In conclusion, DKA is an important cause of fetal loss in diabetic pregnancies. Strict surveillance of glucose homeostasis and aggressive management of DKA might reduce the high perinatal mortality rate associated with DKA. Pregnant women with DM should be informed about the tendency towards DKA in the gestation period rather than pregestational period. Thereupon, pregnant women with DM must be warned about a balanced nutrition and a regular insulin injection. Because of the high fetal mortality rate, an early caesarean section may be performed to avoid fetal death if the gestational week is suitable.

References

1. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TAM. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J* 2003;79(934):454-7.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diab Care* 2009;32(7):1335-43.
3. Schneider MB, Umpierrez GE, Ramsey RD, Mabie WC, Bennett KA. Pregnancy complicated by diabetic ketoacidosis: Maternal and fetal outcomes. *Diabetes Care* 2003;26(3):958-9.
4. Parker JA, Conway DL. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34(3):533-43.
5. Pitteloud N, Binz K, Caulfield A, Philippe J. Ketoacidosis during gestational diabetes. *Diab Care* 1998;21(6):1031-2.
6. Bedalov A, Balasubramanyam A. Glucocorticoid-induced ketoacidosis in gestational diabetes: Sequela of the acute treatment of preterm labor. A case report. *Diab Care* 1997;20(6):922-4.
7. Maislos M, Harman-Bohem I, Weitzman S. Diabetic ketoacidosis. A rare complication of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1992;15(8):968-70.
8. Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: Case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34(3):324-30.
9. Chico M, Levine SN, Lewis DF. Normoglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Perinatol* 2008;28(4):310-2.
10. Carroll MA, Yeomans ER. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(10):347-53.
11. Thomas D, Gill B, Brown P, Stubbs WA. Salbutamol induced diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 1977;13(2)6084:438.
12. Schade DS, Eaton RP. The pathogenesis of diabetes ketoa cidosis: A reappraisal. *Diabetes Care* 1979;2(3):296-306.
13. Kitzmiller JL. Diabetes ketoacidosis and pregnancy. *Contemp Obstet Gynecol* 1982;20(2):141-7.
14. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991;325(13):911-6.
15. Pinto ME, Villena JE. Diabetic ketoacidosis during gestational diabetes. A case report. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(2):92-4.

Vekuronyum'a bağlı uzamış rezidüel nöromusküler bloklu morbid obez hastada sugammadeks

Sugammadex in a morbidly obese patient with prolonged residual neuromuscular blockade caused by vecuronium

Karaman Y Karcıoğlu Y Güvenli Y Şahin G Karaarslan S Gönüllü M

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Morbid obezite, kişi için günlük hayatta birçok sağlık sorunu oluşturmakla birlikte anestezi uygulamaları açısından da önemli bir risk faktörüdür. Morbid obez olgularda kolin esteraz enzim inhibitörlerine yanıt alınamayan rezidüel nöromusküler blokajlara da sık rastlanmaktadır. Bu olgu sunumunda, sugammadeks ile uzamış nöromusküler blokajın hızlı bir şekilde geriye döndürüldüğü morbid obez bir olgu tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Morbid obez, sugammadeks, vekuronyum, rezidüel nöromusküler blokaj.

Summary

Morbid obesity is an important risk factor in anesthesia practice in addition to its adverse effects on health. Prolonged residual neuromuscular blockade which is unresponsive to cholinesterase inhibitors is frequent in morbidly obese patients. In this case report we discuss a patient with morbid obesity who had prolonged residual neuromuscular blockade and was rapidly reversed with sugammadex.

Key Words: Morbidly obese, sugammadex, vecuronium, residual neuromuscular blockade.

Giriş

Obezitenin tanımlanmasında birkaç kriter bulun-makla birlikte bunların içinde hesaplanması kolay olduğundan en yaygın olarak vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Ağırlığın boyun karesine oranı (kg/m^2) olarak hesaplanan bu indekse göre 30 ve üzeri obezite, 40 ve üzeri morbid obezite olarak tanımlanmaktadır (1). Obez olgularda nöromusküler blokerlerin dağılımı ve metabolik olarak yarılanma süreleri ile atılımları değiştiğinden uzamış nöromusküler blokaja daha sık olarak rastlanmaktadır (2). Olgumuzda olduğu gibi, modifiye bir siklodekstrin olan sugammadeks'in nöromusküler hastalıklar dışında morbid obez hasta grubunda da ortaya çıkabilen uzamış nöromusküler bloklarda etkin olduğunu belirten yayınlar gittikçe artmaktadır.

Olgu Sunumu

Kolesistektomi operasyonu planlanan, 64 yaşında, 103 kg ağırlığında, 158 cm boyunda (VKİ: 41) kadın olguya tiopental (5 mg/kg), vekuronyum (0.1 mg/kg) ve remifentanil (0.4 $\mu\text{g/kg}$) uygulandı. Anestezi idamesi %40 O_2 +%60 N_2O ve %1-2 sevofluran ile sağlandı. Yaklaşık 2 saat süren ve toplamda 18 mg vekuronyum'un kullanıldığı operasyon sonrasında hastaya 10 $\mu\text{g/kg}$ atropin ve 50 $\mu\text{g/kg}$ neostigmin ile dekürarizasyon uygulandı.

Vücut ısısı 36.2C° ölçülen ve 40 dk. boyunca yeterli spontan solunum sağlanamayan olguya, Train-of-Four (TOF Watch S monitör; Organon, Dublin, Ireland) nöromusküler blok monitörizasyonu yapıldı. T4/T1 oranı 0.3 olan olguya 2 mg/kg sugammadeks uygulandı. T4/T1 oranı 60. sn'de 0.6, 120. sn'de 0.77, 180.sn'de 0.89, 240. sn'de 0.96 olarak saptandı. Hasta ekstübe edildiğinde sözlü uyarılara gözünü açabiliyor, 5 dakika süreyle başını kaldırabiliyor ve kooperasyon kurulabiliyordu. Postoperatif bakım ünitesinde nöromusküler monitörizasyon eşliğinde 2 saat izlenen olgu; bilinç açık, koopere, hemodinamik olarak stabil ve yeterli spontan solunumda servise nakledildi.

Yazışma Adresi: Yücel KARAMAN

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 28.02.2013 Kabul Tarihi: 13.03.2013

Tartışma

Sağlık bakanlığının 2010 yılında TURDEP 2 projesi adı altında yaptırdığı bir araştırmaya göre Türkiye'de obezitenin oranı %35,9'dur ve obez olguların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Obezite ve özellikle morbid obezite, anestezi uygulamaları açısından zor entübasyon, hipoventilasyon ve uzamış nöromuskuler blokaj gibi yaşamı tehdit edebilecek anestezi sorunlarına neden olabilmektedir (1). VKİ 41 olarak hesaplanan ve morbid obez grubuna giren olgumuzda, operasyon sonrası kolinesteraz inhibitörleri kullanılmasına rağmen yaklaşık 40 dakika süren rezidüel nöromusküler blok gözlenmiştir.

Genel anestezi altında operasyona alınan hastalarda yapılan nöromuskuler blokaj, ventilasyonu ve entübasyonu kolaylaştırmakta, cerrah için de rahat bir cerrahi alan sağlamaktadır. Ancak operasyon bittikten sonra nöromuskuler blokajın tam olarak geriye döndürülemediği durumlarda postoperatif dönemde solunum yetmezliği, hipoksi, üst solunum yollarında obstrüksiyon ve aspirasyon riski gelişebilmektedir. Ekstübasyon ve postoperatif solunum yetmezliği gelişme riskini azaltmak için Train-of-Four monitörizasyonu ile yapılan ölçümlerde T4/T1 oranının 0.9 ve üzerinde olması önerilmektedir. Komplikasyon yaşanan hastalarda T4/T1 oranı 0.7 ve altı olarak bulunmuştur (2). Hastamızda da operasyon bitiminden 40 dakika sonrasında T4/T1 oranı 0.3 olarak bulunmuştur.

Kolinesteraz enzim inhibitörleri nöromusküler kavşakta asetil kolinin metabolize olmasını engelleyerek asetil kolin'i arttırmakta ve böylece nöromuskuler blokajı geriye çevirebilmektedirler. Ancak günümüzde standart olarak dekürrarizasyon amaçlı olarak kullanılan kolinesteraz

enzim inhibitörlerinin etkinliği myastenia gravis, multipl skleroz gibi nöromusküler hastalığı olanlarda ve obez hastalarda yetersiz kalabilmektedir (3). Hastamızda da 50 µg/kg dozunda neostigmin uygulanmasına rağmen yeterli spontan solunum değerlerine ulaşamamıştır.

Modifiye bir siklodekstrin olan sugammadeks, dolaşımdaki rocuronyum ve vekuronyum gibi steroid yapıdaki nöromusküler bloker ajanlara bağlanarak şelasyon oluşturmaktadır. Oluşan şelasyon ile nöromuskuler bloker ajanı nöromusküler kavşaktan uzaklaştırarak blokajın geri dönmesini sağlamaktadır (4,5). Sugammadeks'in obez hastalarda geleneksel antikolinesteraz ilaçlara göre daha etkin ve güvenilir olduğu, uzamış nöromuskuler bloklarda da etkili olduğu belirtilmektedir (6).

Olgumuzda da asetilkolinesteraz inhibitörlerine yanıt alınamaması nedeniyle kullanılan sugammadeks ile uzamış nöromuskuler blokaj hızlı ve etkin bir şekilde sonlandırılmıştır. Operasyon bittikten sonra yaklaşık 40 dakika yeterli spontan solunum değerlerine ulaşamayan ve T4/T1 oranı 0.3 olarak ölçülen olguya sugammadeks uygulandıktan 4 dakika sonra hastanın spontan solunumunda belirgin düzelme görülmüştür. Hastanın T4/T1 oranının 0.96 olarak ölçülmesi üzerine hasta ekstübe edilmiştir.

Bu olgu sunumunda, vekuronyum ve sugammadeks kombinasyonunun nöromusküler yetmezliği olan hastalar dışında morbid obez grubunda da hem nöromusküler blokajın hızlı bir şekilde geriye döndürülmesinde hem de postoperatif solunum yetmezliği riskini azaltmasında önemli bir rol oynadığını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Shenkman Z, Shir Y, Brodsky JB. Peri operative management of the obese patient. *British Journal of Anaesthesia* 1993;70(3):349-59.
2. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the post anesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008;107(1):130-7.
3. Gaszyński T, Szlachciński T, Jakubiak J, Gaszyński W. Reversal from non-depolarising neuromuscular blockade in the postoperative period. *Anesteziol Intens Ter* 2009;41(1):11-5.
4. Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 7(4):CD007362.
5. Llauradó S, Sabaté A, Ferreres E, Camprubí I, Cabrera A. Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesiology* 2012;117(1):93-8.
6. Gaszynski T, Szweczyk T, Gaszynski W. Randomized comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2012;108(2):236-9.

Adams-Stokes attacks: Imitator of epilepsy

Adams-Stokes atakları: Epilepsi taklitçisi

Şengeze N¹ Yürekli V A¹ Gülcan M² Varol E²

¹Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Isparta, Turkey

²Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Isparta, Turkey

Summary

Stokes-Adams Syndrome is commonly seen in elderly patients and does not cause any symptoms in most cases. However, it may have convulsions that mimic epileptic seizures during periods of cerebral ischemia. These symptoms are often intermittent, changeable and unpredictable. The most common cause of this syndrome is cardiac arrhythmias. Despite numerous investigations for this syndrome, most diagnoses are made by 12-lead electrocardiography. Cardiac pacemaker implantation is the most powerful therapy.

A patient who had stroke history, was admitted to the emergency department with repetitive convulsions that mimic epileptic seizures. Also these convulsions included loss of consciousness and tonic-clonic jerks. The convulsions were associated with cardiac arrhythmia and increased with antiepileptic therapy. The aim of this paper is to review the Stokes-Adams attack and its similarity to epileptic seizure with a case report.

Key Words: Stokes-Adams syndrome, epileptic seizures, sick sinus syndrome, convulsive syncopes.

Özet

Stokes-Adams sendromu sıklıkla yaşlı hastalarda görülür ve çoğu olguda herhangi bir semptomu neden olmaz. Bununla birlikte, Stokes-Adams sendromunda serebral iskemi periyodları sırasında hastalarda epileptik nöbetleri taklit eden konvülsiyonlar da görülebilir. Çoğu zaman bu semptomlar ani, değişken ve beklenmedik bir şekilde ortaya çıkar. Bu sendromun en sık nedeni kardiyak aritmilerdir. Yapılan çoğu tetkike rağmen tanı 12 kanallı elektrokardiyografi ile konur. Kardiyak pacemaker implantasyonu ise en etkili tedavi seçeneğidir. Daha öncesinde inme öyküsü olan hasta epileptik nöbetleri taklit eden tekrarlayan konvülsiyonlar ile acil servise başvurdu. Hastanın tonik-klonik kasılmalarına bilinç kaybı eşlik etmekteydi. Sonrasında kardiyak ritm bozukluğundan kaynaklandığı anlaşılan nöbetler anti epileptik tedavi ile artış göstermişti. Bu makalede olgu sunumu eşliğinde Stokes-Adams ataklarının epileptik nöbetlere olan benzerliği tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Stokes-Adams sendromu, epileptik nöbet, hasta sinüs sendromu, konvülsif senkop.

Introduction

Stokes-Adams syndrome (SAS) is defined as an abrupt, transient loss of consciousness due to a sudden decrease in cardiac output that is caused by a sudden change in the heart rate or rhythm. This definition does not include vasovagal syncope and epilepsy, nevertheless during this episode some patients may have seizures caused by cerebral ischemia.

These partial or complete heart blocks are usually presented as asymptomatic and some of these arrhythmias can produce syncopal episodes which are also called "arrhythmia induced syncope" (1). SAS was first observed by Adams in 1827 and Stokes in 1854. Huchard gave it the name of these two clinicians in 1893 (2).

Sick sinus syndrome (SSS) is characterized by various arrhythmias such as sinus bradycardia related to the sinus node degeneration, sinus arrest or sinoatrial block, regular or irregular atrial tachycardia, tachycardia-bradycardia attacks or slow ventricle responding atrial fibrillation (3,4). Frequently, most sick sinus syndromes are idiopathic and the cause can be multifactorial. Degenerative fibrosis of nodal tissue is the most

Corresponding Author: Nihat SENGEZE

Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Isparta, Turkey

Received: 10.12.2012 Accepted: 13.06.2013

common cause of intrinsic changes in the sinoatrial node that leads to SSS. The choice of treatment for symptomatic bradyarrhythmias in patients with SSS is the placement of a pacemaker. In addition, artificial pacemakers are well tolerated in elderly patients (5).

The patient with stroke history was admitted to the emergency department with repetitive convulsions that mimic epileptic seizures. Also these convulsions had included loss of consciousness, tonic-clonic jerks and increased with antiepileptic treatment that was caused by cardiac rhythm disturbance. The aim of this paper is to review the Stokes-Adams attack and its similarity to epileptic seizure, with a case report.

Case Report

An 80-year old patient admitted to the emergency service with complaints of sudden loss of consciousness once or twice a week, with her eyes turning upward and contractions of arms and legs continuing for one-two minutes. Her complaints had repeated 7-8 times within the last two days. She had no urea-stool incontinence but she had a past medical history of an ischemic stroke 5 years previous. In her neurological examination, she had 4/5 level muscle strength on the left arm and leg. She had sequelae of left central facial palsy and positive Babinski sign on the left side. Other examination findings were normal. Her brain tomography showed an encephalomalacia in the right parietal lobe of the brain. She had a newly diagnosed of atrial fibrillation on Electrocardiography (ECG) screening, Laboratory tests including hemogram, electrolytes (Na, K, Ca, Mg), and thyroid hormones were also normal.

The patient was followed up with cardiac monitoring in the intensive care unit in order to investigate the cause of a sudden loss of consciousness, seizure and also the possible cardiac arrhythmias. Phenytoin 3x100 mg per a day was given to the patient because of the encephalomalacia which could be a reason for the epileptic seizures. Suddenly, she developed bradycardia-tachycardia attacks, loss of consciousness with convulsions and also sinus bradycardia, sinus pauses on her ECG, after phenytoin was given (Figure-1). All of these findings showed that the seizures of the patient had been a result of cardiac arrhythmia.

In this case, arrhythmia which was triggered by phenytoin was the highlighter for the diagnosis. Although the medication with phenytoin and other anti-arrhythmic drugs were stopped, bradycardia tachycardia attacks, sudden loss of consciousness and seizures had continued repeatedly. After the permanent pace maker implantation, the temporary loss of consciousness attacks and seizures ceased (Figure-2).

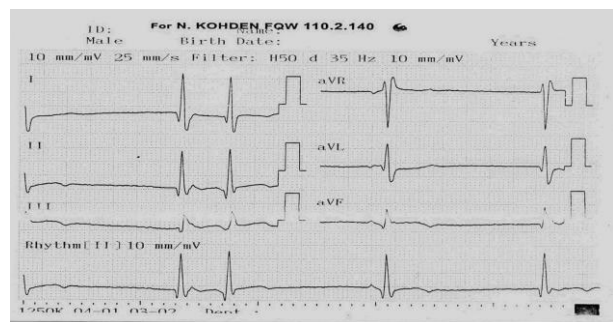
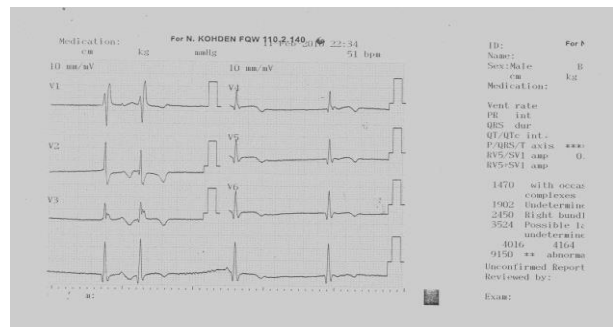


Figure-1. Examples of episodes of AV block monitored by electrocardiogram. Before pacemaker implantation.

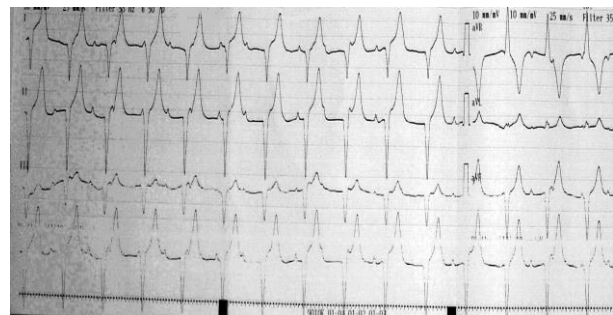


Figure-2. The ECG of after pacemaker implantation.

Discussion

SSS was first described in 1968 and it has some various manifestations of sinoatrial rhythm disorders which are serious, persistent, otherwise inexplicable sinus bradycardias, and paroxysmal or chronic atrial fibrillation due to sinus arrest (6). The syndrome generally occurs in the 6th-7th decade of life and it has 0.3% prevalence in society (3,4). Of those, 20% to 30% SSS patients have had symptoms of paroxysmal or intermittent atrial fibrillation as part of the sinus node disorder. This entity is also called bradycardia-tachycardia syndrome. An irregular and powerless atrial movement, such as atrial fibrillation, leads to blood stasis within the atria and their appendages, forming the basis for thromboembolism (6). Patients with sick sinus syndrome who have bradycardia-tachycardia syndrome or chronic atrial fibrillation are at risk for embolic stroke (5). In this case, the possibility of the thromboembolism may be a reason for stroke history.

The classical description of a Stokes Adams attack is of collapse without warning, associated with loss of consciousness lasting a few seconds. The affected individual is pale at first, but can become flushed on recovery from the episode. However, this flushing episode does not always occur and the seizure-like activity can occur if the attack is prolonged. The disorder is typically associated with complete heart block, but has also been described in other diseases such as tachy-brady syndrome (7). Sinoatrial rhythm disorders, such as SSS, and their cardiac rhythm disturbance are causes of SAS. A literature review showed that, the original Stokes-Adams concept of cardiac arrhythmias resulting in syncope was described in 1829 and Levine reported sinoatrial block and paroxysmal atrial fibrillation in 1916, then Short described symptomatic brady-tachycardia in 1954 (8,9).

The symptoms of epileptic seizures are varied and there are many imitators, ranging from convulsive syncope through to psychogenic events. The phenomenon most commonly mistaken for a convulsive seizure is syncope (10). Symptoms of arrhythmia induced syncope can vary from slight faintness to complete loss of consciousness, with or without convulsions (1). Generally, in clinical practice, the differential diagnosis between epilepsy and syncope is not easy. Although the aetiologies of the two entities are completely different, their clinical presentation may be quite similar and indistinctive when based on clinical history taking. For that reason, the typical clinical presentation can be confusingly similar. Ozkara et al. present a patient with reflex syncopal episodes that mimic seizures by using video-EEG recordings. When the patient presented, she lost consciousness and her heart beating stopped and diffuse generalized slow delta waves with high amplitude appeared on the EEG, followed by a complete suppression of cerebral activity (11). The clinical appearance is similar but also etiology entirely different, that caused by cardiac arrhythmia.

Occasionally, patients who have syncopes can be treated with antiepileptic drugs. Gelisse et al. (12) reported on a patient whose eye compression produced a typical vasovagal syncope, which had been treated for five years with sodium valproate because of a misdiagnosis of epilepsy. We can see the most common

convulsive movements in these cardiac fluctuations as; myoclonus, multifocal myoclonic jerks, head turns, oral automatisms and righting movements and tonic extensor spasms (11). Our patient presented with repetitive convulsions, loss of consciousness, generalized tonic and clonic spasms that mimic epileptic seizure.

However, if we begin treating patients who have cardiac syncope with a misdiagnosis of epilepsy, diphenylhydantoin can be a bad choice since diphenylhydantoin or lidocaine may also depress the ectopic pacemaker of the heart (1). When we used diphenylhydantoin in our case, it increased all symptoms and we observed a sinusoidal pause, bradycardia and tachycardia attacks in her ECG.

It is an unfortunate mistake that Stokes-Adams syndrome can be evaluated as a generalized epileptic seizure. If a convulsive seizure of only seconds duration with an abrupt return of consciousness implies syncope not epilepsy. Repeated convulsive syncopes, without provocation, suggest cardiac syncope (13). Furthermore, a 12-lead ECG obtained in a patient with recurrent seizure-like episodes is necessary and important. In some of the patients, an interictal ECG can be normal and inclusion of ECG and EEG analysis can be helpful in this situation (14). The interpretation of seizure semiology in such paroxysmal events may also be misleading. For that reason, other parameters, such as ECG, must be added to investigation of seizure semiology. When there is doubt, the neurologist should not hesitate to call for further cardiological investigation (11). Syncope is much more common than epilepsy and may present with symptoms akin to the latter. This fact is not well appreciated and often leads to misdiagnosis (15).

In conclusion, cardiac arrhythmia can be a reason for the patients who have stroke history and some limitations in central nervous system perfusion, thus temporary loss of consciousness with accompanying convulsions can occur. It can be distinguished by using long-time cardiac rhythm monitoring whether or not these convulsions were caused by epileptic seizure. As a result, if the convulsions increase with exclusively antiepileptic medication in elderly patients, cardiac arrhythmia and Stokes-Adam Syndrome should be considered to avoid the misdiagnosis of epilepsy.

References

1. O'Rourke RA. Clinical cardiology: The Stokes-Adams syndrome-definition and etiology; mechanisms and treatment. *Calif Med* 1972;117(1):96-9.
2. Gordon HS. Adams-Stokes syndrome, with report of two cases. *Cal State J Med* 1905;3(7):210.
3. Brignole M. Sick sinus syndrome. *Clin Geriatr Med* 2002;18(2):211-27.
4. Lilly LS (ed). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia; Elsevier: 1997.
5. Adan V, Crown LA. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. *Am Fam Physician* 2003;67(8):1725-32.

6. Alt E, Lehmann G. Stroke and atrial fibrillation in sick sinus syndrome. *Heart* 1997;77(6):495-7.
7. Harbison J, Newton JL, Seifer C, Kenny RA. Stokes-Adams attacks and cardiovascular syncope. *Lancet* 2002;359(9301):158-60.
8. Hart WJ. The neurological presentation of sick sinus syndrome. *Can Fam Physician* 1979;25:1233-41.
9. Short DS. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. *Br Heart J* 1954;16(2):208-14.
10. Chadwick D, Smith D. The misdiagnosis of epilepsy. *BMJ* 2002;324(7336):495-6.
11. Ozkara C, Metin B, Kucukoglu S. Convulsive syncope: A condition to be differentiated from epilepsy. *Epileptic Disord* 2009;11(4):315-9.
12. Gelisse P, Serafini A, Davy JM, Balbe M, Coubes P, Crespel A. Video-EEG in syncopal attack due to ocular compression in an adolescent mistreated for epilepsy. *Epileptic Disord* 2007;9(2):174-8.
13. You CF, Chong CF, Wang TL, Hung TY, Chen CC. Unrecognized paroxysmal ventricular standstill masquerading as epilepsy: A Stokes-Adams attack. *Epileptic Disord* 2007;9(2):179-81.
14. Diaz-Castro O, Orizaola P, Vazquez S, Gonzalez-Rios C, Pardo M, Fernandez-Lopez JA, et al. Images in cardiovascular medicine. "Stokes-Adams epilepsy": sometimes we need the electroencephalogram. *Circulation* 2005;112(8):101-2.
15. Petkar S, Cooper P, Fitzpatrick AP. How to avoid a misdiagnosis in patients presenting with transient loss of consciousness. *Postgrad Med J* 2006; 82(972): 630-41.

Intrastromal voriconazole application in the topical treatment of resistant *Aspergillus fumigatus* keratitis

Topikal tedaviye dirençli *Aspergillus fumigatus* keratitinde intrastromal vorikonazol uygulaması

Yuksel B¹ Calik S² Pehlivan O³ Topcu B⁴ Calik B⁵

¹Izmir Bozyaka Training and Reseach Hospital, Clinic of Ophthalmology, Izmir, Turkey

²Izmir Bozyaka Training and Reseach Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey

³Izmir Urla State Hospital, Clinic of Ophthalmology, Izmir, Turkey

⁴Izmir Bozyaka Training and Reseach Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Izmir, Turkey

⁵Izmir Training and Reseach Hospital, Clinic of General Surgery, Izmir, Turkey

Summary

To evaluate the results of the application of intrastromal voriconazole in the topical treatment of resistant *Aspergillus fumigatus*. We present an interventional case report. A 50 mg/0.1 mL solution of voriconazole was injected into the corneal stromal tissue around the infiltration and put on topical voriconazole (1%) after the ulcer had failed to respond to 0.15% (1.5 mg/ml) topical amphotericin B hourly and systemic convantional amphotericin B (0.1 mg/kg) per day. Clinical outcomes were assessed at each visit. After the intervention, a faster reduction in the corneal infiltration and a dramatic therapeutic reponse was observed in the patient.

Key Words: *Aspergillus fumigatus*, fungal keratitis, intrastromal voriconazole.

Özet

Topikal tedaviye dirençli Aspergillus fumigatus keratiti tedavisinde intrastromal varikonazol uygulamasının sonuçlarını değerlendirmek amacıyla sunulan bu çalışma girişimsel bir olgu sunumudur. %0.15 (1.5 mg/ml) saatlik topikal amfoterisin B ve günlük sistemik klasik amfoterisin B tedavisine yanıtızsızlığı takiben 50 mg/0.1 mL lik vorikonazol solüsyonu infiltrasyonetrafındaki kornea stroma dokus na enjekte edildi ve topikal vorikonazol (%1) damlatıldı. Klinik sonuçlar her vizitte değerlendirildi. Girişim sonrasında korneal infiltrasyonda daha hızlı küçülme ve hastada dramatik tedavi yanıtı gözlemlendi. Intrastromal vorikonazol enjeksiyonu, geleneksel tedavi yöntemlerine kötü yanıt veren derin yerleşimli inatçı fungal keratit tedavisinde güvenli ve etkili bir yol olabilir.

Anahtar Sözcükler: *Aspergillus fumigatus*, fungal keratit, intrastromal vorikonazol.

Introduction

Fungal keratitis is one of the most challenging forms of infectious keratitis to treat, and it may extend to adjacent tissues, inducing scleritis or endophthalmitis that could potentially result in loss of the eye (1,2). Most available antifungal agents are fungistatic (3). This limitation, together with the poor topical penetration of fungal agents, has prompted ophthalmologists to seek more potent antifungal agents and better routes of application.

Voriconazole and other new triazoles are, at least theoretically, superior to the traditionally used antifungal agents (3,4). This study presents a patient with intractable fungal keratitis treated with an intrastromal injection of voriconazole and topical voriconazole to further elucidate the effectiveness of voriconazole for the treatment of fungal keratitis.

Case Report

A 35-year-old man, presented to the hospital with a history of pain, redness and watering in the left eye with a 21-day duration. He had trauma history previous to the 21 days. On examination, infiltration progressed to the center of the cornea. There was a hypopyon (1.5 mm)

Corresponding Author: Sebnem CALIK

Izmir Bozyaka Training and Reseach Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey

Received: 05.06.2013 Accepted: 30.07.2013

and stromal thinning with a clinical diagnosis of keratitis, fortified antibiotics drops (cefazolin 5% half hourly and amikacin 0.3% half hourly) and ciprofloxacin 750 mg per oral twice daily were started. Corneal scrapings were obtained and sent for microbiological investigation. Bacterial or fungal growth could not be detected. On the 10th day the infiltration progressed and descemetocoele was detected in the central of cornea. The patient was treated with fortified amphotericin B lipid complex (0.15%) eye drops once each hour and systemic conventional amphotericin B (0.1 mg/kg) per day. In spite of intensive therapy, the infiltration did not regress and perforation occurred on the 17th day and partial amniotic membrane transplantation was performed.

The anterior chamber tap culture was performed under strict aseptic conditions. *Aspergillus fumigatus* was yielded in the anterior chamber tap culture within 72 h on both fungal media and the sheep blood agar. The MIC (expressed as microgram per milliliter) for amphotericin, fluconazole, itraconazole and ketoconazole was found to be 0.5, 256, 32 and 0.19 respectively by the epsilometer test.

Pain increased and purulent secretion developed under the contact lens on the 30th day (Figure-1) and we decided to administer an intrastromal voriconazole injection.

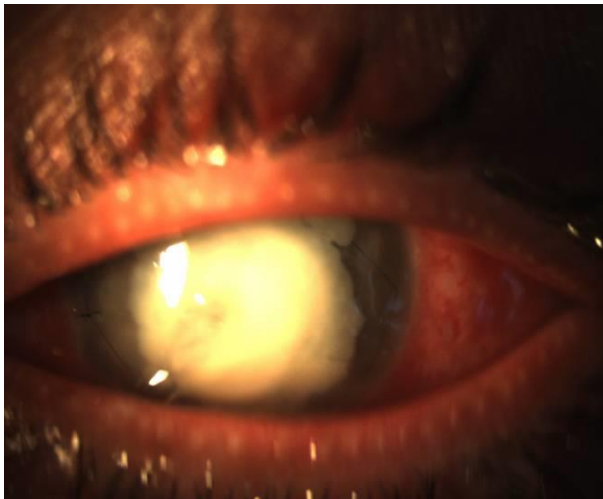


Figure-1. Corneal infiltration due to fungal infection.

An injection of voriconazole (VFEND; Pfizer Inc, USA) is available as 200 mg of white lyophilized powder in a glass vial. The powder was reconstituted with 19 ml of lactated Ringer solution (LR) to obtain 20 ml of clear concentrate containing 10 mg/ml of voriconazole. A 1-ml aliquot of this solution was further diluted with 20 ml of LR to a concentration of 0.5 mg/ml (50 µg/0.1 ml). The reconstituted solution was loaded in a 1-ml tuberculin

syringe with a 30-gauge needle. After administration of peribulbar anesthesia, the patient was moved to the operating table. Under full aseptic conditions, the preloaded drug was administered under an operating microscope. A circumferential injection was made around the infiltrate (Figure-2).

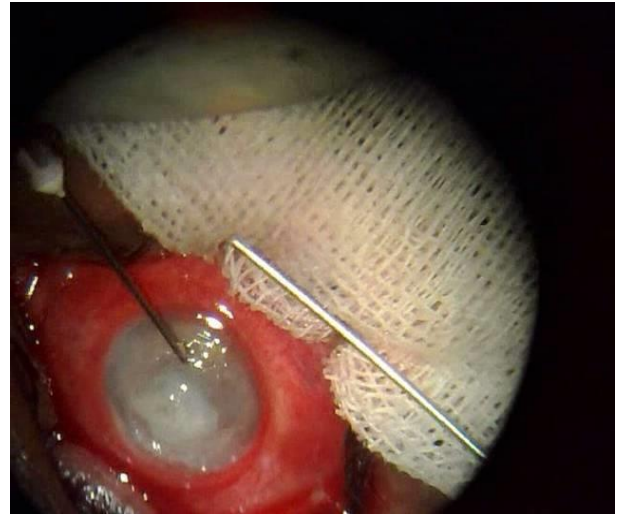


Figure-2. Intrastromal voriconazole injection.

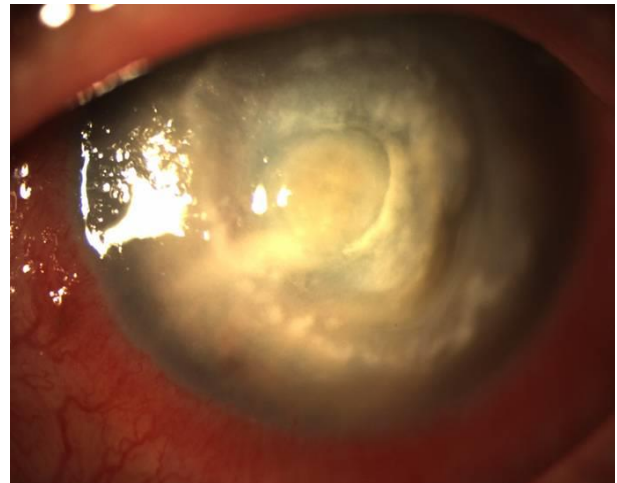


Figure-3. Two days postintrastromal voriconazole injection.

The total amount of drug injected intrastromally was 0.05 ml. After the intrastromal injection, the patient was continued on prescribed topical voriconazole (1%). Hypopyon regressed and pain decreased after two days of injection (Figure-3).

The intrastromal voriconazole injection was repeated due to partial response after two weeks. The patients was continued on a topical antifungal therapy for one week after the complete resolution of infection. He had a vascularized scar in the center of the cornea with no inflammation after the second injection (Figure-4).

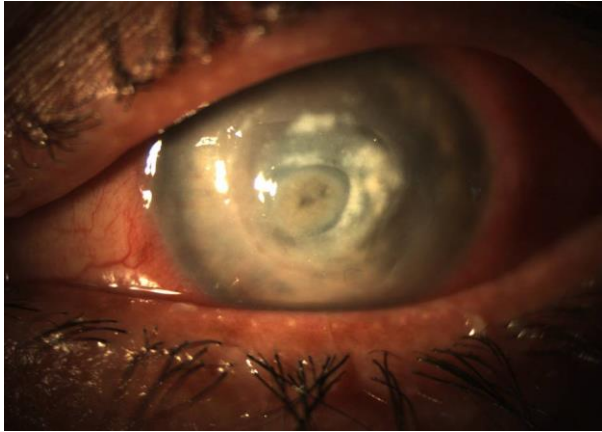


Figure-4. Healed corneal infiltration after second intrastromal injection.

Discussion

Fungal keratitis accounts for nearly 50% of all cases of infectious keratitis in developing countries and has a poor prognosis compared with bacterial keratitis (1-4). Currently available topical antifungal drugs have limitations such as poor penetration into the eye, limited spectrum of activity and surface toxicity (3-5). In this study, the result of using intrastromal voriconazole in a *Aspergillus fumigatus* keratitis non-responsive to topical and systemic conventional amphotericin B therapy is reported.

Voriconazole has an excellent broad spectrum of anti-fungal activity and is active against species that are known to be resistant to the other antifungal agents commonly used in fungal keratitis. Several fungal keratitis cases have been reported regarding topical and systemic voriconazole treatment (3-7). Prakash et al. (5) reported a favorable outcome using intrastromal voriconazole injection in 3 patients with deep recalcitrant fungal keratitis. In each of the three patients smears were positive for fungus and on cultures, *Fusarium* species was identified in two eyes and *Aspergillus* species in one eye. In one patient, there was minimal intrastromal bleeding in the inferior part of the cornea but this was resolved in seven days. Systemic voriconazole 200 mg twice a day was additionally given to one patient because of scleral involvement. The

infection resolved completely in all three eyes after the intrastromal injection of voriconazole.

Sharma et al. reported on twelve patients of smear and/or culture positive fungal keratitis not responding to topical and systemic antifungal therapy who were treated with additional intrastromal voriconazole therapy (6). Organisms isolated were *Aspergillus* species (n=8), *Fusarium* species (n=3) and *Curvularia* (n=1). Patients were given one or more intrastromal injection of voriconazole (50 µg in 0.1 ml) at the junction of clear cornea and infiltrates. All patients continued to receive topical and systemic antifungal therapy. Of the 12 eyes, 10 eyes healed with scar formation. Two corneas perforated and required therapeutic penetrating keratoplasty. The best-corrected visual acuity was less than 20/1200 in all patients at the time of presentation, which improved to better than 20/400 in 10 eyes and 20/40 in eyes that underwent penetrating keratoplasty at the end of 24.75±2.14 weeks' follow-up. Reduction of the corneal infiltration size after intrastromal injection of voriconazole suggests drug toxicity and sterile keratolysis as contributing factors, accompanied by an infectious process may be leading to microperforation of the cornea. In our case we did not observe any toxic effect with the drug after the injection.

Stiatri et al. (7) presented 3 patients with recalcitrant fungal keratitis treated with 50 mg/0.1 mL intrastromal voriconazole injection and a (%1) topical voriconazole application after the ulcer failed to respond to 5% topical natamycin and oral ketoconazole. A dramatic therapeutic response was observed in 2 patients. An amniotic membrane transplantation was required to seal the microperforation in one patient with a chemical burn superinfected with *Fusarium*. However, they stated that intrastromal injection of voriconazole may be used as a modality of treatment for managing cases of recalcitrant fungal keratitis.

Nowadays ophthalmologists have acquired experience with intrastromal voriconazole injection. In this paper, only one patient with fungal keratitis which was treated with intrastromal voriconazole injection was presented but the result was successful. We can conclude that judicious and timely use of intrastromal voriconazole injection as an adjunctive therapy may be undertaken in selected patients who are unresponsive to other forms of antifungal therapy.

References

1. Alfonso EC, Rosa RH, Miller D. Fungal keratitis. In: Krachmer JH, Mannis MY, Holland EY (eds). Cornea. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:1101-22.
2. Tewari A, Sood N, Vegad MM, Mehta DC. Epidemiological and microbiological profile of infective keratitis in Ahmedabad. Indian J Ophthalmol 2012;60(4):267-72.

3. Sponel W, Chen N, Dang D, et al. Topical voriconazole as a novel treatment for fungal keratitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(1):262-8.
4. Pehlivan O, Çalık S, Yüksel B. Successful salvage treatment of *Lecytophora mutabilis* keratitis with topical voriconazole. *J Microbiol and Infect Dis* 2011;1(2):75-7.
5. Parakash G, Sharma N, Goel M, Titiyal JS, vajpayee RB. Evaluation of intrastromal injection of voriconazole as a therapeutic adjunctive for the management of deep recalcitrant fungal keratitis. *Am J Ophthalmol* 2008;146(1):56-9.
6. Sharma N, Agarwal P, Sinha R, Titiyal JS, Velpandian T, Vajpayee RB. Evaluation of intrastromal voriconazole injection in recalcitrant deep fungal keratitis: Case series. *Br J Ophtalmol* 2011;95(12):1735-7.
7. Siatiri H, Daneshgar F, Siatiri N, Khodabande A. The effects of intrastromal voriconazole injection and topical voriconazole in the treatment of recalcitrant *Fusarium* keratitis. *Cornea* 2011;30(8):872-5.

Pelvic tuberculosis presenting with pyometra in a post-menopausal woman

Post menopozal bir kadında pyometra ile presente olan pelvik tüberküloz

Balık G¹ Ustuner I¹ Ural U M¹ Bayoglu Tekin Y¹ Kagıtcı M¹ Gucer H² Guvendag Guven E S¹¹Recep Tayyip Erdogan University Faculty Of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Rize, Turkey²Recep Tayyip Erdogan University Faculty Of Medicine, Department of Pathology, Rize, Turkey**Summary**

A 63-years-old postmenopausal woman was admitted to the gynecology clinic with vaginal discharge, abdominal pain, and pyrexia. Ultrasonography revealed evidence of pyometra. Serum CA-125 and CA 19-9 levels were elevated. Endometrial biopsy revealed no malignant cells or acid-fast bacilli. We performed total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. Histological examination revealed caseous granulomatous inflammation. The diagnosis of genital tuberculosis was made and antituberculosis treatment was initiated. Here, we present a pelvic tuberculosis with pyometra in a post-menopausal women with elevated CA 125 and CA 19 9 levels.

Key Words: CA 125 Antigen, post-menopausal period, urogenital tuberculosis.

Özet

63 yaşında, postmenopozal kadın hasta vajinal akıntı, karın ağrısı ve ateş şikayetiyle jinekoloji polikliniğine başvurdu. Ultrasonografide pyometri tespit edildi. Serum CA-125 ve CA 19-9 düzeyleri yüksekti. Endometrial biyopside malignite ve aside dirençli basil saptanmadı. Bilateral salpingo-ooferektomi ve total histerektomi yapıldı. Histolojik incelemede kazeöz granülomatöz inflamasyon saptandı. Genital tüberküloz tanısı koyuldu ve antitüberküloz tedavi başlandı. Burada, postmenopozal bir hastada yüksek CA 125 ile CA 19 9 seviyeleri ve pyometri ile prezente olan pelvik tüberküloz vakası sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: CA 125, postmenopozal dönem, ürogenital tüberküloz.

Introduction

Accumulation of pus in the uterine cavity is termed pyometra and has an incidence of 0.1 - 0.5% in women. Pyometra is a rare event in the general population but more common in elderly women. The most common causes of pyometra are genital tract malignancies and radiotherapy applications. Other causes are benign tumors like leiomyoma, endometrial polyps, senile cervicitis, post-surgical cervical occlusion, genital tuberculosis and congenital cervical anomalies (1).

Genital tuberculosis is a chronic disease and often has low-grade symptomatology, with very few specific complaints. Genital tuberculosis has an incidence of 0.3-1.3% in women (2). The most common presentation is infertility. The other symptoms are pelvic pain, vaginal bleeding, amenorrhea, vaginal discharge, and postmenopausal bleeding.

Less common presentations include abdominal mass, ascites, tubo ovarian abscess, and vague abdominal distention (3). Genital tuberculosis may mimic ovarian malignancy and CA-125 may be falsely elevated (4).

In this case, we present genital tuberculosis presenting with pyometra in a post-menopausal woman with elevated CA 125 and CA 19-9 levels.

Case Report

A 63-year-old postmenopausal, nulliparous woman was admitted to our clinic with a 6 month history of purulent vaginal discharge, lower abdominal pain and night fevers. There was no history of weight loss, vomiting, urinary or bowel complaints. On clinical examination, the vital signs were stable. There was no rebound and defense. The pathologic findings of pelvic examination were symmetrical enlargement of the uterus, cervical motion tenderness and purulent vaginal discharge. Ultrasound examination revealed pyometra, and normal adnexa and the pouch of Douglas. Hemoglobin and white blood cell count were unremarkable. The CA125 (62 U/mL) and CA 19-9 (249 U/mL) levels were elevated.

Corresponding Author: Gulsah BALIK

Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Rize, Turkey

Received: 24.06.2013 Accepted: 31.07.2013

Computed tomography scanning of abdomen revealed the presence of fluid within the uterine cavity (Figure-1). The patient was administered broad spectrum antibiotics. Approximately 150 ml of pus from uterine cavity was drained and an endometrial biopsy was performed. The biopsy revealed endometritis. The routine culture of pus sample was negative for growth. Mammography was normal. At the laparotomy stage, there were dense adhesions in the pelvic cavity. A total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed. Frozen sections demonstrated caseous granulomatous inflammation and pyometra with no evidence of malignancy (Figure-2,3). In the final histopathology examination, caseous necrosis associated with Langhan's giant cells and epithelial cells was observed. After the operation, the levels of CA 125 (16 U/mL) and CA 19.9 (21 U/mL) returned to normal.

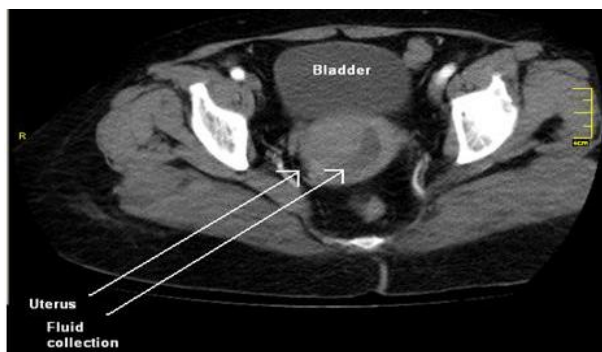


Figure-1. The computed tomography appearance of fluid within the uterine cavity.

Other tests were then performed. A culture for *M. tuberculosis* and Ziehl-Neelsen stain for acid-fast bacilli of the peritoneal fluid remained negative. A tuberculin test was positive at 25 mm. Chest X-ray imaging excluded the thorax/lungs as a possible primary site of tuberculosis. Thus, the likely diagnosis of the case was genital tuberculosis. The patient was discharged four days after the operation and received anti-tuberculosis treatment for eight months. She had no complaint at her postoperative 1 year control.

Discussion

According to the World Health Organization (WHO) report, one third of the whole world population is infected with the tuberculosis bacillus and it remains an important health care issue worldwide (5). Pulmonary tuberculosis is the most common form. Pulmonary tuberculosis may be accompanied by extra-pulmonary tuberculosis (EPTB) in 12-75% of patients (6). Genital localization of tuberculosis is rare. Genital tuberculosis in females occurs secondary to primary (usually lung) disease. Spreading from the primary site usually occurs by blood or lymph.

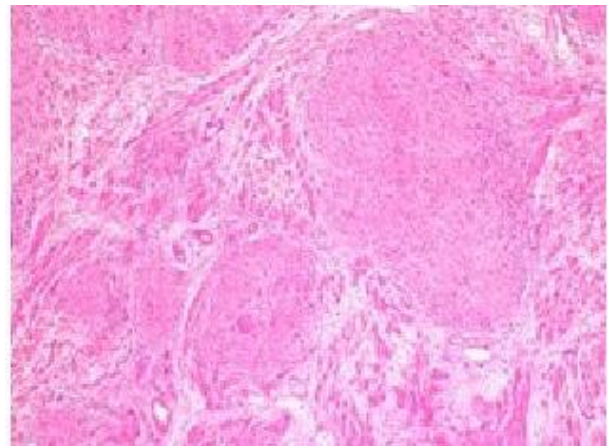


Figure-2. Granulomatous formations of various sizes in the myometrium, with necrotic foci showing a fusion tendency (hematoxylin-eosin x 100).

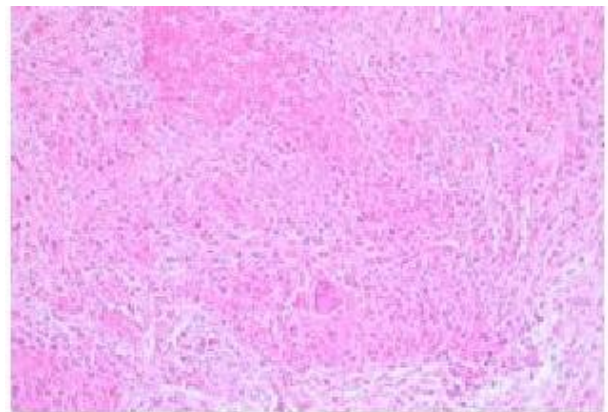


Figure-3. Caseous necrosis in the center and Langerhan's type multi-nucleated giant cells in the walls of granulomas (hematoxylin-eosin x 200).

The most common clinical symptom of genital tuberculosis is infertility (7). In women of reproductive age, the most common presenting symptoms are menstrual disturbance, oligo-amenorrhea or pelvic pain. Postmenopausal women may present with postmenopausal bleeding, pyometra or leukorrhea (3).

The diagnosis of tuberculosis can be done if the following conditions are present: (1) a positive acid-fast bacilli (AFB) of smear or culture; (2) histopathology showing tubercular granuloma (with or without caseation); (3) radiological features compatible with tuberculosis on abdominal barium X-rays, abdominal ultrasound, or abdominal computed tomography (CT); and (4) patients with a high index of clinical suspicion and negative diagnostic workup who nevertheless showed a good response to a therapeutic trial of anti-tuberculosis medications (8). In our case, diagnosis was based on histopathologic findings of the hysterectomy sample. The Montoux test (tuberculin skin test) has a sensitivity of 55% with a specificity of 80% in female genital TB. The typical lesions in genital TB are

epitheloid cell granulomas with or without Langerhans giant cells and are necessary for diagnosing genital tuberculosis. The presence of epitheloid cell granulomas can be in different stages. The treatment of genital tuberculosis is the same as lung tuberculosis (8).

The causes of pyometra are various. Chan et al. reported that pyometra was revealed as follows; 6 (22.2%) cases were associated with malignancy, 1 (3.7%) was associated with genital tract abnormality, and 20 (74.1%) were idiopathic (1). The diagnosis of pyometra is difficult because it is usually asymptomatic. The classic triad of symptoms in patients with pyometra consists of purulent vaginal discharge, postmenopausal bleeding and lower abdominal pain. Spontaneous perforation with diffuse peritonitis is very rare, and the incidence is 0.01-0.05% (3,8). Ruptured pyometra is rare but should be considered in the differential diagnosis of acute abdomen in elderly women, especially those with malignant disorders of the genital tract (9).

Dilatation and drainage is a treatment choice for pyometra, and regular monitoring after the initial treatment is warranted to detect persistent and recurrent disease (1). Many women are treated with cervical dilation and pus drainage. Pyometra sometimes requires hysterectomy. Pyometra can recur; hence regular monitoring is necessary. Antibiotics should be given if there is an invasive infection characterized by generalized malaise, pyrexia or altered laboratory parameters. A total hysterectomy along with bilateral salpingo-oophorectomy and thorough drainage with irrigation of the abdominal cavity remain the preferred immediate treatment in an emergency. Postoperatively, broad spectrum antibiotics and intensive care can help in recovery, followed by definitive management according to the etiology. Cases of pyometra, which are not associated with malignancy, have a better prognosis (1). Early diagnosis of pyometra and prompt treatment will

have a better prognosis. Anti-tuberculous chemotherapy is a treatment for tubercular pyometra (1).

The CA125 level is a very useful tumor marker in the treatment monitoring of epithelial ovarian cancer, but it can also be elevated in a series of benign gynecological conditions such as pelvic infections, tuberculosis, Meigs syndrome, and endometriosis. In cases of an elevated serum CA125 level in a woman with a pelvic mass, ovarian cancer should be considered unless proven otherwise. Pelvic tuberculosis may mimic ovarian malignancy and the CA-125 level may be falsely elevated (4,9,10). Therefore, physicians should be aware that CA125 is a nonspecific epithelial tumor marker. Thus, pelvic tuberculosis should be considered in the differential diagnosis of pelvic malignancy. There is also literature suggesting that certain tumor markers such as CA125 are used both in diagnosis of TB and in evaluation of the efficacy of treatment.

Elevation of CA 19-9 occurs in pancreatic, gastric and hepatobiliary malignancies. Benign conditions associated with the elevation of CA 19-9 include pneumonia, renal failure, miliary tuberculosis and autoimmunity (11). Takayama et al. found an association between serum CA 19-9 levels and benign pulmonary diseases (12). Tascı et al. reported no significant association between the disease activity and the response to treatment (10).

In conclusion, if tubercular pyometra is suspected, a diagnosis can be confirmed by tuberculin testing, histology or PCR. Genital Tuberculosis should be considered for differential diagnosis, particularly in elderly women, with pyometra and elevated serum CA125 and CA 19-9 levels. During laparotomy, frozen sections may rule out malignancy and an intraoperative frozen section is recommended when the diagnosis is in doubt.

References

1. Chan LY, Lau TK, Wong SF, Yuen PM. Pyometra. What is its clinical significance? *J Reprod Med* 2001;46(11):952-6.
2. Carter JR. Unusual presentations of genital tract tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;33(2):171-6.
3. Chow TW, Lim BK, Vallipuram S. The masquerades of female pelvic tuberculosis: Case reports and review of literature on clinical presentations and diagnosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2002;28(4):203-10.
4. Bilgin T, Karabay A, Dolar E, Develioglu OH. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated CA125 mimicking advanced ovarian carcinoma: A series of 10 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(4):290-4.
5. World Health Organisation, Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. Geneva; 1997.
6. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120(4):316-53.
7. Çetin MT, Demir CS, Kadayıfçı O, Kurdoğlu N. Neglected disease; genital tuberculosis. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2006;7(2):94-97.
8. Saracoglu OF, Mungan T, Tanzer F. Pelvic tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;37(2):115-20.
9. Straughn JM, Robertson MW, Partridge EE. A patient presenting with a pelvic mass, elevated Ca-125 and fever. *Gynecol Oncol* 2000;77(3): 471-2.
10. Tascı C, Ozkaya S, Ozkara B, et al. The utility of tumor markers CA 125, CA 15-3, and CA 19-9 in assessing the response to therapy in pulmonary and pleural tuberculosis. *Onco Targets Ther* 2012;5(4):385-90.
11. Pavai S, Yap SF. The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. *Med J Malaysia* 2003;58(5):667-72.
12. Takayama S, Kataoka N, Usui Y, et al. CA 19-9 in patients with benign pulmonary diseases. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1990;28(10):1326-31.

İki taraflı anterior omuz çıkığı: Olgu sunumu ve literatür taraması**Bilateral anterior shoulder dislocation: A case report and a review of the literature**Ozan F¹ Altay T² Koyuncu Ş² Çeliker H³¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, Kayseri, Türkiye²İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, İzmir, Türkiye³Karaman Devlet Hastanesi, Acil Tıp Birimi, Karaman, Türkiye**Özet**

Omuz eklemine çok yönlü hareketliliği, anatomik yapısının özelliği, travmalara daha çok maruz kalması nedeniyle çıkıklar daha sık görülmektedir. Omuz eklemi çıkıkları çoğunlukla tek taraflı ve öne doğrudur, nadir de olsa iki taraflı omuz çıkığına rastlanmaktadır. Bu gibi çıkıklarda ise yön genellikle arkaya doğrudur. Eş zamanlı iki taraflı öne omuz çıkığı ise oldukça nadir görülmektedir. Bu çalışmada düşme sonrası her iki omuzda ağrı, hareket kısıtlılığı şikayetleri ile acil polikliniğimize başvuran 55 yaşındaki bir kadın hastada tespit edilen eş zamanlı iki taraflı öne omuz çıkığı olgusu sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Omuz çıkığı, iki taraflı, tedavi.

Summary

Dislocation is more often encountered due to multilateral mobility of the shoulder joint, its anatomic characteristics, and its being more exposed to traumas. Shoulder dislocations are often anterior and unilateral; though rare, bilateral shoulder dislocations are also encountered. Such dislocations are mostly posterior. A simultaneous bilateral anterior shoulder dislocation is extremely rare. In the current study, we present the case of a 55-year-old female patient, with a simultaneous bilateral anterior shoulder dislocation, who was admitted in our emergency polyclinic due to complaints of pain on both shoulders and limited mobility following a fall.

Key Words: Shoulder dislocation, bilateral, therapy.

Giriş

Omuz eklemine iki taraflı eş zamanlı çıkığı oldukça nadir yaralanmalardandır. İki taraflı eş zamanlı çıkığı oluşturmak için gerekli güçlerin aynı anda her iki eklemde benzer biçimde etkilerini göstermeleri gerekir (1). Özellikle ileri yaşta hastalarda, denge sorunları ve çevre yumuşak doku dengesindeki bozulma nedeniyle iki taraflı omuz çıkıklarına eğilim yüksek olabilmektedir (2). Bu tür olguların çoğu arkaya omuz çıkığı şeklinde görülürken iki taraflı anterior yöndeki omuz çıkıkları ise çok daha nadir görülmektedir (3).

Bu çalışmada düşme sonucu eş zamanlı iki taraflı öne omuz çıkığı gelişen bir olgu sunuldu.

Olgu Sunumu

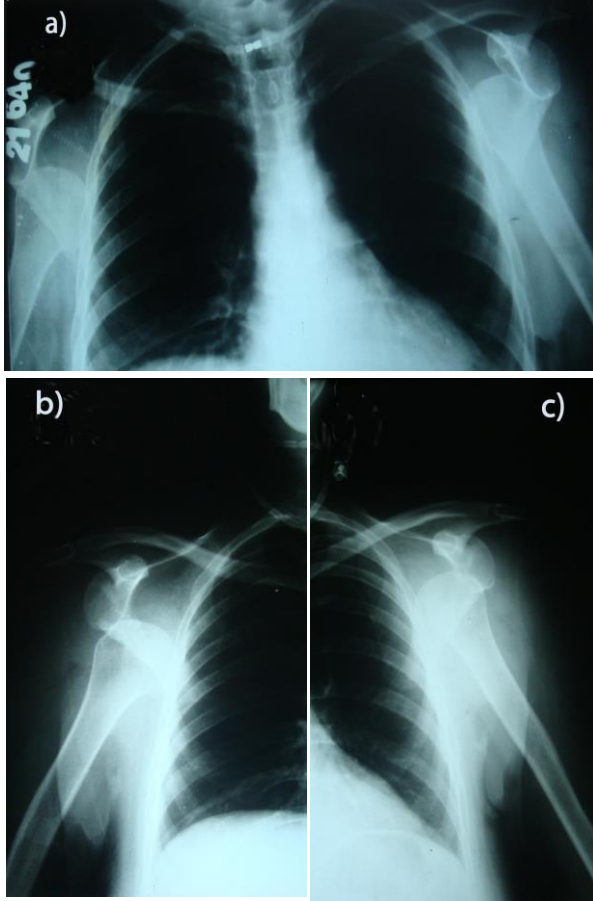
Elli beş yaşında kadın hasta, kaldırım kenarına takılıp düşme sonrası her iki omuzda ağrı, hareket kısıtlılığı şikayetleri ile acil polikliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde her iki kolunun abduksiyon ve dış rotasyon konumunda olduğu görüldü. Fizik muayenesinde, her iki tarafta da akromionun uç kısmının altında omuz eklemlerinde düzleşme belirlendi. Hastanın sol üst ekstremitesinde periferik nörovasküler muayenesi normal bulundu; sağda ise el başparmak abduksiyonunda ve el bileği dorsifleksiyonunda kayıp vardı. Röntgen muayenesinde kırık olmaksızın iki taraflı subkorakoid anterior omuz çıkığı saptandı (Şekil-1). Genel anestezi altında Kocher manevrası ile her iki omuzda redüksiyon sağlandı ve radyograflerle kontrol edildi (Şekil-2). Kol-gövde bandajı ile üç hafta immobilizasyon uygulandı. Bandaj çıkartıldıktan sonra omuz hareket açıklığını artırıcı sarkaç tipi hareketler ile omuz çevresi kas gücünü artırıcı egzersiz programı uygulandı. Nörolojik durumun değerlendirilmesi için uygulanan EMG testinde, sağda posterior kordda

Yazışma Adresi: Fırat OZAN

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 22.07.2013 Kabul Tarihi: 16.09.2013

parsiyel aksonal dejenerasyon saptandı. Hasta konservatif olarak takip edildi, ikinci ayda nörolojik bulgularında kısmen, yedinci ay sonunda ise şikayetlerinin tamamen gerilediği görüldü. Hasta 12. ayda *Constant skoru* (4) ile değerlendirildi ve her iki omuz için iyi sonuç elde edildi.



Şekil-1. (a) İki taraflı omuz çıkığı olan hastanın redüksiyon öncesi radyografik görüntüsü, (b) sağ omuz grafisi, (c) sol omuz grafisi.



Şekil-2. İki taraflı omuz çıkığı olan hastanın redüksiyon sonrası radyografik görüntüsü.

Tartışma

Omuz eklemi çıkıklarının en sık görüldüğü eklemdir. Omuz eklemine çok yönlü hareketliliği, anatomik yapısının özelliği, travmalara daha çok maruz kalması nedeniyle çıkığın daha sık görülmesine neden olur (5). Glenohumeral çıkıkların çoğu genç erkeklerde ve travma sonucu meydana gelir, bunu ileri yaşta kadın hastalarda düşme riskinin artması ve eklem kapsülündeki kollajenin çapraz bağlarının sayısında azalma sonucu oluşan çıkıklar izlemektedir (6).

Bilateral omuz çıkığı ilk olarak 1902 yılında aşırı doz ilaç kullanımına ikincil olarak gelişen aşırı kas kasılması sonucu Mynter (7) tarafından bildirilmiştir. Eş zamanlı iki taraflı omuz çıkıkları oldukça nadir meydana gelmekte ve güçlü internal rotator kaslara oranla nispeten daha zayıf olan dış rotator kaslar nedeniyle çıkıklar çoğunlukla arkaya yönlü olmaktadır. En sık görülme nedenleri ise epileptik veya alkol yoksunluğuna bağlı nöbetler, elektroterapi, duygusal rahatsızlıkları olan hastalarda ani ve dengesiz kas kasılmalarıdır. Diğer yandan posterior omuz çıkıklarının aksine anterior omuz çıkıkları ise çoğunlukla travma sonrası meydana gelmektedir (3,8). Literatürde bilateral anterior omuz çıkıklarının etiyolojik sebepleri arasında; düşme veya güçlü ekstremiteler traksiyonları sonucu gelişenlerin oranı %50, konvülsif krizler, elektrik çarpmaları, fiziksel egzersizleri kapsayan güçlü kas kontraksiyonları nedeniyle gelişenlerin oranı %40, nöromusküler hastalıklar, hiperlaksisite, istemli çıkıklar gibi travma dışı durumlar ise %10 olarak görülmektedir (Tablo-1).

Anterior yöndeki omuzun çıkık mekanizması humerusun zorlamalı abduksiyon ve dış rotasyonu ile tuberkulum majusun akromiona dayanması ve kaldıraç kolu etkisi ile oluşmaktadır (9). Olgumuzda herhangi bir kırık gelişmesine karşın omuz çıkıklarına genellikle humerusun büyük tuberositas kırığı eşlik etmektedir (9). Tedavi genellikle kapalı redüksiyon yöntemleri ile yapılmaktadır. Kocher manevrası omuz çıkıklarının redüksiyonu için yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir (8,10). Olgumuzun bilateral omuz çıkığı genel anestezi altında Kocher manevrası yöntemi ile kapalı olarak redükte edildi.

Brakial pleksusun dalları glenohumeral eklem anterior ve inferiorunda, aksiler sinir ise eklem inferiorunda bulunur (2). Omuz çıkığı sonrası sinir lezyonları sanılanın aksine sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Sinir lezyonları ortalama %45 oranında görülmeyle birlikte yaşlı hastalarda bu oran daha da artmaktadır. Akut sinir lezyonları çoğu zaman geçici olduğundan konservatif tedavi öncelikli olmaktadır (11). Olguların büyük çoğunluğunda 9-26 haftalarda sinir fonksiyonlarının geri döndüğü bildirilmiştir (11). Olgumuzda da konservatif tedavi sonucunda yedinci ayda sinir fonksiyonlarının geri döndüğü görüldü.

Tablo-1. Uluslararası Literatürde İki Taraflı Anterior Omuz Çıkığı Olgularının Tarihsel Sıralaması.

	Yazar	Yıl	Olgu sayısı	Etiyoloji
1	Mynter	1902	1	Akut kas kontraksiyonu
2	Sargent	1909	1	Akut atravmatik
3	Noczynski	1973	1	Belirtilmemiş
4	McFie	1976	1	Akut travmatik
5	Yadav	1977	1	Akut kas kontraksiyonu
6	Biro´	1978	1	Akut kas kontraksiyonu
7	Segal	1979	3	Akut kas kontraksiyonu Akut travmatik
8	Onabowale	1979	1	Akut kas kontraksiyonu
9	Urunbaev	1980	1	Kronik atravmatik
10	Carew-McColl	1980	1	Kronik kas kontraksiyonu
11	Tanzman	1983	1	Kronik kas kontraksiyonu
12	Salem	1983	1	Kronik kas kontraksiyonu
13	Hartney	1984	1	Akut kas kontraksiyonu
14	Brown	1984	7	Akut kas kontraksiyonu Akut travmatik
15	Sadhra	1984	1	Akut kas kontraksiyonu
16	Sciamarella	1986	1	Akut kas kontraksiyonu
17	Paley	1986	1	Akut travmatik
18	Jones	1987	1	Akut travmatik
19	Litchfield	1988	1	Akut kas kontraksiyonu
20	Ribbans	1989	1	Akut kas kontraksiyonu
21	Mehta	1989	1	Akut travmatik
22	Mathis	1990	1	Akut travmatik
23	Mafulli	1990	1	Akut travmatik
24	Nagy	1990	1	Akut travmatik
25	Costigan	1990	1	Kronik atravmatik
26	Velkes	1991	1	Akut travmatik
27	Lal	1992	2	Akut travmatik
28	Marty	1994	1	Akut kas kontraksiyonu
29	Markel	1994	1	Akut kas kontraksiyonu
30	Gynning	1995	1	Kronik kas kontraksiyonu
31	Gazdzik	1996	1	Akut travmatik
32	Thomas	1996	1	Kronik travmatik

33	Cresswell	1998	1	Akut travmatik
34	Dinopoulos	1999	1	Akut travmatik
35	Mihai	1999	1	Kronik atravmatik
36	Ng	2000	1	Akut travmatik
37	Cottias	2000	1	Akut kas kontraksiyonu
38	Esenkaya	2000	1	Akut travmatik
39	Yuen	2001	1	Akut kas kontraksiyonu
40	Echarri	2002	1	Akut kas kontraksiyonu
41	Dunlop	2002	1	Akut travmatik
42	Singh	2005	1	Akut travmatik
43	Sharma	2005	1	Akut travmatik
44	Devalia	2005	1	Akut travmatik
45	Ozcelik	2006	1	Akut kas kontraksiyonu
46	Ngim	2006	1	Akut travmatik
47	Lin	2007	1	Akut travmatik
48	Bellazzini	2007	1	Akut atravmatik
49	O'Connor-Read	2007	1	Akut travmatik
50	Turhan	2008	1	Akut travmatik
51	Felderman	2008	1	Akut atravmatik
52	De la Fuente	2008	1	Akut atravmatik
53	Dodds	2008	1	Kronik kas kontraksiyonu
54	Lasanianos	2008	1	Kronik kas kontraksiyonu
55	Siwach	2008	1	Akut travmatik
56	Abalo	2008	1	Akut travmatik
57	Abdulkadir	2009	1	Akut kas kontraksiyonu
58	Kalkan	2009	1	Akut travmatik
59	Mofidi	2010	1	Akut kas kontraksiyonu
60	Thakur	2010	1	Akut travmatik
61	Botha	2010	1	Akut travmatik
62	Tripathy	2011	2	Akut travmatik Akut kas kontraksiyonu
63	Silva	2011	1	Akut travmatik
64	Dlimi	2012	1	Akut travmatik
65	Moughy	2012	1	Akut travmatik
66	Ballesteros	2013	2	Akut travmatik
67	Bremner	3013	1	Akut kas kontraksiyonu
68	Nourredine	2013	1	Akut travmatik

Sonuç olarak, omuz çıkıkları nadir olarak çift taraflı görülebilmektedir ve bu gibi olgularda nörolojik yaralanma olasılığına karşı dikkatli olunmalıdır, konservatif tedavi ile de iyi sonuçlar alınabilmektedir.

Kaynaklar

1. Cresswell TR, Smith RB. Bilateral anterior shoulder dislocations in bench pressing: An unusual cause. *Br J Sports Med* 1998;32(1):71-2.
2. Kalkan T, Demirkale I, Ocguder A, Unlu S, Bozkurt S. Ev kazası sonucu iki hastada iki taraflı anterior omuz çıkığı. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009;43(3):260-3.
3. Dunlop CC. Bilateral anterior shoulder dislocation - a case report and review of the literature. *Acta Orthop Belg* 2002;68(2):168-70.
4. Constant CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin Orthop Rel Res* 1987;214(2):160-4.
5. Garcia R, Ponsky T, Brody F, Long J. Bilateral luxatio erecta complicated by venous thrombosis. *J Trauma* 2006;60(5):1132-4.
6. Hintermann B, Gächter A. Theo van Rens Prize. Arthroscopic assessment of the unstable shoulder. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1994;2(2):64-9.
7. Mynter H. Subacromial dislocation from muscular spasm. *Ann Surg* 1902;36(1):117-9.
8. Turhan E, Demirel M. Bilateral anterior glenohumeral dislocation in a horse rider: A case report and a review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128(1):79-82.
9. Dinopoulos HT, Giannoudis PV, Smith RM, Matthews SJ. Bilateral anterior shoulder fracture-dislocation. A case report and a review of the literature. *Int Orthop* 1999;23(2):128-30.
10. Thakur A, Gupta R, Kotwal V, Arora D. A rare case of bilateral anterior dislocation of the shoulder. *J Clin Diagn Res* 2010;4(6):3567-9.
11. Travlos J, Goldberg I, Boome RS. Brachial plexus lesions associated with dislocated shoulders. *J Bone Joint Surg* 1990;72(1):68-71.

Apoptozis ve hücre döngüsü Apoptosis and cell cycle

Aktuğ H

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Normal fizyolojik şartlarda, hasarlı veya yaşlı hücreler, apoptoz (Yn. apo, uzak; ptosis, düşmek) olarak adlandırılan, genetik olarak düzenlenen bir hücre ölüm programıyla kendi kendilerini öldürmektedir. Apoptotik sürecin temelde nekroz ile morfolojik ve fonksiyonel açılardan ayrımlanması gerekmektedir. Apoptozis, onkogenezis ve hücre döngüsü ile yakın ilişki göstermektedir. Bu nedenle apoptotik yolların ortaya konması, bu yollarla hücre döngüsü etkileşimlerinde karşılaşılan moleküler mekanizmaların tespiti ve hücre döngüsü ile onun üzerinde inhibitör etki gösteren etkenlerin başta siklinler ve siklin bağımlı kinazlar olmak üzere araştırılması, oldukça büyük önem taşımaktadır. Kök hücre çalışmalarının yoğunluk kazandığı bu son günlerde (neden ilgili kök hücre ör kanser kök hücreleri), bu hücre grubunda, gösterdiği siklus karakteristik özelliklerinin ve bölünme kapasitelerinin incelenmesi, bu derlemeyle ortaya konmaya çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Hücre, apoptozis, hücre döngüsü.

Summary

Under normal physiological conditions, damaged or aged cells kill themselves by a genetically regulated cell death program called apoptosis (in Greek apo means -far or distant, and ptosis means -to fall off). The process of apoptosis has to be separated from necrosis by different morphological and functional properties. Apoptosis is closely connected to oncogenesis and the cell cycle. Therefore, it is important to study the apoptotic pathways and to show their corporate interaction with the molecular mechanisms of the cell cycle, especially their influence on cell cycle regulation by cyclins, cyclin-dependent kinases and inhibitors. In particular these days where stem cell research reaches its heights, it is indispensable to show cycle characteristics and division capacities of these cells, which the present review tries to resolve.

Key Words: Cell, apoptosis, cell cycle.

Giriş

Normal fizyolojik şartlarda, hasarlı veya yaşlı hücreler, apoptoz (Yn. apo, uzak; ptosis, düşmek) olarak adlandırılan, genetik olarak düzenlenen bir hücre ölüm programıyla kendi kendilerini öldürmektedir. Prokaspaz-kaspaz yolağına ek olarak, kalıntı veya hatalı proteinlerin hücre içi yıkılması, klasik endozom-lizozom yoluyla ve ubikütin-proteazom yoluyla gerçekleşebilir. Endozom-lizozom mekanizması bir zar bağımlı asidik bölme içinde gerçekleşir. Buna karşılık prokaspaz-kaspaz yolağı ve ubikütin-proteazom yolu, proteolizi sitoplazmada yapar. Ubikütin-proteazom yolağı başarıyla düzenlenen iki adım içerir; Ubikütin moleküllerinin bir zincirinin, bir enzimatik kaskada, bir protein substratına bağlanması ve 26S proteazomla hedef proteinlerin yıkılması.

26S proteazom, çekirdek ve sitoplazmada bulunan dev (~2000 kDa) bir multimerik proteazdır. Yapısal olarak, 26S proteazom, fıçı benzeri merkez ve ubikütinlenen proteinleri tanıyan iki başlık bölümü içerir. Protein yıkılması fıçı-şekilli merkezin bir bölmesinde olur. 26S proteazomla yıkılan proteinler, hücre döngüsünün düzenlenmesiyle; siklinler, transkripsiyon faktörleri, inflamasyon ve immün yanıtların aktivasyonunu içeren antijenlerin işlenmesi ile ilgili molekülleri içerir (1-6, 18, 21).

Programlı Hücre Ölümü ve Apoptoz

Apoptozis sürecinde Bax Yolağı ve Fas Yolağı olarak birbiriyle ilişkili iki yolak etkindir; İki yolağında son noktası kaspazların aktivasyonudur. APO-1 veya CD95 olarak da bilinen Fas tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ailesine üye olan bir hücre zar proteinidir. Fas yolağında parakrin ya da otokrin olarak üretilen bir fas ligandı fas reseptörüne bağlanır ve bu reseptörün hücre içi ölüm bölümü daha sonra kaspaz 8'i aktive edecek olan adaptör proteinlerin eşleşmesini yapar. Kaspaz 8

Yazışma Adresi: Hüseyin AKTUĞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 24.10.2011 Kabul Tarihi: 30.11.2011

hücre yıkımını başlatmak için diğer kaspazları aktive eder. Bax yolağında ise bax kanal proteini mitokondri zarına bir kaspaz aktivatörü olan sitokrom c kaçağını kolaylaştırmak için girer ve süreç diğer kaspazların aktivasyonu ile hücre yıkımına kadar ilerler. Kaspazlar iki DNA tamir enzimini; poli-ADP-riboz polimeraz ve DNA protein kinaz'ı yıkar ve kromatinde sınırlanamayan kırılmalar oluşur (1, 7, 13). Apoptotik süreç, nekrotik süreçten farklı işler ve zarar sağlam olduğu bu süreçte başta hücre morfolojisi olmak üzere gösterdiği etkiler ayrıdır (Tablo-1).

Tablo-1. Apoptozis/Nekroz Farkları.

	Apoptoz	Nekroz
Nedenleri	Büyüme Faktörlerinin eksikliği Hormonal etkiler Hafif toksik etkiler	Anoksi Fiziksel hasar Kimyasal hasar
Görülen ilk hücresele değişiklik	Büzülme Kıvrılma	Şişme
Çekirdekdeki değişiklikler	Yoğunlaşma Segmentasyon DNA Fragmentasyonu	-
Hücre zarındaki değişiklikler	Yüzeysel uzantılar, Fosfatidilserin dağılımında ortaya çıkan değişiklikler	Düzensizleşme Liziz
Mitokondrial değişiklikler	-	Şişme
Metabolik değişiklikler	Gen ekspresyonunda aktif değişiklikler (örn: Bcl2, Bax) Aktif protein sentezi Proteaz aktivasyonu	-

Hücre Döngüsü

İki hücre ortaya çıkarmak üzere birbirini izleyen iki mitoz bölünme arasındaki aralık hücre döngüsü olarak tanımlanır. Hücre döngüsü, geleneksel olarak iki aşamaya ayrılır; 1-İnterfaz ve 2-Mitoz (M fazı olarak da bilinir). İnterfazın en belirgin olayı S fazında gerçekleşir, burada çekirdekdeki replikasyon gerçekleşir ve DNA iki katına çıkar. S fazı, G1 fazı adı verilen bir aralığın ardından gelir. Mitozdan önce G2 fazı gelir ki, burada hücre, mitozu başlamadan önce DNA miktarının iki katına çıkarıldığından emin olmak ister. G1 ve G2 fazlarının diğer bir önemi de mitoz öncesi ve sonrası hücreye büyüme zamanı kazandırmalarıdır. Hücre bölünmesine hazırlık aşamasında hücre kütesinin iki katına çıkarılması için hücrenin büyümesi gerekir. G1 aşamasındaki hücreler ya DNA çoğalması için S fazına girerler ya da girmezler. Eğer bir hücre S fazına girmezse Go (G sıfır) fazı denen ve tekrar hücre döngüsüne dönmeden önce günlerce, aylarca, hatta yıllarca kalacağı bir dinlenme dönemine girer. Hücrelerin, hücre döngüsünün değişik evrelerinden sistemli bir şekilde geçmeleri siklinler, siklin bağımlı kinazlar ve onların inhibitörleri tarafından denetlenir. *CDK* (*cyclin-dependent kinase*, siklin bağımlı

kinaz, SBK)'lar hücre döngüsünün bir sonraki evresine geçebilmesi için gerekli olan kritik hedef proteinleri fosforile ederek bu döngünün devamını sağlarlar. Hücre döngüsü esnasında devamlı ifade edilirler fakat inaktif formlarında 'Siklin' adındaki protein ailesine bağlanarak fosforile olurlar ve aktif hale gelirler (8, 9, 13, 14, 18).

Siklinler; CDK'lerden farklı olarak, hücre döngüsünün belirli evrelerinde sentez edilirler. Fonksiyonları CDK'ları aktive etmektedir. Fonksiyonlarını yerine getirdikten sonra siklin düzeyi hızla düşmektedir. Onbeşten fazla siklin tanımlanmıştır; hücre döngüsünde sırasıyla siklin D, E, A, ve B ortaya çıkıp, bir veya birden fazla CDK'a bağlanırlar. Siklin D; Hücre döngüsünde düzeyi ilk artan siklinlerdir. G1'in ortasında ortaya çıkar ve S evresinde yok olur 3 formu bulunur: D1, D2 ve D3. Diğer siklinler gibi dayanıklı değildir, ubiquitin-proteazom yolağı üzerinden yıkılır. Siklin D, hücre döngüsünün G1 evresinde CDK4'e bağlanarak onu aktive ederek Siklin D-CDK4 kompleksini şekillendirir. Bu kompleksin hücre döngüsünde kritik bir rolü bulunur; retinoblastoma proteinini (RB) fosforiler. RB'nin fosforilasyonu, hücre döngüsü için moleküler bir anahtar gibi fonksiyon görür. RB hipofosforile formunda transkripsiyon faktörü E2F ile sıkı bir kompleks oluşturarak hücrelerin replikasyonunu engeller RB'nin fosforilasyonu ise kompleksin ayrılmasına ve E2F üzerindeki transkripsiyon aktivite engelini ortadan kalkmasına neden olur. Siklin E 2 izoformu bulunur; E1 ve E2; S-evresinde CDK2 ile aktif bir kompleks oluşturur. Bazı fonksiyonları siklin E-CDK1 kompleksi tarafından üstlenebilmektedir. Her iki siklin E izoformunun eksikliğinde dinlenen hücreler hücre döngüsüne geçemezler. Siklin E-CDK2; Hücre döngüsünün S evresinde ilerleyebilmesi ve DNA replikasyonunun başlayabilmesi için Siklin E ve CDK2 arasında aktif bir kompleksin oluşması gerekir. Bunun için aktif E2F'ye ihtiyaç vardır. Aktif E2F, Siklin E'nin ve DNA replikasyonu için gerekli polimerazın transkripsiyonunu artırır; DNA sentezi uyarılır. G2/M Geçişi hücre döngüsündeki bir sonraki karar verme noktası G2/M geçişidir. Bu geçiş, E2F'nin transkribe ettiği siklin A ve onun oluşturduğu Siklin A-CDK2 kompleksi tarafından sağlanır. Bu kompleks mitotik profazdaki olayları düzenler. Profazın ötesine geçiş sağlayan en önemli mediatör Siklin B-CDK1 kompleksidir. Siklin B-CDK1 kompleksi bir protein fosfataz (Cdc 25) tarafından aktive edilir. Aktive edildikten sonra erken profaz evresinde çekirdek içinde birilmeye başlar. Siklin B-CDK1 aktivasyonu çekirdek zarının çözülmesine neden olur ve mitozu başlatır. Anafaz-promoting kompleks (APC) geniş subünitler içeren bir enzimdir. Protein yıkımı için hedefteki substratlara ubiquitin E3 ligaz gibi ubiquitin eklemeye fonksiyonu görürler, hücre döngüsü progresyonunda düzenleyici görevleri vardır. APC aktivitesi hücre döngüsü boyunca dalgalanma gösterir ve aktivitesi CDC

20 ve Kadherin-1 (Cdh1) tarafından kontrol edilir. APC'nin en önemli rolü mitozda kardeş kromatidlerin ayrılmasının kontrolüdür. Kardeş kromatidlerin ayrılmasında regülasyon bozukluğu anaploidi ile sonuçlanır, birçok kanser tipinde rastlanır. APC; cdh1 ile bağlantılı biçimde F-Box protein ailesinin bir üyesi olup P27/Kip degradasyonunda rol oynayan skp 2'yi yıkım için hedef olarak G1/S geçişini regüle eder ve S fazına erken girişten p27 kontrolü ile hücreyi korur. Epigenetik çalışmalar APC'nin tümör oluşumunda çok güçlü bir rol oynadığını göstermektedir. APC'nin APC27, Cdc23, Cdc17 gibi alt birimleri bulunmaktadır ve anafaz inhibitörlerinin yıkımında gereklidir. Aktivatör olan Cdh 1'in Meme Kanseri, kolon kanseri, lösemi, lenfomayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Siklin A ve B olarak ikiye ayrılır. Siklin A'nın 2 izoformu bulunur: A1 ve A2. A2 hücre döngüsü için vazgeçilmezdir. Siklin A ve B'den oluşan CDK kompleksleri G2/M geçişindeki mikrotübül stabilitesinin azalışı, sentrozomların ayrılışı, kromozom yoğunlaşması gibi bazı kritik olayları kontrol ederler. Mitozdan çıkış siklin B-CDK1 kompleksinin inaktive edilmesi ile gerçekleşir, bölünme tamamlandığında, yeni bölünmüş olan hücreler G1 evresinde kalıp, yeni bir replikatif döngüyü girebilirler ya da dinlenmeye çekilebilirler (1, 6, 7, 9, 13-16).

Hücre Döngüsü İnhibitörleri (HDİ)

HDİ'nin fonksiyonları; Siklin-CDK komplekslerinin aktivitelerini sıkı bir şekilde denetlemektir. Başlıca iki sınıf CDK inhibitörü bulunur; Cip)/ Kip Ailesi, INK4/ ARF Ailesi. Bu inhibitörler tümör supresör fonksiyonu görürler ve tümörlerde sıklıkla değişikliği uğramış halde bulunurlar. Cip/Kip Ailesi CDK İnhibitörlerinin başlıca üç elemanı bulunur; p21, p27 ve p57. Siklin ve CDK arasında şekillenmiş olan komplekslere bağlanarak, onları inaktive ederler. p21'in transkripsiyonel aktivasyonu p53'ün kontrolü altındadır. p53 tümör supresör genidir, insan kanserlerin büyük bir kısmında mutasyona uğramıştır. p53 hasara uğramış hücrelerin hücre döngüsünde ilerlemelerini yavaşlatan veya durduran kontrol noktası kontrolörlerini tetikler veya apoptoza yol açar. **INK4/ARF Ailesi CDK İnhibitörleri**; (inhibitor of kinase 4/alternative reading frame) INK4a/ARF gen lokusu iki proteini kodlar: p16INK4a ve p14ARF. Her iki protein de hücre döngüsünü bloke ederek tümör supresör fonksiyonu görürler. p16INK4a; p16INK4a, CDK4'e bağlanmak için siklin D ile yarışır Siklin D-CDK4 kompleksinin RB'yi fosforile etme yeteneğini engelleyerek, hücre döngüsünü geç G1 evresinde durdurur. İnsan kanserlerinde sıklıkla mutasyona uğramıştır veya hipermetile durumdadır. p14ARF; p14ARF, INK4a geninin alternatif okunması sonucu oluşur. p53 üzerinde etkilidir p53'ün degradasyonunu engelleyerek, hücre döngüsünü bloke eder (17,24-26).

G1/S Kontrol Noktası; Hücre döngüsünde geriye dönüşü olmayan nokta S evresidir. Hücre, replikasyon yönünde son kararını vermeden önce, G1/S kontrol noktasında DNA hasarına bakar. DNA hasarı varsa hücre döngüsü durur ve DNA tamir mekanizmaları harekete geçerler. Hücre döngüsünün ilerlemesindeki duraksama DNA tamiri için gerekli zamanı sağlamaktadır. Hasar tamir edilemez ise hücreyi öldürecek olan apoptotik yollar aktive edilir. Böylece; G1/S kontrol noktası, DNA hasarı bulunan hücrenin replikasyonunu önlemektedir. **G2/M kontrol noktasında**; DNA replikasyonun tamamlanıp tamamlanmadığı, hücrenin güvenli bir şekilde mitozla başlayıp başlayamayacağı ve kardeş kromatidlerin ayrılıp ayrılmayacakları kontrol edilir. DNA'daki hasar replikasyon sonrası da kromatidler ayrılmadığı sürece tamir edilebilir. G2/M kontrol noktası özellikle iyonize radyasyona maruz kalmış olan hücreler için önemlidir, bu tür hücreler G2/M kontrol noktasını aktive edip, G2'de bir duraksamaya neden olurlar. G2/M kontrol noktasındaki hatalar kromozomal anomalilere yol açarlar. Hücre döngüsü kontrol noktalarının düzgün çalışabilmeleri için DNA hasarını algılayabilen sensörlere, sinyal ileticilerine ve efektör moleküllere ihtiyaç gösterir. G1/S ve G2/M kontrol noktalarında görev alan DNA hasarı sensörleri ve sinyal ileticileri benzerdir. Sensörler; RAD ailesi proteinleri, Ataksi-telenjipektazi mutated (ATM)'leri içerirken, sinyal ileticileri Check Point Kinase (CHK) ailesini bulundurlar. Kontrol Nokta mekanizma; DNA lezyonlarında sinyal iletilerinin hızlı amplifikasyonuna bağlı Kontrol Nokta efektörlerini azaltarak acil koruma sağlar ki bunlar hücre döngüsü progresyonunun geciktirilmesi ve DNA onarımının aktive edilmesini kapsar. DNA hasarlanmasını tespit eden molekül hala çok açık tanımlanmamıştır. Protein Kinazlarla oluşturulan iki düzey kontrol nokta döngüleri boyunca fosforilasyon olaylarındaki zincirler arası sinyal iletiminin hızı ve etkinliği iyi bilinmektedir. Chk1 ve Chk2, kontrol nokta yollarında hedef efektörlerdir. Kontrol nokta kaskadlarında ATM ve ATR çok çalışılmıştır. Chk1 and Chk2 kinazlar son dönemlerde memelilerde farkedilmiştir. Bu moleküller hücre döngüsü ve DNA onarımında; ATM/ATR kinazlarla kritik etkileşimler göstermektedir. Chk2 yeterli yeni tümör supresördür ve kanser terapi stratejilerinde geleceği parlak bir moleküldür. Chk2 genomun bütünlüğünde, genotoksik strese karşı hücrel cevapta anahtar medyatördür. Chk2'deki defektler herediter ve sporadik insan kanserlerinin gelişimine önemli katkı sağlar ve bu molekül ilaç keşiflerinde önemli hedef moleküldür (10, 11, 17). Hücre Döngüsü kontrol noktası bileşenlerindeki bozukluklar, kanser hücrelerindeki genetik instabilitenin başlıca nedenidirler. Siklin ve CDK'ların normal görevleri; hücre döngüsünün kontrolüdür, bu moleküllerin aktivitelerinin yanlış düzenlenmesi, hücre proliferasyonunun artışı ve/veya kanser ile sonuçlanır. Siklin D birçok kanserde;

Meme, özefagus, baş ve boyun, karaciğer, lenfoma gibi yüksek oranda ifade edilir; Siklin E, meme kanserinde yüksek oranda ifade edilir. Ekspresyon düzeyi hastalığın seyri ve sağkalım ile korelasyon gösterir. CDK4'ün gen amplifikasyonu ise sarkom ve glioblastomlarda görülür. INK4/ARF Ailesi CDK İnhibitörleri, Ailesel melanomların yaklaşık %20'sinde mutasyona uğramıştır. p16INK4a mutasyonları pankreatik adenokarsinom ve özefagusun squamoz hücre karsinomlarının yaklaşık %50'sinde, ayrıca mesane, baş ve boyun tümörleri ve kolanjiokarsinomlar gibi sporadik kanserlerde sıklıkla tespit edilmiştir. Mutant p16INK4a alelleri, Siklin D-CDK4 aktivitesini bloke etme yeteneklerini kaybettiklerinden Hücre döngüsü esnasında RB fosforilasyonunu engellemezler. Serviks kanseri gibi bazı tümörlerde ise sıklıkla p16INK4a geninde mutasyon olmadığı halde, hipermetilasyon nedeniyle susturulmuşluk saptanmıştır.

Tablo-2. Hücre Döngü Elemanları/İnhibitörleri ve Görevleri.

Hücre Döngüsü Elemanı	Başlıca Görevi
• CDK4	Siklin D ile kompleks oluşturur. RB'yi fosforile eder. Hücrenin G1 kısıtlama noktası ötesine geçmesine izin verir.
• CDK2	Geç G1'de Siklin E ile kompleks oluşturur. G1/S geçişinde etkilidir. S evresinde Siklin A ile kompleks oluşturarak G2/M geçişine izin verir.
• CDK1	Siklin B ile kompleks oluşturur. G2/M geçişinde etkilidir.
İnhibitörler	
• Cip/Kip Ailesi: p21, p27	Siklin-CDK komplekslerine bağlanarak hücre döngüsünü bloke ederler. p21, p53 tarafından indüklenir ve TGF- β gibi büyüme supresörlerine cevap verir.
• INK4/ARF Ailesi: p16, p14	p16, Siklin D-CDK4'e bağlanarak RB'nin inhibitör etkilerini destekler. p14, MDM2 aktivitesini engelleyerek p53 düzeyini artırır.

Kök Hücre ve Hücre Döngüsü

Kök Hücre kendini yenileyebilme, bölünebilme ve farklılaşma kapasitesi açısından diğer hücrelerden farklılık göstermektedir. Kök hücre proliferasyonu bromodeoksiüridin (Brd-U)-işaretli denemelerle doğrudan ölçülmüştür ve hücre döngüsü uzunluğunun küçük kemirgenlerde yaklaşık 30 gün olduğu veya hücre döngüsünün günlük sadece yaklaşık %10 olduğu bulunmuştur. Popülasyon kinetikleri kullanılarak yapılan benzer analizler, kök hücrelerin kedilerde 10 haftada bir replike olduğunu göstermiştir. Daha yüksek primatlarda, kök hücre havuzundaki hücre bölünme sıklığının yılda bir meydana geldiği hesaplanmıştır. Bağlı hareketsizliğin, klonal gelişme modeli olarak ifade edilen, kök hücre kısmındaki çoğu hücrenin tüm hücre döngüsünün durdurulmasını mı yoksa kök hücre döngüsünün uzamış G1 veya G2 fazını mı ifade ettiği halen anlaşılammıştır. İn vivo koşullarda kök hücrelerin bağlı durgunluğunun belirlenmesinde, uygun başlangıç noktası hücre döngüsü inhibitörlerinin analizidir. Siklin-bağımlı kinaz inhibitörlerinin (CKI) çeşitli kök ve progenitör hücre sistemlerinde yer aldığı gösterilmiştir. Diplo'nun, Drosophila'da p21/p27'nin analogu olduğu, embriyonik progenitör proliferasyonunu kontrol ettiği bildirilmiştir. Dermal, nöral veya otik dokular incelendiğinde p21/- veya p27/- farelerde artmış kök ve progenitör hücre potansiyeli bulunmuştur. Notch1, farklılaşmaya karşı kök hücrenin kendiliğinden yenilenmesini içeren, hematopoetik kaskaddaki çoklu basamakların medyatörü olarak tanımlanmıştır. Son gözlemler, Notch1 ve CKI regülasyonu arasındaki etkileşimi içermektedir. Notch için prensibin, spesifik olarak CKI, p27'nin proteazom degradasyonunu etkileyerek G1-S kontrol noktası regülatör stabilitesindeki değişim olduğunu göstermektedir (1,20).

Hücre davranışının anlaşılmasında ve yönlendirilmesinde rol oynayan mekanizmalar ölüm, intihar ve bölünme aşamalarında etkili olarak farklılaşan hücreye yeni bir miyasyon kazandırmaktadır. Hücre morfolojisinin moleküller düzenlenmesini inceleyerek elde edilen bilgilerin kök hücre davranışını öğrenmemizi sağlaması, gelecekte rejeneratif tıp ve biyo-mühendislik ilişkisinin tedavi ve sonrasındaki kaliteli yaşam eldesinde önemli avantajlar vermesini sağlayacaktır.

Hücre davranışının anlaşılmasında ve yönlendirilmesinde rol oynayan mekanizmalar ölüm, intihar ve bölünme aşamalarında etkili olarak farklılaşan hücreye yeni bir miyasyon kazandırmaktadır. Hücre morfolojisinin moleküller düzenlenmesini inceleyerek elde edilen bilgilerin kök hücre davranışını öğrenmemizi sağlaması, gelecekte rejeneratif tıp ve biyo-mühendislik ilişkisinin tedavi ve sonrasındaki kaliteli yaşam eldesinde önemli avantajlar vermesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Kierszenbaum AL, Tres LL (eds). Histology and Cell Biology; New York; Elsevier: 2006. ISBN:0-323-01639-1.
2. Soubrane C, Mouawad R, Antoine EC, Verola O, Gil-Delgado M, Khayat D. A comparative study of Fas and Fas-ligand expression during melanoma progression. Br J Dermatol 2000;143(2):307-12.
3. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J. Molecular Cell Biology, 4th ed. New York: Freeman; 2000; 66-72.
4. Ciechanover A. Early work on the ubiquitin proteasome system, an interview with Aaron Ciechanover. Cell Death Differ 2000;12(9):1167-77.
5. Ganley IG, Carroll K, Bittova L, Pfeffer S. Rab9 GTPase regulates late endosome size and requires effector interaction for its stability. Mol Biol Cell 2004; 15(12): 5420-30.
6. Alberts B, Bray D. Essential Cell Biology, New York; Garland Science: 2004.
7. DiPaola RS. To arrest or not to G2-M cell-cycle arrest: Commentary re: AK Tyagi et al. Silibinin strongly synergizes human prostate carcinoma DU145 cells to doxorubicin-induced growth inhibition, G2-M arrest and apoptosis. Clin Cancer Res 2002;8(11): 3512-9.

8. Sherr CJ. The Pezcoller lecture: Cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000;60(14):3698-95.
9. Senderowicz AM, Sausville EA. Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(5):376-87.
10. Jackson JR, Gilmartin A, Imburgia C, Winkler JD, Marshall LA, Roshak A. An indolocarbazole inhibitor of human checkpoint kinase (Chk1) abrogates cell-cycle arrest caused by DNA damage. *Cancer Res* 2000;60(3):566-72.
11. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. Abrogation of the Chk1 mediated (G2) checkpoint pathway potentiates temozolomide-induced toxicity in a p53-independent manner in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2001;61(15): 5843-9.
12. Bartek J, Falck J, Lukas J. Chk2 kinase - a busy messenger. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(12):877-86.
13. Golias CH, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K. Cell proliferation and cell cycle control: A mini review. *Clin Pract* 2004;58(12):1134-41.
14. Joyce D, Albanese C, Steer J, Fu M, Bouzahzah B, Pestell RG. NF-Kappa and cell cycle regulation: The cyclin connection. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001;12(1): 73-90.
15. Dulic V, Lees E, Reed SI. Association of human cyclin E with a periodic G1-S phase protein-kinase. *Science* 1992;257(5078):1958-61.
16. Gutierrez C, Ramirez-Parra E, Castellano MM, Del Pozo JC. G(1) to S transition: More than a cell cycle engine switch. *Curr Opin Plant Biol* 2002;5(6):480-6.
17. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. Abrogation of the Chk1 mediated G2 checkpoint pathway potentiates temozolomide-induced toxicity in a p53-independent manner in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2001;61(15):5843-9.
18. Tyagi AK, Singh RP, Agarwal C, Chan DC, Agarwal R. Silibinin strongly synergizes human prostate cancer DU145 cells to doxorubicin-induced growth inhibition, G2-M arrest and apoptosis. *Clin Cancer Res* 2002;8(11):3512-9.
19. Fong LY, Mancini R, Nakagawa H, Rustgi AK, Huebner K. Combined cyclin D1 overexpression and zinc deficiency disrupts cell cycle and accelerates mouse forestomach carcinogenesis. *Cancer Res* 2003;63(14):4244-52.
20. Lanza R, Gearhart J, Hogan B, Melton D, Pedersen R, Thomson J, Thomas ED, West M (eds). *Essentials Of Stem Cell Biology*. Massachusetts; Elsevier Academic Press: 2006.
21. Lehman NL. The ubiquitin proteasome system in neuropathology. *Acta Neuropathol* 2009;118(3):329-47.
22. Hoyt MAJ. A new view of the spindle checkpoint. *Cell Biol* 2001;154(5):909-11.
23. Chang F, Steelman LS, Shelton JG, et al. Regulation of cell cycle progression and apoptosis by the Ras/Raf/MEK/ERK pathway (Review). *Int J Oncol* 2003;22(3):469-80.
24. Sun Y. p53 and its downstream proteins as molecular targets of cancer. *Mol Carcinog* 2006;45(6):409-15.
25. Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell* 2006;127(2):265-75.
26. Gil J, Peters G. Regulation of the INK4b-ARF-INK4a tumour suppressor locus: All for one or one for all. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(9):667-77.

EGE TIP DERGİSİ YAZARLARA BİLGİ

AMAÇ ve KAPSAM

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organı olup, üç ayda bir yayımlanır ve dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; tüm tıp alanlarıyla ilgili kaliteli, klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar. Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımladığı bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazılar basım öncesi Yayın Alt Kurulu ve en az iki danışman tarafından incelenir. Editör ve Yayın Alt Kurulu, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi sorumlu yazara bildirilir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez.

Editörün, yayın koşullarına uymayan yazıları danışman değerlendirmesine sunmadan reddetme yetkisi vardır.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör ve Yayın Alt Kurulu'nun görüşlerini yansıtmaz.

Yazının dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Derginin bir kopyası sorumlu yazara gönderilir.

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

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların; Ege Tıp Dergisi'nde yayımlanma isteği, araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlandığı varsa sağlanan fonun kaynağının tanımlandığı, başka yerde yayımlanmadığı veya yayımlanmak, değerlendirilmek üzere gönderilmediği, çalışmaya katılan tüm yazarlar tarafından yazının son halinin okunarak onaylandığı, yayımlanacak yazı ile ilgili telif haklarının dergiye devredildiği, tüm yazarların imzaları ile (elektronik imza kabul edilir) "YAYIN HAKKI DEVİR FORMU" belgesinde belirtilmesi gerekir. Yayın Hakkı Devir Formuna, <http://www.egetipdergisi.com.tr> adresinden ulaşılabilir.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) güncellenen "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-Updated October 2008)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak, standartlara uygun olarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Gönüllülerin ve hastaların gizlilik haklarına saygı gösterilmeli, aydınlatılmış onamları olmadan bilimsel çalışmaya alınmamalıdır. Aydınlatılmış onam alındığı bilimsel yazının

içerisinde bildirilmelidir. Yazar, kişisel tanınmaya neden olabilecek özelliklerin gizlenmesi, ancak değişikliklerin bilimsel anlamı bozması için dikkat etmelidir. Ege Tıp 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 bildirilmelidir. Böyle bir durumun varlığı da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

YAZI TİPLERİ

Yazılar, elektronik ortamda www.egetipdergisi.com.tr adresine gönderilir.

Orijinal makaleler, 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Özet (250 sözcükten az), 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 10 kaynak ile sınırlıdır. Bir tablo veya 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, metin yazarı için (500 sözcüğü aşmayacak şekilde) cevap hakkı verilir.

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

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayımlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

a) Yazı; iki satır aralıklı olarak, 10 punto, Arial Tur ile yazılmalıdır. Her sayfanın üst, alt ve iki yanında 3 cm boşluk bırakılmalıdır.

b) Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.

c) Online makale sistemine yüklenen *word* dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri çermemelidir.

d) Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Başlık Sayfası, Türkçe ve İngilizce Özet ve Anahtar Sözcükler, 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.

Özet

Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç olmak üzere dört bölümden oluşmalıdır. Araştırmanın amacı, temel işlemleri (laboratuvar hayvanlarının ya da deneklerin seçimi, gözlemsel ve analitik yöntemleri), ana bulguları (özgün etki ölçülerini ve bunların istatistiksel anlamları) ve ana sonuçları belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır.

Anahtar Sözcükler

Türkçe ve İngilizce Özet bölümünün sonunda, ayrı başlık olarak, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak en fazla beş anahtar sözcük kullanılmalıdır. Türkiye Bilim Terimleri, MeSH terimlerinin, Türkçe karşılıklarının bulunduğu bir anahtar sözcükler dizinidir. Anahtar sözcüklerin Türkiye Bilim Terimleri'nden (<http://www.bilimterimleri.com>) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Etik Kurul kararı ile kullanılan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

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 veya resmin 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.

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

Dergilerdeki yazılar

Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: Release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med* 1976;294(13):687-90.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

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]; 102. Available from: <http://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 Jul 2002]. Available from: <http://www.cancer-pain.org>

Yazar olarak bir kuruluş

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. *Int Care J Aust* 1996;164:282-4.

Açıklamalar

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

Tablolar

Başlık, açıklama ve dip notları "Tablolar" başlığı altında metin sonunda "Kaynaklar"dan sonra, her biri ayrı bir sayfada olmak üzere çift aralıklı yazılmalıdır.

Tablo içerikleri metin içerisinde tekrarlanan bilgiler olmamalıdır. Metinde yer alma sıralarına göre, sol üstten başlanıp, Arabik rakamlar ile sırayla numaralandırılarak kısa bir başlık verilmelidir. Tablolar çift aralıklı yazılmalı, tablo

inde yatay ve dikey çizgiler kullanılmamalıdır. Açıklayıcı nedenler ve kısaltmalar dipnotlara konulmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶, vb. Standart sapma ve standart ortalama hata gibi istatistiksel değişkenlerin değerleri *, ** ya da *** ile gösterilmelidir.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (piksel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 dpi çözünürlükte) sisteme ayrı ayrı eklenmelidir. Fotoğrafta insanlar yer alacaksa ya tanınmamaları sağlanmalı, ya da yayımlamaya yönelik yazılı izinleri alınmalıdır. 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 numaralarla 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/sa, mL/kg/dk, L/dk, 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*, *po* ve *sc* şeklinde yazılmalıdır.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova 35100-İZMİR

Tel : 0 232 3903103/232 3903186

Fax : 0 232 3422142

E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr

Web sitesi : <http://www.egetipdergisi.com.tr>

Kontrol Listesi

- Türkçe ve İngilizce başlık
- Türkçe ve İngilizce özet
- Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler (En fazla 5 sözcük)
- İki satır aralıklı, alt üst ve yanlardan 3 cm boşluk bırakılarak yazılmış metin (10 punto, Arial Tur)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)

EGE JOURNAL OF MEDICINE

INFORMATION FOR AUTHORS

AIMS AND SCOPE

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Medical School with four issues published quarterly. Its purpose is to publish high-quality, peer-reviewed, original medical research and case reports, both laboratory and clinical, relating to the study and research of human disease. Review articles are not accepted except invited.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, even if in another language, or manuscripts that are being considered for another publication, or are in press. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editor with a justification or explanation by the authors.

All manuscripts are reviewed by the Editorial Board and at least two experts/referees. The Editor and the Editorial Board have the right not to publish the articles, send back to author(s) to be amended, edit their form or reject the articles. After review, the corresponding author will be notified by letter of the decision to accept or reject the manuscript for publication. Author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript for further review. This invitation does not imply, in any case, that the revised version will be accepted for publication. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 21 days of the date of decision, otherwise they will be considered as new manuscripts.

Editor can reject the manuscript without review if the subject is not within the scope of the Ege Journal of Medicine.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor and its associates.

The manuscript will not be returned to the authors whether the article is accepted or not. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal. A copy of the journal will be sent to the corresponding author.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The Journal contains papers written in Turkish, but all manuscripts have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

Authorship Criteria

Each article should be accompanied by a cover letter, signed and dated by the corresponding author (electronic signature is acceptable), which states the following. "*This work is not under active consideration for publication, has not been accepted for publication, nor has it been published, in full or in part (except in abstract form). I confirm that the study has been approved by (name of committee), an institutional ethics committee.*" The Editorial Office is unable to process submissions unless a signed cover letter with a disclosure statement is submitted. Manuscripts will be reviewed for possible publication with the understanding that neither the article nor any part of it has been submitted for publication (or will be submitted for publication) elsewhere. Authors publishing in the Journal will be asked to sign an Exclusive License Form. In signing the form it is assumed that authors have obtained permission to use any copyrighted or previously published material. All authors must read and agree to the conditions outlined in the form, and must sign the form or agree that the corresponding author can sign on their behalf. Articles cannot be published until a signed form has been received. Authors can download the form from <http://www.egetipdergisi.com.tr/>.

Ege Journal of Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

All investigations on human subjects must include a statement that the subject gave informed consent, and patient anonymity should be preserved. Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

Photographs of the identifiable persons (as in case reports) must be accompanied by *informed consent*.

Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via www.egetipdergisi.com.tr.

Original Articles should not exceed 3000 words and should be arranged under the usual headings of Summary (less than 250 words), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References.

Case Reports should not exceed 1000 words and 10 references, and should be arranged as follows: Summary, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by a figure or a table.

Letters to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered right of reply (no more than 500 words).

Reviews are not accepted unless written on the invitation of the Editorial Board.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions.

- Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10-pt. The top, bottom and side margins should be 3 cm.
- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- The title page should not include the names and institutions of the authors.
- The manuscript should be presented in the following order: Title page, Summary (English, Turkish) and Key Words (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present), References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present), presented each on a separate page.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article.

Summary

Summary should be in both English and Turkish language and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects (number and type), the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section. Summary should not include reference.

Key Words

Not more than five key words in order of importance for indexing purposes should be supplied below the summary and should be taken from those recommended by the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* available at <http://www.nlm.nih.gov/meshhome.html>.

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of their manuscript as described above. The Methods section should carry a statement confirming clearance of the study by an approved institutional ethics committee. Statistical methods used also must be specified in this section.

References

In the text, references should be cited using superscript Arabic numerals in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. In the reference list, the references should be numbered and listed in order of appearance in the text. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* Names of journals should be abbreviated in the style used in *Index Medicus*.

References should be listed in the following form.

Journal article

Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: Release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med* 1976;294(13):687-90.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25): 3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

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.

Journal article on the Internet

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]; 102. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm>

Website

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

An organization as an author

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. *Int Care J Aust* 1996; 164: 282-4.

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

Tables

Tables should be self-contained and complement, but not duplicate, information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numerals, with a descriptive, self-explanatory title above the table. Column headings should be brief, with units of measurement in parentheses. All abbreviations should be explained in a footnote. Tables should be double-spaced and vertical lines should not be used to separate columns. Footnotes should be designated by symbols in the following order: †, ‡, §, ¶, etc; significance values should be indicated by *, **, ***, etc.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 dpi resolution). Photographs need to be cropped sufficiently or an eye bar used to prevent the subject being recognized, otherwise written permission to publish must be obtained. Figures should be numbered consecutively in Arabic numerals and should be cited in parentheses in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurement should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in SI units as outlined in the latest edition of *Units, Symbols and Abbreviations: A Guide for Medical and Scientific Editors and Authors* (Royal Society of Medicine Press, London). Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. For commonly accepted abbreviations and usage, please refer to *Scientific Style and Format (Scientific Style and Format: The CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers, 6th ed. New York: Cambridge University Press, 1994)*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu
Bornova 35100-İZMİR
Tel : +90 232 3903103/232 3903186
Fax : +90 232 3422142
E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr
Website : <http://www.egetipdergisi.com.tr>

Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission website at <http://www.egetipdergisi.com.tr>

EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Yayın Alt Kurulu Başkanlığına

Bornova / İZMİR

..... /..... /.....

Sayın Editör,

İlişikte gönderdiğimiz

[.....]

.....]

başlıklı araştırma yazısı / olgu sunumunun hiçbir bölümü başka bir yayın organında yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere kabul edilmemiştir. Yazarların tümü yazıyı bu şekilde okuyarak, yayınlanmak üzere dergimize gönderilmesini kabul etmiş, yazarlık koşulları için gerekenler yerine getirilmiştir. Yazarların tümü yazının dürüst bir çalışmayı yansıttığına inanmaktadır. Düzeltmeler ve son dizginin onayı açısından yazarlarla iletişimi sağlamakla sorumlu olan yazarın adı, adresi, telefon numarası ve faks numarası aşağıda verilmiştir. Derginizde yayınlanmak üzere değerlendirilmesi için gereğini saygılarımızla arz ederiz.

ADI / SOYADI

İMZA

1. Yazar

2. Yazar

3. Yazar

4. Yazar

5. Yazar

6. Yazar

7. Yazar

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ÇALIŞMA İLE İLGİLENECEK YAZARIN

ADRESİ :

.....

Tel iş :

Ev :

Gsm :

FAX :

e-posta :