

# EGE TIP DERGİSİ

## *Ege Journal of Medicine*

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

Cilt / Volume: 54

Sayı / Issue: 1

Mart / March 2015

Sayfa / Pages: 1-53

### **Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine**

#### **Editör / Editor**

Ufuk ÇAĞIRICI

#### **Editör Yardımcıları / Associate Editors**

Özen KAÇMAZ BAŞOĞLU

Okan BİLGE

Raika DURUSOY

Oğuz GÖZEN

#### **Yayın Kurulu / Editorial Board**

Ayşegül AKGÜN

Ali BAŞÇI

Semra KARAMAN

Ayşenur OKTAY

Hasan TEKGÜL

Altuğ YAVAŞOĞLU

#### **Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians**

Timur KÖSE

Mehmet N. ORMAN

#### **Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board**

Juzar ALI, *Pulmonary Medicine, USA*

Jose A. KARAM, *Urology, USA*

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU, *Cardiovascular Surgery, CH*

Eduardo WERUAGA PRIETO, *Neuroscience, ES*

Pınar COŞKUN, *Neuroscience, USA*

Ömer ŞENBAKLAVACI, *Thoracic Surgery, UK*

Volkan COŞKUN, *Neuroscience, USA*

Radu Ioan TUTUIAN, *Internal Medicine, CH*

Stephen KANTROW, *Pulmonary Medicine, USA*

Utku YAVUZ, *Biophysics, DE*

#### **Yazışma Adresi / Address for Correspondence**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Bürosu

Bornova 35100, İzmir, Türkiye

**Tel** : +90 232 390 31 03

**Faks / Fax** : +90 232 342 21 42

**E-posta / E-mail** : editor@egetipdergisi.com.tr

**Web adresi / URL** : www.egetipdergisi.com.tr

Ege Tıp Dergisi, yılda 4 sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayımlanır.  
*Ege Journal of Medicine is published 4 times (March, June, September, December) per year.*

TÜBİTAK, ULAKBİM (Türk Tıp Dizini), Türkiye Atıf Dizini ve Index Copernicus tarafından taranmaktadır.  
*Indexed in TÜBİTAK, ULAKBİM (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 2015

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 numaralı telefona bildirilmesi gerekmektedir.

## İÇİNDEKİLER (CONTENTS)

### ARAŞTIRMALAR

#### RESEARCH PAPERS

#### Proksimal üreter taşı olan 96 olguda ESWL tedavisi sonuçları

ESWL treatment results of 96 patients with proximal ureter stone

Tufan SÜELÖZGEN Hakan TÜRK Cemal Selçuk İŞOĞLU Mehmet YOLDAŞ Mustafa KARABIÇAK  
Batuhan ERGANİ Yusuf Özlem İLBEY Ferruh ZORLU 1

#### Kombine preparat ya da tek başına uzun etkili beta agonist kullanan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında pnömoni gelişme oranının retrospektif olarak karşılaştırılması

Retrospective comparison of pneumonia occurrence in patients with chronic obstructive pulmonary disease using inhaled combinations or inhaled long acting beta agonist alone

Tuğba ÖNALAN Ayşegül BAYSAK Jülide Çeldir EMRE Özer ÖZDEMİR Mustafa Hikmet ÖZHAN 4

#### Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum virüslerinin multipleks PCR yöntemi ile eşzamanlı saptanması

Simultaneous detection of respiratory viruses using multiplex PCR method in patients with upper and lower respiratory tract infection

Candan ÇİÇEK Ayşe ARSLAN Eylem Ulaş SAZ Hüsnü PULLUKÇU Gürsel ÇOK 8

#### Sağlıklı gözlerde optik koherens tomografi ile maküler kalınlık ölçümü: Yaş ve cinsiyete bağlı değişimler

Macular thickness measurements in healthy subjects via optical coherence tomography: Changes with age and gender

İhsan YILMAZ Çağrı MUTAF Turgay SATICI Ferah ÖZÇELİK Ahmet Taylan YAZICI Ahmet DEMİROK 15

#### Deneyisel tirotoksikoz modelinde sıçan ovarium dokusu rejenerasyon yeteneği ve kapasitesi

Thyrotoxicosis in experimental rat model of ovarian tissue regeneration capability and capacity

Fatih OLTULU Hüseyin AKTUĞ Ayşegül UYSAL Gülperi ÖKTEM Altuğ YAVAŞOĞLU  
Nevbahar TURGAN Nefise Ülkü Karabay YAVAŞOĞLU 19

#### AML ön tanılı olgularda inv(16) CBFETA-MYH11 inversiyonunun *real time* RT-PCR ile 5 yıllık sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of 5-year results of the inversion inv(16) CBFETA-MYH11 with real time RT-PCR in patients prediagnosed as AML

Aslı TETİK VARDARLI Burçin TEZCANLI KAYMAZ Vildan BOZOK ÇETİNTAŞ Sunde YILMAZ SÜSLÜER  
Duygu AYGÜNEŞ Ayşegül DALMIZRAK Çağdaş AKTAN Ali Şahin KÜÇÜKASLAN  
Tuğçe BALCI Çağla KAYABAŞI Besra ÖZMEN YELKEN Nur SELVİ GÜNEL  
Çığır BİRAY AVCI Buket KOSOVA Zuhale EROĞLU Serap AKSOYLAR  
Nazan ÇETİNGÜL Can BALKAN Deniz YILMAZ Yeşim AYDINOK  
Kaan KAVAKLI Mahmut TÖBÜ Murat TOMBULOĞLU Filiz BÜYÜKKEÇECİ  
Fahri ŞAHİN Güray SAYDAM Cumhuriyet GÜNDÜZ 26

**OLGU SUNUMLARI**  
**CASE REPORTS**

---

**Histeroskopik polipektomi esnasında uterin rüptür**

Uterin rupture during hysteroscopic polypectomy

İsmet HORTU Burak ZEYBEK Ahmet Mete ERGENOĞLU Ali AKDEMİR Ahmet Özgür YENİEL 30

**Son dönem böbrek yetmezliğinin nadir bir nedeni: Fabry hastalığı**

A rare cause of end stage renal disease: Fabry disease

Bennur ESEN Ahmet Engin ATAY Emel GÖKMEN Süleyman YILDIRIM Dede ŞİT 33

**Ege Üniversitesi Hastanesi'nde yatmakta olan bir hastada nazal miyaz**

Nasal myiasis in a patient hospitalized at Ege University Hospital

Mehmet KARAKUŞ Ayşegül ÜNVER Nevin TURGAY Seray ÖZENSOY TÖZ Yusuf ÖZBEL 36

**Enterokutan fistülün nadir bir sebebi: İntraperitoneal *mesh* katlantısı**

A rare cause of enterocutaneous fistula: Intraperitoneal mesh fold

Ömer ENGİN Mehmet YILMAZ Ulaş URGANCI 39

**Bilateral ovarian capillary hemangioma**

Bilateral ovarian kapiller hemanjiom

İbrahim GELİNCİK İlyas SAYAR Ali KURT Ali YİTİK 41

**Three cases of paralysis secondary to hypokalemia and rhabdomyolysis caused by licorice root consumption**

Meyan kökü tüketiminin neden olduğu hipokalemi ve rabdomiyolize sekonder olarak gelişen üç paralizi olgusu

Mustafa YILMAZ Pınar AKGÜL Mehmet Ali ELÇİ Bülent AKGÜL 43

---

**DERLEME**  
**COMPILATION**

---

**Oftalmik cerrahide anestezi**

Anaesthesia in ophthalmologic surgery

Canan BOR Agah ÇERTUĞ 46

**Proksimal üreter taşı olan 96 olguda ESWL tedavisi sonuçları**

## ESWL treatment results of 96 patients with proximal ureter stone

Tufan SÜELÖZGEN Hakan TÜRK Cemal Selçuk İŞOĞLU Mehmet YOLDAŞ Mustafa KARABIÇAK  
Batuhan ERGANİ Yusuf Özlem İLBEY Ferruh ZORLU

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**Öz**

**Amaç:** Üreter taşları için uygun ve başarılı bir tedavi yöntemi olan ekstrakorporal şok dalga litotripsi (*extracorporeal shock wave lithotripsy*, ESWL) üreter taşlarının tedavisinde ilk seçenek olarak öngörülebilir. Bu çalışmada proksimal üreter taşı olup ESWL tedavisi uygulanan hastalardaki sonuçlar incelenmiş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında proksimal üreter taşı olup tıbbi tedavi ile sonuç alınamayan 114 hastaya ESWL tedavisi önerildi. 18 hasta takip dışı kaldığından 96 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara kontrastsız bilgisayarlı tüm batin tomografisi çekildi. Taş boyutu ortalama 9.42 mm (5-16 mm) olup tümü opaktı. Dakikada frekans 60, 17-20 kV güçte ve seans başına 2500 vuruş ile her bir hastaya toplam 3 seans ESWL uygulandı. Üç seans tamamlayan hastalarda bir ay bekleme süresinden sonra kontrastsız bilgisayarlı batin tomografisi çekilerek başarı durumu değerlendirildi.

**Bulgular:** Altmış yedi hastada (%69.79) ESWL tedavisi başarılı oldu. 29 hastada (%30.21) taşta herhangi bir değişiklik olmadı ve hastalara üreterorenoskopi planlandı. Taş boyutuna göre başarı durumunu değerlendirildi. Taş boyutu 1 cm ve altında olan 53 hastanın 42'sinde (%79.2), taş boyutu 1 cm'nin üzerinde olan 43 hastanın ise 25'inde (%58.1) taşlar tamamen kırıldı.

**Sonuç:** ESWL üreter taşlarının tedavisinde nispeten düşük maliyetli, invaziv olmayan, güvenilir ve başarılı bir tedavi yöntemi olarak öngörülebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Bilgisayarlı tomografi, ESWL, üreter taşı.

**Abstract**

**Aim:** *Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) is a favourable and succesful treatment method for ureter stones. It is highlighted that ESWL can be the first treatment choice for ureter stones. In this study, the results of patients who had ESWL treatment for proximal ureter stones were examined in the light of pertinent literature.*

**Materials and Methods:** *Between January 2013-January 2014, ESWL is proposed to 114 patients who had proximal ureter stone and who didn't benefit from medical treatment. Since eighteen patients could not be followed, 96 patients were included in the study. All patients evaluated with non-contrast computed tomography (NCCT). Average stone size was 9.42 mm (5-16 mm) and all them were opaque. All patients had ESWL treatment for 3 session with 60 frequency per minute, with a 17-20 kV power and 2500 beats per session. After 3 sessions of ESWL, the patients who finished whole treatment were evaluated with NCCT to assess the success of treatment after a waiting period of one month.*

**Results:** *ESWL was successful in 69 (69.79%) patients. In 29 (30.21%) patients there was no change in stone size, so ureterorenoscopy was suggested. Success status was evaluated regarding stone size. Stones were completely fragmented in 42 (79.2%) of 53 patients who had stones with a dimension of 1 cm or less, and in 25 (%58.1) of 43 patients who had stones with a dimension greater than 1 cm.*

**Conclusion:** *ESWL can be considered as a relatively low-cost, non-invasive, reliable and succesful method of treatment for ureter stones.*

**Keywords:** *Computed tomography, ESWL, ureter stone.*

Yazışma Adresi: Hakan TÜRK

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği,  
İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 31.08.2014 Kabul Tarihi: 15.09.2014

## Giriş

ESWL üreter taşları için uygun ve son derece başarılı bir tedavi yöntemidir (1). Birçok çalışmada %80-%90 başarı oranı rapor edilmiş ve üreter taşlarının tedavisinde ilk tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır (2-4). Bu çalışmada, kliniğimizde Ocak 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında proksimal üreter taşı olup ESWL tedavisi uygulanan 96 olguda sonuçlarımız geriye dönük olarak incelenmiş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

**Hastalar:** Ocak 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında proksimal üreter taşı olup tıbbi tedavi ile sonuç alınamayan 114 hastaya ESWL tedavisi önerildi. On sekiz hasta takip dışı kaldığı için 96 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları ortalama 43.5 (17-74) olup, 61'i (%63.54) erkek, 35'i (%36.46) kadındı. Tüm hastalara kontrastsız bilgisayarlı batın tomografisi çekildi. Sonrasında taşın opak olup olmadığı direkt grafi ile teyid edildi. Hastaların işlem öncesi tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve antibiyogramı, serum kreatinin düzeyleri ve koagülasyon profilleri istenerek sonuçlar değerlendirildi. ESWL kararı verilen ve aydınlatılmış onamları alınan hastaların hiç birinde soliter böbrek olmaması, şiddetli obstrüksiyon bulunmaması nedeniyle *JJ stent* kullanımına ihtiyaç olmadı.

**Taşlar:** Sakroiliak eklemin başlangıç noktasına kadar olan üreter bölümü, proksimal üreter olarak kabul edildi. Taş boyutu 5-16 mm (ortalama 9.42) idi. Bütün taşlar opaktı.

**Teknik:** ESWL için Elmed 2012 elektrohidrolik cihaz kullanıldı. Tüm hastalara işlem öncesi 100 mg tramadol HCL intramusküler olarak yapıldı. Dakikada 60 frekans, 17-20 kV güçte ve seans başına 2500 vuruş ile her bir hastaya toplam 3 seans ESWL uygulandı. Eğer hastanın herhangi bir mazereti yoksa seanslar arasında üçer günlük boşluk bırakıldı. Taşların yerleşim yeri nedeniyle her hastaya ESWL uygulaması supin pozisyonda gerçekleştirildi.

**Takip:** Her seans öncesi taşın son durumunu değerlendirmek üzere direkt grafler değerlendirildi. 3 seans tamamlayan hastalarda bir ay bekleme süresinden sonra kontrastsız bilgisayarlı batın tomografisi çekilerek başarı durumu değerlendirildi.

**İstatistik:** Verilerin değerlendirilmesinde SPSS ver. 15.0, student's t test ve ki kare testi kullanıldı. Sonuçlar p değerinin <0.05 olması halinde anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Doksan altı hastanın 65'inde (%67.70) herhangi bir fragman kalmaksızın taşlar tamamen kırılmıştı. 2 hastada (%2) taş yolu (*steinstrasse*) gelişti. Bu hastaların semptomatik olmaması ve taş fragmanlarının

boyutları da dikkate alınarak alfa bloker tedavisi başlandı. Direkt grafler ile yapılan kontrollerinde taşların düştüğü gözlemlendi. Bunun dışında herhangi bir komplikasyon olmadı. Sonuçta 67 hastada (%69.79) ESWL tedavisi başarılı oldu. 29 hastada (%30.21) taşta herhangi bir değişiklik olmadı ve hastalara üreterorenoskopi (URS) planlandı. Taş boyutuna göre başarı durumunu incelendi. Taş boyutu 1 cm ve altında olan 53 hasta mevcuttu. Bu hastaların 42'sinde (%79.2) taş kırılmıştı. Taş boyutu 1 cm'nin üzerinde olan 43 hastanın ise 25'inde (%58.1) taşlar tamamen kırılmıştı (Tablo-1). Her iki grubun başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0.025).

**Tablo-1.** Taş Boyutuna Göre ESWL Başarısı.

	Taş boyutu ≤ 1 cm	Taş boyutu >1 cm	p değeri
<b>ESWL Başarılı n (%)</b>	42 (%79.2)	25 (%58.1)	0.025
<b>ESWL Başarısız n (%)</b>	11 (%20.8)	18 (%41.9)	0.01
<b>Toplam Hasta</b>	53	43	

## Tartışma

Günümüzde hala ESWL üreter taşları için güncelliğini koruyan, invaziv olmayan ve etkili bir tedavi yöntemidir. Bu güne kadar yapılan birçok çalışmada oldukça farklı başarı oranları bildirilmiştir. Mogensen ve Andersen (3), ikinci nesil litotriptör kullandıkları 199 hastadan oluşan serilerini yayımlamışlar, üst üreter taşı olan hastalarda başarılarını (%86-91.1) orta üreter taşları için (%76.7-%86) ve alt üreter taşları içinse (%81-%90.9) olarak rapor etmişlerdir. Granapragasam ve ark. (4), üst üreter taşlarında başarı oranlarını %90, orta üreter için %89, alt üreter için %86 olarak bildirmişler; ESWL başarısızlığında taş boyutunu anlamlı bulmuş (>13 mm) fakat taş yerleşimini anlamlı bulmamışlardır. Hofbauer ve ark. (5), ESWL uygulanan 1259 üreter taşı olan hastada 3 ay sonra başarı oranlarını proksimal, orta ve alt üreter için sırası ile %98, %71, %84 olarak açıklamışlardır. Bazı yazarlar (6,7), orta ve distal üreter taşları için daha yüksek oranlar bildirmişlerdir. Ertürk ve ark. (8), distal üreter taşı olan 312 hasta için yaptıkları çalışmada üç ay takip sonrasında taşsızlık oranını %81 olarak belirtmişlerdir.

Görüldüğü gibi, birçok çalışmada birbirinden oldukça farklı başarı oranları bildirilmiştir. Clayman (9), URS teknolojisindeki gelişmeler sonrası orta ve alt üreter taşlarında URS'nin yeni trend olduğunu belirtmiştir. Bierkens ve ark. (10), orta ve alt üreter taşlarında başarı oranlarını URS için %96-99, ESWL içinse %81-90 olarak belirtmişlerdir. Genel olarak taş boyutunun ESWL'nin

başarısını etkilediği bilinmektedir. Üst üreter taşları için taş boyutunun ESWL başarısını belirleyen anlamlı bir prediktör olduğu bilinmektedir (11-13). Türk ve Jerkins (14), alt bölüm üreter taşlarında ESWL başarısını %73, lazerle yapılan URS'nin başarısını %95 olarak belirtmişlerdir. Bugün gelinen noktada ESWL cerrahi yöntemlere göre her ne kadar daha az iş gücü kaybı ve maliyet oluştursa da (15) başarı oranları nedeniyle orta ve distal üreter taşları için ilk tedavi yöntemi olarak tercih edilmemektedir (16). Kliniğimizde orta ve distal üreter taşları için URS ve lazer litotripsi uygulamaktayız. Proksimal üreter taşları için ise taş boyutu 10 mm'nin üzerinde olduğunda ilk tedavi yöntemimiz fleksibl URS ve lazer litotripsi olmaktadır. Ancak fleksibl URS'ye ulaşamadığı dönemlerde taş boyutu 10 mm'nin üzerinde dahi ESWL tedavisi birinci seçenek olarak denenmiştir. Kliniğimizde ESWL uygulaması yeni olduğu için, bu çalışma ile proksimal üreter taşlarında kendi başarı oranlarımızı gözden geçirme fırsatı bulduk. Doksan altı hastanın 67'sinde (%69.79) ESWL tedavisi başarılı oldu. Başarı taş boyutuna göre değerlendirildiğinde, taş boyutu 1 cm ve altında olan 53 hastanın

42'sinde (%79.2), 1 cm'nin üzerinde olan 43 hastanın 25'inde (%58.1) taş tamamen kırılmıştı. Taş boyutu ile başarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Taş boyutu 1 cm ve altında olduğunda başarı önemli ölçüde artıyordu. Hastaların hiç birinde önemli bir komplikasyon gelişmedi. Toplam 2 hastada (%2) *steinstrasse* gelişti. Ancak taş boyutları, hastaların semptomatik olmaması nedeniyle alfa bloker tedavisi ile hastaların taşlarını düşürmesi sağlandı. ESWL'nin başarılı olamadığı grupta ise gerekli hazırlıklar yapılarak URS ve lazer litotripsi planlandı. Günümüzde 10 mm ve altında proksimal üreter taşları için ortalama başarı oranı %89, 10 mm'nin üzerindeki taşlar için ise ortalama %70 olarak belirtilmiştir (16). Görüldüğü gibi bizim başarı oranlarımız belirtilen bu değerlerden düşüktür. Bu durum kliniğimizde ESWL tedavisinin yeni uygulanmaya başlanması ve öğrenme süreci ile ilişkili olarak düşünülmüştür.

### Sonuç

ESWL nispeten düşük maliyetli, invaziv olmayan, güvenilir ve başarılı bir tedavi yöntemi olarak proksimal üreter taşlarında ilk tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

### Kaynaklar

1. Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, et al. Ureteral stones clinical guidelines panel summary report on the management of ureteral calculi. The American Urological Association. J Urol 1997;158(5):1915-21.
2. Mitre AL, Chambo JL, Nahas WC, et al. Ureteral calculi: Extracorporeal shock wave lithotripsy performed in situ on an outpatient basis. World J Urol 1992;10(4):213-5.
3. Mogensen P, Andersen JT. Primary in situ extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculi. Scand J Urol Nephrol Suppl 1994;157(1):159-63.
4. Gnanapragasam VJ, Ramsden PD, Murtly LS, Thomas DJ. Primary in situ extracorporeal shock wave lithotripsy in management of ureteric calculi: Results with a third generation lithotripter. BJU Int 1999;84 (7):770-4.
5. Hofbauer J, Tuerk C, Hobarth K, Hasun R, Marberger M. ESWL in situ or ureteroscopy for ureteric stones. World J Urol 1993;11(1):54-8.
6. Ehreth JT, Drach GW, Arnett ML, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy; multicenter study of kidney and upper ureter versus middle and lower ureter. J Urol 1994;152(5):1379-85.
7. Rauchenwald M, Colombo T, Petritsch Vilitis P, Hubner G. In situ extracorporeal shock wave lithotripsy of ureteral calculi with the MPL 9000 lithotripter. J Urol 1992;148(3):1097-101.
8. Erturk E, Hermann E, Cockett ATK. Extracorporeal shock wave lithotripsy for distal ureteral stones. J Urol 1993;149(6):1425-6.
9. Clayman RV. Outpatient treatment of middle and lower ureteric stones: Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopic laser lithotripsy. J Urol 1999;162(5):1876-7.
10. Bierkens AF, Hendriks AJ, De La Rosette, et al. Treatment of mid- and lower ureteric calculi: Extracorporeal shock-wave lithotripsy vs. laser ureteroscopy. A comparison of costs, morbidity and effectiveness. Br J Urol 1998;81(1):31-5.
11. Abdel-Khalek M, Sheir KZ, Mokhtar AA, et al. Prediction of success rate after extracorporeal shock-wave lithotripsy of renal stones. A multivariate analysis model. Scand J Urol Nephrol 2004;38(2):161-7.
12. Al-Ansari A, As-Sadiq K, Al-Said S, Younis N, Jaleel OA, Shokeir AA. Prognostic factors of success of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in the treatment of renal stones. Int Urol Nephrol 2006;38(1):63-7.
13. Takahara K, Ibuki N, Inamoto T, Nomi H, Ubai T, Azuma H. Predictors of success for stone fragmentation and stone-free rate after extracorporeal shockwave lithotripsy in the treatment of upper urinary tract stones. J Urol 2012;9(3):549-53.
14. Türk TM, Jenkins AD. A comparison of ureteroscopy to in situ ESWL for the treatment of distal ureteral calculi. J Urol 1999;161(1):45-6.
15. Portis AJ, Yan Y, Pattaras JG, Andreoni C, Moore R, Clayman RV. Matched pair analysis of shock wave lithotripsy effectiveness for comparison of lithotripters. J Urol 2003;169(1):58-62.
16. Türk C, Knoll T, Petrik A, et al. Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology 2013. Available from: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/21\\_Urolithiasis\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/21_Urolithiasis_LR.pdf).

## Kombine preparat ya da tek başına uzun etkili beta agonist kullanan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında pnömoni gelişme oranının retrospektif olarak karşılaştırılması

Retrospective comparison of pneumonia occurrence in patients with chronic obstructive pulmonary disease using inhaled combination or inhaled long acting beta agonist alone

Tuğba ÖNALAN<sup>1</sup> Ayşegül BAYSAK<sup>2</sup> Jülide Çeldir EMRE<sup>3</sup> Özer ÖZDEMİR<sup>4</sup> Mustafa Hikmet ÖZHAN<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Karşıyaka Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Turgutlu Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Manisa, Türkiye

<sup>4</sup>Özel Egepol Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Son çalışmalarda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olgularında kombine preparat (uzun etkili beta agonist+inhale steroid) kullanımının pnömoni riskini arttıracığına dair bazı veriler elde edilmiştir. Bu retrospektif çalışmanın amacı, düzenli olarak inhale kombine preparat ya da sadece uzun etkili beta 2 agonist (*long acting beta 2 agonist*, LABA) kullanan KOAH olgularında pnömoni gelişim oranlarını karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Altmış iki 62 KOAH olgusu çalışmaya alındı. Hastalar kullandıkları inhale ajana göre "kombine grubu" (31 olgu; 26 erkek, 5 kadın; ortalama yaş±SS: 68±9) ve "LABA" grubu (31 olgu; 27 erkek, 4 kadın, ortalama yaş±SS: 66±8) olarak iki gruba ayrıldı. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi ve her hastayla telefonla görüşüldü.

**Bulgular:** Hastalık ağırlık derecesi kombine grubunda 10 hasta ve LABA grubunda 8 hasta ağır ya da çok ağır (FEV<sub>1</sub><%50) KOAH olarak değerlendirildi. Klinik bulgular ile pnömoni rastlanma oranı kombine grubunda 17 epizod (%54) ve LABA grubunda ise 10 epizod (%32) olarak saptandı (p=0.06). Ek hastalık olarak kombine grubunda 2 hastada ve LABA grubunda 3 hastada diabetes mellitus mevcuttu.

**Sonuç:** Hasta sayılarının sınırlı olması nedeni ile iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak, daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda da kombine preparat kullananlarda pnömoni gelişme riski artmış olarak saptandı.

**Anahtar Sözcükler:** KOAH, kombine preparat, LABA, pnömoni.

### Abstract

**Aim:** Data from recent studies revealed that the use of combinations of inhaled corticosteroids and long acting beta 2 agonists (LABA) may increase pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. The aim of this retrospective study is to compare the occurrence of pneumonia in COPD patients who received regularly inhaled corticosteroid and LABA combinations with the patients who received inhaled LABA only.

**Materials and Methods:** Sixty-two COPD patients were included in the study. Patients were divided into 2 groups according to the inhaled agents they used; "combination group" (31 patients; 26 male, 5 female; median age±SD: 68±9) and "LABA group" (31 patients; 27 male, 4 female; median age±SD: 66±8). Medical records of patients were retrospectively evaluated and all patients were contacted via telephone.

Yazışma Adresi: Ayşegül BAYSAK

İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 20.07.2014 Kabul Tarihi: 05.09.2014



**Results:** Ten patients in combination group had severe or very severe COPD ( $FEV_1 < 50\%$ ) versus 8 patients in LABA group. Seventeen episodes (54%) of pneumonia was detected in the combination group, whereas 10 (32%) in LABA group ( $p=0.06$ ). Diabetes mellitus was present as a comorbidity in two patients in the combination group and in three in the LABA group.

**Conclusion:** Since study population was limited, statistical difference between the two groups was found to be insignificant. But, there was a trend of higher incidence of pneumonia in the combination group, similar to previous studies.

**Keywords:** COPD, combination inhaled agents, LABA, pneumonia.

## Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), sistemik inflamatuvar bir akciğer hastalığıdır. Önlenabilir ve tedavi edilebilir olmasına rağmen KOAH günümüzde dünyada beşinci, ülkemizde üçüncü ölüm nedenidir. KOAH'tan ölümlerin 2020'li yıllarda dünyada üçüncü ölüm nedeni olacağı hesaplanmaktadır. Günümüz rehberlerine göre tedavi beklentileri; yaşam kalitesini iyileştirmek (semptomların azaltılması, egzersiz kapasitesinin artırılması, efora tahammülün artırılması, etkinliğin artırılması), atakların azaltılması, fonksiyonel progresyonun yavaşlatılması ve mortaliteyi azaltmaktır (1-4). KOAH'ın görülme sıklığı 40 yaş üzerindeki erişkinlerde %9-10 civarında olup, sigara içenlerde içmeyenlere göre ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ülkemizde yapılan prevalans çalışmasında oran *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) evrelerine göre evre I %8.6, evre II %9.1 ve evre III-IV %1.5 olarak bulunmuştur (5).

Patogenezi kronik inflamasyonun bulunması nedeniyle inhale kortikosteroidler (İKS) hastalara önerilen ikinci kuşak tedavi ajanlarıdır. Astımdaki belirgin faydaları nedeniyle tedavinin temelini oluşturan İKS'lerin KOAH tedavisindeki etkileri bu kadar kesin değildir. Ayrıca, potansiyel yan etki riskleri de göz önüne alınınca kullanımlarının çok ciddi hastalığı olan ve sık alevlenme geçiren hastalarla sınırlandırılması önerilmiştir (6, 7).

Bununla beraber, KOAH'ta İKS'lerin yerini belirleyecek birçok araştırma yapılmaktadır. İKS ile alevlenme oranında %30 düzeyinde anlamlı düşüş bildiren ilk randomize çalışmaların meta-analizi KOAH'ta İKS'ye olan ilgiyi arttırmıştır (8). Ayrıca yedi çalışma verisinin havuzlanmış analizinde plaseboya karşı İKS ile tüm nedenlere bağlı mortalitede %27 düzeyinde anlamlı düşüş olduğu bulunmuştur (9). Kırk yedi çalışmanın gözden geçirildiği Cochrane derlemesinde İKS kullanımının mortalite üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (13). Son olarak sağlık bakımı veri tabanları kullanılarak oluşturulan büyük popülasyon çalışmalarında, uzun etkili beta-2 agonist (LABA) ile kombine İKS kullanımıyla tüm nedenlere bağlı mortalitede %30-40 düzeyinde anlamlı düşüş olduğu rapor edilmiştir (10- 12).

Bu farklı verilere karşı, kombine preparat (LABA+İKS) kullanan KOAH olgularında inhale steroidlere bağlı yan etkiler, özellikle pnömoni riskinin artmış olacağına dair son çalışmalarda bazı veriler de elde edilmiştir. Retrospektif olarak düzenlediğimiz çalışmamızda amaç, düzenli LABA+İKS kullanan KOAH olgularında gelişen ve klinik olarak tanı konulmuş pnömonileri, sadece LABA kullanan KOAH olgularında gelişen pnömoniler ile karşılaştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Polikliniğimiz tarafından düzenli olarak takip edilen KOAH olguları çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve her hastayla telefon görüşmesi yapıldı. Göğüs hastalıkları uzmanı tarafından klinik bulguları, solunum fonksiyon testi (SFT), radyolojik ve laboratuvar bulguları ile KOAH ve pnömoni tanıları almış vakalar seçildi. Hastalar kullandıkları tedaviye göre "kombine grubu (LABA+İKS)" ve "LABA grubu" olarak ikiye ayrıldı. Her iki gruptaki vakaların sigara kullanım öyküleri, ek hastalık varlığı, KOAH ağırlık dereceleri, pnömoni epizodları ve gelişme süreleri ile ilaç kullanım süreleri kaydedildi.

## İstatistiksel Analiz

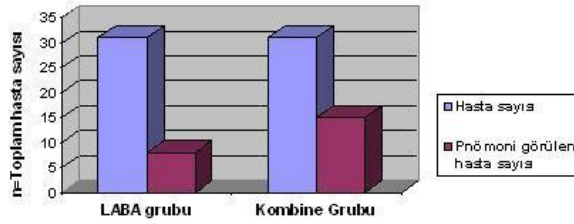
İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı 16. Sürümü kullanıldı. Her iki grup için tanımlayıcı istatistik veriler elde edilerek *student's t-test* ile gruplar arası karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı değeri  $p=0.05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Polikliniğimiz tarafından düzenli olarak takip edilen 62 KOAH olgusu çalışmaya alındı. Hastalar kullandıkları tedaviye göre "kombine grubu" (Erkek/Kadın: 26/5; ortalama yaş±ss: 68±9 yıl) ve "LABA" grubu (Erkek/Kadın: 27/4; ortalama yaş±ss: 66±8 yıl) olarak ikiye ayrıldı. Sigara öyküleri "kombine grubu"nda 36±7 paket/yılı, "LABA" grubunda ise 38±8 paket/yılı idi. Ek hastalık olarak kombine grubunda 2 ve LABA grubunda 3 hastada diabetes mellitus tanısı mevcuttu.

Hastalık ağırlık derecesine bakıldığında kombine grubunda 10 hasta ve LABA grubunda 8 hasta ağır veya

çok ağır ( $FEV_1 < \%50$ ) KOAH olarak değerlendirildi. Klinik bulgular ile pnömoni rastlanma oranı kombine grubunda 15 hastada, 17 epizod (%54) ve LABA grubunda ise 8 hastada 10 epizod (%32) olarak saptandı ( $p=0.06$ ) (Şekil-1). Postbronkodilatör  $FEV_1$ , LABA grubunda  $58.5 \pm 5.6$ , kombine grubunda  $51.0 \pm 5.0$  olarak bulundu. Ortalama ilaç kullanım süreleri arasında fark görülmedi. Pnömoni gelişme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, kombine grupta süre daha kısaydı (Tablo-1). Her iki grupta da mortalite saptanmadı.



**Şekil-1.** Kombine preparat ve LABA kullanan çalışma gruplarında pnömoni gelişme oranları.

**Tablo-1.** LABA ve Kombine Preparat Kullanan Grubun Demografik Özellikleri.

	LABA Grubu	Kombine Grubu
Cinsiyet (Erkek/Kadın) (n)	27/4	26/5
Yaş (yıl) (Ortalama yaş $\pm$ ss)	66 $\pm$ 8	68 $\pm$ 9
Sigara öyküsü (paket/yıl) (n $\pm$ ss)	38 $\pm$ 8	36 $\pm$ 7
Postbronkodilatör $FEV_1$ (%)	58.5 $\pm$ 5.6	51.0 $\pm$ 5.0
Ağır veya çok ağır KOAH olgusu ( $FEV_1 < \%50$ ) (n, %)	8 (%25.81)	10 (%32.26)
Ek hastalık* (hasta sayısı) (n,%)	3 (%9.67)	2 (%6.45)
Pnömoni tanısı % (n=Toplam hasta sayısı/epizod)**	%32 (8/10)	%54 (15/17)
İlaç kullanım süresi (ortalama yıl $\pm$ ss)	3.69 $\pm$ 2.71	3.83 $\pm$ 2.90
Pnömoni gelişme zamanı (ortalama yıl $\pm$ ss)	3.88 $\pm$ 1.90	2.61 $\pm$ 2.44

\*:Diabetes mellitus, \*\*:  $p=0.06$ . (KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, LABA: Uzun etkili beta 2 agonist)

## Tartışma

Farmakoloji alanındaki gelişmeler ve histopatolojik-fizyopatolojik özellikleri göz önüne alındığında, KOAH sistemik bir hastalık olarak değerlendirilip, tedavi gerektirmektedir. Birbirlerinin özellikle anti-inflamatuvar etkilerini güçlendiren bronkodilatör tedaviler yapılması önerilmektedir (13). GOLD rehberi orta KOAH olgularına, semptomlar söz konusu ise bir ya da daha fazla bronkodilatörün verilmesini önermektedir (14).

İKS'ler,  $FEV_1$  düşüş hızını azaltmamakta, mortaliteyi anlamlı olarak düşürmemekte; ancak her hasta için yıllık ortalama KOAH alevlenme sayısını ve hayat kalitesindeki düşüşü azaltmaktadır. Bununla birlikte lokal yan etkiler ve pnömoni riski anlamlı olarak artmaktadır (15). Örneğin "Towards a Revolution in COPD Health" (TORCH) çalışmasında İKS kullananlarda pnömoni olasılığının arttığı gösterilmiştir (14). Çalışmanın seyri

sırasında, salmeterol ve plasebo gruplarındakine kıyasla, flutikazon veya salmeterol+flutikazon kullanan grupta pnömoni yan etki raporu olan daha fazla hasta izlenmiştir [sırasıyla 9'a (%11) karşı 16 (%14)]. Ancak bu çalışmada pnömoni tanısının sadece klinik gözlem ile belirlenip, radyolojik ve/veya laboratuvar verileri ile desteklenmediği görülmüştür. Çalışmamızda pnömoni rastlanma oranı LABA+İKS alan grupta 15 hastada, 17 epizod (%54) ve LABA grubunda ise 8 hastada 10 epizod (%32) olarak saptandı ( $p=0.06$ ). İlk pnömoniye kadar geçen sürenin İKS alan grupta anlamlı olarak daha kısa olduğu ortaya kondu.

Plasebo kullanan gruba karşı salmeterol+flutikazon kullanan grup için risk oranı 1.64 (%95 CI 1.33-2.02) olarak bulundu. Bu 3 yıl içinde herhangi bir zamanda pnömoni riskinde %64'lük bir artışı temsil etmektedir (14). Çalışmamızda ise kombine preparat kullananlarda pnömoni gelişme zamanı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha kısadır.

Kanada'da yapılan bir başka çalışmada, KOAH'ı olan olgularda pnömoni ve buna bağlı hospitalizasyon, özellikle inhale steroid kullananlarda yüksek bulunmuştur (16). Ancak araştırma için dergi editörünün yorumunda, radyolojik olarak pnömoninin doğrulanmadığı, KOAH tanısının sadece KOAH ile ilgili ilaç kullanımı ile belirlendiği, SFT ölçümünün yapılmadığı ve hastalık şiddetinin belirlenmediği, hastaların oral steroid kullanıp kullanmadıklarının belirtilmediği ve önceki hastaneye yatış sıklıklarının belirlenmediği vurgulanmıştır (17). Sonuçta, inhale steroid kullananlarda pnömoni sıklığının yüksek olduğu yargısına ulaşmak için verilerin yeterli olmadığı görüşü ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda ise, göğüs hastalıkları uzmanı tarafından klinik bulgular, SFT sonuçları, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile KOAH ve pnömoni tanıları kesinleşmiş vakalar seçilmiştir.

*Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (INSPIRE)* çalışmasında da ataklar ile eş zamanlı pnömoni olguları belirlenmiş, ancak bunların inhale steroid grubu ve antikolinerjik grubu arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir (18).

İngiltere'de yapılan ve 3760 KOAH hastasının 10 yıllık izlem sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, bu hastalarda pnömoni riskinin yüksek olduğu; ancak KOAH tanısı konmadan önce de bu hastalarda pnömoni olasılığının yüksek bulunduğu, inhale steroid kullanmanın bu riski artırmadığı belirtilmiş ve hastalığın şiddeti ile pnömoni riskinin ilişkili olduğu saptanmıştır (19). Herhangi İKS kullanımı ile pnömoni riskinin arttığı, ancak bu artışa mortalitede artışın eşlik etmediği bildirilmiştir. Yaşlılarda, daha ağır hastalığı olanlarda ve  $FEV_1$  düzeyi düşük olanlarda pnömoni riskinin en yüksek olduğu bildirilmektedir (15). TORCH çalışmasında pnömoniye bağlı ölümler bütün hastaların %1'inden daha azında görülmüştür. İlk fatal pnömoni olayına kadar

geçen sürede, plasebo ile karşılaştırıldığında, aktif tedavide farklılığa dair hiçbir kanıt görülmemiştir (14). Çalışma-mızda da pnömoni vakalarımızın hiçbirini mortal seyretmemiştir.

İKS'ler, FEV<sub>1</sub> düşüş hızını azaltmamak ve mortaliteyi anlamlı olarak düşürmemekle birlikte, her hasta için yıllık ortalama KOAH alevlenme sayısını ve hayat kalitesindeki düşüşü azaltmaktadır. Ancak bununla beraber, lokal yan etkiler ve pnömoni riski anlamlı olarak artmaktadır (20). Ayrıca, KOAH heterojen bir hastalık olup, hangi alt grubunun İKS tedavisinden daha fazla fayda göreceği tam olarak bilinmemektedir. Bütün bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, KOAH tedavisi ile ilişkili olarak yayınlanmış Türk Toraks Derneği KOAH tanı ve

tedavi uzlaşma raporu (4), GOLD kılavuzu (6), American College of Physicians (ACP), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) kılavuzları (7) İKS'lerin ağır ve çok ağır KOAH'ta ve sık atak geçiren hastalarda kullanılmasını önermektedirler. Yine bu kılavuzlarda İKS'nin tek başına kullanılması önerilmemektedir.

### Sonuç

KOAH'lılarda pnömoni riskini ve bunu etkileyen faktörleri doğru olarak değerlendirebilmek için halen geniş kapsamlı ve yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Kaynaklar

1. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
2. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. *Can Respir J* 2008;15(Suppl A):1A-8A.
3. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59(Suppl 1):1-232.
4. Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1(1):1-66.
5. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006;3(Suppl A):A543.
6. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011. Available from: <http://www.goldcopd.com> (accessed 21 Sep 2011).
7. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155(3):179-91.
8. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113(1):59-65.
9. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(12): 992-7.
10. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):580-4.
11. Kiri VA, Pride NB, Soriano JB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids in COPD: Results from two observational designs free of immortal time bias. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;172(4):460-4.
12. Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.
13. Yıldırım N. Orta KOAH'ta inhaler kortikosteroid / beta-2 agonist tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2010;58(2):192-201.
14. Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, et al. Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) investigators. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J* 2010;35(3):532-9.
15. Sezer M, Kart L. KOAH Tedavisinde İnhaler Kortikosteroidler. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2013;1(1):24-30.
16. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):162-6.
17. Woodhead M. Inhaled corticosteroids cause pneumonia... or do they? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):111-2.
18. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(1):19-26.
19. Kiri V, Visick G, Chigbo C, Hagan G, Muellerova H, Davis K. Assessing the incidence pattern of pneumonia among COPD patients with or without exposure to inhaled steroids. *Eur Respir J* 2007;30(Suppl 51):628.
20. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3 (published online).

## Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum virüslerinin multipleks PCR yöntemi ile eşzamanlı saptanması

Simultaneous detection of respiratory viruses using multiplex PCR method in patients with upper and lower respiratory tract infection

Candan ÇİÇEK<sup>1</sup> Ayşe ARSLAN<sup>1</sup> Eylem Ulaş SAZ<sup>2</sup> Hüsnü PULLUKÇU<sup>3</sup> Gürsel ÇOK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda multipleks PCR tanı yöntemi ile kısa sürede solunum virüslerinin saptanması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, Ocak 2007-Ağustos 2013 tarihleri arasında, üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı alan, toplam 1708 (1220 çocuk, 488 erişkin) hasta (%45.1 kadın, %54.9 erkek, yaş aralığı 5 gün-94 yaş) dahil edildi. Hastaların solunum yolu örneklerindeki solunum virüsleri, multipleks PCR yöntemi ile araştırıldı.

**Bulgular:** Toplam 1708 hastanın, 620'sinde (%36.3) bir veya birden fazla solunum virüsü pozitif, 1088'inde (%63.7) negatif bulundu. Bu hastaların 63'ünde (%3.7) çoklu etken saptandı. Çoklu etken saptanan örneklerin %89.5'i çocuk hastalardı. Solunum yolu örneklerinin 387'si (%22.7) poliklinik hastalarından, 1321'i (%77.3) yatan hastalardan elde edildi. Poliklinik hastalarının %48.5'i, yatan hastaların %32.7'sinde (p<0.000), çocuk hastaların %39.2'si, erişkin hastaların %29.1'inde (p<0.000) bir veya daha fazla solunum virüsü saptandı. Örneklerin tümünde influenza A(H1N1)pdm09 virüsü %12.1, RSV %9.0, rhinovirus %3.7, influenza A virüsü %3.0 oranında pozitif bulundu.

**Sonuç:** Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %40'ında solunum virüsleri pozitif bulundu. Hastaların yaklaşık %4'ünde çoklu virüs enfeksiyonları saptandı ve bunların %90'a yakınının çocuk hastalar olduğu görüldü. İnfluenza A(H1N1)pdm09 virüsü salgın nedeniyle ayrı tutulduğunda, en sık rastlanan üç patojenin sırasıyla; RSV, rhinovirus ve influenza A virüsü olduğu görüldü. Çocuklarda erişkin hastalara göre; poliklinik hastalarında, yatan hastalara göre daha fazla oranda solunum virüsü saptandı.

**Anahtar Sözcükler:** Multipleks PCR, solunum virüsleri.

### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to determine the respiratory viruses in a short time by multiplex PCR method in patients with upper and lower respiratory tract infections.

**Materials and Methods:** In this report, between January 2007 and August 2013, a total of 1708 patients (1220 children, 488 adult; 45.1% female, 54.9% male, age range: 5 days-94 years) prediagnosed as having upper or lower respiratory tract infections were enrolled in the study. Respiratory viruses were investigated by multiplex PCR method in respiratory samples of these patients.

Yazışma Adresi: Candan ÇİÇEK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 27.01.2014 Kabul Tarihi: 10.02.2014

**Results:** In a total of 1708 patients, 620 (36.3%) of them were positive for one or more respiratory viruses and 1088 (63.7%) were negative. In 63 of the patients (3.7%) multiple viruses were detected. Most of the samples (89.5%) containing multiple agents were detected in children. Respiratory specimens were obtained from 387 (22.7%) outpatients and 1321 (77.3%) inpatients. One or more respiratory viruses were detected in 39.2% of pediatric patients, 29.1% of adult patients ( $p<0.000$ ), 48.5% of outpatients and 32.7% of inpatients. In all samples, influenza A(H1N1)pdm09 virus, RSV, rhinovirus and influenza A virus were found to be positive in 12.1%, 9.0%, 3.7% and 3.0%, respectively.

**Conclusion:** Respiratory viruses were positive 40% in patients with acute respiratory tract infections. Multiple viral infections were detected in approximately 4% patients. Almost 90% of these patients were found to be of the pediatric patients. If influenza A(H1N1)pdm09 virus is kept separate, the three most common pathogen were RSV, rhinovirus and influenza A virus, respectively. Respiratory viruses were detected more frequently in children compared to adult patients and in outpatient compared to hospitalized patients.

**Keywords:** Multiplex PCR, respiratory viruses.

## Giriş

Viral etkenler nedeniyle oluşan solunum yolu enfeksiyonları; özellikle çocuk, yaşlı ve bağışık yetmezlikli hastalarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Solunum virüsleri ile oluşan enfeksiyonların çoğunun klinik belirti ve bulguları birbirine benzer ve bazıları belli yaşlarda ağır klinik tablo ile seyredebilir. Akut solunum yolu enfeksiyonu klinik tablosu ile başvuran hastaların önemli bir kısmında etkenin saptanması zordur. Günümüzde yetişkinlerde toplum kökenli pnömonilerin %50'sinin, pediatrik yaş grubunda bronşiolit ve pnömonilerin %15-35'inin etkeni hala saptanamamaktadır (1, 2). En sık solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan influenza virüs tip A ve B (INF-A, INF-B), respiratory syncytial virüs (RSV), human rhinovirus (HRV), parainfluenza virus (PIV) ve adenovirus (ADV) gibi klasik solunum virüslerinin yanında, bu etkenlere son zamanlarda human coronavirus'un (HCoV) yeni serotipleri, parvovirus, human metapneumovirus (HMPV) ve human bocavirus (HBoV) gibi yeni solunum virüsleri eklenmiştir (3-5). Viral etiolojinin kısa sürede belirlenmesi gereksiz antibiyotik kullanımını önlemekte, antiviral tedavinin zamanında başlamasını sağlamakta ve enfeksiyonun yayılmasını engellemektedir. Solunum virüslerinin çoğunun çok fazla sayıda alt tipi bulunması, antijenik değişikliğe uğrayabilmeleri ve bazılarının kalıcı immünite bırakmaması nedeniyle tanıda direkt virüsü saptayan yöntemler kullanılmaktadır. Direkt yöntemlerde, hücre kültürü, direkt antijen testleri ve nükleik asit testleri en sık kullanılan yöntemlerdir (6). Solunum virüslerinin saptanmasında altın standart yöntem hücre kültürüdür. Ancak, yöntemin altın standart olma özelliğini koruyabilmesi için virüsün üreyebilmesi dolayısıyla canlı olması gerekmektedir. Bu yüzden soğuk zincir kurallarına uyulmadan gönderilen solunum örnekleri, test performansını olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca bu yöntem, alt yapısı olan laboratuvarlarda uygulanabilmekte ve test prosedürü 3-14 gün sürebilmektedir (7). Son yıllarda,

klinik örneklerde solunum yolu patojenlerinin hızlı tanısında kullanılan nükleik asit saptama teknikleri geliştirilmiştir. Multipleks PCR (mPCR) yönteminde, bir klinik örnek kullanılarak aynı reaksiyonda birden fazla solunum virüsü aynı anda saptanabilmektedir. Solunum virüslerinin; duyarlılığı yüksek, kısa sürede sonuçlanan ve tüm etkenlerin aynı anda belirlenebildiği mPCR tanıtı ile saptanması, hastaların erken dönemde daha iyi klinik bakım almalarını, morbite ve mortalite hızlarının da azalmasını sağlayabilir. Bu çalışmada, akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum virüslerinin araştırılmasında, mPCR tanıtı yöntemi ile kısa sürede ve tek bir reaksiyonda etkenlerin saptanması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Ocak 2007-Ağustos 2013 tarihleri arasında, üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı alan, yaş aralığı 5 gün-94 yaş (medyan: 6 yaş) arasında değişen 1220 çocuk (medyan: 3 yaş), 488 erişkin (medyan: 46 yaş) toplam 1708 (%45,1 kadın, %54,9 erkek) hastanın solunum yolu örnekleri toplandı. Nazofarengeal sürüntü (NFs) örnekleri viral taşıma besiyeri (UTM, Copan, İtalya) içinde, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve transtrekeal aspirasyon (TTA) sıvıları steril kaplarda laboratuvara kabul edildi. Örneklerin tümüne mPCR tanıtı yöntemi uygulandı. Yaklaşık yedi yıllık sürede, ikisi de etkenleri bir veya iki reaksiyonda multipleks olarak çoğaltan, saptama yöntemleri birbirinden farklı iki ayrı mPCR kiti kullanıldı. Saptama yöntemlerine göre, 2007-2011 yılları arasında gelen 906 örnek ABI 7500 sisteminde real time PCR temelli "Respiratuvar RealAccurate™ (PathoFinder, Hollanda)" kiti, 2012-2013 yılları arasında gelen 802 örnek otomatize poliakilamid jel elektroforezi temelli "Screen Tape" çoklu tanımlama sistemi olan "RV15 ACE Detection (Seegene, Güney Kore)" kiti ile değerlendirildi. Ayrıca birinci dönemde kullanılan mPCR yöntemi ile influenza A(H1N1)pdm09 virüsü saptanamadığı için 2009-2010 yılları arasında tüm örneklerle kantitatif real-

time PCR (Invitrogen Corporation, ABD) testi de uygulandı.

Birinci dönemde klinik örneklerden nükleik asitlerin ekstraksiyonu RTP DNA/RNA Virus Mini Kit (Invitek GmbH, Almanya) ile yapıldıktan sonra TaqMan primer ve probları [5' ucunda 6-karboksifloresan (FAM; florofor), 3' ucunda tetrametilrodamin (TAMRA; quencher) ile işaretli], enzim, dNTP, QiagenOne Step RT-PCR solüsyonu ve dH<sub>2</sub>O karışımı örnek nükleik asidi ile yaklaşık 40 döngü yapıldı. Bu işlemle, cDNA'lar sentezlendi ve amplikonlar oluşturuldu. Amplikonların saptanmasında ABI 7500 (Applied Biosystems, ABD) sistemiyle floresans ışımalar ölçüldü. Testte, FAM floresans sinyali elde edilen örnek sonuçları pozitif olarak kabul edildi. Sinyalin döngülere göre açılımında, *cycle threshold* (Ct) değeri 25-30 arasında olan örnekler güçlü pozitif, 30-35 arasında olanlar pozitif, 35-40 arasında olanlar düşük pozitif, 40 ve üzerinde olanlar negatif olarak kabul edildi. Örnekte, FAM floresans sinyali yokken sadece internal kontrolde floresans varsa, pozitif ve negatif kontroller doğru olarak sonuçlandıysa, test negatif olarak kabul edildi (internal kontrolün Ct değeri: 29-31). Örnekte, internal kontrolde ve/veya pozitif kontrollerde (pozitif kontrollerin Ct değeri 33-35 arasında) floresans yoksa test geçersiz kabul edildi ve tekrar edildi.

2009-2010 yılları arasında gelen klinik örneklerden H1N1 ekstraksiyonunda üretici firmanın önerileri doğrultusunda pürifikasyon materyali ile birlikte "iPrep PureLink Total RNA ve TRIzol Plus (Invitrogen Corporation, ABD)" kiti kullanıldı. Haziran 2009'da CDC'nin önerdiği primer ve probe setleri (Influenza A H1N1 primer and probe set, SuperScript™ III Platinum® One-Step qRT-PCR kit Invitrogen Corporation, ABD) kullanılarak ABI 7500 sisteminde etken çoğaltıldı ve saptandı. Test protokolü "WHO Global Influenza Programı" sitesinde yer alan öneriler doğrultusunda uygulandı (8).

İkinci dönemde, nükleik asitlerin ekstraksiyonu, Viral DNA/RNA Extraction Kit (iNtRON, Güney Kore) ile yapıldı. Ekstraksiyon işleminden itibaren reaksiyona internal kontroller ilave edildi. Ekstraksiyon işleminden sonra, revers transkripsiyon ile cDNA'lar sentezlendi (RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kits, Fermentas, USA). İçeriğinde; solunum virüslerine özgül DPO primerleri, DNA polimeraz enzimi, dNTPs, mastermix, 8-MOP solüsyonu bulunan "RV15 ACE Screening (Seegene, Güney Kore)" kiti kullanılarak ısı döngü cihazında üretici firmanın önerileri doğrultusunda 40 döngü yapılarak cDNA'lar çoklu amplifiye edildi. Amplifiye ürün tam otomatize "Screen Tape" çoklu tanımlama cihazına yüklendi. Bu cihazda, PCR ürününe mini poliakrilamid jellerde otomatize jel elektroforezi yapıldı ve sonuçlar "RV15 ACE Screening Software" kullanılarak belirlendi.

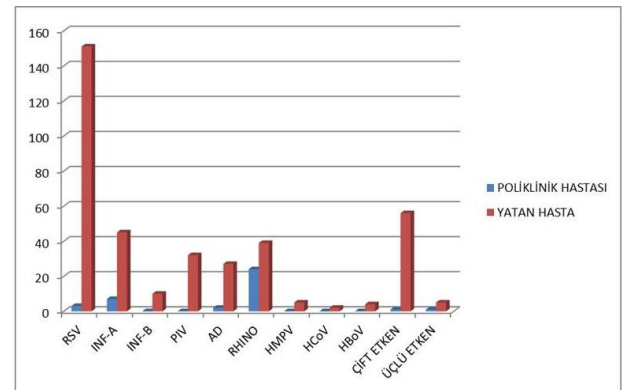
Her iki testte de pozitif kontrol RNA'sı için kit içeriğinde bulunan hedef nükleik asitler ve standart pozitif kontroller, negatif kontrol olarak "RNase free" su kullanıldı. Her iki yöntemle; RSV, INF-A ve INF-B, PIV tip 1-4, ADV, HRV, HCoV, HMPV üretici firmanın önerileri doğrultusunda saptandı. İkinci dönem kullanılan "RV15 ACE Screening" kiti ile diğer solunum virüslerine ek olarak HBoV de saptandı.

İstatistik analizlerde *Pearson chi-square* ve SPSS (v. 21) kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Toplam 1708 hastanın, 620'sinde (%36.3) solunum virüsleri pozitif, 1088'inde (%63.7) ise negatif bulundu. Klinik örneklerin %94.4'ü NFs, %4.1'i BAL ve %1.5'i TTA'ydı. Hastaların 57'sinde (%3.3) iki etken, 6'sında (%0.4) üç etken saptandı. Çoklu etken bulunan örneklerin %89.5'i çocuklarda, %10.5'i erişkin hastalarda saptandı. Örneklerin tümünde, H1N1 %12.1, RSV %11,0, HRV %5,6 ve INF-A %4.2 oranında bulundu (Tablo-1).

Solunum yolu örneklerinin 383'ü (%22.4) poliklinik, 1325'i (%77.6) servislerde yatan hastalardan elde edildi. Poliklinik hastalarının %47.5'i, yatan hastaların %33.0'ında (p<0.000), çocuk hastaların %39.2'si, erişkin hastaların %29.1'inde (p<0.000) bir veya birden fazla solunum virüsü pozitif bulundu. Solunum virüsleri pozitif olan poliklinik hastalarının (n=182), %79.1'inde H1N1, %13.2'sinde HRV, %3.8'inde INF-A saptandı. Hiç bir poliklinik hastasında INF-B, HCoV, HMPV, HBoV, PIV tip 1-4 izole edilmedi. Solunum virüsleri pozitif bulunan yatan hastaların (n=438), %34.5'inde RSV, %14.1'inde H1N1, %10.3'ünde INF-A, %7.3'ünde PIV (%68.7'si PIV3) ve %6.2'sinde ADV saptandı. Çoklu etken enfeksiyonlarının %96.8'i yatan hastalardan soyutlandı (Şekil-1). Örneklerin ve etkenlerin aylara göre dağılımı Tablo-2'de gösterildi.



**Şekil-1.** Poliklinik hastaları ve yatan hastalarda solunum virüslerinin dağılımı. (INF-A: İnfluenza A virüs, INF-B: İnfluenza B virüs, PIV: Parainfluenza virüs, AD: Adenovirus, RHINO: Human rhinovirus, HMPV: Human metapneumovirus, HCoV: Human coronavirus, HBoV: Human bocavirus)

**Tablo-1.** Üst ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalarda Solunum Virüslerinin Dağılımı.

Grup	Virüsler	Çocuk n (%)*	Yetişkin n (%)*	Toplam n (%)*
Tek virüs enfeksiyonu	RSV	141 (11.6)	13 (2.7)	154 (9.0)
	HRV	52 (4.3)	11 (2.3)	63 (3.7)
	INF-A	43 (3.5)	9 (1.8)	52 (3.0)
	H1N1	117 (9.6)	89 (18.2)	206 (12.1)
	INF-B	9 (0.7)	1 (0.2)	10 (0.6)
	HMPV	5 (0.4)	0	5 (0.3)
	HBoV	3 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)
	HCoV (OC43/229E/NL63)	2 (0.2)	0	2 (0.1)
	PIV-1	5 (0.4)	2 (0.4)	7 (0.4)
	PIV-2	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	PIV-3	19 (1.6)	3 (0.6)	22 (1.3)
	PIV-4	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
	ADV	23 (1.9)	6 (1.2)	29 (1.7)
İkili etken enfeksiyonları	RSV + HRV	12 (1)	1 (0.2)	13 (0.8)
	RSV + ADV	3 (0.3)	0	3 (0.2)
	RSV + PIV-1	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	RSV + PIV-3	4 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.4)
	RSV + INF-B	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	RSV + INF-A	7 (0.6)	2 (0.4)	9 (0.6)
	RSV + HBoV	2 (0.2)	0	2 (0.2)
	HRV + HCoV	4 (0.4)	0	4 (0.3)
	HRV + INF-A	3 (0.3)	0	3 (0.2)
	HRV + HMPV	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	HRV + PIV-1	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	HRV + PIV-2	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	HRV + PIV-3	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)
	HRV + PIV-4	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	HRV + ADV	3 (0.3)	0	3 (0.2)
	HRV + Enterovirus	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	INF-A + Enterovirus	0	1 (0.2)	1 (0.1)
	INF-A + PIV-3	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	INF-A + ADV	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	INF-A + HCoV	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Üçlü etken enfeksiyonları	H1N1 + ADV	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	ADV + PIV-3	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	INF-A + RSV + HBoV	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	INF-A + RSV + PIV-1	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	INF-A + RSV + ADV	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	RSV + HRV + HMPV	1 (0.1)	0	1 (0.1)
RSV + HRV + HCoV	1 (0.1)	0	1 (0.1)	
RSV + HRV + ADV	1 (0.1)	0	1 (0.1)	
<b>Pozitif</b>		478 (39.2)	142 (29.1)	620 (36.3)
<b>Negatif</b>		742 (60.8)	346 (70.9)	1088 (63.7)
<b>Toplam</b>		1220	488	1708

\*Sütun yüzdesidir. (HRV: Human rhinovirus, INF-A: İnfluenza A virüs, INF-B: İnfluenza B virüs, H1N1: Pandemik influenza A H1N1 virüsü, HMPV: Human metapneumovirus, HBoV: Human bocavirus, HCoV: Human coronavirus, PIV1: Parainfluenza virüs tip 1, PIV2: Parainfluenza virüs tip 2, PIV3: Parainfluenza virüs tip 3, PIV4: Parainfluenza virüs tip 4, ADV: Adenovirus)

**Tablo-2.** Solunum Virüslerinin Aylara Göre Dağılımı.

Etken	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Toplam
RSV	54	26	22	10	2	9	10	3	1	3	3	11	154
INF-A	13	11	7	1	0	1	1	0	7	0	6	5	52
INF-B	5	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	10
H1N1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	135	70	206
PIV1	3	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	7
PIV2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
PIV3	3	2	3	2	1	2	1	3	2	2	1	0	22
PIV4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2
HMPV	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	5
HCoV	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
HRV	6	1	2	12	7	12	5	1	6	2	6	3	63
HBoV	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	4
ADV	3	5	5	3	2	0	0	0	1	3	4	3	29
İkili etken	11	7	4	7	5	1	5	1	4	1	4	7	57
Üçlü etken	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	6
Negatif	159	104	80	67	62	70	52	35	63	41	64	291	1088

(INF-A: İnfluenza A virüs, INF-B: İnfluenza B virüs, H1N1: Pandemik influenza H1N1, PIV1: Parainfluenza virüs tip 1, PIV2: Parainfluenza virüs tip 2, PIV3: Parainfluenza virüs tip 3, PIV4: Parainfluenza virüs tip 4, HMPV: Human metapneumovirus, HCoV: Human coronavirus, HRV: Human rhinovirus, HBoV: Human bocavirus, ADV: Adenovirus)

## Tartışma

Virüsler akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan etkenlerin başında gelmektedir. Parainfluenza virüsleri, INF-A, INF-B, ADV ve RSV gibi daha önceden etken olduğu bilinen solunum virüslerine 2000 yılından sonra HMPV, HBoV, HCoV'nin NL63, HKU1 ve SARS-CoV serotipleri olmak üzere beş yeni virüs daha eklenmiştir. Ayrıca INF-A'nin yeni serotipleri olan kuş kökenli H5N1 ve domuz kökenli H1N1 ile salgınlar yaşanmıştır (9-11). Viral solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında viroloji laboratuvarlarında kullanılan direkt flöresan antikor (DFA) testi ve hücre kültürü gibi geleneksel yöntemler ile altı veya yedi solunum virüsü saptanabilmektedir (12). Yeni solunum virüslerinin keşfi ile viroloji laboratuvarlarında solunum virüslerinin tanısında geleneksel yöntemlerin dışında, bu virüsleri de saptayabilecek yeni yöntemleri içeren değişiklikler yapma zorunluluğu doğmuştur. Son yıllarda solunum virüslerinin saptanmasında çok sayıda nükleik asit amplifikasyon testleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri geleneksel yöntemlerden daha üstün bulunmuştur. Multipleks PCR yöntemi ile bir veya birden fazla solunum virüsünü eş zamanlı saptamak olasıdır (13-16). Bu çalışmada, yaklaşık yedi yıllık sürede Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne akut solunum

yolu enfeksiyonu ile başvuran hastaların klinik örneklerinde solunum virüslerinin saptanması amacıyla, son yıllarda geliştirilen ve etkenleri kısa sürede tek bir reaksiyonda saptayabilen mPCR testi uygulanmıştır.

Bu çalışmada, akut üst veya alt solunum yolu şikâyeti ile hastaneye başvuran, ayaktan veya yatarak izlenen hastaların yaklaşık %40'ında solunum virüsleri pozitif bulunmuştur. Hastaların yaklaşık %4'ünde çoklu etken enfeksiyonları saptanmış ve bunların %90'a yakının çocuk hastalar olduğu görülmüştür. Solunum yolu örnekleri en fazla Aralık, Ocak ve Şubat aylarında gelmiş ve en sık NFs klinik örnek olarak kabul edilmiştir. Salgına neden olan H1N1 mevsimsel seyreden virüslerden ayrı incelendiğinde, en sık rastlanan üç patojenin sırasıyla; RSV (%11.0), HRV (%5.6) ve INF-A (%4.2) olduğu görülmüştür. Çocuklarda erişkin hastalara göre viral solunum yolu patojenleri ile enfekte olma oranı istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Çocuklarda en sık etken olarak RSV izole edilmiş ve bunu HRV, INF-A ve PIV takip etmiştir. Erişkinlerde ise salgın döneminde en sık saptanan patojen H1N1 virüsü olmuştur. Bunun dışında, normal mevsimsel dönemlerde ise erişkin hastalarda, RSV, HRV ve INF-A virüslerinin oranları birbirine yakın bulunmuştur. Birden fazla patojen saptanan hastalarda, en sık RSV ve HRV ikili etken



enfeksiyonu görülmüştür. Poliklinik hastalarında yatan hastalara göre solunum virüslerinin pozitif bulunma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Poliklinik hastalarında H1N1 salgını dışında en sık HRV (%13.2) ve INF-A (%3.8) saptanmıştır. Yatan hastalarda ise etken olarak en sık RSV (%34.5) saptanmış, bunu INF-A (%10.3) ve çoğunluğu PIV3 olmak üzere PIV (%7.3) izlemiştir. RSV'nin en sık, Aralık ve Mart ayları arasında, influenza virüslerinin Ocak-Şubat aylarında, HRV'nin ise en sık Nisan-Haziran ayları arasında etken olduğu görülmüştür. Çoklu etken enfeksiyonlarının ise en sık Ocak aylarında görüldüğü saptanmıştır. Diğer virüslerle olan solunum yolu enfeksiyonları yıl boyunca sporadik seyretmiştir. Yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında; ülkemizdeki çalışmalarda solunum virüslerinin pozitiflik oranları %34.4-%67.8 arasında bulunmuştur (17,18). Yurt dışı çalışmalarında ise Amerika'da %36.5, Güney Doğu Asya'da %32, Avrupa'da yaklaşık %43 oranında solunum virüsleri akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda pozitif bulunmuştur (19-22). Bu çalışmada elde edilen pozitiflik oranı daha önce yapılan çalışmaların çoğu ile benzerlik göstermektedir.

Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda, çoklu enfeksiyon oranları farklı çalışmalarda %3.0 ile %7.8 arasında bulunmuştur (17,19,21-24). Bu çalışmada, klinik örneklerin %3.7'sinde iki veya üç etken saptanmıştır. Solunum virüsleri ile gelişen solunum yolu enfeksiyonları mevsimsel özellik göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda solunum virüslerinin özellikle kış aylarında ve Kasım-Mart ayları arasında etkin oldukları bildirilmiştir (21,24,25). Bu çalışmada da, bölgemizde solunum virüslerinin en çok kış aylarında ve ilkbahar girişinde enfeksiyonlarda etken olarak saptandığı görülmüştür.

Son yıllarda etken olan çok sayıda solunum virüsünün çoğunu aynı anda saptayabilen mültepleks bazlı nükleik asit testleri geliştirilmiştir. Mültepleks PCR yöntemi ile solunum virüslerinin kısa sürede tanımlanması; klinik kararların erken alınmasını sağlayarak hasta yönetimini daha etkin hale getirmekte ve antibiyotik kullanımını azaltmaktadır. Bunun yanında bu yöntemler, hücre kültürü ve DFA ile saptanamayan diğer solunum virüslerini de saptayabilmektedir. Ayrıca, bu tanı yöntemi ile hem

duyarlı hem de hızlı sonuç alınmasıyla solunum virüslerinin mevsimsel salgınları daha erken dönemde fark edilebilmektedir. Bu çalışmada yıllara göre iki farklı mPCR yöntemi kullanılmıştır. Birinci dönemde kullanılan mPCR yöntemi ile H1N1 saptanamadığı için 2009 yılında salgın başlangıcı ile birlikte, solunum virüsleri tanı yöntemine sadece H1N1'in saptandığı başka bir real time yöntemi eklenmiştir. Daha sonra H1N1'in mevsimsel özellik kazanmasıyla, laboratuvarımızda influenza A virüsünün bu kökenini de saptayabilen yeni bir mPCR yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca, ikinci dönem kullanılan mPCR ile HBoV de saptanabilmektedir. Bu yüzden bu çalışmadaki HBoV sonuçları sadece 2012-2013 yıllarına aittir. Daha önce, "Respiratuvar RealAccurate™" (PathoFinder, Hollanda) ile yapılmış bir çalışmada duyarlılık ve özgüllük hücre kültürü ile karşılaştırıldığında sırasıyla; %94.0 ve %100, PPV %57.8, NPV %43.0 olarak bulunmuştur (26). "RV15 ACE Detection" kiti (Seegene, Güney Kore) ile daha önce yapılan üç çalışmada, kitin duyarlılık ve özgüllüğü hücre kültürü ile karşılaştırılmış ve duyarlılık-özgüllük oranları sırasıyla %100-%87.0, %88.6-%100 ve %98.0-%100 olarak bulunmuştur (16,27,28). Bu çalışmada kullanılan her iki mPCR yönteminin solunum virüslerini saptamada duyarlılık ve özgüllüklerinin yüksek olduğu diğer çalışmalarda gösterilmiştir.

## Sonuç

Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %40'ında solunum virüsleri saptanmıştır. Poliklinik hastalarında HRV'nin, yatan hastalarda RSV'nin diğer solunum virüslerine kıyasla daha fazla oranda etken olduğu belirlenmiştir. İnfluenza A virüsü hem poliklinik hem de yatan hastalarda ikinci sırada olmakla birlikte yatan hastalarda daha fazla oranda etken olarak saptanmıştır. Bölgemizde solunum virüslerinin en sık kış aylarında ve ilkbahar mevsimi girişinde etken olduğu görülmüştür. Kullanılan mPCR yöntemlerinin duyarlı ve özgül olduğu, kısa sürede sonuçlandığı için hasta yönetimine fayda sağladığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, hücre kültürü ve DFA ile saptanamayan veya saptanması zor olan HCoV, HBoV, HRV, HMPV gibi virüsleri de belirleyerek viral etiyojiye katkıda bulunmuştur.

## Kaynaklar

1. Davies HD, Matlow A, Petric M, Glazier R, Wang EE. Prospective comparative study of viral, bacterial and atypical organisms identified in pneumonia and bronchiolitis in hospitalized Canadian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(4):371-5.
2. Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: A new player among respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2004;38(7):983-90.
3. Barenfanger J, Drake C, Leon N, Mueller T, Trout T. Clinical and financial benefits of rapid detection of respiratory viruses: An outcomes study. *J Clin Microbiol* 2000;38(8):2824-8.
4. Van den Hoogen BG, Osterhaus DM, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1 Suppl):S25-S32.

5. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1953-66.
6. Loeffelholz M, Chonmaitree T. Advances in diagnosis of respiratory virus infections. *Int J Microbiol* 2010;2010:126049.
7. Çiçek C. Hücre kültürü teknikleri: Tek tabaka hücre kültürlerinin üretilmesi ve idame ettirilmesi. In: Başustaoğlu A, Yıldırım ŞT (eds). *Klinik Mikrobiyoloji Yöntemleri El Kitabı*. 3. Cilt, 3. Baskı. Ankara; Atlas Kitapçılık: 2014.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) protocol of real time RT-PCR for influenza A(H1N1) October 2009 publications/swineflu/CDCrealtime RTPCR protocol\_20.090.428.pdf. Available from: [www.cdc.gov/h1n1flu/guidance](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance)
9. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt JR, Becker S. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1967-78.
10. Falsey AR, Walsh EE, Hayden FG. Rhinovirus and coronavirus infection associated hospitalisations among older adults. *J Infect Dis* 2002;185(9):1338-41.
11. Zambon MC, Stockton J, Clewley J, Fleming DF. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet* 2001;358(9291):1410-6.
12. Mahony JB, Blackhouse G, Babwah J, et al. Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virus infections. *J Clin Microbiol* 2009;47(9):2812-7.
13. Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. *J Virol Methods* 2005;126(1-2):53-63.
14. Coiras M T, Aguilar JC, Garcia ML, Casas I, Perez-Brena P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol* 2004;72(3):484-95.
15. Coiras MT, Lopez-Huertas MR, Lopez-Campos G, Aguilar JC, Perez-Brena P. Oligonucleotide array for simultaneous detection of respiratory viruses using a reverse-line blot hybridization assay. *J Med Virol* 2005;76(2):256-64.
16. Coiras MT, Perez-Brena P, Garcia ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A, B and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol* 2003;69(1):132-44.
17. Ecemiş T, Yılmaz Ö, Şanlıdağ T, Akçalı S, Yüksel H. Üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda viral etkenlerin multiplex PCR ile araştırılması. *Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi* 2012;2(1):1-5.
18. Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. *J Pediatr Inf* 2012;6(3):84-9.
19. Brittain-Long R, Westinb J, Olofssonb S, Lindh M, Anderssona L. Prospective evaluation of a novel multiplex real-time PCR assay for detection of fifteen respiratory pathogens--duration of symptoms significantly affects detection rate. *J Clin Virology* 2010;47(3):263-7.
20. Obasi C, Barrett B, Brown R, Vrtis R, Barlow S, Muller D, Gern J. Detection of viral and bacterial pathogens in acute respiratory infections. *J Infect* 2014;68(2):125-30.
21. Tsai HP, Kuo PH, Liu CC, Wang JR. Respiratory viral infections among pediatric inpatients and outpatients in Taiwan from 1997 to 1999. *J Clin Microbiol* 2001;39(1):111-8.
22. Pierangeli A, Gentile M, Di Marco P, et al. Detection and typing by molecular techniques of respiratory viruses in children hospitalized for acute respiratory infection in Rome, Italy. *J Med Virol* 2007;79(4):463-8.
23. Renois F, Talmud D, Huguenin A, et al. Rapid detection of respiratory tract viral infections and coinfections in patients with influenza-like illnesses by use of reverse transcription-PCR DNA microarray systems. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):3836-42.
24. Jin YS, Kuak EY, Shin BM. Detection of 12 respiratory viruses with two-set multiplex reverse transcriptase-PCR assay using a dual priming oligonucleotide system. *Korean J Lab Med* 2007;27(6):420-7.
25. Eccles R. An Explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol* 2002;122(2):183-91.
26. Reijmans M, Dingemans G, Klaassen CH, et al. RespiFinder: A new multiparameter test to differentially identify fifteen respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2008;46(4):1232-40.
27. Syrmis MW, Whiley DM, Thomas M, et al. A sensitive, specific, and cost-effective multiplex reverse transcriptase-PCR assay for the detection of seven common respiratory viruses in respiratory samples. *J Mol Diagnostic* 2004;6(2):125-31.
28. Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. *J Virol Method* 2005;126(1):53-63.

## Sağlıklı gözlerde optik koherens tomografi ile maküler kalınlık ölçümü: Yaş ve cinsiyete bağlı değişimler

Macular thickness measurements in healthy subjects via optical coherence tomography: Changes with age and gender

İhsan YILMAZ Çağrı MUTAF Turgay SATICI Ferah ÖZÇELİK Ahmet Taylan YAZICI Ahmet DEMİROK  
Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Retina Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, bölgemizdeki sağlıklı insanlardaki maküler kalınlık ölçümlerini değerlendirilmesi ve sonuçların yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Kesitsel çalışmada 100 hastanın (54 kadın, 46 erkek) 200 gözü incelendi. Vakaların tümü 20 yaş ve üzerinde olup tamamında düşük kırma kusuru ( $\pm 3$  diyoptri sferik ekivalan) dışında göz bozukluğu ya da gözü etkileyecek sistemik bir hastalık yoktu. Ön segment ve arka segment muayeneleri yarıklı lamba biyomikroskopisi ile yapıldı. Göz içi basıncı ölçümleri Goldmann aplanasyon tonometrisi ile yapıldı. Maküler kalınlık ölçümleri için Stratus optik koherens tomografi (OKT) kullanıldı.

**Bulgular:** Ortalama yaş  $50.7 \pm 17.8$  (20-89 aralığında) idi. Tüm olguların ortalama fovea kalınlıkları  $199.2 \pm 24.7 \mu\text{m}$  (138-276 aralığında), kadın hastaların  $195.8 \pm 26.9 \mu\text{m}$  (138-276 aralığında), erkek hastaların ise  $203.2 \pm 21.2 \mu\text{m}$  (163-268 aralığında) idi. Ortalama foveal kalınlık, iç temporal kadran ve dış temporal kadran ortalama kalınlıklarının erkek hastalarda istatistiksel olarak daha kalın olduğu bulundu (sırasıyla  $p=0.035$ ,  $p=0.015$ ,  $p=0.025$ ). Hastalar yaş dekatlarına göre karşılaştırıldığında, ölçümler arasında anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Bu çalışma ile bölgemizdeki Stratus OKT cihazına ait maküler kalınlık normallerini belirlemiş olduk. Yaşla birlikte maküler kalınlıkta değişiklik olmadığı saptandı. Erkeklerde makülanın bazı bölgelerinin kadınlara göre daha kalın olduğunu ve ortalama maküler kalınlığın da erkeklerde daha yüksek olduğunu saptadık.

**Anahtar Sözcükler:** Maküla, optik koherens tomografi.

### Abstract

**Aim:** In this study, it was aimed to evaluate the macular thickness of healthy subjects in our region and to compare the results by age and gender.

**Materials and Methods:** Two hundred eyes of 100 patients (54 female, 46 male) were included in this cross-sectional study. All cases were over 20 years old and over, and had no ocular or systemic disorder rather than low refractive errors ( $\pm 3$  diopter spherical equivalent). Anterior and posterior segment examinations were performed with slit-lamp biomicroscopy. Goldmann applanation tonometer was used for intraocular pressure measurement. Stratus optical coherence tomography (OCT) was used for macular thickness measurement.

**Results:** The mean age was  $50.7 \pm 17.8$  (range 20-89). Mean foveal thickness was  $199.2 \pm 24.7 \mu\text{m}$  (range 138-276) for all cases,  $195.8 \pm 26.9 \mu\text{m}$  (range 138-276) for females and  $203.2 \pm 21.2 \mu\text{m}$  (range 163-268) for males. The mean foveal thickness, inner temporal quadrant thickness and outer temporal quadrant thickness were significantly higher in males than females ( $p=0.035$ ,  $p=0.015$  and  $p=0.025$ , respectively). There was no difference in age decades.

**Conclusion:** We determined the normal macular thickness measurements for Stratus OCT device in our region. There was no change in macular thickness with ageing. Males have thicker macula at some areas of the macula than females and the mean foveal thickness is higher in males.

**Keywords:** Macula, optic coherence tomography.

Yazışma Adresi: İhsan YILMAZ

Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Retina Kliniği,  
İstanbul, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 13.07.2014 Kabul Tarihi: 31.07.2014

## Giriş

Retinal kalınlığın değerlendirilmesi, birçok retinal hastalığın tanısı ve takibi açısından önemlidir. Kistoid maküler ödem gibi maküler kalınlığın artmış olduğu durumlarda, yarıklı lamba biyomikroskopisi ile tecrübeli bir göz bu kalınlık artışını fark edebilir ve tedavi sonrasındaki değişiklikler benzer şekilde takip edilebilir. Son yıllarda kullanıma giren optik kohorens tomografi (OKT) cihazları, retinal kalınlık ölçümlerinin objektif, kantitatif ve daha hassas bir şekilde yapılabilmesine olanak sağlamıştır (1). Bu cihazlar ile yapılan ölçümler sayesinde hastalıkların daha iyi anlaşılması ve takip edilmesi sağlanabilmektedir (2).

OKT ilk olarak Huang ve ark. (3), tarafından geliştirilmiş ve 1991 yılında ortaya konmuştur. OKT çeşitli doku tabakalarından geriye yansıyan ışık şiddeti ve yansıma gecikme zamanını kullanarak dokuların kesitsel görüntüsünü veren bir görüntüleme yöntemidir (3). OKT ile retina ve ön segmentin gerçek zamanlı, non-kontakt kesit görüntüleri elde edilir (4,5). OKT retinada optik disk ve maküla yanında retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıları da gösterir. Ölçümler genellikle gri skala ile değerlendirilir. Gri skalada görüntü ışık yansıma miktarına göre beyazdan siyaha doğru kodlanır. Vitreus ve aköz gibi ışığı az yansıtan dokular siyah, fotoreseptör tabakası gri ve retina pigment epiteli ve retina sinir lifi tabakası beyaz renkle gösterilir. Bunun dışında, yorumlamayı kolaylaştırmak için geliştirilmiş renkli skalalar mevcuttur. Gri skala görüntüleri renklendirilerek, beyaz alanlar sarı ve kırmızı, gri alanlar mavi ve siyah alanlar lacivert ve siyah ile belirtilir. OKT cihazlarında ışık kaynağı olarak yüksek aydınlatmalı diod lazer kullanılır. Stratus OKT'nin (Carl Zeiss Meditec Inc. CA, USA) dokudaki çözünürlüğü 8-10 µm civarındadır.

OKT ölçümlerinin değerlendirilmesi aşamasında, her cihaza ait toplum normallerinin bilinmesi gereklidir. Bu sayede hasta-normal kişilerin ayırımı yapılabilmektedir. Ayrıca kadın-erkek, cins, ırk ve yaş gruplarına göre de bu normallerin bilinmesinin gereklidir.

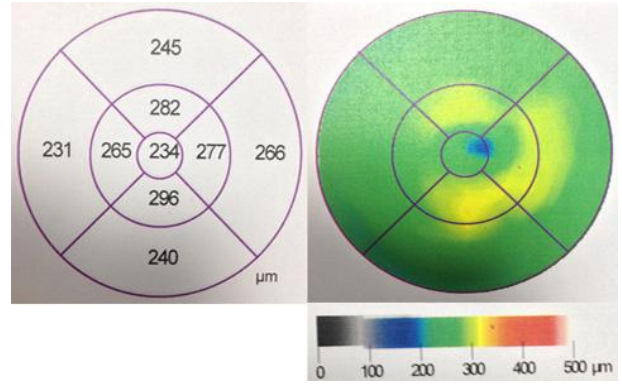
Bu çalışmada, normal Türkiye popülasyondaki maküler kalınlık ölçümlerini değerlendirmek ve sonuçları yaş dekatlarına-cinsiyete göre kıyaslamayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Kesitsel çalışmaya 100 hastanın (54 kadın, 46 erkek) 200 gözü alındı. Çalışmaya alınma kriterleri; düşük refraktif bozukluk haricinde (sferik ekivalan değeri  $\pm 3$  diyoptri aralığında olan) herhangi bir oküler patoloji bulunmaması, 20 ya da üstü yaş, herhangi bir göz ameliyatı geçirmemiş olması, son bir ay içerisinde herhangi bir göz ilacı ya da kontakt lens kullanmamış olması, sistemik herhangi bir hastalığı bulunmaması ve OKT ölçümlerinde sinyal gücünün 8 ve üzerinde olması idi. Kriterlere uyan, gönüllü olan ve hastanemiz

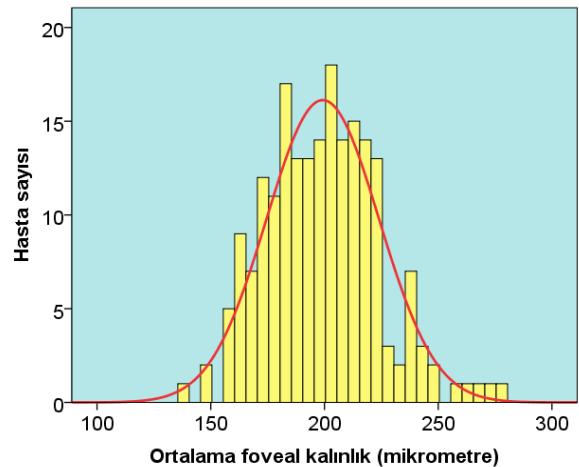
polikliniğine başvurmuş hastalar sırayla çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalara yapılacak ölçümler anlatıldı ve onayları alındı. Çalışmada Helsinki etik standartlarına uyuldu.

İlk olarak, sistemik ve oküler sorgulama yapıldı. Sonrasında ön segment ve arka segment muayeneleri yarıklı lamba biyomikroskopisi ile gerçekleştirildi. Göz içi basıncı ölçümleri Goldmann aplanasyon tonometrisi ile yapıldı. Maküler kalınlık ölçümleri için Stratus OKT kullanıldı. Stratus OKT cihazı maküler kalınlık ölçümleri, sayısal skala ve renk skalası ile çıktısında verilmektedir (Şekil-1).



**Şekil-1.** Bir hastanın Stratus OKT maküla kalınlık çıktısı. Maküla 9 bölgeye ayrılmıştır. Bir mm'lik santral bölgede fovea, 3 mm'lik iç halkada iç temporal-nazal-üst-alt bölgeler, 6 mm'lik dış halkada dış temporal-nazal-üst-alt bölgelere ait ölçümler, sayısal skala ve renk kodlaması ile verilmektedir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilmesi ve istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences 20.0, SPSS Inc, Chicago, USA) programı kullanıldı. Yaş dekatlarına göre maküler kalınlıkların karşılaştırılmasında One Way-ANOVA testi, kadın-erkek karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t testi kullanıldı. 0.05'ten düşük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



**Şekil-2.** Çalışmaya katılan hastaların foveal kalınlık dağılımı.

## Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 50.7±17.8 (20-89 aralığında) idi. Çalışmaya katılan kadın hastaların yaş ortalaması 51.1±17.8 (20-89 aralığında), erkek hastaların yaş ortalaması 50.2±17.9 (20-87 aralığında) idi. Çalışmaya katılan tüm hastaların ortalama fovea kalınlıkları 199.2±24.7 (138-276 aralığında) idi (Şekil-2). Çalışmaya katılan kadın hastaların ortalama fovea kalınlıkları 195.8±26.9 (138-276 aralığında) idi. Erkek hastaların ortalama fovea kalınlıkları ise 203.2±21.2 (163-268 aralığında) idi. Tablo-1'de retinal kalınlık

ölçümleri bölgelere ayrılarak ve kadın-erkek-tüm hastalar şeklinde gruplandırılarak verilmiştir.

Kadın ve erkek hastaların retinal kalınlıkları karşılaştırıldığında, ortalama foveal kalınlık, iç temporal kadran ve dış temporal kadran ortalama kalınlıklarının erkek hastalarda istatistiksel olarak daha kalın olduğu bulundu. (p=0.035, p=0.015, p=0.025).

Yaş dekatlarına göre hastaların OKT ölçümlerinden elde edilen retinal kalınlık ortalamaları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-1. Ortalama Retinal Kalınlık Ölçümleri (µm).

	Fovea	Tem. iç	Sup. iç	Naz. iç	İnf. iç	Tem. dış	Sup. dış	Naz. dış	İnf. dış
<b>Kadın (n=108)</b>	196±269 (138-276)	255±163 (201-297)	271±177 (232-322)	269±18 (227-315)	268±17 (212-313)	218±16 (185-270)	235±16 (203-277)	255±17 (215-294)	232±17 (195-274)
<b>Erkek (n=92)</b>	203±21 (163-268)	262±19 (176-313)	274±198 (208-314)	272±23 (155-313)	273±23 (172-332)	223±16 (188-272)	239±17 (194-273)	257±18 (222-295)	231±19 (187-276)
<b>Toplam (n=200)</b>	199±25 (138-276)	258±18 (176-313)	272±19 (208-322)	270±21 (155-315)	270±20, (172-332)	220±17 (185-272)	236±17 (194-277)	256±17 (215-295)	232±18 (187-276)

Tem: Temporal, Sup: Superior, Naz: Nazal, İnf: İnfior

Tablo-2. Dekatlara Göre Retinal Kalınlık Ölçümleri (µm).

Dekat	Fovea	Tem. iç	Sup. iç	Naz. iç	İnf. iç	Tem. dış	Sup. dış	Naz. dış	İnf. dış
<b>3 (n=24)</b>	197±23 (167-275)	261±17 (225-294)	279±15 (248-313)	273±15 (249-305)	276±15 (253-308)	225±20 (196-272)	241±17 (214-277)	259±16 (223-291)	233±17 (201-273)
<b>4 (n=38)</b>	195±24 (149-241)	262±15 (233-297)	280±18 (243-322)	276±19 (242-315)	277±17 (241-313)	223±15 (190-248)	240±14 (216-266)	263±16 (228-294)	241±16 (204-276)
<b>5 (n=36)</b>	195±21 (156-236)	258±21 (176-286)	274±21 (208-305)	268±29 (155-312)	271±25 (172-306)	228±15 (192-252)	244±16 (214-270)	259±16 (228-284)	237±17 (204-274)
<b>6 (n=42)</b>	200±19 (165-250)	259±12 (226-279)	270±13 (238-290)	271±15 (230-304)	271±16 (231-310)	216±13 (189-241)	236±14 (211-271)	255±14 (222-280)	228±15 (196-257)
<b>7 (n=26)</b>	205±33 (159-276)	253±21 (201-313)	265±22 (235-314)	268±20 (238-313)	265±23 (233-332)	213±15 (188-246)	225±15 (194-261)	247±18 (223-294)	222±18 (187-256)
<b>8 (n=18)</b>	207±31 (138-256)	257±23 (208-292)	268±18 (232-295)	266±22 (227-305)	263±21 (212-292)	217±20 (185-266)	230±17 (203-268)	246±17 (215-279)	227±18 (195-264)
<b>9 (n=16)</b>	201±29 (159-244)	253±19 (228-295)	264±23 (237-312)	261±22 (234-307)	263±19 (237-306)	216±19 (197-260)	231±23 (204-271)	251±24 (224-295)	224±21 (187-272)

Tem: Temporal, Sup: Superior, Naz: Nazal, İnf: İnfior

Çalışmaya katılan hastalar yaş dekatlarına göre sınıflandırılıp, ölçüm sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

## Tartışma

OKT, günümüzde hem retina hem de ön segmentin gerçek zamanlı kesitlerinin alınması ve incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (6). OKT, ultrasonografiye benzer şekilde çalışır. Önemli farkı ses dalgası yerine ışık dalgalarının kullanılmasıdır (6). Işık dalga boylarının ses dalga boylarından çok daha kısa olması nedeniyle, OKT çok daha çözünürlüğü yüksek görüntüler verebilmektedir. Önce yansıyan ışınların gecikme zamanına göre dağılımı sonucu A mod tarama, sonra farklı A mod

taramalar birleştirilerek (farklı optik kesitler) birleştirilerek B mod taramalar elde edilir. Bu taramaların değerlendirilmesinde genellikle gri skalalar ile kullanılmaktadır. Bunun yanında renk skalaları şeklinde ve üç boyutlu kesitler şeklinde değerlendirmelere olanak sağlayan cihazlar günümüzde mevcuttur.

OKT'nin önemli avantajlarından bir tanesi non-invaziv olduğundan hasta ve hekim açısından konforlu bir yöntem olmasıdır (7). Günümüzde arka segment OKT taramaları özellikle glom ve retina hastalıkları açısından neredeyse vazgeçilmez hale gelmiştir. Gelişen teknolojilerle maküler ve koroidal kalınlık ölçümleri objektif olarak yapılabilir hale gelmiştir (8). Bu retinal hastalıklara tanı konulmasında muayene bulgularına ilave çok değerli bilgiler verebilmekte, ilave olarak tedavi

kararının alınmasında, uygulanacak tedavinin ne olduğuna karar verilmesinde ve tedavinin etkisinin takibinde hekime önemli bir yardım sağlamaktadır.

Maküler kalınlık ölçümleri; kullanılan cihaza göre değişiklik gösterebilmektedir (9,10). Ayrıca değişik coğrafik bölgelerde, değişik ırk-cinsiyet-yaş gruplarında, yüksek refraktif kusurlarda farklılıklar bulunması olasıdır (11). Bu çalışmada kullandığımız time-domain OKT ile maküler kalınlığı subfoveal bölgede ortalama  $199.2 \pm 24.7$  olarak tespit ettik. Benzer şekilde spektral ve time domain ölçüm yöntemiyle yapılan değerlendirmelerde farklı sonuçlar elde edilebildiği daha önceki araştırmalarda belirtilmiştir (10). Bu çalışmada erkeklerde foveal kalınlık, iç temporal kadran ve dış temporal kadran ortalama kalınlıklarının kadınlardan daha fazla olduğu saptadık.

Yaş dekatlarına göre değerlendirme yapıldığında maküler kalınlıkta değişikliklere rastlanılmadı. Farklı olarak, OKT ile ölçülebilen retinal sinir lifi tabakası (RSLT) ve nöroretinal rim alanı gibi bir takım parametrelerde yaşla birlikte azalma olabileceği daha

önceki çalışmalarda gösterilmiş (12). Kampougeris ve ark. (12), yaptıkları çalışmada yaş dekatı başına 1.92  $\mu\text{m}$ 'lik azalma olduğunu ifade etmişlerdir. Katarakt gibi ortam opasitelerinin ölçümleri olumsuz etkileyebileceği daha önceki yayınlarda gösterilmiş, Yıldırım ve ark. (13), aynı hastalarda katarakt ameliyatı öncesi ve sonrasında yaptıkları RSLT ölçümlerinde belirgin farklılık bildirmişlerdir. Kataraktlı gözlerde OKT ile elde edilen RSLT kalınlığının daha ince olduğunu belirtmişlerdir. OKT değerlendirmesi yapılırken, ilk olarak yeterli sinyal gücüne erişilip erişilemediğinin değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

### Sonuç

Bu çalışma ile ülkemizde birçok klinikte kullanılmakta olan Stratus OKT cihazına ait maküler kalınlık toplum normallerini belirlemiş, ölçümlerde yaşla birlikte azalma olmadığını ve erkek cinsiyette bazı maküla bölgelerinde daha yüksek ölçümlere rastlanmasının doğal olduğunu tespit etmiş olduk. Değişik retinal ve koroidal hastalıklarda, değişik OKT cihazlarından alınan ölçümlerin yansıtıldığı gelecek yayınlara gereksinim duyulmaktadır.

### Kaynaklar

1. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 1995;113(3):586-96.
2. Aydın A, Bilge AH. Optik koherens tomografinin glokomda yeri. Glo-Kat 2007;2(2):77-82.
3. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science 1991;254(5035):1178-81.
4. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 1994;112(12):1584-89.
5. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. Arch Ophthalmol 1995;113(3):325-32.
6. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. T Oft Gaz 2008;38(2):168-75.
7. Yavuz L, Kuğu S, Yılmaz İ, Öztürk Y, Öztürk Y. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda fakoemülsifikasyon cerrahisi sonuçları. J Kartal TR 2013;24(2):103-6.
8. Kaya M, Koçak N, Selim A, Örel T, Kaynak S. Diyabetes mellitus hastalarında katarakt ameliyatından sonra maküla kalınlığının optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi. Tıp Araştırmaları Dergisi 2010;8(2):83-8.
9. Liu L, Zou J, Jia L, Yang JG, Chen SR. Spectral and time-domain optical coherence tomography measurements of macular thickness in young myopic eyes. Diagn Pathol 2014;9(1):38.
10. Roh YR, Park KH, Woo SJ. Foveal thickness between stratus and spectralis optical coherence tomography in retinal diseases. Korean J Ophthalmol 2013;27(4):268-75.
11. Song AP, Wu XY, Wang JR, Liu W, Sun Y, Yu T. Measurement of retinal thickness in macular region of high myopic eyes using spectral domain OCT. Int J Ophthalmol 2014;7(1):122-7.
12. Kampougeris G, Spyropoulos D, Mitropoulou A, Zografou A, Kosmides P. Peripapillary retinal nerve fibre layer thickness measurement with SD-OCT in normal and glaucomatous eyes: Distribution and correlation with age. Int J Ophthalmol 2013;6(5):662-5.
13. Yıldırım R, Çam D, Arıkan G, Güvenç Ü. Kataraktın spektral-domain optik koherens tomografiyle yapılan peripapiller retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ölçümlerine etkisi. Glo Kat 2013;8(4):231-34.

## Deneyisel tirotoksikoz modelinde sıçan ovaryum dokusu rejenerasyon yeteneği ve kapasitesi

Thyrotoxicosis in experimental rat model of ovarian tissue regeneration capability and capacity

Fatih OLTULU<sup>1</sup> Hüseyin AKTUĞ<sup>2</sup> Ayşegül UYSAL<sup>2</sup> Gülperi ÖKTEM<sup>2</sup> Nevbahar TURGAN<sup>3</sup>  
Nefise Ülkü KARABAY YAVAŞOĞLU<sup>4</sup> Altuğ YAVAŞOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Merkezefendi Devlet Hastanesi, Histoloji ve Embriyoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, deneysel olarak tirotoksikoz oluşturulan sıçanlarda, tirotoksikozla ilgili olarak ovaryum yapısında, özellikle tiroid hormon reseptörleri içeren oosit, kumulus hücreleri ve granülosa hücrelerinde oluşabilecek histolojik değişimler ile doku rejenerasyon yeteneği ve kapasitesinin, kök hücre belirteçleri açısından immünohistokimyasal olarak araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Her biri 8 sıçandan oluşan 2 çalışma grubu oluşturuldu. Tirotoksikoz grubu dışı sıçanlara 10 gün intraperitoneal 500µgr/kg/gün 3,3',5-Triiodo-L-thyronine enjekte edildi. On birinci gün tüm hayvanlara anestezi uygulandı, biyokimyasal değerlendirmeler için 5 cc kan alındıktan sonra dekapite edilerek ovaryumları çıkarıldı. Ovaryumlar immünohistokimyasal incelemeler için %4'lük paraformaldehit fiksatifine içine alındı. Rutin immünohistokimyasal takip ve boyamalar yapılarak tüm örnekler ışık mikroskopunda değerlendirildi.

**Bulgular:** İmmünohistokimyasal boyamalar sonucunda c-kit ve Thy-1 ekspresyonu kontrol grubuna göre tirotoksikoz grubunda belirgin düzeyde azalmış, Nanog ekspresyonu ise tirotoksikoz grubunda artmış olarak bulundu. Tirotoksikozlu sıçanlarda c-kit ve Thy-1'in azalması, tirotoksikozda stromal büyüme desteğinin azalmasına ve mikroçevre bozunumuna neden oldu.

**Sonuç:** Tirotoksikozda Nanog ekspresyonunun artışı, foliküler yapıları ve oositleri korumak adına dokunun katabolik süreç (tiroid hormonlarının hemen tüm hücrelerde metabolizmayı hızlandırmasına bağlı olarak) artışına rağmen reaktif olarak mikroçevreyi koruma çabası olarak yorumlandı.

**Anahtar Sözcükler:** c-Kit, kök hücre, Nanog, ovaryum, tirotoksikoz,

### Abstract

**Aim:** In this study, it was aimed to investigate the possible histological changes in the ovarian structure and particularly in the oocytes, cumulus cells and granulosa cells containing thyroid hormone receptors, tissue regeneration capability and capacity in terms of stem cell markers immunohistochemically by experimentally-induced thyrotoxicosis in rats.

**Materials and Methods:** Two study groups were formed (eight rats for each group); 500µgr/kg/day 3,3',5-Triiodo-L-thyronine was injected intraperitoneally to female rats in thyrotoxicosis group during ten days. In 11<sup>th</sup> day, all animals were anesthetized, 5 cc blood was drawn for biochemical evaluation and then all were decapitated in order to remove ovaries. Ovaries were placed in 4% paraformaldehyde fixative for immunohistochemical investigation. Immunohistochemical processing and staining were performed routinely and all samples were evaluated by light microscopy.

Yazışma Adresi: Fatih OLTULU

Merkezefendi Devlet Hastanesi, Histoloji ve Embriyoloji Kliniği,  
Manisa, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 06.06.2014 Kabul Tarihi: 04.07.2014

**Results:** As a result of immunohistochemical staining, *c-kit* and *Thy-1* expressions were found to be significantly decreased in the thyrotoxicosis group compared with the control group, whereas *Nanog* expression was increased in the thyrotoxicosis group. Decrease in *c-kit* and *Thy-1* expression in the thyrotoxicosis group caused a reduction in the stimulatory effects of the growth factors on oocytes, cumulus and granulosa cells.

**Conclusion:** Decreased levels of *c-kit* and *Thy-1* in rat model of thyrotoxicosis lead to a decrease in stromal growth support and deterioration of microenvironment. Elevated levels of *Nanog* expression in thyrotoxicosis was interpreted as an effort to protect the microenvironment for the sake of follicles and oocytes despite the increase in catabolic processes (as a result of increased metabolism in almost all cells due to thyroid hormones).

**Keywords:** *c-Kit*, stem cell, *Nanog*, ovary, thyrotoxicosis.

## Giriş

Hipertiroidiye bağlı tirotoksikoz durumunda değişik organ ve sistemleri ilgilendiren bulgu ve belirtiler saptanır. Bu durumdan etkilenen organların başında da ovaryumlar gelir çünkü ovaryumlarda ki oosit, kumulus hücreleri ve granülosa hücreleri tiroid hormon reseptörleri içermektedir ve tiroid hormonu düzeylerinde oluşacak değişikliklerden direk ya da indirekt olarak etkilenmektedirler (1,2). Ayrıca oositler ve kumulus hücreleri TR mRNA eksprese eder ve foliküler sıvı değişken ama anlamlı miktarda serbest T3 içerir (1). Ovaryumdaki granülosa hücrelerinde Tiroid Stimulan Hormon (TSH) reseptörlerinin varlığı ilk olarak 1993 yılında gösterilmiştir. T3 (3'-3,5 triiyodotironin) gen ekspresyonunu büyük oranda nükleer tiroid hormon reseptörleri ailesi aracılığıyla düzenler. İnsan TR  $\alpha$  geni kromozom 17'de ve TR  $\beta$  geni kromozom 3'te bulunur. Memeliler 3 değişik reseptör izoformu eksprese ederler (TR $\alpha$ -1, TR $\beta$ -1, ve TR $\beta$ -2) her biri hedef genlerin transkripsiyonunu regüle ederek T3'e cevabı yönlendirebilir. İki TR izoformu,  $\alpha$ -1 ve TR $\beta$ -1, insan mural granülosa hücrelerinde saptanmıştır (3).

Hipofizden salgılanan gonadotropinler folikül gelişimi ve farklanmasının düzenlenmesinde major rol oynarken, çeşitli hormonların ve büyüme faktörlerinin ovaryum folikül gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (4).

Fare ve insan oositleri üzerinde tiroksin için spesifik bağlanma bölgelerinin tespit edilmesi tiroid hormonlarının oositler üzerinde direkt etkili olduğunu düşündürmektedir (5). Ovaryum folikülü gelişiminde ve kumulus-oosit kompleksinin (COC) maturasyonunda da T3 gereklidir (6). Tirotoksikoz durumunda özellikle de granülosa hücrelerinde proliferasyon görülür (7).

Kök hücreler olarak kabul edilen primordiyal germ hücreleri, oositlerin öncülü olan oogonyumları oluşturacak olan hücrelerdir ve bu hücreler epiblast tabakasından köken alıp oluştuktan sonra gonadal kabartıya doğru göç ederler ve burada mitozla çoğalarak sayılarını artırırlar (8). Tirotoksikozda oositler üzerindeki etki mekanizmaları henüz tam olarak ortaya konulmamıştır. Çalışmamızda ovaryumda ki kök hücre belirteçleri olan *Thy-1*, *c-kit* ve *Nanog* kullanılarak yapılan immünohistokimyasal analizlerle incelenmesi planlanmıştır. Yetişkin dönemdeki sıçanların ovaryumlarındaki kök hücre

potansiyeli ve tirotoksikoz durumunda davranış paternleri çalışmamızın üzerinde duracağı önemli bir konudur.

## Gereç ve Yöntem

Deneyel çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hayvan Etik Kurulu'nun 26 Kasım 2010 tarih 2010-153 sayılı onayı ile gerçekleştirildi. Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden, ağırlıkları 180-220 gr. arasında değişen, seksüel olgunluğa ulaşmış *Rattus albinus* dişi sıçanlar temin edilerek Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Bilim Dalında, 25°C oda ısısında, 12 saat aydınlık ve karanlık dönemlerle, serbest su ve gıda sağlanarak araştırmaya alındılar. Yem ve su günlük olarak değiştirildi.

Deney hayvanları, kontrol ve tirotoksikoz oluşturulacak gruplar olmak üzere sınıflandırılarak 2 grup oluşturuldu:

**Grup 1:** Kontrol dişi sıçan grubu (n=8): Herhangi bir uygulama yapılmadı.

**Grup 2:** Tirotoksikoz dişi sıçan grubu (n=8): On gün süre ile intraperitoneal 500  $\mu$ gr/kg/gün olacak şekilde 0.0025 M NaOH (final solüsyonu olarak %0.9 NaCl kullanıldı) ile hazırlanan 3,3',5-Triiodo-L-thyronine enjekte edildi (3,3',5-Triiodo-L-thyronine (Sigma, T2877-100 mg) (9-11).

On birinci günde gruplardaki hayvanlara kas içi 10 mg/kg *Xlasine* (Bayer) ve 60 mg/kg *Ketamine hydrochloride* (Parke-Davis, İstanbul) uygulandı. Biyokimyasal analizler için kalp içi olarak 5 cc kan alındıktan sonra sıçanlar dekapite edilerek ovaryumları çıkarıldı ve immünohistokimyasal uygulama için %4'lük paraformaldehit fiksatifine içine alındı. Tiroid fonksiyon testleri için alınan kan örneklerinin plazmaları ayrılarak analiz gününe kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Tiroid fonksiyon testleri Rat Free Tri-iodothyronine, Free-T3 ELISA Kit (Cusabio Biotech Co. CSB-E05076r) ve Rat Thyroid Stimulating hormone, TSH ELISA Kit (Cusabio Biotech Co, CSB-E05115r) antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemi olan ELISA (12,13) ile çalışıldı.

Işık mikroskopik takip için alınan dokular %4'lük paraformaldehitte 24 saat süreyle bekletilerek fikse



edildi. Rutin histolojik takipten sonra, alınan dokular parafine gömülerek bloklandı. Işık mikroskopik incelemeler için mikrotomda (Leica RM 2145) 5µm'lik kesitler alınarak standart protokollere uygun olarak c-kit, Thy-1 ve Nanog ile immünohistokimyasal boyama yapıldı.

## Bulgular

### Biyokimyasal Bulgular

Deneysel uygulamada beklenen şekilde T3 artmış TSH'nin ise baskılandığı görüldü. 3,3',5-Triiodo-L-thyronine ile deneysel tirotoksikoz oluşturulan ve kontrol grubunda bulunan hayvanların tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları Tablo-1'de toplu olarak gösterilmektedir.

**Tablo-1.** Grup I (Kontrol dişi) ve 3,3',5-Triiodo-L-thyronine Uygulanarak Tirotoksikoz Oluşturulmuş Grup II (tirotoksik dişi) Arasındaki Ortalama Tiroid Fonksiyon Test Sonuçları.

	Grup 1	Grup 2
TSH (mLU/mL)	1.64 ± 0.75	0.051 ± 0.06
FT3 (pg/mL)	1.59 ± 0.38	7.196 ± 1.058

3,3',5-Triiodo-L-thyronine uygulanan grup ile kontrol grubundaki hayvanların ağırlık karşılaştırılması yapılarak, deney grubu hayvanlarda ilaç uygulanımı sonrasında tirotoksikoz gelişimine bağlı olarak tüm hücrelerde metabolizma artışının klinik bir yansıması olarak ağırlıklarında 6-27 g arasında değişen azalma saptandı (Tablo-2). Kontrol grubundaki hayvanların ağırlıklarında önemli bir azalma veya artma tespit edilmedi.

**Tablo-2.** Tirotoksik Dişi Grup 3,3',5-Triiodo-L-thyronine Uygulanması Öncesi ve Sonrası Ağırlık Karşılaştırılması.

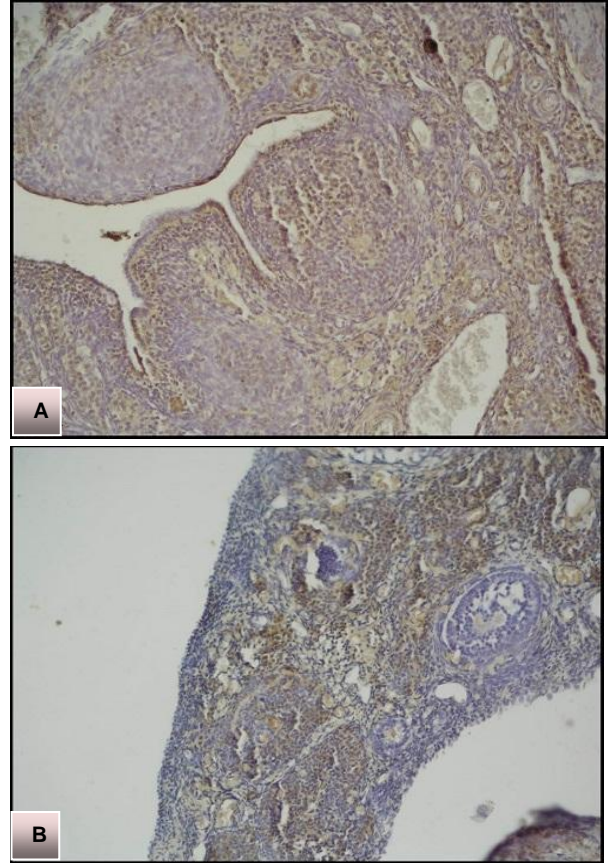
Hayvan no.	3,3',5-Triiodo-L-thyronine uygulaması öncesi ağırlık	3,3',5-Triiodo-L-thyronine uygulaması sonrası ağırlık
1	185 g	179 g
2	182 g	174 g
3	195 g	170 g
4	183 g	161 g
5	198 g	171 g
6	188 g	178 g
7	196 g	184 g
8	192 g	176 g

### İmmünohistokimyasal Bulgular

#### c-Kit immünreaktivitesi

Grup I'e (Kontrol) ait ovaryum histolojik kesitlerinde germinal epitel hücreleri, ovaryal foliküllerdeki granülosa (foliküler) hücreleri ve stromal hücrelerin c-kit ekspresyonu gösterdiği izlendi (Şekil-1A). Grup II'ye (Tirotoksikoz) ait ovaryum histolojik kesitleri Grup I (Kontrol) ile karşılaştırıldığında germinal epitel hücreleri ve stromal hücrelerde c-kit (+) hücre sayısında belirgin bir azalma izlenirken, c-kit (+) stromal hücrelerde ekspresyonun oldukça kuvvetli olduğu görüldü.

Granulosa hücrelerinde ise c-kit ekspresyonu gözlenmedi (Şekil 1-B) (Tablo-3).



**Şekil-1A,B.** c-Kit immünreaktivitesi Grup I'e (Kontrol) (A) göre Grup II'de (tirotoksikoz) (B) azalmıştır. (Büyütmeye Ax10, Bx10).

**Tablo-3.** Ovaryuma Ait Kesitlerde Germinatif Ovaryum Epitel Hücreleri, Stromal Hücreler ve Foliküler Granulosa Hücrelerine Ait Farklı İmmünohistokimyasal Boyalar ile Boyanarak Elde Edilen İmmünoreaktif (+) Hücrelerdeki Ekspresyon Şiddetleri.

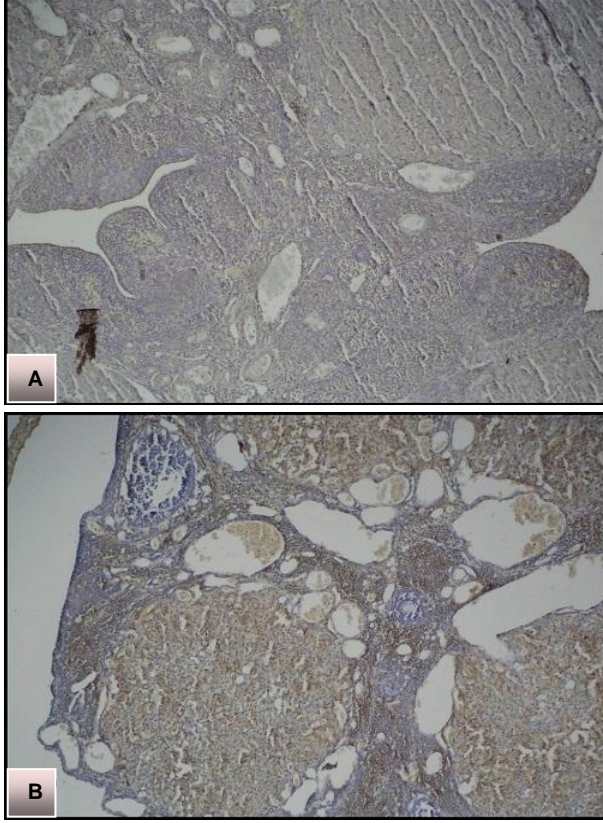
İmmünoreaktivite		İmmünoreaktif (+) hücrelerde ekspresyon şiddetleri		
		Germinatif epitel hücreleri	Stromal hücreler	Granulosa hücreleri
c-kit	Kontrol	(++)	(++)	(++)
	Tirotoksikoz	(+)	(+++)	-
Nanog	Kontrol	(+)	(+)	-
	Tirotoksikoz	(+++)	(+++)	-
Thy-1	Kontrol	(+++)	(+++)	-
	Tirotoksikoz	(+)	(+)	-

-: Boyanmamış; +: Zayıf boyanmış; ++: Orta derecede boyanmış; +++: Güçlü boyanmış.

#### Nanog immünreaktivitesi

Grup I'e (Kontrol) ait histolojik kesitlerde germinal epitel hücreleri ve stromal hücrelerde Nanog ekspresyonu oldukça zayıf gözlemlendi (Şekil-2A). Grup II'ye (Tirotoksikoz) ait histolojik kesitler, Grup I (Kontrol) ile

karşılaştırıldığında, germinal epitel hücreleri ve stromal hücrelerde Nanog ekspresyonu belirgin şekilde artmış olarak izlendi (Şekil-2B). Her iki grup granüloza hücrelerinde ekspresyon gözlenmedi (Tablo-3).



**Şekil-2A,B.** Nanog immünoreaktivitesi Grup I'e (Kontrol) (A) göre Grup II'de (Tirotoksikoz) (B) artmıştır. (Büyütme Cx10, Dx10).

#### **Thy-1 immünoreaktivitesi**

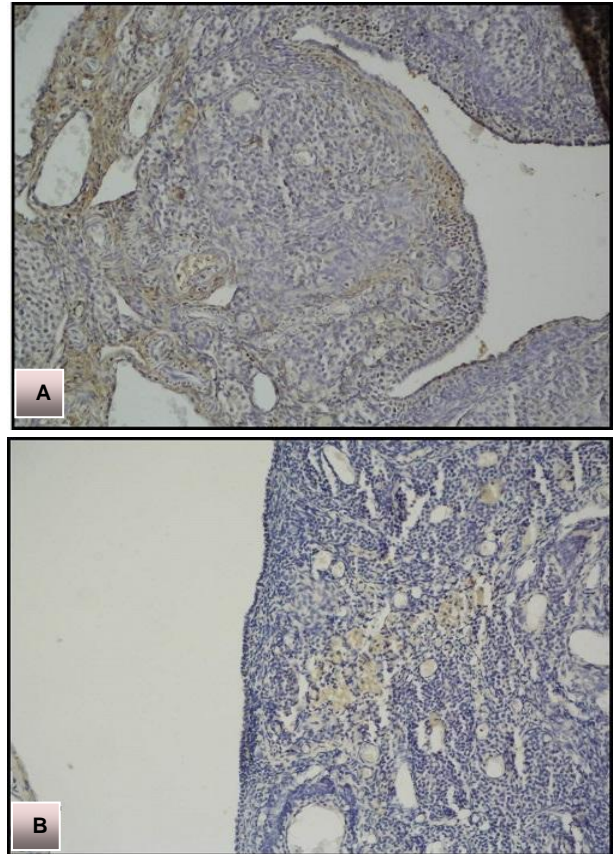
Grup I'e (Kontrol) ait histolojik kesitlerde germinal epitel hücreleri ve stromal hücrelerde Thy-1 ekspresyonu gözlemlendi (Şekil-3A). Grup II'ye (Tirotoksikoz) ait histolojik kesitler Grup I (Kontrol) ile karşılaştırıldığında, germinal epitel hücreleri ve stromal hücrelerde Thy-1 ekspresyonu azalmış olarak izlendi (Şekil-3B). Her iki grup granüloza hücrelerinde ekspresyon gözlenmedi (Tablo-3).

#### **Tartışma**

Tirotoksikoz, kanda tiroid hormonlarının yükselmesine bağlı olarak oluşan ve birçok sistemde bozukluğa neden olan klinik tablodur (14). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (15) ve her iki cinste de en sık nedeni Graves hastalığıdır (16).

Memelilerde, fetal ve erken post-natal dönemde kadın genital sisteminin gelişimi tiroid hormonlarından bağımsızdır (17). Tiroid hormonlarının ovaryum fonksiyonları üzerine olan etki mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır, çünkü tiroid hormonlarının tüm vücudu etkileyen yaygın bir etki alanı vardır (18). Ancak fare ve insan oositleri üzerinde tiroksin için spesifik bağlanma bölgelerinin bulunması nedeniyle tiroid hormonlarının,

foliküler yapı ve oositler üzerinde direkt etkili olduğunu düşündürmektedir (3). Öte yandan, oositler, mural granüloza hücreleri ve kumulus hücreleri TR mRNA ekspresyona ederler (20). T3, insan granüloza hücre proliferasyonunu stimüle eder ve in vitro olarak hCG ile benzer etkiye sahiptir (21). Dolayısıyla, over folikülü gelişiminde ve COC maturasyonunda T3'te önemli olabilmektedir. Üstelik T3'ün etkilediği COC maturasyonu ve ovulasyonun moleküler mekanizmalarının tanımlanması hem tanı hem de IVF ve embriyo transferi için uygun koşulların tanımlanmasına da yararlı olacaktır (20). Ancak yapılan bir çalışmada olgunlaşmamış ve yetişkin farelerde, COC'nin olgunlaşması yani kumulus hücrelerinin yayılımının ve oositlerde mayoz bölünmenin başlayıp metafaz 2'ye kadar ilerlemesi sürecinin T3'den bağımsız olduğu bildirilmiştir (4). Daha önce yapılan çalışmalarda insan ve sıçan ovaryum yüzey epitel hücreleri çekirdeğinde TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2 ve TR $\beta$ 1 reseptörlerinin güçlü bir şekilde ekspresyona edildiği gösterilmiştir (22). Klinik veriler T3'ün over fonksiyonunu etkilediğini ve oosit, granüloza ve kumulus hücrelerinde uygun reseptörlerinin bulunduğunu göstermektedir (20).



**Şekil-3A,B.** Thy-1 immünoreaktivitesi Grup I'e (Kontrol) (A) göre Grup II'de (Tirotoksikoz) (B) azalmıştır. (Büyütme Cx10, Dx10).

c-Kit ligandı ile c-kit mRNA ve proteininin ovaryumda ekspresyona edilme paterni daha önce primatlarda, insanlarda (23,24), koyunda (25) ve kemirgenlerde (26,27) araştırılmıştır. Genel olarak primordiyal germ

hücreleri, teka hücreleri ve oositler c-kit reseptörünü eksprese ederken, granülosa hücreleri ve ovaryum epitel hücreleri kit ligandı üretir (28). İn situ RT-PCR yönteminden yararlanılarak koitus sonrası 16.5-17.5 gün arasında fetal fare ovaryumunun dış bölgelerinde yerleşmiş germ hücrelerinde kit ligandı ve c-kit mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. Embriyonik gelişmenin 18.5. gününde kit ligandı ekspresyonu ovaryum medullasındaki somatik hücrelerle sınırlanmaktadır (27). Doğumda kit ligandı mRNA ve protein ekspresyonu fare ovaryumunun santral kordlarında yüksektir ve daha sonra özellikle granülosa hücreleriyle ilişkili hale geldiği bildirilmiştir (27,29). Post-natal fare ovaryumlarında, kit ligandı proteini ve mRNA ekspresyonu gelişmenin tüm evrelerinde foliküllerin granülosa hücrelerinde saptanmış ancak ekspresyonu primordiyal ve primer foliküllerde ve antral foliküllerin kumulus hücrelerinde çok düşük olduğu bulunmuştur (26,29). Yapılan başka bir çalışmada ise, c-kit mRNA ve proteini migrasyondaki mitotik primordiyal germ hücrelerinde yüksek düzeyde iken fare ve koyunların fetal hayatında mayozun ilk aşamasındaki germ hücrelerinde bulunmadığı, c-kit mRNA ekspresyonunun daha sonra diptoten oositlerde geri döndüğü gösterilmiştir. c-Kit ekspresyonundaki bu duraklamanın nedeni henüz anlaşılamamıştır. Primordiyal ve sonraki evredeki oositler tek tip c-kit proteini ve mRNA'sı eksprese ederler ama ekspresyon antral foliküllerde azalır (25,30). Kang ve ark. (31) tarafından yapılan bir çalışmada ise, teka hücrelerinin de c-kit protein ve mRNA'sı eksprese ettiği bildirilmiştir. İnsan örnekleri sınırlı olduğu için insan oogenezi ve folikülogenezi sırasında kit ligandı ve c-kit geçici ekspresyon düzeyleri hakkındaki bilgi pek fazla değildir. Ancak bazı araştırmaların sonuçları kadın fertilitesinde kit ligandı ve c-kit'in potansiyel rolleri hakkında bir fikir sağlamaktadır. Farelerdeki bulgulara benzer olarak, insan fetal ovaryumlarında immünohistokimyasal olarak primordiyal foliküllerdeki oositlerde c-kit'in zayıf boyandığı gösterilmiştir (32). c-Kit proteininin yeni oluşmuş insan primordiyal foliküllerinin granülosa hücrelerince de eksprese edildiğine dair bazı kanıtlar vardır (33). Kit ligandı ve c-kit proteinleri fetal ve yetişkin overlerindeki foliküllerin sadece oositlerinde saptanmış ancak granülosa hücrelerinde ikisi de bulunamamıştır (34). Ancak başka bir çalışmada ise, kit ligandı proteininin insan fetal overlerinde primordiyal, pre-antral ve erken antral foliküllerin granülosa hücrelerinde immüno-lokalizasyon gösterdiği tespit edilmiştir (33). Söz konusu araştırmamızda ise, incelediğimiz kontrol grubu yetişkin sıçan ovaryumlarında c-kit immünoekspresyonunun germinatif epitel hücrelerinde, preantral ve antral foliküllerin granülosa hücrelerinde ve özellikle stromal hücrelerde belirgin olduğu saptanmıştır. Tirotoksikoz grubu yetişkin ovaryum kesitlerinde c-kit immünoekspresyonu incelendiğinde, germinal epitel ve stromal hücrelerde c-kit pozitif hücre sayısında belirgin bir

azalma görülmesine rağmen stromal hücrelerdeki ekspresyonun oldukça kuvvetli olduğu, granülosa hücrelerinde ise c-kit ekspresyonunun olmadığı tespit edilmiştir.

Thy-1 mezenşimal hücre proliferasyonunu uyarıcı etkiye sahiptir ancak ovaryum kanseri ve nazofaringeal kanser gibi bazı kanser türlerinde de proliferasyonu baskılayarak tümör supresoru olarak tanımlanmaktadır (35). Thy-1 ekspresyonu gelişimsel olarak nöronlarda ve ovaryum folikül hücrelerinde düzenlenmektedir (36). Bukovsky (37) tarafından, primer foliküllerde ve çevresindeki stromal hücreler ile vasküler perisitlerde immünoekspresyon gösterilmiştir. Preantral ve antral foliküllerin büyümesinde, aktive makrofajlar ve tekal vasküler perisitlerden Thy-1'in aşırı sekresyonu eşlik eder (38). Menstrüel siklus sırasında bir folikül seçilip dominant hale gelir ve diğerleri atreziye uğrar. Seçilen folikülün hangi mekanizmayla atreziden korunduğu ise belirsizdir. Folikül seçim sırasında seçilen folikülün (dominant) regrese olan foliküllere göre (nondominant) anlamlı tekal gelişme geriliği gösterdiği ve bunun tekal tabakada hızlandırılmış bir differansiasyona bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu durumun ise, büyük olasılıkla Thy-1 pozitif perisit aktivitesinin otonomik innervasyonla geçici olarak inhibe olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (39). Araştırmamızda Thy-1 kontrol grubu ovaryum kesitlerinde germinal epitel ve stromal hücrelerde kuvvetli ekspresyon gözlenirken tirotoksikoz grubunda ise azaldığı saptanmıştır. Bulgular tirotoksikozun Thy-1 ekspresyonunu baskıladığını düşündürmektedir. Öte yandan Thy-1, birçok proteinin bağlanması için membranda bulunan, yapısal olarak antikora benzeyen ve aynı zamanda da bir adezyon molekülüdür. Thy-1, ortamda bcl-2 olsa dahi apoptozisi baskılayarak bir yandan da fibrozisi artırır. Hipertirodili grupta Thy-1 ekspresyonu azalmıştır. Bu genel katabolik süreçte membrandaki birçok proteinle birlikte Thy-1'inde katabolizmasına bağlı olabilir. Thy-1'in azalması da bir yandan hücreleri apoptozise götürürken, bir yandan da fibroblast *growth* faktör gibi çalıştığı için fibrozisi azaltmış olabilir.

İlk trimesterde fetal ovaryumlarda Nanog ekspresyonunun gelişimsel paterni gösterilmiştir ancak geç evrelerde ekspresyon düzeyinin zayıf olduğu belirtilmiştir (40). İkinci trimesterde ise Nanog ekspresyonunun bulunmadığı bildirilmektedir (41). Yedi haftalık embriyoda Nanog pozitif hücreler medulla ve korteks bölgesinde eşit olarak dağılmış bir şekilde gonadın tümünde görülmektedir. On birinci haftada ise Nanog pozitif hücre sayısı azalmış ve primer olarak dış kortekste yerleşmişlerdir (40). İkinci trimesterin başında Nanog pozitif germ hücre sayısı, kortekste daha yüksek olarak saptanmıştır (40,42). Araştırmamızda tirotoksikoz grubuna ait ovaryum histolojik kesitlerinde kontrol grubuna göre, germinal epitel hücreler ve dış korteksteki stromal hücrelerde kuvvetli Nanog ekspresyonu gözlenmiştir. Nanog



ekspresyonunun kortikal stromal hücrelerdeki varlığı literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.

### Sonuç

c-Kit, CD117 adı ile bilinen stromal nöroendokrin büyüme faktörü reseptörünü kodlar. Tirotoksikozlu sıçanlarda c-kit protein ekspresyonu azalmıştır. Buna bağlı büyüme faktörü reseptör membran ekspresyonu da azalmıştır. Bu bulgular tirotoksikozda stromal büyüme

desteğinin azalmasına ve mikroçevre bozunumuna katkıda bulunmuştur.

Nanog özellikle stromal fibroblastların diferansiasyonu için gerekli olan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu çalışmaya ait bulgular tirotoksikozda ovaryumdaki Nanog ekspresyonunun artışı, foliküler yapıları ve oositleri korumak adına dokunun katabolik süreç artışına rağmen reaktif olarak oositleri çevreleyen mikroçevreyi koruma çabası olarak yorumlanmıştır.

### Kaynaklar

1. Zhang SS, Carrillo AJ, Darling DS. Expression of multiple thyroid hormone receptor mRNA in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 1997;3(7):555-62.
2. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(1):189-218.
3. Wakim AN, Polizzotto SL, Buffo MJ, Marrero MA, Burholt DR. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells *Fertil Steril* 1993;59(6):1187-90.
4. Cecconi S, Rucci N, Scaldaferrri ML, et al. Thyroid hormone effects on mouse oocyte maturation and granulosa cell aromatase activity. *Endocrinology* 1999;140(4):1783-8.
5. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31(5):702-55.
6. Van Voorhis BJ, Neff TW, Syrop CH, Chapler FK. Primary hypothyroidism associated with multicystic ovaries and ovarian torsion in adult. *Obstet Gynecol* 1994;83(5 Pt 2):885-7.
7. Maruo T, Hayashi M, Matsuo H, Yamamoto T, Okada H, Mochizuki M. The role of thyroid hormone as biological amplifier of the actions of follicle-stimulating hormone in the functional differentiation of cultured porcine granulosa cell. *Endocrinology* 1987;121(4):1233-41.
8. Dalçık H, Yıldırım M (Çeviri ed). *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. 8. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2009:173-283.
9. Zamoner A, Barreto KP, Filho DW, et al. Hyperthyroidism in the developing rat testis is associated with oxidative stress and hyperphosphorylated vimentin accumulation. *Mol Cell Endocrinol* 2007;267(1-2):116-26.
10. O'Neal P, Alamdari N, Smith I, Poylin V, Menconi M, Hasselgren PO. Experimental hyperthyroidism in rats increases the expression of the ubiquitin ligases atrogenin-1 and MuRF1 and stimulates multiple proteolytic pathways in skeletal muscle. *J Cell Biochem* 2009;108(4):963-73.
11. Faraone-Mennella MR, Ferone A, Marino L, et al. Poly(ADP-ribosyl)ation of proteins and germ cell development in hyperthyroid rat testes. *Mol Cell Biochem* 2009;323(1-2):119-29.
12. Ismat F, Munawar A, Affia T, et al. Antithyroid activity of some 6-(alkylsulfanyl)-9H-purines. *J Serb Chem Soc* 2011;76(10):1355-64.
13. Ismat F, Munawar A, Affia T, Asmatullah A, Khan MA. Assessment of antithyroid activity of 2,8-disulfanyl-1, 9-dihydro-6H-purin-6-one in vitro and in vivo. *Med Chem Res* 2011; DOI 10.1007/s00044-011-9608-2 (published online).
14. Erdoğan G. *Koçlu Endokrinoloji - Temel ve Klinik*. 2.Baskı. Adana: Nobel Yayınevi; 2005:155-280.
15. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977;7(6):481-93.
16. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, et al. Serum prolactin and TSH in an in-vitro fertilization population: Is there a link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet* 2003;20(6):210-5.
17. Longcope C. The male and female reproductive system in hypothyroidism. In: Ingbar SH, Braverman LE (eds). *The Thyroid*. Philadelphia: Lippincott; 1991:1052-5.
18. Cle'ment K, Viguerie N, Diehn M, et al. In vivo regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid hormone. *Genome Res* 2002;12(2):281-91.
19. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010, 31(5):702-55.
20. Zhang SS, Carrillo AJ, Darling DS. Expression of multiple thyroid hormone receptor mRNAs in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells, *Mol Human Reprod* 1997;3(7):555-62.
21. Goldman S, Dirmfeld M, Gonen Y, Koifman M, Lissak A, Abramovici H. Different morphology and proliferative ability of cumulus and granulosa cells originating from cystic follicles aspirated from stimulated in vitro fertilization patients. *Fertil Steril* 1993;59(3):601-5.
22. Rae MT, Niven D, Ross A, et al. Steroid signalling in human ovarian surface epithelial cells: The response to interleukin-1 determined by microarray analysis. *J Endocrinol* 2004;183(1):19-28.
23. Horie K, Fujita J, Takakura K, et al. The expression of c-kit protein in human adult and fetal tissues. *Hum Reprod* 1993;8(11):1955-62.
24. Gougeon A, Busso D. Morphologic and functional determinants of primordial and primary follicles in the monkey ovary. *Mol Cell Endocrinol* 2000;163(1-2):33-42.
25. Clark DE, Tisdall DJ, Fidler AE, McNatty KP. Localization of mRNA encoding c-kit during the initiation of folliculogenesis in ovine fetal ovaries. *J Reprod Fertil* 1996;106(2):329-35.

26. Motro B, Bernstein A. Dynamic changes in ovarian c-kit and steel expression during the estrous reproductive cycle. *Dev Dyn* 1993;197(1):69-79.
27. Doneda L, Klinger FG, Larizza L and De Felici M. KL/KIT co-expression in mouse fetal oocytes. *Int J Dev Biol* 2002;46(8):1015-21.
28. Hutt KJ, Mc Laughlin EA, Holland MK. Kit ligand and c-Kit have diverse roles during mammalian oogenesis and folliculogenesis. *Mol Hum Reprod* 2006;12(2):61-9.
29. Manova K, Huang EJ, Angeles M. The expression pattern of the c-kit ligand in gonads of mice supports a role for the c-kit receptor in oocyte growth and in proliferation of spermatogonia. *Dev Biol* 1993;157(1):85-99.
30. Manova K, Bachvarova RF. Expression of c-kit encoded at the W locus of mice in developing embryonic germ cells and presumptive melanoblasts. *Dev Biol* 1991;146(2):312-24.
31. Kang JS, Lee CJ, Lee JM, Rha JY, Song KW, Park MH. Follicular expression of c-Kit/SCF and inhibin-alpha in mouse ovary during development. *J Histochem Cytochem* 2003;51(11):1447-58.
32. Robinson LL, Gaskell TL, Saunders PTK, Anderson RA. Germ cell specific expression of c-kit in the human fetal gonad. *Mol Hum Reprod* 2001;7(9):845-52.
33. Hoyer PE, Byskov AG, Mollgard K. Stem cell factor and c-kit in human primordial germ cells and fetal ovaries. *Mol Cell Endocrinol* 2005;234(1-2):1-10.
34. Abir R, Fisch B, Jin S, Barnnet M, Kessler-Icekson G, Ao A. Expression of stem cell factor and its receptor in human fetal and adult ovaries. *Fertil Steril* 2004;8(Suppl 3):1235-43.
35. Rege TA, Hagood JS. Thy-1, a versatile modulator of signaling affecting cellular adhesion, proliferation, survival, and cytokine/growth factor responses. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763(10):991-9.
36. Xue GP, Calvert RA, Morris RJ. Expression of the neuronal surface glycoprotein Thy-1 is under posttranscriptional control, and is spatially regulated, in the developing olfactory system. *Development* 1990;109(4):851-64.
37. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Upadhyaya NB. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;28(2):20-2.
38. Bukovsky A, Caudle MR, Keenan JA, Wimalasena J, Foster JS, Van Meter SE. Quantitative evaluation of the cell cycle-related retinoblastoma protein and localization of Thy-1 differentiation protein and macrophages during follicular development and atresia, and in human corpora lutea. *Biol Reprod* 1995;52(4):776-92.
39. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Wimalasena J, Ayala ME, Dominguez R. Oogenesis in adult mammals, including humans. *Endocrine* 2005;26(3):301-6.
40. Kerr CL, Hill CM, Blumenthal PD, Gearhart JD. Expression of pluripotent stem cell markers in the human fetal ovary. *Hum Reprod* 2008;23(3):589-99.
41. Hoei-Hansen CE, Kraggerud SM, Abeler VM, Kaern J, Rajpert-De Meyts E, Lothe RA. Ovarian dysgerminomas are characterised by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers. *Mol Cancer* 2007;2(6):12-4.
42. Stoop H, Honecker F, Cools M, de Krijger R, Bokemeyer C, Looijenga LH. Differentiation and development of human female germ cells during prenatal gonadogenesis: An immunohistochemical study. *Hum Reprod* 2005;20(6):1466-76.

## AML ön tanılı olgularda inv(16) CFBETA-MYH11 inversiyonunun *real time* RT-PCR ile 5 yıllık sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of 5-year results of the inversion of inv(16) CFBETA-MYH11 with real time RT-PCR in patients prediagnosed as AML

Aslı TETİK VARDARLI <sup>1</sup>	Burçin TEZCANLI KAYMAZ <sup>1</sup>	Vildan BOZOK ÇETİNTAŞ <sup>1</sup>
Sunde YILMAZ SÜSLÜER <sup>1</sup>	Duygu AYGÜNEŞ <sup>1</sup>	Ayşegül DALMIZRAK <sup>1</sup>
Çağdaş AKTAN <sup>1</sup>	Ali Şahin KÜÇÜKASLAN <sup>1</sup>	Tuğçe BALCI <sup>1</sup>
Çağla KAYABAŞI <sup>1</sup>	Besra ÖZMEN YELKEN <sup>1</sup>	Nur SELVİ GÜNEL <sup>1</sup>
Çığır BİRAY AVCI <sup>1</sup>	Buket KOSOVA <sup>1</sup>	Zuhal EROĞLU <sup>1</sup>
Serap AKSOYLAR <sup>2</sup>	Nazan ÇETİNGÜL <sup>2</sup>	Can BALKAN <sup>3</sup>
Deniz YILMAZ <sup>3</sup>	Yeşim AYDINOK <sup>3</sup>	Kaan KAVAKLI <sup>3</sup>
Mahmut TÖBÜ <sup>4</sup>	Murat TOMBULOĞLU <sup>4</sup>	Filiz BÜYÜKKEÇECİ <sup>4</sup>
Fahri ŞAHİN <sup>4</sup>	Güray SAYDAM <sup>4</sup>	Cumhur GÜNDÜZ <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na 2009-2013 yılları arasında akut myeloid lösemi (AML) ön tanısı ile başvuran 402 olgunun (322 yetişkin, 80 çocuk) kan veya kemik iliği örneklerinin inv16 kantitasyon analizlerinin RT-PCR yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Hastalardan alınan kan ve kemik iliği örneklerinden total RNA/mRNA izolasyonunu takiben cDNA'ları elde edilerek revers-transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle inv16 kantitasyonu LightCycler2 cihazında gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Dört yüz iki olgu, inv(16) CFBETA-MYH11 inversiyonu açısından değerlendirildi. Yapılan analiz sonucunda 12 (% 4) erişkin ve 7 (% 9) çocuk olmak üzere toplam 19 olguda inv16 pozitifliği saptandı.

**Sonuç:** Inv16 kantitatif analizi, AML hastalarının klinik değerlendirilmesinde, hastalığın seyri ve remisyon sağlanmasına yönelik tedavi protokollerinin uygulanmasında etkili bir yöntem olduğunu desteklemektedir. AML hasta grubunu içeren daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılarak elde edilen sonuçlar desteklenmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut myeloid lösemi, inv16, CFBETA-MYH11, RT-PCR.

### Abstract

**Aim:** In this study, it was aimed to evaluate the analysis of inv16 blood and bone marrow samples quantitatively by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) method of 402 patients (322 adult, 80 children) prediagnosed as acute myeloid leukemia (AML), who were admitted to Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology between years 2009-2013.

**Materials and Methods:** cDNA's were obtained following the total RNA/mRNA isolation which were taken from patients' blood and bone marrow samples and quantitation of inv16 were performed by reverse transcriptase RT-PCR method at LightCycler2.

**Results:** Four hundred and two cases were evaluated in terms of inv(16) CFBETA-MYH11 inversion. As a result of the analysis, a total of 19 patient were determined inv16 positivity includes 12 adult (% 4) and 7 children (9%).

Yazışma Adresi: Aslı TETİK VARDARLI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 06.03.2014 Kabul Tarihi: 06.05.2014

**Conclusion:** *Inv16 of quantitative analysis is supported to be an effective method for clinical evaluation of patients with AML, regarding remission of disease and implimentation of the treatment protocols toward achieving remission. More studies with AML patients are required for confirmation of the results.*

**Keywords:** *Acute myeloid leukemia, inv16, CFBFETA-MYH11, RT-PCR.*

## Giriş

Kemik iliğindeki hematopoietik kök hücre formasyonu sonucu kan hücreleri gelişmektedir. Lösemi, hematopoietik hücrelerde proliferasyon ve diferansiyasyon aşamalarında meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan malign bir hastalıktır. Yetişkinlerde görülen lösemilerin %80'ini akut myeloid lösemi (AML) oluşturmaktadır. AML, normal hematopoietik kök hücrelerde meydana gelen genetik değişiklikler sonucu gelişen, fenotipik olarak hastadan hastaya değişiklik gösteren, birçok hastada intraklonal varyasyon saptanan, malign hematopoietik bir düzensizliktir (1,2). Somatik hücrelerde meydana gelen mutasyonlarla indüklenen lösemi, onkogenlerin aktive olmasına ya da tümör süpressör genlerin inaktive olmasına neden olan insersiyonlar, delesyonlar, kromozom kırıkları ve füzyonları içeren kromozomal yeniden düzenlemeler sonucu oluşmaktadır. Bu değişiklikler blastların veya anormal lösemi hücrelerinin diferansiyasyonunun bloke edilmesine ve/veya aşırı proliferasyonuna sebep olmaktadır (2). AML hastalarında meydana gelen t(15;17), t(8;21), inv16 ve trizomi21 gibi kromozomal anomaliler iyi prognoz; 5-, 7-, 5q-, 7q-, trizomi 8, belirgin hiperdiploidi ve t(6;9) gibi kromozomal anomaliler ise kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmekte ve tedavi planının elde edilen bulgulara göre düzenlenmesi önerilmektedir. Inv16, 16. kromozomun inversiyonu sonucu CFBF-MYH11 füzyon proteininin oluşmasına neden olan ve Fransa-Amerika-İngiltere tarafından yapılan FAB sınıflamasına göre AML hastalarının %8'ini oluşturan akut eozinofilik miyelomonositer lösemi (M4Eo) alt grubunda sıklıkla gözlenen, iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilen kromozomal bir anomalidir (3-5). Bu nedenle hastalık tanı ve takibinde bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Inv16, 16p13'de lokalizasyon gösteren miyozin ağır zincir 11 geni (MYH11) ile 16q22 lokalize olan çekirdek-bağlayıcı faktör beta (CBFB) geninin füzyonu sonucu oluşmaktadır (5). Bu yeniden düzenlenmeler; standart sitogenetik analiz, Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemlerinin yanı sıra günümüzde minimal reziduel hastalıkların görüntülenmesinde oldukça önemli bir yöntem olan revers-transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile de saptanabilmektedir (6). Günümüzde kantitatif RT-PCR, hastaların tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve tedavi sonrasındaki füzyon transkript seviyelerinin kantitasyonuna izin veren bir metoddur (7).

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, 2009-2013 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na

Hematoloji Bilim Dalı ve Çocuk Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı'ndan gelen AML ön tanılı 322 erişkin (106 kan, 264 kemik iliği) ve 80 pediatrik olgunun (11 kan, 116 kemik iliği) 127 kan ve 370 kemik iliği örneğinin inv16 (CBFBETA-MYH11) kantitasyon analizi, RT-PCR yöntemi kullanılarak LightCycler2 cihazında gerçekleştirildi.

Olgulardan alınan kan ve kemik iliği örneklerinden total RNA (MagNA Pure Compact RNA izolasyon kiti) / mRNA (mRNA Isolation Kit for Blood/Bone Marrow Roche Applied Science) izolasyonları, kit protokollerine uygun olarak yapıldı. RNA izolasyonunu takiben ters transkripsiyon işlemi ile *first strand* cDNA sentezi (komplementer DNA) "Transcriptor First Strand cDNA Synthesis" kiti kullanılarak "Thermal Cycler"da gerçekleştirildi. Elde edilen cDNA'lar, inv16 tespit kiti (Way 2 Gene) kullanılarak 400 baz çifti içeren inv16 cDNA fragmanı, spesifik primerlerle çoğaltılıp spesifik floresan boyalara işaretli problarla hibridize edilerek amplifikasyonları RT-PCR yöntemiyle LightCycler2 cihazında yapıldı. Sonuçlar F2 kanalında kantite edildi. RNA kalitesinin kontrolünde G6PDH kullanıldı. Olguların kantitatif olarak değerlendirilmesi, inv16 (pozitif olgu gen kopya sayısı) / G6PDH (referans gen kopya sayısı) gen ekspresyonuna göre gerçekleştirilerek örnekler negatif ya da pozitif olarak değerlendirildi.

## Bulgular

Hematoloji Bilim Dalı'ndan gelen 322 erişkin ile Çocuk Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı'ndan gelen 80 pediatrik olgunun yaş ortalamaları sırasıyla 50.18±15.57 ve 7.62±4.79 olarak belirlendi (Tablo-1). Üç yüz yirmi iki erişkin olgunun 138'i (%43) kadın, 184'ü (%57) erkek; 80 pediatrik olgunun 35'i (%44) kız, 45'i (%56) erkekti (Tablo-1). Erişkin gruptaki 322 olgunun 37'si, pediatrik gruptan 34'ü, toplam 61 olgu tedavi sırasında takibe alındı. Toplam 402 hastadan 497 örnekte inv16 kantitasyon analizi gerçekleştirildi. Inv16 kantitasyonu gerçekleştirilen 497 örnekte, tanının kesinleştirilmesi ve minimal rezidüel hastalık takibi açısından değerlendirilebilmesi için, 86'sı (%55.13) erişkin gruptan, 70'i (%44.87) pediatrik gruptan olmak üzere toplam 156 olgu için 2-5 tekrar olmak üzere inv16 kantitasyonu gerçekleştirildi. Erişkin gruptaki 322 hastadan 12'si (%4), pediatrik grupta ise 7'si (%9) olmak üzere toplam 19 olgu inv16 kantitasyonu açısından pozitif olarak saptandı. Pozitif olgu kopya sayısının Referans kopya sayısına oranının ortalaması (CN değeri) erişkin grupta 0.09±0.17, pediatrik grupta ise 0.14±0.42 olarak bulundu (Tablo-2).

**Tablo-1.** AML Ön Tanılı Hasta Grubunun Cinsiyet ve Yaş Ortalaması.

	Erişkin n:322 (% 80.10)		Çocuk n: 80 (% 19.90)		Toplam
	N	%	n	%	
<b>Kadın</b>	138 (%43)	79,77	35 (%44)	20,23	173
<b>Erkek</b>	184 (%57)	80,35	45 (%56)	19,65	229
<b>Yaş ortalaması</b>	50.18±15.57		7.62±4.79		37.41±23.69

**Tablo-2.** AML Ön Tanılı Hasta Grubunda Yapılan Inv16 Kantitasyon Analiz Çalışmasının Değerlendirilmesi.

	Erişkin n:322 (%80.10)		Çocuk n: 80 (%19.90)		Toplam
		%		%	
<b>Takip Hasta Sayısı</b>	37	60.66	24	39.34	61
<b>Kan</b>	106 (%29)	90.60	11 (%9)	9.40	117
<b>Kemik iliği</b>	264 (%71)	69.47	116 (%91)	30.53	380
<b>Test Sayısı</b>	370	74.45	127	25.55	497
<b>Test Tekrar Sayısı</b>	86 (2-4)	55.13	70 (2-5)	44.87	156 (2-5)
<b>Pozitif hasta</b>	12 (%4)	63.16	7 (%9)	36.84	19
<b>Pozitif Test</b>	14 (%4)	53.85	12 (%9)	46.15	26
<b>CN ortalaması</b>	0.09±0.17		0.14±0.42		0.11±0.31

## Tartışma

Günümüzde çeşitli kromozomal yeniden düzenlenmelerin lösemiye neden olduğu bilinmektedir. Lösemi tanı, sınıflandırılma, tedavi ve prognozunun belirlenme basamaklarında sıklıkla bu kromozomal anomaliler kullanılmaktadır. Lösemilerde görülen genetik anomalilerin analizinde kemik iliği veya periferik kan örneklerinden konvansiyonel sitogenetik ile kromozomların karyotip analizi, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve RT-PCR yöntemleri sıklıkla kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır (8). FISH metodu spesifik problemler kullanılarak; translokasyonlar, delesyonlar, inversiyon ve kromozomal anöploidileri tespit edilmesinde kullanılan güçlü bir yöntemdir. Bu yöntemin inceleme alanı kullanılan spesifik problemler ile sınırlıdır ayrıca belirli bir anomaliden şüphelenerek analiz yapılması bu tekniğin başlıca dezavantajı olarak karşımıza çıkmaktadır (9,10). RT-PCR yönteminin diğer moleküler yöntemlere göre avantajı; yüksek spesifikite, sensitivite ve kısa sürede tanı koyabilme imkanı sağlaması, aynı zamanda pozitif olguların kantitasyon değerinin hesaplanabilmesidir. Ayrıca bu metod özellikle minimal rezidüel hastalık takibi ve relapsların belirlenmesinde de sıklıkla kullanılarak kliniklere büyük katkı sağlamaktadır.

AML'li olguların, özellikle genç hastaların yaklaşık olarak %10-12'sinde, AML (M4Eo) alt grubunda ise inv(16)(p13; q22) genetik anomalisi saptanmaktadır (11,12). Bu anomali sonucu oluşan CFBF-MYH11 füzyon şimerik proteini, myeloid lösemik hücrelerin diferensiasyonunu bloke etmektedir. Lökomogenezin başlayabilmesi için

CBFB-MYH11 şimerik proteinin ekspresyonunun tek başına yeterli olmadığı ve AML'nin gelişebilmesi için ayrıca c-KIT mutasyonu gibi mutasyonların gerçekleşmesi gerektiği bildirilmektedir. Prognoz amaçlı AML-spesifik füzyon genleri, olgu sayısının sınırlı sayıda olması nedeni ile değerlendirilememektedir. Bununla birlikte bugüne kadar CFB-AML hastalarını içeren geniş çaplı prognoz çalışması henüz rapor edilmemiştir (5,13).

Liu ve ark. (12), 308 AML'li olguda yaptıkları çalışmada 18 olguda (%6) CFBF-MYH11 geni saptamışlardır. Poirel (14) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise, 241 AML'li olgudan 206'sında inv16 pozitifliği saptanmıştır. Martin ve ark. (15), yapmış oldukları başka bir çalışmada ise AML'li hasta grubunda 16 olgudan 15'inde CFBF-MYH11 pozitif olarak bulmuşlardır. Bu olgulardan 8 tanesinde 18 ay içinde relaps gözlenmiştir. Kömür ve ark. (16), AML'li 34 olguda yaptıkları çalışmada ise 1 (%3) olgu CFBF-MYH11 geni açısından pozitif olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise erişkin gruptaki 322 olgudan 12'si (%4), pediatrik gruptan 80 olgudan 7'si (%9) olmak üzere toplam 19 olguda inv16 pozitifliği saptanmıştır. Inv16 pozitifliği saptanan 3 pediatrik olguda tanıdan 1 ay sonra remisyon gözlenmiştir.

## Sonuç

Genetik anomaliler, lösemilerde prognoz belirlenmesinde önemli role sahiptir. AML'li olgulardan elde ettiğimiz sonuçlar, farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda elde edilen verilerle benzerlik göstermektedir. AML hasta grubunu içeren, daha geniş kapsamlı prognostik çalışmalar yapılarak elde edilen sonuçlar desteklenmelidir.



## Kaynaklar

1. Adriaansen HJ, te Boekhorst PA, Hagemeijer AM, van der Schoot CE, Delwel HR, van Dongen JJ. Acute myeloid leukemia M4 with bone marrow eosinophilia (M4Eo) and inv(16)(p13q22) exhibits a specific immunophenotype with CD2 expression. *Blood* 1993; 81(11):3043-51.
2. Elias JJ, Eliheu E, Hagop MK. Adult acute myeloid leukemia. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(2): 247-60.
3. Bart L, Yue H, Kristie LD, and Scott WH. The inv(16) encodes an acute myeloid leukemia 1transcriptional corepressor. *PNAS* 1999;96(22):12822-27.
4. Kristie LD, Bart L, Tanawan K, Alan DF, Scott WH. The inv(16) fusion protein associates with corepressors via a smooth muscle myosin heavy-chain domain. *Mol Cell Biol* 2003;23(2):607-19.
5. Carlos AT, Federico V, Laura K, et al. Acute myeloid leukemia with inv(16) with CBFBeMYH11, 30 CBFb deletion, variant t(9;22) with BCR-ABL1, and del(7)(q22q32) in a pediatric patient: Case report and literature review. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;200(1):54-9.
6. Kobayashi T, Ichikawa M, Kamikubo Y, Kurokawa M. Acute myeloid leukemia with cryptic CBFb-MYH11 type D. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(1):110-2.
7. Susanne S, Martin W, Claudia S, Wolfgang H, Torsten H, Wolfgang K. New score predicting for prognosis in PML-RARA, AML1-ETO, or CBFb- MYH11 acute myeloid leukemia based on quantification of fusion transcripts. *Blood* 2003;102(8):2746-55.
8. Yasemin S, Muhterem B, Cengiz Y, Ahmet İ, Emin K. Lösemilerin genetik tanısında sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Derg* 2009;10(1):41-7.
9. Fischer K, Scholl C, Salat J, Dohner H. Design and validation of DNA probe sets for a comprehensive interphase cytogenetic analysis acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;88(10):3962-71.
10. Anastasi J. Genetic and molecular genetic studies in the diagnosis of myeloid diseases. *Hum Pathol* 2003;34(4):306-13.
11. Marlton P, Keating M, Kantarjian H, et al. Cytogenetic and clinical correlates in AML patients with abnormalities of chromosome 16. *Leukemia* 1995;9(6):965-71.
12. Liu PP, Hajra A, Wijmenga C, et al. Molecular pathogenesis of the chromosome 16 inversion in the M4Eo subtype of acute myeloid leukemia. *Blood* 1995;85(9):2289-302.
13. Delaunay J, Vey N, Leblanc T, et al. Prognosis of inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia (AML): A survey of 110 cases from the French AML Intergroup. *Blood* 2003;102(2):462-9.
14. Poirel H, Radford-Weiss I, Rack K, et al. Detection of the chromosome 16 CBF beta-MYH11 fusion transcript in myelomonocytic leukemias. *Blood* 1995;85(5):1313-22.
15. Martin G, Barragan E, Bolufer P, et al. Relevance of presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission in the prognosis of acute myeloid leukemia with CBFbeta/MYH11 rearrangement. *Haematologica* 2000;85(7):699-703.
16. Kömür M, Erbey F, Bayram İ, Yanyeli A. Incidence and prognostic importance of molecular genetic defects in children with acute myeloblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11(5):1393-5.

**Histeroskopik polipektomi esnasında uterin rüptür****Uterine rupture during hysteroscopic polypectomy**

İsmet HORTU Burak ZEYBEK Ahmet Mete ERGENOĞLU Ali AKDEMİR Ahmet Özgür YENİEL  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Öz**

Histeroskopi; servikal kanal, uterin kavite ve tubal ostiumların doğrudan gözlenebildiği, ofis şartlarında da kolaylıkla uygulanabilen, güvenilir bir endoskopik işlemdir. Menoraji, konjenital uterin anomaliler, intrauterin sineşi gibi birtakım patolojilerde aynı gün içerisinde hastaneye yatış gerektirmeden hem diagnostik hem de terapötik amaçla başarılı bir şekilde uygulanabilir. Güvenli bir işlem olarak kabul edildiği için, pratikte küçük müdahale olarak isimlendirilse de, işlem esnasında uterin rüptür gibi hayatı tehdit edebilecek ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu yazıda, 37 yaşındaki bir hastada histeroskopik polipektomi işlemi sırasında gelişen uterin rüptür sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Endometrial polip, histeroskopi, uterin rüptür.

**Abstract**

*Hysteroscopy is an endoscopic procedure which allows viewing directly the inside of the uterine cavity, cervical canal and tubal ostiums, and it can be performed safely in the office setting. This procedure gives the opportunity to both diagnose and treat frequent intrauterine pathologies such as menorrhage, congenital abnormalities and synechiae at the same day without hospitalization. Although it is a safe procedure and can be considered as a simple intervention in routine clinical practice, some rare life threatening complications might also occur, such as an uterine rupture. In this report, an uterine rupture during hysteroscopic polypectomy in a 37 year-old patient is presented.*

**Keywords:** Endometrial polyp, hysteroscopy, uterine rupture.

**Giriş**

Uterin kavitenin servikal kanal yoluyla doğrudan endoskopik incelenmesi anlamına gelen "histeroskopi", eski Yunanca'da görüntü (-skopeo) ve uterus (hystera-) kelimelerinden köken almaktadır. Endoskopi uygulamalarında 18. Yüzyılda başlayan araştırmalar, ilk kez 1805 yılında Philipp Bozzini tarafından, üretra, vajina ve rektum gibi doğal boşlukların ışıkla incelenmesinin bildirilmesi ile literatürde yer edinmiştir (1). Zamanla teknolojinin ilerlemesi, özellikle dış çapı 5 mm'den daha küçük olan histeroskoplara geliştirilmesine ve anestezi gereksinimi olmadan uygulanabilen "ofis histeroskopi" tanımının gündeme gelmesine sebep olmuştur. Günümüzde ofis histeroskopi, ayaktan muayene ortamında yapılabilen, minimal rahatsızlığa yol açan, hastane gözlemine gerek duyulmayan, maliyeti düşük, erken teşhis ve tedaviye olanak sağlayan bir yöntem olarak görülmektedir.

Başlıca kullanım alanları; uterusun konjenital yapısal patolojik lezyonlarının değerlendirilmesi, anormal uterin kanama, infertilite, endometrial polip ve submukozal myom eksizyonu ve Asherman Sendromu'nda sineşiolizistir.

Histeroskopik girişimler sırasında karşılaşılan başlıca komplikasyonlar ise; uterin rüptür, servikal/vajinal laserasyonlar, uterin rüptüre sekonder mesane ve barsak hasarı, distansiyon medyumuna sekonder problemler (sıvı yüklenmesi, sıvı-elektrolit imbalansı, vazovagal senkop, akciğer ödemi, gaz embolisi) ve endomyometrittir (2).

**Olgu Sunumu**

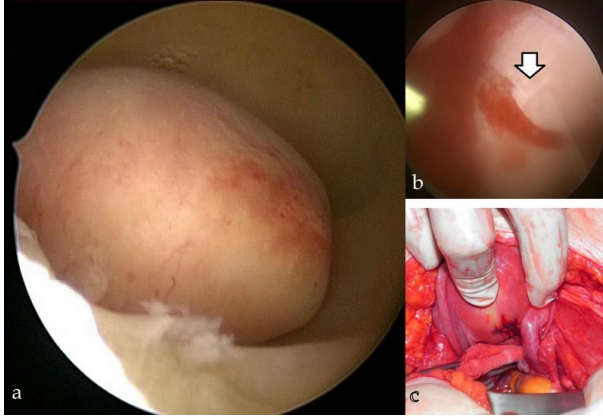
Otuz yedi yaşında, özgeçmişinde 2 sezaryen doğumu ve laparoskopik kolesistektomi operasyonu olan hasta, kliniğimize yaklaşık 6 aydır olan menstrüasyon düzensizliği nedeniyle başvurdu. Hastanın jinekolojik muayenesinde uterus normal cesamette hiperantevert, antefleks saptandı. Transvajinal ultrasonografide endometrium çift duvar kalınlığı 25 mm ölçüldü ve uterin fundusta 2x2 cm çapında, poliple uyumlu görünüm tespit edildi. Her iki adneks normal görünümdeydi. Laboratuvar

Yazışma Adresi: İsmet HORTU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 06.03.2014 Kabul Tarihi: 17.03.2014

bulgularında bir patoloji saptanmayan hasta dorsolitotomi pozisyonunda intravenöz genel anestezi altında ofis histeroskopi işlemine alındı. Panoramik görüntüde, kavitede fundus kaynaklı yaklaşık 3 cm çapında polipoid oluşum izlenmesi üzerine operatif histeroskopi işlemine geçildi (Şekil-1a).



**Şekil-1.** a. Histeroskopik görüntüde uterin fundusta polip. b. Histeroskopik görüntüde ince barsakta seroza hasarı (ok) c. Uterus posterior duvarda rüptür hattı ve sütürasyon sonrası görünüm.

Servikal dilatasyon öncesi histerometri ile uterin kavite uzunluğu ölçüldü. Ardından dilatasyon bujileriyle servikal kanal dilate edilmeye başlandı fakat uterusun hiperantevert oluşu ve hastanın vajinal doğum yapmamış olması, dilatasyon işleminde zorluk yarattı. Daha sonra kaviteye operatif histeroskopi girildi, yeterli distansiyon basıncı sağlanamadı ve panoramik görüntüde uterus posterior duvarında yaklaşık 2 cm'lik bir alanda rüptür alanı ve hemen arkasında barsak serozasında hasarlanma şüphesi gözlenmesi üzerine işleme son verilerek hastaya laparotomi uygulandı. Laparotomide batin gözleminde uterusun normal cesamette olduğu ve posterior duvarda yaklaşık 2 cm'lik bir rüptür alanı olduğu izlendi (Şekil-1b). Ayrıca ileum serozasında da 2 cm'lik bir segmentte seroza hasarı mevcuttu. Uterustaki rüptür alanı 2/0 vicryl sütür ile onarıldı (Şekil-1c). Hemostaz sağlandı. İleum dışında diğer batin organları, özellikle diğer ince barsak segmentleri ve kolon olası hasar açısından kontrol edildi. İleumdaki 2 cm'lik hasarlı seroza alanının lümenle iştirakinin olmadığı saptandı, 4/0 ipek sütürle tamir yapıldı. Batına dren yerleştirilmesini takiben işleme son verildi. Hastanın postoperatif takiplerinde herhangi bir komplikasyon izlenmedi ve dren 36. saatte çekildi. Postoperatif dördüncü günde hasta taburcu edildi.

### Tartışma

Histeroskopik cerrahide atılan yeni adımlarla artık jinekologlar birçok benign vasıftaki patolojileri açık cerrahiye başvurmaksızın endoskopik olarak, yüksek

güvenilirlik ve düşük komplikasyon oranlarıyla gerçekleştirebilmektedir (2). Ancak işlem esnasında ender rastlansa da bazen morbidite ve mortalitesi yüksek olabilecek komplikasyonlar da meydana gelebilir (3). En sık olarak, sıvı-elektrolit imbalansı, sıvı yüklenmesi, akciğer ödemi, servikal ve vajinal laserasyonlar, uterin rüptür ve pelvik enfeksiyonlar izlenmektedir. Istre'nin (4) çalışmasında, uterin perforasyon oranı %5 olarak bildirilmiş olup ihmal edilemeyecek düzeydedir. Uterusun anatomik yapısı ve büyüklüğü, geçirilmiş uterin cerrahiler ve konjenital uterin anomaliler de perforasyon gelişimini kolaylaştırıcı faktörlerdir. Tartışılan olguda hastanın vajinal doğum yapmamış olmasına bağlı olarak servikal stenozu bulunması ve uterusunun anatomik olarak hiperantevert olması, servikal geçiş esnasında histerometri ve dilatasyon bujileriyle uterusun perforasyonunu kolaylaştıran etkenler gibi gözükmektedir. Oppegaard ve ark.'nın (5) yaptığı bir çalışmada, reproduktif dönem ile postmenopozal dönemde olan hastalara histeroskopi öncesi 200 µg vajinal/rektal misoprostol verilmesiyle servikal faktörlere bağlı komplikasyon oranlarında ciddi azalma tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada preoperatif misoprostol ile histeroskopide uterusu yapılacak manüplasyonlarda da komplikasyon oranlarının azaltılabileceği belirtilmiştir.

Perforasyon oranlarını en aza indirmek için işlem öncesi hasta dikkatlice bimanuel muayene edilmeli, uterus boyutları, mobilitesi, versiyon şekli, pozisyonu ve serviksin durumu değerlendirilmelidir. Dilatasyon işlemi esnasında serviksin vajinal yoldan tenakulum ile traksiyonu, servikal kanal ile uterin kaviteyi aynı doğrultuya getireceğinden, zorlanmadan geçişe yardımcı olur. Sıkı ve stenotik kanal durumlarında serviks dilate edilemediği zaman, dilatasyon işleminde çok fazla ısrarcı olunmamasının, rüptür riskini minimuma indireceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca, dilatasyonun dikkatli bir şekilde yapılmaması servikal kanalda yalancı lümen oluşturulmasına ve perforasyona zemin hazırlayacaktır (6-8). Selk ve ark.'nın (9) yapmış olduğu bir meta-analizde özellikle sıkı adezyonların olduğu Asherman Sendromu'nda perforasyon riski daha fazla saptanmıştır. İşlem esnasında myometrial hasar miktarına göre perforasyon ve sonraki gebeliklerde uterin rüptür riski ciddi anlamda artmaktadır. Şüpheli uterin perforasyon durumlarında, perforasyona neden olan enstrümanın veya enerji modalitesinin, komşu doku ve organlarda yarattığı hasar derecesine göre hastaya uygulanacak girişim ve takip süreci farklılıklar gösterebilir. Bazı yazarlar tüm vakalarda yakın izlem ve akut karın takibini önerirken, bazı yazarlar perforasyonun değerlendirilmesi için zaman kaybetmeden eksplorasyona geçilmesini önermektedir (10).

## Kaynaklar

1. Bakour SH, Jones SE, O'Donovan P. Ambulatory hysteroscopy. Evidence-based guide to diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006;20(6):953-75.
2. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O. *Advanced Operative Office Hysteroscopy. State of the Art Atlas of Endoscopic Surgery in Infertility and Gynaecology*. New York: McGraw Hill; 2004:465-77.
3. Jansen FW, Vredevoogd CB, Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy. A prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000;96(2):266-70.
4. Istre O. Managing bleeding, fluid absorption and uterine perforation at hysteroscopy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2009;23(5):619-29.
5. Oppegaard KS, Nesheim BI, Istre O, et al. Comparison of self-administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. *BJOG* 2008;115(5):663.
6. Amarin ZO, Badria LF. A survey of uterine perforation following dilatation and curettage or evacuation of retained products of conception. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271(3):203-6.
7. Gezgiç K, Dalkılıç EU. Management of gynecologic emergencies. *JAEM* 2011;10(3):171-3.
8. Ceci O, Bettocchi S, Pellegrino A, Impedovo L, DiVenere R, Pansini N. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings for assessing the diagnostic accuracy of office hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002;78(3):628-31.
9. Selk A, Kroft J. Misoprostol in operative hysteroscopy: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;118(4):941-9.
10. Ergenoglu M, Yeniel AO, Yıldırım N, Akdemir A, Yucebilgin S. Recurrent uterine rupture after hysteroscopic resection of the uterine septum. *Int J Surg Case Rep* 2013;4(2):182-4.

**Son dönem böbrek yetmezliğinin nadir bir nedeni: Fabry hastalığı****A rare cause of end stage renal disease: Fabry disease**

Bennur ESEN Ahmet Engin ATAY Emel GÖKMEN Süleyman YILDIRIM Dede ŞİT

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Öz**

Fabry hastalığı, Gaucher hastalığından sonra, ikinci en sık lizozomal depo hastalığıdır. Sistemik olarak pek çok bulgu vermesine rağmen teşhisi genellikle gecikmektedir. Benzer hastalık bulguları olan aile öyküsü, tanı için önemlidir. Bu yazıda, mitral yetmezliği ve kardiyomyopati mevcut olup son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan ve genetik analiz sonucu Fabry hastalığı tanısı konulan 23 yaşında erkek hasta sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Fabry hastalığı, hemodiyaliz, son dönem böbrek yetmezliği.

**Abstract**

*Fabry disease is the second most common lysosomal storage disease after Gaucher disease. Although there are many systemic symptoms, generally diagnosis of Fabry disease is delayed. Having a family history of Fabry disease with symptoms is important for diagnosis. In this report, a 23-year-old male patient diagnosed as Farby disease by genetic analysis is presented who had mitral insufficiency, cardiomyopathy and end stage renal failure requiring hemodialysis.*

**Keywords:** Fabry disease, hemodialysis, end stage renal failure.

**Giriş**

Fabry hastalığı, Gaucher Hastalığından sonraki ikinci en sık izlenen lizozomal depo hastalığıdır. Glikosfingolipid metabolik yolakta X'e bağımlı doğuştan bir hata mevcuttur. Bunun sonucunda; alfa-galaktozidaz A eksikliği sonucu glikosfingolipit *globotriaosylceramide* (Gb3) adı verilen lipid, çeşitli organ ve dokularda birikerek yetmezlik oluşturmaktadır (1). Hücrelerdeki ilerleyici Gb3 birikimi inflamasyon ve fibrozisi tetiklemekte, organ fonksiyonlarını bozmakta, renal, kardiyak, gastrointestinal sistem, nöral ve cilt semptomları ortaya çıkmaktadır. Hastalığın erken klinik belirtileri arasında aritmi, hipohidrozis, gastro intestinal sistem semptomları, vasküler deri lezyonları (anjiokeratomlar), distal eklem ağrıları ve tinnitus sayılabilir. Erişkin dönemde ise renal yetmezlik, sol ventrikül hipertrofisi veya serebral inme ile klinik bulgular daha belirginleşir. Böbrek tutulumu, etkilenen hastaların yaklaşık olarak %50'sinde 35 yaşına kadar ortaya çıkar ve artan yaşla birlikte insidansı artar. Bu nedenle erken tanı yaşamsal önem kazanır.

Sistemik olarak pek çok bulgu vermesine rağmen Fabry hastalığının teşhisi genellikle gecikmektedir. Benzer hastalık bulguları olan aile öyküsü tanı için çok faydalıdır (2). Bu olguda kronik böbrek yetmezliği kliniği ile gelen ve genetik analiz sonucu Fabry hastalığı tanısı alan bir hasta sunuldu.

**Olgu Sunumu**

Yirmi üç yaş erkek hasta nefes darlığı, burun kanaması, bulantı şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Hastanın kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Sistem sorgulamasında idrar renginde koyulaşma tarif ediyordu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde soluk görünümü olduğu izlendi. Tansiyonu 200/110 mmHg olup solunum sesleri bazallerde duyulmuyordu. Kalp sesleri derinden geliyordu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemelerinde; lökosit: 7000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 5.6 g/dL, hematokrit 16.6 RU, trombosit 62000 mm<sup>3</sup>, eritrosit 14.3 RU, kan gazında pH 7.21, bikarbonat 12.9 mmol/L, glukoz 137 mg/dL, üre 331 mg/dL, kreatinin 16.6 mg/dL, ürik asit 11.5 mg/dL, AST 51U/L, ALT 84U/L, GGT 83U/L, LDH 563U/L, kalsiyum 5.8 mg/dL, fosfor 6.5mg/dL, CK 1152U/L, CK-MB 42.9U/L, total protein 5.7 g/dL, albümin 3.7 g/dL, D-dimer 1746 ug/L, ferritin 527 ng/mL, folik asit 4.8 ng/mL, parathormon 443 pg/mL, tam idrar tetkikinde; dansite 1011, pH 5.5, protein (+++), büyük büyütmte alanında 5

Yazışma Adresi: Bennur ESEN

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 09.02.2014 Kabul Tarihi: 04.03.2014

lökosit ve 6 eritrosit, spot idrarda protein / kreatinin 4678.1 mg/gün, CRP 3.63 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 24 mm/saat saptandı. Diğer laboratuvar parametreleri normal sınırlarda saptandı. Üremik semptomlarının olması nedeniyle, hemodiyaliz kateteri takılarak hemodiyaliz ve ultrafiltrasyon uygulandı. Amlodipin 10 mg olacak şekilde antihipertansif tedavisi düzenlendi. Anemisi nedeniyle yapılan periferik yaymada, eritrositler hipokrom, mikrositik, lökosit sayı ve morfolojisi normal, trombosit sayısı azalmış olarak saptandı. Postero-anterior akciğer grafisinde bilateral alt zonlarda plevral effüzyon izlendi. Batın ultrasonografisinde bilateral renal boyut ve lokalizasyonu normal, parankim ekosunda grade 3 artış, her iki plevral sinüste bilateral 4-5 cm'lik plevral effüzyon, pelviste 7.5 cm'lik serbest mayii (asit) mevcuttu. Ekokardiyografisinde, ejeksiyon fraksiyonu %40, sol kalp boşluklarında genişleme, orta derecede mitral yetmezlik, miyokardiyal ekojenite artışı, özellikle interventriküler septumda kalınlaşma ve perikardiyal mayi izlendi. Bu bulgularla ön planda miyokardit veya infiltratif kardiyomyopati düşünüldü. Bisitopeni nedeni ile kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda myeloid seride hiperplazi ve promiyelositlerde artış saptandı.

Hastanın anemisi, parathormon yetmezliği ve ultrasonografi bulguları nedeniyle kronik böbrek yetmezliği düşünüldü. Etiyolojide amiloidozu dışlamak amacıyla rektal biyopsi yapıldı, kronik inflamasyon ile uyumlu bulundu. Göz dibi incelemesinde, her iki gözde santral ven tıkanıklığı, papil ödem kistoid makula ödemi izlendi. Kranial MR ile bilateral frontoparietal periventriküler derin ak maddede nonspesifik iskemik-gliotik odaklara ait olabilecek milimetrik sinyal değişiklikleri saptandı.

Hastada Fabry hastalığından şüphelenildi ve genetik analiz için örnek gönderilerek ileri inceleme yapıldı. Hastanın takiplerinde genetik analizi sonucu c.-30G>A: hemizigot Fabry Hastalığı olduğu tespit edildi. Hasta 3/7 rutin hemodiyaliz programına alındı. Hemodiyaliz sonrasında hastanın volüm durumunun düzelmesi ile maküladaki ödem geriledi.

### Tartışma

Anderson-Fabry hastalığının tanısı, tipik klinik özellikler varlığında dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile konulabilir. Kardiyak, renal, gastrointestinal ve nöropatik tutulumları olabilen bir hastalıktır. Erişkinlerde açıklanamayan son dönem böbrek yetmezliği, kardiyomyopati ve nedeni belli olmayan inme en sık klinik tablodur.

Böbrekte tutulumla proteinüri, glomerüler filtrasyon hızında progresif azalma ve multipl renal kistler izlenir. Böbrek tutulumu daha sıklıkla üçüncü dekatta belirgindir ve tanı konulan hastaların %19'u renal şikayetlerle başvurur (3). Aile öyküsünün varlığı ve sistemik tutulumla giden progresif böbrek fonksiyon bozukluğu Fabry hastalığını düşündürmelidir. Tanı için enzim analizi yapılır. Kadınlarda kesin tanı DNA analizi X kromozomu inaktivasyonu nedeniyle enzim düzeyi normal aralıkta saptanabileceğinden daha güvenilirdir (4). Hastamızda mitral yetmezlik, kardiyomyopati, proteinüri ve GFR'de azalma saptanarak son dönem böbrek yetmezliği tanısıyla hemodiyaliz programına alındı. Makula ve papillada ödem bulguları, kardiyak tutulum ve kranial MR'da frontoparietal periventriküler derin ak maddede nonspesifik iskemik-gliotik odakları olması nedeniyle genetik analiz yapıldı. Genetik analizi sonucu c.-30G>A: hemizigot Fabry hastalığı tespit edildi.

Fabry hastalığının okuler bulguları arasında kornea vertisillata, konjonktival vasküler değişiklikler, retinal damarlarda tortuosite ve katarakt yer almaktadır. Bizim hastamızda göz dibi incelemesinde, her iki gözde santral ven tıkanıklığı, papil ödem kistoid makula ödemi izlendi (5). Bu bulgular hipervolemi olarak yorumlandı, 2 ay hemodiyaliz tedavisi sonrası volüm durumunun düzelmesi ile göz bulguları tamamen geriledi.

Gözde anjiyokeratomlar varsa bu hastalık için tanıda çok önemli bir ipucudur, çünkü sadece birkaç nadir durumda izlenmektedir. Diğer dermatolojik bulgular talenjiektazi, ayak ve ayak bileği etrafında lenfödem genç yaşlarda başlayan hastalıkta görülebilir. Korneal opasiteler hastaların çoğunda görülebilir fakat sıklıkla görme keskinliğini etkilemez (6). Bizim olgumuzda kütanöz anjiyokeratomlar yoktu.

Hastalar genellikle hastalığın seyirindeki geç dönem komplikasyonların sonuçlarıyla tanı alırlar. Fabry hastalığının erken tanısı çok önemlidir. Erken tanısı mümkün olan hastalarda enzim replasmanı ile ciddi sistemik komplikasyonların ortaya çıkması engellenebilir (7). Proteinürik dönemde tanı konulan hastalara ACE inhibitörleri ve ARB verilebilir (8). Enzim replasman tedavisi (ERT)'nin Gb-3'ün kan damarlarında, böbrek, cilt ve kalp hücrelerinde birikimi temizlediği gösterilmiştir (9). Klinik olarak ERT, böbrek fonksiyonlarını stabilize eder, kardiyak kitleyi azaltır ve yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme sağlar (10). Fabry hastalığı oldukça nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında akıld tutulmalıdır.

### Kaynaklar

1. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: Structure of human alpha-galactosidase. J Mol Biol 2004;337(2):319-35.
2. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: Influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine 2002;81(2):122-38.

3. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(Suppl 2):S139-43.
4. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002;61(1):249-55.
5. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34(3):236-42.
6. Jansen T, Bechara FG, Altmeyer P. *Angiokeratomas: Symptoms, Diagnosis and Therapy*. Danderyd, Sweden: TKT Europe; 2004:5S.
7. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: An analysis of registry data. *Lancet* 2009;374(9706):1986-96.
8. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: When to start and why possibly never to stop: A post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril efficacy in nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(12):2832-7.
9. Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme replacement in Fabry disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of agalsidase alpha in children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2007;47(10):1222-30.
10. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: Results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis* 2003;26(7):617-27.

**Ege Üniversitesi Hastanesi'nde yatmakta olan bir hastada nazal miyaz****Nasal myiasis in a patient hospitalized at Ege University Hospital**Mehmet KARAKUŞ<sup>1</sup> Ayşegül ÜNVER<sup>2</sup> Nevin TURGAY<sup>2</sup> Seray ÖZENSOY TÖZ<sup>2</sup> Yusuf ÖZBEL<sup>2</sup><sup>1</sup>Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye**Öz**

Miyaz, *Diptera* takımında yer alan bazı sinek larvalarının insan veya hayvanların çeşitli organ ve dokularındaki enfestasyonudur. Etkiledikleri dokulara göre farklı isimler alırlar. Nazal miyaz, ülkemizde çoğunlukla *Sarcophagidae* ve *Calliphoridae* ailesi üyeleri tarafından oluşturulmaktadır. Bu yazıda, Ege Üniversitesi Hastanesi, Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan ve nazal miyaz gözlenen 59 yaşındaki kadın hasta sunulmaktadır. Ülkemizde bildirilmiş miyaz sayısının diğer ülkelerle kıyaslandığında az olduğu görülmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde miyaz vakalarına dikkat çekmek için bu vakayı sunmaya değer bulduk. Alınacak basit tedbirlerle yoğun bakım ünitelerinde miyaz olgularının ortadan kaldırılması mümkündür.

**Anahtar Sözcükler:** Nasal miyaz, yoğun bakım.

**Abstract**

*Myiasis is an infestation caused by Dipterous fly maggots various organs and tissues of animals or humans. It receives the name of the affected organ. Nasal myiasis is mostly caused by Sarcophagidae and Calliphoridae families in Turkey. In this report, we present a 59-year-old female patient who admitted to Anaesthesia Intensive Care Unit (ICU) of Ege University Hospital by a diagnosis of nasal myiasis. Reported myiasis cases are much less in our country when compared to other countries. We want to take attention to myiasis cases at ICU. Simple precautions will make it possible to eliminate myiasis cases at ICU.*

**Keywords:** Nasal myiasis, intensive care unit.

**Giriş**

Miyaz, *Diptera* takımında yer alan bazı sinek larvalarının insan veya hayvanların çeşitli organ ve dokularında enfeste olması şeklinde tanımlanmaktadır. Hemen bütün ülkelerde görülmesine rağmen genellikle tropik ve subtropik iklimlerde yaşamakta olan çeşitli *Diptera* türleri miyaza neden olmaktadır. Larvaların görüldüğü dokulara göre otomiyaz, oftalmomiyaz, nazal miyaz, ürogenital miyaz gibi farklı isimler alabilmektedir. Larvalar beslenme aktiviteleri nedeniyle görme ve duyma kayıplarına, sekonder enfeksiyonlar ve şiddetli doku hasarlarına neden olabilmektedirler (1).

Nasal miyaz çoğunlukla *Sarcophagidae* ve *Calliphoridae* ailesi üyelerinin neden olduğu bir enfestasyondur. *Calliphoridae* ailesine dahil miyaz etkenlerinin, *Mycobacterium a. paratuberculosis* gibi bakterilere pasif

vektörlük yapması parazitolojik açıdan ayrı bir önem taşımaktadır (2).

Miyaz larvalarında tür tayini stigmaların mikroskop altında incelenmesi ile yapılmaktadır. Preparat haline getirilen stigmalar peritremin durumu, düğme yapısının kapanması ve *cephalopharyngeal* iskelet gibi ayırt edici morfolojik özellikleri yönünden incelenerek tür tayini yapılmaktadır (3).

Ergin *Calliphoridae*'ler yaklaşık 2-15 mm arasında değişen boylara sahiptir. Türler göre değişmekle birlikte *Calliphora* cinsine dahil türlerde larva üç gelişme evresini yaklaşık 3-4 günde tamamlamaktadır. *Calliphoridae* larvaları zorunlu miyaz türünde olup, insan ve koyunlarda yara miyazına neden olmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *Calliphora* ailesine dahil miyaz etkenlerinin kedi, köpek, koyun ve insanlarda yaygın olarak miyaza neden olduğu gözlenmiştir (1,3). Bu çalışmada da konuya dikkat çekilmesi amacıyla yoğun bakım ünitesinde yatan bir hastada meydana gelen nazal miyaz olgusuna yer verilmiştir.

Yazışma Adresi: Mehmet KARAKUŞ

Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye

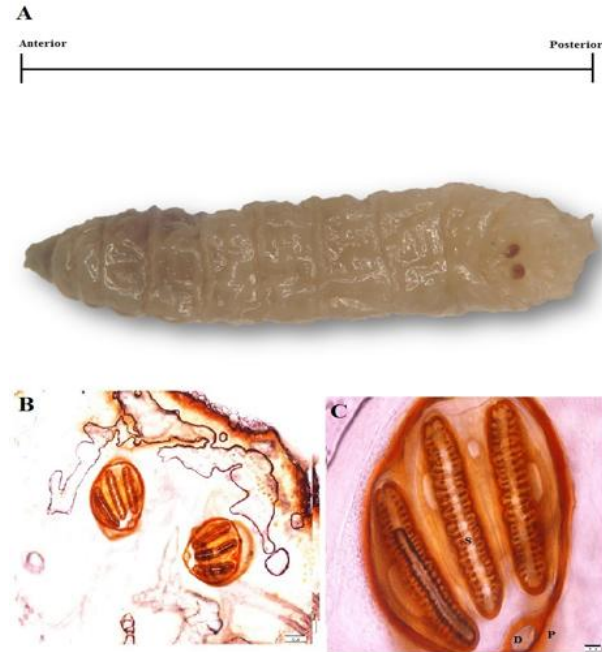
Makalenin Geliş Tarihi: 05.02.2014 Kabul Tarihi: 10.03.2014



## Olgu Sunumu

Ege Üniversitesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 59 yaşındaki kadın olgu, yapay solunum cihazına bağlanarak nazogastrik sonda takıldı. Hastanın yatış tarihinden yedi gün sonra nazal bölgede iki adet larva saptandı. Larvalar %70'lik etanol içerisinde Parazitoloji Poliklinik Laboratuvarı'na getirildi.

Makroskobik incelemede, larva uzunluklarının 7-8 mm arasında olduğu belirlendi. Larvalar tür tayini için stereo mikroskop ve ışık mikroskobu altında spirakül yapısı, segmentleri ve posterior dikenleri bakımından incelendi. Larvaların 12 segmentli olduğu ve ağız dorsalinde bir çift çengel taşıdığı gözlemlendi. Stigmalar ve *cephalopharyngeal* iskelet yapısında bulunan oral sklerit yapısı ışık mikroskobu altında incelendiğinde hastadan çıkarılan larvalarda peritrem kapandığı, düğme yapısının tamamen geliştiği ve slit yapısının da gelişimini tamamladığı görüldü. Bu gözlemler sonucunda elde edilen veriler ilgili anahtarlar (3) ve sistematik literatürler ışığında değerlendirildiğinde her iki örneğin de *Diptera* takımı, *Calliphoridae* ailesinde yer alan *Lucilia sericata*'nın üçüncü evre larvaları olduğu belirlendi (Şekil-1).



Şekil-1. A. *L. sericata* üçüncü evre larvası 4X (7-8mm) B. *L. sericata* stigma yapıları 40X (100um) C. Peritrem (p) düğme (d) ve slit (s) yapıları 60x (20um).

## Tartışma

Miyaz etkeni olan dipterler zorunlu veya rastlantısal olarak miyaz yapmaktadırlar. Zorunlu miyazlar canlı dokular üzerinde larvaların bırakılmasıyla gerçekleş-

mekte ve başta insanlar olmak üzere kedi, köpek ve çiftlik hayvanlarında travmatik seyredip sekonder enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Özellikle tropik ve sub-tropik bölgelerde Diptera takımına dahil miyaz sinekleri ile oluşan enfestasyonların yılın her döneminde gözlenmesi miyaz olgularının belirli bir mevsimle kısıtlı olmadığını göstermektedir.

Dünya çapında yapılan çeşitli çalışmalarda *Calliphoridae* ailesine dahil miyaz etkenlerinin, insanlarda oral miyaz, kutanöz miyaz, oftalmomiyaz ve ağız içi miyaza neden olduğunu göstermiştir. *Lucilia sericata* larvalarının, insanlarda doku harabiyeti ve sekonder enfeksiyonlarının yanı sıra çiftlik hayvanlarında süt kayıplarına ve evcil hayvanlarda çeşitli doku hasarlarına neden olabildiği bildirilmektedir (2,3).

İnsanlarda görülen nazal miyaz olguları konusunda yapılan çalışmalar incelendiğinde, hastalığın dünya genelinde yaygın olmadığı fakat nemli ve sıcak iklimlere sahip bölgelerde yaygın olduğu ortaya konmuştur. Nazal miyaz, olası sekonder enfeksiyonlar veya miyaz etkeninin beyne penetre olması açısından riskli bir miyaz tipi olup olguların %8'inin ölümle sonuçlandığı bildirilmektedir (4). Yoğun bakım üniteleri gerekli önlemler alınmadığı takdirde hasta tepki veremeyeceği veya farkında olamayacağı için miyaz olgularının rahatlıkla görülebileceği yerlerdir. Çeşitli çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda çeşitli miyazlar gözlenmiştir (5).

Ülkemizde yapılan çalışmalar *L. sericata* larvalarından kaynaklanan miyazların insanlarda görüldüğünü ortaya koymuştur. Dik ve ark. (1), yapmış olduğu çalışmada iki kulak, bir travmatik, bir anal ve bir nazal olmak üzere beş olgu bildirilmiştir. Balcioğlu ve ark. (6) ise, psikiyatrik bozukluğu olan bir hastada subungual miyaz tespit etmişlerdir. Kılıç ve ark. (7), 56 yaşında bir hastada *L. sericata* kaynaklı postoperatif yara miyazisi bildirmişlerdir. Ayrıca, diyabetli bir hastada eksternal miyaz olgusu (8) ve skuamöz hücre karsinomlu bir hastada ise yara miyazı bildirilmiştir (9). Ülkemizde çeşitli miyaz etkenlerinin sebep olduğu nazal miyaz olguları da bulunmaktadır. Eyigör ve ark. (10), 33 yaşında bir hastada *Oestrus ovis* kaynaklı nazo-oftalmik miyaz olgusu bildirmiştir.

Sonuç olarak, ülkemizde bildirilmiş miyaz sayısının diğer ülkelerle kıyaslandığında az olduğu görülmektedir. Bunun nedenleri arasında iklimsel koşullar ve bildirim yapılmamasının önemli olduğu düşünülmektedir. *Diptera* takımına dahil miyaz sineklerinin biyolojik döngüleri göz önüne alındığında Mayıs-Ekim ayları arasında yapılacak biyolojik mücadele ve hastane gibi kurumsal yerlerde alınacak önlemler ile miyaz olgularının azaltılabileceği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Dik B, Uslu U, Işık N. Myiasis in animals and human beings in Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012;18(1):37-42.
2. Fischer Oa, Matlova L, Dvorska L, et al. Blowflies *Calliphora vicina* and *Lucilia sericata* as passive vectors of *Mycobacterium avium* subsp. *avium*, *M. a. paratuberculosis* and *M. a. hominissuis*. *Med Vet Entomol* 2004;18(2):116-22.
3. Dinçer Ş. İnsan ve hayvanlarda myiasis. In: Özcel MA, Daldal N (eds). *Parazitolojide Artropod Hastalıkları ve Vektörler*. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 13. İzmir; 1997:169-234.
4. Kim JS, Seo PW, Kim JW, et al. A nasal myiasis in a 76-year-old female in Korea. *Korean J Parasitol* 2009;47(4):405-7.
5. Yoshitomi A, Sato A, Suda T, Chiba K. Nasopharyngeal myiasis during mechanical ventilation. *Nihon Kyobu Shikkann Gakkai Zasshi* 1997;35(12):1352-5.
6. Balcıoğlu IC, Ecemiş T, Ayer A, Özbek Y. Subungual myiasis in a woman with psychiatric disturbance. *Parasitol Int* 2008;57(4):509-11.
7. Kılıç K, Arslan MÖ, Kara M. Kars'ta bir kadında *Lucilia sericata* (Diptera calliphoridae)'nın neden olduğu postoperatif yara myiasisi. *Türkiye Parazit Derg* 2011; 35(1):43-6.
8. Gödekmerdan A, Kaplan M, Burma S, Kuk S, Saral Y. Diabetli bir hastada saptanan eksternal miyazis: Olgu sunusu. *Türkiye Parazit Derg* 2001;25(1):72-4.
9. Namazi M, Fallahzadeh MK. Wound myiasis in a patient with squamous cell carcinoma. *Scientific World J* 2009;1(4):1192-3.
10. Eyigör H, Dost T, Dayanir V, Başak S, Eren H. A case of naso-ophthalmic myiasis. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2008;18(6):371-3.

**Enterokutan fistülün nadir bir sebebi: İntraperitoneal mesh katlantısı**

A rare cause of enterocutaneous fistula: Intraperitoneal mesh fold

Ömer ENGİN Mehmet YILMAZ Ulaş URGANCI

Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

**Öz**

Bu yazıda, intraperitoneal yerleştirilen adezyon bariyerli mesh katlantılarının ince barsağa basısı sonucu enterokutan fistül gelişen bir olgu sunulmaktadır. Hastadaki mesh çıkarıldıktan sonra fistül eksize edildi ve barsak primer suturele kapatıldı. Fasya defektine dokunulmaksızın cilt dikildi. Cilt nekrozu sonucu evantrasyon gelişti. Barsakların üzeri granülasyon dokusu ile kaplandıktan sonra cilt greftiyle kapatıldı. Olgumuz olası risk faktörleri ve tedavi seçenekleri açısından literatür eşliğinde tartışıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Enterokutanöz fistül, fıtık, ince barsak, intraperitoneal mesh.

**Abstract**

*In this report, a case of enterocutaneous fistula was presented which was developed due to the compression of folding of the adhesion barrier mesh placed intraperitoneally. After removal of the mesh, fistula was excised and intestine was sutured primarily. The skin was sutured primarily without fascial closure. Eventration was developed as a result of skin necrosis. After surface of the intestine was covered by the granulation tissue, it was closed with autologous skin graft. The case was discussed about possible risk factors and treatment options in the light of pertinent literature.*

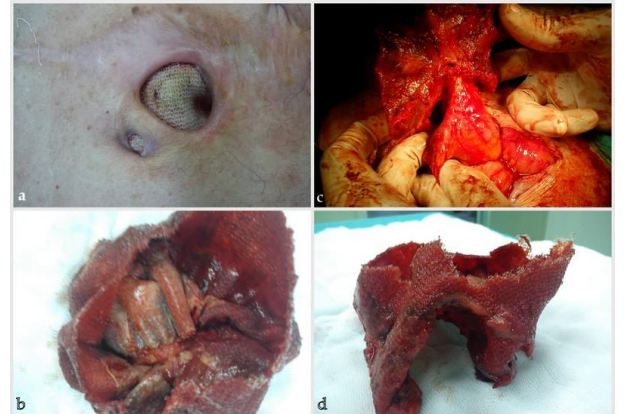
**Keywords:** Enterocutaneous fistula, hernia, small intestine, intraperitoneal mesh.

**Giriş**

Büyük batın duvarı herni onarımında intraperitoneal mesh, cerrahi pratiğinde oldukça sık kullanılmaktadır. Bu meshler değişik üretici firmalar tarafından cerrahların kullanımına sunulmuştur ve hepsinin ortak özelliklerinden biri barsaklara yapışmayı önleyen yüzeylere sahip olmalarıdır. Ancak bazı durumlarda barsaklara yapışabilmekte ve bunun sonucu enterokutan fistüle kadar uzanan komplikasyonlarla karşılaşabilmektedir. Bu durumu düzeltmek zorlu cerrahi işlemler ve deneyim gerektirmektedir. Olgumuzda intraperitoneal yerleştirilen mesh batın kapatılınca katlantılar oluşturmuş ve bu katlantılara barsak ansları yapışarak enterokutan fistül oluşumuna yol açmıştır. Bu yazıda, olgumuzla ilgili yaşadığımız deneyim aktarılmaktadır.

**Olgu Sunumu**

Yetmiş altı yaşında, diyabetik, obez (vücut kitle endeksi: 35.6) erkek hasta, yarasında akıntı şikayeti ile başvurdu. Muayenede 3x1 cm kadar cilt defekti saptandı, buradan ince barsak fistül akıntısı mevcuttu (Şekil-1a).



**Şekil-1.** a. Fistül traktusunun ciltteki açıklığı. b. Gevşek bir şekilde batın içine yerleştirilen meshin, postoperatif dönemde oluşturduğu katlantılar. c. Katlantı bölgeleri ile barsak arasında gelişen fistül traktusu. d. Batından çıkarılan mesh.

Yazışma Adresi: Ömer ENGİN

Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 30.12.2013 Kabul Tarihi: 28.02.2014

Hastanın anamnezinde eski orta hat insizyonundan gelişen insizyonel herni nedeniyle opere olduğu ve adezyon bariyerli *mesh*in intraperitoneal yerleştirildiği öğrenildi. Yapılan cerrahi girişimde, cilt ve cilt altı geçildiğinde *mesh*in üzerinde fistül sıvısını içeren poş tespit edildi. Pek çok katlantı içeren *mesh*, keskin ve künt diseksiyon ile çevre dokulardan ayrıldı. İki yerde barsağın *meshe* yapıştığı ve buralardan fistüle olduğu tespit edildi. Fistül traktı eksizye edilip barsak primer suture edildikten sonra *mesh* batın içinden çıkarıldı. Çevre dokular fragil ve enfekte oldukları için herni onarımına gidilmedi ve yalnızca cilt suture edilerek operasyon sonlandırıldı. Daha sonra, cilt sütüründe nekroz gelişmesi üzerine cilt açıklığından evantrasyon oluştu. Granulasyon dokusu geliştikten sonra ciltteki defekt otolog cilt grefti ile kapatıldı.

### Tartışma

Batın duvarı hernilerinde primer suture ile anatomik onarım yapılabildiği gibi, *mesh*ler *onlay*, *inlay*, *underlay* ve intraperitoneal olarak da kullanılabilir. *Onlay* onarımında *mesh*, anterior rektus fasyası üzerine yerleştirilir ve sutureler ile tespit edilir. *Inlay* onarımında ise *mesh* fasyadaki defektin içine yerleştirilerek *mesh*in kenarları fasyadaki defektin kenarlarına suture edilir. Ekstraperitoneal *mesh* yerleştirilmesinde (*Rives-Stoppa* tekniği) retromuskular ve posterior rektus kılıfının önüne yerleştirilen *mesh*, tespit sutureleri konularak sabitlenir. Intraperitoneal yerleştirilmede ise *mesh* batın ön duvarı, periton arkasına yerleştirilir. Bu durumda *mesh* intraperitoneal yerleştirildiği için barsaklar ile temasta olur (1). Biz intraperitoneal *mesh* yerleştirilen olgularımızda *mesh* ile barsaklar arasına omentumu getirmeyi tercih ediyoruz.

İnsizyonel hernili olgularda değişik yapılarda *mesh*ler cerrahi pratiğinde kullanılmaktadır (2). Olgumuzun önceki ameliyatında intraperitoneal olarak yerleştirilen adezyon bariyerli *mesh*in nüks yol açabileceği endişesi ile gevşek bir şekilde yerleştirildiği düşünülmüştür (Şekil-1b).

Zaman içinde katlantı bölgeleri ile barsaklar arasında bası sonucu fistüller geliştiğini (Şekil-1c) düşünüyoruz. Basıya yol açabilecek katlantılar, çıkardığımız *meshte* izlenmektedir (Şekil-1d).

Enfekte *mesh*li olgularda ortak görüş, genellikle *mesh*in çıkarılması şeklindedir, ancak bundan sonraki tedavi seçenekleri tartışmalıdır. Bazı araştırmalarda *mesh* eksizyonu sonrası büyük orta hat defektini kapatmak için rektus abdominis myofascial flep kullanılmıştır (3). *Human acellular dermal matrix* (HADM), yüksek riskli enfekte defektlerin kapatılmasında kullanılan diğer bir yöntemdir (4). Enfekte yaralarda polipropilen *mesh* kronik enfeksiyon potansiyelinden dolayı rölatif kontendikedir. Polipropilen *mesh*'e alternatif olarak poliglaktin *mesh* kullanılabilir, ancak daha çok yüksek oranda herni rekürrensi ile birliktelik gösterir. İnce barsak submukozasından hazırlanan bioprotezlerin kullanımını savunan araştırmalar da mevcuttur.(5). Enfekte *mesh*in çıkarılması sonrasında abdominal duvardaki defektin onarımında *tensor fascia lata* kullanımı önerilen diğer bir yöntemdir (6). Enfekte *mesh*in çıkarılması sonrası primer cilt suture de uygulanabilir (7).

Olgumuzda dokuların fragil ve enfekte olması nedeniyle tekrar *mesh* konmayıp cilt kapatılarak iatrojenik insizyonel herni oluşturuldu. Hastanın klinik takibinde orta hatta cilt nekrozu gelişti ve orta hat açılınca evantrasyon ortaya çıktı. Literatürde bu tür defektlerin cilt gerilmesi ve batın distansiyonuna bağlı olarak geliştiği bildirilmektedir (8). 7x3 cm ebadındaki defekt üzerine ıslak pansuman yapılarak granulasyon dokusuyla örtülmesi sağlandı. Daha sonra granulasyon dokusunun üzeri cilt grefti ile kapatıldı. Olgumuz 6 ay sonra *mesh* ile onarım için ameliyat programımıza alındı.

Olgumuzdakine benzer durumlarda, *mesh* eksizyonu sonrası primer cilt suture konması ve 6 ay sonra defektin intraperitoneal *mesh* ile kapatılması tavsiye edilebilir.

### Kaynaklar

1. Misiakos EP, Machairas A, Patapis P, Liakakos T. Laparoscopic ventral hernia repair: Pros and cons compared with open hernia repair. JLS 2008;12(2):117-25.
2. Dilek ON, Türel KS. Fitik tamirinde mesh kullanımı ve komplikasyonları. J Surg Arts 2009;2(1):1-9.
3. Szczerba SR, Dumanian GA. Definitive surgical treatment of infected or exposed ventral hernia mesh. Ann Surg 2003;237(3):437-41.
4. Kim H, Bruen K, Vargo D. Acellular dermal matrix in the management of high-risk abdominal wall defects. Am J Surg 2006;192(6):705-9.
5. Ueno T, Pickett LC, Fuenta SG, Lawson DC, Pappas TN. Clinical application of porcine small intestinal submucosa in the management of infected or potentially contaminated abdominal defects. J Gastrointest Surg 2004;8(1):109-12.
6. Hayami S, Hotta T, Takifuji K, Iwahashi M, Mitani Y, Yamaue H. Reconstruction of an infected recurrent ventral hernia after a mesh repair using a pedicled tensor fascia lata flap: Report of two cases. Surg Today 2009;39(9):811-7.
7. Sanchez VM, Abi-Haidar YE, Itani KMF. Mesh infection in ventral incisional hernia repair: Incidence, contributing factors, and treatment. Surg Infect 2011;12(3):205-10.
8. Kshirsagar AY, Patil RK, Chotai T, Bane P, Agarwal S, Patil M. Case series of complicated incisional hernia. Int J Sci Res Pub 2013;3(1):1-3.

## Bilateral ovarian capillary hemangioma

### Bilateral ovaryan kapiller hemanjiom

İbrahim GELİNCİK<sup>1</sup> İlyas SAYAR<sup>2</sup> Ali KURT<sup>3</sup> Ali YİTİK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Namık Kemal University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Tekirdağ, Turkey

<sup>2</sup>Erzincan University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Erzincan, Turkey

<sup>3</sup>Ezurum Training and Research Hospital, Clinic of Pathology, Erzurum, Turkey

#### Abstract

Hemangiomas are benign and rare tumors of female genital tract and most of them are asymptomatic. A 52-year-old woman applied to our hospital due to postmenopausal bleeding with 7 cm diameter intramural leiomyoma of the uterus. Total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy material was sent to our laboratory and it was diagnosed as bilateral ovarian capillary hemangioma. Herein we reported this case because of the extremely rare incidence of primary bilateral ovarian capillary hemangiomas.

**Keywords:** Bilateral, capillary hemangioma, ovary.

#### Öz

*Hemanjiomlar kadın genital traktusunun benign ve nadir tümörleri olup çoğu asemptomatiktir. Elli iki yaşındaki kadın hasta, uterusundaki 7 cm çapındaki intramural leiomyom ile post menopozal kanamadan dolayı hastanemize başvurdu. Laboratuvarımıza gönderilen total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi materyaline bilateral ovaryan kapiller hemanjiom tanısı kondu. Primer bilateral ovaryan kapiller hemanjiom çok nadir görülmesinden dolayı bu olguyu sunmayı uygun bulduk.*

**Anahtar Sözcükler:** Bilateral, kapiller hemanjiom, over.

#### Introduction

Hemangiomas which are vascular tumors of the ovary are benign and rare tumors of female genital tract (1). Most of them are asymptomatic and of cavernous type (2). The majority of ovarian hemangiomas may present either as isolated ovarian masses, or in conjunction with diffuse abdominopelvic hemangiomatosis (3). In most patients, ovarian hemangiomas are discovered incidentally, and their size ranges from 0.3 to 24 cm (4). Although they are nonfunctional, it is well known that luteinization of ovarian stromal cells commonly occurs as a reactive phenomenon, and may be associated with androgenic, estrogenic or progestagenic effects (3,5). Herein we report a case of a bilateral ovarian capillary hemangioma.

#### Case Report

A 48-year-old woman underwent total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for symptomatic uterine leiomyomata.

The right ovary measured 4x3.5x2.5 cm and the left ovary measured 4x3x2.5 cm. The right ovary and the left ovary were grossly unremarkable. There was an intramural leiomyoma which was 7 cm in diameter. Microscopically, the resected right and left ovary were seen as solid lesion which contained some cystic components. The cystic components were benign simple cysts (Figure-1a,b).

The solid lesions showed proliferation of blood capillaries with proliferative single-layer endothelium and solid cell nests. There was no cytological atypia and mitotic activity (Figure-1c,d). The solid part of right ovary and left ovary stained positive for Factor VIII and CD34 (Figure-1e,f).

#### Discussion

Vascular tumours are rare in the female genital tract, particularly in the ovary, even though the ovary has a rich and complex vasculature (1,6).

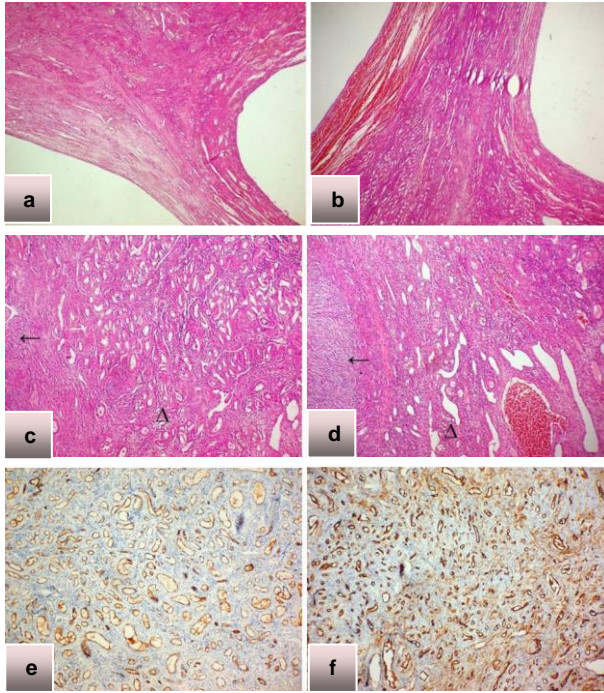
Corresponding Author: İbrahim GELİNCİK

Namık Kemal University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Tekirdağ, Turkey

Received: 26.12.2013

Accepted: 11.02.2014





**Figure-1.** The ovarian cysts **a.** The right ovarian cysts (Hematoxylin and Eosine; x40). **b.** The left ovarian cysts (Hematoxylin and Eosine; x40). Microscopic appearance of the capillary hemangiomas **c.** Microscopic appearance of the capillary hemangioma of the right ovary; the ovarian stroma (arrow) and the hemangioma (arrow head) (Hematoxylin and Eosine; x100). **d.** Microscopic appearance of the capillary hemangioma of the left ovary; the ovarian stroma (arrow) and the hemangioma (arrow head) (Hematoxylin and Eosine; x100). Microscopic appearance of the capillary hemangiomas immunohistochemically stained. **e.** Microscopic appearance of the capillary hemangioma immunohistochemically stained for Factor VIII (IHC; x100). **f.** Microscopic appearance of the capillary hemangioma immunohistochemically stained for CD 34 (IHC; x100).

Hemangioma is a benign tumor with proliferative vessels with unclear borders. Many such tumors occur in the skin, head, and neck. Sometimes they are congenital,

occurring in infants and juveniles. The origin of hemangioma is unknown, some state that its origin is true tumor or hamartoma, or stimulated vessels (7). Hemangioma of the ovary was first described by Payne in 1869 (cited by Talerman) (8). Ovarian hemangiomas have been reported both in adults and children with an age range from infancy to 81 years (9).

Hemangiomas arise from a failure in vascular formation, particularly in the canalizing process, forming abnormal vascular channels. There are two types: Cavernous and capillary. The difference between them mainly depends on the size of the blood vessel formation. Unlike the rest of the body where capillary hemangiomas are more common, usually cavernous hemangiomas develop in the ovaries. Our case was diagnosed as capillary hemangioma which was more rare than cavernous hemangiomas. Moreover, it was detected bilaterally in the ovaries.

In differential diagnosis, a mature cystic teratoma should be distinguished from hemangioma. Mature cystic teratoma of the ovary with florid vascular proliferation has been reported in the literature (10). Conditions to consider in the differential diagnosis of ovarian solid tumors include the following: Carcinoma, sarcoma, fibroma, Brenner tumor and hemangioma.

Further classification of hemangioma is as follows: (i) capillary hemangioma, as in our case; (ii) granular tissue type hemangioma; (iii) cavernous hemangioma; (iv) venous hemangioma; (v) racemose hemangioma; (vi) epithelioid hemangioma; (vii) acquired tufted hemangioma; (viii) glomeruloid hemangioma; (ix) intramuscular hemangioma; and (x) angiomatosis. In our case, the hemangioma stained positive for CD34. The CD34 is a specific antigen to endothelial cells and stem cells of hematogenesis. Thus, it was considered that the hemangioma part derived from endothelial cells. Likewise, the hemangioma part of the tumor stained for Factor VIII in our case.

## References

1. Gupta R, Singh S, Nigam S, Khurana N. Benign vascular tumors of female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(3):1195-200.
2. Akbulut M, Bir F, Colakoglu N, Soysal ME, Duzcan SE. Ovarian hemangioma occurring synchronously with serous papillary carcinoma of the ovary and benign endometrial polyp. *Ann Saudi Med* 2008;28(2):128-31.
3. Lawhead RA, Copeland LJ, Edwards CL. Bilateral ovarian hemangiomas associated with diffuse abdominopelvic hemangiomatosis. *Obstet Gynecol* 1985;65(4):597-9.
4. Gehrig PA, Fowler WC Jr, Lininger RA. Ovarian capillary hemangioma presenting as an adnexal mass with massive ascites and elevated CA-125. *Gynecol Oncol* 2000;76(1):130-2.
5. Itoh H, Wada T, Michikata K, Sato Y, Seguchi T, Akiyama Y, et al. Ovarian teratoma showing a predominant hemangiomatous element with stromal luteinization: Report of a case and review of the literature. *Pathol Int* 2004;54(4):279-83.
6. Uppal S, Heller DS, Majmudar B. Ovarian hemangioma report of three cases and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270(1):1-5.
7. Ishikawa E & Enjoji M. *Surgical Pathology*, 3rd ed. Tokyo: Bunkodo:1999.
8. Talerman A. Hemangiomas of the ovary and the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1967;30(1):108-13.
9. Mirilas P, Georgiou G, Zevgolis G. Ovarian cavernous hemangioma in an 8-year-old girl. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9(2):116-8.
10. Akbulut M, Zekioglu O, Terek MC, Ozdemir N. Florid vascular proliferation in mature cystic teratoma of the ovary: Case report and review of the literature. *Tumori* 2009;95(1):104-7.

## Three cases of paralysis secondary to hypokalemia and rhabdomyolysis caused by licorice root consumption

Meyan kökü tüketiminin neden olduğu hipokalemi ve rabdomiyolize sekonder olarak gelişen üç paralizi olgusu

Mustafa YILMAZ<sup>1</sup> Pınar AKGÜL<sup>2</sup> Mehmet Ali ELÇİ<sup>3</sup> Bülent AKGÜL<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Harran University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Şanlıurfa, Turkey

<sup>2</sup>Dr. Ersin Arslan State Hospital, Clinic of Neurology, Gaziantep, Turkey

<sup>3</sup>Hatay Kırıkhan State Hospital, Clinic of Neurology, Hatay, Turkey

<sup>4</sup>Dr. Ersin Arslan State Hospital, Clinic of Nephrology, Gaziantep, Turkey

### Abstract

Licorice root is a widely consumed drink in warm seasons, especially in the East of Turkey. This drink is consumed plentifully especially in the month of Ramadan. We hereby presented 3 cases with muscle weakness, hypokalemia, rhabdomyolysis and hypertension developed secondary to excessive consumption of licorice root, which resolved with potassium replacement.

**Keywords:** Hypokalemia, licorice root, paralysis, rhabdomyolysis.

### Öz

Meyan kökü, özellikle Türkiye'nin doğusunda sıcak mevsimlerde yaygın tüketilen bir içecektir. Bu içecek özellikle ramazan aylarında bol miktarda tüketilmektedir. Bu yazıda, aşırı meyan kökü tüketimi sınırı kas güçsüzlüğü, hipokalemi, rabdomiyoliz ve hipertansiyon gelişen ve potasyum replasmanı ile klinikleri düzelen 3 olgu sunduk.

**Anahtar Sözcükler:** Hipokalemi, meyan kökü, paralizi, rabdomiyoliz.

### Introduction

Licorice root is a widely consumed drink in warm seasons, especially in the East of Turkey. In general, the adverse effects of this drink sold by vendors with the slogan of "cure-all" are not sufficiently known by the public. The consumption of this drink is much higher, especially in the month of Ramadan, after breaking the fast for quenching the thirst. It is uncontrollably sold next to the markets on every street. We presented 3 cases with muscle weakness, hypokalemia, rhabdomyolysis and hypertension developed secondary to excessive consumption of licorice root, which resolved with potassium replacement.

### Case Report

#### Case 1

A 61-year-old male patient presented with weakness in the extremities, more pronounced in the lower extremities. He had a history of drinking 2 liters of licorice root extract 24 hours prior to his admission.

His past medical history revealed that he had hypertension; however, he was not receiving regular treatment. On neurological examination, he had quadriparesis (the muscle power was 3/5). The physical and neurological examination findings were normal. The blood pressure was 180/100 mm/Hg. In the laboratory analysis, he had hyperglycemia (glucose: 320 mg/dL), hypopotassemia (1.8 mmol/L), and elevated creatine phosphokinase (CK) (4320 U/L) levels. Electrocardiographic changes were consistent with hypopotassemia. Electroneuromyography (ENMG) findings were within normal limits. A nephrology consultation was requested and potassium chloride (KCl) infusion, at 10 mmol/h, was started. Following the complete amelioration of quadriparesis and hypokalemia in 3 days, KCl infusion was stopped and the patient was switched to oral treatment. Potassium citrate tablet once daily was started. After one week of oral treatment, serum potassium levels returned to normal and, the oral treatment was stopped.

#### Case 2

A 48-year-old male patient was admitted to our clinic with muscle weakness in the extremities, more pronounced in the lower extremities. He had a history of drinking 1.5-2 L/day of licorice root extract for 10 days.

Corresponding Author: Mehmet Ali ELÇİ

Hatay Kırıkhan State Hospital, Clinic of Neurology, Hatay, Turkey

Received: 30.10.2013

Accepted: 22.01.2014

The patient had a history of hyperthyroidism, in which he had not received treatment for over a year.

On neurological examination, he had quadriparesis (muscle power was 1/5 in the lower and 3/5 in upper extremities). The physical and the other neurological examination findings were within normal limits. The blood pressure was 170/95 mmHg. On blood analysis, he had hypopotassemia (2.06 mmol/L) and elevated CK (1296 U/L) levels. Thyroid hormone analysis revealed the following results: TSH: 0.006 IU/L (0.34-5.60 IU/L), FreeT3: 5.32 pg/mL (2.5-4.10), and FreeT4: 2.24 ng/dL (0.61-1.24). His electrocardiogram showed T wave changes consistent with hypopotassemia.

On ENMG, sensorimotor polyneuropathy with axonal degeneration was determined. Upon consultation with the physicians in the department of endocrinology and metabolism, 2 tablets of propylthiouracil twice daily was started. A nephrology consultation was requested and potassium chloride (KCl) infusion at 10 mmol/h was initiated. The patient's quadriparesis and hypokalemia were completely ameliorated in 5 days. KCl infusion was stopped and he was switched to oral treatment (potassium citrate tablet, once daily). Serum potassium levels returned to normal after one week of oral treatment and the treatment was stopped.

### Case 3

A 64-year-old male patient presented with sudden onset of extremity weakness. The patient had a history of drinking 1 L/day of licorice root extract for a period of one month. The patient's medical history was significant for hypertension, however he was not on anti-hypertensive treatment. He had quadriparesis (muscle power was 4/5 in the upper and 3/5 in the lower extremities). Deep tendon reflexes were hypoactive. Other systemic and neurological examination findings were within normal limits. His blood pressure was 200/120 mm/Hg. He had hyperglycemia (glucose: 177 mg/dL), hypopotassemia (K: 2.1 mmol/L) and elevated CK (2526 U/L) levels. There were changes in the ECG, which were consistent with hypopotassemia. On ENMG, sensorimotor polyneuropathy with axonal degeneration was determined. KCl infusion (10mmol/h) was initiated. The patient's quadriparesis completely resolved in 3 days. KCL infusion was stopped and oral potassium citrate tablet (once daily) was initiated. After one week of treatment, serum potassium levels returned to normal and, the treatment was stopped.

### Discussion

In the east of Turkey, licorice syrup is made by the addition of water and ice to licorice roots, and is sold in special containers carried on the back or in pouches. Furthermore, licorice roots are used as additives in pharmaceutical industry, in the production of beer, and in

herbal teas consumed in order to lose weight and cessation of smoking. Licorice-containing products are used in confectioneries, health products, chewing tobacco, chewing gums and in some alcoholic drinks (1). Licorice, the root of *Glycyrrhiza* spp., has been used since ancient Egyptian, Greek, and Roman times in the West and since the Former Han era (the 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> century BC.) in ancient China in the East. In traditional Chinese medicine, licorice is one of the most frequently used drugs. In Japan, the oldest specimen of licorice introduced from China in the middle of the 8<sup>th</sup> century still exists in Shosoin, the Imperial Storehouse, in Nara. Extracts of licorice were recommended as a remedy for gastric ulcer by Revers of the Netherlands in 1946, which was soon withdrawn owing to its side effects. Carbenoxolon sodium, glycyrrhetic acid, hemisuccinate Na was prepared from licorice to treat peptic ulcer in the UK. In Japan for the past 60 years, a glycyrrhizin preparation under the name of Stronger Neo-Minophagen C has been used clinically as an antiallergic and antihepatitis agent (2).

Some of the causes include muscle diseases, diseases of the neuromuscular junction, and polyneuropathies. Moreover, endocrine disorders and water and electrolyte balance disorders such as hypokalemia lead to acute and subacute muscle weakness. All the three patients had hypertension, hypokalemia and elevated levels of CK. The active compound of licorice, glycyrrhizic acid, inhibits the 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzyme, which facilitates the conversion of cortisol to cortisone, hence increasing the levels of cortisol (3,4). The increased cortisol levels in turn activate the mineralocorticoid receptors, and enhance the production of mineralocorticoids. This clinical picture, which resembles primary hyperaldosteronism, leads to hypertension by causing Na retention in the body, and to hypokalemia by an increase in potassium excretion. It has been reported that hypokalemia associated with low plasma level renin activity, may lead to death as a result of metabolic alkalosis and ventricular fibrillation (4).

Licorice has been reported to lead to myonecrosis, resulting in an increase in serum CK in the studies examining the muscle biopsy samples of similar cases. It has been emphasized that myonecrosis in addition to low serum potassium levels are important in the etiology of muscle weakness associated with the use of licorice (5). Similar symptoms and findings can also be observed in genetic abnormalities such as Cushing's syndrome including ectopic ACTH secretion, congenital adrenal hyperplasia, mineralocorticoid receptor anomalies, Liddle syndrome and excessive mineralocorticoid secretion (1,6).

Other causes leading to hypopotassemia such as excessive vomiting, diuretic use, alcohol consumption or



laxative use were not present in our patients. One of our patients had hyperthyroidism. Two of our cases had high fasting blood sugar levels in their follow-up; however, their HbA1c levels were normal, and the fasting blood glucose levels returned to normal in follow-up. Axonal polyneuropathy was present in 2 of our cases, however, this did not explain acute paralysis, which resolved following potassium replacement. The presence of hyperthyroidism in one of our cases brought to mind the possibility of thyrotoxic periodic paralysis, however, the patient did not have a previous history of similar attacks of paralysis, nor was there a family history. It has been reported that the onset and severity of symptoms may be related to individual susceptibility as well as to the licorice dose and length of use (1,3). Acute and subacute muscle weakness, more pronounced in the lower extremities was observed in all our patients. Two of our cases had consumed 1-2 liters of licorice syrup daily in a time span of 2-4 weeks, whereas one of our cases had drunk 2 liters of licorice in just one evening. This suggests that the development of paralysis related to the consumption of licorice root extract may be independent of the dose and duration of consumption. In the literature, a few cases of adverse effects have been reported following a one-time ingestion of an amount ranging between 50 grams to 2

liters (7). In the treatment, first, licorice intake should be discontinued and potassium should be replaced. Spironolactone, which is a potassium-sparing diuretic, and dexamethasone, which suppresses endogenous cortisol production, must be used in the treatment (1,8). Due to the long half-life of glycyrrhizic acid, the active compound of licorice, even with potassium replacement for a sufficient time and at a sufficient dose, amelioration of the clinical picture may be prolonged from a few days to a few weeks (6). For this reason, serum potassium, CK levels and blood pressure should be monitored for a few weeks.

In the treatment of our cases, we stopped the intake of licorice, provided intravenous KCL replacement at a dose of 10 mmol/L for 3 days, and administered potassium citrate tablets for a week. In the four-week follow-up examination, we observed that neurological examination findings, blood pressures, serum potassium and CK levels of the patients returned to normal.

Although licorice consumption is widespread, little is known about the adverse effects of muscle weakness, hypertension and rhabdomyolysis. Increasing the awareness of the public on this subject, especially in the month of Ramadan will reduce the development of similar clinical pictures.

## References

1. Meltem AC, Coskun F, Nalan MA, et al. A hypokalemic muscular weakness licorice ingestion. *Cases J* 2009;2:8053.
2. Shibata S. A drug over the millennia: Pharmacognosy, chemistry and pharmacology of licorice. *Yakugaku Zasshi* 2000;120(10):849-62.
3. Hamidon BB, Jeyabalan V. Exogenously-induced apparent hypermineralocorticoidism associated with ingestion of 'asam boi'. *Singapore Med J* 2006;47(2):156-8.
4. Kusano E. How to diagnose and treat a licorice-induced syndrome with findings similar to that of primary hyperaldosteronism. *Intern Med* 2004;43(1):5-6.
5. Nielsen H, Landbo K. Hypokalemia, myopathy with myoglobinuria after prolonged ingestion of licorice. *Ugeskr Laeger* 1970;132(38):1778-80.
6. Kageyama Y, Suzuki H, Saruta T. Glycyrrhizin induced mineralocorticoid activity through alterations in cortisol metabolism in the human kidney. *J Endocrinol* 1992;135(1):147-52.
7. Van den Bosch AE, van der Klooster JM, Zuidgeest DM, Ouwendijk RJ, Dees A. Severe hypokalaemic paralysis and rhabdomyolysis due to ingestion of licorice. *Neth J Med* 2005;63(4):146-8.
8. Elinav E, Chajek-Shaul T. Licorice consumption causing severe hypokalemic paralysis. *Mayo Clin Proc* 2003;78(6):767-8.

## Oftalmik cerrahide anestezi

### Anaesthesia in ophthalmologic surgery

Canan BOR Agah ÇERTUĞ

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

#### Öz

Anestezistler için oküler cerrahide birçok uygun anestezi tekniği mevcuttur. Günümüzde genel anestezi yöntemi bilinen temel ilaçları içermesine rağmen (intravenöz anestetikler ve inhalasyon anestetikleri, opioidler ve kas gevşeticiler) göz cerrahisinde daha az sıklıkla uygulanan anestezi yöntemidir. Genel anestezi; mental retarde, uyum sağlamada güçlüğü olan, yaşlı ve çocuk hastalar ile lokal anesteziyi reddeden hastalara uygulanmaktadır. Rejyonel veya genel anestezi yöntemi anestezistin deneyimine bağlıdır. Göz cerrahisi hasta grubunda artan yaş ve komorbidite, her tekniğin dikkatli yönetimini ve cerrah ile anestezistin iyi bir iletişimini gerektirir. Göz cerrahisinde uygulanan anestezi yöntemi ve yönetimi cerrahinin güvenliği ve başarısında kritik rol oynar.

**Anahtar Sözcükler:** Oftalmik anestezi.

#### Abstract

*Many anesthetic techniques are available in ocular surgery for the anesthesiologists. Currently general anesthesia includes basic products (intravenous and inhalation anesthetics, opioids, and neuromuscular blockers) but less utilised in ophthalmology. General anaesthesia is indicated in debile, uncooperative or senile patients, in patients who refuse loco-regional procedures and in children. Regional or general anesthetic methods depends on the experience of the anesthetist. Increasing aging and comorbidity in the ophthalmic patient population needs careful management of each technique and therefore sufficient communication between anaesthesiologist and surgeon is essential. Ocular anesthetic techniques and managements play a critical role for the success and safety of ophthalmic surgery.*

**Keywords:** Ophthalmic anesthesia.

#### Giriş

On dokuzuncu yüzyılda oftalmik cerrahi %5'lik topikal kokainin uygulandığı katarakt cerrahisi ve iridektomi ile sınırlıydı (1). Son yüzyılda prokainin enjeksiyon şeklinde kullanıma girmesiyle genel anestezi ile birlikte birçok komplike cerrahi girişim, korkusuz ve ağrısız bir şekilde yapılmaya başlandı. 21. yüzyılda anestezistler, genel anestezinin yanı sıra, sedasyon ve monitörizasyon eşliğinde oftalmik blokları da uygulayarak oftalmik cerrahide önemli yer almaya başladı. Son yıllarda bu tür cerrahi girişimlerde, topikal veya rejyonel blok altında oftalmik cerrahi uygulamalarının yapılması yönünde bir eğilim oluştu. Başarılı ve güvenli bir blok için anatomi, farmakoloji ve resüsitasyon eğitimi gereklidir. Çoğunlukla bloklar göz cerrahları tarafından uygulanmakla birlikte, anestezistler anestezi eğitimleri sırasında monitörizasyon, aletlerin kullanımı, farmakoloji, anatomi ve hayatı tehdit edici durumlar, resüsitasyon için gerekli olan uygulama ve eğitimlere sahip olmalarından dolayı genel anestezi kadar, cerrahın ve hastanın konforunu sağlayacak şekilde oftalmik blokları da cerrah ile işbirliği yaparak uygulayabilirler (2).

Anestezi yöntemlerine değinmeden önce kısaca oküler fizyolojiyi gözden geçirmek yararlı olacaktır.

#### Oküler Fizyoloji

Göz küresinin içeriğinin sklera ve korneaya yaptığı basınca, intraoküler basınç (göz içi basıncı, GİB) adı verilir ve normalde 10-20 mmHg arasındadır. Gün içinde 2-3 mmHg'lık değişkenlik gösterebilir. Oturur konumdan yatar konuma geçildiğinde 0.3-6 mmHg arasında artış gösterebilir (3). Öksürme, ıkınma ve kusma ile geçici artışların sağlıklı gözde önemi yoktur.

Gözün ön ve arka kamarasını dolduran berrak sıvıya "Humor Aqueous" denir ve devinim halindedir. Bu devinimde giriş ve çıkış eşit olursa basınç sabit kalır. Göz içi basıncını etkileyen temel faktörler arasında arteriyel kan basıncı, venöz basınç ve arteriyel kan gazlarının düzeyleri sayılabilir (4). Sistemik kan basıncı yüksekliğinde koroid damarlarında kan akımı artışına bağlı olarak GİB artar. Sistemik kan basıncındaki azalma ancak 90 mmHg altında olursa GİB'de azalma belirgin olur (5).

Öksürük, ıkınma, kusma ya da valsava manevrası sırasında venöz konjesyon, venöz basınç artar, episkleral drenaj azalır ve sonuç olarak GİB artar (6). PaCO<sub>2</sub> deki artış koroidal damarlarında genişleme ile GİB'yi artırırken, PaCO<sub>2</sub>'nin azalması da koroidal

Yazışma Adresi: Canan BOR

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

Makalenin Geliş Tarihi: 06.01.2014 Kabul Tarihi: 15.05.2014

damarlarda daralmaya neden olarak GİB'yi düşürür. Hipoksidede intraoküler damarlarda dilatasyona bağlı olarak GİB artarken, hiperoksidede GİB düşer (7).

### **Nöro-Oküler Refleksler**

Operasyon sırasında sıklıkla görülebilen ve tedavi gerektirebilen durumları oluştururlar. Cerrahi sırasında sıklıkla görülebilen refleksler aşağıda belirtilmiştir.

#### *Okülo-kardiyak refleks*

Refleks arkının afferent yolu nervus trigeminus, efferent yolu nervus vagus ile taşınır. Lokal ve genel anestezi sırasında bu refleksin yansımaları görülebilir. Oküler girişim, orbital dokunun ve ekstra oküler kasların (özellikle medial rektus kasının) traksiyonu, göz küresine basınç uygulanması; bulantı, senkop, kardiyak aritmi (bradikardi, nodal ritim, ventriküler disritmi) ve hatta asistoli ile sonuçlanabilir (8). Göz kapağının gerilmesi ve göze soğuk sıvı irrigasyonunda da benzer tablo görülebilir. Özellikle çocuklarda bu refleksin sonuçları olarak daha sık görülen (%10-82 gibi değişen oranlarda) ventriküler aritmiler bildirilmiştir (6,9).

Cerrahi girişim sırasında EKG monitörizasyonu şarttır. Bradikardi geliştiğinde atropin ile tedavisi önerilmektedir. Atropin verilmeden cerrahi işleme başlanan şaşılık olgularında %90 oranında bradikardi görüldüğü bildirilmiştir. Genel anestezikler öncesi atropin verilmesi, okülokardiyak refleksin insidans ve morbiditesini azaltır (10).

Aritmi varlığında lidokain kullanılabilir. Yanıt alınamayan ısrarlı olgularda 1-3 mL %2 lidokain, peribulber ve retrobulber alana yapılarak bu refleksin afferent lifleri bloke edilir (11).

#### *Okülo-respiratuar refleks*

Bu refleks yüzeysel soluma, solunum hızının yavaşlaması ve solunum arrestini içerir. Özellikle şaşılık cerrahisinde görülür. Prematüre yenidoğanlarda bradipne ve apne gelişebilir (12).

#### *Okülo-gastrik refleks*

Oftalmik cerrahi sonrası, bulantı ve kusma en yaygın görülen semptomlardır. Antiemetik ile profilaksi uygulanmayan olgularda postoperatif bulantı ve kusmanın %40-60 oranında olduğu bildirilmiştir (13,14).

Göz cerrahisi uygulanacak hastalar çocuklar ve çoğunlukla ileri yaşta, hipertansiyon, Tip 2 diyabet (DM), kalp hastalıkları gibi yandaş hastalıkları nedeniyle ilaç kullanımı olan hasta grubudur (15) Bu hastaların operasyona hazırlığı, preoperatif değerlendirme ve operasyon yönetimi önemlidir.

### **Preanesteziik Değerlendirme**

Prematüre, yenidoğan ve çocuk hastalar oftalmik cerrahinin önemli bir hasta grubunu oluşturmakta olup ayrıntılı göz bakışı, GİB ölçümü gibi nedenler için bile

genel anesteziye gereksinim duyarlar. Konjenital katarakt, konjenital glokom gibi bazı göz hastalıkları konjenital bazı hastalıklarla (kraniyofasiyal sendromlar, metabolizma hastalıkları, kas hastalıkları, kromozom anomalileri gibi) birliktelik gösterebilirler (16). Bu hastaların ayrıntılı fizik bakıları yapılmalı olası kardiyak, solunumsal ve diğer sistem patolojilerine, anomalilere bağlı zor entübasyona karşı hazırlıklı olunmalıdır.

Yaşlılarda en sık uygulanan cerrahi işlemler arasında olan oftalmik cerrahi girişimlerin çoğu gününbirlik ameliyatlarda yer alır. Bu grup hastalar da, diğer cerrahi girişimler gibi düşünülerek fizik bakı ve anestezi öncesi değerlendirilmeleri yapılmalıdır. Yaşlı hastalarda hipertansiyon, diyabet, KOAH ve kalp hastalıkları gibi yandaş hastalıklar sıklıkla görülür ve bu hastaların durumuna göre kar zarar ilişkisi cerrahi ekiple de görüşülerek hastaya en uygun anestezi yöntemi belirlenmelidir.

Göz operasyonu geçirecek olan hastaların cerrahi açıdan düşük riske sahip olmalarına karşın anestezi uygulamaları açısından yüksek riskli hasta grubunu oluşturduğu unutulmamalıdır. Hastaların antihipertansif ve kardiyak ilaçları, operasyon gününe kadar kesilmemesi, diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonu sağlanmalıdır. Steroid tedavisi alan hastalar oftalmik cerrahi için genellikle stres dozuna gereksinim duymazlar rutin dozlarını almaları yeterli olur (17). Kardiyak hastalarda adrenalini içeren lokal anesteziklerden kaçınılmalıdır.

### **Göz Hastalıklarının Tedavisi Sırasında Kullanılan İlaçların Anestezi Sırasındaki Etkileri**

Oftalmik cerrahide, kapiller dekonjesyon ve pupil dilatasyonu sağlamak amacıyla topikal fenilefrin solüsyonları yaygın olarak kullanılır. Topikal bu ilaçların gözyaşının tamponize edici ve dilüsyon sağlayıcı etkisi olması ve kornea epitelinin kalınlığı yüzünden, istenilen düzeyde bir etki görülebilmesi için, göz hekimleri tarafından doz artımına gidilebilir. Kullanılan ilaçların bir damlası 50µL olup, göze damlatıldığında sadece %20'si göz tarafından absorbe edilir, kalanı gözyaşı ile dilüe olarak nazolakrimal kanaldan oldukça vasküler olan burun boşluğuna boşalır ve nazal mukozadan absorbe olarak doğrudan sistemik dolaşıma katılır. Fenilefrinin güvenli dozu 1,5 mg olarak bildirilmiştir (18). Göz damlasının 50µL'lik dozunda 0.5 mg fenilefrin bulunur. Tekrarlayan dozlarda fenilefrin içeren göz damlası kullanımı özellikle çocuklarda ve yenidoğanlarda kolaylıkla tehlikeli dozlara ulaşılabilir. Çocuk olgularda, fenilefrin içeren göz damlası kullanımı sonrasında gelişen taşikardi ve pulmoner ödem olguları bildirilmiştir (19). Nazolakrimal kanala dıştan 1 dk parmakla bası uygulanması, nazolakrimal kanal yardımıyla burun boşluğuna geçen ilaç miktarını azaltılabilir. Midriyatik ajan olan siklopentolat yenidoğanlarda ve çocuklarda

santral sinir sistemi disfonksiyonu oluşturabilir. Bu nedenle ilaç dilüe edilmeli ve 2 damla ile sınırlandırılmalıdır. Topikal miyotik ilaçlar veya asetilkolin deriveleri bronkospazm, salivasyon artışı, bradikardi ve hipotansiyon yaratabilir. Çocuklarda, glokomda kullanılan uzun etkili bir antikolinesteraz olan ekotiyofof iyodin, süksinilkolinin etkisini uzatabilir (20).

### **Oftalmik Cerrahide Sedasyon**

Oftalmik cerrahilerin birçoğu gününbirlik olarak topikal, lokal ve rejyonel anestezi altında uygulanır. Bu grup hastaya operasyon sırasında sedasyon uygulanırken amaç anksiyeteyi gidermek, amnezi ve/veya somnolans sağlamaktır. Sedatif ajan seçimi uygulanan cerrahi, yaş, sistemik hastalıklar, hastanın psikolojisi ve kullandığı ilaçlara bağlı olarak değişir. Hastaların ileri yaşta ve sistemik yandaş hastalıklarının olması, sedasyon ajanının seçimi ve düzeyinin sağlanmasında zorlukları beraberinde getirir. İntramuskuler yol ağrılı, absorpsiyonu değişken ve sonuçları öngörülemediğinden kullanılmamalıdır. İntravenöz yol en etkili ve sonuçları öngörülebilir, en güvenilir yoldur. Sedatif ajanlar küçük dozlarda ve titre edilerek verilmelidir. Bu amaçla propofol, barbitüratlar, benzodiazepinler ve deksmetomidin kullanılabilirler (21-23).

Benzodiazepin grubundan olan midazolam hızlı etki etmesi (1-2 dakika), eliminasyon yarı ömrünün kısa (2 saat) olması, hepatik klirensin diazepamı göre 10 kat hızlı sağlanmasından dolayı en çok tercih edilen ajandır. Yaşlı hastalara ilk verilen doz 0.5-1 mg olmalı, gerekirse tekrar edilmelidir.

Opiyoidlerin, özellikle diğer ajanlarla kombine edildiklerinde solunum depresyonuna neden olması, vagal uyarıya bağlı bradikardi oluşturması, iskelet kası rijiditesi gelişebilmesi, bulantı ve kusmayı tetiklemesi gibi nedenlerden dolayı kullanımı önerilmez (24).

Propofol, hızlı etki başlangıcı, kısa etki süresi (yarı ömrü 10-20 dk) ve bulantı-kusma insidansının düşük olması nedeniyle sık olarak kullanılır. Hızlı uygulanması ve yüksek dozlarda kullanımı sonucu solunum depresyonu, hipotansiyon görülebilmesi nedeniyle düşük dozda veya infüzyon şeklinde dikkatli kullanılmalıdır. Blok sırasında verilen 1mg/kg. dozun göz içi basıncını düşürdüğü çalışmalarda gösterilmiştir (25).

Deksmetomidinin infüzyon şeklinde kullanılarak topikal veya rejyonel anestezi uygulanarak operasyon uygulanan hastalarda yeterli sedasyon sağlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (26). 0,3-1mcg/kg yükleme dozunu takiben 0.2-0.6 mcg/kg/saat infüzyon uygulanması ile operasyonların uygulandığı çalışmalar literatürde yer almıştır (27, 28).

Ketamin subanestezik dozlarda midazolam veya propofol ile birlikte kullanılabilir. İyi bir analjezik ve sedatif ajan olmasına karşın tek başına kullanılması

hallüsinasyon, bulantı-kusma, sekresyon artışı, taşikardi, hipertansiyon ve ekstraoküler kasların kasılarak göz içi basıncında artışa neden olabileceğinden tercih edilmemektedir.

### **Oftalmik Cerrahide Genel Anestezi**

Oftalmik cerrahide yenidoğan ve çocuklara, demansif ya da iletişim kurulamayan hastalara, sağırılık, istemsiz hareketi olanlar, lokal anestezi alerjisi, irritabl öksürük ve aşırı anksiyetesi olan olgulara genel anestezi uygulanır (29,30).

Premedikasyonda kullanılan ilaçlar (benzodiazepinler gibi) GİB'de değişiklik oluşturmazlar, anksiyetenin azaltılması amacıyla özellikle lokal anestezi uygulanacak olgularda önemlidir (31,32). Yaşlı hastalarda premedikasyonda operasyondan önceki gece ve operasyondan iki saat önce oral alınan gabapentin çalışılmış preoperatif anksiyeteyi etkin şekilde azalttığı gösterilmiştir (33,34).

Operasyon salonuna alınan hastanın operasyon sırasındaki pozisyonu birçok nedenlerden dolayı önemlidir. Hasta stresli bir cerrahi girişim süresince rahat edebileceği pozisyonu almayı arzu eder. Lokal anestezi uygulanan olgularda hastanın hareket edemeyeceği bir pozisyonda olması cerrahi ekip için olmazsa olmazı oluşturur. Rahat pozisyonda olmayan hasta kendinin ve cerrahi ekibin stresini artırarak süreci etkiler, komplikasyon riskini artırır. Cerrahi başlamadan önce hasta ve cerrahın konforu anestezi ve cerrahi ekip tarafından sağlanmalıdır. Trendelenburg pozisyonu GİB'yi artırır. Supin pozisyonda rahat edemeyen obez ve ortopedik hastalara ise 10-25 derece baş yukarı pozisyon verilip diz altına yastık konularak göz cerrahisi sırasında konfor sağlanabilir. Hastaya uygun pozisyon sonrası monitörizasyon uygulanır (35).

İndüksiyonda ketamin hariç uygulanan bütün intravenöz anestezipler, opioidler, volatil ajanlar GİB'yi azaltır. Propofolun göz içi basıncını düşürmedeki etkinliği iyi bilinmektedir (36). Antiemetik özelliği nedeniyle de şaşılık cerrahisinde tercih nedeni olmuştur.

Nöromüsküler bloker olarak depolarizan blokerlerden süksinilkolin ekstraoküler kasların tonik olarak kasılmasına ve GİB'de ani artışa neden olur. Tüm bu nedenlerden dolayı oftalmik anesteziye süksinilkolin kullanılması uygun değildir (37).

Non-depolarizan blokerlerden atrakuryum, rokuronyum ve vekuronyum kullanılabilir ve ekstraoküler kas blokajına bağlı olarak GİB'de minimal değişiklik oluştururlar (38).

Volatil anestezi ajanlarından sevofluran ve desfluran hızlı etki ve hızlı derlenme sağlayan güvenilir ajanlardır. Kan-gaz çözünürlük katsayısı 0.65, %2-3'ü metabolize olan ve MA<sub>K</sub><sub>uyanıklık</sub> %0.6 olan sevofluranın en önemli özelliği iritasyon olmaması nedeniyle indüksiyon ve idamede

kullanılmasıdır. Sevofluranın göz içi basıncı üzerine çok az etkisi vardır (39).

Desfluranın kan-gaz çözünürlük katsayısı 0.45, sadece %0.002'si metabolit olarak atılır ve MAK<sub>uyanıklık</sub> %0.06'dır. Havayollarında sevoflurana göre daha irritandır, kokusunun keskinliği nedeniyle indüksiyonda kullanılmaz, intravenöz indüksiyon sonrası idamede kullanılabilir. GİB'ye etkileri diğer inhalasyon ajanlarından farklıdır (40).

Nitröz oksitin anestezide kullanımı ile ilgili problemler modern anestezide yerinin sorgulanmasına neden olmaktadır (41). Kusturucu özelliği olması, vitreus cerrahisinde kullanılan intravitreal gazın basıncına etkisi nedeniyle oftalmik genel anestezide kullanılmamalıdır (42).

Oftalmik cerrahi genel anestezisi sırasında uygulanan anestezi manevralarının GİB'ye etkileri bilinmeli ve önlenmeye çalışılmalıdır. Laringoskopi ve entübasyon sempatik aktivasyona bağlı olarak GİB'yi artırırlar (43). Adrenerjik stimülasyonun vazo-venokonstiksüyonu santral venöz basıncı artırarak humor aköz akışını etkiler. Laringeal maske kullanılan olgularda daha az sempatik yanıt ve katekolamin deşarjı olduğu bildirilmiştir. Endotrakeal entübasyonda GİB'deki artış, laringeal maskeye göre daha yüksek bulunmuştur. (44,45).

Genel anestezi sırasında uygulanan kontrollü mekanik ventilasyon intratorasik basınç artışına bağlı olarak venöz basınçta hafif artışa neden olur ancak arteriyel kan karbondioksit basıncın (PaCO<sub>2</sub>) kontrolünü sağlanarak bu artış önlenbilir. Hiperventilasyon uygulanarak GİB %10-15 azaltılabilir.

Genel anesteziden uyanış ve ekstübasyon yumuşak olmalıdır. Endotrakeal tüp varlığında; gerilme, sıçrama, öksürük, huzursuzluk ve nefes tutma GİB'de artışa neden olduğundan acil müdahale gerektirir (46). Öksürüğün neden olduğu valsalva etkisi venöz basınçta ani yükselme ile venöz damarlarda yırtılmaya ve cerrahi sonrası ciddi subkoroidal kanamaya neden olabilir. Genel anestezi nedeniyle oluşan öksürük, topikal veya intravenöz lidokain ile önlenbilir (47). Lidokain serebrovasküler rezistansı artırarak serebral kan akımını ve oksijen tüketimini azaltır sonuç olarak serebral basınç azalır (48,49). İntravenöz lidokainin GİB'yi de azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (50,51).

Entübe edilmiş hastalarda, endotrakeal tüp balonunun alkalize lidokain ile doldurulması sonucunda; boğaz ağrısı ve öksürük yakınmasının daha az olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (52,53).

Genel anesteziden uyanan hastalarda postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi GİB'nin kontrol altında tutulması gerekli olan hastalarda önemlidir. Oftalmik cerrahide bulantı ve kusma insidansı değişkenlik göstererek en yüksek oran %75 ile şaşılık cerrahisi geçiren çocuklara aittir (54). En düşük insidans ise

propofol ile total intravenöz anestezi sonrasında bildirilmiştir (55). Ondansetron (56), granisetron (57), metaklopramid, deksametazon (58) kullanımı kusma insidansı azaltmakta ancak tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

## **Genel Anestezi Altında Özel Oftalmik Cerrahide Anestezistin Rolü**

### **1. Retina Cerrahisi**

Hava ile karışık sülfür hekzaflorid (SF<sub>6</sub>) gibi gazların vitreal enjeksiyonla uygulanması retina tamponadı için kullanılabilir. Genel anestezi sırasında nitröz oksit kullanımı, bu gazın volümünü artırarak GİB'de artışa neden olur. Nitröz oksitin kesilmesi de gaz volümünün azalmasına neden olarak cerrahinin sonuçlarını etkiler (1). İntravitreal gaz 21-28 gün boyunca kalır. Bu süre içinde tekrar anestezi uygulanacak olan vakalarda da nitröz oksit kullanımından kaçınılmalıdır. Nitröz oksit, mevcut gaz kitlesinde artışa ve bu da GİB'nin yükselmesine, retinal arter oklüzyonu ile görme kaybına neden olabilir (59).

### **2. Perforan Keratoplasti**

Bu tür cerrahilerde GİB'nin ani yükselişinin önlenmesi özellikle perforasyonun havaya açık olduğu durumlarda çok önemlidir. GİB'yi artırmamak için uygun anestezi, hiperventilasyon ve mannitol kullanılabilir (60,61).

### **3. Açık Göz Küresi Yaralanmaları**

Göz küresi rüptüründe GİB atmosferik basınca eşitlenir. Cerrahi olarak onarımın yönetiminde anestezist önemli rol oynar. Anestezi indüksiyonu sırasında gelişebilecek olan hipoksi ve hiperkapni, intraoküler yapının korunmasına zarar verebilecektir. Maske kullanımı sırasında hasarlı dokuya bası olmamasına dikkat edilmelidir. Entübasyon sırasında GİB'yi arttırmamak için yeterli anestezi derinliği sağlanmalı, lidokain ve opioid kullanılmalıdır (56).

### **4. Oküler Travma**

Künt travma, laserasyon, yabancı cisim, abrazyon, kimyasal yanıklar gibi birçok travma tipi görülebilir. Oküler travmada cerrahi gerektiren olguların anestezisi özellik taşır. Analjezi sağlanmalı, akinezi uygunsa yapılmalı, kanama minimal olmalı, okükardiyak refleks gelişme olasılığı azaltılmalı, GİB'nin kontrolü sağlanmalı ve hasta anesteziden yumuşak olarak uyanmalıdır. Oküler travmada göz küresinin rüptüre olduğu olgularda anestezi sırasında GİB artımı orbital içeriğin dışarı çıkmasına neden olabilir (62).

Bu hastalara açlık süresi beklenilmeden dolu mide ile genel anestezinin uygulandığı durumlarda pulmoner aspirasyon riski vardır. Retrobulber blok, aspirasyon riskini azaltabilir ancak hasarlı gözde GİB'yi artıracak olması nedeniyle kontrendikedir. Partiküllü olmayan

sodyum sitrat operasyon öncesi antiasit olarak verilebilir, mide içeriği pH'ının artırılması aspirasyon olsa bile akciğer hasarının azaltılmasını sağlayabilir. Hastalara indüksiyonda maskenin yerleştirilmesi travma nedeniyle etkili ve mümkün olamayabilir. Krikoid bası yapılarak yüksek doz rokuronyum ile hızlı entübasyon yapılmalı, tok hastalara antiemetik (deksametazon, metoklopramid, ondansetron) uygulanmalı (35), nazogastrik takılmalı, operasyon sonunda hastanın yeteri kadar uyanması ve havayolu reflekslerinin dönmesi beklenerek ekstübe edilmesi sağlanmalıdır. Oküler travma anestezisinde uygulanacak ilaçlar riskler düşünülerek seçilmelidir. Genel anestezide etomidat kullanımı, myoklonusa neden olabilir ve bunun sonucunda travmatize gözde retinada ayrılma, vitreusta kollaps gelişebilir. Ketamin ile anestezi ise blefarospazm ve nistagmus oluşabilir. İntravenöz anesteziplerden tiyopental ve propofol, laringoskopi ve entübasyonda kan basıncı ve intraoküler basınç kontrolü açısından opioid, lidokain kullanımını gerektirir. Süksinilkolin hızlı ve kısa süreli etki nedeniyle travmatize hastada havayolunun kontrol altına alınmasını sağlasa da travmatize göz hastalarında GİB'yi artırması nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (56).

##### **5. Göz ampütasyonu (evisserasyon ve/veya enükleasyon)**

Sedasyon ile rejyonel retrobulber veya peribulber anestezi altında evisserasyon ve enükleasyon uygulanan olgular literatürlerde (65,66) yayınlanmış olmakla birlikte ağırlı işlem olması, hastanın anksiyetesinin tam olarak giderilememesi nedeniyle genel anestezi altında uygulanması tercih nedeni olmaktadır. Operasyon sırasında sıklıkla okülo-kardiyak refleks gelişir (56).

##### **6. Dakriyosistit**

Nazolakrimal kanalın obstrüksiyonlarının açılması oftalmolojistler için basit bir operasyon gibi görünmesine rağmen anestezipler için sorun oluşturabilir. Kanalin açılması sırasında irrigasyon sıvılarının verilmesi larinkste uyarılmaya ve laringospazma neden olabileceği gibi pulmoner aspirasyon da gelişebilir. Anestezi uygulanmadan veya topikal anestezi altında (67) bu işlem yapılabildiği bildirildiği gibi, ketamin anestezisi uygulanarak yapılan girişimler (68) de mevcuttur. Cerrahi ekip ve hasta açısından güvenli ve konforlu olması nedeniyle genel anestezi altında uygulamalar (69) tercih nedeni olmaktadır.

##### **Yenidoğan Retinopatisinde Lazer Göz Cerrahisi**

Çoğunluğu prematüre yenidoğarlardan oluşan bu hasta grubunda anestezi yaklaşımı ülkelere ve kliniklere göre farklılık göstermektedir. Olgularının %50'sine genel anestezi uygulayan İngiltere %37'sine sedasyon, %3'üne subtenon blok uygulamaktadır (70). Hastaların genel

anesteziden sonra apneleri nedeniyle ekstübe olamamaları mekanik ventilasyon gereksinimlerinin üç güne kadar uzaması nedeniyle genel anesteziye tercih edilen yöntemler kullanılmaktadır. Amerika'da ancak %26'sına ameliyathanede genel anestezi uygulandığı %60'ına izlenen birimde sedasyon altında müdahale edildiği bildirilmiştir (71).

##### **Non-Oftalmik Cerrahide GİB Kontrolü**

Literatürde kraniyotomi, spinal cerrahi, abdominal, kardiyotorasik cerrahi gibi operasyonlardan sonra gelişen görme kaybı bildirilmiştir (72). Temel neden olarak da iskemik optik nöropati gösterilmiştir. Preoperatif riskleri arasında diyabetes mellitus, hipertansiyon, ateroskleroz, anemi, sigara ve obesite sayılabilir (73).

Preoperatif dönemde hasta anamnezi sırasında glokom sorgulanmalıdır. Hastada kronik ve açık açılı glokom olması, son 3 hafta içinde intravitreal gaz enjeksiyonu yapılmış olması nitroz oksit kullanımı açısından önemlidir. Pozisyona bağlı venöz dönüşün bozulduğu durumlar ve iskemi gelişebilmesi nedeniyle uzamış hipotansiyondan kaçınılması gerekir (74,75).

Pron pozisyonundan sonra gelişebilecek hafif veya orta derecede hipotansiyon ve artmış GİB ile intraoperatif optik sinir perfüzyon basıncında azalma olabilir (45). Alveoler ventilasyonun iyi bir şekilde sağlanarak PaCO<sub>2</sub>'nin 30-35mmHg arasında tutulması göz içi basıncının normotansif seyretmesine yardımcı olur. Anesteziden uyanma yumuşak olmalı, ıkınma, öksürme ve öğürme engellenmelidir. Postoperatif analjezi yapılarak bu tür reaksiyonların gelişmemesi sağlanmalıdır. Birçok fizyolojik ve farmakolojik parametreler olmasına rağmen anestezistin deneyimi hastanın cerrahi başarısı üzerinde etkili faktör oluşturmaktadır (29).

##### **Oftalmik Cerrahide Rejyonel Anestezi**

19.yüzyılda başlayan genel anestezi uygulamaları hastaların geç derlenmesi, orbital konjesyonun operasyonu güçleştirmesinden dolayı göz cerrahları tarafından kabul görmemiş ve hastalarını topikal anestezi ile opere etmeyi tercih etmişlerdir. Genel anesteziplerin giderek daha kısa etkili olması, havayolu kontrolünde daha güvenli olunmasına rağmen topikal anestezi veya oküler blok ile operasyonun yapılması hem anestezipler hem de göz cerrahları tarafından tercih edilmektedir. Orbita anestezisi uygulayan cerrah ve anestezipler gözün anatomisini ve hareketlerini, lokal anesteziplerin farmakolojisini iyi bilmelidir. Uygulanan blok ile kaliteli analjezi, akinezi ve göz küresi hipotonisi sağlanmalıdır. Uygulanacak blok için göz küresi ile orbita ilişkisi önemli olduğundan öncelikle gözün aksiyel uzunluğu bilinmelidir (75).

Blok yapılan hastalar işlem sırasında monitörize edilmeli gerekirse sedasyon sağlanmalıdır. Bu hastaların işlem

sırasında olduğu gibi operasyon sırasında monitörizasyon ve konforu önem taşımaktadır.

Retrobülber (intrakonal), peribülber (ekstrakonal) ve sub-tenon bloklar gibi teknikler sık olarak kullanılmaktadır.

Retrobülber blok, ilk tanımlanması Atkinson (76) tarafından yapılmıştır. İntrakonal alana ilerletilen 32 mm'lik iğne ile 1.5-4 mL lokal anestezi verilerek uygulanır.

Peribülber (parabülber, periorbital, ekstrakonal) blok (77) 15-25 mm iğne kullanılarak yüksek volümde lokal anestezi verilerek (6-10 mL) uygulanır. Kısa iğne olması nedeniyle orbital sinirlere lokal anestezi ulaşımı difüzyon yolu ile olur.

Retrobülber, peribülber bloklarda göz küresi perforasyonu (retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi ile görme kaybı), optik sinir hasarı, subaraknoid lokal anestezi enjeksiyonu, ekstraoküler kas hasarı ve orbita kanaması gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Skleranın kalınlığı 0.8-1 mm'dir ve iğneyle delinmeye karşı direnci çok azdır. Enjektörün pistonuna çok az dokunulması bile göz küresini perfore edecek kadar yüksek 3000 mmHg basınca neden olabilir (78). Lokal anesteziğin optik sinire

enjeksiyonu ciddi hasar ile görme kaybına neden olabileceği gibi optik sinir kılıfından subaraknoid boşluğa geçerek SSS depresyonu, paralizisi, nöbet ve kardiyak arreste neden olabilir (79). Ekstraoküler kas hasarı ile kasta hematoma, disfonksiyon ve fibrozis oluşmasıyla postoperatif şaşılık gelişebilir (80). Retrobülber blokların en sık görülen komplikasyonu orbital hemoraji olup girişimlerin %1-17 sinde bildirilmiştir (81).

Son yıllarda sıklıkla tercih nedeni olan sub-tenon blokta yüzeysel anestezi uygulandıktan sonra kanül ile posterior tenon boşluğuna lokal anestezi verilerek intraoküler yapıların hem duyuşsal hem motor bloğu sağlanır ve komplikasyon daha az görülür. Başlangıçta pupil dilatasyonu ve yüzeysel anestezi sağlanır. Dört kadrandan da subtenon aralığı girilebilmesine rağmen inferonazal kadran en uygun olanıdır. Özel kanül yardımıyla peroperatuar tekrarlayan dozlarda lokal anestezi verilerek anestezi süresinin istenildiği kadar uzatılmasına olanak sağlar. Göz hekimleri ve anestezi uzmanları tarafından kullanımı giderek artmaktadır.

#### Kaynaklar

1. Altman AJ, Albert DM, Fournier GA. Cocaine's use in ophthalmology: Our 100-year heritage. *Surv Ophthalmol* 1985;29(4):300-6.
2. Friedman DS, Reeves SW, Bass EB, Lubomski LH, Fleisher LA, Schein OD. Patient preferences for anaesthesia management during cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2004;88(3):333-5.
3. Wong MH, Lai AH, Singh M, Chew PT. Sleeping posture and intraocular pressure. *Singapore Med J* 2013;54(3):146-8.
4. Deokule S, Weinreb RN. Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2008;43(3):302-7.
5. Klein BEK, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: Longitudinal perspective: The Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2005;89(3):284-7.
6. Aykan U, Erdurmus M, Yilmaz B, Bilge AH. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude variations during the Valsalva maneuver. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(8):1183-6.
7. Pournaras CJ, Rungger-Brandt E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(3):284-330.
8. Goldstein JH, Myers DN. A simple cardiac monitor for ophthalmic surgery. *Arch Ophthalmol* 1971;86(1):97-9.
9. Alexander JP. Reflex disturbances of cardiac rhythm during ophthalmic surgery. *Br J Ophthalmol* 1975;59(9):518-24.
10. Chong JL, Tan SH. Oculocardiac reflex in strabismus surgery under general anaesthesia - a study of Singapore patients. *Singapore Med J* 1990;31(1):38-41.
11. Gupta N, Kumar R, Kumar S, Sehgal R, Sharma KR. A prospective randomised double blind study to evaluate the effect of peribulbar block or topical application of local anaesthesia combined with general anaesthesia on intra-operative and postoperative complications during paediatric strabismus surgery. *Anaesthesia* 2007; 62(11):1110-3.
12. Blanc VF, Jacob JL, Milot J, Cyrenne L. The oculorespiratory reflex revisited. *Can J Anaesth* 1988;35(5):468-72.
13. Shaikh S, Chung F, Imarengiaye C, Yung D, Bernstein M. Pain, nausea, vomiting and ocular complications delay discharge following ambulatory microdissection. *Can J Anaesth* 2003;50(5):514-8.
14. Müller D, Armbruster W, Unkel W, Apfel CC, Bornfeld N, Peters J. Blocking nociceptive afferents by retrobulbar bupivacaine does not decrease nausea and vomiting after propofol-remifentanyl anaesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003;38(11):689-94.
15. Kumar CM, Dowd T. Ophthalmic regional anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(5):632-7.
16. Spierer A, Desatnik H, Rosner M, Blumenthal M. Congenital cataract surgery in children with cataract as an isolated defect and in children with a systemic syndrome: A comparative study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;35(5):281-5.
17. Salem M, Tanish RE Jr, Bromberg J, LoriauxDL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994;219(4):416-25.
18. Lai YK. Adverse effect of intraoperative phenylephrine 10%: Case report. *Br J Ophthalmol* 1989;73(6):468-9.
19. Baldwin FJ, Morley AP. Intraoperative pulmonary oedema in a child following systemic absorption of phenylephrine eyedrops. *Br J Anaesth* 2002;88(3):440-2.

20. Arrico L, Migliorini R, Giannotti R, Collini S, Malagola R. Clinical manifestations due to pharmacological interactions in pediatric ophthalmic surgery: Topical drugs and general anaesthesia. *G Chir* 2012; 33(10):331-4.
21. Şenoğlu N, Ezberci M, Zencirci B, Öksüz H, Özdemir G. Katarakt cerrahisinde premedikasyonda uygulanan midazolam ve deksmedetomidinin göz içi basıncı üzerine erken dönem etkileri. *Anestezi Dergisi* 2006;14(3):249-52.
22. Mahmoud IM, Abdalla, Fatıma AL Mansouri, Bener A. Dexmedetomidine during local anesthesia. *J Anesth* 2006;20(1):54-6.
23. Kalyoncu A, Korfalı G, Yavaşoğlu B, Baykara M. Propofol ve deksmedetomidin sedasyonunun göz içi basıncı üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;34(2):65-70
24. Mandelcorn M, Taback N, Mandelcorn E, Ananthanarayan C. Risk factors for pain and nausea following retinal and vitreous surgery under conscious sedation. *Can J Ophthalmol* 1999;34(5):281-5.
25. Neel S, Deitch R Jr, Moorthy SS, Diedorf S, Yee R. Changes in intraocular pressure during low-dose intravenous sedation with propofol before cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1995;79(12):1093-7.
26. Wang Y, Zhu Y, Jiang H, Huang Y. Propofol and dexmedetomidine for monitored anesthesia care during laser in situ keratomileusis. *Eye Contact Lens* 2014;40(1):12-6.
27. Ghali A, Mahfouz AK, Ihanamäki T, El Btarny AM. Dexmedetomidine versus propofol for sedation in patients undergoing vitreoretinal surgery under sub-Tenon's anesthesia. *Saudi J Anaesth* 2011;5(1):36-41.
28. Apan A, Doganci N, Ergan A, Büyükoçak U. Bispectral index-guided intraoperative sedation with dexmedetomidine and midazolam infusion in outpatient cataract surgery. *Minerva Anestesiol* 2009;75(5):239-44.
29. Crandall AS. Anesthesia modalities for cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12(1):9-11.
30. Daniela C, Carmen M, Monalisa E. General anesthesia in ophthalmology. *Oftalmologia* 2009;53(2):13-22.
31. Maillet J, Perier JF, Girard P, Maillet, Forest A, Deligne P. Effects of flunitrazepam on intraocular pressure. *Ophtalmol* 1982;5(5):335-8.
32. Trew CT, Manus NJ, Jackson DM. Intra-ocular pressure and premedication with oral diazepam. *Anaesthesia* 1982;37(3):339-40.
33. Kavitha J, Parida S, Kundra P, Srinivasan R. Oral gabapentin premedication for elderly patients undergoing intraocular surgery. *Br J Ophthalmol* 2013;97(7):900-4.
34. Khezri MB, Oladi MR, Atlasbaf A. Effect of melatonin and gabapentin on anxiety and pain associated with retrobulbar eye block for cataract surgery: A randomized double-blind study. *Indian J Pharmacol* 2013;45(6):581-6.
35. Rogers GM, Goins KM. Cataract surgery in the patient that cannot lie flat. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21(1):71-4.
36. Schäfer R, Klett J, Auffarth G, et al. Intraocular pressure more reduced during anesthesia with propofol than with sevoflurane: Both combined with remifentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(6):703-6.
37. Vachon CA, Warner DO, Bacon DR. Succinylcholine and the open globe. Tracing the teaching. *Anesthesiology* 2003;99(1):220-3.
38. Robertson EN, Hull JM, Verbeek AM, Booij LH. A comparison of rocuronium and vecuronium: The pharmacodynamic, cardiovascular and intra-ocular effects. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1994;9:116-21.
39. Blumberg D, Congdon N, Jampel H, et al. The effects of sevoflurane and ketamine on intraocular pressure in children during examination under anesthesia. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):494-9.
40. Sator S, Wildling E, Schabernig C, Akramian J, Zulus E, Winkler M. Desflurane maintains intraocular pressure at an equivalent level to isoflurane and propofol during unstressed non-ophthalmic surgery. *Br J Anaesth* 1998;80(2):243-4.
41. Baum J, Sievert B, Stanke HG, Brauer K, Sachs G. Nitrous oxide free low-flow anesthesia. *Anaesthesiol Reanim* 2000;25(3):60-7.
42. McCarthy D. The effect of nitrous oxide on intra-ocular pressure. *Anaesthesia* 2012;67(6):680-1.
43. Ghai B, Sharma A, Akhtar S. Comparative evaluation of intraocular pressure changes subsequent to insertion of laryngeal mask airway and endotracheal tube. *J Postgrad Med* 2001;47(3):181-4.
44. Bharti N, Mohanty B, Bithal PK, Dash M, Dash HH. Intra-ocular pressure changes associated with intubation with the intubating laryngeal mask airway compared with conventional laryngoscopy. *Anaesth Intensive Care* 2008;36(3):431-5.
45. Whitford AM, Hone SW, O'Hare B, Magner J, Eustace P. Intra-ocular pressure changes following laryngeal mask airway insertion: a comparative study. *Anaesthesia* 1997;52(8):794-6.
46. Huang CJ, Hsu YW, Chen CC, et al. Prevention of coughing induced by endotracheal tube during emergence from general anaesthesia -- a comparison between three different regimens of lidocaine filled in the endotracheal tube cuff. *Acta Anaesthesiol Sin* 1998;36(2):81-6.
47. Yukioka H, Yoshimoto N, Nishimura K, Fujimori M. Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation. *Anesth Analg* 1985;64(12):1189-92.
48. Sakabe T, Maekawa T, Ishikawa T, Takeshita H. The effects of lidocaine on canine cerebral metabolism and circulation related to the electroencephalogram. *Anesthesiology* 1974;40(5):433-41.
49. Shapiro HM, Galindo A, Wyte SR, Harris AB. Rapid intraoperative reduction of intracranial pressure with thiopentone. *Br J Anaesth* 1998;81(5):798-803.
50. Jin X, Xue A, Zhao Y, Qin Q, Dong XD, Qu J. Efficacy and safety of intravenous injection of lidocaine in the treatment of acute primary angle-closure glaucoma: A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(11):1611-6.
51. Wang YM, Chung KC, Lu HF, et al. Lidocaine: The optimal timing of intravenous administration in attenuation of increase of intraocular pressure during tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin* 2003;41(2):71-5.
52. Estebe JP, Delahaye S, Le Corre, et al. Alkalinisation of intra-cuff lidocaine and use of gel lubrication protect against tracheal-tube induced emergence phenomena. *Br J Anaesth* 2004;92(3):361-6.
53. Estebe JP, Dollo G, Le Corre P, et al. Alkalinization of intracuff lidocaine improves endotracheal tube-induced emergence phenomena. *Anesth Analg* 2002;94(1):227-30.
54. Karlsson E, Larsson LE, Nilsson K. Postanesthetic nausea in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34(7):515-8.



55. Tramer M, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: Propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide for strabismus surgery in children. *Br J Anesth* 1997;78(3):256-9.
56. Davis A, Krige S, Moyes D. A double-blind randomized prospective study comparing ondansetron with droperidol in the prevention of emesis following strabismus surgery. *Anaesth Intensive Care* 1995;23(4):438-43.
57. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Combination of granisetron and droperidol for prevention of vomiting after pediatric strabismus surgery. *Pediatr Anaesth* 1999;9(4):329-33.
58. Busoni P, Crescioli M, Agostino R, Sestini G. Vomiting and common pediatric surgery. *Pediatr Anaesth* 2000;10(6):639-43.
59. Lee EJ. Use of nitrous oxide causing severe visual loss 37 days after retinal surgery. *Br J Anaesth* 2004;93(3):464-6.
60. Kohli R, Ramsingh H, Makkad B. The anesthetic management of ocular trauma. *Int Anesthesiol Clin* 2007;45(3):83-98.
61. Wright EL, Kossick MA. AANA Journal course: Update for nurse anesthetist-anesthesia for the ruptured globe. *AANA J* 2000;68(1):73-83.
62. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anesthesia for ophthalmic surgery. In: *Clinical Anesthesiology*. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). 4th edition. New York: Mc Graw-Hill; 2008:826-36.
63. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. 4th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill; 2006.
64. Helbo-Hansen HS, Bang U. Current Danish practice for aspiration prophylaxis in obstetric anaesthesia: A survey. *Int J Obstet Anesth* 1993;2(4):233-5.
65. Burroughs JR, Sopakar CN, Partinely JR, Kersten RC, Kulwin DR, Lowe CL. Monitored anesthesia care for enucleation and evisceration. *Ophthalmology* 2003;110(2):311-3.
66. Calenda E, Assadi C, Retroux A, Cardon A. Is eye enucleation or evisceration possible under peribulbar anaesthesia? *Eur J Anaesthesiol* 1997;14(5):551-2.
67. Shrestha JB, Bajimaya S, Hennig A. Outcome of probing under topical anesthesia in children below 18 months of age with congenital nasolacrimal duct obstruction. *Nepal Med Coll J* 2009;11(1):46-9.
68. Agarwal ML, Gupta BP. Dacryocystography and lacrimal probing in cases of congenital obstruction of nasolacrimal duct. *Indian J Ophthalmol* 1976;24(3):30-2.
69. Maheshwari R. Results of probing for congenital nasolacrimal duct obstruction in children older than 13 months of age. *Indian J Ophthalmol* 2005;53(1):49-51.
70. Eipe N, Kim J, Ramsay G, Mossdorf P. Anesthesia for laser treatment for retinopathy of prematurity--all clear now? *Paediatr Anaesth* 2008;18(11):1103-5.
71. Klein KS, Aucott S, Donohue P, Repka M. Anesthetic and airway management during laser treatment for retinopathy of prematurity: a survey of US ophthalmologists and neonatologists. *J AAPOS* 2013;17(2):221-2.
72. Kamming D, Clarke S. Postoperative visual loss following prone spine surgery. *Br J Anaesth* 2005;95(2):257-60.
73. Lee LA. Perioperative visual loss and anesthetic management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26(3):375-81.
74. Tanchyk A. The absolute contraindication for using nitrous oxide with intraocular gases and other dental considerations associated with vitreoretinal surgery. *Gen Dent* 2013;61(6):e6-e7.
75. Katsev DA, Drews RC, Rose BT. An anatomic study of retrobulbar needle path length. *Ophthalmology* 1989;96(8):1221-4.
76. Atkinson WS. Retrobulbar injection of anesthetic within The muscular cone. *Arch Ophthalmol* 1936;16(3):494-503.
77. Ripart J, Lefrant JY, de La Coussaye JE, Prat-Pradal D, Vivien B, Eledjam JJ. Peribulbar versus retrobulbar anesthesia for ophthalmic surgery: An anatomical comparison of extraconal and intraconal injections. *Anesthesiology* 2001;94(1):56-62.
78. Bullock JD, Warwar RE, Greeb WR. Ocular explosion during cataract surgery: A clinical, histopathological, experimental and biophysical study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998;96(2):243-76.
79. Jackson K, Vote D. Multiple cranial nerve palsies complicating retrobulbar eye block. *Anaesth Intensive Care* 1998;26(6):662-4.
80. Ando K, Ohira A, Takao M. Restrictive strabismus after retrobulbar anesthesia. *Jpn J Ophthalmol* 1997;41(1):23-6.
81. Cionni RJ, Osher RH. Retrobulbar hemorrhage. *Ophthalmology* 1991;98(8):1153-5.

# 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 nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep 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 yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Gönderilen yazılar; Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi tarafından incelenir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelemek üzere danışman(lar)a gönderir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

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

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, 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](http://www.tdk.gov.tr)), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden ([www.tipterimleri.com](http://www.tipterimleri.com)) yararlanılabilir.

## Yazarlık Kriterleri

Dergide yayınlanması uygun bulunan tüm yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlandığı, varsa sağlanan fonun kaynağının tanımlandığı, başka yerde yayımlanmadığı veya yayımlanmak üzere gönderilmediği, çalışmaya katılan tüm yazarlar tarafından yazının son halinin onaylandığı, yayımlanacak yazı ile ilgili telif haklarının dergiye devredildiği, tüm yazarların imzaları ile "Yayın Hakkı Devir Formu"nda belirtilmesi gerekir.

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

## Etik Sorumluluk

Hastaların gizlilik haklarına saygı gösterilmeli, aydınlatılmış onamları mutlaka alınmalı, aydınlatılmış onam ile Etik Kurul onayı alındığı bilimsel yazının içinde belirtilmelidir.

Fotoğraflarda yüzü belli olan hastalardan yazılı izin alınmalı ve Dergi Editörlüğüne posta ya da faks yoluyla iletilmelidir.

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 bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

## YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda [www.egetipdergisi.com.tr](http://www.egetipdergisi.com.tr) adresine gönderilir.

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

*Olgu Sunumu*, "Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece 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 cevap hakkı verilir.

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

## MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

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

## Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

## Özetler

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

## Anahtar Sözcükler

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

## Metin

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

## Kaynaklar

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 ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, *Index Medicus*'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra *et al.* veya *ark.* yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

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

### Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

### 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, 2<sup>nd</sup> 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: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](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 July 2002]. Available from: [www.cancer-pain.org](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

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

## Şekiller

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

kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

## Şekil Alt Yazıları

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

## Ölçümler ve Kısaltmalar

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

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

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

## İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova 35100-İZMİR

Tel : 0 232 3903103 / 232 3903186

Faks : 0 232 3422142

E-posta : [editor@egetipdergisi.com.tr](mailto:editor@egetipdergisi.com.tr)

Web adresi : [www.egetipdergisi.com.tr](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 yazılmış metin (Arial, 10 punto)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)

# INFORMATION FOR AUTHORS

## AIMS AND SCOPE

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies, case reports and letters to the editor.

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication. The journal does not request any charges for article processing or article submission. There is no charge for readers to download articles, case reports and reviews for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, 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 Editorial Office with an explanation by the authors.

All manuscripts are reviewed by the Editor, Associate Editor or a member of the Editorial Board. The Editor, Associate Editor and the member of the Editorial Board have right not to publish or send back to author(s) to be amended, edit or reject the manuscript. For further review, the Associate Editor or Editorial Board member sends the article to the referee(s). If necessary, author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript. This invitation does not imply that the manuscript will be accepted for publication. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 21 days, otherwise they will be considered as a new application. The corresponding author will be notified of the decision to accept or reject the manuscript for publication.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor, Associate Editors and the Editorial Board members.

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 manuscripts that are written in Turkish have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

## Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" 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 the ethics committee."* All authors should agree to the conditions outlined in the form.

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. It is available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

## Ethical Responsibility

Patient anonymity should be preserved and all studies on patients must include a statement that informed consent and approval of ethical committee were obtained. Written permission from identifiable patients appearing in photographs (as in case reports) must be obtained by the author(s) and must be surface mailed or faxed to the Editorial Office.

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](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and indicating approval by the institutional ethical review board.

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](http://www.egetipdergisi.com.tr).

*Original Articles* should not exceed 3000 words and should be arranged under the headings of Abstract (not more 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: Abstract, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by only one figure or table.

*Letter 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.

*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 points.
- 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, Abstract (English, Turkish), Keywords (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.

## Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the

type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. No abstract is required for the letters to the Editor.

### Keywords

Not more than five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at [www.nlm.nih.gov/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/meshhome.html).

### Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above. Statistical methods used should be specified in the Materials and Methods section.

### References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis 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. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. 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.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

#### Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

#### 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: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](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: [www.cancer-pain.org](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 complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title

above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: \*, †, ‡, §, ¶.

### 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 at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis 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 measurements 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 metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. 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. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

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

### Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu  
Bornova, 35100, Izmir, Turkey

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

Fax : +90 232 3422142

E-mail : [editor@egetipdergisi.com.tr](mailto:editor@egetipdergisi.com.tr)

Website : [www.egetipdergisi.com.tr](http://www.egetipdergisi.com.tr)

### Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at [www.egetipdergisi.com.tr](http://www.egetipdergisi.com.tr)

**EGE TIP DERGİSİ**  
**YAYIN HAKKI DEVİR FORMU**

Makalenin Başlığı:	
--------------------	--

Sorumlu yazarın;

Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel:	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekmesi durumunda makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör, Editör Yardımcıları ve Yayın Kurulu'nun hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	İmza	Tarih
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			