

# 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:4

Aralık / December 2015

Sayfa / Pages: 159-213

### **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 / Publication Committee**

Ayşegül AKGÜN

Ali BAŞÇI

Semra KARAMAN

Ayşenur OKTAY

Hasan TEKGÜL

Altuğ YAVAŞOĞLU

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

Timur KÖSE

Mehmet N. ORMAN

#### **Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editorial & Advisory Board**

Juzar ALI, *Pulmonary Medicine, USA*

Jose Antonio 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 HINARI tarafından taranmaktadır.  
*Indexed in TÜBİTAK, ULAKBİM (Turkish Medical Sciences Index), Türkiye Citation Index and HINARI.*

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

**Baskı**

Ege Üniversitesi Basımevi  
Bornova - İZMİR

**Baskı Tarihi**

Aralık 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**ARAŞTIRMA MAKALELERİ**  
RESEARCH PAPERS**Laboratuvar tasarımı bir HBV DNA kantitasyon protokolü rutin kullanıma uygun olabilir mi? – Ege Üniversitesi Klinik Viroloji Laboratuvarı deneyimi**

Would a laboratory designed HBV DNA quantification protocol be appropriate for routine use? – Ege University Clinical Virology Laboratory's experience

Ajda Turhan İmre Altuğlu Selda Erensoy Rüçhan Sertöz 159

**Bir üniversite hastanesine başvuran gebe kadınlarda *Toxoplasma gondii* seroprevalansı**

Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among pregnant women admitted to an university hospital

Şenol Şentürk Mehmet Kağıtçı Gülşah Balık Kazım Şahin Savaş Özdemir 163

**Risk factors for febrile neutropenic attacks in patients who were given chemotherapy treatment for hematological malignancies**

Hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi verilen hastalarda febril nötropenik atak gelişimi için risk faktörleri

Nur Soyer Fergun Yılmaz Şöhret Aydemir Murat Tombuloğlu Ahmet Dirican Seçkin Çağırğan Ayhan Dönmez 167

**Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastalarda D vitamini düzeyi ile lipid profili ilişkisi**

The relationship between vitamin D level and lipid profile in patients admitted to Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic

Asiye Mukaddes Erol Canan Çelik Kadir Hacıoğlu Didem İdemir Altuğ Güner Aykut Çelik Sezin Solum 173

**Analysis of factors affecting long-term survival in surgically-treated second primary lung cancer patients with previous malignancy**

Malignite tanılı opere edilmiş ikinci primer akciğer kanserli hastaların uzun dönem sağkalımını etkileyen faktörlerin analizi

Ayşe Gül Ergönül Ali Özdil Tevfik İlker Akçam Kutsal Turhan Alpaslan Çakan Ufuk Çağırıcı 177

**Effect of bilateral superficial cervical block on postoperative analgesia in thyroid surgery performed under general anesthesia**

Genel anestezi altında yapılan tiroid cerrahisinde bilateral yüzeysel servikal blok uygulamasının postoperatif analjezi üzerine etkisi

Ebru Çanakçı Nilay Taş Özgür Yağan Tuğçe Genç 182

---

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

---

**Primary carcinoid tumor of the kidney**

Böbreğin primer karsinoid tümörü

İbrahim Gelincik Polat Türker Ömer Özçağlayan Ramazan Uygur 187

**Nazal kavitenin nadir bir primer tümörü olarak leiomyosarkom**

Leiomyosarcoma as a rare primary tumor of nasal cavity

Mustafa Şahin Sercan Göde Raşit Midilli 190

**Co-existence of celiac disease and eosinophilic esophagitis: Is it a coincidence for the two diseases?**

Çölyak hastalığı ve eozinofilik özefajit birlikteliği: Bu iki hastalık için bir tesadüf mü?

Yeliz Çağan Appak Semin Ayhan Erhun Kasırga 193

**Erişkin yaşta tanı alan Gaucher hastalıklı bir olgu**

A case of gaucher disease diagnosed at adult age

Gülsüm Akgün Çağlıyan Oktay Bilgir 196

**Bir olgu üzerinden gebelikte adneksiyel kitlelere yaklaşım**

Approach to the adnexal masses in pregnancy due to a case

Ülkü Mete Ural Yeşim Bayoğlu Tekin Figen Kır Şahin 199

**Spondiloartropati kliniği ile seyreden bir idiyopatik hipoparatiroidi olgusu**

A case of idiopathic hypoparathyroidism presenting with spondyloarthropathy

Merve Bergin Korkmaz Ayhan Aşkın Seçil Demirdal Korhan Bayram Alev Gürkan Hikmet Koçyiğit  
Özlem Akan 202

---

**DERLEME****REVIEW**

---

**Hipertrofik kardiyomyopati hastalarının risk sınıflandırmasında görüntüleme yöntemlerinin yeri**

The role of cardiac imaging modalities in risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy

Kamil Tülüce Sadık Volkan Emren Selcen Yakar Tülüce Cemil Gürgün Cahide Soydaş Çınar 205

---

**EDİTÖRE MEKTUP****LETTER TO EDITOR**

---

**Öğretimsel videoların hemşirelik beceri eğitiminde kullanımı**

The use of instructional videos in nursing skills training

Esra Akın Korhan Çağatay Üstün 213

## Laboratuvar tasarımı bir HBV DNA kantitasyon protokolü rutin kullanıma uygun olabilir mi? – Ege Üniversitesi Klinik Viroloji Laboratuvarı deneyimi

Would a laboratory designed HBV DNA quantification protocol be appropriate for routine use? – Ege University Clinical Virology Laboratory's experience

Ajda Turhan<sup>1</sup> İmre Altuğlu<sup>2</sup> Selda Erensoy<sup>2</sup> Rüçhan Sertöz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Hepatosellüler karsinoma ve fatal karaciğer hasarına yol açması nedeniyle ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olan kronik Hepatit B enfeksiyonunun izleminde Hepatit B virüs (HBV) DNA kantitasyonu önemli bir göstergedir. Klinik viroloji laboratuvarlarında HBV DNA kantitasyonu için kullanılan birçok farklı yöntem ve sistemler mevcuttur. Bu çalışmanın amacı laboratuvar tasarımı gerçek zamanlı bir PCR protokolün Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji/Moleküler Biyoloji laboratuvarında ABI Prism 7500 (PE Biosystems) için uygunluğunun değerlendirilmesi ve rutin kullanılan HBV DNA test COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan 48 (CAP-CTM; Roche, Branchburg, NJ) HBV DNA testi ile karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** HBV DNA saptanmasına yönelik geliştirilmiş, laboratuvar tasarımı, Taqman teknolojisine dayanan, bir gerçek zamanlı test Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji/Moleküler Biyoloji laboratuvarında denendi. Rutin HBV DNA kantitasyonu amacıyla gönderilen 332 örnek çalışmaya alındı ve kullanılmakta olan HBV DNA test COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan 48 HBV DNA testi ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** 332 örneğin 176'sının sonuçları protokolün dinamik aralığı içinde idi. Dinamik aralık içinde olan 176 örneğin kantitatif sonuçları uyumlu idi. 106 örnek her iki sistem ile negatif bulundu.

**Sonuç:** Laboratuvar tasarımı HBV DNA kantitatif protokolünün klinik viroloji laboratuvarında uygulanabilir, rutin tanı ve klinik pratikte HBV ile enfekte hastaların izlenmesi için uygun, ucuz, geniş dinamik aralık sağlayan bir yöntem olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Kronik HBV enfeksiyonu, HBV DNA kantitasyonu, gerçek zamanlı PCR.

### Abstract

**Aim:** Hepatitis B virus (HBV) DNA quantification is an important indicator during the follow-up of chronic hepatitis B infection, which has a major public health impact in Turkey due to its hepatocellular carcinoma and fatal liver damage end-points. There are many different methods and systems used in clinical virology laboratories for HBV DNA quantification. The aim of this study was to test whether a laboratory designed real time assay protocols would be compatible with ABI Prism 7500 (PE Biosystems) in Ege University Medical School's Virology/Molecular Biology laboratory and to compare it with the routinely used COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan 48 (CAP-CTM, Roche, Branchburg, NJ) HBV DNA test.

**Materials and Methods:** A real time test based on Taqman technology to detect HBV DNA was designed in the Virology/Molecular Biology Laboratory of Ege University Medical School's Medical Microbiology Department and it was evaluated. 332 samples sent to the laboratory for HBV DNA quantification were included in the study and were compared with the COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan 48 HBV DNA test routinely used in the laboratory.

**Results:** HBV DNA results of 176 out of 332 samples were in the dynamic range of the protocol. The quantitative results of 176 samples in dynamic range were concordant. The results of 106 samples were negative according to both systems.

Yazışma Adresi: Ajda TURHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 17.07.2014 Kabul Tarihi: 14.08.2014

**Conclusion:** *The laboratory designed HBV DNA quantification protocols can be used in the clinical virology laboratory for the routine diagnosis and follow-up of HBV infected patients and it is a suitable and cheap method enabling a wide dynamic range.*

**Keywords:** *Chronic hepatitis B infection, HBV DNA quantification, real time PCR.*

## Giriş

Kronik HBV enfeksiyonu, hepatosellüler karsinomanın majör risk faktörü olması ve fatal karaciğer hasarı yaratması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Dünya genelinde tahminen 350 - 400 milyon kişi Hepatit B virüsü ile kronik olarak enfektir (2). Global olarak bu enfeksiyonlar en yaygın ölüm nedenleri arasında onuncu sırada yer almakta (3), yılda yarım milyon insan kronik Hepatit B enfeksiyonu nedeniyle ölmektedir (4).

Hepatit B virüsü (HBV) viremi kronik HBV enfeksiyonunun progresyonunda önemli bir risk faktörüdür, dolayısıyla kanda HBV DNA kantitasyonu kronik enfeksiyonun izleminde ve hasta yönetiminde önemli bir gösterge olmaktadır (5). HBV DNA saptanması ve kantitasyonu;

1. Karaciğer hastalığının prognozunu belirlemede (siroza ya da hepatosellüler karsinoma progresyon riski),
2. Antiviral tedaviye gereksinim duyan hastaların belirlenmesinde,
3. Virolojik yanıtın ve antiviral tedaviye direncin izlenmesinde kullanılmaktadır (6).

Günümüzde DNA saptanması ve kantitasyonuna yönelik birçok yöntem bulunmaktadır. Hibrid yakalama ya da PCR veya dallı DNA teknolojisi yoluyla sinyal amplifikasyonu temeline dayanan bu yöntemler zayıf analitik duyarlılık ve HBV DNA kantitasyon aralığının dar olması gibi dezavantajlara sahiptirler. Son yıllarda gerçek zamanlı PCR temeline dayalı yöntemler geliştirilmiştir. Analitik duyarlılıkları (alt saptama sınırı 10-20 IU/mL), spesifikliği, rutine uyarlanabilirliği ve geniş dinamik aralığı nedeniyle bu testler hem saptama hem de DNA kantitasyonunda önerilen testlerdir (7-10). Dünya Sağlık Örgütü, HBV DNA konsantrasyonu ifadesinin normalizasyonu için uluslararası bir standart belirlemiştir (11). Karşılaştırılabilirliği sağlamak adına serum HBV DNA düzeyleri IU/mL olarak ifade edilmeli ve antiviral etkinliği değerlendirmek adına hasta yönetiminde aynı test kullanılmalıdır (12).

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji/Moleküler Biyoloji laboratuvarında da HBV-DNA testi en çok çalışılan nükleik asit testidir. 1993'den beri HBV-DNA düzeyini belirlemek için satın alma sistemlerine bağlı olarak rutinde değişik ticari yöntemler kullanılmıştır.

Laboratuvar tasarımı bir testin ise HBV enfeksiyonu yönetimi gibi iddialı bir alanda kullanılabilmesi için yöntemin olabildiğince güvenilir olması gerekir. Bu

amaçla Erasmus MC Moleküler Biyoloji bölümünde 2000 yılından beri rutin olarak çalışılan bir HBV DNA protokolü seçilmiştir. Pas ve ark. (13), tasarladıkları bu gerçek zamanlı PCR yöntemiyle kantitatif HBV-DNA testini ABI 7700 cihazında geçerlilik ve performansını değerlendirerek yayınlamışlardır. Bu protokol ile kantitatif HBV DNA testini uygulayan çeşitli merkezler bulunmaktadır. Ancak rutin uygulamaya geçmeden önce laboratuvar koşullarında yöntemin geçerlilik çalışmalarının yapılması şarttır.

Bu çalışmada, aynı protokolün laboratuvarımızda aynı koşullarda kronik B Hepatitli hastaların tanı, takip ve izleminde ABI Prism 7500 (PE Biosystems) için uygunluğunun değerlendirilmesi ve rutin kullanılan HBV DNA test COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan 48 (CAP-CTM; Roche, Branchburg, NJ) HBV DNA testi ile karşılaştırılması amaçlanmış ve standardize edilerek rutine uyarlanması planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına rutin HBV DNA kantitasyonu amacıyla gönderilen 332 örnek çalışmaya alındı ve nükleik asit izolasyonu EZ1 Virus Mini Kit v2.0 kiti ile BioRobot EZ1 Advanced istasyonunda (Qiagen, Germany) yapıldı. Daha önce Pas ve arkadaşları tarafından ABI Prism 7700 cihazı için tasarlanan gerçek zamanlı HBV DNA PCR protokolü (13), protokolün tanımlandığı laboratuvarın tüm ayıraç ve gereçleri, primer ve problemleri sağlanacak şekilde uygulandı.

Primerler ve prob HBV genomunun pre-S bölgesini hedef almaktaydı. Isı döngü programı tanımlanan şekilde uygulandı (2 dakika 50°C, 10 dakika 95°C'nin ardından 50 döngü - 15 saniye 95°C ve 60 saniye 60°C).

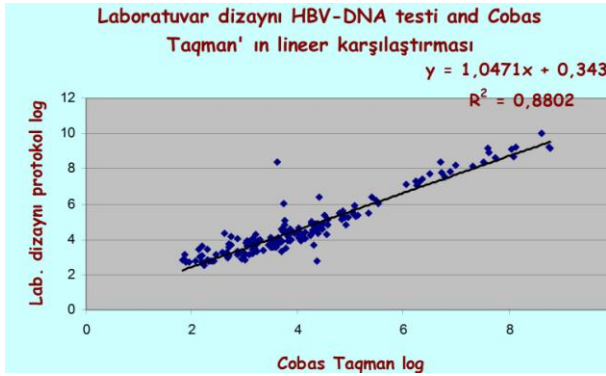
Her örnek protokolde tanımlandığı üzere çift çalışıldı ve iki sonucun ortalaması değerlendirmeye alındı. Testin dinamik aralığı 373-10<sup>10</sup> kopya/ml, analitik duyarlılığı 373 kopya/ml idi. Örnekler laboratuvarımızda HBV DNA kantitasyonu için rutin olarak COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan 48 (CAP-CTM; Roche, Branchburg, NJ) ile çalışıldı (54-1.1 × 10<sup>8</sup> IU/mL).

Protokolün analitik duyarlılık ve dinamik aralık çalışmaları VQC (Viral Kalite Kontrol panelleri-Hollanda) referans serumları ile çalışılarak tanımlandı. Açılan her yeni reaktifin kontrolü HBV DNA VQC paneli ile çift çalışılarak yapıldı.

## Bulgular

332 örneğin 176'sının sonuçları protokolün dinamik aralığı içinde idi. Dinamik aralık içinde olan 176 örneğin kantitatif sonuçları uyumlu idi (r<sup>2</sup>:0.88) (Şekil-1). 106

örnek her iki sistem ile negatif bulundu. Geri kalan 50 örnek içinde; 14'ü her iki yöntemin üst saptama sınırının üzerinde olduğu için kantitatif karşılaştırma yapılamadı. 30 örnek ABI Prism 7500 (PE Biosystems) ile düşük pozitif ancak COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan 48 (Roche, Branchburg, NJ CAP-CTM) ile negatif idi. Altı örnek ABI Prism 7500 (PE Biosystems) ile negatif COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan 48 (Roche, Branchburg, NJ CAP-CTM) ile düşük pozitif olarak saptandı. 176 örneğin dışındaki örneklerin sonuçları Tablo-1'de görülmektedir.



**Şekil-1.** 176 örnekte laboratuvar dizaynı protokol ve Cobas Taqman'ın lineer karşılaştırması.

**Tablo-1.** 176 Örneğin Dışındaki Örneklerin Laboratuvar Dizaynı Protokol ve Cobas Taqman Sonuçlarının Karşılaştırılması.

LAB. PROTOKOL	COBAS TAQMAN	176 ÖRNEĞİN DIŞINDAKİ 156 ÖRNEK İÇİN SAYI VE ORAN (%)	TOPLAM 332 HASTA İÇERİSİNDE ORAN (%)
Negatif	Negatif	106 (68)	31.9
Üst Saptama Sınırı	Üst Saptama Sınırı	14 (8,9)	4.2
Pozitif	Negatif	30 (19.3)	9.0
Negatif	Pozitif	6 (3.8)	1.8
		156 (100)	46.9

## Tartışma

Halen HBV enfeksiyonunun tanı ve rutin izleminde dinamik aralıkları, birimleri birbirinden farklı pek çok yöntem kullanılmaktadır. Kronik B hepatitli hastaların DNA ölçümlerinin değerlendirilmesinde gerekli düzeyleri kapsayabilmek için farklı dinamik aralığa sahip testlerin veya ek sulandırım basamaklarının kullanılması gerekmektedir (14,15,16). Yöntem farklılığı nedeniyle sonuçların birbirine çevrilememesi hasta izleminde sıkıntı yaratmaktadır. Ülkemizde hastaların aynı yöntem ile izlenememesi bir diğer sorundur. Gerçek zamanlı PCR teknolojisinde daha geniş dinamik aralık ve yüksek duyarlılık sağlanabilir. Bu yöntem, ml'de 373-10<sup>10</sup> kopya aralığında HBV DNA'yı dilusyon ya da konsantrasyon gereksinimi olmadan saptayabilmektedir.

Özellikle antiviral tedavi alan hastalarda örneğin HBV DNA düzeyinin hangi aralıklarda beklendiği bilinmediğinden

den tekrarlayan testlere gereksinim duyulmaktadır (17). Tarif edilen gerçek zamanlı PCR yöntemi ile bu problem ortadan kalkmıştır. Ayrıca bu teknoloji HBV DNA kantitasyonunu, spesifik sekansları saptamak için gerekli olan PCR ampikon işleme adımlarına ihtiyaç olmadan kolayca gerçekleştirebildiğinden kullanılmakta olan yöntemlerin yerini alabilir (18). Ancak rutin tanı laboratuvarlarında kullanılabilmesi için kantitatif viral testlerin güvenilirliğinin kanıtlanması, dolayısıyla laboratuvarın testleri yeterince çalışma ile kontrol edip değerlendirmesi gerekir.

Çalışmamızda 176 örnek (%53) her iki testin dinamik aralığı içinde olup sonuçları birbirleri ile uyumlu olarak saptanmıştır (Şekil-1). Diğer yandan 176 örneğin dışında kalan 156 örnekten 106 tanesi (%31,9) her iki yöntemle de negatif olarak bulunmuştur. Yine 14 örnek (%4,2) her iki sistemle de üst saptama sınırının üzerinde olarak saptanmış fakat bu nedenle kantitatif karşılaştırma yapılamamıştır. Karşılaştırmalı sonuçların uyumsuz olarak gözlemlendiği 36 örnekten 30 tanesi (%9) ABI Prism 7500 (PE Biosystems) ile düşük pozitif, diğer negatif olarak saptanmış olup ABI Prism 7500 (PE Biosystems) lehine değerlendirilerek duyarlılığının daha yüksek olduğunu düşündürmüştür. 176 örneğin dışındaki 156 örneğe ait veriler Tablo-1'de izlenmektedir.

Bu yöntem rutin tanı ve klinik pratikte HBV ile enfekte hastaların izlenmesi için uygun, ucuz, geniş dinamik aralık sağlayan bir yöntem olmakla birlikte, düşük pozitifliklerdeki farklı sonuçlar düşük değerlerde rastlanırsal örneklemeğe bağlı farklı sonuçlar elde edilebilir olmasından (Poisson dağılımı) kaynaklanmaktadır. *In house* PCR yöntemlerinde, standardizasyon sorunları, yalancı pozitiflik ya da kontaminasyon gibi rutin klinik diagnostik kullanımda onları uygunsuz kılan problemler oluşabildiği bilinmektedir (19). Buna rağmen, ticari ya da *in house* yöntemlerde hala en kritik adım örneğin hazırlanmasıdır. İyi laboratuvar uygulamaları prensiplerine dikkat edilerek gerçekleştirildiği takdirde kontaminasyon önenebilmektedir. Çalışmada, kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflik olasılığı PCR çalışma kurallarına dikkat edildiği ve sık kontaminasyon kontrolü yapıldığından dışlanmıştır. Ayrıca her örneğin çift çalışılması, yalancı pozitifliğin kolaylıkla gözlemlenmesini sağlamıştır.

## Sonuç

Laboratuvar tasarımı HBV DNA kantitatif protokolü gibi ucuz, standart, rutine kolay uyarlanabilen yöntemlerin varlığı hasta yönetiminde standardizasyonu ve ekonomik avantajı sağlayabilecektir. Tasarlanan bu yöntemin kantitasyon aralığının geniş olması ile hastaların tedavi endikasyonundan itibaren aynı yöntem ile izlenebilmesine olanak vermektedir. Sonuç olarak, bu yöntem klinik viroloji laboratuvarında HBV DNA ölçümü için uygulanabilir bir yöntemdir. Ancak düşük pozitifliklerdeki farklı sonuçlar yine hasta takibinde tek yöntemin kullanılmasının uygun olduğunu göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001;34(6):1225-41.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337(24):1733-45.
3. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11(2):97-107.
4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008;359(14):1486-500.
5. Caliendo AM, Valsamakis A, Bremer JW, et al. Multilaboratory evaluation of real-time PCR tests for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2011;49(8):2854-8.
6. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S31-5.
7. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: Recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008;134(2):405-15.
8. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlotsky JM. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46(5):1716-23.
9. Thibault V, Pichoud C, Mullen C, et al. Characterization of a new sensitive PCR assay for quantification of viral DNA isolated from patients with hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol* 2007;45(12):3948-53.
10. Stelzl E, Muller Z, Marth E, Kessler HH. Rapid quantification of hepatitis B virus DNA by automated sample preparation and real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2445-9.
11. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A; WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2001;80(1):63-71.
12. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Hézode C, Pawlotsky JM. Performance of version 2.0 of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2010;48(10):3641-7.
13. Pas SD, Fries E, De Man RA, Osterhaus AD, Niesters HG. Development of a quantitative real-time detection assay for hepatitis B virus DNA and comparison with two commercial assays. *J Clin Microbiol* 2000;38(8):2897-901.
14. Franchis R, Hadenque A, Lau G, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus Statement (long version). *J Hepatol* 2003, 39(Suppl 1): 3-25.
15. Kessler HH, Stelzl E, Daghofer E, et al. Semiautomated quantification of Hepatitis B virus DNA in a routine diagnostic laboratory. *Clin Diagn Lab* 2000;7(5):853-5.
16. Sertoz RY, Erensoy S, Pas S, Niesters HG. Hepatit B virus DNA kantitasyonunda ABI Prism 7000 ile 7700 sekans saptama cihazlarının sonuçlarının birbiri ile uygunluğunun araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2005;39(2):175-81.
17. Noborg U, Gusdal A, Pisa EK, Hedrum A, Lindh M.J. Automated quantitative analysis of hepatitis B virus DNA by using the Cobas Amplicor HBV monitor test. *Clin Microbiol* 1999;37(9):2793-7.
18. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG. Quantitative assessment of hepatitis B virus DNA during a 24-week course of lamivudine therapy. *Ann Intern Med* 1998;128(8):697.
19. Persing DH. Polymerase chain reaction: Trenches to benches. *J Clin Microbiol*. 1991;29(7):1281-5.



**Bir üniversite hastanesine başvuran gebe kadınlarda *Toxoplasma gondii* seroprevalansı**Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among pregnant women admitted to an university hospitalŞenol Şentürk<sup>1</sup> Mehmet Kağıtçı<sup>1</sup> Gülşah Balık<sup>1</sup> Kazım Şahin<sup>2</sup> Savaş Özdemir<sup>1</sup><sup>1</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Rize, Türkiye<sup>2</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye**Öz****Amaç:** Toksoplazmoz, insanları da içeren sıcakkanlı hayvanları enfekte eden zorunlu hücre içi paraziti olan *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu zoonotik karakterli bir hastalıktır. Bu çalışmada Rize'de üniversite hastanesine başvuran gebe kadınlarda *T. gondii* seroprevalansının tespit edilmesi amaçlanmıştır.**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, hastanemiz gebe polikliniğine 31.07.2009 ile 01.08.2014 tarihleri arasında başvuran 1046 gebenin anti-*T. gondii* IgM ve 325 gebenin anti-*T. gondii* IgG antikor değerleri incelendi.**Bulgular:** Anti-*T. gondii* IgG ölçümüne göre olguların %55,5'inin sonucu negatif, %3,4'ünün ara değer ve %41,1'inin sonucu pozitif olarak saptanmıştır. Anti-*T. gondii* IgM ölçümüne göre olguların %94,6'sının negatif, %1,1'inin ara değer ve %4,3'ünün sonucu pozitif olarak saptanmıştır.**Sonuç:** Gebe kadınlarda *T. gondii* seropozitiflik oranları ilimizde diğer illerin ortalamalarının hafif üzerindedir. Özellikle gebe ve doğurganlık çağındaki kadınlara bu enfeksiyondan korunma yolları hakkında eğitim verilmesinin önemli ve gerekli olduğunu düşünmekteyiz.**Anahtar Sözcükler:** *Toxoplasma gondii*, gebelik, seroprevalans.**Abstract****Aim:** *Toxoplasmosis* is a zoonosis caused by the obligate intracellular parasite *Toxoplasma gondii*, which infects warm-blooded animals, including human beings. In this study, we aimed to determine the seroprevalence of *T. gondii* among pregnant women admitted to an university hospital in Rize.**Materials and Methods:** In this retrospective study, 1046 pregnant women admitted to our obstetric outpatient clinic between 31.07.2009 and 01.08.2014, were investigated for anti-*T. gondii* IgM antibody and 325 pregnant women were investigated for anti-*T. gondii* IgG antibody.**Results:** Anti-*T. gondii* IgG results of the patients were found as negative in 55,5%, gray zone in 3,4% and positive in 41,1%. Anti-*T. gondii* IgM results of the patients were 94,6% negative, 1,1% gray zone and 4,3% positive.**Conclusion:** The seropositivity of *T. gondii* is slightly higher among pregnant women in our city than other cities. We think that it is important and necessary to give education to pregnant and fertile women about protection ways of this infection.**Keywords:** *Toxoplasma gondii*, pregnancy, seroprevalence.**Giriş**Toksoplazmoz, insanları da içeren sıcakkanlı hayvanları enfekte eden zorunlu hücre içi paraziti olan *T. gondii*'nin neden olduğu zoonotik (hayvanlardan insanlara bulaşabilen) karakterli bir hastalıktır.

Pozitif testlere ilişkin değişken yüzdelerle birlikte hemen hemen her ülkede, her çeşit iklimde ve sosyal ortamda bulunmaktadır (1,2). İlk trimesterde bulaşması durumunda, konjenital enfeksiyon, ciddi hastalığa yol açabilmektedir (3). Konjenital enfeksiyonda, fetüste düşük veya ölü doğumu da içeren çok çeşitli belirtiler görülebilmektedir. Konjenital toksoplazmoz olan yaşayan bir bebekteki komplikasyonlar, mikrosefali veya hidrosefali, retinokoroidit ve serebral kalsifikasyonlar, büyüme-gelişme geriliği ya da yaşamın ileri dönemlerinde

Yazışma Adresi: Şenol ŞENTÜRK

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 21.11.2014 Kabul Tarihi: 23.12.2014

SSS tutulumuna ilişkin semptomlar geliştiren görünüşe göre normal bir bebeği içermektedir (4). *T. gondii*, 2 yaşam döngüsüne sahiptir: seksüel döngü yalnızca kedilerin ince bağırsaklarında oluşurken, aseksüel döngü enfekte hayvanlar ve insanlarda gerçekleşmektedir (5,6). İnsanlarda, enfeksiyon, çoğunlukla çiğ veya az pişmiş etin tüketilmesi ile bulaşmaktadır. Enfeksiyon, aynı zamanda, yıkanmamış sebze ve meyvelerin yenmesi, enfekte kedilerin dışkılarına itrah edilen oositleri içeren suyun içilmesi, kedi dışkısı veya toprağıyla temasla da bulaşabilmektedir.

Bu enfeksiyon, dünya genelinde, değişik ülkelerde, aynı ülkedeki coğrafi alanlarda ve aynı bölgedeki farklı etnik gruplarda yaygındır (7,8). Bu nedenle, değişik erişkin insan popülasyonları ile bu popülasyonların bireylerinde %9,1 ile %97,4 arasında değişen oranlarda anti-T. gondii antikorları saptanmıştır (9,10). Türkiye'de seroprevalans %30.1 ile %60.4 arasında değişmektedir (11). Bu çalışmada Rize'de üniversite hastanesi gebe polikliniklerine rutin muayene için başvuran gebe kadınlardaki *T. gondii* seroprevalansının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Literatürde, Rize ilinde bu çalışmayla ilişkili veri bulunmamaktadır.

#### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada hastanemizin gebe polikliniğine 31.07.2009 ile 01.08.2014 tarihleri arasında başvuran 1046 gebenin anti-T. gondii IgM ve 325 gebenin anti-T. gondii IgG antikor değerleri retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş olarak 25 ve altı, 26-35 arası, 36 ve üzeri olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların antikor değerleri Hastanemiz Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Seroloji Laboratuvarında Abbott firmasının Architect Toxo-IgG ve IgM ticari kitleri kullanılarak saptandı. Polikliniklere rutin gebelik takibi için başvuran kadınlardan alınan kan örneklerinden santrifüj sonrası ayrılan serumlar bekletilmeden aynı gün içerisinde kemilüminesan mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemi (Architect, Abbott, USA) ile çalışıldı. Sonuçlar değerlendirilirken kitin değerlendirme kriterlerine uygun olarak anti-T. gondii IgG için <1.6 değerler negatif, 1.6-3.0 arası değerler ara değer, >= 3.0 değerler pozitif olarak kabul edildi. Anti-T. gondii IgM için < 0.5 değerler negatif, 0.5-0.6 arası değerler ara değer, >= 0.6 değerler ise pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) kullanıldı. Araştırma öncesi Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

#### Bulgular

Çalışma, anti-T. gondii IgG bakılan 325 olgu ve anti-T. gondii IgM bakılan 1046 olgu üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 56 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 30,73±6,20 yıl olarak saptanmıştır. Olguların %20,9'u (n=68) 25 yaş ve altında gözlenirken, %59,7'si (n=194) 26 ile 35 yaş arasında ve %19,4'ü (n=63) 36 yaş ve üzerinde gözlenmektedir. Çalışmaya katılan olguların anti-T. gondii IgG ölçümleri 0,00 ile 650,00 arasında değişmekte olup, ortalama 51,83±129,56 olarak saptanmıştır. Anti-T. gondii IgG ölçümüne göre olguların %55,5'inin (n=178) anti-T. gondii IgG sonucu negatif, %3,4'ünün (n=11) ara değer ve %41,1'inin (n=132) anti-T. gondii IgG sonucu pozitif olarak saptanmıştır (Tablo-1).

Yaşı 25 ve daha altı olan olguların %57,6'sında (n=38) anti-T. gondii IgG sonucu negatif gözlenirken, %6,1'inde (n=4) anti-T. gondii IgG sonucu ara değer ve %36,4'ünde (n=24) pozitif olarak gözlenmektedir. Yaşı 26 ile 35 arası olan olguların %57'sinde (n=110) anti-T. gondii IgG sonucu negatif olarak gözlenirken, %2,1'inde (n=4) ara değer ve %40,9'unda (n=79) anti-T. gondii IgG sonucu pozitif olarak gözlenmektedir. Yaşı 36 ve üzeri olan olguların %48,4'ünde (n=30) anti-T. gondii IgG sonucu negatif olarak gözlenirken, %4,8'inde (n=3) ara değer ve %46,8'inde (n=29) anti-T. gondii IgG sonucu pozitif olarak gözlenmektedir (Tablo-1).

**Tablo-1.** Anti-T. Gondii Igg Ölçüm Sonuçları Mevcut Olan Olguların Dağılımları.

		Min – Max	Ort±SD
<b>Yaş (Yıl)</b>		18 – 56	30.73±6.20
<b>Anti-T. gondii IgG</b>		0.00 – 650.00	51.83±129.56
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yaş grup</b>	<b>≤ 25</b>	68	20.9
	<b>26-35</b>	194	59.7
	<b>≥ 36</b>	63	19.4
<b>Anti-T. gondii IgG göre sonuç</b>	<b>Negatif</b>	178	55.5
	<b>Ara Değer</b>	11	3.4
	<b>Pozitif</b>	132	41.1
		<b>≤ 25 Yaş</b>	<b>26–35 Yaş</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Anti-T. gondii IgG sonucu</b>	<b>Negatif</b>	38 (%57.6)	110 (%57.0)
	<b>Ara Değer</b>	4 (%6.1)	4 (%2.1)
	<b>Pozitif</b>	24 (%36.4)	29 (%46.8)

Çalışmaya katılan olguların yaşları 15 ile 55 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 30.17±6.04 yıl olarak saptanmıştır. Olguların %23.1'i (n=241) 25 yaş ve altında gözlenirken, %59.4'ü (n=621) 26 ile 35 yaş arasında ve %17.5'i (n=62) 36 yaş ve üzerinde gözlenmektedir. Çalışmaya katılan olguların anti-T. gondii IgM ölçümleri 0.02 ile 13.86 arasında değişmekte olup,

ortalama 0,20±0,51 olarak saptanmıştır. Anti-T. gondii IgM ölçümüne göre olguların %94,6'sının (n=989) anti-T. gondii IgM sonucu negatif, %1,1'inin (n=12) ara değer ve %4,3'ünün (n=45) anti-T. gondii IgM sonucu pozitif olarak saptanmıştır (Tablo-2).

**Tablo-2.** Anti-T. Gondii Igm Ölçüm Sonuçları Mevcut Olan Olguların Dağılımları.

	Min-Max	Ort±SD
Yaş (Yıl)	15 – 55	30,17±6,04
Anti-T. gondii IgM	0,02 –13,86	0,20±0,51
	n	%
Yaş grup		
≤ 25	241	23,1
26-35	621	59,4
≥ 36	183	17,5
Anti-T. gondii IgM sonucu		
Negatif	989	94,6
Ara Değer	12	1,1
Pozitif	45	4,3

	≤ 25 Yaş	26-35 Yaş	≥ 36 Yaş
	n (%)	n (%)	n (%)
Anti-T. gondii IgM sonucu			
Negatif	224 (%92,9)	588 (%94,7)	176 (%96,2)
Ara Değer	1 (%0,4)	10 (%1,6)	1 (%0,5)
Pozitif	16 (%6,6)	23 (%3,7)	6 (%3,3)

Yaşı 25 ve daha altı olan olguların %92,9'unda (n=224) anti-T. gondii IgM sonucu negatif gözlenirken, %0,4'ünde (n=1) anti-T. gondii IgM sonucu ara değer ve %6,6'sında (n=16) pozitif olarak gözlenmektedir. Yaşı 26 ile 35 arası olan olguların %94,7'sinde (n=588) anti-T. gondii IgM sonucu negatif olarak gözlenirken, %1,6'sında (n=10) ara değer ve %3,7'sinde (n=23) anti-T. gondii IgM sonucu pozitif olarak gözlenmektedir. Yaşı 36 ve üzeri olan olguların %96,2'sinde (n=176) anti-T. gondii IgM sonucu negatif olarak gözlenirken, %0,5'inde (n=1) ara değer ve %3,3'ünde (n=6) anti-T. gondii IgM sonucu pozitif olarak gözlenmektedir (Tablo-2).

### Tartışma

Toksoplazmoz, zorunlu hücre içi paraziti olan *T. gondii* tarafından oluşturulan bir hastalıktır (12). Parazitle temas eden ve immün sistemi sağlam olan çoğu kişi semptom geliştirmez veya ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve lenfadenopatiji içeren nonspesifik nezleyi andıran semptomlar yaşayabilir (13). Tehlikeli olarak, hamilelikte bir *T. gondii* enfeksiyonun bulaşması durumunda, parazit plasenta yoluyla fetüse de bulaştırılabilir ve konjenital toksoplazmoz ile sonuçlanabilir (14). Enfeksiyon erken hamilelikte fetal bulaş bakımından küçük bir risk taşımakla birlikte (%6'dan daha az), üçüncü trimesterdeki bulaş oranları %60 ile %81 arasında değişmektedir (15). Tersine, embriyogenez sırasında *T. gondii* bulaşı nadir olmakla birlikte, enfeksiyon fetüs üzerinde çok daha ciddi etkilerle sonuçlanmaktadır. Buna karşılık, üçüncü trimesterdeki maternal enfeksiyon, sıklıkla asemptomatik

yenidoğanlarla sonuçlanmaktadır. Yine de, uygun şekilde tedavi edilmemesi durumunda, bu yenidoğanlar çocukluk ve erken erişkinlik döneminde retinokorioidit ve nörolojik defisitler geliştirebilirler (16).

*T. gondii* prevalansı dünyada coğrafi konuma, sosyo-ekonomik koşullara, beslenme alışkanlıklarına göre değişiklik göstermektedir. Toxoplazma seropozitivitesi Fransa kırsalında yapılan bir çalışmada %47 (17) olarak rapor edilmiştir. Brezilya'da %62.8 (18) gibi seropozitiflik oranları bildirilirken Norveç'te daha düşük oranlar bildirilmiştir. Norveç'te 35.940 gebe kadın arasında yapılan bir çalışmada anti-T. gondii IgG pozitifliği oranı %10.9 olarak belirtilmiştir (19). Türkiye'de bildirilen *T. gondii* seropozitiflik oranları %30.1 ile %60.4 arasında değişmektedir (11). Ülkemizde coğrafi konuma bağlı olarak *T. gondii* prevalansı değişik oranlarda rapor edilmiştir. Beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak Güneydoğu Anadolu Bölgesinde oranlar daha yüksek bildirilmiştir. Ülkemizde gebe kadınlarda yapılan çalışmalarda bildirilen *T. gondii* seropozitiflik oranları İstanbul'da IgG %43, IgM %0.7 (20), Denizli'de IgG %37, IgM %1.4 (21), Kahramanmaraş'ta IgG %47.1, IgM %2.26 (22), Afyon'da IgG %22.7, IgM %1.6 (23), Adıyaman'da IgG %48.4, IgM %0.65 (24), Artvin'de IgG %30.3, IgM %1.3 (25), Van'da IgG %36.0, IgM %0.3 (26), Kayseri'de IgG %33.9 (27), Edirne'de IgG %31.95, IgM %0.97 (28), Şanlıurfa'da doğurganlık çağındaki gebe ve gebe olmayan kadınlarda sırasıyla IgG %68.9 ve %63, IgM %2.8 ve %3.0 olarak bildirilmiştir (29). En yüksek oranlar Şanlıurfa'da bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak da yörede çiğ köfte yeme alışkanlığının çok yaygın olması ve hijyenik koşulların yetersizliğinin gösterilebileceği vurgulanmıştır.

Çalışmamızda 325 gebe üzerinde yapılan taramada anti-T. gondii IgG pozitifliği %41.1 olarak saptanmış, 1046 gebe üzerinde de anti-T. Gondii IgM taranmış ve pozitiflik % 4.3 olarak tespit edilmiştir. Üç ayrı yaş grubuna ayırdığımızda seropozitiflik oranları 25 yaş ve altı grubunda IgG % 36.4, IgM %6.6, 26-35 yaş grubunda IgG %40.9, IgM %3.7, 36 yaş ve üzeri grubunda IgG %40.9, IgM %3.3 olarak tespit edilmiştir. Bizim sonuçlarımız genel Türkiye ortalamasının içindedir. Ancak seropozitiflik oranları güneydoğu illeri kadar yüksek olmamakla beraber, diğer illere göre yüksek bulunmuştur. Yaş gruplarına göre değerlendirdiğimizde ileri yaşlarda seropozitiflik oranları artmaktadır. Bunu yeme alışkanlıklarına ve hijyenik koşullara bağlamaktayız.

### Sonuç

*T. gondii* seropozitiflik oranları ilimizde diğer illerin ortalamalarının hafif üzerindedir. Bunu yeme alışkanlıkları ve hijyenik koşullara bağlamaktayız. Bu sebeple bölgemizde *T. gondii* açısından tarama yapılması uygun olacaktır. Özellikle gebe ve doğurganlık çağındaki kadınlara bu enfeksiyondan korunma yolları hakkında eğitim verilmesinin önemli ve gerekli olduğu kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Coutinho SG, Garcia AP, Amendoeira MR, Assumpção MR, Albano N. Detection of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1983;25(1):25-30.
2. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363(9425):1965-76.
3. Alsammani MA, Ahmed SR, Alsheeha MA, Saadia Z, Khairi SA. Co-infection with *T. gondii* and *Clostridium perfringens* in a postpartum woman with uterine gas gangrene: A case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(7):1024-7.
4. Tammam AE, Haridy MA, Abdellah AH, Ahmed SR, Fayed HM, Alsammani MA. Seroepidemiology of toxoplasma gondii infection in women with first trimester spontaneous miscarriage in qena governorate, Egypt. *J Clin Diagn Res* 2013;7(12):2870-3.
5. Dubey JP. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol* 2009;39(8):877-82.
6. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet* 1999;353(9167):1834-7.
7. Lago EG, Pitrez PMC. Toxoplasmosis, interdisciplinarity and geography. *Sci Med (Porto Alegre)* 2010;20:3-4.
8. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: High prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology* 2012;139(11):1375-424.
9. Nash JQ, Chissel S, Jones J, Warburton F, Verlander NQ. Risk factors for toxoplasmosis in pregnant women in Kent, United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2005;133(3):475-83.
10. Santos TR, Costa AJ, Toniollo GH, et al. Prevalence of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in dairy cattle, dogs, and humans from the Jauru micro-region, Mato Grosso state, Brazil. *Vet Parasitol* 2009;161(3-4):324-6.
11. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2009;39(12):1385-94.
12. Yamada H, Nishikawa A, Yamamoto T, et al. Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex nested PCR methods. *J Clin Microbiol* 2011;49(7):2552-6.
13. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis* 2012;44(11):805-14.
14. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol* 2013;112:1099-101.
15. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353(9167):1829-33.
16. Berrébi A, Assouline C, Bessières MH, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):552.e1-6.
17. Fromont EG, Riche B, Rabilloud M. *Toxoplasma* seroprevalence in a rural population in France: Detection of a household effect. *BMC Infect Dis* 2009;9:76.
18. Avelino MM, Campos D Jr, Parada JB, Castro AM. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in women of childbearing age. *Braz J Infect Dis* 2004;8(2):164-74.
19. Jennum PA, Kapperud G, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Prevalence of *Toxoplasma gondii* specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway. *Epidemiol Infect* 1998;120(1):87-92.
20. Polat E, Aslan M, İsenkul R, ve ark. Gebe kadınlarda *toxoplasma gondii* IgM ve IgG antikorlarının ELISA yöntemi ile araştırılması. *T Parasitol Derg* 2002;26(4):350-51.
21. Karabulut A, Polat Y, Türk M, Balcı YI. Evaluation of rubella, *Toxoplasma gondii*, and cytomegalovirus seroprevalences among pregnant women in Denizli province. *Turk J Med Sci* 2011;41(1):159-64.
22. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü M, ve ark. Gebelerde *Toxoplasma gondii*, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı. *Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi* 2014;41(2):326-31.
23. Aşık G, Ünlü BS, Er H, ve ark. Afyon bölgesinde gebelerde Toksoplazma ve Rubella seroprevalansı. *Pam Tıp Derg* 2013;6(3):128-32.
24. Kölgelir S, Demiraslan H, Kataş B, Güler D. Gebelerde Toksoplazma gondii seroprevalansı. *Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi* 2009;36(3):170-72.
25. İnci A, Yener C, Güven D. Bir devlet hastanesinde gebe kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansının araştırılması. *Pam Tıp Derg* 2014;7(2):143-46.
26. Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Van yöresindeki gebelerde Sitomegalovirüs, Rubella ve Toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. *Van Tıp Dergisi* 2009;16(1):6-9.
27. Kayman T, Kayman M. Kayseri'deki Gebelerde Toksoplazmoz seroprevalansı. *Perinatoloji Dergisi* 2010;18(3):92-6.
28. Varol FG, Sayın NC, Soysüren S. Trakya yöresinde antenatal bakım alan gebelerde *Toxoplasma gondii* antikor seroprevalansı. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2011;8(2):93-9.
29. Çiçek AÇ, Duygu F, İnakçı İH, Boyar N, Boyar İH. Şanlıurfa ilinde doğurganlık çağındaki kadınlarda ELISA ile *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması: Üç yıllık değerlendirme. *J Clin Exp Invest* 2012;3(1):61-5.

## Risk factors for febrile neutropenic attacks in patients who were given chemotherapy treatment for hematological malignancies

Hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi verilen hastalarda febril nötropenik atak gelişimi için risk faktörleri

Nur Soyer<sup>1</sup> Fergun Yılmaz<sup>1</sup> Şöhret Aydemir<sup>2</sup> Murat Tombuloğlu<sup>1</sup> Ahmet Dirican<sup>3</sup>  
Seçkin Çağırğan<sup>1</sup> Ayhan Dönmez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege University Faculty of Medicine, Department of Hematology, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Ege University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, İzmir, Turkey

<sup>3</sup>Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, İzmir, Turkey

### Abstract

**Aim** Febrile neutropenic attacks are an important problem during and after chemotherapy. We retrospectively reviewed the records of patients who were administered chemotherapy treatment to identify the risk factors for febrile neutropenic attacks.

**Materials and Methods:** A total of 261 inpatient periods that included 154 patients (92 male and 62 female) between 2004 and 2006 were analyzed retrospectively. The median age was 49.5 (range, 17-80) years. Patients' clinical and demographic data were collected. We analyzed the relationship between febrile neutropenic attacks and clinical variables (diagnosis, age, sex, chemotherapy regimen, stem cell transplantation, the length of the neutropenic period, the presence of central venous catheter, and granulocyte colony stimulating factor [G-CSF] use) by a stepwise logistic regression model.

**Results:** Febrile neutropenic attacks were detected in 201 (77%) inpatient periods. A diagnosis of acute leukemia (OR: 3.36, 95% CI: 1.16-9.78, p=0.02), stem cell transplantation (OR: 8.77, 95% CI: 2.41-31.821, p=0.001), G-CSF use (OR: 8.46, 95% CI: 3.28-22.04, p=0.000) and length of the neutropenic period  $\geq$  10 days (OR: 4.01, 95% CI: 0.83-19.24, p=0.001) were risk factors for febrile neutropenic attacks.

**Conclusion:** Acute leukemia, stem cell transplantation, length of the neutropenic period  $\geq$  10 days and treatment with G-CSF were the most important risk factors for febrile neutropenic attacks. The result that G-CSF was a risk factor for febrile neutropenia was attributed to the fever-inducing effect of this drug. The use of G-CSF should be questioned in neutropenic patients with fever, especially in those without signs and symptoms of infection.

**Keywords:** Chemotherapy, febrile neutropenic attacks, hematological malignancy, risk factors.

### Öz

**Amaç:** Febril nötropenik ataklar kemoterapi sırasında ve sonrasında önemli bir problemdir. Biz febril nötropenik atak için risk faktörlerini saptamak için kemoterapi alan hastaların kayıtlarını geriye dönük olarak inceledik.

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 154 (92 erkek ve 62 kadın) hastanın 2004-2006 yılları arasındaki 261 yatış periyodu geriye dönük olarak analiz edildi. Ortanca yaş 49.5 (17- 80) idi. Hastaların klinik ve demografik verileri toplandı. Febril nötropenik atak ve klinik değişkenler (tanı, yaş, cinsiyet, kemoterapi rejimi, kök hücre transplantasyonu, nötropeni süresi, santral venöz kateter varlığı ve G-CSF kullanımı) arasındaki ilişki logistic regresyon modeli kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Febril nötropenik atak 201(% 77) yatış periyodunda saptandı. Akut lösemi tanısı (OR: 3.36, % 95 CI, 1.16-9.78, p: 0.02), kök hücre nakli (OR:8.77, %95 CI,2.41-31.82, p:0.001), G-CSF kullanımı (OR: 8.46, 95% CI, 3.28-22.04, p: 0.000) ve nötropenik periyodun  $\geq$  10 gün olması (OR: 4.01, % 95 CI, 0.83- 19.24, p: 0.001) febril nötropenik atak için risk faktörü olarak saptandı.

Corresponding Author: Nur SOYER

Ege University Faculty of Medicine, Department of Hematology,  
İzmir, Turkey

Received: 08.12.2014

Accepted: 05.01.2015

**Sonuç:** Akut lösemi, kök hücre nakli, nötropenik periyodun 10 günden uzun olması ve G-CSF kullanımı febril nötropenik atak için risk faktörü olarak saptanmıştır. G-CSF'nin febril nötropeni için risk faktörü olması ilacın ateş yapıcı etkisine bağlanmıştır. Özellikle infeksiyon semptom ve bulgusu olmayan febril nötropenik hastalarda G-CSF kullanımı sorgulanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Kemoterapi, febril nötropenik atak, hematolojik malignite, risk faktörleri.

## Introduction

Febrile neutropenic attacks (FNA) during and after chemotherapy treatment are important problems in patients with malignancies. These attacks can cause longer inpatient periods, can require more medication and can be life threatening.

In many studies, a diagnosis of acute leukemia was reported to be a risk factor for FNA (1-3). In addition, many other risk factors (such as age, the chemotherapy protocol, prophylactic antifungal treatment, gastrointestinal system sterilization, the neutrophil count during the attack, and thrombocytopenia) were identified as risk factors in many studies (1-7).

The Multinational Association for Supportive Care in Cancer score can be used for low-risk patients with solid tumors, but its usage is limited for hematologic malignancies (8-9). Here, using practical clinical parameters, we attempt to identify the risk factors for febrile neutropenic attacks in patients who were administered chemotherapy treatment.

## Materials and Methods

### Patients

A total of 261 inpatient periods that included 154 patients (92 male and 62 female) between 2004 and 2006 were analyzed retrospectively. The median age was 49.5 years (range, 17-80) years. The median duration between the diagnosis and the FNA was 6 months (range, 1-108 months). Patients were diagnosed with acute leukemia (68 patients), multiple myeloma (40 patients), or lymphoma (46 patients, Table 1).

**Table-1.** The Clinical Features and Characteristics of the Patients.

Age (years, median, range)	49.5 (17-80)
Sex (Male / Female)	92 / 62
Diagnosis	154
Multiple myeloma	40
Acute leukemia	68
ALL	20
AML	48
Lymphoma	46
NHL	30
HL	16
Stem cell transplantation (261 inpatient periods)	77
Autologous	67
Allogeneic	10
Length of the neutropenic period (days, median, range)	10 (1-96)
Neutrophil count ( $\text{mm}^3$ , median, range)	68 (0-15400)

Five myeloablative (busulphan and cyclophosphamide) and one nonmyeloablative allogeneic conditioning regimens were administered in 6 of 113 inpatient periods of acute leukemia patients. Autologous conditioning regimen (busulphan and cyclophosphamide) was used in seventeen of them. Remission induction, consolidation or salvage chemotherapies were administered in 90 of 113 inpatient periods of acute leukemia patients. One non-myeloablative allogeneic conditioning regimen and 23 myeloablative autologous conditioning regimens (melphalan) were administered in 24 of 65 inpatient periods of myeloma patients. Induction chemotherapy (VAD [vincristine, adriamycin, dexamethasone] or bortezomib and dexamethasone) or mobilization chemotherapies (cyclophosphamide) were administered to 41 of 65 inpatient periods of myeloma patients. Two myeloablative (busulphan and cyclophosphamide) and one non-myeloablative allogeneic conditioning regimen were administered in 3 of 83 inpatient periods of lymphoma patients. Twenty-seven of them were treated with autologous conditioning regimen (BEAM [BCNU, etoposide, cytosine arabinoside, melphalan]). First line chemotherapy (CHOP for non-Hodgkin lymphoma patients and ABVD for Hodgkin lymphoma patients) or salvage chemotherapies (ESHAP or ICE) were administered in 16 of 83 inpatient periods of lymphoma patients.

The clinical features and characteristics of the patients (age, sex, diagnosis, stem cell transplantation, the length of the neutropenic period, use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), the presence or absence of central venous catheter, neutrophil count, cause of death, chemotherapy regimen, antibiotic and/or antifungal treatments, culture results, and interventional procedures) were documented from the records of the hematology clinic.

Fluconazole and acyclovir were used as prophylaxis during the course of autologous and allogeneic transplantation treatment.

### Settings

Our unit contained 3 rooms equipped with positive pressure isolation and HEPA filtration. Other rooms which contained 2 or 3 beds were conventional. The rooms with HEPA filtration were used for allogeneic transplantation.

### Definitions

Fever was defined as a single oral temperature of 38.3°C or a temperature of 38.0°C for 1 hour.

Neutropenia was defined as a neutrophil count of <500 cells/mm<sup>3</sup>. FNA was defined as any febrile period during the neutropenic period.

Physical examination was performed on all patients to help determine the cause of the fever. Before antibiotic treatment, blood cultures were obtained from a peripheral vein and from the central venous catheter if available. Urine samples and urine cultures were also obtained from all patients. The empirical antibiotic treatment was changed according to the culture and antibiogram results.

An antibiotic against gram-positive microorganisms was added to the initial treatment if the fever persisted for more than 72 hours. An antifungal regimen was added to the treatment if no microorganism was identified and the fever persisted for more than 48 to 72 hours. For the diagnosis of a possible fungal infection, computed tomography of the sinuses and high resolution computed tomography of lung was performed. Biopsies of the possibly infected tissues were performed.

#### *Sterility testing and microbial sampling*

For microbiologic cultures, 2 to 3 mL of each sample was inoculated in blood culture bottles of a commercially available bacterial detection system (BacT/ALERT 3D automated system, bioMérieux, Durham, NC, USA). The blood culture bottles were transported to the Ege University Medical Faculty Microbiology Laboratory. Bottles were incubated in the BacT/ALERT 3D system for a minimum of 7 days or until considered positive. Positive cultures were subcultured in 5% sheep blood agar, chocolate agar, eosin methylene blue agar, and Sabouraud dextrose agar. Mid-stream urine samples from the patients were transported to the Microbiology Laboratory. They were quantitatively inoculated in 5% sheep blood agar and eosin methylene blue agar. All isolated microorganisms were identified using conventional biochemical procedures and an automated bacterial identification system (VITEK 2, bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France). In addition, antimicrobial susceptibility testing was performed for each isolate according to the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines.

#### *Statistical analysis*

For the univariate analysis, each potential risk factor was assessed using  $\chi^2$ -test or, when appropriate, Fisher's exact test. We analyzed the relation between FNA and clinical variables (diagnosis, age, sex, chemotherapy regimen, stem cell transplantation, the length of the neutropenic period, the presence of central venous catheter, and G-CSF use) by the stepwise logistic regression model. P values less than 0.05 were considered significant. The data were analyzed using computer software (SPSS 16.0, SPPS, Inc., Chicago, IL).

## **Results**

The median neutrophil count was 68/mm<sup>3</sup> (range, 0-15,400), and the median length of the neutropenic period was 10 days (range, 1-96 days) (Table 1). A total of 201 (77%) FNA were documented in 261 inpatient periods. We documented 80.1% of the FNA in 151 inpatient periods with central venous catheters, and 83.2% of the FNA were reported in 190 instances of G-CSF use. There were 151 inpatient periods with central venous catheters. 77 of them were double lumen dialysis catheter (32 jugular, 34 femoral and 11 subclavian dialysis catheters were used), and 74 were port catheter. Twenty-seven (13.4%) patients died in 201 FNA periods. The cause of death was related to infection in 21 (10.4%) and disease in 6 (3%) of those patients.

Wide-spectrum antibiotics against gram-negative bacteria were administered to all patients during the FNA. Antibiotics against gram-positive bacteria were administered in 52.2% of the cases. In cases in which the fever could not be controlled (44.8%), antifungal treatment was added to the initial antibiotic treatment. Antibiotic or antifungal modification was not performed in 138 (68.7%) periods. It was necessary to change the antibiotic agent, antifungal agent, or both in 31 (15.4%), 13 (6.5%) and 19 (9.5%) attacks, respectively. Proven fungal infection was reported in 9 (4.4%) febrile attacks.

Cultures were positive in 73 (36.3%) of 201 febrile periods. A total of 42 (47.8%), 37 (42 %) and 9 (10.2%) culture results revealed gram-positive bacteria, gram-negative bacteria and fungal organisms, respectively. The most commonly isolated gram-negative organisms were *E. coli* and *K. pneumonia*, and the most commonly isolated gram-positive organisms were *Staphylococcus* spp. Seventy-three febrile attacks were documented microbiologically and 11 (5.5%) were documented clinically and radiologically; 117 (58.2%) febrile attacks were accepted as fever of unknown origin (FUO).

Positive results were obtained from blood (49.3%), central venous catheter (15%), urine (9.5 %) and sputum (4.1%). The other cultures from which positive results were obtained (9.5%) were necrotic tissue, central venous catheter exit site, and abscess. A total of 12.3% of FNA produced positive results from more than one culture site.

By univariate analysis, diagnosis ( $p=0.001$ ), type of the chemotherapy protocol ( $p=0.000$ ), neutropenic period more than 10 days ( $p=0.000$ ) and treatment with G-CSF ( $p=0.000$ ) were documented as risk factors for febrile neutropenic attack.

By multivariate stepwise analysis, diagnosis of acute leukemia (OR: 3.36, 95% CI: 1.16-9.78,  $p=0.02$ ), stem cell transplantation (OR: 8.77, 95% CI: 2.41-31.821,  $p=0.001$ ), treatment with G-CSF (OR: 8.46, 95% CI:

3.28-22.04, p=0.000) and the length of the neutropenic period  $\geq 10$  days (OR: 4.01, 95% CI: 0.83-19.24, p=0.001) were risk factors for FNA (Table-2).

**Table-2.** Risk Factors for Febrile Neutropenic Attacks.

	OR	95% CI	P value
Being diagnosed as leukemia	11.72	1.42- 96.39	0.02
Stem cell transplantation	6.75	1.30- 35.01	0.02
G-CSF using	8.46	3.28- 22.04	0.000
The length of the neutropenic period $\geq 10$ days	4.01	0.83- 19.24	0.001

## Discussion

We documented 77% FNA in 261 inpatients periods of 154 patients who were administered chemotherapy treatment for hematological malignancies. While the incidence of FNA has been reported to be 13% in patients with solid tumors, a prospective study reported a rate of 27.1% for FNA in patients with newly diagnosed hematologic malignancies (10-12). In our study, the high incidence of FNA could be due to the inclusion of stem cell transplanted patients and patients with relapsed and refractory diseases. We included the patients with stem cell transplantation to our study because all patients stay in conventional rooms except 10 patients who were treated with allogeneic transplantation.

The incidence of FNA (35-92%) has been reported to be much higher in autologous stem cell transplanted patients (3, 13-15). We documented an incident rate of 95% of neutropenic febrile attacks in stem cell transplanted patients. All of the allogeneic stem cell transplanted patients and autologous stem cell transplanted patients with acute myeloid leukemia had FNA. However, for autologous stem cell transplanted patients with lymphoma and multiple myeloma, the ratio was 96.3% and 87%, respectively.

The median length of the neutropenic period has been found to be much higher for hematologic malignancies than for solid tumors, at 10.3 days vs. 4.4 days, respectively (1, 10). Here, we found that the median neutrophil count was  $68/\text{mm}^3$ , and the median length of the neutropenic period was 10 days. These results were consistent with those found in the literature.

In the present study, while the presence of central venous catheter was not a risk factor for FNA, it has been documented as a risk factor for bacteremia in low-risk patients in another study (16). This result could be due to the fact that most of the patients have a central venous catheter during chemotherapy treatment at our clinic.

We documented the incidence of gram-positive and gram-negative bacteria as 42% and 47.8%, respectively.

This was consistent with the literature (36.1-48.8% for gram-positive bacteria and 51.2-58.4% for gram-negative bacteria) (6, 17, 18). The most commonly isolated gram-negative microorganisms in our study were *E. coli* and *K. pneumonia* (34.1%). Sacar et al. found that the percentage of gram-negative microorganisms was 36.1%, which is comparable to our study (17). We also found that the most commonly isolated gram-positive microorganisms were *Staphylococcus* spp. (35.1%), which is similar to results from other studies (30.5-33.7%) in the literature (17, 19).

We found that the incidence of fungal infections confirmed by culture results was 10.2%. Another study found that the incidence of fungal infections confirmed by culture results was 5.6% (17). In our study, the incidence of proven antifungal infection was 4.4%, and the incidence of antifungal treatment was 44.8%. The incidence of antifungal treatment was very high compared to similar studies in the literature. Hoenigl et al. found that the incidence of fungal infection and the use of antifungal treatment were 3.4% and 17%, respectively (20). Another prospective study revealed that the incidence of fungal infection was 3.5% (18). Although the incidence of proven fungal infection was similar, we found that the incidence of empirical antifungal treatment was higher at our clinic. The incidence of mortality (8.4% vs. 6.7-15.6%) was similar to that reported in the literature (17, 18).

We found that acute leukemia (OR: 3.36, 95% CI: 1.16-9.78, p=0.02), stem cell transplantation (OR: 8.77, 95% CI: 2.41-31.821, p=0.001), treatment with G-CSF (OR: 8.46, 95% CI: 3.28-22.04, p=0.000) and the length of the neutropenic period  $\geq 10$  days (OR: 4.01, 95% CI: 0.83-19.24) were the major risk factors for FNA (Table 2) in this study. In the literature, acute leukemia (OR: 1.89 for AML and 2.04 for ALL) has been documented as a risk factor for FNA in both autologous transplantation and patients who were treated for hematological malignancies (1, 3). This may be due to the longer length of the neutropenic period and the lower nadir neutrophil counts in acute leukemia patients than in multiple myeloma and lymphoma patients. We also did not use G-CSF treatment in acute leukemia patients, and this strategy may contribute to longer neutropenic periods and lower neutrophil counts.

Stem cell transplantation increased the risk of FNA by 8-fold (Table-2). High-dose chemotherapy and mucositis related to chemotherapy increase the risk of febrile neutropenic attacks in patients treated with stem cell transplantation (3, 13-15).

In the literature, it was reported that prophylactic use of G-CSF decreases the length of neutropenic period and decreases the risk of infectious complications (21).



Interestingly, we found that G-CSF use was a risk factor for febrile attacks in neutropenic patients. In a recent study with early-stage breast cancer patients, the prophylactic use of filgrastim decreased the febrile neutropenic attacks; however, there was still a group of patients in whom the incidence was increased despite of prophylactic G-CSF treatment. In that study it was thought that this increase was associated with three variables; age, chemotherapy regimen, and primary G-CSF type (filgrastim). Patients receiving primary prophylaxis with G-CSF with pegfilgrastim had a febrile neutropenia incidence of 8% compared with 28% in patients receiving filgrastim (OR: 4.3;  $p=0.003$ ), a difference that remained highly significant in multivariate analysis ( $p=0.006$ ) (22). In addition, some studies reported that treatment with G-CSF could cause febrile periods in both cancer patients and healthy volunteers as a side effect (23-26). Since treatment with G-CSF was found to be a risk factor by both univariate analysis and multivariate stepwise analysis we should keep in mind that G-CSF could be responsible for febrile attacks in neutropenic patients without any infectious signs and symptoms. This effect could be due to its side effect, not associated with an infectious event.

It was reported in the literature that a neutropenic period longer than 10 days was a risk factor for febrile neutropenic attacks (1, 27, 28). Our results were consistent with the literature.

Some guidelines provide a general approach to the management of patients with cancer who have neutropenia and present with fever, and it gives special attention to antimicrobial management (29, 30). In the IDSA guidelines, febrile neutropenia incidence over 80% has been reported in patients with hematologic malignancies. Prolonged neutropenia (>7 days) is considered a risk factor. Frequencies of gram-positive and gram-negative bacteremia are approximately 57% and 34%, respectively. Gram-positive organisms have become more common because of increased use of indwelling

plastic venous catheters, which can allow for colonization by and entry of gram-positive skin flora. Coagulase-negative staphylococci are the most common blood isolates in most centers; *Enterobacteriaceae* (eg, *Enterobacter* species, *Escherichia coli* and *Klebsiella* species) and nonfermenting gram-negative rods (eg, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas* species) are isolated less often (29). In the ESMO guidelines, the overall mortality rate from febrile neutropenia has been reported as high as 11% in some hematological malignancies (30). Our results were similar to these guidelines.

Our study has limitations common in other retrospective studies. First, there was no randomization, so this could cause selection bias. In addition, there was not a balanced distribution of other possible risk factors between the groups. The sample size was small and there was a heterogeneous group of patients with different malignancies. Only 10 patients were treated with allogeneic stem cell transplantation. We couldn't analyze these patients separately because of the small number of this patient group.

## Conclusion

FNAs were detected in 77% of the inpatient periods of patients who were administered chemotherapy treatment for hematological malignancies. Acute leukemia, stem cell transplantation, the length of the neutropenic period  $\geq 10$  days and treatment with G-CSF were the most important risk factors for febrile neutropenic attacks. The use of G-CSF should be questioned in neutropenic patients with fever, especially in those without signs and symptoms of infection.

## Acknowledgement

We are deeply grateful to associate professor Mehmet Orman from the Department of Biostatistics and Medical Informatics for his statistical evaluation.

## References

1. Nakagawa Y, Suzuki K, Masaoka T. Evaluation of the risk factors for febrile neutropenia associated with hematological malignancy. *J Infect Chemother* 2009;15(3):174-9.
2. Puig N, De La Rubia J, Jarque I, et al. Characteristics of and risk factors for pneumonia in patients with hematological malignancies developing fever after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2007;48(12):2367-74.
3. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors analysis and outcome. *Infection* 2007;35(6):421-7.
4. Park Y, Kim DS, Park SJ, et al. The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease. *Leuk Res* 2010;34(3):294-300.
5. El-Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, Shalaby LM, El-Mahallawy HA. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(3):131-6.
6. Jeddi R, Achour M, Amor RB, et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology* 2010;15(1):28-32.
7. Jeddi R, Ghédira H, Ben Amor R, et al. Risk factors of septic shock in patients with hematologic malignancies and

- Pseudomonas* infections. *Hematology* 2011;16(3):160-5.
8. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;18(16):3038-51.
  9. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, Frisbee-Hume S, Rolston KV. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005;104(2):422-6.
  10. Lanoix JP, Pluquet E, Lescure FX, et al. Bacterial infection profiles in lung cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Infect Dis* 2011;27(11):183.
  11. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al; Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353(10):988-98.
  12. Pagano L, Caira M, Rossi G, et al; Hema e-Chart Group, Italy. A prospective survey of febrile events in hematological malignancies. *Ann Hematol* 2012;91(5):767-74.
  13. Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, Linkesch W, Krause R. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol* 2002;81(7):374-7.
  14. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(5):525-9.
  15. Salazar R, Solá C, Maroto P, et al. Infectious complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(1):27-33.
  16. Ha Ye, Song JH, Kang WK, et al. Clinical factors predicting bacteremia in low-risk febrile neutropenia after anti-cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2011;19(11):1761-7.
  17. Sacar S, Hacıoglu SK, Keskin A, Turgut H. Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2008;2(5):359-63.
  18. Pagano L, Caira M, Rossi G, et al; Hema e-Chart Group, Italy. A prospective survey of febrile events in hematological malignancies. *Ann Hematol* 2012; 91(5):767-74.
  19. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit* 2011;17(5):CR304-9.
  20. Hoenigl M, Zollner-Schwetz I, Sill H, et al. Epidemiology of invasive fungal infections and rationale for antifungal therapy in patients with haematological malignancies. *Mycoses* 2011;54(5):454-9.
  21. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3187-205.
  22. Altwaigi AK, Hopman WM, Mates M. Real-world impact of granulocyte-colony stimulating factor on febrile neutropenia. *Curr Oncol* 2013;20(3):e171-9.
  23. Milkovich G, Moleski RJ, Reitan JF, et al. Comparative safety of filgrastim versus sargramostim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2000;20(12):1432-40.
  24. Anderlini P, Donato M, Chan KW, et al. Allogeneic blood progenitor cell collection in normal donors after mobilization with filgrastim: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Transfusion* 1999;39(6):555-60.
  25. de la Rubia J, Martínez C, Solano C, et al. Administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to normal donors: results of the Spanish National Donor Registry. *Spanish Group of Allo-PBT. Bone Marrow Transplant* 1999;24(7):723-8.
  26. Murata M, Harada M, Kato S, et al. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(10):1065-71.
  27. Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial etiology of febrile neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010;26(2):49-55.
  28. Yoo JH, Choi SM, Lee DG, et al. Prognostic factors influencing infection-related mortality in patients with acute leukemia in Korea. *J Korean Med Sci* 2005; 20(1): 31-5.
  29. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):427-31.
  30. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v252-6.

## Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastalarda D vitamini düzeyi ile lipid profili ilişkisi

The relationship between vitamin D level and lipid profile in patients admitted to Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic

Asiye Mukaddes Erol<sup>1</sup> Canan Çelik<sup>2</sup> Kadir Hacıoğlu<sup>1</sup> Didem İldemir<sup>1</sup> Altuğ Güner<sup>1</sup>  
Aykut Çelik<sup>1</sup> Sezin Solum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Giresun Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Giresun, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Kardiyovasküler (KVS) hastalıklar, dünya çapında önde gelen ölüm sebeplerindedir. Epidemiyolojik çalışmalarda serum 25 Hidroksi D vitamini (25-OH D) ile KVS hastalık risk faktörlerinden olan lipid profili arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte 25-OH D vitamin düzeyi ile hastalık arasındaki ilişkinin nedensel olup olmadığı veya sadece yaşam tarzı ile ilişkili bir belirteç olduğu durumu belirsizdir. Vitamin D takviyesinin serum lipid profili üzerine etkileri araştıran plasebo kontrollü çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Bu çalışmanın amacı serum vitamin D konsantrasyonu ile lipid profili arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine ağrı şikayetiyle başvuran 204 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Açlık serum 25-OH D vitamini, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid konsantrasyonları ölçüldü.

**Bulgular:** Hastaların ortalama 25-OH D düzeyleri 10.6±6.5 ng/mL, D vitamini eksikliği prevalansı %92.2 idi. Hastalar 25-OH D vitamin düzeylerine göre <20 ng/mL, 20-30 ng/mL ve >30 ng/mL olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yüksek D vitamini konsantrasyonu olan hastalarda D vitamini eksikliği olan hastalara göre serum total kolesterol, TG ve LDL düzeyleri düşük ve HDL düzeyi daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p > 0.05).

**Sonuç:** D vitamini eksikliği prevalansı ve uygun olmayan lipid profilinin olumsuz etkileri göz önüne alındığında, yüksek riskli toplumlarda D vitamini durumunun incelenmesi, düzeltilmesi ve korunmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

**Anahtar Sözcükler:** D vitamini, kardiyovasküler hastalık, lipid profili.

### Abstract

**Aim:** Cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of deaths worldwide. Epidemiological studies have shown an inverse association between serum 25-hydroxy vitamin D (25-OH D) and cardiovascular risk factors including lipid profile. However, it is still unclear whether 25-OH D level is causally related to the disease or is just a marker of lifestyle. Placebo-controlled trials that examined the effect of vitamin D supplementation on serum lipid profile have provided divergent results. The aim of this study is to investigate the relationship between serum vitamin D concentration and lipid profile.

**Materials and Methods:** Two hundred and four patients admitted to physical medicine and rehabilitation outpatient clinic with the complaint of pain were included in this study. The demographic characteristics of patients were recorded. Fasting serum concentrations of 25-OH vitamin D, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) and triglyceride were measured.

Yazışma Adresi: Asiye Mukaddes EROL

Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Bursa, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 05.12.2014 Kabul Tarihi: 08.01.2015

**Results:** The mean level of 25-OH D was 10.6±6.5 ng/mL, the prevalence of vitamin D deficiency was 92.2%. Patients were classified into 3 groups according to the 25-OH vitamin D levels as <20 ng/mL, 20-30 ng/mL, and >30 ng/mL. Although in patients with higher vitamin D concentration, serum levels of total cholesterol, TG, and LDL were lower and HDL was higher compared to patients with vitamin D deficiency, this association was not statistically significant ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Given the prevalence of vitamin D insufficiency and the detrimental consequences of an unfavorable lipid profile, we believe that investigation, correction, and maintenance of vitamin D status may be indicated in high-risk populations.

**Keywords:** Vitamin D, cardiovascular disease, lipid profile.

## Giriş

Vitamin D yağda eriyen sekosteroid yapıda bir prohormondur. D vitamini için kaynak olabilecek çok az sayıda yiyecek vardır. İnsanlar D vitamini ihtiyacını esas olarak güneşlenerek karşılayabilirler. Güneş ışığında bulunan ultraviyole B (UVB) ciltte D vitamini sentezini başlatır (1). Geçmiş bilgilerimiz vitamin D'nin sadece kemik-kas sisteminde etkileri olduğu şeklinde iken, giderek iskelet sistemi dışında da önemli fonksiyonları olduğu anlaşılmıştır. Birçok hücrede vitamin D reseptör varlığı gösterilmiştir (2).

Kardiyovasküler (KVS) hastalıklar, dünya çapında önde gelen ölüm sebeplerindedir. Epidemiyolojik çalışmalarda serum 25 Hidroksi D vitamini (25-OH D) ile KVS hastalık risk faktörlerinden olan lipid profili özellikle de kolesterol arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (3). Çeşitli araştırmalar koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi hastalıkların, vitamin D eksikliğine benzer şekilde, ekvator bölgesinden uzaklaştıkça arttığını göstermektedir (4). Bununla birlikte 25-OH D konsantrasyonu ile hastalık arasındaki ilişkinin nedensel olup olmadığı veya sadece yaşam tarzı ile ilişkili bir belirteç olduğu durumu belirsizdir. Vitamin D takviyesinin lipid profili üzerine etkileri araştıran plasebo kontrollü çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir (3).

Bu çalışmanın amacı serum 25-OH D konsantrasyonu ile lipid profili arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Şubat-Mart 2014 tarihleri arasında ağrı şikayetiyle başvuran 204 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ), mesleği, eşlik eden KVS hastalıkları, sigara kullanım durumları ve hiperlipidemi için ilaç kullanımı varsa kaydedildi. Ağrı değerlendirilmesinde vizüel analog skala (VAS) kullanıldı.

Hasta 5-10 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda sağ kol kalp hizasında, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Sistolik kan basıncı 140 mmHg  $\geq$  ve diastolik kan basıncı 90 mmHg  $\geq$  olanlar kan basıncı yüksek olarak kabul edildi (5). Biyokimyasal tetkikler için hastalardan serum örnekleri sabah aç olarak alındı ve aynı gün çalışıldı. Serumda 25-OH D, kolesterol, yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL) ve trigliserid (TG) düzeyleri

ölçüldü. Düşük yoğunluklu kolesterol (LDL), Friedewald formülü ile hesaplandı.

Bu çalışma ile ilgili yerel komiteden etik kurul onayı alındı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamaları alındı.

## İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu *Shapiro Wilk* testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı *Student's t* veya *Mann-Whitney U* testiyle incelendi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare veya Fisher'in Tam Olasılık testi kullanılarak yapıldı. İki'den fazla grup karşılaştırılmalarında *Kruskal-Wallis* testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde *Mann-Whitney U* test kullanıldı.  $p<0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 204 hastanın yaş ortalaması 47.4±11.3 yıldır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de ve laboratuvar bulguları Tablo-2'de gösterilmektedir.

**Tablo-1.** Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.

	Polikliniğe başvuran hastalar (n=204)
Yaş, ortalama±SD, yıl	47.4 ± 11.3
Cinsiyet, n (%)	
kadın	171 (83.8)
erkek	33 (16.2)
Sigara kullanımı, n (%)	
yok	153 (75.0)
var	51 (25.0)
Ağrı, ortalama±SD, (VAS)	7.4 ± 1.8
VKİ, ortalama±SD, kg/m <sup>2</sup>	29.9 ± 5.9
Kardiyovasküler hastalık, n (%)	
yok	152 (74.5)
var	52 (24.5)
Lipid düşürücü ilaç kullanımı, n (%)	
yok	190 (93.1)
var	14 (6.9)
Sistolik kan basıncı, ortalama±SD, mmHg	135.3 ± 19.9
Diastolik kan basıncı, ortalama±SD, mmHg	80.9 ± 11.2

VKİ: Vücut kitle indeksi.

**Tablo-2.** Hastaların Laboratuvar Bulguları.

	Polikliniğe başvuran hastalar (n=204)
25-OH D vitamin, ortalama±SD, ng/mL	10.6 ± 6.5
Total kolesterol, ortalama±SD, mg/dL	198.4 ± 43.6
LDL, ortalama±SD, mg/dL	116.7 ± 37.9
Trigliserid, ortalama±SD, mg/dL	147.4 ± 91.4
HDL, ortalama±SD, mg/dL	53.5 ± 12.5

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Hastaların ortalama 25-OH D düzeyleri 10.6±6.5 ng/mL idi ve % 92.2'sinde vitamin D eksikliği mevcuttu. Hastalar 25-OH D düzeylerine göre <20ng/mL, 20-30ng/mL ve >30ng/mL olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında

kan basıncı ölçümleri, kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Fakat vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda kolesterol, TG ve LDL düzeyleri yüksekken HDL düzeyi daha düşük olarak bulundu. Grupların ortalama kan basıncı ve lipid düzeyleri Tablo-3'te gösterilmektedir. Antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalarda ilaç kullanımı olmayanlara göre vitamin D düzeyi daha yüksek bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Eşlik eden KVS hastalığı olan hastalarda olmayanlarla karşılaştırıldığında vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Sigara kullanımı olan ve olmayanlarla, VKİ>30 olan ve VKİ<30 olan hastalar karşılaştırıldığında D vitamin düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

**Tablo-3.** 25 Hidroksi D Vitamini Düzeyine göre Lipid Profili.

	25-OH D < 20 ng/mL (n=188)	25-OH D, 20-30 ng/mL (n=12)	25-OH D, > 30 ng/mL (n=4)
Total kolesterol, ortalama±SD, mg/dL*	199.1 ± 44.4	191.9 ± 37.3	187.0 ± 20.9
LDL, ortalama±SD, mg/dL*	116.9 ± 38.3	116.0 ± 38.4	111.5 ± 15.6
Trigliserid, ortalama±SD, mg/dL*	148.1 ± 92.5	145.6 ± 89.5	123.3 ± 37.1
HDL, ortalama±SD, mg/dL*	53.3 ± 12.6	55.0 ± 12.6	57.2 ± 6.8

\* p>0.05

## Tartışma

Çalışmaya alınan hastaların %92.2'sinde ortalama 25-OH D düzeyi 20 ng/mL'in altında bulundu. İdeal D vitamini yeterlilik düzeyi hakkında tam bir fikir birliği olmamasına rağmen serumda ölçülen 25-OH D düzeyinin <20 ng/mL olması, birçok uzman tarafından vitamin D eksikliği olarak kabul edilmektedir (6). Bu çalışmanın sonuçları da, çalıştığımız popülasyonda vitamin D eksikliğinin yaygın bir problem olduğunu göstermektedir ve Türkiye gibi güneşli bir bölgede yaşamak bile yeterli D vitamini düzeyini garanti etmemektedir. Yüksek riskli popülasyonlarda güneşten kaçınma önerilirken bu gerçek dikkate alınmalıdır.

NHANES III çalışmasında 25-OH D düzeyleri ile hipertrigliseridemi, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve obezite arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, ortalama sistolik kan basıncı, serum 25-OH D vitamin düzeyleri yüksek olanlarda, düşük olanlara göre daha düşük olarak bulunmuştur (1). Wang ve ark. (7), yaptıkları çalışmada vitamin D eksikliği, bilinen risk faktörleri ötesinde artmış KVS hastalık riski ile ilişkilendirilmiş ve hipertansiyonu olup, 25-OH D vitamin düzeyleri 15 ng/mL'in altında olan bireylerde, KVS hastalık riskinin 2 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Total kolesterol/HDL oranı da D vitamini düzeyi düşük olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalarda 25-OH D düzeyi ile

total kolesterol (8), LDL(8) ve trigliserid (1,8) arasında negatif ilişki, HDL (9) ile pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir.

Jorde ve ark. (10) tarafından yapılan metaanalizde, 12 kesitsel ve 10 plasebo kontrollü girişimsel çalışma değerlendirmeye alınmış ve tüm kesitsel çalışmalarda serum 25-OH D düzeyi ile HDL arasında pozitif ilişki ve TG ile negatif ilişki bulunmuştur. Öte yandan vitamin D replasmanı yapılan çalışmaların bazılarında olumlu bazılarında ise olumsuz sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Çalışmamızda da diğer araştırmalarla benzer şekilde vitamin D düzeyi düşük olanlarda kolesterol, TG ve LDL düzeyleri yüksekken HDL düzeyi daha düşük olarak bulundu fakat bu fark anlamlı değildi.

Vitamin D ile hipertansiyon insidansı arasındaki ilişki, yapılan çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda incelenmiştir. Forman ve ark. (11) yaptıkları çalışmada, dört yıllık takip süresinde D vitamini eksikliği (<15 ng/ml) olan katılımcılarda, optimal vitamin D düzeyi olanlara göre hipertansiyon gelişme riski üç ila altı kat daha yüksek bulunmuştur. İngiltere'de yapılan kohort bir çalışmada hipertansiyonda dahil olmak üzere metabolik sendromun bileşenleriyle vitamin D düzeyi arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (12). Biz çalışmamızda vitamin D düzeyi ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Vitamin D'nin KVS hastalıklarına karşı altta yatan hangi mekanizmalarla koruyuculuk gösterdiği tam olarak anlaşılmamakla birlikte çeşitli görüşler öne sürülmüştür.

İlk olarak, deneysel çalışmalar, 1,25-OH vit D'nin, renin gen ekspresyonunu doğrudan baskılaması yoluyla renin-anjiyotensin aksının düzenlenmesinde rol almakta olduğunu göstermektedir (13). İkinci olarak, vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde D vitamini reseptörleri bulunmakta ve bu hücrelerde 25-OH D'den 1,25-OH D dönüşümü yapılabilmektedir. Vitamin D'nin damar etkileri geniş kapsamlıdır ve düz kas hücre proliferasyonu, enflamasyon ve tromboz modülasyonunu içerir. Üçüncü olarak, D vitamini eksikliği sekonder hiperparatiroidizmi tetikler (14). Paratiroid hormonu (PTH) miyosit hipertrofi ve vasküler yeniden şekillenmeyi artıran bir hormondur. Diğer çalışmalar PTH'nin vasküler düz kas hücrelerinden sitokin salınımının uyarılmasında proinflatuvar bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (4,7).

Her ne kadar şu ana kadar yapılan çalışmalarda farkı sonuçlar rapor edilse de, Vitamin D'nin kolesterolün de öncü maddesi olan 7-dehidrokolesterolden yapılmasın-

dan dolayı lipid profili üzerine etkisi ilgi çekici bir konu olmuştur. Genel olarak yapılan çalışmaların ortak sonucu yüksek 25-OH D düzeyleri ile daha iyi bir lipid profili arasında ilişki olduğu yönündedir (15).

### Sonuç

Çalışmamızda D vitamininin lipid düzeyi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamakla birlikte D vitamini yetersizliğinin yaygınlığı ve lipid profili bozukluğunun zararlı etkileri göz önüne alındığında, KVS hastalığı olan veya yüksek risk taşıyan kişilerde serum D vitamini düzeyinin taranması, düzeltilmesi ve korunmasının uygun olacağı görüşüdeyiz. Vitamin D eksikliği ile artmış KVS hastalık riski arasındaki bağlantıyı açıklayacak mekanizmaları anlamak ve vitamin D düzeyinin düzeltilmesinin KVS hastalıkları önlemede etkisini araştırmak için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167(11):1159-65.
2. Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88(2):296-307.
3. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Hyppönen E. APOA5 genotype influences the association between 25-hydroxyvitamin D and high density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis* 2013;228(1):188-92.
4. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2009; 338(1):40-4.
5. Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983-92.
6. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
7. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.
8. García-Bailo B, Da Costa LA, Arora P, Karmali M, El-Sohemy A, Badawi A. Plasma vitamin D and biomarkers of cardiometabolic disease risk in adult Canadians, 2007-2009. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E91.
9. Kazlauskaitė R, Powell LH, Mandapakala C, Cursio JF, Avery EF, Calvin J. Vitamin D is associated with atheroprotective high-density lipoprotein profile in postmenopausal women. *J Clin Lipidol* 2010;4(2):113-9.
10. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011;50(4):303-12.
11. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49(5):1063-9.
12. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57(2):298-305.
13. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229-38.
14. Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* 2013;5(8):3005-21.
15. Cutillas-Marco E, Prosper AF, Grant WB, Morales-Suárez-Varela MM. Vitamin D status and hypercholesterolemia in Spanish general population. *Dermatoendocrinol* 2013;5(3):358-62.

## Analysis of factors affecting long-term survival in surgically-treated second primary lung cancer patients with previous malignancy

Malignite tanılı opere edilmiş ikinci primer akciğer kanserli hastaların uzun dönem sağkalımını etkileyen faktörlerin analizi

Ayşe Gül Ergönül<sup>1</sup> Ali Özdiş<sup>1</sup> Tevfik İlker Akçam<sup>2</sup> Kutsal Turhan<sup>1</sup> Alpaslan Çakan<sup>1</sup> Ufuk Çağırıcı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Dr.Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

### Abstract

**Aim:** Multiple cancer rates increase with an average increased lifespan. Therefore, many malignant patients are at high risk for a second primary malignancy. This study aims to evaluate lung cancer patients with a previous malignancy.

**Materials and Methods:** Forty-five patients who underwent resection for a second primary lung cancer in our department between January 2007 and June 2013 were reviewed retrospectively.

**Results:** The patients included 37 (82.2%) males and eight (17.8%) females. When the patients were evaluated for the first primary malignancy, the distribution of the malignancies according to the systems was 14 (31.1%) urogenital malignancies, ten (22.2%) respiratory, six (13.3%) hematological, six (13.3%) endocrine, five (11.1%) malignancies, and four (8.9%) integumentary malignancies. The comparison of the site of primary malignancy and survival data showed that the rates of long-term survival were shorter in patients with gastrointestinal system malignancies and the difference was statistically significant ( $p=0.028$ ). The long-term survival of patients who received chemotherapy after the resection of the first primary lung cancer was significantly shorter ( $p=0.016$ ).

**Conclusion:** The follow-up of patients should be done more carefully by the consideration of the positive effects of early diagnosis on cancer prognosis and keeping in mind the risk of primary lung cancer development in a patient with other system malignancy. We especially recommend caution in administering chemotherapy to patients with double primary tumors after a lung cancer operation.

**Keywords:** Lung cancer, second primary neoplasm, operation.

### Öz

**Amaç:** Yaşam süresi uzadıkça multipl kanser görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bundan dolayı birçok maligniteli hastada ikinci bir primer kanser ortaya çıkma ihtimali bulunmaktadır. Bu çalışmada, öncesinde başka bir malignite tanısı bulunan primer akciğer kanserli hastalar değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde Ocak 2007 ile Haziran 2013 arasında öncesinde başka bir malignite tanısı bulunan ve buna ilave olarak primer akciğer kanseri nedeniyle opere edilen 45 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastalar 37 (%82.2) erkek, 8 (%17.8) kadından oluşmaktaydı. İlk primer tanı grupları değerlendirildiğinde, 14 (%31.1) hastada ürogenital sistem malignitesi, 10 (%22.2) hastada respiratuar sistem, 6 (%13.3) hastada hematolojik malignite, 6 hastada (%13.3) endokrin organ malignitesi, 5 (%11.2)'inde gastrointestinal sistem ve 4 (%8.9) hastada deriye ait malignite varlığı mevcuttu. İlk primer tanı grupları ile uzun dönem sağkalım analizi yapıldığında, gastrointestinal sistem malignitesi bulunan hastalarda sağkalımın istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ( $p=0.028$ ). Yine akciğer operasyonu sonrasında kemoterapi alan hasta grubunda uzun dönem sağkalım daha kısaydı ( $p=0.016$ ).

Corresponding Author: Tevfik İlker AKÇAM

Dr.Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

Received: 19.01.2015

Accepted: 04.02.2015

**Sonuç:** *Kanserde erken tanının prognoza olumlu etkisi düşünüldüğünde maligniteli olgularda primer bir akciğer kanseri gelişme riski her zaman akıldan tutularak, bu olguların takibinde daha dikkatli olunmalıdır. Özellikle akciğer kanseri operasyonu sonrası çift primerli bu hastalara kemoterapi uygulanması konusunda çok dikkatli olunmasını öneriyoruz.*

**Anahtar Sözcükler:** *Akciğer kanseri, ikinci primer malignite, operasyon.*

## Introduction

The second primary malignancy incidence in cancer patients is 1.7-3.9% (1). The occurrence of two primary malignancies in the same person is influenced by several factors. Multiple primary cancers may result from the treatment of the first tumor or the association of risk factors, among patient-specific factors (genetic predisposition, immunodeficiency, smoking, diet, age, occupational exposure, etc.) (1-5). It is known that the lungs are the most common location of metastasis for malignant tumors (6). Therefore, when a second lesion is detected in the lungs of a patient who has been previously diagnosed with any organ or tissue malignancy, the question of whether it is a second primary or a metastasis comes to mind. The detection and management of this condition has great importance for patient prognosis. The present study investigated 45 patients who previously had malignancy in other organs and who were also surgically treated in our clinic due to primary lung cancer. In a general context, the objective was to demonstrate the malignancies associated with lung cancer. As a secondary aim, the major factors affecting survival were investigated.

## Materials and Methods

Forty-five patients who underwent resection for secondary primary lung cancer in our department between January 2007 and June 2013 were reviewed retrospectively. The patients were evaluated in terms of age, gender, comorbid disease, smoking history, lung cancer stage and histopathology, adjuvant therapy, disease free survival, and long-term survival. For the purpose of acquiring a general approach, the first malignancies of the patients were classified into organ systems. Additional treatments received by the patients after the lung operation were recorded. The possible effects of these variables were analyzed.

Long term survival and disease free survival were analyzed with the Kaplan-Meier method. The log-rank test was used to evaluate statistical significance of the potential factors affecting long term survival and disease free survival. *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

## Results

The patients included 37 (82.2%) males and eight (17.8%) females, and their mean age was  $63.7 \pm 8.9$

years (range: 36-76 years; median: 66.0 years). 12 (26.7%) patients had no smoking history, 25 (55.6%) patients had a history of 1-40 pack years, and eight (17.8%) patients had a history of more than 40 pack years. Twenty-eight (62.2%) patients had comorbid diseases, such as diabetes mellitus, chronic obstructive lung disease, and hypertension. Thirty-four (75.6%) patients were classified as early stage (stage I) and 11 (24.4%) were classified as advanced stage (stage II-III and IV) non-small cell lung cancer.

According to histopathological diagnosis, 20 (44.4%) patients had adenocarcinoma, 15 (33.3%) had squamous cell carcinoma, four (8.9%) had large cell carcinoma, three (6.7%) had carcinoid tumor, two (4.4%) had mucoepidermoid carcinoma, and one (2.2%) had adenoid cystic carcinoma. The type of resection was anatomic in 23 (51.1%) patients and non-anatomic in 22 (48.9%) patients. Sixteen (35.6%) patients had adjuvant therapy postoperatively and 10 (22.2%) of these patients had chemotherapy only. When the patients were evaluated for the first primary malignancy, the distribution of the malignancies according to the systems was 14 (31.1%) urogenital malignancies, ten (22.2%) respiratory malignancies, six (13.3%) hematological malignancies, six (13.3%) endocrine malignancies, five (11.2%) gastrointestinal malignancies, and four (8.9%) integumentary malignancies. The mean of duration between two primary malignancies was  $41.18 \pm 54.26$  months (range: 0-204 months). In the follow-up, recurrence was seen in five (11.1%) patients, and nine (20.0%) of the patients died. The mean long-term survival was  $18.00 \pm 16.13$  months (range: 1-62 months), respectively.

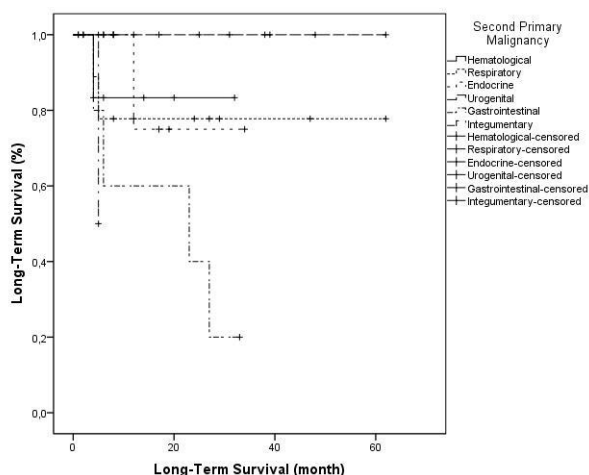
There was no significant difference in terms of survival between the categories of age, gender, smoking history, presence of comorbid disease, stage and histopathology of lung cancer and type of resection (Table-1). The comparison of the site of primary malignancy and survival data showed that the rates of long-term survival were shorter ( $18.60 \pm 12.93$  months; range 4-33 months) in patients with gastrointestinal system malignancy and the difference was statistically significant ( $p=0.028$ ) (Figure-1). The long-term survival of patients who received chemotherapy after the resection of first primary lung cancer was significantly shorter ( $9.40 \pm 7.24$  months) than who had not received chemotherapy ( $20.46 \pm 17.17$  months) ( $p=0.016$ ) (Figure-2).



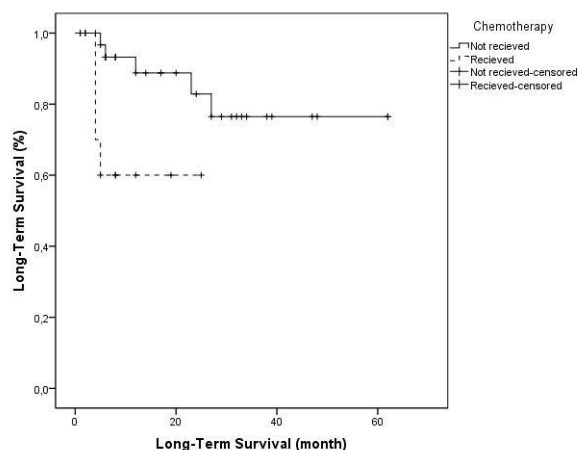
**Table-1.** Long-term Survival According to Clinical and Histopathological Parameters.

	Long-Term Survival		p
	Alive	Exitus	
<b>Sex</b>			
Male	30	7	0.890
Female	6	2	
<b>Age (Years)</b>			
0-59	11	1	0.292
≥ 60	25	8	
<b>Smoking History (pack years)</b>			
0	10	2	0.735
1-40	19	6	
>40	7	1	
<b>Co-morbid Disease</b>			
Present	23	5	0.954
Absent	13	4	
<b>Stage</b>			
Early	28	6	0.632
Advanced	8	3	
<b>Type of Resection</b>			
Anatomic	20	3	0.290
Non-Anatomic	16	6	

The first and second primary malignancies were compared in terms of stage and histopathological type. There was no difference according to histopathological type, but it was determined that respiratory system malignancies frequently developed as a second primary malignancy in patients with advanced stage lung cancer and the difference was statistically significant ( $p=0.039$ ).



**Figure-1.** Long-term survival analysis according to the system of second primary malignancy.



**Figure-2.** Long-term survival analysis of patients who received only chemotherapy as adjuvant therapy.

## Discussion

In addition to increased life span and the current increase in the number of options for diagnosis and treatment, the incidence of a second primary malignancy in a different organ or in the same organ in the same patient is increased. The incidence of second primary malignancy depends on the affected organ, and the occurrence of a second tumor in the same organ has been identified mostly in the colon, breasts, and ovaries (1,2,4,7). The incidence of a second primary lung malignancy in a patient with a malignancy in an organ other than the lungs is 1.6-3% (8).

The incidence of a second primary tumor increasing to 10-20% in early stage lung cancer patients who live more than three years indicates the importance of follow-up of lung cancer patients (1). If the second primary tumor is operable in these cases, the five-year survival is >30% and the 10-year survival is >20% (3). Therefore, early detection of the second primary cancer will increase the chance of treatment and extend the life span. In the present study, the long-term survival was  $18.00 \pm 16.13$  months (range: 1-62 months).

In a study similar to the present study, organ tumors that developed prior to lung cancer were investigated and the most common groups of tumors associated with lung cancer were breast and prostate tumors (8). In the present study, this was evaluated based on groups and the urogenital system tumors were placed on top. However, there was no significant difference in long-term survival in the patient groups with different tumors in the other study, whereas the long-term survival was lower in the group with gastrointestinal system tumors compared to the other groups in the present study. Furthermore, another study that investigated second primary tumors associated with gastric cancer emphasized that the associated tumor groups had no effect on survival (9).

In some studies, the most common histological type was epidermoid carcinoma in patients who developed a second primary tumor, which was followed by epidermoid/small-cell and epidermoid/adenocarcinoma combinations (3,4). In the series of the present study, the most common histological type was adenocarcinoma (44.4%), followed by squamous cell carcinoma (33.3%), and large-cell carcinoma (8.9%).

The incidence of lung cancer is approximately 10%, after head and neck malignancies. The incidence of a synchronous lung tumor in these cases is 1%, whereas the incidence of a metachronous tumor increases to 10% in patients who have survived  $\geq 3$  years (7,10). When the location of primary malignancies was analyzed in the present study, the second most frequent group was respiratory system malignancies with ten cases (22.2%); laryngeal cancer and lung cancer were included in this group. Similar etiological reasons are indicated for this association, and the effect of smoking is ranked first. Smoking is known to be a very important etiological agent for head, neck, lung, uterus, and breast cancers (1,3,5). Therefore, periodic chest radiography and bronchoscopic examinations are recommended for patients in the high-risk group. Smoking cessation following the detection of the first malignancy extends the time of developing a second primary malignancy. In the present study, 33 (73.3%) patients were smokers; however, although smoking had an effect on survival for disease-free survival and long-term survival, there was no statistical significance. Additionally, among etiological factors, genetic studies in recent years have begun to demonstrate that some mutations cause a predisposition to cancer. While p53 gene mutation is important in the lungs, it has been reported that the BRCA1 mutation in breast cancer might be associated with multiple malignancies (11,12).

The occurrence of a second malignancy in a patient with an existing malignancy can be a coincidence or a multifactorial process. Many factors are questioned regarding the occurrence of secondary cancers. This

was particularly clear after radiotherapy (RT), chemotherapy (CT) or combined treatments. While evaluating treatment-related carcinogenic effects, it is difficult to differentiate due to the combined administration of therapeutic agents. However, all secondary cancers are not due to treatment. Cases have been reported in which colon cancer developed due to pelvic radiotherapy for the treatment of the previous malignancy and acute leukemia due to the effect of previous chemotherapy on bone marrow (1,13,14). Malignancies secondary to chemotherapy and radiotherapy generally affect the bone marrow; however, these malignancies have also been reported to cause solid cancers (15). Furthermore, some studies have demonstrated that post-breast cancer RT causes lung malignancy (16).

In general, studies indicate that second primary tumors should be treated independently of the first disease. However, when the additional treatment received by the patients in the present series and the survival data were analyzed, the long-term survival was statistically lower in the patients who received post-resection chemotherapy due to primary lung cancer. This was considered to be a result of the side effects of the chemotherapy or the patients being at a more advanced stage of cancer.

### Conclusion

In conclusion, when considering the positive effect of early diagnosis on the prognosis, more care should be taken in the follow-up of the patients with non-pulmonary cancer by keeping in mind the risk of developing a primary lung cancer. When a second primary cancer is detected, it is recommended to treat it independently of the first cancer. Since the long-term survival was shorter in the patients with gastrointestinal system malignancy, particularly in the present study, as distinct from other studies, more frequent pulmonary scanning is required in the follow-up of such patients. We recommend caution in the administration of chemotherapy to such patients with double primary tumors, after a lung cancer operation.

### References

1. van Bodegom PC, Wagenaar SS, Corrin B, Baak JP, Berkel J, Vanderschueren RG. Second primary lung cancer: importance of long term follow up. *Thorax* 1989;44(10):788-93.
2. Coyte A, Morrison DS, McLoone P. Second primary cancer risk - the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population - based cancer registry study. *BMC Cancer* 2014;18:14:272.
3. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Pare PD. Fraser et Pare's diagnosis of disease of the chest. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999;1533-83.
4. Youlden DR, Baade PD: The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2011;23:11:83.
5. Ripley RT, McMillan RR, Sima CS, Hasan SM, Ahmad U, Lou F, Jones DR, Rusch VW, Rizk NP, Huang J. Second primary lung cancers: smokers versus nonsmokers after resection of stage I lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2014;98(3):968-74.
6. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 2005;10(2):81-5.
7. Atienza JA, Dasanu CA. Incidence of second primary malignancies in patients with treated head and neck cancer: a comprehensive review of literature. *Curr Med Res Opin* 2012;28(12):1899-1909.

8. Reinmuth N, Stumpf P, Stumpf A, Muley T, Kobinger S, Hoffmann H, Herth FJ, Schnabel PA, Bischoff H, Thomas M. Characteristics of lung cancer after a previous malignancy. *Respir Med* 2014;108(6):910-7.
9. Lawniczak M, Gawin A, Jaroszewicz-Heigelmann H, Rogoza-Mateja W, Raszeja-Wyszomirska J, Bialek A, Karpinska-Kaczmarczyk K, Starzynska T. Synchronous and metachronous neoplasms in gastric cancer patients: A 23-year study. *World J Gastroenterol* 2014;20(23):7480-7.
10. Wolff HA, Wolff CR, Hess CF, Jung K, Sennhenn-Kirchner S, Hinterthaler M, Müller-Dornieden A, Körber W, Marten-Engelke K, Roedel R, Christiansen H, Engelke C. Second primary malignancies in head and neck cancer patients: high prevalence of curable-stage disease. *Strahlenther Onkol.* 2013;189(10):874-80.
11. van Rens MT, Eijken EJ, Elbers JR, Lammers JW, Tilanus MG, Slootweg PJ. p53 mutation analysis for definite diagnosis of multiple primary lung carcinoma. *Cancer* 2002;94(1):188-96.
12. Badora A, Kaleta B, Nowara E, Sikora-Jopek M, Budryk M, Smok-Ragankiewicz A. Multiple primary malignancies in BRCA1 mutation carriers-two clinical cases. *Ginekol Pol* 2013;84(10):892-6.
13. Liu L, de Vries E, Louwman M, Aben K, Janssen-Heijnen M, Brink M, Coebergh JW, Soerjomataram I. Prevalence of multiple malignancies in the Netherlands in 2007. *Int J Cancer* 2011;128(7):1659-67.
14. Markman M, Pavy MD, Abeloff MD. Acute leukemia following intensive therapy for small-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1982;50(4):672-5.
15. Vega-Stromberg T. Chemotherapy-induced secondary malignancies. *J Infus Nurs* 2003;26(6):353-61.
16. Grantzau T, Thomsen MS, Vaeth M, Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2014;111(3):366-73.

## Effect of bilateral superficial cervical block on postoperative analgesia in thyroid surgery performed under general anesthesia

Genel anestezi altında yapılan tiroid cerrahisinde bilateral yüzeysel servikal blok uygulamasının postoperatif analjezi üzerine etkisi

Ebru Çanakçı Nilay Taş Özgür Yağan Tuğçe Genç

Ordu University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ordu, Turkey

### Abstract

**Aim:** The purpose of this study was to assess the effect of bilateral superficial cervical plexus block (BSCP), administered along with general anesthesia in total thyroidectomy surgical operations, on postoperative opioid consumption and the duration of hospital stay.

**Materials and Methods:** A total of 150 patients who underwent total thyroidectomy surgical operations under general anesthesia and had or did not have bilateral superficial cervical plexus blockade (BSCP), were prospectively evaluated in terms of their postoperative tramadol needs and durations of hospital stay. At the beginning of the surgical intervention after anesthesia induction, 75 patients who received BSCP administered with a 0.5% of 20 mL levobupivacaine constituted the BSCP group; on the other hand, 75 patients in the control group received only general anesthesia and no BSCP was administered.

**Results:** No statistically significant difference was found when age, gender, height, weight and ASA (American Society of Anesthesiologists) physical status classifications of patients in both groups were compared. Only 15 patients out of 75 patients in the BSCP group (20%) had postoperative opioid needs, whereas this rate was determined as 85% in 64 patients out of 75 patients in the control group ( $p<0.05$ ). Similarly, the tramadol consumption in the BSCP group was significantly less when compared to the control group ( $p<0.05$ ). Postoperative hospital stay in the BSCP group ( $2.4\pm 0.6$ ) was also significantly less than that of the control group ( $4.7\pm 1.6$ ) ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Bilateral superficial cervical plexus block administered along with general anesthesia in thyroidectomy operations considerably reduces pain and tramadol need in the postoperative period and lessens the duration of hospital stay.

**Keywords:** Thyroidectomy, superficial cervical plexus block, opioid.

### Öz

**Amaç:** Total tiroidektomi operasyonlarının da genel anesteziye ek olarak uygulanan bilateral yüzeysel servikal pleksus bloğu (BYSPB)'nin postoperatif opioid tüketimi ve hastanede yatış süresine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Genel anestezi altında total tiroidektomi operasyonu geçiren, bilateral yüzeysel servikal pleksus blokajı (BYSPB) yapılan ve yapılmayan toplam 150 hasta, postoperatif tramadol ihtiyacı ve yatış süreleri açısından prospektif olarak değerlendirildi. Anestezi indüksiyonu sonrası cerrahi başlangıcında %0.5 lik 20 mL levobupivakain ile BYSPB uygulanan 75 hasta BYSPB grubunu oluşturdu, diğer yandan kontrol grubundaki 75 hastaya sadece genel anestezi uygulandı ve BYSPB yapılmadı.

**Bulgular:** Her iki gruptaki hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, ASA (Amerikan Anesteziologlar Birliği) fiziksel durum sınıflandırması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. BYSPB grubundaki 75 hastanın sadece 15 hastada (%20) postoperatif opioid ihtiyacı olurken, kontrol grubunda bu oran %85 (75 hastanın 64'ü) olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Yine BYSPB grubundaki tramadol tüketimi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.05$ ). Postoperatif dönemdeki hastane yatış süresi BYSPB grubunda ( $2.4\pm 0.6$ ), kontrol grubundan ( $4.7\pm 1.6$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

Corresponding Author: Ebru ÇANAKÇI

Ordu University School of Medicine, Department of Anesthesia and Reanimation, Ordu, Türkiye

Received: 13.01.2015

Accepted: 04.02.2015

**Sonuç:** Tiroidektomi operasyonlarında genel anesteziye ek olarak yapılan bilateral yüzeysel servikal pleksus bloğu, postoperatif dönemde ağrıyı ve tramadol ihtiyacını önemli ölçüde azaltmakta ve hastanede yatış süresini kısaltmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Tiroidektomi, yüzeysel servikal pleksus bloğu, opioid.

## Introduction

Thyroidectomy is the most commonly applied surgery procedure in endocrine surgery (1). Many of these cases complain of severe pain on the incision point especially on the first day after surgery (2,3). 90% of these cases have been reported to have severe pain that even required morphine (4). Reducing the postoperative pain increases patient's comfort and ensures that the patient returns to their daily life activities sooner.

Pain observed after thyroidectomy can be brought under control through non-steroid anti-inflammatory agents or opioids. However, it has been reported that non-steroid anti-inflammatory agents increase postoperative bleeding risk in some cases (2). Opioid analgesics also have undesired side effects such as postoperative nausea and vomiting (2). Therefore, wound infiltration through local anaesthetics, bilateral superficial cervical plexus block and bilateral combined (superficial and deep) cervical plexus blocks are frequently used as postoperative analgesia methods in thyroid operations. However, there are studies available which provide different data and information regarding whether these methods reduce the analgesic requirement in postoperative period or not (2-7). Bilateral superficial cervical plexus block (BSCPb) is the most common one among these administrations in terms of both ease of administration and efficiency (5-7). The purpose of this study was to prospectively examine the effects of BSCPb administration in thyroid surgery performed under general anaesthesia on postoperative opioid requirement and duration of hospital stay.

## Materials and Methods

Approval of ethics committee was received from 19 Mayıs University Clinical Studies Ethics Committee for our study. In accordance with principles of Declaration of Helsinki, a total of 150 patients, who had total thyroidectomy operations under general anaesthesia between January 2014 and June 2014, and received or did not receive bilateral superficial cervical plexus blockade (BSCPb), were prospectively examined in terms of their postoperative opioid needs and durations of hospital stay. 75 patients constituted the control group and did not receive BSCPb. 75 patients, who submitted their anaesthesia consents and voluntariness consents, received BSCPb. Patients, who were diagnosed with Thyroid carcinoma, included in ASA IV risk class and were younger than 18 and older than 75 years of age,

were excluded from the study. In accordance with the anaesthesia protocol we apply in our clinic for all patients during routine general anaesthesia practices, all patients received 2.5 mg/kg propofol (Propofol® 1%, Fresenius Kabi, Deutschland, Germany), 0.6 mg/kg rocuronium bromide (Esmeron®, MSD, N.V Organon, Oss, The Netherlands), 1 mcg/kg fentanyl (Talinat®, Vem ilaç, Istanbul, Turkey) for anaesthesia induction and the maintenance was ensured with 1-2% sevoflurane (Sevorane® Liquid, Abbvie ilaç, Queensborough, England) and 50% N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, when required 0.1 mg /kg rocuronium bromide (Esmeron®, MSD, N.V Organon, Oss, The Netherlands) was used for maintenance of muscle relaxation. In both groups during the perioperative period was 50 mcg bolus dose of fentanyl is analgesic consumption.

Seventy five patients received BSCPb with 0.5% of levobupivacaine hydrochloride 20 mL (Chirocaine® 0.5%, Abbot ilaç, Istanbul, Turkey) in the preoperative period after anaesthesia induction. All BSCPb administrations were performed by the same anaesthesia team after intubation using the same technique. Three-point injection technique was used for block administration (8). With this technique, after the head is turned facing the other side, a 22-gauge injector is inserted on the mid-point of the back verge of the sternocleidomastoid muscle, the injector is directed caudally, cephalically and horizontally (from sternocleidomastoid muscle) and 10 mL of 0.5% levobupivacaine hydrochloride (Chirocaine® 0.5%, Abbot ilaç, Istanbul, Turkey) was infiltrated on both sides of neck with a maximum depth of 1 cm.

All patients received paracetamol 1000 mg (Parol® flakon 100 mL, Atabay ilaç, Istanbul, Turkey) with an interval of 12 hours, the first dose being within first 24 hours in the postoperative period in the recovery unit, and with the patients' consent, those who needed additional analgesics were administered with 50-100 mg intravenous tramadole (Tradolex® 100 mg/2 mL amp, Keymen ilaç, Ankara, Turkey). Postoperative pain of the cases was evaluated by a surgical nurse, who did not know which groups patients belonged to, with a visual analogue scale for pain (VAS) in the 0<sup>th</sup> hour (recovery unit), 2<sup>nd</sup> hour, 4<sup>th</sup> hour, 6<sup>th</sup> hour, 12<sup>th</sup> hour and 24<sup>th</sup> hour. Severity of pain was assessed on the basis of 10 degrees between 0 (no pain) and 10 (unbearably severe pain). Additional analgesics were administered to the cases whose VAS values were 5 and above. Total daily additional analgesic needs were recorded. In the

postoperative period, local and systemic complications related to levobupivacaine administration were recorded. Patients' age, gender, height, weight, ASA (American Society of Anaesthesiologists) physical status classification, surgery time, duration of postoperative hospital stay, opioid needs in the postoperative first 24 hours and total opioid amounts used in the same period were recorded for both groups. SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 18.0) program was used for the statistical analysis of the study. Descriptive statistical values were given as mean  $\pm$  standard deviation and the total opioid amount, which did not demonstrate a normal distribution and was used in the postoperative first 24 hours, was given as median, minimum (min) and maximum (max).

In statistical comparisons; Student's t test was used for age, weight, height, surgery time and duration of postoperative hospital stay, and Mann Whitney U test was used for the total tramadol amount used in the postoperative first 24 hours. Chi-Square test and ASA were used for comparisons of opioid need data in the postoperative first 24 hours while Fisher exact chi-square test was used since the expected values for gender data were lower than 5, and  $p < 0.05$  was accepted to be significant.

**Table-1.** Demographic Data and Surgery Time (Mean  $\pm$  Standard Deviation).

	BSCP group (n=75)	Control group (n=75)	P value
Age (years)	54.2 $\pm$ 8.4	52.9 $\pm$ 10.5	0.476
Weight (kg)	71.6 $\pm$ 8.4	74.8 $\pm$ 10.3	0.699
Height (cm)	169.8 $\pm$ 13.7	165.9 $\pm$ 10.9	0.648
Female/Male	59/16	53/22	0.739
ASA (I/II/III)	16/49/10	21/42/12	0.621
Surgery time (minutes)	131.5 $\pm$ 12.5	138.7 $\pm$ 14.5	0.129

**BSCP:** Bilateral superficial cervical plexus block  
**ASA:** American Society of Anaesthesiologists.

## Results

When patients' ages, genders, heights, weights, ASA risk class and surgery times in both groups were compared, no statistical difference was found ( $p > 0.05$ ) (Table-1). Comparing the two groups of perioperative opioid requirements; BYSPB group did not need additional fentanyl, however, in the all cases in the control group 2 or 3 times with 50 mcg (maximum 150 mcg) dose was needed fentanyl. 15 out of 75 patients in the BSCP group (20% of the cases) had opioid need, whereas 64 patients in the control group had this need (85% of the cases) ( $p < 0.05$ ). The median tramadol amount used for patients in the BSCP group was 0 mg (min: 0-max: 75) and 40 mg (min: 0-max: 180) for the patients in the control group and when these values were compared, the tramadol amount used in the

BSCP group was found to be statistically and significantly low ( $p < 0.05$ ). When average durations of hospital stay in the postoperative periods were compared, it was observed that patients who received block administration were discharged from hospital in a significantly shorter time (2.4 $\pm$ 0.6 days) than those who did not receive the administration (4.7 $\pm$ 1.6 days) ( $p < 0.05$ ) (Table-2). When compared in terms of postoperative complications; every one of our patients in both groups had no phrenic nerve paralysis and development in any case still has not developed the toxicity of local anesthetics.

**Table-2.** Opioid Needs in the Postoperative First 24 Hours and Total Duration of Hospital Stay.

	BSCP group (n=75)	Control group (n=75)	P value
Number of patients who needed opioid	15 (%20)	64 (%85)	$P < 0.05$
Opioid amount (mg) (Median min-max)	0.0-75	40.0-180	$P < 0.05$
Duration of hospital stay (days) (Mean $\pm$ standard deviation)	2.4 $\pm$ 0.6	4.7 $\pm$ 1.6	$P < 0.05$

**BSCP:** Bilateral superficial cervical plexus block.

## Discussion

As is in all surgical incisions, the pain observed in the postoperative period is known to be related to the incision location (9). Especially the pain observed in the postoperative period after thyroidectomy is generally related to deep and superficial incision point (2). The number of studies conducted on local anaesthetic administration in order to prevent pain observed in postoperative period after thyroidectomy is scarce if any (1,2).

The need for analgesics is very high in the postoperative period after thyroidectomy operations performed with only general anaesthesia, and it has been reported that this method increases the rate of nausea and vomiting which is already high due to the surgical procedure and affects the patient's comfort and recovery time negatively (5,10). Similarly in our study, the tramadol amount used within the first 24 hours and duration of hospital stay for patients in the control group were found to be significantly higher compared to the patients who received block administration.

Even though general anaesthesia is often preferred for head and neck surgeries, bilateral deep and/or superficial SPB administrations have become a current issue for analgesics purposes during and after the operation (2,11-14). When methods applied by adding bilateral deep cervical plexus block to BSCP without general anaesthesia were examined, it was observed that patients are discharged from hospital much earlier

with this method, however patients should be selected very carefully in terms of surgical procedures, general conditions of patients and anxiety, otherwise both patient and surgeon comfort grow worse (15-17).

When neck area was anatomically examined, superficial branches of cervical plexus innerve neck and shoulder skin and superficial tissues; on the other hand, its deep branches innerve front neck muscles, other deep tissues, diaphragm, and phrenic nerve. In a study conducted by Pandit et al (18)., on 5 cadavers, they showed that the deep cervical area was also dyed along with the superficial cervical area when 30 mL of methylene blue was injected into the deep cervical fascia (18). However, sufficient anaesthesia cannot be ensured on deep tissues on all patients receiving superficial CPB. Therefore, deep cervical plexus block, sedation or general anaesthesia administrations are also performed in addition to superficial cervical plexus blockade. In surgical practices focusing on the thyroid gland, both skin incision and manipulations around trachea and larynx require endotracheal intubation (17,19,20).

Complications induced by phrenic, recurrent laryngeal, vagus and stellate ganglion involvement may be observed on the bilateral combined (deep and superficial) cervical plexus block. Especially phrenic involvement is afraid for those receiving bilateral deep cervical plexus block (21). When literature is reviewed, bilateral phrenic nerve paralysis extending up to 14 hours has also been reported as well as many successfully performed operations (22). In a study where deep and superficial cervical plexus block complication rates were compared, complications were reported to be higher in the deep cervical plexus block. This was associated with the fact that the deep technique was more difficult (23). In our study, the block-related complications on cases who received superficial cervical plexus block were not observed.

There have been studies in literature which specify that the superficial cervical plexus block added to general anaesthesia reduces the need of intraoperative and postoperative analgesics (3,11). Herbland et al. (24) obtained similar results for patients who received and did not receive bilateral superficial cervical plexus block in total thyroidectomy operations in terms of their analgesic needs and postoperative pain scores (24). Similarly in our study which we conducted for postoperative analgesic purpose, only 15 out of 75 patients in the BSCPb group (20%) had postoperative opioid need,

whereas this rate was found to be 64 out of 75 patients (85%) in the control group (in which block administration was not performed) (85%) ( $p < 0.05$ ) and again, when we compared opioid consumption, the tramadole consumption in the BSCPb group was found to be significantly lower than the control group ( $p < 0.05$ ).

It has been reported that side effects related to the anaesthetic agents and techniques such as systemic toxic reactions and hematoma may be observed among patients receiving BSCPb due to the intense vascular structure of the neck region (25). In our study, no side effects related to local anaesthesia or injection were observed in any of the patients receiving block administration, because our patients were under general anaesthesia and the airway was safe. Even though the local anaesthetics, levobupivacaine and bupivacaine which are frequently used in cervical plexus blocks do not have many superiorities compared to each other, we preferred using levobupivacaine for our block administration due to its less cardiotoxic effects (5,26,27).

It is seen that the duration of postoperative hospital stay of patients receiving BSCPb is significantly shorter ( $2.4 \pm 0.6$  days) than those who did not receive block administration ( $4.7 \pm 1.6$  days) ( $p < 0.05$ ). BSCPb decreases numerous reasons such as the pain which determines the duration of postoperative hospital stay and the corresponding opioid need and bleeding which may occur due to agitation, and therefore reduces duration of hospital stay and increases patient satisfaction. As complied exactly with our study, in similar studies conducted by Shih et al. (5), and Tekgöl et al. (28). BSCPb was performed along with general anaesthesia during thyroidectomy operations and the duration of hospital stay, postoperative opioid need and the number of patients who had opioid need in the control group were found to be significantly higher than the groups receiving BSCPb administered with bupivacaine and levobupivacaine (5,28).

### Conclusion

Bilateral superficial cervical plexus block administered with 20 mL of 0.5% levobupivacaine and with the three-point injection technique under general anaesthesia before thyroidectomy operations reduces the need of opioid in the postoperative period and the duration of hospital stay.

### References

1. Lacoste L, Thomas D, Krainips LJ, et al. Postthyroidectomy analgesia: Morphine, buprenorphine, or bupivacaine. *J Clin Anesth* 1997;(9):189-93.
2. Dieudonne N, Gomola A, Bonnichon P, et al. Prevention of postoperative pain after thyroid surgery: A double-blind randomized study of bilateral superficial cervical plexus blocks. *Anaesthesia Analg* 2001;(92):1538-42.

3. Aunac S, Carlier M, Singelyn F, et al. The analgesic efficacy of bilateral combined superficial and deep cervical plexus block administered before thyroid surgery under general anesthesia. *AnesthAnalg* 2002;(95):746-50.
4. Harrison CA, Morris S, Harvey JS. Effect of ilioinguinal and iliohypogastric nerve block and wound infiltration with 0.5% bupivacaine on postoperative pain after hernia repair. *Br J Anaesth* 1994;(72):691-3.
5. Shih ML, Duh QY, Hsieh CB, et al. Bilateral superficial cervical plexus block combined with general anesthesia administered in thyroid operations. *World J Surg* 2010;34(10):2338-43.
6. Eti Z, Irmak P, Gulluoglu BM, Manukyan MN, Gogus FY. Does bilateral superficial cervical plexus block decrease analgesic requirement after thyroid surgery? *Anesth Analg* 2006;102(4):1174-6.
7. Steffen T, Warschkow R, Brandle M, Tarantino I, Clerici T. Randomized controlled trial of bilateral superficial cervical plexus block versus placebo in thyroid surgery. *Br J Surg* 2010;97(7):1000-6.
8. Andrieu G, Amrouni H, Robin E, et al. Analgesic efficacy of bilateral superficial cervical plexus block administered before thyroid surgery under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;99(4): 561-6.
9. Uzunköy A, Coşkun A, Akıncı ÖF. Laparoskopik kolesistektomi sonrası intraperitoneal ve intrainsizyonel bupivakain uygulamasının ameliyat sonrası ağrı üzerine etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi* 1999;7(1):12-6.
10. Sonner JM, Hynson JM, Clark O, Katz JA. Nausea and vomiting following thyroid and parathyroid surgery. *J Clin Anesth* 1997;9(5):398-402.
11. Suh YJ, Kim YS, In JH, Joo JD, Jeon YS, Kim HK. Comparison of analgesic efficacy between bilateral superficial and combined (superficial and deep) cervical plexus block administered before thyroid surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26(12):1043-7.
12. Mamede RC, Rafal H. Comparison between general anesthesia and superficial cervical plexus block in partial thyroidectomies. *Braz J Otorhinolaringol.* 2008;74(1):99-105.
13. Kulkarni RS, Braverman LE, Patwardhan NA. Bilateral cervical plexus block for thyroidectomy and parathyroidectomy in healthy and high risk patients. *J Endocrinol Invest* 1996;19(11):714-8.
14. Inabnet WB, Shifrin A, Ahmed L, Sinha P. Safety of same day discharge in patients undergoing sutureless thyroidectomy: A comparison of local and general anesthesia. *Thyroid* 2008;18(1):57-61.
15. Arora N, Dhar P, Fahey TJ 3rd. Seminars: Local and regional anesthesia for thyroid surgery. *J Surg Oncol* 2006;94(8):708-13.
16. Korkmaz K, Gedik S, Deniz H. Can cervical blockage routinely application at carotis artery surgery? *Düzce Medical Journal* 2010;12(2):21-3.
17. Rahman GA, Kolawole IK. Cervical plexus block for thyroidectomy. *SAJAA* 2003;9(1):10-7.
18. Pandit JJ, Dutta D, Morris JF. Spread of injectate with superficial cervical plexus block in humans: An anatomical study. *Br J Anaesth* 2003;91(5):733-5.
19. Rahman GA, Kolawole IK. Cervical plexus block for thyroidectomy: Experience with a giant goitre: Case Report. *Niger J Clin Pract* 2008;11(2):158-61.
20. Sharma S, Goswami U, Gupta AK. Evaluation of propofol infusion during thyroid surgery under local anaesthesia. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2008;24(4):329-32.
21. Erdine S. Baş ve boyunla ilgili bloklar. In: *Rejyonel Anestezi. 1.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri: 2005; 76-8.*
22. Weiss A, Isselhorst C, Gahlen J, et al. Acute respiratory failure after deep cervical plexus block for carotid endarterectomy as a result of bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(5):715-9.
23. Pandit JJ, Satya-Krishna R, Gratton P. Superficial or deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: A systematic review of complications. *Br J Anaesth* 2007;99(2):159-69.
24. Herbland A, Cantini O, Reynier P, et al. The bilateral superficial cervical plexus block with 0.75% ropivacaine administered before or after surgery does not prevent postoperative pain after total thyroidectomy. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31(1): 34-9.
25. Wedel DJ, Horlocker TT. Nerve blocks. In: Miller RD (ed). *Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010: 1664-5.*
26. Junca A, Marret E, Goursot G, Mazoit X, Bonnet F. A comparison of ropivacaine and bupivacaine for cervical plexus block. *Anesth Analg* 2001;92(3):720-4.
27. Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD (ed). *Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010:913-55.*
28. Tekgül ZT, Gönüllü M, Şimşek E, Karaaslan S. Genel anestezi altında uygulanan tiroid cerrahisinde yüzeysel servikal blok uygulamasının postoperatif tramadol ihtiyacı üzerine etkisinin retrospektif değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(2):394-8.



## Primary carcinoid tumor of the kidney

### Böbreğin primer karsinoid tümörü

İbrahim Gelincik<sup>1</sup> Polat Türker<sup>2</sup> Ömer Özçağlayan<sup>3</sup> Ramazan Uygur<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>Namık Kemal University Faculty of Medicine, Department of Urology, Tekirdağ, Turkey

<sup>3</sup>Namık Kemal University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Tekirdağ, Turkey

<sup>4</sup>Namık Kemal University Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Tekirdağ, Turkey

#### Abstract

Primary renal carcinoid tumor is an exceedingly rare neoplasm which was first reported by Rensick et al. in 1966. In a recent comprehensive review of the literature, Murali et al. and Romero et al. reviewed the literature up to 2006 and found 51 and 56 cases, respectively, reported in the literature. The pathogenesis of this tumor is uncertain because neuroendocrine cells are not found in normal adult renal parenchyma. The clinical presentation is similar to other renal tumors thus posing diagnostic dilemmas for clinicians. We report a case of primary carcinoid tumor of the right kidney in a 55-year-old male patient.

**Keywords:** Carcinoid tumor, renal tumours, neuroendocrine, immunohistochemistry.

#### Öz

*Böbreğin primer karsinoid tümörü, ilk olarak 1966 yılında Rensick ve arkadaşları tarafından bildirilen çok nadir bir neoplazmdir. Literatürü kapsamlı şekilde 2006 yılına kadar gözden geçiren Murali ve arkadaşları 51 vakanın, Romero ve arkadaşları ise 56 vakanın bildirildiğini bulmuşlardır. Nöroendokrin hücreler normal erişkinlerin böbrek parankiminde bulunmadığından dolayı bu tümörün patojenezi tam olarak açıklanamamıştır. Klinik açıdan diğer böbrek tümörlerine benzediğinden dolayı teşhis güçlüğü vardır. Biz 55 yaşındaki erkek hastanın sağ böbreğindeki primer karsinoid tümörü rapor ettik.*

**Anahtar Sözcükler:** Karsinoid tümör, renal tümörler, nöroendokrin, immunohistokimya.

#### Introduction

Carcinoid tumors are low-grade malignant neoplasms that arise from neuroendocrine cells with malignant potential that depends on their site of origin (1). These tumors are neuroendocrine tumors mostly found in the gastrointestinal tract (73.7%) and respiratory tract (25.1%) (2). Other localizations like ovary, testis, cervix, biliary duct, breast or gallbladder are rare (3). On gross examination, renal carcinoids present as single, well demarcated, solid, yellow or grey colored tumors. When a carcinoid tumor of the kidney is suspected, great care must be taken to rule out the more common occurrence of metastases from an extrarenal primary site. These tumors usually spread locally, metastases are rare but their frequency increases with the increasing tumor size.

The most common metastases are lymph nodes and liver. We report a man who had a primary carcinoid tumor of the kidney without any evidence of metastasis or carcinoid syndrome.

#### Case Report

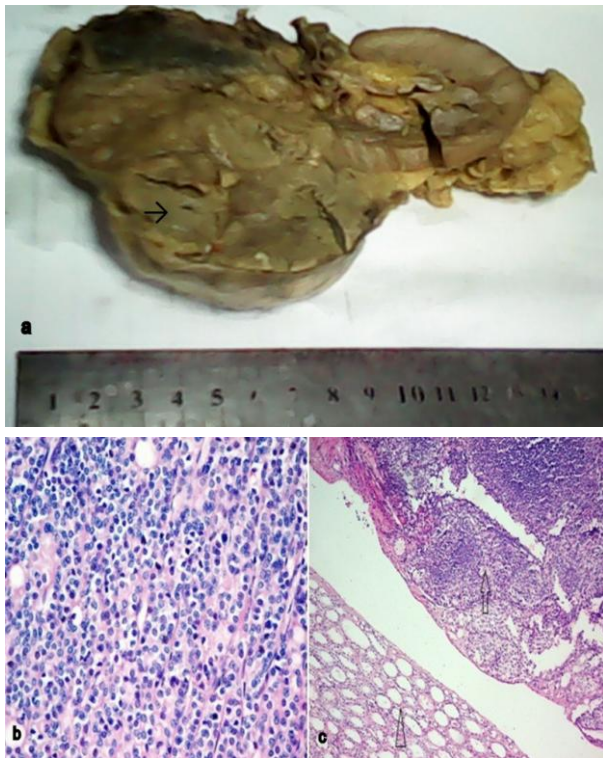
A 55-year-old man presented with weakness and fever as well as right flank pain. Physical examination was unremarkable except for mild right flank tenderness. Abdominal computed tomography (CT) scan showed normal sized kidney with a hypodense round 92x77x64 mm mass in the middle and lower pole of the right kidney. There was no definite hydronephrosis or caliectasis. The patient had no other abnormal findings, such as suspected distant metastasis or lymph node metastasis. Radical nephrectomy was performed with the diagnosis of renal cell carcinoma (RCC). Pathologic study of the nephrectomy specimen showed a well-defined, tan-colored, round and well encapsulated mass in the mid pole of the kidney measuring 7.5x7x6 cm (Figure-1a).

Corresponding Author: İbrahim GELİNCİK

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

Received: 20.06.2014

Accepted: 14.08.2014



**Figure-1.** a. Gross specimen is a whitish, soft yellowish solid mass with well-encapsulated margins and bulging contour (arrow). Microscopic appearance. b. Carcinoid cells with tightly packed trabecular pattern of growth typical of carcinoid tumor are polygonal with eosinophilic cytoplasm, round, rather monomorphic nuclei with a granular (“salt and pepper”) chromatin pattern (x200). c. Showing tumor cells in the upper right side (arrow) and renal tubules in the lower left side (arrow head) (x40).

Microscopically, the tumor showed tightly packed trabecular growth pattern. Tumor cells showed moderate polymorphism, narrow rim of eosinophilic cytoplasm surrounded round nuclei with granular (“salt and pepper”) chromatin (Figure-b, c).

The mitotic index was 1/50 HPF. No necrosis, mitosis, calcifications or atypical cells were detected. Immunohistochemical stains showed positive chromogranin, synaptophysin, NSE and CD56. 1% of tumor cells were positive for Ki-67, whereas CK7, CK20, CD10, and RCC markers were negative. A diagnosis of typical carcinoid tumor was made with these findings.

## Discussion

The first reported case is by Resnick et al. (4) in 1966. In a recent comprehensive review of the world’s literature, Murali et al. (5) and Romero et al. (3) reviewed the literature up to 2006 and found 51 and 56 cases, respectively, reported in the literature. Korkmaz et al. (6) reviewed the literature published after these reports and found 26 more cases reported. The largest report is from several centers of US which had informed 21 cases of renal carcinoid during 36 years (7). Their pathogenesis of

this disease is uncertain because neuroendocrine cells are not found in normal renal parenchyma, pelvis and ureter (8), and pre-existing hyperplasia of neuroendocrine cells found within the foci of metaplastic or teratomatous epithelium is the most likely pathogenesis of the disease.

Several radiographic findings are common in carcinoid tumors, including no or minimal enhancement, heterogeneity, and calcifications which were present in 75%, 60%, and 26% of reported lesions, respectively (3). There is, however, no specific finding on CT or magnetic resonance imaging (MRI) that can by itself differentiate renal carcinoid tumors from other types of renal tumors before surgery. Typically, carcinoid tumors present with a well-circumscribed, non-enhancing or slightly enhancing mass on CT with a solid component (3) but are occasionally associated with cystic components.

Carcinoid tumors are characteristically low-grade malignant tumors with neuroendocrine differentiation. They are located mainly in the gastrointestinal (74%) and respiratory (25%) tracts (2). In <1% of cases, carcinoid tumors are reported in the genitourinary system. A classification system established in 2000 and updated in 2010, differentiates between neuroendocrine tumors (NETs) and neuroendocrine carcinomas (9). The proliferation index (Ki-67) is important in this classification. Thus, tumors are divided into well-differentiated NETs (<2 cm in size, <2% Ki-67 index), well-differentiated neuroendocrine carcinomas (>2 cm in size, >2% Ki-67 index, or angioinvasive), and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (>20% Ki-67 index). The tumor of our case had minimal mitotic activity (1/50 high-power field) without vascular, lymphatic, and perineural invasion or necrosis.

Grossly, carcinoid tumors are usually single, yellowish to tan to grey tumors. The reported sizes range from 2 to 17 cm (average 6.4 cm). The lesion is usually solid but occasionally may be associated with a cystic component. The lesion in our case was solid and in 7.5×7×6 cm sizes. Although renal carcinoid is usually well demarcated, in several cases, extrarenal spread with fat tissue infiltration may be seen and 10% show vascular invasion. Histologically, the growth pattern is the same as in other locations: trabecular or ribbon-like arrangement or solid nests with peripheral palisading. Stroma is highly vascularized. Cells are rather monomorphic with granular eosinophilic cytoplasm and blurred cytoplasmic borders.

Nuclei are round to oval, characteristically uniform in size and shape, with coarse chromatin. The nucleoli are small. Single mitotic figures may be seen. Calcification, hemorrhage or necrosis are uncommon. The diagnosis is confirmed by immunohistochemistry with positive reactions for common neuroendocrine markers such as

chromogranin, enolase or synaptophysin (3). In our case, tumor cells were positive for synaptophysin, chromogranin, NSE and CD56.

Renal carcinoid tumors are indistinguishable from other renal tumors such as RCC pre-operatively like in our case, and histopathology only results in the final diagnosis (4). The relatively large size of the tumors at the time of diagnosis is reported to correlate well with the incidence of metastasis. Outcome is not related to the presence of metastasis at the time of diagnosis because some of the patients survived for a long time despite of the presence of metastatic disease. There was not metastasis in our case. Complete surgical resection is the primary treatment of renal carcinoid and curative for localized disease (10). Partial nephrectomy is a good

alternative regarding the location and diameter of the tumor. Lymph node dissection associated with radical/partial nephrectomy allows for optimal staging of the disease. However, no trial so far has shown its direct impact on survival like any neo/adjuvant treatment (chemotherapy, octreotide, targeted therapy or radiotherapy). Conventional methods of imaging are inadequate for detecting smaller carcinoids, so somatostatin receptor scintigraphy should complement CT and MRI when searching for occult or metastatic disease. Close follow-up after surgery is necessary. In conclusion, renal carcinoids have better prognosis compared to other renal neoplasms and nephrectomy is curative in localized disease and recommended even in metastatic disease.

## References

1. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340(11):858-68
2. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79(4):813-29.
3. Romero FR, Rais-Bahrami S, Permpongkosol S, Fine SW, Kohanim S, Jarrett TW. Primary carcinoid tumors of the kidney. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2359-66.
4. Chung HY, Lau WH, Chu SM, Collins RJ, Tam PC. Carcinoid tumor of the kidney in a Chinese woman presenting with loin pain. *Hong Kong Med J* 2007;13(5):406-8.
5. Murali R, Kneale K, Lalak N, Delprado W. Carcinoid tumors of the urinary tract and prostate. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2006;130(11):1693-706.
6. Korkmaz T, Seber S, Yavuzer D, Gumus M, Turhal NS. Primary renal carcinoid: Treatment and prognosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87(3):256-64.
7. Hansel DE, Epstein JI, Berbesu E, Fine SW, Young RH, Cheville JC. Renal carcinoid tumor: A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(10):1539-44.
8. Shurtleff BT, Shvarts O, Rajfer J. Carcinoid tumor of the kidney: Case report and review of literature. *Rev Urol* 2005;7(4):229-33.
9. Lüttges J. What's new? The 2010 WHO classification for tumours of the pancreas. *Pathologe* 2011;32(2):332-6.
10. Lane BR, Chery F, Jour G: renal neuroendocrine tumors: A clinicopathological study. *BJU Int* 2007;100(5):1030-35.

## Nazal kavitenin nadir bir primer tümörü olarak leiomyosarkom

### Leiomyosarcoma as a rare primary tumor of nasal cavity

Mustafa Şahin<sup>1</sup> Sercan Göde<sup>2</sup> Raşit Midilli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Öz

Düz kas hücrelerinden kaynaklanan, genelde endometrium ve gastrointestinal traktta saptanan leiomyosarkom, nadir görülen yumuşak doku tümörlerindedir. Burun ve paranazal kavitenin en sık görülen malignite tipi olan karsinomlara nazaran sarkomların insidansı bir hayli düşüktür ve bu bölgenin sarkomları arasında leiomyosarkoma az rastlanmaktadır. Bu tümörlerde genelde tercih edilen tedavi cerrahi rezeksiyondur. Bu yazıda nadir bir yerleşim yeri olarak alt konka posteriorundan kaynaklanmış ve endoskopik transnazal cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmiş bir nazal kavite leiomyosarkomu olgusu, literatür bilgileri eşliğinde sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Nazal kavite, leiomyosarkom.

#### Abstract

*Leiomyosarcoma is a rare soft tissue tumor originating from smooth muscle cells and it is usually diagnosed in the endometrium and gastrointestinal tract. Compared with carcinomas which are the most common malignancies of the nose and the paranasal cavity, the incidence of sarcomas is quite low and leiomyosarcomas are rarely found among these sarcomas. Surgical excision is the usually preferred treatment choice for these tumors. In this paper, a case with nasal cavity leiomyosarcoma originating from a rare location as the posterior part of lower concha and treated with endoscopic transnasal surgical excision is presented with the relevant literature.*

**Keywords:** Nasal cavity, leiomyosarcoma.

#### Giriş

Tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %7'sini leiomyosarkomlar (LMS), uterus ve gastrointestinal trakt gibi düz kas dokusundan zengin organlardan, nadiren ekstremiteler ve baş-boyun bölgesi gibi diğer vücut bölgelerinden kaynaklanmaktadır. Baş-boyun bölgesi LMS'lerinin, kan damarlarının tunika mediasından, sirkumvallat papillalardan, tükrük bezi miyoepitelyal hücrelerinden ya da pluripotent mezenkimal hücrelerden kaynaklandıkları düşünülmektedir (1). Bu tümör tipinin, sinonazal bölgedeki tümörler içindeki insidansı %1.5-%2.1 ile bir hayli düşüktür. LMS tedavisindeki en etkili yöntemin cerrahi olduğu konusunda genel bir kanı bulunmaktadır, tedavi başarısındaki en önemli unsur ise tümörün boyutudur (2). Eskiden LMS tedavisindeki rolleri palyatif olan radyoterapi (RT) ve kemoterapinin (KT) ise yeni tedavi rejimlerinin tanımlanması ile cerrahi sonrası uygulanmaları giderek artmaktadır (3).

Bu yazıda burun kanaması ve burun tıkanıklığı şikayetleri ile başvuran, muayenesinde saptanan nazal kitlenin LMS olarak belirlenmesi üzerine cerrahi rezeksiyon ve sonrasında RT ile tedavi edilen, 3 yılı aşkın izleminde nüks saptanmayan 57 yaşındaki kadın hasta sunulmaktadır.

#### Olgu Sunumu

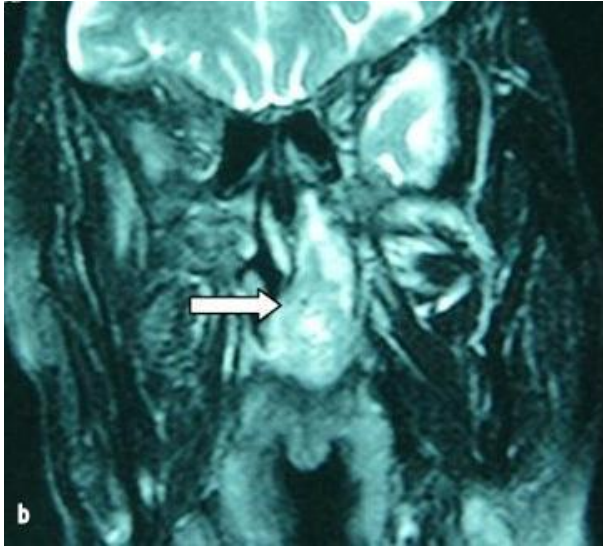
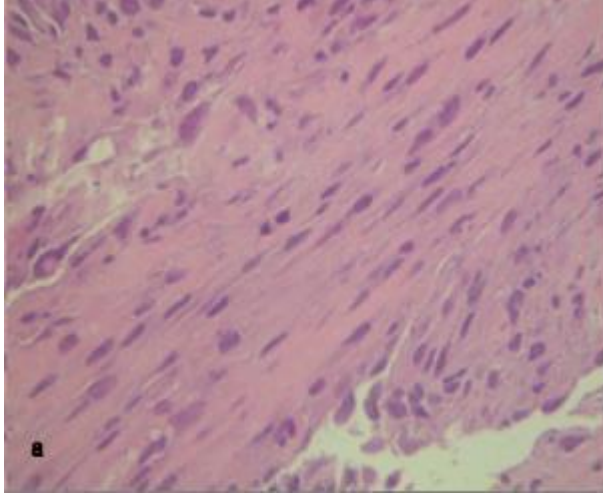
57 yaşında kadın hasta, bir yıldır ara ara olan burun kanaması ve giderek artan tek taraflı burun tıkanıklığı şikayetleri ile başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde endoskopik bakı ile görülebilen sol nazal kavite posteriorunda koanaya geçişi tama yakın engelleyen ağrısız kitle saptandı. Diğer kulak burun boğaz muayeneleri normaldi. Koranal ve aksiyel planlarda elde edilen paranazal bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde sol nazal kavite posteriorunda bu bölgeyi ve koana sol yarısını tama yakın oblitere ederek nazofarenkse uzanan, çevre kemik dokularda destrüksiyona yol açmamış yaklaşık 3x2.5 cm boyutlarında yumuşak doku kitlesi saptandı. Pre-postkontrast aksiyel, koronal SE T1A,T2A ve sagittal postkontrast SE T1A manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sol nazal kavitede egzoftik olarak

Yazışma Adresi: Mustafa ŞAHİN

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 11.08.2014 Kabul Tarihi: 17.09.2014

hava boşluğuna doğru büyüme gösteren, koanaya doğru ilerlemiş, alt ve orta konkalar ile arasındaki planları silinmiş 3x2.5 cm boyutlarında kitle saptandı. Kitle heterojen iç yapıda T2A serilerde heterojen, orta derecede hiperintens, kontrastsız T1A serilerde hipointens, postkontrast serilerde belirgin heterojen opaklaşma gösteren düzgün lobüle kontürlü idi ve çevresindeki yumuşak doku planlarında patolojik sinyal değişiklikleri eşlik etmemekte idi (Şekil-1a).



**Şekil-1. a.** Olgunun histolojik incelemesinde nükleer atipi gösteren, hiperkromatik ve kaba kromatinli künt çekirdekleri olan, eozinofilik stoplazmalı, çapraz kemerler halinde fasiküller oluşturmuş uzun, fuziform hücreler ve çok sayıda mitotik figür izlenmekte (HE,x100). **b.** Koronal postkontrast T2 ağırlıklı MRG serisinde nazal kavite posteriorundan geçen kesitte belirgin inhomojen kontrast tutulumu gösteren, egzofitik olarak hava boşluğuna doğru büyüme gösteren, lobüle kontürlü kitle görülmekte (beyaz ok).

Histolojik inceleme için kitleden alınan biyopsinin sonucunun LMS olarak bildirilmesi üzerine önce olası tutulum ve metastaz bölgelerini değerlendirmek amacıyla yapılan PET/BT'de nazal kavite haricindeki bölgelerde tutulum

saptanmaması üzerine küratif cerrahi rezeksiyon planlandı. Genel anestezi altında transnazal endoskopik yaklaşımla yapılan cerrahide sol alt konkanın posterioru ve maksilla medialinden kaynaklanarak nazal kavite ve oradan nazofarenkse ekzofitik uzanım göstermiş yaklaşık 5x3 cm boyutlarındaki kitle, peroperatif cerrahi sınırlardan donuk kesit patolojik inceleme yapılarak yaklaşık 1.5 cm güvenli cerrahi sınırlar sağlanarak rezeke edildi (sınırlı medial maksillektomi). Cerrahi spesimenin immünohistokimyasal ve histolojik incelemesi LMS ile uyumlu (bol eozinofilik stoplazmalı fuziform hücre fasikülleri, düz kas aktini ve desmin ile diffüz pozitif, S-100 ile negatif boyanma patterni, Ki 67 proliferatif indeksi 32%) ve cerrahi sınırlar tümör açısından negatif olarak saptandı (Şekil-b). Total tümör eksizyonu ile tanının kesinleşmesini takiben, günlük doz 2 Gray olacak şekilde 35 kez, toplam 70 Gray RT uygulandı. Tedaviyi takip eden 38 aylık süreç içerisindeki izleminde hastada lokal rekürrense ve uzak metastaza ait bulguya rastlanmadı.

#### Tartışma

Baş ve boyun bölgesinin yumuşak doku sarkomları bu bölgenin nadir tümörlerindedir. Fusconi ve ark 2002 yılında yaptıkları derlemede literatürde şimdiye kadar 41 sinonazal LMS olgusu bulunduğunu belirtmişlerdir (4). Huang ve Antonescu'nun 2003 yılında yayımlanan derlemelerinde sinonazal LMS'un saptanma yaşının ortalama 50 olduğu ve 1/1.5 oranıyla kadınlarda biraz daha sık görüldüğü, en sık başvuru şikayetlerinin burun tıkanıklığı ve burun kanaması olduğu belirtilmiştir. İlginç olarak LMS'da, leiomyomdan farklı olarak ağrı ve hassasiyet görülmez. Sunulan olgu da bu epidemiyolojik özelliklerle uyumlu olarak 57 yaşında, kadın cinsiyetteydi ve en sık başvuru şikayetlerinden olan tek taraflı burun tıkanıklığı ve kanaması ile başvurmuştu ve ağrısı yoktu. Sinonazal bölge LMS'larının tanı sırasındaki ortalama büyüklüğü 3 cm'dir ve izole nazal kavite tutulumu, paranazal ve kombine sinonazal tutulumu göre daha siktir (5). Hastamızda da kitle, başvuru sırasında yaklaşık 4 cm idi ve paranazal tutulum saptanmamıştı. LMS'lar BT'de genelde nekrotik veya kistik alanlar içerebilen, kalsifikasyon göstermeyen, kemik destrüksiyonunun sık olduğu masif kitle olarak görülürler. MRG'de ise heterojen, T2 ağırlıklı imajlarda orta-yüksek sinyal zenginliğindedir (1,5). Sunulan olgunun BT tetkikinde de kitlede kalsifikasyon yoktu fakat sık görülen kemik invazyonu özelliğini göstermemekte, MRG'de ise literatürle uyumlu olan heterojen, postkontrast yüksek sinyal özelliklerinde idi.

Lokal agresif seyretmeye meyilli olan LMS'larının prognozu hakkında yeterince veri yoktur fakat kadın genital sistemi ve gastrointestinal bölgeden kaynaklanana göre sinonazal bölgenin LMS'larının daha selim davranış gösterdikleri söylenebilir. LMS'larda lokal rekürrens 34%, bölgesel metastaz 15%, uzak metastaz



35% ve 5 yıllık sağkalım 55-73% oranlarında bildirilmiştir (6). Hastamızda tanı sırasında boyun ve uzak metastaz ile uyumlu bulgu yoktu ve tedavi sonrası 3 yılı aşkın sürede lokal ve/veya uzak metastaz saptanmamıştır. Prognostik faktörler açısından veriler yeterli olmamakla birlikte 3 cm'den büyük ve histopatolojik incelemede 5 büyütme alanı birinden fazla mitozun olması kötü prognozla ilişkilendirilebilir. Orbita, pterigomaksiller fossa ve kafa tabanı tutulumu riski artacağından paranazal tutulum daha kötü prognoz getirir (7).

LMS tedavisinin temelini güvenli cerrahi rezeksiyon oluşturur. Tümör boyutu 4 cm'den büyük ise cerrahi sonrası RT önerilmektedir (8). Sinonazal bölge LMS'larının cerrahisi tedavisindeki başarı tümörün boyutu ve nazal kavite kaynaklı olması ile indirekt olarak ilişkilendirilmiştir. Eğer cerrahi tek tedavi yöntemi olacaksa rezeksiyon sınırları tümörden en az 1 cm uzaklıkta olmalıdır (7,8). Sinonazal yerleşimli tümörlerde düşük rejyonel lenf nodu metastaz oranları nedeniyle elektif boyun diseksiyonuna gerek yoktur (8,9) LMS

tedavisinde moleküler hedefli KT yapılmaya başlanmıştır fakat bu tedavi baş-boyun bölgesini içermemektedir çünkü bu bölge LMS'larının gen paternleri halen bilinmemektedir (6). Sunulan olguda öncelikle güvenli salim cerrahi sınırlar elde edilerek endoskopik rezeksiyon uygulanmış ve tümör çapı 4 cm'den fazla olduğu için de postoperatif RT uygulanmıştır. Bölgesel lenf nodu metastazı saptanmadığından boyun diseksiyonu uygulanmamış ve literatürde henüz etkinliği netleşmediğinden KT uygulanmamıştır. Hastamızın RT bitiminden sonraki 38 aylık düzenli kontrollerinde henüz lokal nüks ve uzak metastaz saptanmamış olması bu tedavinin etkili olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, baş ve boyun bölgesinin nadir malignitelerinden olan bu LMS olgusu bize özellikle bu tümörün tedavisinde cerrahinin temel rol oynadığını ve cerrahi sonrası RT uygulamasının da tedavi etkinliğini artırabileceğini desteklemesi yönünde önemli bir örnek teşkil edebilir.

#### Kaynaklar

1. Kuruvilla A, Wenig BM, Humphrey DM, Heffner DK. Leiomyosarcoma of the sinonasal tract. A clinicopathologic study of nine cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116(11):1278-86.
2. Ulrich CT, Feiz-Erfan I, Spetzler RF et al. Sinonasal leiomyosarcoma: Review of literature and case report. The Laryngoscope 2005;115(12): 2242-48.
3. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC. Soft tissue sarcomas: Preoperative versus postoperative radiotherapy. J Surg Oncol 1996;61(2):90-9.
4. Fusconi M, Magliulo G, Della Rocca C, Marcotullio D, Suriano M, de Vincentiis M. Leiomyosarcoma of the sinonasal Tract: A case report and literature review. Am J Otolaryngol 2002;23(2):108-11.
5. Huang HY, Antonescu CR. Sinonasal smooth muscle cell tumors: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 12 cases with emphasis on the low-grade end of the spectrum. Arch Pathol Lab Med. 2003;127(3):297-304.
6. Jagveer Y, Jaimanti, Mahendra C, and Rahul M. Head and Neck Leiomyosarcoma. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.2013;65(Suppl1):1-5.
7. Akcam T, Oysul K, Birkent H, Gerek M, Yetiser S. Leiomyosarcoma of head and neck: Report of two cases and review of literature. Auris Nasus Larynx. 2005;32(2):209-12.
8. Eilber FR, Eckardt J. Surgical management of soft tissue sarcomas. Semin Oncol 1997;24(5): 526-33.
9. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1996;14(3): 859-68.

## Co-existence of celiac disease and eosinophilic esophagitis: Is it a coincidence for the two diseases?

Çölyak hastalığı ve eozinofilik özefajit birlikteliği: Bu iki hastalık için bir tesadüf mü?

Yeliz Çağan Appak<sup>1</sup> Semin Ayhan<sup>2</sup> Erhun Kasırga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Manisa, Turkey

<sup>2</sup>Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Manisa, Turkey

### Abstract

Celiac disease and eosinophilic esophagitis are usually considered to be separate gastrointestinal diseases; however, it appears that they may coexist more often than would be expected. We report the case of a 5-year-old girl who had positive celiac serology and was assessed as having type 3c celiac disease according to the Marsh classification with endoscopic pathology. However, the patient's eosinophils were more than 100 per high-power field in esophageal mucosal biopsy specimens and she was evaluated as having eosinophilic esophagitis as well. The relationship between celiac disease and eosinophilic esophagitis is not clear. Nevertheless, coexistence of eosinophilic esophagitis needs to be considered in children with celiac disease.

**Keywords:** Celiac disease, eosinophilic esophagitis, endoscopy.

### Öz

Çölyak hastalığı ve eozinofilik özefajit genellikle ayrı gastrointestinal hastalıklar olarak değerlendirilmekte beraber birliktelikleri beklenenden çok daha fazladır. Burada pozitif çölyak serolojisi olan ve endoskopik patoloji sonucunu ile Marsh sınıflamasına göre çölyak hastalığı tip 3c olarak değerlendirilen 5 yaşında kız hastayı sunmaktayız. Diğer taraftan hastanın özefagus mukoza biyopsi örneklerinde her sahada 100 den fazla eozinofilisi mevcuttu ve hasta eozinofilik özefajit olarak da değerlendirildi. Çölyak hastalığı ve eozinofilik özefajit arasındaki ilişki kesin değildir. Bununla birlikte çölyak hastalığı olan çocuklarda eozinofilik özefajit birlikteliğine dikkat edilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Çölyak hastalığı, eozinofilik özefajit, endoskopi.

### Introduction

Eosinophilic esophagitis (EE) and celiac disease (CD) are considered to be distinct immunologic diseases of the gastrointestinal tract. It is a rare case in the literature of children who underwent upper gastrointestinal endoscopy for suspected CD, which was confirmed histologically, were also found to have endoscopic and histological evidence of EE. Recent case reports and cohort studies have suggested an association between CD and EE in pediatric populations (1,2). This case report aims to make a contribution to the literature by showing the rare co-existence of the two diseases.

### Case Report

A 5-year-old girl with abdominal pain was admitted to our clinic 3 months earlier. The patient had a history of suffering from constipation. Her weight was 15.6 kg (10-25<sup>th</sup> percentile) and height was 107 cm (25-50<sup>th</sup> percentile). On physical examination, there was no abdominal tenderness. The white blood cell count was 14.400/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 12 g/dL, hematocrit 35%, platelet count 554.000/mm<sup>3</sup>, aspartate aminotransferase 60 IU/L, alanine aminotransferase 28 IU/L, gamma-glutamyl transferase 9 U/L, total bilirubin 0.45 mg/dL, direct bilirubin 0.09 mg/dL and other biochemical values were normal. Celiac serology revealed an IgA antigliadin antibody titer of 92.8 AU/mL, IgG antigliadin antibody titer of >200 AU/mL, an IgA tissue antitransglutaminase titer of 234.1 AU/mL as positive.

Upper gastrointestinal tract endoscopy revealed reduced duodenal folds, pale duodenal mucosa, evident scalloping, fissures of duodenal mucosa and normal

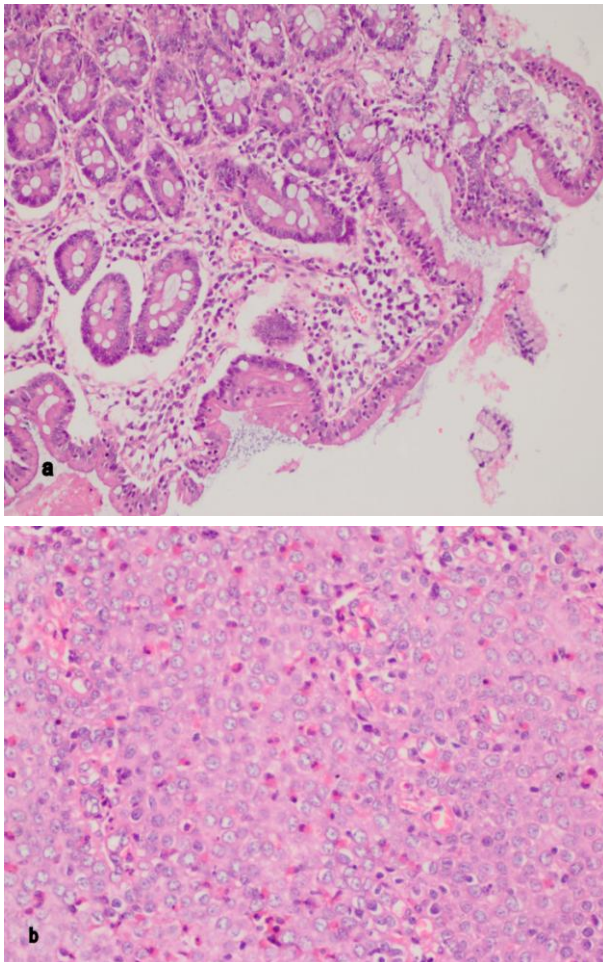
Corresponding Author: Yeliz ÇAĞAN APPAK

Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Manisa, Turkey

Received: 16.05.2014

Accepted: 12.06.2014

esophageal mucosa. The pathological examination of endoscopic duodenal biopsy specimens showed total villous atrophy, elongation of the crypts, flattened mucosa and infiltrations of mononuclear cells in the lamina propria (Figure-1a). There was an increased number of intraepithelial CD3-positive T-lymphocytes in the surface epithelium. These findings were consistent with CD and the patient was evaluated as having CD type 3c according to the Marsh classification. Eosinophils were more than 100 per high power field in esophageal mucosal biopsy specimens (Figure-1b). The patient was also evaluated as having EE.



**Figure-1.** a. Total villous atrophy, elongation of the crypts, flattened mucosa and infiltrations of mononuclear cells in the lamina propria of duodenum (H&E stain; x20). b. Eosinophils were more than 100 per high power field in esophageal mucosal biopsy specimens (H&E stain; x40).

The patient's skin prick test was negative for all allergens. There was no peripheral blood eosinophilia and total IgE was normal (20.3 IU/mL). Specific IgE was negative for cow's milk and food panel was normal. Thyroid function tests and thyroid autoantibodies were normal, glucose 91 mg/dL and hemoglobin A1c were 5,7%. There was no acid reflux in 24-hours-esophageal pHmetry. The patient was started on a gluten-free diet.

Follow-up endoscopy of the patient revealed regression of the endoscopic and histological findings of celiac disease, but no decline of the findings of eosinophilic esophagitis following the gluten-free diet after 6 months. We continue to follow-up the patient, whose abdominal pain and constipation have ended, in our clinic.

## Discussion

CD and EE are distinct disorders with specific clinicopathological characteristics. EE is an immunoallergic disease that characteristically presents with acute or chronic dysphagia, food impaction, gastroesophageal reflux symptoms unresponsive to acid suppression, though it may be asymptomatic. Endoscopy may reveal longitudinal furrowing, circular rings, white exudates or normal mucosa in the esophagus. The pathogenesis of EE includes a T-helper (Th) 2-type immunological reaction, which is triggered by exposure to dietary allergens causing infiltration of the esophageal mucosa by T lymphocytes, mast cells and eosinophils (3).

On the other hand, CD is a Th 1-mediated autoimmune disease of the small intestine induced by the ingestion of gluten (4). CD has classically been diagnosed when duodenal biopsies have shown typical histologic alterations and a favorable response has occurred to a gluten-free diet (4). Patients with CD are known to be at higher risk for coexisting autoimmune diseases, such as type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis, but their risk of developing atopic diseases remains unclear (5).

In the last few years, some studies have suggested an association between CD and EE in pediatric populations. Ooi et al. (1) reported the prevalence of EE to be 3.2% among 221 children with CD. Leslie et al. (2) reported the prevalence of EE to be 4% among 250 children with CD and in this study 3 of 10 children were reported to have symptoms of CD and EE, esophagus appeared normal at endoscopy, but biopsies showed evidence of EE similar to our case. Another study showed that approximately 30% of children diagnosed as having EE had normal-appearing esophageal mucosa at endoscopy (6). Our patient presented with only abdominal pain and constipation. Leslie et al. (2) reported that 1 of 10 children with CD and EE presented with only abdominal pain and normal-appearing esophageal mucosa at endoscopy but biopsies showed evidence of EE, as in our case. However, other diseases that are associated with esophageal eosinophilia were also excluded for our patient with clinical and laboratory findings.

CD and EE are two manifestations of food allergy with different pathogenic mechanisms. A gluten-free diet was started for the patient. There was no food allergy in our



case so other food elimination diet was excluded. The effect of a gluten-free diet on EE in children with both CD and EE is varied in the reported studies. In two studies, children who had undergone repeated endoscopic examinations showed recovery of their duodenal mucosa but no resolution of esophageal eosinophilia on a gluten-free diet alone, as in our case (1,2). However, Quaglietta et al. (7) reported that 6 children with CD and EE who primarily had the symptoms of EE had all improved symptomatically on gluten-free diet, and 3 children's second endoscopy showed significant reduction in intraesophageal eosinophils. Studies have also shown that eosinophils may play a role in gliadin-induced intestinal damage (8). Increased intestinal permeability in CD may facilitate the exposure of the intestinal immune system to various antigens and transport of these antigens to various body sites leading

to hypersensitivity reactions in genetically predisposed individuals (9). Although studies have suggested an inverse association between Th1- and Th2-related disorders, they have shown that autoimmune and atopic diseases share risk factors that increase the propensity of the immune system to generate both Th1- and Th2-mediated inappropriate responses to nonpathological antigens (10).

Clinical symptoms of EE and CD vary with age. The relationship between these two diseases is not clear. Nevertheless, coexistence of EE needs to be considered in children with CD. In these cases, irrespective of whether the esophagus appears normal or abnormal at endoscopy, biopsies should be taken from distal, medium and proximal esophagus to investigate the association EE.

## References

1. Ooi CY, Day AS, Jackson R, Bohane TD, Tobias V, Lemberg DA. Eosinophilic esophagitis in children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(7 Pt 1):1144-8.
2. Leslie C, Mews C, Charles A, Ravikumara M. Celiac disease and eosinophilic esophagitis: A true association. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(4):397-9.
3. Lucendo AJ, Lucendo B. An update on the immunopathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4(2):141-8.
4. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357(17):1731-43.
5. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: Protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(7):753-8.
6. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006;91(12):1000-4.
7. Quaglietta L, Coccorullo P, Miele E, Pascarella F, Troncone R, Staiano A. Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: Is there an association? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(3):487-93.
8. Colombel JF, Torpier G, Janin A, Klein O, Cortot A, Capron M. Activated eosinophils in adult celiac disease: Evidence for a local release of major basic protein. *Gut* 1992;33(9):1190-4.
9. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: The role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(9):416-22.
10. Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between Th2 mediated atopy and Th1 mediated autoimmune disorders: lack of support for hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):1315.

## Erişkin yaşta tanı alan Gaucher hastalıklı bir olgu

A case of gaucher disease diagnosed at adult age

Gülsüm Akgün Çağlıyan Oktay Bilgir

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

### Öz

Gaucher hastalığı, dalak karaciğer ve kemik iliğinde glukozilseramid birikimi ile karakterizedir. Hastalık otozomal resesif geçer ve lizozomal lipid depo hastalığıdır. Glukozilseramid hidrolaz (b-glukozidaz)'da genetik defekt sonucu retikuloendotelial sistem hücrelerinin lizozomlarda glukoseramid birikir. Gaucher hastalığında masif splenomegali ve sitopeniler görülür. 37 yaşında sitopeniler ve hepatosplenomegali nedeniyle hastanemize başvuran ve erişkin yaşta Gaucher hastalığı tanısı alan olgu sunuldu.

**Anahtar Sözcükler:** Gaucher, sitopeni, splenomegali.

### Abstract

*Gaucher disease is characterized by the deposit of glucosylceramide in the spleen, liver and bone marrow. This lipid lysosomal storage disease shows autosomal recessive inheritance and. Glucosylceramide is stored in lysosomal bodies of the cells of the reticuloendothelial system as a result of a genetic defect in glucosylceramide hydrolase (b-glucosidase). Massive splenomegaly and cytopenias are seen in Gaucher disease. We presented a 37-year-old woman admitted to our hospital with cytopenias and splenomegaly and diagnosed as Gaucher disease in adult age.*

**Keywords:** Gaucher, cytopenia, splenomegaly.

### Giriş

Gaucher hastalığının klinik bulguları, azalmış b-glikoserebrosidaz aktivitesi sonucu kemik iliği, dalak, karaciğer, akciğer, böbrek gibi organlarda glikoserebrosidin birikmesi ile oluşmaktadır<sup>1</sup>. Bu birikime bağlı olarak pansitopeni, hepatosplenomegali, pulmoner infiltratlar, kemik lezyonları, glomerüler lezyonlar gibi organ disfonksiyonu bulguları görülebilmektedir. Nörolojik tutulumu göre hastalığın 3 tipi bulunmaktadır. Tip 1 adult (nonnöropatik), Tip 2 infantil (akut nöronopatik), tip 3 juvenil (subakut nöronopatik) şeklindedir. Tip 1 bütün yaşlarda, Tip 2 ve Tip 3 daha çok çocukluk döneminde görülür. Tip 2 ve Tip 3 nörolojik tutulum nedeniyle daha kötü prognozludur (1,2). Gaucher hastalığında kemik iliği baskılanması sonucu yada hipersplenizme bağlı olarak sitopeniler ortaya çıkabilir (3). Halsizlik nedeniyle baş-vuran ve erişkin yaşta Tip 1 Gaucher hastalığı tanısı alan olgu sunuldu.

### Olgu Sunumu

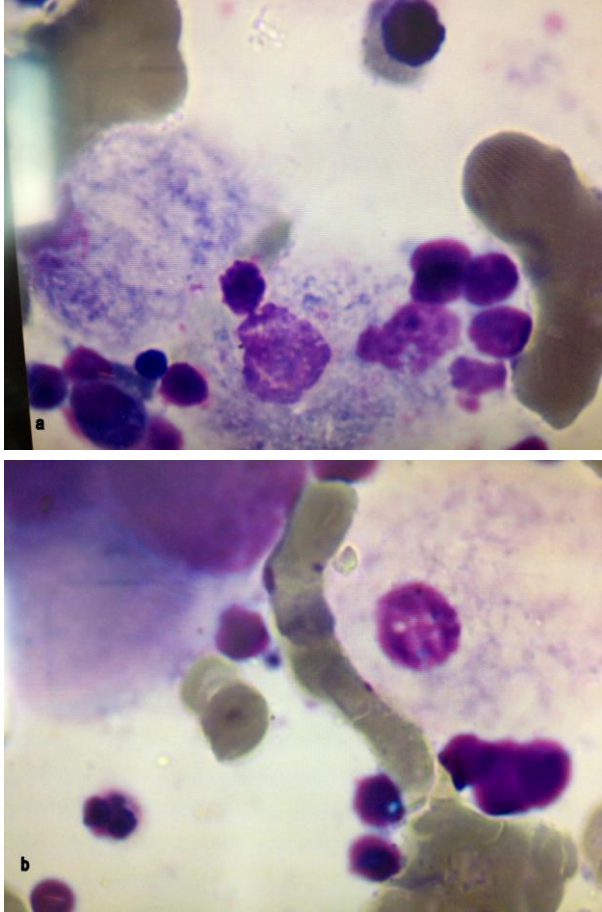
37 yaşındaki kadın hasta belirgin halsizlik ve karın ağrısı nedeniyle başvurdu. Öyküsünde şikayetlerinin çocukluk döneminde başladığı, daha önce sağlık güvencesi olmaması nedeniyle tetkik edilemediği öğrenildi. Şikayetleri yaşam kalitesini bozması nedeniyle hasta hiç evlenmemiş ve doğum yapmamıştı. Soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde cilt soluktu, karaciğer kot altında 10 cm, dalak ise inguinal bölgenin üzerinde palpe edildi. Diğer sistem bakıları olağan bulundu. Hemogramda lökosit: 5000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 9.2 gr/dL, mcv: 87, trombosit: 67000/mm<sup>3</sup> saptandı. Periferik yaymada normokrom normositer eritrositler, trombosit sayısı 70000 saptandı. Sedimentasyon 96 mm/h bulundu. Biyokimyasal testleri normaldi. Batın ultrasonda karaciğer 260 mm, dalak 350 mm idi. Kemik iliği aspirasyonunda çekirdekleri eksantrik yerleşimli soluk ve geniş sitoplazmalı tipik Gaucher hücreleri görüldü (Şekil-a ve Şekil-b). Hastanın b-glikoserebrosidaz enzim düzeyi düşük bulunurken, genetik analizinde heterozigot N370S ve heterozigot L444P mutasyonu saptandı. Nöroloji ve göz muayeneleri normal saptanan hastaya Tip 1 Gaucher hastalığı tanısıyla imigluseraz 30 IU/kg/gün (1600

Yazışma Adresi: Gülsüm AKGÜN ÇAĞLIYAN

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 10.06.2014 Kabul Tarihi: 14.07.2014

1U/gün) dozundan iki haftada bir başlandı. 2 yıldır enzim replasman tedavisi alan olgunun son hemogramı lökosit: 6900 mm<sup>3</sup>, hemoglobin:11.8 gr/dL, trombosit: 92000 mm<sup>3</sup> idi. Fizik muayenede karaciğer ve dalak boyutlarında gerileme saptandı. Ultrason kontrolünde karaciğer 50 mm, dalak boyutu 40 mm küçülmüştür. Yaşam kalitesinde belirgin düzelme görülmüştür.



**Şekil-1.** a,b. Kemik iliği aspirasyonunda çekirdeği eksantrik yerleşimli, soluk ve geniş sitoplazmalı tipik Gaucher hücreleri.

### Tartışma

Gaucher hastalığı glukoserebrozid birikimi ile seyreden, otozomal resesif geçiş gösteren, insidansı 1/40000 ile 1/100000 arasında değişen, nadir bir lipid depo hastalığıdır. İlk kez 1882'de Ernest Gaucher tarafından tanımlanmıştır. Gaucher hastalığı Askenazi Yahudilerinde sık görülmektedir. Bu etnik grupta N370S, 84GG, L444P, IVS2, R463C mutasyonlarına sık rastlanmaktadır (2,4).

Hastalığın üç klinik tipi vardır. Tip 1 kronik nonnöropatik tip tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Tip 1 Gaucher hastalığında masif splenomegali, hipersplenizm,

hematolojik bulgular, tipik kemik bulguları görülürken santral sinir sistemi tutulumu görülmez (1,2,5). Olgumuz Tip 1 Gaucher hastasıydı ve santral sinir sistemi tutulumu yoktu. Tip 2 akut nöropatik tip olarak bilinir. Santral sinir sistemi ağır olarak tutulur. Splenomegali ve çocuklarda gelişme geriliği görülür. Genellikle iki yaş altında ölümlerle sonuçlanır (1,2,6). Tip 3 subakut nöronopatik tip, çocuklukta ortaya çıkar. Daha çok iç organ ve santral sinir sistemi tutulumu görülür. Ölüm 20-40 yaş civarında görülmektedir (1,2).

Tüm Gaucher hastalığı tiplerinde normokrom normositer anemi görülmektedir. Anemi, kemik iliği baskılanması sonucu yada hipersplenizme bağlı olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca anemi kronik hastalık nedeniyle kısalmış eritrosit ömrü ve demir salınımında bozulma sonucu görülebilir. Gaucher hastalığında trombositopeniye bağlı kanamalar görülebilmektedir (6,7). Olgumuzda tanı anında normokrom normositer anemi ve trombositopeni vardı, enzim tedavisi sonrası düzelmeler görüldü. Olgumuzda trombositopeniye bağlı kanama izlenmedi.

Gaucher hastalığında klinik bulgularla birlikte kemik iliği, karaciğer ve dalakta Gaucher hücrelerinin görülmesi ile tanı konur. Kesin tanı için enzim aktivitesi ile birlikte genetik analiz yapılmalıdır (4,7). Olgumuzda kemik iliğinde çekirdeği eksantrik yerleşimli, soluk ve geniş sitoplazmalı tipik Gaucher hücreleri görüldü (Şekil1). Olgumuzun enzim düzeyi ve genetik analiz sonuçları Gaucher hastalığı ile uyumlu bulundu.

Tip 1 Gaucher hastalıklı olgularda b-glukoserebrosidaz enzim replasmanı tedavisi önerilmektedir. Plesantal yada rekombinant kaynaklı b-glukoserebrosidaz enzim replasman tedavileri ile kemik ve kemik iliği fonksiyonlarında düzelme, karaciğer ve dalak büyüklüğünde gerileme gösterilmiştir (8,9). Hastamıza rekombinant b-glukoserebrosidaz analogu olan imugluseraz enzim replasman tedavisi uygulanmıştır. Hastamızda enzim replasman tedavisi ile yaşam kalitesinde belirgin düzelme görüldü. Gaucher hastalığında bir diğer tedavi seçeneği ise hematopoetik kök hücre naklidir. Aslında allojenik kemik iliği nakli başarılı bir şekilde Gaucher hücrelerinin ilikten yok olması ve hastalığın klinik bulgularının düzelmesini sağlamaktadır. İlik nakli enzim replasman tedavisinden daha ucuz ve daha kalıcı bir tedavi şekli olmakla birlikte nakil sırasında fizik durumları en iyi olan hastalarda dahi %10 mortalite olduğu bilinmektedir (10). Hastamızın HLA uygun allojenik vericisi bulunmamaktadır. Bu nedenle allojenik kök hücre nakli düşünülmüdü.

Sonuç olarak, sitopeniler ve hepatosplenomegalisi olan erişkin hastalarda olası etiyolojik nedenler ekarte edildikten sonra, nadir de olsa Gaucher hastalığı akla gelmelidir.

## Kaynaklar

1. Bultter E. Gaucher disease: Multipl lessons from a single gene disorder. *Acta Paediatr* 2006;95(451):103-9.
2. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Gaucher disease: Presentation, diagnosis and assessment. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):58-66.
3. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Elstein D. Survey of hematological aspects of Gaucher diseases. *Hematology* 2005;10(2):151-6.
4. Kannai R, Chertok IR. Prenatal panel screening considerations for non-neuronopathic Gaucher disease in the Ashkenazi-Jewish population. *Isr Med Assoc J* 2006;8(5):347-50.
5. Wenstrup RJ, Roca Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: A review. *Br J Radiol* 2002;75 Suppl 1:A2-12.
6. Mignot C, Doummar D, Marie I, De Villemeur TB. French Type 2 Gaucher Disease Study Group. Type 2 Gaucher Disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev* 2006;28(1):39-48.
7. Germain DP. Gaucher disease: clinical , genetic and therapeutic aspects. *Pathol Biol* 2004;52(6):343-50.
8. Kaminsky P, Lidove O. Current therapeutic strategies in lysosomal disorder. *Presse Med* 2014;43(11):1174-84.
9. Van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak Ce, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Type 1 Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis* 2014 14;9(1):51.
10. Lecourt S, Mouly E, Freida D, et al. A prospective study of bone marrow hematopoietic and mesenchymal stem cells in type 1 Gaucher disease patients. *PLoS One* 2013 Jul 25;8(7):e69293.

## Bir olgu üzerinden gebelikte adneksiyel kitlelere yaklaşım

### Approach to the adnexal masses in pregnancy due to a case

Ülkü Mete Ural Yeşim Bayoğlu Tekin Figen Kır Şahin

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

#### Öz

Ultrasonografinin yaygın kullanımı ile gebelikte adneksiyel kitlelerin tespiti artmıştır. Bu kitlelerin çoğu ilk trimester taraması sırasında rastlantısal olarak görülür. Adneksiyel kitlelerin takibinde genellikle gözlem yeterliyken komplike olanlar için cerrahi gerekebilir. Persiste olan büyük kitlelerde torsiyon, rüptür ve malignensi riskleri vardır. Cerrahide ise fetal kayıp, preterm eylem ve artmış emboli riski gibi komplikasyonlar görülebilir. Bu yazıda, 24. gebelik haftasında tespit edilen dev seröz kistadenom olgusu nedeniyle gebelikte adneksiyel kitlelere uygun yaklaşım, müdahalenin hangi durumlarda gerekli olduğu ve cerrahi yaklaşım yöntemleri literatür eşliğinde tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Adneksiyel kitle, gebelik, laparotomi.

#### Abstract

*With the widespread use of ultrasound in pregnancy, adnexal masses are more frequently detected. Most of these masses are diagnosed incidentally at the first trimester screening. In the management of adnexal masses, observation is usually adequate but surgery may be required for complicated cases. Large persistent adnexal masses are at risk for torsion, rupture and malignancy. Intraoperative complications may occur such as fetal loss, preterm labor and increased risk of embolic events. In this article, we present a case of giant serous cystadenoma detected in the 24th week of gestation and discuss the appropriate approach to adnexal masses in pregnancy, the cases in which intervention is required and surgical procedures.*

**Keywords:** Adnexal mass, pregnancy, laparotomy.

#### Giriş

Gebelik sırasında rapor edilen adneksiyel kitle insidansı 81'de 1 ile 8000'de 1 şeklinde değişmektedir (1). Antenatal gebelik takibi ve aneuploidi taraması için ultrasonografinin yaygın kullanımı ile gebelikte adneksiyel kitle tespit edilme oranı da artmıştır. Bu kitlelerin malignite olasılığı %1-8 civarındadır (2). Malignite riski dışında, ikinci trimestere kadar persiste olması, torsiyon, rüptür ve doğum distosisi gibi komplikasyonlar da gelişebilir.

Asemptomatik ve benign görünümlü kitlelerde gözlem uygun tedavi yaklaşımıdır. Semptomatik olmayan kompleks kitlelerde de doğuma veya postpartum döneme kadar beklemek kabul edilebilir bir yaklaşım olarak önerilmektedir (3).

Kompleks kitlelerde cerrahi yaklaşımı erteleme kararı, malignitenin getirdiği riskler ile gereksiz cerrahinin anne ve fetus için oluşturduğu riskler dengelenerek alınmalıdır. Gözlemsel yaklaşımı tercih eden hastalar, over torsiyonu, rüptür, ilerleyen gebelik haftalarında cerrahi gereksinim oluşması, malignite tanısında gecikme gibi olasılıklar konusunda bilgilendirilmelidirler. Cerrahi yaklaşımın tipi konusunda fikir birliği yoktur. Ağrı, hastanede kalış, infeksiyon riski ve iyileşme süresi gibi yararlar göz önüne alındığında, cerrah yeterli deneyim, eğitim ve beceriye sahipse laparoskopik yaklaşım laparotomiye üstündür (1).

#### Olgu Sunumu

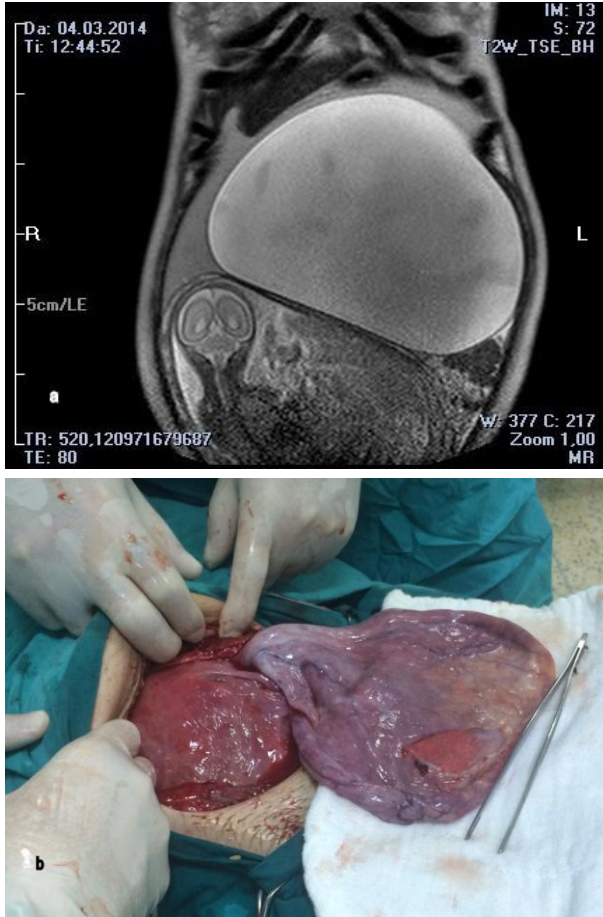
27 yaşında ilk gebeliği olan hasta karın ağrısı şikayeti ile gebe polikliniğine başvurdu. Son adet tarihine göre 24 haftalık gebeliği mevcut olan takipsiz hastanın yapılan ultrasonografik incelemesinde gestasyonel haftası ile uyumlu tekil canlı gebelik ve tüm batını dolduran içinde papiller yapılar yer almayan dev bir kistik kitle izlendi. Yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde 26×18 cm çapında uniloküle kist görüldü (Şekil-1a). CA 125 düzeyi

Yazışma Adresi: ÜLKÜ METE URAL

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 16.06.2014 Kabul Tarihi: 21.07.2014

(23IU/dl) normal sınırlarda idi. Batında serbest mayı bulunan hastanın karın ağrısı şikayetinin artması üzerine laparotomiye alındı (Şekil-1b). İntraoperatif frozen inceleme sonucu seröz kistadenom gelmesi üzerine sol ovaryen kistektomi yapılarak işleme son verildi. Ameliyat sonrası takipte obstetrik bir problem yaşanmaması üzerine hasta postoperatif dördüncü gün taburcu edildi. Tokoliz uygulanmadı. Doğuma kadar yakın takibe alınan hastanın obstetrik muayenesi normaldi. Hasta 39. gebelik haftasında vaginal yolla 3480 gr ağırlığında sağlıklı çocuk doğurdu.



**Şekil-1.** a. Adneksiyel kitlenin MRI görüntüsü. b. İntraoperatif görünüm.

## Tartışma

Gebelikte en sık görülen adneksiyel kitleler fonksiyonel kistlerdir. Korpus luteum kisti (%13-17), benign kistik teratom (%7-37), seröz kistadenom (%5-28), müsinöz kistadenom (%3-24), endometrioma (%0.8-27), para-ovaryan kist (%5), leiomyom (%1-2.5) benign kitleleri oluşturur (4). Gebelikte tespit edilen adneksiyel kitlelerin malignite olasılığı yaklaşık %1-8 civarındadır (2).

Kitlelerin ultrasonografik morfolojisi ve boyutu malignensi potansiyelini belirlemede önemlidir ve kompleks görünüm arttıkça malignensi olasılığı da artmaktadır.

Tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri, ultrasonografinin yanıtı olmadığı durumlarda yardımcı olabilir. Tomografi karın ağrısının obstetrik olmayan nedenlerinin ayırımında daha iyi bir rezolüsyon sağlayabilir. Yapılan bir çalışmada anne ve fetüsün tomografide en az 2-4 rad radyasyona maruz kaldığı belirtilmiştir (4). Kontrast madde plasental bariyeri geçtiği için ve etkileri net olarak bilinmediği için kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Manyetik rezonans, ultrasonografi ile tam olarak görülmesi zor olan büyük kitlelerin değerlendirilmesinde, malignensi şüphesinin dışlanması ve apandisit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi durumların tanısında da yardımcı, gebelikte genel olarak güvenli bir yöntemdir (5).

CA-125 seviyeleri gebelikte özellikle de ilk trimesterde yükselir. Tümör belirteçlerinin gebelikte gösterdiği geniş varyasyondan ve etkileşimden dolayı dikkatli değerlendirilmesi gerekir. Bunların asıl önemi, seviyelerini takip ederek tümör kontrolü hakkında fikir oluşturabilmektir.

Gebelikteki adneksiyel kitlelere yaklaşım konusunda net bir fikir birliği yoktur. Bu kitlelerin çoğu spontan olarak kaybolmaktadır ve cerrahi müdahale gerekmemektedir. Basit yapısal görünüme sahip olması, 5-6 cm'den küçük olması ve 16. gebelik haftasından önce tanı alması rezolüsyona uğrama olasılığının yüksek olduğunu yansıtan özelliklerdir. Daha kompleks yapıda olan bazı kitlelerin bile tamamen düzelebildiği bildirilmiştir(3). Ultrasonografi ile risk sınıflaması yapılarak, düşük malignite olasılığı olan gebe popülasyonunda, asemptomatik olan kompleks kitlelerde asemptomatik

olan kompleks kitlelerde bile cerrahi postpartum döneme kadar ertelenebilir.

Gebelikte persistan adneksiyel kitleler; %1-22 torsiyon, %1-9 rüptür ve %2-17 doğum obstrüksiyonuna sebep olabilir (6). Torsiyon ve rüptüre bağlı akut abdomen gelişme riskinin yüksek olduğu büyük kitlelerde cerrahi düşünülebilir. Persiste olan, büyük, nodüller yapılar içeren ve kalın septasyonları (>3 mm) olan kompleks kitlelerde malignite olasılığı %10'un üzerindedir ve gözlemsel tedavi sonuçları kötüleştirir. Malignite şüphesi olan ve klinik olarak semptomatik adneksiyel kitleye cerrahi müdahale için en uygun dönem gebeliğin orta dönemini olan 12-27. haftalar arasıdır (7). Gebenin izleme alınması ya da cerrahi müdahale gerekliliği kararı hastanın fiziksel semptomları ve malignite şüphesinin derecesine göre verilmelidir.

Geleneksel olarak gebelikte adneksiyel kitlelere cerrahi yaklaşım laparotomi ile yapılmaktadır. Ancak son zamanlarda gebelikte bu kitlelerin yönetiminde laparoskopinin rolü hakkında tartışmalar artmıştır. Cerrahi prosedürden bağımsız olarak gebelik sırasında cerrahi uygulanan hastalarda, cerrahi uygulanmayanlara göre prematürite riski %22 civarında artmaktadır (8).

Rüptür ve torsiyon gibi acil cerrahi müdahalelerde, planlı cerrahiye göre risk daha da artmaktadır.

Gebelikte pnömoperitoneum oluşturulmasına ilişkin fetal riskler açısından verilerin eksikliğine bağlı kaygılar vardır. Laparoskopide karbon dioksit infüzyonu, gebe uterusun Veress iğnesi, trokar veya cerrahi aletlerle yaralanması ve karbon dioksitin, karbonik asite maternal olarak dönüştürülmesine bağlı olarak fetal asidoz gelişmesi gibi olası riskler mevcuttur. Literatürde, gebelikte laparoskopik prosedür uygulanmış 500'den fazla yayın yer almaktadır (9). Bu çalışmalarda maternal *end tidal* karbondioksit monitörizasyonu ile mükemmel fetal sonuçlar sağlanabileceği gösterilmiştir. Diğer taraftan, postoperatif ağrının az olması, daha az narkotik gereksinimi, kısa hastanede kalım süresi, erken mobilizasyon, daha az kan kaybı, enfeksiyon olasılığının düşük olması ve uterin traksiyon ihtiyacının az olmasına bağlı daha az uterin irritabilite gibi laparoskopiye ait avantajlar vardır. Ayrıca laparoskopide postoperatif günlük aktiviteye dönüş hızlı olduğu için tromboemboli riski daha azdır.

Gebelerde cerrahi gerektiren adneksiyel kitle sayısı sınırlı olduğu için teknikleri karşılaştıran çalışmaların yapılma olasılığı düşüktür. Cerrahi yaklaşımın tipi konusunda düzey I kanıt yoktur. Düzey II kanıtlar gebelikte laparoskopinin risklerinin laparotomi ile benzer

olduğunu desteklemektedir. Şu an bu teknikleri karşılaştıran prospektif çalışmalar yoktur. Ancak birçok gözlemsel çalışma göstermiştir ki, gebelikteki adneksiyel kitlelere laparoskopik yaklaşım teknik olarak mümkün ve gebelikte kontrendike olarak kabul edilmemelidir (9).

Amerikan Gastrointestinal ve Endoskopik Cerrahi Derneği, gebelik sırasında laparoskopinin tüm gebelik haftalarında uygulanabileceğini, adneksiyel kitlelerin spontan rezolüsyonu için gereken sürenin tanınması ve ileri gebelik haftalarında preterm eylem riskini azaltmak için acil olmayan vakalarda cerrahinin mid-trimesterde planlanmasını önermektedir. Hastalar, vena kava kompresyonunu azaltmak ve kardiyak dönüşü arttırmak için sol ya da sağ yan pozisyonda konumlandırılmalıdırlar. İntraoperatif karbondioksit monitörizasyonu yapılmalıdır, rutin kan gazı monitörizasyonuna gerek yoktur. Laparoskopik girişte açık Hassan tekniği tercih edilmelidir. Veress iğnesinin kullanımı kontrendike değildir. Trokarlar fundustan en az 6 cm yukarıya veya sol üst kadrana yerleştirilmelidirler. İntraoperatif yeterli venöz dönüşü ve uteroplasental dolaşımı sağlamak için karın içi basıncı 15 mmHg'yi geçmemelidir. Cerrahi öncesi profilaktik tokoliz endikasyonu yoktur (10). Adneksiyel kitlelere laparoskopik yaklaşım, bu konuda eğitilmiş, deneyim ve beceri düzeyi yüksek uzmanlar tarafından gerçekleştirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Leiserowitz G. Managing ovarian masses during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(7):463-70.
2. Schmeler K, Mayo-Smith W, Peipert J, Weitzen S, Manuel M, Gordinier M. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 2005;105(5 Pt 1):1098-103.
3. Kumari I, Kaur S, Mohan H, Huria A. Adnexal masses in pregnancy: A 5 year review. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2006;46(1):52-4.
4. Giuntoli R, Vang R, Bristow R. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(3):492-505.
5. Glanc P, Salem S, Farine D. Adnexal masses in pregnant patient: A diagnostic and management challenge. *Ultrasound Q* 2008;24(4):225-40.
6. Ko Ma-Lee, Lai T, Chen S. Laparoscopic management of complicated adnexal masses in the first trimester of pregnancy. *Fertil Steril* 2009;92(1):283-7.
7. Yuen P, Ng P, Leung P, Rogers M. Outcome in laparoscopic management of persistent adnexal mass during the second trimester of pregnancy. *Surg Endosc* 2004;18(9):1354-7.
8. Sherard GB 3rd, Hodson CA, Williams HJ, Semer DA, Hado HA, Tait DL. Adnexal masses and pregnancy: A 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(2):358-63.
9. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(2):97-102.
10. Yumi H. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2008;22(4):849-61.



**Spondiloartropati kliniği ile seyreden bir idiyopatik hipoparatiroidi olgusu**

A case of idiopathic hypoparathyroidism presenting with spondyloarthropathy

Merve Bergin Korkmaz Ayhan Aşkın Seçil Demirdal Korhan Bayram Alev Gürkan  
Hikmet Koçyiğit Özlem Akan

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

**Öz**

İdiyopatik hipoparatiroidi paratiroid hormonun yetersiz salgılanmasına bağlı olarak ortaya çıkan nadir bir endokrinopatidir. Hipokalsemi, hiperfosfatemi, düşük parathormon seviyeleri ile kendini gösterir. Uzun süre tanı alamayan vakalarda kas-iskelet sistemi ile ilgili olarak yaygın ağrı, postür bozukluğu, vertebra hareketlerinde kısıtlılık ortaya çıkar. Periartiküler, paraspinal, vertebral kalsifikasyonlar nedeniyle spondilartropati benzeri radyolojik değişiklikler meydana gelir. Bu olgu sunumunda, asemptomatik hipokalsemi ve spondilartropati benzeri klinik bulguları olan bir idiyopatik hipoparatiroidi olgusunun tartışılması amaçlandı.

**Anahtar Sözcükler:** Hipoparatiroidi, hipokalsemi, kalsifikasyon, spondiloartropati.

**Abstract**

*Idiopathic hypoparathyroidism is a rarely seen endocrinopathy characterized by insufficient parathyroid hormone secretion. It is manifested by hypocalcemia, hyperphosphatemia and lower parathyroid hormone level. Widespread pain, postural dysfunction, limited range of motion of the vertebrae occur in cases of delayed diagnosis. Spondyloarthropathy-like radiographic changes occur due to periarticular, paraspinal, vertebral calcifications. In this case report we aimed to discuss a case of idiopathic hypoparathyroidism has asymptomatic hypocalcemia and spondyloarthropathy-like clinical findings.*

**Keywords:** Hypoparathyroidism, hypocalcemia, calcification, spondyloarthropathy.

**Giriş**

İdiyopatik hipoparatiroidi (IHP) hipokalseminin nadir görülen nedenleri arasındadır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte paratiroid bezi yokluğu, atrofisi, yağlı dejenerasyonu, yetersiz parathormon (PTH) sentezi veya etkisine bağlı olarak gelişebilmektedir. Hipokalsemi, hiperfosfatemi, düşük PTH düzeyleri tipik laboratuvar bulgularıdır (1). Bazı hastalar herhangi bir hipokalsemi semptomu vermeden inflamatuvar karakterde bel-boyun ağrısıyla karşımıza gelebilmekte, bu nedenle tanı almaları gecikebilmektedir (2). Uzun süre tanı alamayan vakalarda hipokalsemi kliniği olmaksızın yaygın ağrı, postür bozukluğu, vertebra hareketlerinde kısıtlılığa ilave olarak radyolojik incelemelerde periartiküler, paraspinal, vertebral, subkutanöz kalsifikasyonlar ve ligaman kalsifikasyonları görülmesi, bu hastalara spondilartropati (SpA) teşhisi koyulmasına ve gereksiz tedavilerin uygulanmasına sebep olmaktadır.

Bu olgu sunumunda hipokalsemi semptomu vermeyen ve SpA benzeri bulguları olan bir IHP olgusunun tartışılması amaçlanmıştır.

**Olgu Sunumu**

Altmış üç yaşında erkek hasta polikliniğimize SpA ön tanısıyla yönlendirilmişti. Yaklaşık 10 yıldır aralıklı devam eden, istirahatle geçmeyen, hareketle azalan bel ağrısı ve bel-boyunda 30 dakika süren sabah tutukluğu şikayeti vardı. Gün boyunca devam eden yorgunluk hissi ve ağrıları nedeniyle günlük işlerini yapmakta zorlanıyordu. Döküntü, aft, ishal, karın ağrısı, ağız kuruluğu, yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyon, ateş, kilo kaybı tanımlamıyordu. Majör bir travma ya da geçirilmiş bir operasyon öyküsü yoktu. Sistemik bir hastalık için herhangi bir ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. Fizik muayenesinde hasta antefleksiyonda tipik ankilozan spondilit (AS) postüründeydi. Servikal-torakolomber vertebra hareketleri kısıtlıydı. Tragus-duvar mesafesi 13 cm, çene manubrium sterni mesafesi 5 cm, modifiye Schober 2 cm, el parmak-yer zemin mesafesi 22 cm, göğüs ekspansiyonu 3 cm olarak ölçüldü. FABER testi (+/+), sakroiliak kompresyon testi (-/-), Mennel testi

Yazışma Adresi: Ayhan AŞKIN

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 28.06.2014 Kabul Tarihi: 25.07.2014



(-/-) olarak saptandı. Periferik eklemler ile diğer sistem muayeneleri normaldi. Trousseau ve Chvostek belirtisi negatifti.

Laboratuvar incelemede serum kalsiyum: 4.5 mg/dL (8.4-10.2), fosfor: 5.8 mg/dL (2.3-4.7), paratiroid hormon < 2.5 pg/mL (19.8-74.9), sedimentasyon 45mm/saat iken tam kan sayımı, C-reaktif protein, romatoid faktör, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid stimulan hormon, albümin düzeyi, antinükleer antikor testleri, brucella aglütinasyon testleri normal olarak bulundu.

Konvansiyonel radyografik incelemelerde servikotorakolomber interspinöz ligamanlarda ve bilateral superior asetabular marjinde kalsifikasyonlar, torakolomber sindesmotiler saptandı. Sakroiliak eklemler bilateral skleroz artışı dışında normaldi (Şekil-1). Tiroid lojuna yönelik yapılan ultrasonografik inceleme normal saptandı. Elde edilen bulgularla hastaya şikayetlerine yönelik nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİ) başlandı ve ev egzersiz programı verildi. Hasta hipoparatiroidi tanısıyla endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. Kalsiyum ve kalsitriol suplementasyonu yapıldı. Hasta rutin poliklinik takibine alındı.



**Şekil-1.** Hastanın anteroposterior pelvis röntgenogramı. Bilateral superior asetabuler köşelerde kalsifikasyonlar (siyah oklar), kapsüler kalsifikasyonlar (büyük beyaz oklar), irregüler kemik proliferasyonları (küçük beyaz oklar) görülmektedir. Sakroiliak eklemler minimal skleroz artışı dışında normal görünümündedir.

## Tartışma

Hipoparatiroidinin en sık sebebi boyun bölgesine uygulanan cerrahi girişimlerdir. IHP hipokalseminin nadir görülen nedenleri arasındadır ve paratiroid bezinin yokluğu ya da atrofi sonucunda yetersiz PTH salgılanmasına bağlı olarak gelişir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte otoimmünite ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Konjenital ya da edinsel olarak görülebilmektedir. Konjenital formda doğuştan

paratiroid bezinin yokluğu söz konusu iken edinsel formda paratiroid bezine karşı otoimmün yanıt tespit edilmiştir (3).

Laboratuvar incelemede düşük serum iyonize kalsiyum düzeyi, hiperfosfatemide, düşük PTH düzeyi saptanır. Alkalen fosfataz düzeyi normaldir. Genelde hipokalsemiye bağlı semptomlarla kendini gösterir (3). En sık nöromusküler irritabiliteye bağlı olarak el, ayak, ağız çevresinde parestezi saptanmaktadır. Yorgunluk, anksiyete, hafızada zayıflama, depresyon, frontal lob ve bazal gangliyon kalsifikasyonları, psödötümör serebri, Chvostek, Trausseau belirtisi görülebilir. Semptomlar hipokalseminin başlangıç zamanı ve oluşma hızına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Uzun süreli hipokalsemide miyopatiye bağlı kas güçsüzlüğü de saptanabilmektedir (4). Ayrıca oluşan yumuşak doku kalsifikasyonlarına bağlı olarak boyun, omuz, bel ve kalçada ağrı, vertebra hareketlerinde kısıtlılık tespit edilebilmektedir (2,5). Hastamızda klasik hipokalsemi semptomları yoktu ve sadece inflamatuvar karakterde bel-boyun ağrısı, sabah tutukluğu şikayeti bulunmaktaydı. Bununla birlikte laboratuvarında hipokalsemi, hiperfosfatemide, hipoparatiroidi tespit edildi.

Parathormon böbrekte 25-OH D<sub>3</sub> vitamininin 1-25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'e hidroksilasyonunu sağlamaktadır. Bağırsaklardan ve böbreklerden kalsiyum emilimini, böbreklerden fosfat atılımını arttırmaktadır. Hipoparatiroidizmde hiperfosfatemideye bağlı olarak, yapılan radyolojik incelemelerde frontal, bazal gangliyon kalsifikasyonları, yumuşak doku, ligaman kalsifikasyonları, sindesmotiler, sakroiliak eklemlerde skleroz görülebilmektedir (2,5,6). Hastamızın konvansiyonel röntgenogramlarında torako-lomber interspinöz ligamanlarda ve bilateral superior asetabular marjinde kalsifikasyonlar, torakolomber vertebral sindesmotiler, bilateral sakroiliak eklemlerde skleroz artışı saptanmıştır.

Spondilartropati kliniğini taklit eden ilk vaka 1948 yılında Busher ve ark. (2) tarafından tarif edilmiştir. Korkmaz ve ark. (7), inflamatuvar bel-boyun ağrısı bulunan, son 3 yıldır AS tanısıyla tedavi alan, radyografilerde posterior paraspinal ligamanları kalsifiye, sakroiliak eklemleri korunmuş, laboratuvarında düşük PTH saptanmasının ardından IHP tanısı alan bir vaka bildirmişlerdir. Sivrioğlu ve ark. (6), AS ve diffüz idiyopatik iskelet hiperostozisi (DISH) ile karışan iki vaka rapor etmişlerdir. Goswani ve ark. (2), IHP tanılı 40 hastayı radyolojik olarak incelemiş, 14 hastada sakroileit, spondilit, asetabular kalsifikasyon gibi AS benzeri bulgular saptamışlardır. Jiang ve ark. (8) tarafından sistemik lupus eritematosus, hipoparatiroidizm, AS'i beraber içeren bir vaka rapor edilmiştir. Bu birliktelik otoimmünite ile ilişkili bulunmuştur. IHP'nin kalsiyuma duyarlı reseptörlere karşı gelişen otoantikorlar nedeniyle geliştiği sonucuna varılmıştır. Kajitani ve ark. (5) inflamatuvar bel-boyun ağrısı, sabah tutukluğu, ishal,

epilepsi, katarakt öyküsü olan dental anomali ve kognitif bozukluk saptanmasının ardından IHP teşhisi alan bir vaka bildirmişlerdir.

Sabah tutukluğu, yorgunluk, yürüyüş ve postür bozuklukları SpA ve IHP kliniğinde görülebilmektedir. SpA'da genellikle erken dönemde sakroiliak eklemler tutulur, daha çok eklemün üst zonları etkilenir ve erozyonlar tespit edilebilir. IHP'de ise daha çok sakroiliak eklemlerde erozyon olmaksızın eklemün alt zonlarında skleroz artışı, asetabuler alanda kalsifikasyon tespit edilmektedir. Bu hastalarda SpA'lı hastaların aksine sindesmotiler torasik, üst lomber vertebralarda daha sık görülür, disk mesafesi korunmuştur. Grafide sıklıkla anterior spinöz ligamanlarda kalsifikasyon saptanırken IHP'li hastalarda posterior ligaman kalsifikasyonu görülebilmektedir. SpA'da HLAB27 pozitifliği sık iken IHP hastalarında genel popülasyondan daha sık değildir (9,10). DISH'de daha çok anterior spinal ligaman kalsifikasyonu görülür. Sakroiliak eklemler korunmuştur. Genelde diyabet, hipotiroidi gibi altta yatan bir hastalık vardır (6,9).

Ayrırcı tanıda diğer hipoparatroidi nedenleri, miyozitis ossifikans, herediter multipl ekzositoz, epifizyal displazi, ailesel bazal gangliyon kalsifikasyonu da düşünölmelidir. Hastamızın herhangi bir cerrahi girişim, sistemik hastalık, radyoterapi, ailesel hipoparatroidi öyküsünün olmaması, normal böbrek fonksiyonu ve magnezyum düzeyi, Addison, kandidiyazis, tip 1 diyabet, hipotiroidi, pernisiyöz anemi, alopesi, vitiligo gibi otoimmünite ile ilgili olabilecek bulguların, kraniyofasiyal ve iskelet anomalilerinin eşlik etmemesi diğer hipoparatroidi nedenlerinin dışlanması sağlamıştır (1,3).

Sonuç olarak, IHP'li hastalarının genellikle tanısı gecikmekte ve bu hastalar SpA, DISH tanısı ile tedavi edilmektedirler. Bu tedaviler hastaların semptomlarını düzeltmemekle birlikte kötüleştirilmektedir. Bu durum ciddi bir mali yük ve yan etki profilini de beraberinde getirmektedir. SpA düşünölen hastalarda rutin olarak kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, PTH bakılmalı ayrırcı tanıda IHP akla getirilmeli, antiinflamatuvar ve immünsüpresif tedaviye yanıt vermeyen ya da semptomları kötüleşen hastalarda tanı yeniden gözden geçirilmelidir.

#### Kaynaklar

1. Betterle C, Garelli S, Presotto F. Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease 2014;13(4-5):417-22.
2. Goswami R, Ray D, Sharma R, et al. Presence of spondylarthropathy and its clinical profile in patients with hypoparathyroidism. Clin Endocrinol 2008;68(2):258-63.
3. Al-Azem H, Khan AA. Hypoparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26(4):517-22.
4. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(12):4507-14.
5. Kajitani TR, Silva RV, Bonfá E, Pereira RM. Hypoparathyroidism mimicking ankylosing spondylitis and myopathy: A case report. Clinics (Sao Paulo) 2011;66(7):1287-90.
6. Sivrioğlu K, Özçakır S, Kamay O. Hypoparathyroidism: A rare cause of spondylarthropathy. Scand J Rheumatol 2006;35(6):494-5.
7. Korkmaz C, Yaşar Ş, Binbođa A. Hypoparathyroidism simulating ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine 2005;72(1):89-91.
8. Jiang L, Dai X, Liu J, Ma L, Yu F. Hypoparathyroidism in a patient with systemic lupus erythematosus coexisted with ankylosing spondylitis: A case report and review of literature. Joint Bone Spine 2010;77(6):608-10.
9. Unverdi S, Ozturk MA, Inal S, et al. Idiopathic hypoparathyroidism mimicking diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. J Clin Rheumatol 2009;15(7):361-2.
10. Azad KA, Hossain MZ, Hussain T, Ahmad J, Abdullah S, Islam MS. Skeletal manifestations of hypoparathyroidism & spondyloarthropathic features in hypoparathyroidism. J Dhaka Med Coll 2013;22(1):72-6.

## Hipertrofik kardiyomiyopatili hastaların risk sınıflandırmasında görüntüleme yöntemlerinin yeri

The role of cardiac imaging modalities in risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy

Kamil Tülüce<sup>1</sup> Sadık Volkan Emren<sup>2</sup> Selcen Yakar Tülüce<sup>2</sup> Cemil Gürgün<sup>3</sup> Cahide Soydaş Çınar<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

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

### Öz

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) genetik geçişli bir kalp hastalığıdır. Genç sporcularda ani kardiyak ölümün (AKÖ) en sık nedenidir. Bu ölümlerin önlenmesi için hekimler büyük özen göstermektedir. Ani kardiyak ölüm açısından yüksek riskli hastalar implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör tedavisi için adaydırlar. Ani kardiyak ölüm açısından yüksek riskli bu bireylerin saptanabilmesi için yapılan risk sınıflandırmasında kardiyak görüntüleme yöntemleri önemli bilgiler sağlamaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bilgilerin doğru yorumlanması ve önlemlerin alınması bu hastalar için hayat kurtarıcı olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Teknolojideki gelişmeler yüksek riskli hastaların erken tespitine önemli katkılar sağlamaktadır. Bu derlemede biz HKM'li hastaların risk sınıflandırmasında görüntüleme yöntemlerinin yeri ve önemini değerlendirdik.

**Anahtar Sözcükler:** Hipertrofik kardiyomiyopati, ani kardiyak ölüm, kalp görüntüleme yöntemleri.

### Abstract

*Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic cardiac disorder. It is the most common reason of sudden cardiac death (SCD) in young athletes. Prevention of these deaths is of high concern among physicians. Patients with high risk of SCD are candidates for implantable cardioverter device therapy. Cardiac imaging modalities provide important data in risk stratification for identifying HCM patients with high risk of SCD and interpreting the data obtained by different imaging modalities is important for prevention of SCD in this population. In this review, we evaluated the role of imaging modalities and their values in risk stratification of patients with HCM.*

**Keywords:** Hypertrophic cardiomyopathy, sudden cardiac death, cardiac imaging modalities.

### Giriş

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) en sık görülen genetik kardiyomiyopatidir. Toplum genelinde görülme oranı %0,2'dir (1). Otozomal dominant geçiş göstermekte olup hastalığın gelişimine neden olan sarkomerik genlerle ilişkili 600'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (2). Hastalığın fizyopatolojisinde kardiyak hipertrofi, miyositlerin diziliminde bozulma, intertisyel aralıkta fibrozis ve intramiyokardiyal arteriyollerin displazisi rol almaktadır. Tanı temel olarak sol ventrikül (SV) hipertrofisi (SVH) varlığında SVH'ye sebep olabilecek aort darlığı ve hipertansiyon gibi diğer sebeplerin dışlanması ile konulmaktadır (3).

Hastalar genellikle klinik olarak asemptomatik olup tesadüfen fizik muayenede üfürüm ve/veya elektrokardiyografik (EKG) anormallik saptanması sonucu yapılan ekokardiyografi ile tanı almaktadırlar. Bazı hastalar ise nefes darlığı, göğüs ağrısı ve presenkop şikayeti ile başvurabilmektedirler. Klinik bulguların temelinde; diastolik disfonksiyon, sol ventrikül çıkış yolunda tıkanıklık, miyokard iskemisi, mitral yetersizliği, atriyal ve ventriküler aritmiler ve otonom disfonksiyon yer almaktadır. Hipertrofik kardiyomiyopatinin en korkulan klinik seyri ani kardiyak ölümdür (AKÖ). Hastalar genel olarak normal yaşam sürelerini tamamlasalar da hastalıklı bireylerin %1'inde AKÖ gelişebilmektedir (3). Ani kardiyak ölüm riskine sahip yüksek riskli bireylere "implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD)" tedavisi uygulanmaktadır. Günümüzde HKM ile ilgili klinik çalışmalar, yüksek riskli hastaların seçimi ve tedavisi konusunda yoğunlaşmaktadır. Klasik risk faktörlerinin pozitif öngörü değeri düşüktür (Tablo-1).

Yazışma Adresi: Kamil TULÜCE

Karşıyaka Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 20.03.2014 Kabul Tarihi: 24.07.2014

**Tablo-1.** Hipertrofik Kardiyomyopatide Ani Kardiyak Ölüm Gelişiminde Kabul Gören Risk Faktörleri.

1. Hipertrofik kardiyomyopati ile ilişkili 1 veya 1'den fazla ani ölüm öyküsü
2. Son zamanlarda gelişen 1 veya 1'den fazla açıklanamayan senkop
3. Sol ventrikülde aşırı kalınlaşma ( $\geq 30$  mm)
4. 24 saatlik Holter EKG'de süresiz ventriküler taşikardi
5. Egzersize bağlı gelişen hipotansiyon ve azalmış kan basıncı yanıtı

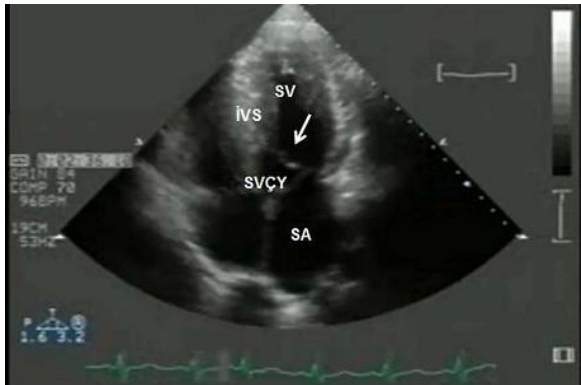
En az 1 risk faktörüne sahip olan birçok HKM hastasında AKÖ gelişmemektedir. Bu nedenlerden dolayı hekimler tarafından yeni belirteç arayışı devam etmektedir. Yeni geliştirilen görüntüleme yöntemleri ile birlikte kardiyak yapı ve fonksiyonun daha detaylı incelenmesine; dinamik obstrüksiyonun ciddiyetinin, mitral kapak anormalliklerinin, miyokard iskemisinin, miyokardiyal fibrozisin ve miyokard metabolizmasının değerlendirilmesine odaklanılmıştır (4). Bu derlemenin amacı, HKM'li hastaların klinik izleminde yüksek riskli bireylerin saptanmasında kullanılabilecek görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesidir.

### Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi (TTE), HKM şüphesi olan hastaların başlangıç değerlendirilmesinde, takibinde ve taramasında sınıf I düzeyinde önerilen görüntüleme yöntemidir (3).

### M-mod ekokardiyografi

Hipertrofik kardiyomyopatide ilk tanısız ekokardiyografik kriter M-mod ekokardiyografi ile konulmuştur. İki boyutlu ekokardiyografi ile de gösterilebilen asimetrik septal hipertrofi, mitral kapağın sistolik öne hareketi (SÖH) (Şekil-1), küçük SV boyutu, septal hareketsizlik, aort kapağının erken kapanması M-mod ile saptanabilen bulgularlardır (5). M-mod ile septum ve serbest duvarda sol ventrikül kalınlığının 15 mm üzerinde ölçülmesi ve septum/serbest duvar kalınlık oranının 1,3-1,5 ölçülmesi asimetrik septal hipertrofi olarak değerlendirilir.



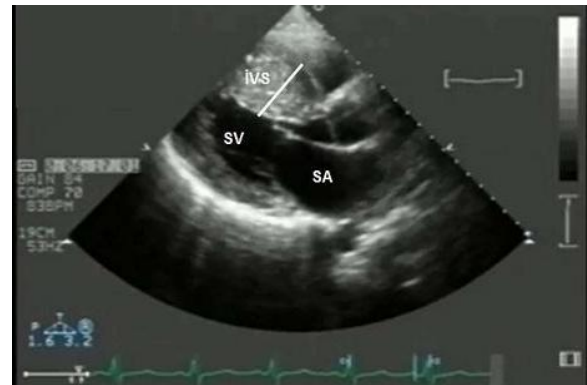
**Şekil-1.** Hipertrofik kardiyomyopatili hastanın apikal dört boşluk görüntüsünde mitral kapağın sistolik öne hareketi (beyaz ok) görülmektedir. (İVS: İntervetriküler septum, SA: Sol atrium, SV: Sol ventrikül, SVÇY: Sol ventrikül çıkış yolu)

Mitral kapağın sistol esnasında öne doğru hareketi ile asimetrik septal hipertrofinin birlikteliği HKM için tanı koydurucu olarak kabul edilmekte iken, son yayınlanan yayınlarda yalancı sistolik öne hareketin (psödo-SÖH) hipertansiyon ve ön yükün düşük olduğu (anemi vb.) hiperdinamik sol ventrikülde de olabileceği gösterilmiştir (5-7).

### Ventrikül hipertrofisinin değerlendirilmesi

Klasik olarak yetişkin toplumda HKM düşündürecek duvar kalınlığı değeri  $\geq 15$  mm olarak kabul edilmiştir (8). Hipertrofik kardiyomyopatinin ayırıcı tanısında, aort darlığı, atlet kalbi, mitokondrial hastalıklar, Fabry hastalığı, PRKAG2 mutasyonu, Danon hastalığı, glikojen depo hastalıkları, Noonan sendromu gibi hastalıklar yer almaktadır. Hipertrofik kardiyomyopatide SV hipertrofisi genel olarak asimetrik olup anterior septum en çok etkilenen bölgedir. Olguların %40'ında iki veya daha fazla segmentte hipertrofi gözlenmektedir (9). Bazı olgularda hipertrofi SV serbest duvarı veya apekte izole olarak da görülebilmektedir. Bu tip olgularda tanı için dikkatli bir görüntüleme gerekmektedir. Sol ventrikül apeksi tutulmuş olgularda (apikal HKM) intravenöz madde enjeksiyonu ile yapılan kontrast ekokardiyografi duvar sınırlarının net bir şekilde belirlenmesini sağlayarak doğru tanı konulmasını sağlamaktadır (10). Apikal HKM tanısında kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR), kontrast ekokardiyografiye üstündür. Kontrast ekokardiyografi KMR'nin bulunmadığı merkezlerde veya çekilmesinin sakıncalı olduğu hastalarda sınıf IIa endikasyonla önerilmektedir (3).

Sol ventrikülün herhangi bir bölgesinde ölçülen maksimum duvar kalınlığının  $\geq 30$ mm olması uzun dönem risk belirtici olarak değerlendirilmiştir (Şekil-2) (11). Sol ventrikül hipertrofisinin derecesi yaşam boyu değişiklik göstermektedir. Sol ventrikül morfolojisinde en belirgin değişiklik ve artış ergenlik çağında görülmektedir. Bu nedenle aile bireylerine ergenlik çağında (12 ile 18-21 yaş arası) yıllık, yetişkin çağda ise (>18-21 yaş) 5 yıl arayla ekokardiyografik takip önerilmektedir (3).



**Şekil-2.** Belirgin septal hipertrofisi (beyaz çizgi) olan bir hipertrofik kardiyomyopatili hastanın parasternal uzun eksen görüntüsüdür. (İVS: İntervetriküler Septum, SA: Sol atrium, SV: Sol ventrikül)

Sağ ventrikül (SaV) segmentlerinden iki veya daha fazlasının hipertrofiye olması sağ ventrikül hipertrofisi (SaVH) olarak tanımlanmaktadır. İki boyutlu ekokardiyografi ile SaVH'nin değerlendirilmesi güçtür. Hipertrofik kardiyomyopatili hastaların birçoğunda hafif SaVH tespit edilmekle birlikte klinik ve prognostik önemi henüz bilinmemektedir (12).

#### Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi

Transtoraksal ekokardiyografi, SV ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) değerlendirilmesinde ilk kullanılması gereken görüntüleme yöntemidir. Hipertrofik kardiyomyopatili hastaların SVEF'si genel olarak normal veya artmıştır. Sol ventrikül EF'nin  $<50\%$  saptanması halinde buna son evre (burn out) HKM adı verilmektedir. Bu durum olguların  $2-5\%$ inde görülmektedir ve oldukça kötü prognoz göstergesidir (13). Son dönem HKM olgularının sadece  $50\%$ 'inde SV kavitesinde bir miktar genişleme veya SV kalınlığında gerileme gözlenmektedir. Çok küçük bir grupta ise belirgin hipertrofi ile dilate olmamış bir ventrikülün birlikteliği görülebilmektedir (14).

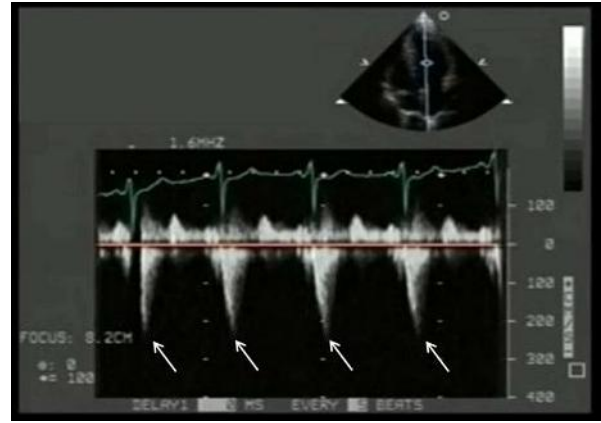
#### Doppler ekokardiyografi

Sürekli dalga Doppler ekokardiyografi, HKM hastalarında sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) obstrüksiyonunun (SVÇYO) değerlendirilmesinde kullanılan temel yöntemdir (Şekil-3) (15). Hastaların yaklaşık  $25\%$ 'inde istirahat halinde SVÇY'de  $\geq 30$  mmHg zirve gradiyent saptanmaktadır. Bu durum obstrüktif HKM olarak adlandırılmaktadır. SVÇYO varlığı semptomatik durum, AF gelişme riski, embolik komplikasyonlar ve ölümlle ilişkilidir. Hastaların çok küçük bir kısmında SVÇY gradiyentine SaV çıkış yolu gradiyenti de eşlik edebilmektedir (16). Obstrüktif HKM hastalarının büyük bir çoğunluğunda SÖH'e bağlı olarak gelişen mitral kapak 'koaptasyon' bozukluğuna bağlı olarak mitral yetersizlik görülmektedir. Renkli akım Doppler ekokardiyografi ile mitral yetersizliğinin varlığı ve derecesi belirlenebilmektedir. Sistolik öne hareket varlığında genel olarak mitral yetersizlik akımı sol atrium arka duvarına doğru olmaktadır (Şekil-4). Sol atriumun merkezine ve ön duvarına doğru uzanan mitral yetersizlik jeti yapısal mitral kapak hastalığını düşündürmelidir.

Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde tartışmasız önerilen yöntem ekokardiyografidir. Diyastolik disfonksiyon neredeyse tüm HKM hastalarında görülmektedir. Diyastolik disfonksiyon ile miyokardiyal fibrozisin birbiriyle yakın ilişkili olduğu gözlenmiştir. HKM'li olgularda izovolümetrik gevşeme zamanı uzamış ve diyastolik erken doluş azalmıştır (17). Sol ventrikül sertliğinin artması ile birlikte sol atriumun ventrikül dolumuna katkısı artmıştır (18).

Diyastolik disfonksiyonun belirlenmesinde diğer bir yöntem doku Doppler ekokardiyografidir. Hipertrofik kardiyomyopatili hastalarda diyastolde transmitral akım

üzerinden elde edilen maksimum E velositesinin erken diyastolde doku Doppler ile ölçülen E' velositesine oranının (E/E' oranı) sol ventrikül dolum basıncı ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (19). Septal E/E' oranının  $\geq 15$  olmasının HKM hastalarında ani kardiyak ölüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Hipertrofik kardiyomyopatili hastalarda diyastolik disfonksiyona bağlı olarak SV dolum basınçlarının artması sol atriumda (SA) yeniden şekillenmeye ve genişlemeye sebep olmaktadır. Sol atrium boyutları da HKM hastalarında önemli bir prognostik göstergedir (21). Sol atrium hacim ölçümü ön-arka duvar SA çap ölçümünden daha değerli bir yöntemdir (22). Sol atrium hacim indeksi (hacim/vücut yüzey alanı) hastalığın ciddiyeti ile doğrudan ilişkili olup SA hacim indeksinin  $34\text{mL/m}^2$  üzerinde olduğu hastalarda ve SA hacminde yılda  $>3$  mL artış olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir (23).



Şekil-3. İstirahatte sol ventrikül çıkış yolundan sürekli akım Doppler ile 35 mmHg (beyaz oklar) gradiyent alınan hipertrofik obstrüktif kardiyomyopatili hastanın görüntüsüdür.



Şekil-4. Hipertrofik kardiyomyopatili hastada mitral kapağın sistolik öne hareketine bağlı gelişen egzantrik mitral yetersizlik jeti (beyaz ok) görülmektedir. (SA: sol atrium)



### **Egzersiz ekokardiyografi**

İstirahat halinde SVÇYO saptanmayan olguların %50'sinde egzersiz ile birlikte  $\geq 30$  mmHg zirve gradiyent saptanmaktadır (24,25). Egzersiz ekokardiyografi ile HKM hastalarının %50'sinde sistolik disfonksiyon ve %7,9'unda duvar hareket bozukluğu geliştiği gösterilmiştir (26). Egzersiz ekokardiyografide çok değişkenli analizler sonucunda HKM hastalarında maksimum duvar kalınlığı, metabolik eşdeğer (MET), dinlenme ve egzersiz duvar hareket skor indeksi majör kardiyak olaylar açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (27).

Egzersiz TTE, istirahat halinde obstrüksiyon tespit edilmeyen olgularda dinamik obstrüksiyonun ortaya konmasında ve obstrüksiyon derecesinin belirlenmesinde sınıf IIa kanıt düzeyi ile önerilmektedir (3).

### **Strain (gerilme) görüntüleme**

Hipertrofik kardiyomyopati hastalarda hipertrofiye olmuş ve sertleşmiş duvarlarda anatomik bütünlüğün bozulduğu, kalsiyum ve glukoz metabolizmasının değiştiği, subendokardiyal iskemiye bağlı olarak miyokardiyal duvar hareketlerinde farklılıklar olduğu gözlenmiştir (28). Bu farklılıklar normal sistolik fonksiyonlara sahip HKM hastalarında dahi görülebilmektedir. Özellikle ciddi şekilde hipertrofiye olmuş segmentlerde longitudinal ve radyal sistolik miyokardiyal deformasyon azalmıştır (29). Benek takibi (speckle tracking) ekokardiyografi tekniği ile miyokardın burkulma hareketleri kantitatif olarak incelenebilmektedir. Hipertrofik kardiyomyopati hastalarda SV orta bölgesinin dönüşü saat yönünde iken normal bireylerde ise ters yönde olmaktadır (30). 'Strain rate' görüntüleme tekniği ile hipertansiyona bağlı gelişen SV hipertrofisi ile HKM'ye bağlı SV hipertrofisi ayırt edilebilmektedir (31). 'Strain' görüntüleme SA fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de oldukça değerlidir. Doku Doppler ve iki boyutlu "strain" ile yapılmış incelemelerde atrium fonksiyonlarının HKM hastalarında diğer ikincil nedenlerle ilişkili hipertrofi hastalarına göre daha fazla azaldığı gösterilmiştir (32). "Strain" ekokardiyografinin HKM'li hastalarda prognozun belirlemesindeki yeri şu an için net olarak bilinmemektedir.

### **Kardiyak manyetik görüntüleme**

Kardiyak MR, HKM araştırmalarının en umut vaat eden görüntüleme yöntemidir. Kardiyak MR her iki ventrikülün fonksiyonlarının, duvar kalınlıklarının ve miyokardiyal doku karakterizasyonunun doğru ve net bir şekilde tanımlanmasını sağlamaktadır. Son zamanlarda KMR sayesinde HKM'de yeni bakış açıları geliştirilmiş ve kötü prognostik etki oluşturabilecek bir dizi yeni belirteçler bulunmuştur (33,34).

Kardiyak MR, endokardiyal sınırların belirlenmesinde ve miyokard segmentlerinin hipertrofi açısından değerlendirilmesinde TTE'ye göre daha üstündür. Özellikle apikal HKM ve mid-ventriküler HKM'ye ikincil gelişen apikal anevrizmalar TTE ile sıklıkla gözden kaçmaktadır. Hipertrofik kardiyomyopati tanısının ekokardiyografi ile net konulamadığı vakalarda sınıf I endikasyonla KMR önerilmektedir (3). Kardiyak MR, kötü prognostik faktör olarak değerlendirilen miyokardiyal fibrozisin değerlendirilmesinde en üstün yöntemdir (35).

Özellikle apikal HKM ve mid-ventriküler HKM'ye ikincil gelişen apikal anevrizmalar TTE ile sıklıkla gözden kaçmaktadır. Hipertrofik kardiyomyopati tanısının ekokardiyografi ile net konulamadığı vakalarda sınıf I endikasyonla KMR önerilmektedir (3). Kardiyak MR, kötü prognostik faktör olarak değerlendirilen miyokardiyal fibrozisin değerlendirilmesinde en üstün yöntemdir (35).

### **Ventrikül hipertrofisinin değerlendirilmesi**

Hipertrofik kardiyomyopati hastaların %12'sinde hipertrofi bölgeseldir. Kalbin en sık bölgesel hipertrofi görülen alanları TTE ile değerlendirilmesi en zor olan anterolateral serbest duvar, posterior duvar, septum ve apektir. Moon ve ark. (36) yaptığı bir çalışmada, EKG anormallikleri nedeniyle HKM açısından TTE ile değerlendirilip negatif saptanan 10 olguda KMR ile apeks veya lateral duvara lokalize HKM tanısı konulmuştur. Kardiyak MR, SV kitlesinin değerlendirilmesinde en ideal yöntemdir. Kardiyak MR ile ölçülen SV kitlesinin HKM hastalarında klinik sonuçları açısından hassas bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (37,38).

Sağ ventrikülün retrosternal yerleşiminden dolayı TTE ile net bir şekilde değerlendirilmesi oldukça zordur. Bu nedenle KMR SaV'nin değerlendirilmesinde TTE'den daha avantajlıdır (33). Kardiyak MR ile HKM hastalarının %20'sinde TTE ile ölçülen maksimum duvar kalınlığında ( $\geq 8$ mm) artış saptanmıştır (33).

### **Geç gadolinyum tutulumu**

Gadolinyumlu KMR HKM'de oldukça fazla görülen interstisyel fibrozisin görüntülenmesinde değerli bir yöntemdir. Gadolinyum fibrozisli alanlarda birikir ve daha geç temizlenir. Geç gadolinyum tutulum (GGT) miktarı ile kollajen yüzdesi arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır (39). Gadolinyumun dağılım özelliği nedeniyle vasküler nedenli iskemi ile vasküler nedenli olmayan iskeminin ayrımı sağlanabilmektedir (40). İskemik nedenli olmayan gadolinyum tutulumu vasküler perfüzyon alanından bağımsız olup subendokardiyal bölgede olmaktadır. İskemik nedenli gadolinyum tutulumu doğrudan vasküler beslenme alanı ile ilişkili olup subendokardiyal veya transmuraldır (41).

Hipertrofik kardiyomyopati hastalarda miyokardiyal fibrozisin aritmiye yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Nitekim GGT miktarı ile 24 saatlik Holter EKG kayıtlarında elde edilen ventriküler aritmileri arasında kanıtlanmış bir ilişki bulunmaktadır (42,43). İleriye dönük bazı çalışmalarda AKÖ gelişen veya uygun ICD şoklaması alan HKM hastalarında GGT'nin daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (44). Hipertrofik kardiyomyopati hastaların yaklaşık %65'inde fibrozisin kanıtı olan GGT saptanması nedeniyle GGT'nin tek başına pozitif olmasının kardiyak olayları ön görmede iyi bir parametre olamayacağını düşünülmektedir (45). Eldeki mevcut veriler bu konuda yapılmış geniş çaplı ileriye dönük çalışma yapılmamış olmasından dolayı GGT'nin AKÖ açısından tek bağımsız

risk faktörü olamayacağını belirtmektedir (45). Fakat yine de bazı otörler GGT'yi ICD takılması kararı açısından orta risk grubuna sokmayı tercih etmişlerdir (46).

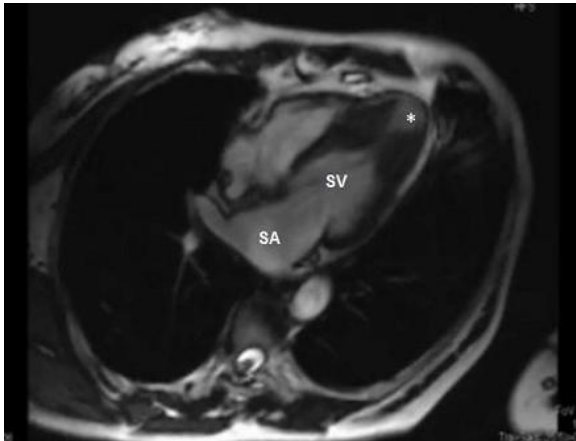
Seçilmiş hastalarda AKÖ için kullanılan temel risk faktörlerinin aydınlatıcı olmadığı durumlarda GGT'yi değerlendiren KMR sınıf IIb endikasyonla önerilmektedir (3).

### **Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu**

HKM hastalarında SVÇY obstrüksiyonunda mitral kapak altı yapıların önemli etkisi bulunmaktadır. Özellikle anterior papiller kasın normal hastalara göre farklı yerleşimi gibi papiller kas anormalliklerinin yüksek oranda bulunması bu durumu destekler niteliktedir (47-49). Kardiyak MR mitral kapak ve papiller kas yapılarının değerlendirilmesinde, mitral ön yaprağın septuma temas noktasının tespitinde ve HKM ile karışabilecek SVÇY gradiyenti oluşturan tablolardan biri olan subaortik membranın tanısında da değerli bir yöntemdir. Bu yapıların TTE ile net değerlendirilemediği durumlarda sınıf I endikasyonla KMR önerilmektedir (3).

### **İskemi**

İskemi testleri HKM hastalarında tanı testlerinden biri olarak değerlendirilmemektedir. Fakat ileri dönem risk belirteci olarak kullanılabilir. Negatif yeniden şekillenme gelişmeden önce iskeminin belirlenmesinin ve tedavisine odaklanılmasının HKM'nin doğal seyrini olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (50). İskeminin HKM'de iki önemli sekeli mevcuttur ve bunlar prognostik açıdan önemlidir. Mid-ventriküler hipertrofisi olan hastalarda darlık bölgesindeki gradiyentle beraber kronik mikrovasküler iskeminin varlığı apikal duvarın incelmeye ve hatta anevrizma gelişmesine sebep olmaktadır. Bu duruma tükenmiş apeks (burn out apex) adı verilmektedir (Şekil-5) (51). Apikal anevrizma gelişenlerde yıllık kardiyak olay gelişimi %10'a çıkmaktadır (51). Ayrıca apikal anevrizma gelişimi SV'de trombüs gelişimine de sebep olabilmektedir.



**Şekil-5.** Mid-ventriküler hipertrofisi olan bir hastada kardiyak manyetik rezonans görüntülemesinde saptanan apikal anevrizma (asteriks) görülmektedir. (SA: Sol atrium, SV: Sol ventrikül).

Hipertrofik kardiyomyopatide risk değerlendirilmesinde yeni KMR teknikleri geliştirilmekte olup klinik açıdan değer kazanabilmesi için daha fazla çalışmaya gerek vardır. T1 haritalama tekniği standart GGT tekniğine göre fibrozisin değerlendirilmesinde daha hassastır (52). 'Kardiyak manyetik rezonans spektroskopisi' tekniği miyokardiyal dokunun enerji durumunu belirlemektedir (53). Ayrıca "vasküler stiffness tekniği" ile aort sertliği değerlendirilmektedir. Aortik sertliğin HKM'de risk sınıflandırmasında önemli bir parametre olabileceği düşünülmektedir (54).

### **Nükleer görüntüleme**

*Gated blood-pool* radyonüklid anjiyografi, SV ve SaV hacimlerinin ve aynı zamanda EF'lerinin değerlendirilmesini sağlar. Radyonüklid anjiyografi ile aynı zamanda ventrikülün asimetrik hipertrofisi değerlendirilebilmektedir. Ekokardiyografi ve KMR'nin yüksek uzaysal çözünürlüğü nedeniyle nükleer incelemeye bu amaçla pek gerek duyulmamaktadır (3).

Nükleer yöntemler ile HKM hastalarında iskeminin varlığı ve ciddiyeti tespit edilebilir. Talyumla tespit edilebilen bölgesel perfüzyon bozukluğu prognostik açıdan önemlidir (55,56). Fakat "single photon emission computed tomography (SPECT)" ile belirlenen iskemik perfüzyon defektlerinin varlığı epikardiyal koroner lezyonların tespiti açısından yalancı pozitifliğe neden olmaktadır (57). Hipertrofik kardiyomyopatili hastalarda rutin olarak SPECT önerilmemekle birlikte göğüs ağrısı olup koroner arter hastalığı açısından düşük olasılıklı hastalarda sınıf IIa endikasyonla düşünülebilir (3).

### **Pozitron emisyon tomografisi**

Pozitron emisyon tomografisi (PET) kardiyovasküler araştırmalarda bölgesel kan akımının değerlendirilmesinde önemli yere sahiptir. Pozitron emisyon tomografisi çalışmalarında HKM hastalarında koroner akım rezervinin normal hastalara göre azaldığı belirlenmiştir ve bu durum kötü prognostik göstergesi olarak değerlendirilmektedir (58). Günlük klinik pratikte rutin iskemi değerlendirilmesi amacıyla HKM hastalarına PET inceleme yapılmamaktadır.

Gelecek açısından miyokardiyal metabolizmayı, sempatik innervasyonu ve  $\beta$  adrenerjik reseptör yoğunluğunu belirleyebilmek amacıyla yeni radyofarmasötik ajanlar denlenmektedir. Bu yöntemlerin etkinliği ile HKM'nin patofizyolojisi, kalp yetersizliği ve AKÖ açısından riskli grupların tespiti mümkün olabilecektir (59-63).

### **Bilgisayarlı tomografi**

Bilgisayarlı tomografinin (BT) yüksek kontrast rezolüsyonu sayesinde HKM'li hastalarda duvar kalınlıklarının doğru ölçümü, ventriküler hacmin, miyokard kitlesinin, miyokard duvar sınırlarının ve HKM fenotipinin tespiti mümkün olabilmektedir (64,65). Kardiyak BT ile eş zamanlı olarak koroner anatomi ve "miyokardiyal bridge"

varlığı da değerlendirilebilmektedir (66).

Kardiyak BT'nin HKM hastalarında TTE ve KMR ile birebir karşılaştırılmasının olmaması nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir. Suboptimal TTE görüntüsü olan ve sakıncalı bir durumun olması nedeniyle KMR çekilememiş hastalarda BT kullanılabilir. Bu durumlarda geriye dönük elektrokardiyografik sinyal ayırıcı yöntemin (retrospektif gated) yüksek radyasyon maruziyetine sebep olması nedeniyle kullanılmamalı; bunun yerine ileriye dönük (prospektif) inceleme tekniği uygulanmalıdır (67).

**Tablo-2.** Ani Kardiyak Ölüm İçin Risk Faktörleri ve Seçilecek Görüntüleme Yöntemleri.

Risk faktörleri	Görüntüleme yöntemleri
Maksimum duvar kalınlığı $\geq 3$ cm	TTE, KMR, Kardiyak BT
SA hacim indeksi $> 34$ mL/m <sup>2</sup>	TTE, KMR, Kardiyak BT
SVEF ( $< \% 50$ )	TTE, radyonüklid anjiyografi, KMR, Kardiyak BT
Apikal anevrizma	Kontrast ekokardiyografi, KMR, Kardiyak BT
SVÇY gradiyent $\geq 30$ mm Hg	Doppler ekokardiyografi
Perfüzyon defekti	SPECT
Azalmış koroner akım rezervi	PET
Geç gadolinyum tutulumu	KMR

## Sonuç

Hipertrofik kardiyomiyopatide risk sınıflandırılmasında görüntüleme yöntemleri oldukça önemli bir yere sahiptir. Sol ventrikül hipertrofisi dışında, SA genişlemesi, son dönem kalp yetersizliği, apikal anevrizma, SVÇY gradiyentinin 30 mmHg'nin üzerinde olması, perfüzyon defekti, azalmış koroner akım rezervi, geç gadolinyum tutulumu görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen ani ölüm risk belirteçleridir (Tablo-2) (68).

Ekokardiyografi genel olarak ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi olmakla beraber KMR, BT, PET ve nükleer incelemelerin bazı durumlarda avantajlı yönleri bulunmaktadır. Kardiyak MR SV fonksiyonlarının, duvar kalınlığının, SVÇY obstrüksiyonunun, mitral yetersizliğinin, SA hacminin değerlendirilmesinde TTE'ye alternatif bir yöntem olup miyokardiyal fibrozisin değerlendirilmesinde ise altın standart görüntüleme yöntemidir. Miyokardiyal iskeminin değerlendirilmesinde BT ve nükleer incelemeler önerilmektedir. Günümüzde her şeye rağmen HKM hastalarında gelişebilecek istenmeyen olayların öngörülmesinde kullanılacak yeni parametrelere ihtiyaç olup bu konuda yapılacak büyük ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. JAMA 2002;287(10):1308-20.
2. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2009;54(3):201-11.
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2011;58(25):212-60.
4. Maron BJ. Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circ J 2010;74(11):2271-82.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. Circulation 2006;113(14):1807-16.
6. Doi YL, McKenna WJ, Oakley CM, et al. 'Pseudo' systolic anterior motion in patients with hypertensive heart disease. Eur Heart J 1983;4(12):838-45.
7. Mun JB, Oh AR, Park HS, et al. The Unusual Suspect: Anemia-induced Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve and Intraventricular Dynamic Obstruction in a Hyperdynamic Heart as Unexpected Causes of Exertional Dyspnea after Cardiac Surgery. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2013;46(6):457-60.
8. Spirito P, Maron BJ, Chiarella F, et al. Diastolic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Relation to magnitude of left ventricular hypertrophy. Circulation 1985;72(2):310-6.
9. Klues HG, Schiffrers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. J Am Coll Cardiol 1995;26(7):1699-708.
10. Olszewski R, Timperley J, Szmigielski C, et al. The clinical applications of contrast echocardiography. Eur J Echocardiogr 2007;8(3):13-23.
11. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000;342(24):1778-85.
12. Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, et al. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2007;100(8):1293-8.
13. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2005;91(7):920-5.
14. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2006;114(3):216-25.



15. Panza JA, Petrone RK, Fananapazir L, et al. Utility of continuous wave Doppler echocardiography in the noninvasive assessment of left ventricular outflow tract pressure gradient in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(1):91-9.
16. Maron BJ, McIntosh CL, Klues HG, et al. Morphologic basis for obstruction to right ventricular outflow in HCM. *Am J Cardiol* 1993;71(12):1089-94.
17. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99(2):254-61.
18. Tülüce K, Tülüce SY, Yavuzgil O, et al. The left atrial phasic functions and the relationship with plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and symptomatic states in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;14(8):719-27.
19. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, et al. Utility of tissue Doppler imaging to predict exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy: Comparison with B-type natriuretic peptide. *J Cardiol* 2009;53(3):361-7.
20. Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DG, et al. Clinical significance of tissue Doppler imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2007;71(6):897-903.
21. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;98(7):960-6.
22. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Left atrial volume as an index of left atrial size: A population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):1036-43.
23. Losi MA, Betocchi S, Barbati G, et al. Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(1):76-81.
24. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114(21):2232-9.
25. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94(10):1288-94.
26. Okeie K, Shimizu M, Yoshio H, et al. Left ventricular systolic dysfunction during exercise and dobutamine stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):856-63.
27. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Fernandez X, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25(2):182-9.
28. Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2410-22.
29. Ganame J, Mertens L, Eidem BW, et al. Regional myocardial deformation in children with hypertrophic cardiomyopathy: morphological and clinical correlations. *Eur Heart J* 2007;28(23):2886-94.
30. Carasso S, Yang H, Woo A, et al. Systolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy: Novel concepts and implications for clinical status. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(6):675-83.
31. Kato TS, Noda A, Izawa H, et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation* 2004;110(25):3808-14.
32. Paraskevaidis IA, Panou F, Papadopoulos C, et al. Evaluation of left atrial longitudinal function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a tissue Doppler imaging and two-dimensional strain study. *Heart* 2009;95(6):483-9.
33. To ACY, Dhillon A, Desai MY. Cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imag* 2011;4(10):1123-37.
34. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, et al. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: Correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(3):242-9.
35. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(11):867-74.
36. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, et al. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004;90(6):645-9.
37. Pennell DJ. Ventricular volume and mass by CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 2002;4(4):507-13.
38. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, et al. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001;357(9254):420-4.
39. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12):2260-4.
40. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100(19):1992-2002.
41. Hoey ETD, Gulati GS, Ganeshan A, et al. Cardiovascular MRI for assessment of infectious and inflammatory conditions of the heart. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(1):103-12.
42. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(14):1369-74.
43. Fluechter S, Kuschyk J, Wolpert C, et al. Extent of late gadolinium enhancement detected by cardiovascular magnetic resonance correlates with the inducibility of ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12(1):30.
44. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(11):875-87.
45. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2008;1(3):184-91.
46. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121(3):445-56.

47. Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124(1):40-7.
48. Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M, et al. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94(10):1295-301.
49. Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ, et al. Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101(5):668-73.
50. Maron MS, Olivetto I, Maron BJ, et al. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: an emerging but under-recognized pathophysiologic mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(9):866-75.
51. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118(15):1541-9.
52. Amano Y, Takayama M, Kumita S. Contrast-enhanced myocardial T1-weighted scout (Look-Locker) imaging for the detection of myocardial damages in hypertrophic cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(4):778-84.
53. Holloway CJ, Suttie J, Dass S, et al. Clinical cardiac magnetic resonance spectroscopy. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54(3):320-7.
54. Austin BA, Popovic ZB, Kwon DH, et al. Aortic stiffness independently predicts exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy: a multimodality imaging study. *Heart* 2010;96(16):1303-10.
55. O'Gara PT, Bonow RO, Maron BJ, et al. Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 1987;76(6):1214-23.
56. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, et al. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(3):796-804.
57. Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2410-22.
58. Camici P, Chiriac G, Lorenzoni R, et al. Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(4):879-86.
59. Zhao C, Shuke N, Okizaki A, et al. Comparison of myocardial fatty acid metabolism with left ventricular function and perfusion in cardiomyopathies by 123I-BMIPP SPECT and 99mTc-tetrofosmin electrocardiographically gated SPECT. *Ann Nucl Med* 2003;17(7):541-8.
60. Terai H, Shimizu M, Ino H, et al. Changes in cardiac sympathetic nerve innervations and activity in pathophysiologic transition from typical to end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2003;44(10):1612-7.
61. Schafers M, Durka D, Rhodes CG, et al. Myocardial presynaptic and postsynaptic autonomic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 1998;82(1):57-62.
62. Sipola P, Vanninen E, Aronen HJ, et al. Cardiac adrenergic activity is associated with left ventricular hypertrophy in genetically homogeneous subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2003;44(4):487-93.
63. Choudhury L, Guzzetti S, Lefroy DC, et al. Myocardial beta adrenoceptors and left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996;75(1):50-4.
64. Orakzai SH, Orakzai RH, Nasir K, et al. Assessment of cardiac function using multidetector row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(4):555-63.
65. Dewey M, Müller M, Eddicks S, et al. Evaluation of global and regional left ventricular function with 16-slice computed tomography, biplane cine ventriculography, and two dimensional transthoracic echocardiography: Comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(10):2034-44.
66. Mao SS, Budoff MJ, Oudiz RJ, et al. Effect of exercise on left and right ventricular ejection fraction and wall motion in patients with coronary artery disease: An electron beam computed tomography study. *Int J Cardiol* 1999;71(1):23-31.
67. Gopal A, Mao SS, Karlsberg D, et al. Radiation reduction with prospective ECG-triggering acquisition using 64-multidetector computed tomographic angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25(4):405-16.
68. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(5):473-98.

**Öğretimsel videoların hemşirelik beceri eğitiminde kullanımı****The use of instructional videos in nursing skills training**Esra Akın Korhan<sup>1</sup> Çağatay Üstün<sup>2</sup><sup>1</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Sayın Editör,

Hemşirelik mesleği, bilişsel, psikomotor ve tutumsal davranışların kazandırılması gereken bir meslektir (1). Bu bağlamda, hemşirelik eğitimi öğrencilere belirtilen rolleri kazandıracak yeterlilikte bilişsel, duyuşsal ve psikomotor öğrenme alanlarını kapsayan bir eğitim sistemini ve yenilikçi uygulamaların kullanılmasını gerektirmektedir (2). Bu doğrultuda psikomotor beceri eğitimi günümüzde gösterme yöntemi ve beceri listelerinin kullanılması gibi geleneksel yöntemlerin yanı sıra gerçek klinik senaryolar, rol oynama, video gösterimi, simüle hasta ve standardize hasta gibi yöntemlerin kullanılması ile daha etkin bir biçimde yürütülmektedir (3). Teknoloji beceri eğitiminde daima önemli bir rol oynamıştır. Teknolojinin bir unsuru olan videolar, hemşirelik öğrencilerinin beceri öğrenmesini kolaylaştırmaktadır (3). Eğitim-öğretim ortamlarında öğretimsel videoların kullanımı pedagojik bir araç olarak tanımlanmakta ve teori ile uygulamayı birleştirdiği düşünülmektedir. Öğretimsel videolar görüntü ve sesin aynı anda öğrenciye verilmesi ile hem bilgi deposu hem de iyi bir gösteri aracı olarak iki yönlü iletişim ortamı sağlamaktadır. Öğretimsel videoların eğitim-öğretim ortamlarında kullanılması bilişsel fayda (çok ve iyi öğrenme, bellekte tutma, hatırlama), psikolojik fayda (motivasyon, öğrenme zevki) ve bilgileri görselleştirme kolaylığı gibi etkileri vardır. Öğrenme süreci içerisinde video kullanımı, öğrenciler tarafından anlamlı zihinsel etkinlikler oluşturmaya ve yorumlama, kritik düşünme, problem çözme becerileri gibi bilişsel yeteneğin öğrencilerde gelişmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca, eğitim materyali olarak video kullanımı öğrenci motivasyonu üzerinde pozitif bir etkiye sahiptir (4).

Tüm bu bilgiler ve gerekçeler ışığında İzmir Katip Çelebi Üniversitesinde hemşirelik öğrencilerinin psikomotor beceri eğitimlerinde video destekli öğretim yöntemi kullanılmaktadır. Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı öğretim elemanlarımız tarafından psikomotor beceri eğitimi verilen her bir beceri için işlem adımları doğrultusunda tüm uygulamaların video çekimleri yapılmıştır.

Her bir psikomotor beceriye ait ilgili teorik bölüm anlatıldıktan sonra söz konusu becerinin uygulandığı video görüntüsü öğrenciye gösterilmiş ve daha sonrada izleyebilmeleri için öğrencilere verilmiştir. Bu aşamalar-dan sonra eğitimci tarafından beceri laboratuvarında söz konusu becerilerinin öğretimi gerçekleştirilmiştir. Öğrencilere hem öğretimsel video destekli hem de demonstrasyon yönteminin birlikte kullanıldığı bir öğretim stratejisi ile psikomotor beceri kazandırılmıştır. Bu yenilikçi yaklaşımın ise öğrencilerin psikomotor beceri gelişmelerini olumlu yönde etkilediği ve becerilerine ilişkin bilgi düzeylerini arttırdığı görülmüştür.

Bu konuyu etik açısından ele aldığımızda, hemşirelik lisans eğitim programı içerisindeki psikomotor becerinin geliştirilmesi çalışmalarının önemli bir yeri olduğu düşünülmelidir. Özellikle görev-merkezli (deontolojik) anlamda değerlendirdiğimizde, bir hemşirelik öğrencisinin edinmiş olduğu bilgi birikimini belli eğitim modelleriyle uygulamaya çalışması, onun mesleğinde daha az hata yapan ve mesleğini severek yapmasını destekleyen bir yönü ortaya çıkarabilir. Böylece hemşirelikte bilgi, beceri ve karar vermenin bir arada değerlendirilmesiyle (5) karar vermenin kolaylaşacağını ve bunun da tıbbın temel etik ilkelerinden olan “yarar sağlama” konusuna olumlu bir katkıda bulunacağını düşünebiliriz. Bir hemşirelik öğrencisinin alacağı bilişsel, duyuşsal ve psikomotor beceri eğitimi, onun profesyonel meslek yaşantısını geliştirir, mesleki suistimallerin önüne geçer, mesleki etik ve ahlâki sorumluluklarını pekiştirir.

**Kaynaklar**

1. Terzioğlu D, Kapucu S, Özdemir L ve ark. Simülasyon yöntemine ilişkin hemşirelik öğrencilerinin görüşleri. Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi 2012;16-23.
2. Görüş S, Bilgi N, Bayındır SD. Hemşirelik eğitiminde simülasyon kullanımı. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2014;4(2):25-9.
3. Mete S, Uysal N. Hemşirelik mesleksi beceri laboratuvarındaki psikomotor beceri eğitiminin öğrenci ve eğitimci tarafından değerlendirilmesi. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi 2010;2:28-38.
4. Pekdağ B. Kimya Öğreniminde Alternatif Yollar: Animasyon, Simülasyon, Video ve Multimedya ile Öğrenme. Journal of Turkish Science Education 2010;7(2):79-110.
5. Evans RJ, Donnelly GW. A Model to describe the relationship between knowledge, skill, and judgment in nursing practice. Nursing Forum 2006;41(4):150-7.

Yazışma Adresi: Esra AKIN KORHAN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 28.07.2015 Kabul Tarihi: 25.08.2015



## ANAHTAR SÖZCÜKLER DİZİNİ

- Bilgisayarlı tomografi, ESWL, üreter taşı, 1  
KOAH, kombine preparat, LABA, pnömoni, 4  
Multipleks PCR, solunum virüsleri, 8  
Maküla, optik koherens tomografi, 15  
c-Kit, kök hücre, Nanog, ovaryum, tirotoksikoz, 19  
Akut myeloid lösemi, inv16, CFBETA-MYH11, RT-PCR, 26  
Endometrial polip, histeroskopi, uterin rüptür, 30  
Fabry hastalığı, hemodiyaliz, son dönem böbrek yetmezliği, 33  
Nasal miyaz, yoğun bakım, 36  
Enterokutanöz fistül, fıtık, ince barsak, intraperitoneal mesh, 39  
Bilateral, kapiller hemanjiom, over, 41  
Hipokalemi, meyan kökü, paralizi, rabdomyoliz, 43  
Oftalmik anestezi, 46  
Akılcı antibiyotik kullanımı, bilgi düzeyi, dış hekimliği, 55  
Keratistik odontojenik tümör, parakeratinizasyon, rekürrens, 59  
Mesane tümörü, prostat adenokarsinomu, radikal sistoprostatektomi, sağkalım, 65  
Günübirlik anestezi, metoklopramid, postoperatif bulantı-kusma, 70  
Akrep sokması, Adıyaman, çocuk, Malatya, 74  
Komplikasyon, folat, homosistein, ikinci trimester, gebelik, B12 vitamini, 78  
Fasiyal dipleji, Guillain Barré sendromu, suççuğu, 83  
Geç çocukluk, Morgagni hernisi, radyografi, 86  
Holt Oram sendromu, kardiyak defekt, 89  
Malign transformasyon, matür kistik teratom, over, 92  
Anevrizmal kemik kisti, petröz kemik, altıncı kraniyel sinir felci, 95  
Gastrik kanser, adrenal metastaz, cerrahi tedavi, 98  
Blastokist, epiblast, germ tabakaları, soy özellikleri, 101  
t(4;11) MLL-AF4 translokasyonu, gerçek zamanlı RT-PCR, 107  
Trabekülektomi, bleb yetersizliği, 5-FU, 5-fluorourasil, 111  
Polis, sigara kullanımı, pasif içicilik, tütün düzenlemeleri, 114  
Adrenal insidentaloma, sublinik Cushing sendromu, 1 mg Dexametazon supresyon testi, feokromositoma, Conn sendromu, operasyon yöntemi, 120  
Anestezi, prostat biyopsisi, tekrar biyopsi, 124  
Adolesan, riskli davranışlar, 127  
Erdheim-Chester hastalığı, manyetik rezonans görüntüleme, kardiyak tutulum, nörolojik bulgular, 134  
Serebellopontin açığı, çocukluk, medulloblastom, 137  
Psödötümör serebri, vitamin B12 eksikliği, idiopatik hipoparatiroidizm, 139  
Histeroskopi, uterin rüptür, endometrial polip, 142  
Kondrom, yumuşak doku tümörleri, manyetik rezonans görüntüleme, diz, 145  
Piperasilin, tazobaktam, kemik iliği baskılanması, nötropeni, trombositopeni, 148  
Obstetrik anestezi, 151

Kronik HBV enfeksiyonu, HBV DNA kantitasyonu, gerçek zamanlı PCR, 159  
Toxoplasma gondii, gebelik, seroprevalans, 163  
Kemoterapi, febril n6topenik atak, hematolojik malignite, risk fakt6rleri, 167  
D vitamini, kardiyovask6ler hastalık, lipid profili, 173  
Akciğer kanseri, ikinci primer malignite, operasyon, 177  
Tiroidektomi, y6zeyel servikal pleksus bloğu, opioid, 182  
Karsinoid t6m6r, renal t6m6rler, n6roendokrin, immunohistokimya, 187  
Nazal kavite, leiomyosarkom, 190  
6lyak hastalığı, eozinofilik 6zefajit, endoskopi, 193  
Gaucher, sitopeni, splenomegali, 196  
Adneksiyel kitle, gebelik, laparotomi, 199  
Hipoparatiroidi, hipokalsemi, kalsifikasyon, spondiloartropati, 202  
Hipertrofik kardiyomiyopati, ani kardiyak 6l6m, kalp g6r6nt6leme y6ntemleri, 205

---

## KEY WORDS INDEX

---

Computed tomography, ESWL, ureter stone, 1  
COPD, combination inhaled agents, LABA, pneumonia, 4  
Multiplex PCR, respiratory viruses, 8  
Macula, optic coherence tomography, 15  
c-Kit, stem cell, Nanog, ovary, thyrotoxicosis, 19  
Acute myeloid leukemia, inv16, CFBETA-MYH11, RT-PCR, 26  
Endometrial polyp, hysteroscopy, uterine rupture, 30  
Fabry disease, hemodialysis, end stage renal failure, 33  
Nasal myiasis, intensive care unit, 36  
Enterocutaneous fistula, hernia, small intestine, intraperitoneal mesh, 39  
Bilateral, capillary hemangioma, ovary, 41  
Hypokalemia, licorice root, paralysis, rhabdomyolysis, 43  
Ophthalmic anesthesia, 46  
Rational antibiotic use, knowledge level, dentistry, 55  
Keratocystic odontogenic tumor, parakeratinization, recurrence, 59  
Bladder tumor, prostate adenocarcinoma, radical cystoprostatectomy, survival, 65  
Outpatient anesthesia, metoclopramide, postoperative nausea and vomiting, 70  
Scorpion sting, Adiyaman, child, Malatya, 74  
Complication, folate, homocysteine, midtrimester, pregnancy, vitamin B12, 78  
Facial diplegia, Guillain-Barré syndrome, varicella, 83  
Late childhood, Morgagni hernia, radiography, 86  
Holt-Oram syndrome, cardiac defect, 89  
Malignant transformation, mature cystic teratoma, ovary, 92  
Aneurysmal bone cysts, petrous bone, sixth cranial nerve palsy, 95  
Adrenal metastasis, gastric cancer, surgical treatment, 98  
Blastocyst, epiblast, germ layers, lineage specification, 101  
t(4;11) MLL-AF4 translocation, real time RT-PCR, 107  
Trabeculectomy, bleb failure, 5-FU, 5-fluorouracil, 111  
Police, cigarette use, passive smoking, regulation of tobacco, 114  
Adrenal incidentaloma, subclinical Cushing syndrome, 1 mg dexamethasone suppression test, pheochromocytoma, Conn syndrome, operation method, 120  
Anesthesia, prostate biopsy, re-biopsy, 124  
Adolescent, risky behaviours, 127  
Erdheim-Chester disease, magnetic resonance imaging, cardiac involvement, neurological signs, 134  
Cerebellopontine angle, childhood, medulloblastoma, 137  
Pseudotumor cerebri, vitamin B12 deficiency, idiopathic hypoparathyroidism, 139  
Hysteroscopy, uterine rupture, endometrial polyp, 142  
Chondroma, soft tissue neoplasms, magnetic resonance imaging, knee, 145  
Piperacillin, tazobactam, bone marrow suppression, neutropenia, thrombocytopenia, 148  
Obstetric anesthesia, 151

---

Chronic hepatitis B infection, HBV DNA quantification, real time PCR, 159  
Toxoplasma gondii, pregnancy, seroprevalence, 163  
Chemotherapy, febrile neutropenic attacks, hematological malignancy, risk factors, 167  
Vitamin D, cardiovascular disease, lipid profile, 173  
Lung cancer, second primary neoplasm, operation, 177  
Thyroidectomy, superficial cervical plexus block, opioid, 182  
Carcinoid tumor, renal tumours, neuroendocrine, immunohistochemistry, 187  
Nasal cavity, leiomyosarcoma, 190  
Celiac disease, eosinophilic esophagitis, endoscopy, 193  
Gaucher, cytopenia, splenomegaly, 196  
Adnexal mass, pregnancy, laparotomy, 199  
Hypoparathyroidism, hypocalcemia, calcification, spondyloarthropathy, 202  
Hypertrophic cardiomyopathy, sudden cardiac death, cardiac imaging modalities, 205



**YAZAR DİZİNİ  
(AUTHOR INDEX)**

- Açıkgöz Eda, 101  
Akan Özlem, 202  
Akansel Gür, 134  
Akay Cemal, 59  
Akçalı Aylin, 139  
Akçam Tefik İker, 177  
Akçiçek Fehmi, 57 (Ek Sayı)  
Akdemir Ali, 30  
Akdeniz Fırat, 124  
Akgül Bülent, 43  
Akgül Pınar, 139  
Akgül Pınar, 43  
Akgün Çağlıyan Gülsüm, 196  
Akman Tarık, 137  
Akpınar Çetin Kürşad, 83  
Aksoylar Serap, 107  
Aksoylar Serap, 26  
Aktan Çağdaş, 26  
Aktan Çağdaş, 107  
Aktuğ Hüseyin, 101  
Aktuğ Hüseyin, 19  
Akyüz Muhammet, 89  
Alkan Yılmaz Özlem, 16 (Ek Sayı)  
Almış Habip, 74  
Altuakar Baran, 78  
Altuğlu İmre, 159  
Aras Adem Bozkurt, 137  
Arıkan Merve, 202  
Arslan Ayşe, 8  
Aşkın Ayhan, 202  
Atay Ahmet Engin, 33  
Atay Yüksel, 89  
Avcı Çığır Biray, 107  
Avcı Çığır Biray, 26  
Avsar Ayşe Filiz, 78  
Aydemir Sohret, 167  
Aydın Hakan, 142  
Aydinok Yeşim, 107  
Aydinok Yeşim, 26  
Aygıt Ebru Demet, 111  
Aygüneş Duygu, 107  
Aygüneş Duygu, 26  
Ayhan Semin, 193  
Ayık Mehmet Fatih, 89  
Aytac Pınar Çağlar, 78  
Balcı Tuğçe, 107  
Balcı Tuğçe, 26  
Balcioğlu Taner, 70  
Balık Gülşah, 163  
Balkan Can, 107  
Balkan Can, 26  
Baş Tolga, 142  
Bayol Naciye Ümit, 65  
Bayram Korhan, 202  
Baysak Ayşegül, 4  
Bilgir Oktay, 196  
Bor Canan, 46  
Bozok Çetintaş Vildan, 107  
Bozok Çetintaş Vildan, 2  
Burak Zeybek, 30  
Büke Ahmet Çağrı, 35 (Ek Sayı)  
Büyükkeçeci Filiz, 107  
Büyükkeçeci Filiz, 26  
Cagırgan Seckin, 167  
Candan Ümit, 55  
Coşar Murat, 137  
Çağan Appak Yeliz, 193  
Çağırıcı Ufuk, 177  
Çakan Alpaslan, 177  
Çanakçı Ebru, 182  
Çeldir Emre Jülide, 4  
Çelik Aykut, 173  
Çelik Canan, 173  
Çertuğ Agah, 46  
Çetin Fatma, 127  
Çetingül Nazan, 107  
Çetingül Nazan, 26  
Çetinkalp Şevki, 120  
Çiçek Candan, 8  
Çok Gürsel, 8  
Dalkıran Perihan Aylin, 148  
Dallar Bilge Yıldız, 127  
Dalmızrak Ayşegül, 107  
Dalmızrak Ayşegül, 26  
Danisman Nuri, 78  
Demir Uygur, 98  
Demirbağ Ömer, 74  
Demircan Mehmet, 86  
Demirci Nuray, 74 (Ek Sayı)  
Demirdal Seçil, 202  
Demirok Ahmet, 111  
Demirok Ahmet, 15  
Dirican Ahmet, 167  
Dirim Mete Berna, 145  
Doğru Hakan, 83  
Donmez Ayhan, 167  
Efendi Hüsnü, 134  
Elçi Mehmet Ali, 139  
Elçi Mehmet Ali, 43  
Elkırın Özlem, 74  
Emren Sadık Volkan, 205  
Engin Ömer, 39  
Erdoğan Mehmet, 120  
Erensoy Selda, 159  
Ergani Batuhan, 1  
Ergenoğlu Ahmet Mete, 30  
Ergönül Ayşe Gül, 177  
Eroğlu Zuhâl, 107  
Eroğlu Zuhâl, 26  
Erol Asiye Mukaddes, 173  
Esen Bennur, 33  
Evcil Mehmet Sinan, 55  
Eyigör Sibel, 22 (Ek Sayı)  
Figen Kır Şahin, 199

Gelal Fazıl, 95  
Gelincik İbrahim, 41  
Gelincik İbrahim, 187  
Genç Tuğçe, 182  
Geyik Sırma, 139  
Göde Sercan, 190  
Gökmen Emel, 33  
Gülyüz Abdulgani, 86  
Gündüz Cumhuri, 26  
Gündüz Cumhuri, 107  
Günel Nur Selvi, 107  
Günel Nur Selvi, 26  
Güner Altuğ, 173  
Gürgan Alev, 202  
Gürgün Cemil, 205  
Gürsoy Merve, 145  
Gürsoy Merve, 95  
Güven Mustafa, 137  
Hacıoğlu Kadir, 173  
Havaçeliği Atlam Demet, 114  
Hortu İsmet, 30  
Işık Onur, 142  
Işık Onur, 89  
Işıkgöz Taşbakan Meltem, 55  
İkbal Yetiş Muhammed, 86  
İlbey Yusuf Özlem, 1  
İldemir Didem, 173  
İşleğen Çetin, 29 (Ek Sayı)  
İşoğlu Cemal Selçuk, 65  
İşoğlu Cemal Selçuk, 1  
Kağıtçı Mehmet, 163  
Kanko Muhip, 134  
Karabay Yavaşoğlu Nefise Ülkü, 19  
Karabıçak Mustafa, 65  
Karabıçak Mustafa, 1  
Karakuş Mehmet, 36  
Karaman Erdur Sevil, 111  
Karaman Semra, 151  
Kasırğa Erhun, 193  
Kavaklı Kaan, 107  
Kavaklı Kaan, 26  
Kaya Hava, 148  
Kayabaşı Çağla, 107  
Kayabaşı Çağla, 26  
Kayhan Eda, 74  
Kerry Zeliha, 62 (Ek Sayı)  
Kılavuz Aslı, 57 (Ek Sayı)  
Kılıç Elif, 92  
Koca Osman, 124  
Koç Gökhan, 124  
Koç Murat, 142  
Koçyiğit Hikmet, 202  
Konca Çapan, 86  
Kosova Buket, 107  
Kosova Buket, 26  
Kulaçoğlu Sezer, 92  
Kur Ali, 41  
Kuşcu Ferit, 148  
Kutsal Ali, 142  
Küçükaslan Ali Şahin, 107  
Küçükaslan Ali Şahin, 26  
Makay Özer, 120  
Mıhmanlı Mehmet, 98  
Midilli Raşit, 190  
Mutaf Çağrı, 15  
Mutay Suntur Bedia, 148  
Müezzinoğlu Bahar, 134  
Neyal Münife, 139  
Oltulu Fatih, 19  
Oytun Bayrak Ayşe, 83  
Öktem Gülperi, 19  
Önalın Tuğba, 4  
Özbel Yusuf, 36  
Özçağlayan Ömer, 187  
Özçelik Ferah, 15  
Özdemir Kutbay Nilüfer, 120  
Özdemir Özer, 4  
Özdemir Savaş, 163  
Özdil Ali, 177  
Özensoy Töz Seray, 36  
Özerdem Yasemin Çiğdem, 134  
Özgen Gökhan, 120  
Özhan Mustafa Hikmet, 4  
Özmen Yelken Besra, 107  
Özmen Yelken Besra, 26  
Özsan Müge, 139  
Pehlivan Esmâ, 120  
Pullukçu Hüsnü, 8  
Resnick Donald, 145  
Rezanko Atasever Türkan, 95  
Saraç Zeliha Fulden, 1 (Ek Sayı)  
Sargın Asuman, 151  
Satıcı Turgay, 15  
Savaş Sumru, 46 (Ek Sayı)  
Sayar İlyas, 41  
Saydam Güray, 107  
Saydam Güray, 26  
Saygılı Füsün, 120  
Saz Eylem Ulaş, 8  
Seçkin Selda, 92  
Sergin Demet, 70  
Sertöz Rüçhan, 159  
Solum Sezin, 173  
Soydaş Çınar Cahide, 205  
Soyer Nur, 167  
Süelözgen Tufan, 65  
Süelözgen Tufan, 1  
Şahin Fahri, 107  
Şahin Fahri, 26  
Şahin Hüseyin Alparslan, 83  
Şahin Kazım, 163  
Şahin Mustafa, 190  
Şahin Sevinç, 92  
Şahin Sevnaz, 41 (Ek Sayı)  
Şarer Yürekli Banu, 120  
Şen Halil Murat, 137  
Şentürk Şenol, 163  
Şit Dede, 33  
Tarhan Hüseyin, 65  
Taş Nilay, 182  
Tekin Mehmet, 86  
Tetik Ayhan, 59  
Tetik Vardarlı Aslı, 107  
Tezcanlı Kaymaz Burçin, 107  
Tezcanlı Kaymaz Burçin, 26  
Tombuloglu Murat, 167  
Tombuloğlu Murat, 107  
Tombuloğlu Murat, 26  
Tosun Taşar Pınar, 51 (Ek Sayı)  
Töbü Mahmut, 107  
Töbü Mahmut, 26  
Turgan Nevbahar, 19  
Turgay Nevin, 12 (Ek Sayı)  
Turgay Nevin, 36  
Turhan Ajda, 159

Turhan Kutsal, 177  
Tülüce Kamil, 205  
Türk Hakan, 124  
Türk Hakan, 65  
Türk Hakan,1  
Türker Polat, 187  
Ulusoy Sercan, 55  
Ural Ulku Mete, 78  
Urgancı Ulaş, 39  
Uygur Ramazan, 187  
Uysal Ayşe, 55  
Uysal Ayşegül, 19  
Uysal Serhat, 55  
Ülkü Mete Ural, 199  
Ün Sıtkı, 124  
Ün Sıtkı, 65  
Ünver Ayşegül, 36  
Üstün Çağatay, 74 (Ek Sayı)

Vardarlı Aslı Tetik, 26  
Yağın Özgür, 182  
Yakar Tülüce Selcen, 205  
Yakıncı Cengiz, 74  
Yalaki Zahide, 127  
Yalbuzdağ Okan Nabi, 65  
Yamazhan Tansu, 55  
Yararbaş Görkem, 114  
Yavaşıoğlu Altuğ, 19  
Yazıcı Ahmet Taylan, 15  
Yazıcı Pınar, 98  
Yeniçel Ahmet Özgür, 30  
Yeşil Hilal, 22 (Ek Sayı)  
Yeşim Bayoğlu Tekin, 199  
Yıldırım Süleyman, 33  
Yılmaz Deniz, 107  
Yılmaz Deniz, 26  
Yılmaz Fergun, 167

Yılmaz İhsan, 111  
Yılmaz İhsan, 15  
Yılmaz Mehmet, 39  
Yılmaz Merve, 1 (Ek Sayı)  
Yılmaz Mustafa, 139  
Yılmaz Süslüer Sunde, 107  
Yılmaz Süslüer Sunde, 26  
Yılmaz Yüksel, 124  
Yiđiter Remzi, 139  
Yılmaz Mustafa, 43  
Yitik Ali, 41  
Yoldaş Mehmet, 1  
Yüceer Nurullah, 95  
Yüksel Esra, 70  
Zeytinođlu Mert, 59  
Zorlu Ferruh, 65  
Zorlu Ferruh, 1



# 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 yayımladığı 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 yayımlanması 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 standartlardan 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 bildirilmelidir. 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. 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 yayımlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

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

## MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayımlanması 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]. 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 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 a figure or a 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]. 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 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.			

**EGE JOURNAL OF MEDICINE  
COPYRIGHT TRANSFER FORM**

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Tel.	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the editors or associates if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor, Associate Editors and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Signature	Date
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			