

# EGE TIP DERGİSİ

## *Ege Journal of Medicine*

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

Cilt / Volume: 55

Sayı / Issue:4

Aralık / December 2016

Sayfa / Pages: 163-212

### **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

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI

Ali BAŞÇI

Semra KARAMAN

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*

J Patrick BARBET, *Anatomy, Histology and Embryology, FR*

Eduardo Weruaga PRIETO, *Neuroscience, ES*

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU, *Cardiovascular Surgery, CH*

Ömer ŞENBAKLAVACI, *Thoracic Surgery, UK*

Pınar COŞKUN, *Neuroscience, USA*

Tarik TIHAN, *Pathology, US*

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 2016

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***Tecrübenin perkütan nefrolitotomi komplikasyonlarına etkisi**

Impact of experience on percutaneous nephrolithotomy's complications

Hakan Türk Cemal Selçuk Işoğlu Mustafa Karabıçak Mehmet Yoldaş Batuhan Ergani  
Tufan Süelözgen Yusuf Özlem İlbey Ferruh Zorlu

163

**Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü nükleoproteininin rekombinant olarak elde edilmesi ve ELISA'da kullanımı**

Isolation of recombinant Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein and its usage in ELISA

Gonca Dönmez Ergün Pınarbaşı

168

**Prospective evaluation of relaxation exercises and sound masking therapy in tinnitus patients**

Tinnitus hastalarında gevşeme egzersizlerinin ve maskeleyen tedavisinin prospektif değerlendirilmesi

Selen Karaçalı Mehmet Fatih Öğüt Göksel Turhal Sercan Göde Kerem Öztürk

175

**Ege Üniversitesi Hastanesine başvuran hastalarda saptanan izole anti-HBc pozitifliğinin değerlendirilmesi**

Evaluation of 'anti-HBc only' serological pattern detected in patients admitted to Ege University Hospital

Tuğba Bozdemir Ayşın Zeytinoğlu Türkeş Rüçhan Sertöz İmre Altuğlu

180

**Griggs forseps dilatasyon tekniği ile perkütan trakeostomi:  
60 yoğun bakım hastasının retrospektif analizi**

Percutaneous tracheostomy with Griggs dilating forceps technique:

Retrospective analysis of 60 intensive care patients

Ebru Çanakçı Ayşegül Elbir Şahin Korhan Kılıç

184

**Comparison of the biomechanics of plates with modified surface texture in an in vitro chicken model**

Yüzey şekli değiştirilmiş plakların in vitro tavuk modeli ile biyomekanik karşılaştırılması

Numan Kuyubaşı Birol Gülman Ferhat Say Alper Çıraklı Fatih Yıldız

190

---

**OLGU SUNUMLARI**  
*CASE REPORTS*

---

**Percutaneous treatment of renal embolism in a patient with flank pain**

Yan ağrısı olan bir hastada renal embolinin perkütan tedavisi

Emrah Acar Mehmet Fatih Yılmaz Süleyman Barutçu Aykun Hakgör Emine Demiryapan  
Muzaffer Kahyaoğlu Büşra Güvendi Çetin Geçmen

196

**Künt karın travmasına bağlı mezenterik avulsiyon**

Mesenteric avulsion in a blunt trauma

Abdullah Şişik Fatih Başak Tolga Canbak Ali Kılıç Aylin Acar Metin Yücel  
Adnan Özpek Gürhan Baş

199

**Künt göğüs travması sonrası gelişen nefes darlığı ve karaciğer enzim yüksekliği**

Dyspnea and elevated liver enzymes following blunt chest trauma

Devrim Bozkurt Salih Kılıç Dilara Kılıç Aslı Kılavuz Fehmi Akçiçek

202

**Akut glomerülonefritin nadir bir nedeni: Hepatit A virüs enfeksiyonu**

An uncommon cause of acute glomerulonephritis: Hepatitis A virus infection

Kenan Yılmaz Süleyman Geter Gülcihan Özek

205

**Treatment of iatrogenic calcinosis cutis in neonates with topical steroids**

Yenidoğandaki iyatrojenik kalsinozis kütisin topikal steroid ile tedavisi

Muhittin Çelik Ali Bülbül Sinan Uslu Merve Sanlı Haşim Gencer

207

**Spontaneous and rapid resolution of post-traumatic acute subdural hematoma**

Post-travmatik akut subdural hematomun spontan ve hızlı rezolüsyonu

Özgür Demir Faruk Tonga

210

2016 YILI İÇİNDE YAYIMLANAN MAKALELERİ DEĞERLENDİREN DANIŞMANLARIMIZ

A.Adil ESEN	Halil İbrahim SERİN
A.Mine KÜÇÜKER	Halil Necati DEDEOĞLU
Abdulkadir GENÇ	Haluk AKIN
Abdurrahim DERBENT	Hayal BOYACIOĞLU
Abdussamed YALÇIN	İbrahim AÇIKBAŞ
Ahmet ÇARHAN	İdil ÜNAL
Ahmet ÇELİK	İlkin ÇANKAYALI
Ahmet EROĞLU	Keramettin YANIK
Ahmet KALE	Levent TÜRKERİ
Ahmet KESKİNOĞLU	Lütfiye PIRBUDAK
Ahmet KUTLUHAN	Mehmet Akif BÜYÜKBEŞE
Ahmet Mete ERGENOĞLU	Mehmet Atif Erol AKSEKİLİ
Ahmet Selim ÖZKAN	Mehmet KANTAR
Alaattin ÖZTÜRK	Mehmet Serdar KÜTÜK
Ali KARAKUŞ	Mehmet Sezai TAŞBAKAN
Alpaslan TÜRKKAN	Mesut SİPAHİ
Asli DAVAS	Metin KAPAN
Atilla YILMAZ	Mustafa Kemal İLİK
Ayşe TOSUN	Mustafa MELİKOĞLU
Bariş ALTAY	Mustafa UĞUR
Berrin GÜNAYDIN	Mustafa Yaşar ÖZDAMAR
Beyhan TÜYSÜZ	Nazan SAVAŞ
Cantürk TAŞÇI	Necmi ATA
Cemil GÜRGÜN	Nurcan ARAS
Çapan KONCA	Oğuz YAVUZGİL
Demet AYDIN TOK	Onur BİLGE
Dilek YEŞİLBURSA	Ömer Selahattin TOPALAK
Dündar Özalp KARABAY	Özlem YILMAZ
Ece BÖBER	Pınar ASLAN KOŞAR
Ender UGUTMEN	Reşit MISTIK
Engin DURSUN	Reyhan UÇKU
Ercan M AYGEN	S.Taner BALCIOĞLU
Ercan ÖĞREDEN	Sedat KIRAZ
Erkan ALATAŞ	Sedat YILMAZ
Eyüp Sabri UÇAN	Selim KURTOGLU
Fatma SILAN	Sema KALKAN UÇAR
Fazıl Necdet ARDIÇ	Sema ÖNCEL
Fethullah KENAR	Serdar OLT
Fikret ERDEMİR	Servet HACIVELİOĞLU
Filiz EKİCİ	Sibel BOZABALI
Fusun SAYGILI	Tahir GÜRLER
Gökay BOZKURT	Tolga KANDOĞAN
Gökhan KESER	Türkan PATİROĞLU
Güngör KARAGÜZEL	Umut H. GÖLGE
Gürsel ÇOK	Ümran TORU
Güzide AKSU	Zeliha Fulden SARAÇ
Hakan ABACIOĞLU	Zuhal EROĞLU



## Tecrübenin perkütan nefrolitotomi komplikasyonlarına etkisi

### Impact of experience on percutaneous nephrolithotomy complications

Hakan Türk Cemal Selçuk İšoğlu Mustafa Karabıçak Mehmet Yoldaş Batuhan Ergani  
Tufan Suelözgen Yusuf Özlem İlbey Ferruh Zorlu

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

#### Öz

**Amaç:** Perkütanöz nefrolitotomi (PNL) minimal invaziv cerrahi bir yöntem olarak teknik ve ekipman olarak yıllar içinde gelişim göstermiştir. Ancak her cerrahi işlem gibi PNL operasyonunun da çeşitli komplikasyonları mevcuttur. Kliniğimizde PNL'lerde komplikasyonların yıllara göre dağılımı ile bunların cerrahi tecrübe ile ilişkisi değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2009-Ekim 2014 yılları arasında kliniğimizde 1625 renal üniteye uygulanan PNL operasyonları yıllık toplam renal ünite temel alınarak olgular altı gruba bölünerek sık görülen komplikasyonların zaman içindeki dağılımları ve toplamdaki oranları incelendi. Kan transfüzyonu gerektiren klinik durum, ateş, üreter taşı, kolon, plevra yaralanması ve arterio-venöz fistül gibi komplikasyonlar karşılaştırıldı.

**Bulgular:** PNL uygulanan 1625 renal ünitenin yaş ortalaması 48 (17-80) yıl, ortalama taş boyutu 633 mm<sup>2</sup>, ortalama operasyon süresi 74 dk. olarak tespit edildi. Yapılan toplam transfüzyon sayısı, ateş gelişen hasta sayısı, komplikasyon gelişen hasta sayısı ve operasyon sürelerinde yıllar içinde anlamlı azalış gözlenirken taşsızlık oranında anlamlı artış saptanmıştır.

**Sonuç:** Günümüzde böbrek taşı tedavisinde altın standart olan yüksek başarı oranlarına sahip PNL'lerde hayatı tehdit edebilecek komplikasyonların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. PNL operasyonlarında komplikasyonların cerrahi tecrübenin artışıyla azaldığı görülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Böbrek taşı, perkütan nefrolitotomi, kanama, komplikasyon.

#### Abstract

**Aim:** Percutaneous nephrolithotomy (PNL) is a minimally invasive surgical procedure which has evolved in technique and instrumentation throughout the years. But just like every surgical procedure, PNL can have several complications. We have evaluated the distribution of the complications of PNL in our department throughout the years and the association between complications and surgical experience.

**Materials and Methods:** Between January 2009 and October 2014, PNL was performed in 1625 renal units in our department. Based on the yearly total renal units, cases were divided into six groups. The distribution of frequently observed complications throughout the years and their ratios among all complications were assessed. Complications like bleeding requiring transfusion, fever, ureter stone, colonic injury, pleural injury and arteriovenous fistula were compared.

**Results:** The mean age of 1625 renal units was 48 (17-80) years. The mean stone size was 633 mm<sup>2</sup> and the mean operation time was 74 minutes. There was a significant decrease in the number of blood transfusions, in fever-acquiring patients, complications overall and duration of operations while there was a significant increase in stone-free rates throughout the years.

**Conclusion:** PNL is considered as the gold standard method for management of renal stones offering high stone-free rates. Still, serious and life threatening complications could be expected following this procedure. A decrease in complication rates was observed with increasing surgical experience in PNL operations.

**Keywords:** Renal stone, percutaneous nephrolithotomy, bleeding, complication.

#### Giriş

Üriner sistem taşları oldukça sık rastlanılan, geçmişte önemli morbidite sebebi olan, büyük cerrahi gereksinim ve uzun iyileşme dönemine ihtiyacı olan bir sorundur.

Perkütan nefrolitotomi (PNL) böbrek taşlarının tedavisinde ilk olarak 1941 yılında Rupel ve Brown'ın cerrahi olarak oluşturdukları nefrostomi traktından taşı çıkarmalarıyla tanımlanmıştır. Ardından Fernstrom ve Johansson 1976'da perkütan traktını özellikle taş kırma ve/veya çıkartmak amacıyla oluşturup başarılı oldukları 3 olguyu yayımladıklarında PNL yöntemini tarif etmişlerdir (1).

Yazışma Adresi: Hakan Türk

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

Geliş Tarihi: 03.03.2015 Kabul Tarihi: 28.04.2015

PNL minimal invaziv cerrahi bir yöntem olarak teknik ve ekipman olarak yıllar içinde gelişim göstermiş olup günümüzde büyük hacimli taşların tedavisinde ve cerrahi girişimin taş lokalizasyonuna veya hastanın anatomik yapısına bağlı nedenlerle zor olduğu durumlarda tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. PNL ve diğer non-invaziv tekniklerin kullanımının artması ile birlikte taş hastalığı tedavisinde açık cerrahi günümüzde ancak % 1'den az bir hasta grubunda uygulanmaktadır (2).

Çalışmamızda kliniğimizde PNL'lerde komplikasyonların yıllara göre dağılımı ile bunların cerrahi tecrübe ile ilişkisi değerlendirildi.

### Gereç ve Yöntem

Ocak 2009-Ekim 2014 yılları arasında kliniğimizde 1625 renal üniteye uygulanan PNL operasyonları, yıllık toplam renal ünite temel alınır olgular altı gruba bölünerek sık görülen komplikasyonların zaman içindeki dağılımları ve oranları incelendi. Kan transfüzyonu gerektiren klinik durum, ateş, üreter taşı, kolon, plevra yaralanması ve arterio-venöz fistül gibi komplikasyonlar karşılaştırıldı.

Altı yıllık kayıtların incelenmesinde 1625 hastanın kaydının tutulduğu ancak bazı hastaların bazı özelliklerinin kayıtlı olmadığı tespit edildi. Bundan dolayı analizlerde farklı hasta sayısına rastlamak mümkündür.

Hastalara operasyon öncesi tam kan sayımı, serum kreatinin, sodyum, potasyum, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve antibiyogram, koagülasyon testleri yapıldı. Hemoraji gözlenen hastalarda postoperatif tam kan değerleri ve idrar çıkışı az olan hastalarda serum kreatinin tekrarı görüldü. Bazı hastalar enfeksiyon kliniğinin önerisi ile tedavi gördükten sonra operasyona alındı.

Antiagregan veya antikoagulan ilaç kullanan hastaların tedavisi en az yedi gün önce kesildi. Hastaların tamamı preoperatif olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildi. Ayrıca at nalı böbrek gibi anomalili, kaliks divertikülü ya da ektopi düşünülen hastalar da BT ürografi (BTÜ) ile değerlendirildi.

Hastalar düz pozisyonunda anestezi tarafından uyutulduktan sonra, litotomi pozisyonuna alınıp, 22F sistoskop kullanılarak 6F açık uçlu üreter kateteri üreteral yerleştirildi. Beraberinde aynı taraf üreter taşı olan az sayıda hastada üreterorenoskopi (URS) aynı seansta uygulandı. Üreter kateterinin toplayıcı sisteme yerleşip yerleşmediği floroskopi ile kontrol edildi. Üreter kateteri, üretral olarak yerleştirilen 16F foley üretral katetere, hastayı supin pozisyondan pron pozisyona çevirirken yer değiştirmenin önlenmesi için, ipek ile tespit edildi. Baş ve boynu anestezi tarafından özenle korunarak hasta pron pozisyonuna alındı. Toplayıcı sistem retrograd kontrast madde yaklaşık bire-bir serum fizyolojik ile sulandırılarak verilip görüntülendi.

18 G iğne girişi yapıldıktan sonra kılavuz tel tercihen üretere olmak üzere toplayıcı sisteme yerleştirilip her hastada olmasa da 30F'e kadar böbrek parankim dilatasyonu yapıldı. İğne girişinde boğa gözü ve triangülasyon giriş tekniği kullanıldı. İlk yıllarda metal balon dilatatör kullanılmış olmasına rağmen kliniğimizde daha güvenli ve efektif olduğu için *amplatz* dilatatörler tercih edilmektedir. Gerektiğinde ikinci üçüncü girişler ve interkostal giriş uygulandı. İnterkostal girişlerde anestezi tarafından ekspiryum yapılarak güvenli giriş sağlandı. Peroperatif hemoraji gelişen hastalara hematokrit sonucu ve anestezinin hemodinami değerlendirmesi sonrası kan transfüzyonu uygulandı. Postoperatif tam kan sayımı kontrolü yapılan hastalardan uygun görülenlerine kan transfüzyonu yapıldı. Operasyon esnasında üreter kateteri ilk fırsatta dışarı alınarak içerisinden kılavuz tel gönderildi. Operasyon tamamlandığında *re-entry* malekot kateteri çoğunlukla pelvise oturacak şekilde yerleştirildi. Hemorajisi olan hastalar yatağa alınana kadar nefrostomileri klempli tutuldu. Genelde tüm hastaların idrar sondası birinci gün çekildi. Stabil, hematürisi olmayan hastaların nefrostomisi, ilk yıllarda ikinci üçüncü gün son 3 yıldır birinci gün çekildi. Uzun ıslatması olan hastalara DJ üreteral stent uygulandı.

İstatistiksel analizde *SPSS 20.0 for Windows* paket programı kullanıldı.

**Tablo-1.** Yıllara Göre Başarı ve Komplikasyon Oranları.

Yıl	2009	2010	2011	2012	2013	2014	p Değeri
<b>Renal ünite</b>	178	194	346	315	287	305	
<b>Kan transfüzyonu (ünite) (oran)</b>	21(0.12)	17(0.087)	28(0.080)	13(0.041)	15(0.052)	11(0.036)	0.03
<b>Postop. hastanede kalış süresi (gün)</b>	4	3	3	3	3	2	0.06
<b>Ateş yüksekliği</b>	27	17	24	17	15	13	0.04
<b>Komplikasyon gelişen hasta sayısı</b>	17	12	20	20	15	14	0.04
<b>Taşısızlık oranı (%)</b>	81	85	82	90	91	95	0.003

### Bulgular

Ocak 2009-Ekim 2014 tarihleri arasında PNL uygulanan 1625 renal ünitenin yaş ortalaması 48 (17-80) yıl, ortalama taş boyutu 633 mm<sup>2</sup>, ortalama operasyon süresi 74 dk. olarak tespit edildi. Yıllara göre PNL

uygulanan renal ünite sayısı, toplam kaç ünite transfüzyon yapıldığı, hastanede kalış süresi, komplikasyon gelişen hasta sayısı, taşısızlık oranı ve operasyon süreleri yıllara göre değerlendirilmiştir (Tablo-1) Tablo-2'de nadir görülen komplikasyonlar gösterilmiştir.



**Tablo-2.** Peroperatif Komplikasyonlar.

Komplikasyon Tipi	Renal Ünite
Operasyonu sonlandırmayı gerektiren kanama	6
Kolon perforasyonu	1
Renal perforasyon	12
Kılavuz telin üreterde kalması	1
Skopi arızalanması	2
Entübasyon tüpünün çıkması	2
Pnömotoraks	2

**Tablo-3.** Postoperatif Erken Komplikasyonlar.

Komplikasyon Tipi	Sayı
Üreter taşı	18
Perirenal hematom	6
Perirenal ürinom	21
Arteriovenöz fistül	4
İyatrojenik UP darlık	2
Sepsis nedeniyle yoğun bakım gereksinimi	2
Lokal selülit	6

UP:Üreteropelvik

Kan transfüzyonunun ünite olarak yıllık opere edilen hastalara oranı azalmıştır ve bu azalış istatistiksel anlamlı bulunmuştur ( $p=0.03$ ). PNL operasyonuna ilk başlanan yıllarda daha çok hastanede kalış süresi görülürken tecrübenin artmasıyla son zamanlarda hastanede kalış süresinin azaldığı görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.06$ ). Postoperatif ateş yüksekliği gelişen hasta sayısına bakıldığında yıllara göre yine azalış görülmüştür. Ateş yüksekliği görülen hastalardaki bu azalış istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ( $p=0.04$ ). Operasyon sırasında ve/veya operasyon sonrası komplikasyon oranlarına bakıldığında yıllara göre azalış görülmekte ve bu azalış oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.04$ ). Komplikasyon olarak; operasyon sırasında kanama, hipotansiyon, herhangi bir organ yaralanması, operasyon sonrası ateş yüksekliği, arteriovenöz fistül, rezidü taşların üretere düşmesi gibi komplikasyonlar göz önüne alınmıştır (Tablo-3). Taşsızlık durumu hastalara operasyon sonrası birinci ayda BT ile değerlendirilmiş ve 4 mm ve altındaki taşlar dikkate alınmamıştır. Buna göre yıllara göre değerlendirildiğinde taşsızlık oranlarında artış görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.003$ ). Son olarak operasyon süreleri değerlendirilmiş ve yıllara göre operasyon süresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür ( $p=0.01$ ).

### Tartışma

Üriner sistem taş hastalıklarının tedavisinde PNL minimal invaziv bir yöntem olup, günümüzde açık taş cerrahisinin yerini almıştır. Hastanede kalış süresinin

kısa olması, düşük tedavi maliyeti, iş ve güç kaybının daha az olması ve minimal bir cerrahi kesiyeye ihtiyaç duyulması gibi avantajlara sahiptir. Ancak her cerrahi işlem gibi PNL operasyonunun da çeşitli komplikasyonları mevcuttur (3).

Lee ve ark. (4) 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada PNL operasyonundaki komplikasyonları major (ölüm, girişim gerektiren kanama, sepsis, üriner trakt yaralanması ve komşu organ yaralanması) ve minör (postoperatif ateş, transfüzyon gerektiren kanama, ekstremitasyon, nefrostominin yerinden çıkması, pnömoni ve uzun ıslatma) olarak sınıflandırmıştır.

Taş boyutu ve giriş sayısı arttıkça, ek tedavi gereksinimi istatistiksel anlamlı olarak artmakta, cerrahi tecrübe arttıkça, bu gereksinim azalmaktadır. Kompleks taşlarda da ek tedavi gereksinimi yüksektir. Giriş sayısı, taş boyutu ve cerrahi tecrübenin ek tedavi gereksinimini etkileyen bağımsız faktörler olduğunu göstermektedir (5,6). Çalışmamızda kan transfüzyonu gerektiren kanamalarda yıllara göre yapılan oranların istatistiksel analizi göstermiştir ki tecrübe arttıkça kanama oranları tecrübenin birikimini gösterir şekilde istatistiksel anlamlı düşüş gözlenmektedir.

Bu konudaki ilk serilerden biri, 1985 yılında yayınlanan ve toplam 1000 PNL vakasının incelendiği Segura'nın çalışmasında, major komplikasyon oranı %3.2 olarak bildirilmektedir (7). Bu çalışmada, toplam 6 (%0.6) hastada meydana gelen ve operasyonun sonlandırılmasını gerektiren peroperatif kanama en sık görülen komplikasyondur. Ayrıca 6 (%0.6) hastada arteriovenöz fistül gelişmesi üzerine embolizasyon, 1 hastada da post-operatif aşırı kanama nedeniyle nefrektomi yapıldığı gösterilmekte ancak ölüm bildirilmemektedir. Bizde de 1625 vakalık seride kanama oranları tecrübe artışı ile azalmakla beraber 4 hastada arteriovenöz fistül gelişmiş olup 4'ü de embolizasyon ile tedavi edildi. Son yıllarda görüntü kalitesinin artması ve endovizyon sisteminin kullanımı ile operasyon süresi kısaltmakta ve toplamda kanama miktarını azaltmaktadır. Bir diğer çalışmada, 582 hastada gelişen komplikasyonlar ayrıntılı olarak incelenmiş, major komplikasyon gelişme oranı %6.8 minör komplikasyon gelişme oranı ise %50 olarak bildirilmiştir (7). Bu seride 2 (%0.3) vaka ölümle sonuçlanmakla beraber, major komplikasyonlar incelendiğinde, operasyon sonrası erken dönemde 6 (%1) hastada girişim gerektiren kanama, 2 (%0.3) hastada ciddi infeksiyon, 17 (%2.9) hastada pnömotoraks, 2 (%0.3) hastada ürinom formasyonu, 5 (%0.9) hastada pelvis laserasyonu, 1 (%0.2) hastada üreter avülsiyonu, geç dönemde ise 5 (%0.9) hastada üreter darlığı geliştiği bildirilmektedir. En sık saptanan minör komplikasyon, %22 oranında görülen ateştir. Hastaların %11.2'sinde kan transfüzyonu gerektiren kanama, %7.2'sinde ekstremitasyon, %5.8'inde nefrostomi tüpünün erken çıkması, %6'sında geçici üriner obstrüksiyon, %2.6'sında paralitik

ileus, %1.5'inde nefrostomi traktından bir haftadan uzun süren idrar drenajı bildirilmektedir.

Kanama, PNL operasyonlarında görüldüğü bildirilen önemli bir morbiditedir. Yapılan bir çalışmada PNL sonrası embolizasyon gerektiren kanama oranını %0.48 olarak bildirmektedir (6). Stoller ve ark. (7), PNL operasyonları esnasında, cerrahın hesapladığı kan kaybının aslında gerçek kaybın altında olduğunu belirtmektedir. Çalışmamızda taş boyutunun artışı ve çoklu girişlerde operasyon süresi ve kanama artmaktadır. Operasyon esnasında hastanın hemodinami bulguları ve peroperatif hematokrit değerleri ile kanama tahmin edilip kan transfüzyonu yapılmakta, hemodinaminin stabil hale getirilemediği durumlarda ise operasyon sonlandırılmaktadır. PNL esnasında görülen kanama, böbrek damarlarının yaralanmasına bağlıdır. Ciddi kanamalar iğnenin girişi, traktın dilatasyonu esnasında, nefroskopi yapılırken veya postoperatif dönemde görülebilir. PNL minimal invaziv bir prosedür olmasından dolayı PNL traktından kanamaların kontrolü çoğu kez mümkün olmaktadır. Optimal bir perkütan giriş, PNL'ye bağlı kanamaları önlemede anahtar rolü üstlenmektedir. İğneyle ilk giriş, hedeflenen kaliksin forniksine en kısa mesafeden ve düz bir doğrultuda yapılmalıdır.

İğneyle uygun bir giriş yapıldıktan sonra dilatasyon için kullanılan yöntem de kanama oranlarını etkilemektedir. 1994 yılında Stoller ve ark. (8), teleskopik metal ve tek aşamalı balon dilatasyonunun kan kaybı üzerine etkilerini araştırıp, iki yöntem arasında belirgin bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Bellman ve Davidoff (9), amplatz dilatasyonun, balon dilatasyona göre daha fazla kanamaya neden olduğunu bildirmiştir. Yapılan çalışmalarda, oluşturulan çalışma kanalı çapının da kanama oranlarını etkilediği gösterilmektedir. Özellikle dilate olmamış veya dar bir infundibulumu olan hastalarda küçük bir çalışma kanalı oluşturulması daha az travmaya dolayısıyla da daha az kanamaya neden olacaktır. Lahme ve ark. (10), 2001 yılında, 22 F altında oluşturulan çalışma kanalının, büyük çaplılara göre daha az kanamaya neden olduğunu göstermiştir. Kliniğimizde taş yükü az olan hastalarda en fazla 26 F dilatasyon yapıp bu hastalarda peroperatif ve postoperatif kanama az görülmüştür. Bu hastalarda kan transfüzyonu ihtiyacı neredeyse hiç olmadı.

Böbreğin kaliksiyel kanlanması Sampaio'nun yaptığı çalışmalar sayesinde ayrıntılı olarak bilinmektedir. Sampaio çalışmalarında posterior segmental arterin, üst ve orta posterior kalikslerin kanlandığını ve üst kalikslere yapılan perkütan girişimlerde damar yaralanma oranını % 67, arteriyel (interlobar) yaralanma oranını % 17 olarak bildirmektedir (11).

Böbreğin bu anatomik özellikler göz önüne alındığında alt kaliks girişlerinin komplikasyon açısından en güvenli yol olduğu belirtilmektedir. Ancak, 2004 yılında Kukreja

ve ark. (12) giriş yapılan kaliksin komplikasyon gelişimini etkilemediğini bildirmişlerdir. Böbrek oldukça vasküler bir yapıya sahip olduğundan, böbrek parankiminden kanama bir dereceye kadar her PNL esnasında görülebilir. Venöz kanamalar genellikle irrigasyon altında görüntünün açık, irrigasyon kesildiğinde veya yavaşladığında, görüntünün kanamadan dolayı kötüleşmesi ile karakterizedir. Arteriyel kanamalar ise açık renkli, yüksek hızlı ve intermitan özelliklidir. Geniş serilerde PNL sonrası ciddi arteriyel kanama görülme oranı %0.5-%1 olarak bildirilmektedir (13).

Basit taşlarla karşılaştırıldığında, koraliform ve kompleks taşların tedavisinde PNL ile nispeten daha düşük başarı oranları elde edilirken, komplikasyon gelişme ihtimali de daha fazladır. Bu taşların temizlenebilmesi için genellikle birden fazla çalışma kanalına ihtiyaç duyulur. Yapılan çalışmalarda, multipl çalışma kanalı oluşturulmasının kanama oranlarını artırdığı gösterilmektedir (8,14). Çalışmamızda multipl çalışma kanalı oluşturulmasının, komplikasyon gelişimini arttıran önemli bir faktör olduğu sonucuna varıldı.

Kompleks veya koraliform taşlarda genellikle taş boyutu da fazladır. Kukreja ve ark. (12) yaptıkları çalışmada taş boyutunun kan kaybını anlamlı derecede etkilemediğini fakat transfüzyon oranını arttırdığını göstermektedir.

Üriner sistem taş hastalığını tedavi etmek isterken ölüme sebebiyet vermek, bu yöntemin belki de en çok korkulan komplikasyonudur. Yayınlanan ilk serilerde kanama sonrası gerçekleşen bir kaç ölüm vakası bildirilmektedir. 1987'de Lee ve arkadaşlarının yayınladıkları serilerinde, bir (%0.2) hastanın geçirilmiş akciğer hastalığına bağlı solunum yetmezliği, diğer bir (%0.2) hastanın ise akut miyokard enfarktüsü sonucu öldüğü bildirilmektedir (15). Bizim serimizde ölüme sonuçlanan bir komplikasyon görülmemiştir.

PNL operasyonları esnasında iğneyle ilk giriş ve taşın çıkarılması esnasında var olan enfeksiyon reaktifte edilebilir. Operasyon öncesi idrar kültürleri steril olan ve büyük böbrek taşlarına sahip vakaların PNL ile tedavisi sonrası %7.6 oranında sepsis görülebilir (16). Bunun nedeni olarak ise, kırılma işlemi sonrası taşın içindeki bakterilerin reaktivasyonu olduğu düşünülmektedir. Ateş ile ilgili sonuçlarımızda operasyon süresinin uzaması halinde postoperatif ateş yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle yıllar geçmesiyle operasyon süresi azalmış ve doğru orantılı olarak enfeksiyon oranları da azalmıştır.

PNL sırasında barsak yaralanması nadir görülen fakat ciddi sonuçları olan bir komplikasyondur. 1985'de Vallaniven ve ark. (17) 250 vakalık PNL serilerinde, 2 hastada barsak perforasyonu geliştiğini ve bunların açık cerrahi ile tedavi edildiklerini bildirmektedir. Aynı çalışmada barsak yaralanmasının mobil böbreklerde ve özellikle girişin çok lateralden yapıldığı durumlarda

gerçekleşebileceği sonucuna varıldı. Retrokolon varlığında da barsak yaralanması meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Eğer organomegali yoksa PNL ile dalak ve karaciğerin yaralanması nadir görülen bir durumdur. Serimizde bir hastada dilatasyon esnasında kolon perforasyonu gözlemlendi. Operasyon sonlandırılarak barsağa PNL giriş traktından tüp yerleştirildi, oral alımı kesildi. Operasyon sonrası 3. gün yerleştirilen tüp çekilerek hasta açık cerrahi uygulanmadan yönetildi.

Tüm bu komplikasyonlar göz önüne alındığında hataların operasyon sonrası hastanede kalış süresinde değişmektedir. Serimizde tecrübe arttıkça hastanede kalış süresinin azaldığı görülmüştür. Şu an kliniğimizde

herhangi bir komplikasyon olmayan hastalar operasyon sonrası nefrostomileri çekilerek 1. gün taburcu edilmektedir.

### Sonuç

Günümüzde böbrek taşı tedavisinde altın standart olan yüksek başarı oranlarına sahip PNL'lerde hayatı tehdit edebilecek komplikasyonların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızda PNL operasyonlarında komplikasyonların cerrahi tecrübenin artışıyla görülen komplikasyon oranları ve operasyon süresinin azaldığı görülmüştür.

### Kaynaklar

1. Fernstrom I, Johanson B. Percutaneous pyelolithotomy. Scand J Urol Nephrol 1976;10(3):257-9.
2. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. Urology 2002;59(4):490-3.
3. Kyriazis I, Panagopoulos V, Kallidonis P, Ozsoy M, Vasilas M, Liatsikos E. Complications in percutaneous nephrolithotomy. World J Urol 2015;33(8):1069-77.
4. Lee WJ, Smith AD, Cubelli V. Percutaneous removal of kidney stones: review of 1.000 cases. J Urol 1985;134(6):1077-81.
5. Marcovich R, Smith AD. Percutaneous renal access: tips and tricks. BJU Int 2005; 95(Suppl 2):78-84.
6. El Tayeb MM, Knoedler JJ, Krambeck AE, Paonessa JE, Mellon MJ, Lingeman JE. Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: 10 years of experience. Urology 2015;85(4):777-81.
7. Segura JW, Patterson DE, LeRoy AJ. Percutaneous removal of kidney stones Review of 1000 cases. J Urol 1985;134(6):1077-81.
8. Stoller ML, Wolf JS, Lezin MA. Estimated blood loss and transfusion rates associated with percutaneous nephrolithotomy. J Urol 1994;52(6 Pt 1):1977-81.
9. Davidoff R, Bellman GC. Influence in technique of percutaneous tract creation on incidence of renal hemorrhage. J Urol 1997;157(4):1229-31.
10. Lahme S, Bichler KH, Strohmaier WL, Gotz T. Minimally invasive PNL in patients with renal pelvic and caliceal stones. EurUrol 2001;40(6):619-24.
11. Sampaio FJR How to place a nephrostomy safely. Contemp Urol 1994;6(1):41-6.
12. Kukreja R, Desai M, Patel S, Bapat S, Desai M. Factors affecting blood loss during percutaneous nephrolithotomy. Prospective study. J Endourol 2004;18(4):715-22.
13. Patterson DE, Segura JW, Le Roy AJ. The etiology and treatment of delayed bleeding following percutaneous lithotripsy. J Urol 1985;133(3):447-51.
14. Preminger GM. High burden and complex renal calculi: Aggressive percutaneous nephrolithotomy versus multimodal approaches. Arch Ital Urol Androl 2010;82(1):37-40.
15. Lee WJ, Smith AD, Cubelli V, et al. Complications of percutaneous nephrolithotomy. AJR Am J Roentgenol 1987;148(1):177-80.
16. Koras O, Bozkurt IH, Yonguc T, et al. Risk factors for postoperative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: A prospective clinical study. Urolithiasis 2015;43(1):55-60.
17. Vallancien G, Capdeville R, Viellon B, Charton M, Brissel JM. Colonic perforation during percutaneous nephrostomy. J Urol 1985;134(6):1185-7.

## Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü nükleoproteininin rekombinant olarak elde edilmesi ve ELISA'da kullanımı

Isolation of recombinant Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein and its usage in ELISA

Gonca Dönmez Ergün Pınarbaşı

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda hasta serum örneklerinde bulunan KKKAV (Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü) spesifik immunoglobulinlerini belirlemek üzere ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) kiti geliştirilmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran, KKKA tanısı konan bireylerin serum örneklerinden ekstrakte edilmiş toplam RNA'lerden cDNA eldesi sağlandı. KKKAV Türk suşuna özgü primerler dizayn edildi, nested-PCR yöntemiyle cDNA'lerden hedef gen bölgesinin (nükleoprotein geni) amplifikasyonu sağlanarak PCR ürünü pQE30 plazmid vektörüne klonlandı. İlgili virüs proteininin üretilip üretilmediği virüs genini taşıdığı tespit edilen plazmid DNA'larının *E.coli* M15 suşlarına transformasyonu ve IPTG (Isopropyl  $\beta$ -D-1-thiogalactopyranoside) ile indüksiyonu sonunda ekspresyon düzeyi SDS-Poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) ile belirlendi. Protein saflaştırma işlemi nickel chelate affinity chromatography ve jel filtrasyonu yöntemine göre gerçekleştirildi. *Bicinchoninic Acid Protein Assay Kit* (Sigma) kullanılarak saflaştırılan proteinin konsantrasyonu hesaplandı ve ELISA plakları saflaştırılan rekombinant proteinle (antijenle) kaplanarak, hasta serumlarında spesifik antikorlar tarandı.

**Bulgular:** Klonlanan 363 baz çiftlik KKKAV fragmenti *E.coli* M15 hücrelerinde eksprese edilmiş ve rekombinant protein jel filtrasyonu yöntemi ile saflaştırıldı. Bir litrelik *E.coli* hücre kültüründen yaklaşık 2 mg/mL protein elde edildi. Bu protein İndirekt ELISA yönteminde 30 CCHFV RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) pozitif hasta serumu ile test edildi ve 24'ünün pozitif olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda, KKKAV rekombinant proteinini elde edilerek ELISA testinde kullanılması sağlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü, nükleoprotein, klonlama, ELISA kiti.

### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to develop an ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) kit to determine specific CCHFV (Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus) immunoglobulins in serum samples from patients.

**Materials and Methods:** cDNA has been obtained from total RNA extracted from serum samples of patients diagnosed with CCHF admitted to Infectious Diseases Outpatient Clinic of Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine. Turkish CCHFV strain-specific primers were designed and amplification of the target region, the nucleoprotein gene, was performed by nested-PCR method. The PCR product has been cloned into the plasmid vector pQE30. To test whether the viral protein was produced, the plasmid DNA carrying the interested gene has been transformed to *E.coli* M15 strain. After induction with IPTG (Isopropyl  $\beta$ -D-1-thiogalactopyranoside), protein expression level has been determined by SDS-PAGE. Protein purification has been carried out using nickel chelate affinity chromatography and gel filtration method. The purified protein concentration has been calculated using *Bicinchoninic Acid Protein Assay Kit* (Sigma). Purified recombinant protein coated ELISA plates have been used for screening specific antibodies in the sera of the patients.

**Results:** The cloned 363 base-pair CCHFV fragment has been expressed in *E.coli* M15 cells and the recombinant protein has been purified by gel filtration method. About 2 mg/ml protein has been obtained from one liter *E. coli* cell culture and has been tested with sera of 30 CCHFV RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) positive patients using indirect ELISA and 24 of them have been determined positive.

**Conclusion:** In our study, the CCHFV recombinant protein has been obtained and could be used in ELISA test.

**Keywords:** Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Nucleoprotein, Cloning, ELISA Kit.

Yazışma Adresi: Gonca Dönmez  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim  
Dalı, Sivas, Türkiye

Geliş Tarihi: 21.08.2015 Kabul Tarihi: 24.11.2015

## Giriş

KKKAV, *Argasidae* ve *Ixodidae* ailelerine ait 31 tür keneden izole edilmiştir. Virüsün ekolojisi ve epidemiyolojisi için Hyalomma cinsi oldukça önemlidir (1,2). *Bunyaviridae* ailesi, *Nairovirus* cinsi üyesi KKKAV üç parçalı (küçük (S), orta (M) ve büyük (L)), sırası ile viral nükleokapsid (N), membran glikoprotein öncülü (GPC) ve RNA-bağımlı RNA polimeraz (L) proteinlerini kodlayan negatif-yönlü tek zincirli RNA genomuna sahip zarflı bir virüstür (1-6).

KKKAV ile enfekte birçok omurgalı hayvanda enfeksiyon görülmesine karşın, insanlarda şiddetli kanamalı bir hastalık görülür. KKKA inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme olmak üzere dört farklı fazda seyreder. Kısa inkübasyon süresinden sonra, yüksek ateş (39-41°C), şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, titreme, sırt, karın ve kas ağrısı, iştahsızlık ile karakterizedir. Bulantı, kusma, diare, nöropsikiyatrik ve kardiyovasküler değişimler ek semptomlar arasındadır. Hastalığın şiddetli seyrettiği hastalarda kanama belirtileri, hastalığın başlamasından 3-6 gün sonra gelişmektedir. KKKA mortalite oranı ortalama %30-50 arasındadır (1,2,6,7).

Asya, Afrika, Güneydoğu Avrupa ve Ortadoğu'da 30'dan fazla ülkede viral izolasyon ve/veya hastalık tespit edilmiştir. Her ne kadar Türkiye'de onlarca yıl önce serolojik kanıtlar KKKAV varlığını işaret etse de, klinik vakalar belgelendirilmemiştir. 2001-2003 yılları arasında ülkemizin Doğu Karadeniz ve İç Anadolu'nun doğu kesimlerinde birçok hastada KKKA teşhis edilmiştir (1,8,9).

Giderek ülkemizde de artan sayıda KKKAV enfeksiyon vakaları araştırmacıların ilgisini çekmiş ve bu yönde yapılan araştırmalar hızla artmaya başlamıştır. Biz de çalışmamızda KKKAV'nin evrimsel süreçte korunan bölgelerinden (S-RNA segmentinde kodlanan N nükleokapsid bileşeni) bir bölümünü klonlayarak, rekombinant protein elde etmeyi ve KKKA hastalığının kolay teşhisini sağlayacak bir ELISA yönteminde kullanmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### RNA İzolasyonu ve cDNA Sentezi

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran, KKKA tanısı konan bireylerin serum örneklerinden toplam RNA *AxyPrep Body Fluid Viral DNA/RNA Miniprep* Kiti kullanılarak ekstrakte edilmiştir.

### cDNA Sentezi

Toplam RNA örneklerinden *RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis* kiti kullanılarak cDNA eldesi sağlanmıştır.

### PCR (Polimerase Chain Reaction)

Çalışmamızda, klonlanmak istenilen nükleoprotein gen bölgesinin suşlar arasında korunmuş dizileri internet

ortamında araştırılmış ve bu dizileri amplifiye edecek şekilde primerler (*Forward2*, *Reverse2*, *Forward3* ve *Reverse3*) dizayn edilmiştir (Tablo-1). *Forward* primerlerinin 5' ucuna *Bam*HI, *reverse* primerlerinin 5' ucuna ise *Hind*III restriksiyon enzimlerinin tanıma dizileri eklenmiştir. *Nested-PCR* yöntemi ile cDNA'lardan hedef gen bölgesinin amplifikasyonu Tablo-3'de verilen PCR programı kullanılarak sağlanmıştır. PCR karışımı Tablo-2'de belirtilmiş olan miktarlarda hazırlanmıştır.

**Tablo-1.** PCR Yönteminde Kullanılan Primer Dizileri.

Forward primer 2	5'-GCGGATCCATGGATAAGTTTGTGTTCC-3'
Reverse primer 2	5'-CGGAAGCTTGACAAATTCYTCGCACCA-3'
Forward primer 3	5'-GCGGATCCATGCTTTATGAGCTCTTTGC-3'
Reverse primer 3	5'-CGGAAGCTGGCACTGGTGGCATTGCC-3'

**Tablo-2.** PCR Koşulları.

	I.PCR koşulları	II.PCR koşulları
dNTP (2 mM)	2.5 µl	5 µl
<i>Pfu</i> Pol. Buffer (1X)	2.5 µl	5 µl
MgSO <sub>4</sub> (25 mM)	1.5 µl	3 µl
Forward Primer (10 pmol)	1 µl	2 µl
Rewers Primer (10 pmol)	1 µl	2 µl
<i>Pfu</i> Polimeraz (2,5 u/µl)	0.5 µl	1 µl
ddH <sub>2</sub> O	11 µl	15 µl
cDNA (50 ng/µl)	5 µl	---
I.PCR ürünü	---	2 µl

**Tablo-3.** PCR Programı.

Denatürasyon	95 °C'de 5 dk.	1 döngü
	95 °C'de 30 sn.	
Primer bağlanması	55 °C'de 30 sn	35 döngü
	72 °C'de 35 sn.	
Uzama	72 °C'de 5 dk.	1 döngü

**Tablo-4.** Ligasyon koşulları.

	Ligasyon	Negatif kontrol
PCR ürünü	7 µl	---
pQE30 vektörü	1 µl	1 µl
T4 ligaz enzimi	1 µl	1 µl
T4 ligaz tamponu	1 µl	1 µl
ddH <sub>2</sub> O	---	7 µl

### Agaroz Jelinden DNA Elüsyonu ve DNA Ligasyonu

Çoğaltılan hedef gen ve plazmid vektörü (pQE30) ligasyon aşamasından önce *Bam*HI ve *Hind*III restriksiyon endoükleaz enzimleri ile 37 °C'de bir gece süresince kesilmiştir. Kesim ürünleri agaroz jel

elektroforezinde 100 voltta 45 dakika yürütülmüş ve *QIAquick Gel Extraction* Kiti kullanılarak jelden ekstrakte edilmiştir. Böylece, ligasyon işleminde kullanılacak olan restriksiyon endonükleaz enzimleri ile kesilmiş PCR ürünü ve pQE30 vektörü elde edilmiştir. Ligasyon işlemi bir gece boyunca 4°C'de, Tablo-4'de verilen koşullarda yapılmıştır.

#### *Competent hücre hazırlanması ve Transformasyon*

CaCl<sub>2</sub> metodu kullanılarak (10) *E.coli* JM109 suşu hücreleri DNA'yı alabilen (*competent cell*) duruma getirilmiş hedef gen bölgesini taşıyan plazmid vektörün transformasyonu gerçekleştirilmiştir. Transformasyon işleminden sonra hücrelerin, ampisilin (100µg/ml) eklenmiş katı besi ortamı içeren petri kaplarına yayma işlemi gerçekleştirilip, 37 °C'de bir gece boyunca inkübe edilerek hedef gene sahip plazmidi içeren koloniler çoğaltılmıştır.

#### *Küçük Ölçekli DNA izolasyonu*

İlgili plazmidi içeren transforme bakteri soyları (her bir koloninin içerdiği var sayılarak) 37 °C de bir gece boyunca ampisilin içeren 3-5 ml LB(*Luria Broth*) ortamında büyütülmüş, küçük ölçekli DNA izolasyonu *QIAGEN Plasmid Purification Kit* ile gerçekleştirilmiştir. *Bam*HI ve *Hind*III restriksiyon enzimleri kullanılarak izole edilen plazmidlerin istenilen gen bölgesi ile birleşip birleşmedikleri kontrol edilmiştir. Klonlanan örneklerin doğrulanması DNA dizi analizi ile de sağlanmıştır.

#### *Protein Ekspresyonu ve SDS-Poliakrilamid Jel Elektroforezi*

Protein indüksiyonu ve ekspresyonu için ilk önce *E. coli* M15 suşuna transformasyon sağlanıp, ampisilin (100 µg/ml) ve kanamisin (30 µg/ml) içeren katı besiyerinde büyütülmüş olan kolonilerden bir tanesinin ampisilin (100 µg/ml) ve kanamisin (30 µg/ml) içeren 5 µl sıvı besiyerine ekimi yapılmış ve 37°C 170 rpm'de OD<sub>600</sub>'de konsantrasyonu 0,6 olana kadar büyütülmüştür. Bu konsantrasyona ulaşıldıktan sonra IPTG (son konsantrasyon 1mM olacak şekilde) ile indüksiyon yapılmış ve pozitif kontrol olarak pQE40 plazmidi kullanılmıştır. 4 saatlik indüksiyondan sonra indüksiyon düzeyini belirlemek için %12' lik SDS-PAGE'de örnekler yürütülmüştür.

#### *Protein Saflaştırılması*

Protein ekspresyonu tespit edildikten sonra, büyük miktarlarda protein indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Saflaştırma nikel *chelate* afinite kromatografisi yöntemiyle pH gradienti ve imidazol gradientine göre gerçekleştirilmiştir. İmidazol gradientine göre protein saf olarak elde edilmiştir. Buna göre; Pellet 10 ml liziz tamponu ile resüspense edilmiş ve bir saat süre ile ara sıra yavaşça çalkalanarak buzda bekletilmiştir. Örnek 14000 rpm'de 4°C'de 20 dk. santrifüj edilmiştir. Süpernatant 0.45 µm'lik filtre ile süzülmüş ve lizat 2 ml

Ni-NTA agaroz içeren kolona uygulanarak kolondan geçen lizat 15ml'lik santrifüj tüpünde toplanmıştır. 40 ml yıkama tamponu (60 mM imidazol içeren) ile kolon yıkama fraksiyonları toplanmıştır. 5 ml elüsyon tamponu (100mM imidazol içeren) ve ardından 2 ml elüsyon tamponu (250 mM imidazol içeren) ile protein elüe edilmiş ve fraksiyonlar 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerinde toplanmıştır. Protein saflaştırma işleminden sonra fraksiyonlar %12'lik SDS-PAGE'de yürütülmüş ve protein bantlarının tam olarak saf olmadıkları gözlemlendiğinden, saf yakın olduğu belirlenen iki fraksiyon jel filtrasyon kromatografisi yöntemi ile tekrar saflaştırılmıştır. Elde edilen örnekler %12'lik SDS-PAGE'de yürütülmüştür. *Bicinchoninic Acid Protein Assay Kit* (Sigma) kullanılarak saflaştırılan proteinin konsantrasyonu hesaplanmıştır.

#### *ELISA Test Sistemi*

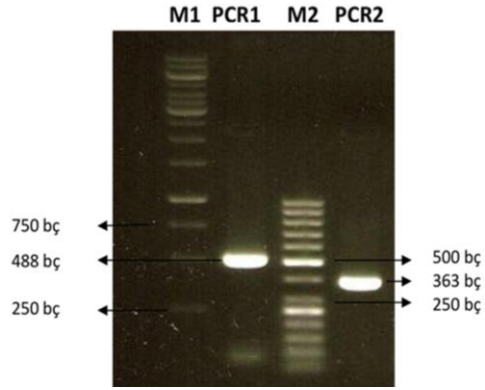
ELISA plakları saflaştırılan rekombinant proteinle kaplanarak, hasta serumlarında spesifik antikorlar taranmıştır. Sisteme göre; Plak kuyucukları %0.02 NaN<sub>3</sub> içeren PBS solüsyonu içerisinde her kuyucuğa 100 ng/kuyu olacak şekilde saflaştırılan protein kaplanmış ve bir gece boyunca bekletilmiştir. Plaklar her bir kuyucuğa 200 µl önce bloklama solüsyonu olacak şekilde 1 saat inkübe edilmiştir. Sonra 10 kez sulandırılmış serum içeren bloklama solüsyonu ile 1 saat inkübe edilerek PBST solüsyonu ile kuyucuklar 3 kez yıkanmıştır. Alkalin fosfataz konjugeli antikor (Promega)(1/30,000 sulandırılmış) içeren bloklama solüsyonu her bir kuyucuğa 200 µl olacak şekilde dağıtılıp 1 saat oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Bağlanmamış konjugatlar PBST ile 3 kez yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Her bir kuyucuğa 1 mg/ml PNPP (Sigma-Aldrich) içeren 200 µl substrat solüsyonu eklenerek ELISA okuyucuda 450 nm'de ölçüm yapılmıştır.

Çalışmamızda herhangi bir istatistiksel yöntem kullanılmamıştır.

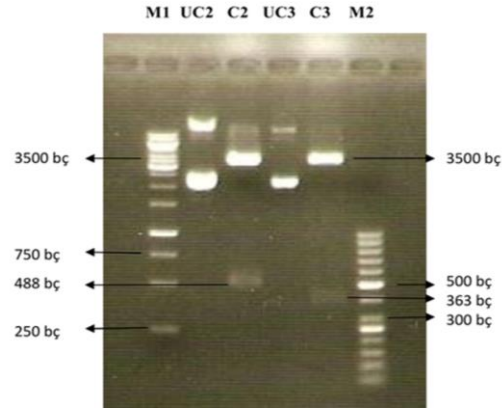
#### **Bulgular**

##### *PCR ve Klonlama*

PCR ürünleri %1'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülerek 488 bç'lik ve 363 bç'lik DNA fragmentleri elde edilmiştir (Şekil-1). Ligasyon sonucunda plazmid vektörün PCR fragmentini içerip içermediği yine bu restriksiyon endonükleazlar ile kesim yapılarak ve %1'lik agaroz jelde kesim ürünleri yürütülerek saptanmıştır (Şekil-2). Klonlanan örneklerin doğrulanması DNA dizi analizi ile sağlanmıştır. Analiz sonucunda nükleokapsid proteini geninin toplam 851 (488+363 bç) bazlık bir kısmının Türk suşu için DNA dizisi belirlenmiştir (Ek-2).



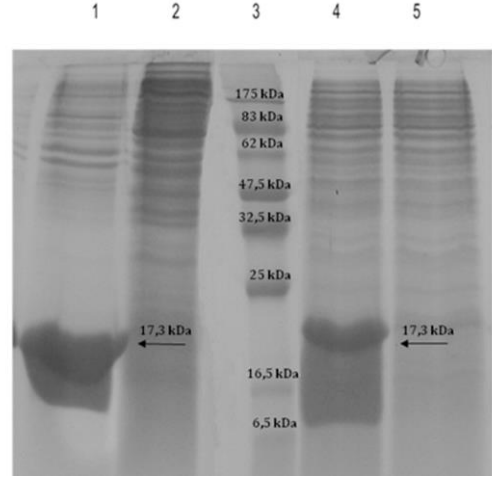
**Şekil-1.** KKKAV nükleoprotein fragmentlerinin PCR ile amplifikasyonu. B1: 1 kb'lık DNA belirteci (Thermo Scientific), PCR1: 488 bç'lik PCR ürünü, B2: 50 bç'lik DNA belirteci (Thermo Scientific), PCR2: 363 bç'lik PCR ürünü



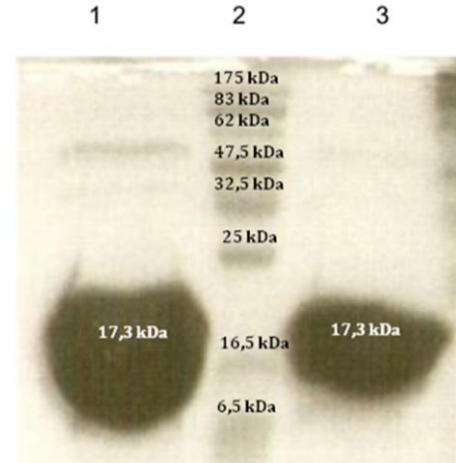
**Şekil-2.** KKKAV nükleoprotein fragmentlerinin pQE ekspresyon vektörüne klonlanması. B1: 1kb'lık DNA belirteç (Thermo Scientific), UC2: pQE30+488 bç'lik plazmid, C2: pQE30+488'in *Bam*HI ve *Hind*III kesim ürünü, UC3: pQE30+378 bç'lik plazmid, C3: pQE30+363'ün *Bam*HI ve *Hind*III kesim ürünü, B2: 50 bç'lik DNA belirteç (Thermo Scientific)

#### Protein Ekspresyonu ve Sıfırlanması

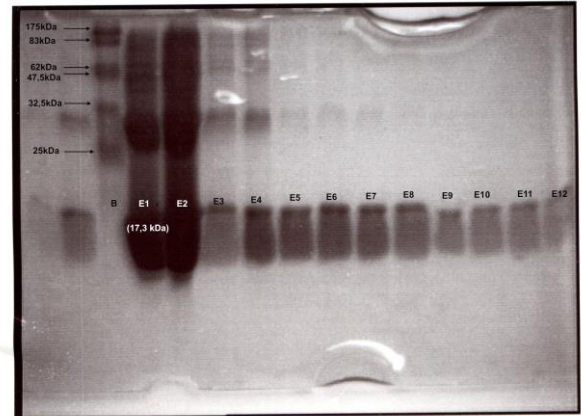
363 bç'lik KKKAV nükleoprotein gen fragmentiyle transforme edilmiş M15 hücrelerinden bir koloni seçilerek küçük ölçekli indüksiyonu 1mM IPTG kullanılarak sağlanmıştır. SDS-PAGE yöntemi ile belirlenen proteinin (17.3 kDa büyüklüğünde) ekspresyon düzeyi Şekil-3'de gösterilmiştir. Protein ekspresyonu belirlendikten sonra büyük ölçekli indüksiyon gerçekleştirilmiştir. Dört saat 37°C'de indüklenmiş hücreler saflaştırılma işleminde [afinite kromatografi (Şekil-4) ve jel filtrasyon kromatografisi yöntemleri ile (Şekil-5) kullanılmış ve saflık dereceleri SDS-PAGE yöntemiyle belirlenmiştir. 488 bç'lik fragment kullanılarak aynı çalışma yapılmış; ancak ekspresyon düzeyinin zayıf olduğu belirlendiğinden sonuçlar verilmemiş ve bir sonraki aşamalarda bu fragment kullanılmamıştır.



**Şekil-3.** KKKAV nükleoproteininin ekspresyonu. 1:indüklenmiş pellet, 2:indüklenmemiş pellet, 3:Prestained Protein Belirteci/6-175 kDa (NEB), 4:indüklenmiş süpernatant, 5:indüklenmemiş süpernatant.



**Şekil-4.** KKKAV nükleoproteininin afinite kromatografisi ile saflaştırılması. 1:ilk elüsyon, 2: *Prestained Protein Belirteci/ 6-175 kDa* (NEB), 3:ikinci elüsyon.



**Şekil-5.** KKKAV nükleoproteininin jel filtrasyonu ile saflaştırılması, B: *Prestained Protein Belirteci/ 6-175 kDa* (NEB), E: Elüsyon (1-11)

*İnsan serumundaki KKKAV spesifik antikorları belirlemek için İndirekt ELISA sisteminin test edilmesi*

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran, KKKA tanısı konan 30 bireylerin RT-PCR pozitif serumu ELISA plaklarına döşenen KKKAV antijeni (rekombinant KKKAV proteini) ile test edilmiştir. Bunun için 6 ELISA plağı 100ng/kuyucuk olacak şekilde rekombinant KKKAV proteini ile kaplanmıştır. Hasta ve kontrol örneğine ait serumlar 2 kez yüklenmiş, okunan iki değerlerin ortalaması alınarak değerlendirme yapılmıştır. Kontrol okumaları için sağlıklı bireylerden alınmış serum örneği ve rekombinant proteinle kaplanan ELISA plaklarına 1/10 oranında seyreltilerek eklenmiş ve bu değerler elde edildikten (Tablo-5) sonra relatif ELISA değeri serum örneğinin okunduğu absorbans (OD<sub>450</sub>) değerinin ortalamasının negatif kontrolün absorbans ortalamasına bölünmesiyle elde edilmiştir. Kontrol serumlarından elde edilen en yüksek relatif değer 1.2 olduğundan relatif değeri 1.5 ve daha küçük olan değerler KKKAV negatif, 2.0 ve daha yüksek olan değerler ise KKKAV pozitif olarak değerlendirilmiştir. 6 ELISA plağının her birine 5'er hasta (2'şer kez) ve 5'er tane de kontrol serumları (2'şer kez yinelenecek biçimde) yüklenmiştir. Bu plaklardan elde edilen sonuçlar Tablo-6'da verilmektedir. Buna göre 30 hastadan 6 tanesi 1.5 relatif değerinin altında değer elde edildiğinden negatif olarak değerlendirilmiş 24'ü ise 2 ve daha yüksek relatif değere sahip olduğu için KKKAV pozitif olarak değerlendirilmiştir.

### **Tartışma**

KKKAV'nün geniş coğrafik dağılımı, yüksek mortalite oranları ile şiddetli insan hastalığı oluşturabilme kabiliyeti, bir biyoterörizm ajanı gibi kasıtlı olarak kullanımı korkusu bu virüsü önemli bir insan patojeni yapmaktadır (11,12).

Ciddi bir sağlık problemi olmasından dolayı virüs enfeksiyonunun teşhisi oldukça önemlidir. Teşhiste moleküler metodlar kullanılmakta ve enfeksiyonunun hızlı laboratuvar tanısı için *reverse* transkriptaz PCR tercih edilen yöntemler arasında yer almaktadır (13). Bu yöntem yüksek derecede özgül, duyarlı ve hızlıdır (14). Ayrıca *Real-time assay'lar* düşük kontaminasyon oranı, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, ayrıca klasik *reverse* transkriptaz PCR'den çok daha hızlı olmasından dolayı tercih edilmektedir (1,15). Türkiye'de hasta serumlarında ELISA testi de gerçekleştirilmektedir. Hastalığın başlamasından 7 gün sonra ELISA ve immüno Floresan *assay'ler* aracılığıyla IgM ve IgG antikorları belirlenebilmektedir (16). Spesifik IgM 4 aylık postenfeksiyon'dan sonra belirlenememekte, ancak IgG'ler en az 5 yıl süresince belirlenebilir durumda kalmaktadır. ELISA metodları spesifik ve hassastır (17). Son zamanlarda, rekombinant-nükleoprotein bazlı IgG ELISA kiti, KKKAV enfeksiyonlarının teşhisinde kullanım amaçlı geliştirilmiştir (18,19).

**Tablo-5.** Kontrol Örneklerine Ait ELISA Değerleri.

Örnek No	ELISA Değeri	Negatif kontrolün ELISA değeri	Relatif ELISA değeri
1	0.080	0.076	1.05
2	0.075	0.076	0.98
3	0.092	0.076	1.21
4	0.055	0.076	0.72
5	0.058	0.076	0.76
6	0.084	0.076	1.10
7	0.045	0.076	0.59
8	0.052	0.076	0.68
9	0.068	0.076	0.89
10	0.070	0.076	0.92
11	0.074	0.076	0.97
12	0.085	0.076	1.11
13	0.086	0.076	1.13
14	0.075	0.076	0.98
15	0.066	0.076	0.86
16	0.069	0.076	0.90
17	0.044	0.076	0.57
18	0.060	0.076	0.78
19	0.052	0.076	0.68
20	0.055	0.076	0.72
21	0.058	0.076	0.76
22	0.062	0.076	0.81
23	0.074	0.076	0.97
24	0.090	0.076	1.18
25	0.088	0.076	1.15
26	0.091	0.068	1.33
27	0.074	0.068	1.08
28	0.069	0.068	1.01
29	0.065	0.068	0.95
30	0.054	0.068	0.79
31	0.064	0.068	0.94
32	0.035	0.068	0.51
33	0.038	0.068	0.55
34	0.042	0.068	0.61
35	0.046	0.068	0.67
36	0.047	0.068	0.69
37	0.090	0.068	1.32
38	0.057	0.068	0.83
39	0.068	0.068	1.0
40	0.052	0.068	0.76
41	0.086	0.068	1.26
42	0.059	0.068	0.86
43	0.063	0.068	0.92
44	0.060	0.068	0.88
45	0.046	0.068	0.67
46	0.051	0.068	0.75
47	0.076	0.068	1.11
48	0.063	0.068	0.92
49	0.041	0.068	0.60
50	0.078	0.068	1.14



**Tablo-6.** Hasta ve kontrol örneklerine ait indirek ELISA sonuçları.

Örnek No	ELISA Değeri	Negatif kontrolün ELISA değeri	Relatif ELISA değeri	ELISA Sonucu
1	0.218	0.056	3.8	+
2	0.312	0.056	5.57	+
3	0.290	0.056	5.17	+
4	0.064	0.056	1.14	-
5	0.112	0.056	2.0	+
6	0.164	0.045	3.64	+
7	0.158	0.045	3.51	+
8	0.144	0.045	3.2	+
9	0.138	0.045	3.06	+
10	0.150	0.045	3.3	+
11	0.188	0.053	3.54	+
12	0.078	0.053	1.47	-
13	0.065	0.053	1.22	-
14	0.090	0.053	1.69	-
15	0.210	0.053	3.96	+
16	0.420	0.085	4.94	+
17	0.368	0.085	4.32	+
18	0.520	0.085	6.11	+
19	0.490	0.085	5.76	+
20	0.410	0.085	4.82	+
21	0.138	0.041	3.36	+
22	0.058	0.041	1.41	-
23	0.128	0.041	3.12	+
24	0.212	0.041	5.17	+
25	0.234	0.041	5.70	+
26	0.084	0.065	1.29	-
27	0.320	0.065	4.90	+
28	0.300	0.065	4.61	+
29	0.282	0.065	4.33	+
30	0.266	0.065	4.09	+

Hücre kültüründe izolasyon daha basit ve daha hızlıdır, fakat klasik yöntemlere göre daha az duyarlıdır (20). Virüs, LLC-MK2, Vero, DHK-21 ve sw-13'ü içeren hücre hatları kullanılarak izole edilebilmektedir (1). Virüs izolasyonu 2-5 günde başarılabilmekte; fakat hücre kültürleri duyarlı olmadıklarından genellikle sadece hastalığın ilk 5 günü süresince karşılaşılan nispeten yüksek viremi'nin belirlenmesine izin vermektedir. Virüs az sitopatik etki üretebilir ya da hiç üretmeyebilir; fakat spesifik monoklonal antikolar immünofloresan assay testleri yapılarak belirlenebilmektedir (1). *Antijen-capture* ELİSA da kullanılabilir. Duyarsızlığına rağmen, antiviral tedavisi gerektiren şiddetli vakaların belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Bu çalışmada nükleoprotein bölgesi pQE vektör ailesinin bir Tip IV yapısı olan pQE30 vektörüne klonlanmıştır. Bu yapıda proteinin N-terminalinde 6xHis tag yer almakta ve üç okuma çerçevesinde de 3' ucunda stop kodonlarını içermektedir. Tip IV sayesinde diğer pQE yapılarına göre 2-4 kat fazla ürün ekspresyonu sağlanabilmektedir.

Çalışmamızda klonlama ve ekspresyon vektörü olarak pQE30'un seçilmesi, ilk restriksiyon enzim bölgesi *Bam*HI'nın başlama kodonu ile okuma çerçevesi içinde yer almasındandır. Plazmidin *multiple cloning* (çoklu klonlama) bölgesine uygun ve nükleoprotein bölgesinde internal *Bam*HI ve *Hind*III bölgeleri bulunmayan restriksiyon enzimleri için çeşitli izolatlardan nükleoprotein sekansı bilgisayar ortamında araştırılmıştır. Bu nedenle bu iki enzim genin uçlarına eklenmiştir. Tüm klonlama basamaklarında kullandığımız *E.coli* JM109 suşu mutant *lacI* promotörüne sahip olmasından dolayı lac represörü 10 kat fazla transkribe edilerek protein ekspresyonunu sıkı şekilde baskılamaktadır. Bu sıkı represyon protein ekspresyonu olmaksızın plazmidin çoğalmasına olanak sağlamakta ve bu basamaklar süresince ekspresyon mutantlarının seleksiyonunu inhibe etmektedir.

Klonlama işleminden sonra nükleoprotein M15 konukçu hücrelerinde eksprese edilmiştir. Tip IV vektörlerde eksprese edilen proteinler N terminallerinde 6xHistidin etiketleri içermektedir, Ni-NTA resinin Ni<sup>2+</sup> iyonları ile etkileşecek olan bu etiket, proteinin diğer kısımları tarafından örtülmemelidir. Dolayısı ile proteinin denatürasyonu histidin etiketi ile Ni<sup>2+</sup> iyonlarının etkileşimini artırmaktadır. Proteinin solübl kısmının saflaştırma işlemi Ni-NTA resin (Qiagen) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ni-NTA resine bağlanan 6xHis afiniteli etiket sadece ardışık histidin rezidularından oluşmaktadır. Küçük boyutundan dolayı proteine minimal düzeyde ekstra amino asit eklenmesi sağlamaktadır. Bugün, antikor assay sistemleri füzyon polipeptidleri ya da sentetik oligopeptidleri kullanmaktadır. Füzyon polipeptidler füzyon partneri ile özgül olmayan reaksiyonlar sergileyebilmekte ve sentetik oligopeptidler antijenik epitopu sınırlayarak hassasiyeti azaltabilmektedirler. Ancak 6 histidin nonspesifik etkileşimler oluşması için oldukça kısa bir birimdir. Bu nedenle çalışmamızın klonlama ve ekspresyon aşamaları için bu vektör tercih edilmiştir. Elde edilen saf nükleokapsid proteini ELISA sisteminin oluşturulmasında kullanılmış, test edilen 30 hastanın 24'ü bu sistemde pozitif olarak belirlenmiştir. Çalışmamızla tutarlı olarak rekombinant protein kullanımının, IgG ve IgM saptanmasında yararı ortaya konmuştur (21). Ayrıca doğal antijen olarak kullanılmaları açısından özgül ve hassastırlar (18,22).

### Sonuç

Çalışmamız Türk suşu kullanılarak yapılan bir çalışma olması açısından önemlidir. Geliştirilmiş olan kitte kullanılan protein bölgesine ek olarak farklı protein bölgeleri rekombinant proteinin yapısına eklenerek kitin daha duyarlı olması sağlanabilir.

### Açıklamalar

Çalışmamız Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu 2006-6/6 numaralı kararı ile onaylanmış ve Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından T-294 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

## Kaynaklar

1. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64(3):145-60.
2. Papa A, Ma B, Kouidou S, Tang Q, Hang C, Antoniadis A. Genetic Characterization of the M segment of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Strains, China. *Emerg Infect Dis* 2002;8(1):50-3.
3. Arslan S, Engin A, Özbilüm N, Bakır M. Toll-like receptor 7 Gln11Leu, c.4-151A/G, and +1817G/T polymorphisms in Crimean Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol* 2015;87(7):1090-5.
4. Schmaljohn CS, Hooper JW. Bunyaviridae: the viruses and their replication. In Knipe DM, Howley P, editors (ed). *Fields virology*, 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; 2001:1581-602.
5. Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, Papadimitriou E, Pelemis M, Antoniadis A. Genetic Detection and Isolation of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Kosovo, Yugoslavia. *Emerg Infect Dis* 2002;8(8):852-4.
6. Ozdarendeli A, Canakoğlu N, Berber E, et al. The complete genome analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated in Turkey. *Virus Res* 2010;147(2):288-93.
7. Chinikar S. An overview of Crimean- Congo Hemorrhagic Fever in Iran. *Iranian Journal of Microbiology* 2009;1(1):7-12.
8. Dunster L, Dunster M, Ofula V, et al. First Documentation of Human Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Kenya. *Emerg Infect Dis* 2002;8(9):1005-6.
9. Bakır M, Uğurlu M, Dokuzoğuz B, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical. *J Med Microbiol* 2005;54(4):385-9.
10. Chung CT, Niemela SL, Miller RH. One-step preparation of competent *Escherichia coli*: transformation and storage of bacterial cells in the same solution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(7):2172-5.
11. Bakır M, Elaldi N. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi. *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):227-31.
12. Guo Y, Wang W, Ji W, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein reveals endonuclease activity in bunyaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(13):5046-51.
13. Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 2003;57(1-2):61-87.
14. Schwarz TF, Nsanze H, Longson M, et al. Polymerase chain reaction for diagnosis and identification of distinct variants of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55(2):190-6.
15. Drosten C, Gottig S, Schilling S, et al. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 2002;40(7):2323-30.
16. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 4):801-6.
17. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect* 1994;113(3):551-62.
18. Saijo M, Qing T, Niikura M, et al. Recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 2002;40(5):1587-91.
19. Saijo M, Tang Q, Shimayi B, et al. Recombinant nucleoprotein-based serological diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infections. *J Med Virol* 2005;75(2):295-9.
20. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, Shepherd SP. Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 1986;24(4):654-6.
21. Dowall SD, Richards KS, Graham VA, Chamberlain J, Hewson R. Development of an indirect ELISA method for the parallel measurement of IgG and IgM antibodies against Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) virus using recombinant nucleoprotein as antigen. *J Virol Methods* 2012;179(2):335-41.
22. Garcia, S, Chinikar S, Coudrier D, et al. Evaluation of a Crimean-Congo hemorrhagic fever virus recombinant antigen expressed by Semliki Forest suicide virus for IgM and IgG antibody detection in human and animal sera collected in Iran. *J. Clin. Virol* 2006;35(2):154-9.

## Prospective evaluation of relaxation exercises and sound masking therapy in tinnitus patients

Tinnitus hastalarında gevşeme egzersizlerinin ve maskeleme tedavisinin prospektif değerlendirilmesi

Selen Karaçalı Mehmet Fatih Öğüt Göksel Turhal Sercan Göde Kerem Öztürk

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

### Abstract

**Aim:** Prospective evaluation of relaxation exercises and masking in tinnitus patients.

**Materials and Methods:** Thirty-two patients with a mean age of  $54.69 \pm 12.68$  years who consulted the otolaryngology clinic with chronic tinnitus were included. Patients were randomized into four groups as: 1) Tinnitus masker device and relaxation exercises given, 2) Only tinnitus masker given, 3) Only relaxation exercises given and 4) Neither relaxation exercises implemented nor tinnitus masker given (control group). For the interventions, the Turkish Psychological Association Relaxation Exercises CD and tinnitus masker device were used. Tinnitus Reaction Questionnaire (TRQ), Tinnitus Handicap Questionnaire (THQ), Case Report Form, and Tinnitus / Hyperacusis Initial Assessment Forms were used for evaluation and follow-up. Patients were evaluated at the beginning and at the end of three months.

**Results:** TRQ scores of groups 1-4 at the beginning of the study were  $37.38 \pm 19.81$ ,  $21.00 \pm 21.82$ ,  $27.25 \pm 13.12$  and  $35.25 \pm 24.51$  respectively. Mean TRQ scores of groups 1-4 at the third month were  $21.50 \pm 16.00$ ,  $17.25 \pm 17.80$ ,  $37.88 \pm 16.18$  and  $52.13 \pm 10.29$  respectively. Mean THQ scores of groups 1-4 at the beginning of the study were  $979.38 \pm 685.79$ ,  $643.5 \pm 383.47$ ,  $838.75 \pm 530.42$  and  $1375 \pm 652.95$  respectively. Mean THQ scores of groups 1-4 at the third month were  $741.88 \pm 635.24$ ,  $622.75 \pm 344$ ,  $1208.13 \pm 623.21$  and  $1958.75 \pm 667.46$  respectively. A statistically significant difference was found between the THQ-beginning and THQ-end scores of group 1 only.

**Conclusion:** Using masker device with relaxation exercises significantly reduces the distress and annoyance caused by tinnitus.

**Keywords:** Tinnitus, relaxation exercises, masking, tinnitus handicap questionnaire.

### Öz

**Amaç:** Tinnitus hastalarında gevşeme egzersizlerinin ve maskeleme tedavisinin prospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya kulak burun boğaz kliniğine konsülte edilen ve ortalama yaşı  $54.69 \pm 12.68$  yıl olan 32 kronik tinnitus hastası alındı. Hastalar randomizasyonla dört gruba ayrılmış olup bunlar sırasıyla: 1) Tinnitus maskeleme cihazı ve gevşeme egzersizleri verilen, 2) Sadece tinnitus maskeleme cihazı verilen, 3) Sadece gevşeme egzersizleri verilen ve 4) Tinnitus maskeleme veya gevşeme egzersizleri verilmeyen (kontrol grubu) hastalardan oluşmaktaydı. Girişimde Türk Psikoloji Derneği gevşeme egzersizleri CD'si ve tinnitus maskeleme cihazı kullanıldı. Hastaların değerlendirilmesinde ve takibinde Tinnitus reaksiyon anketi (TRQ-Tinnitus Reaction Questionnaire), tinnitus handicap anketi (THQ-Tinnitus Handicap Questionnaire), olgu takip formu ve tinnitus/hiperakuzi ilk değerlendirme formundan yararlanıldı. Hastalar ilk başvuruda ve üçüncü ayın sonunda değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup 1-4'teki hastalarında çalışma başındaki TRQ skorları sırasıyla  $37.38 \pm 19.81$ ,  $21 \pm 21.82$ ,  $27.25 \pm 13.12$  ve  $35.25 \pm 24.51$ ; Grup 1-4'teki hastaların üçüncü ayın sonundaki TRQ skorları sırasıyla  $21.5 \pm 16$ ,  $17.25 \pm 17.8$ ,  $37.88 \pm 16.18$  ve  $52.13 \pm 10.29$ ; Grup 1-4'teki hastaların üçüncü ayın sonundaki THQ skorları sırasıyla  $979.38 \pm 685.79$ ,  $643.5 \pm 383.47$ ,  $838.75 \pm 530.42$  ve  $1375 \pm 652.95$ ; Grup 1-4'teki hastaların üçüncü ayın sonundaki THQ skorları ise sırasıyla  $741.88 \pm 635.24$ ,  $622.75 \pm 344$ ,  $1208.13 \pm 623.21$  ve  $1958.75 \pm 667.46$  olarak bulundu. Sadece Grup 1'in başlangıç ve üçüncü ay sonu THQ skorları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı.

**Sonuç:** Maskeleme cihazıyla birlikte gevşeme egzersizlerinin uygulanması tinnitusun neden olduğu rahatsızlığı anlamlı olarak azaltmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Tinnitus, gevşeme egzersizleri, tinnitus, maskeleme, tinnitus handicap anketi.

Corresponding Author: Göksel Turhal

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

Received: 12.08.2015 Accepted: 17.11.2015

## Introduction

Tinnitus is defined as the perception of sound without an external acoustic stimulation (1,2). The sound perceived can vary from simple sounds like whistling, sound of a waterfall, humming to complex sounds such as music. Tinnitus is seen in 10-15% of the population while tinnitus is enough to cause discomfort in 2% of the population (3). The incidence of tinnitus increases with age. In a study conducted by Brown et al, the incidence of tinnitus was 4.5% in the US population and the incidence of tinnitus increased three fold to 12.3% over the age of 55 compared to individuals less than 55 years (4).

Virtually any type of pathology involving or arising from the outer, middle, inner ear or the auditory nerve may be associated with tinnitus (1). However, it is possible to have severe tinnitus without an evidence of any otologic disease. On the contrary, tinnitus can even exist with the surgical removal of peripheral auditory system (5). This points the importance of the central auditory pathways and system regardless of a trigger. There are many specific diseases and conditions associated with tinnitus symptoms (1).

There are several theories regarding pathophysiological changes in the auditory system that can cause tinnitus. Damage to the outer hair cells, pathological processes impacting receptor potentials of the inner hair cells, problems in calcium channels within the cochlea and disturbance in cochlear neurotransmission as a result of noise exposure or ototoxic drugs are among them (1). According to the neurophysiological model, it is proposed that tinnitus is a result of the processing of a signal generated in the auditory system at a subcortical level (6). The tinnitus is processed firstly at the limbic system level. If the signal causing tinnitus is deemed to be disturbing, stimulation of the autonomic nervous system is going to cause symptoms of anxiety and stress. This will build a vicious cycle with perception of tinnitus sounding louder and louder creating further annoyance.

The aim of tinnitus treatment is the complete elimination of tinnitus, if this is not possible lowering the disturbance caused by tinnitus (7). Various treatment protocols have been proposed in the management of tinnitus. Pharmacological therapies include steroids, vasodilators, benzodiazepines, lidocaine, antidepressants and Ginkgo biloba (8). But there is no licensed drug available in Europe or North America for the treatment of spontaneous idiopathic tinnitus. Other treatment options are masking therapy, cognitive behavioral therapy, tinnitus retraining therapy, transcranial magnetic stimulation, music therapy, hypnotherapy, hyperbaric oxygen therapy and acupuncture (9,10).

Prolonged symptoms of stress and tinnitus were found

to be related with each other. It is not always clear whether stress causes the onset of tinnitus but commonly tinnitus has a tendency to begin at times of high stress levels. It is also common for existing tinnitus to become worse during periods of high stress and anxiety. Relaxation therapy in conjunction with or without masking therapy can be used in tinnitus therapy to cope with stress and anxiety related to tinnitus (9).

The aim of this study was to assess the therapeutic effect of relaxation exercises with and without masking in tinnitus patients. This is the first study to evaluate the effectiveness of tinnitus masking and relaxation exercises as a combined treatment.

## Materials and Methods

This study was carried out at a tertiary referral hospital between May and October 2013 and in concordance with international ethical standards and World Health Organisation's Helsinki Declaration. It was approved by the institutional review board (IRB approval number: B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/871/351). Informed consent was obtained from all of the subjects.

### *Patient Selection*

Thirty-two patients (mean age 54.69±12.68 years, range 27-70, 17 male, 15 female) who had a complaint of tinnitus at least for 3 months and had received no treatment other than pharmacotherapy were included in the study. Pharmacotherapy was discontinued at least one month before the study. They were tested with the routine audiological test battery and retrocochlear pathology was eliminated with magnetic resonance imaging (MRI). Patients with a Tinnitus Reaction Questionnaire (TRQ) test result over 60 points, having a history of chronic otitis media, otologic surgery, severe and profound hearing loss, Meniere's disease, neuropsychiatric disease, otosclerosis, a condition known to cause objective tinnitus, vestibular schwannoma and anatomic malformation of the external or middle ear were excluded from the study.

### *Procedure and Instrumentation*

Pure tone audiometry was obtained for both ears and the average thresholds of 500, 1000, 2000 and 4000 Hz frequencies were calculated. In order to determine if the patients were psychologically affected before the treatment, patients were evaluated with TRQ test developed by Wilson et al (11). TRQ investigates psychosomatic perception related to tinnitus. The questionnaire consists of twenty-six questions, each question scored as 0-4 points. Patients with test scores over 60 points were evaluated with significant stress and consulted to the psychiatry clinic (12).

Patients were prospectively evaluated with tinnitus reaction questionnaire (TRQ), tinnitus handicap questionnaire (THQ), case report form, and tinnitus/hyperacusis initial assessment form. Audiological

evaluation was carried out with Interacoustic AC40 clinical audiometer (Interacoustics AS, Denmark).

THQ consists of 27 questions on the effects of tinnitus on hearing, lifestyle, general health and emotional state. Each question is scored between 0-100 points and the maximum achievable score is 2700 points. Validity and reliability study of the Turkish version of THQ was done by Aksoy et al. from Hacettepe University (13).

The interventions consisted of a Relaxation Exercises CD and tinnitus masking device. The Relaxation Exercises CD was prepared by the Turkish Psychological Association with the aim of preventing harmful effects of stress and stress-related disorders. The CD is composed of three parts. The first part is 10 minutes long and information about deep relaxation and the aspects on which attention should be given during the exercises is presented. The second part is 30 minutes long and presents relaxation exercises with verbal and visual instructions. The third part is also 30 minutes long and only consists of relaxation music. The patients were asked to apply the CD twice daily on a regular basis, in a comfortable environment.

Earnet Nano (Ear-Teknik Hearing Aids, Istanbul, Turkey) tinnitus masking device and Earfit version 1.0.83.2 software were used in the study. Tinnitus was masked with white noise and the masking level was achieved with increases of 5 dB. Minimal masking level was defined by the answers given by the subjects.

Patients were divided into four groups and randomised consecutively. Group 1: Tinnitus masking device has been applied, and relaxation exercises given. Group 2: Tinnitus masking device applied, relaxation exercises not given. Group 3: Relaxation exercises performed, tinnitus masking device not given. Group 4: Relaxation exercises not implemented, tinnitus masking device not given (control group). All of the subjects were evaluated at the beginning and at the end of the third month with the afore-mentioned tests and questionnaires.

#### Outcome Measures

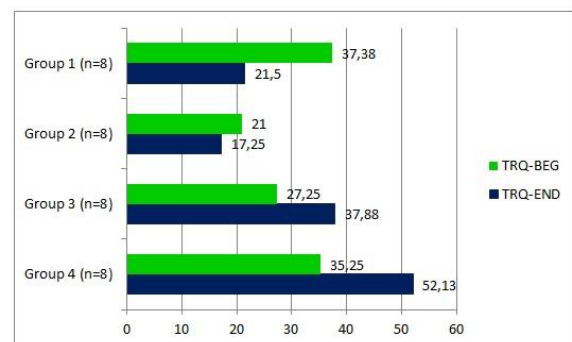
Mean TRQ scores were measured at the beginning of the study (TRQ-BEG) and at the end of the third month (TRQ-END).

#### Statistical Analysis

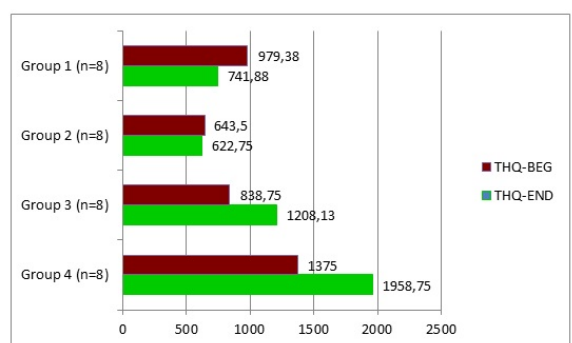
Statistical analysis was made using computer software (SPSS version 17.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Chi-square ( $\chi^2$ ) exact tests were used for the comparison of categorical data while the Wilcoxon test was used for the analysis of non-parametric variables based on the distribution pattern of the data. Correlation analysis was performed via Spearman or Pearson correlation analysis depending on the type of variable. Data were presented as mean±standard deviation (SD).  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Mean pure tone thresholds of groups 1,2,3 and 4 for right ear was  $18.75 \pm 13.42$ ,  $33.38 \pm 15.17$ ,  $33.25 \pm 23.41$  and  $41 \pm 34.6$  dB respectively. Mean pure tone thresholds of groups 1,2,3 and 4 for the left ear was  $21.75 \pm 10.62$ ,  $37.25 \pm 12.38$ ,  $32 \pm 23.11$  and  $32 \pm 25.11$  dB respectively. Mean TRQ scores of groups 1-4 at the beginning of the study were  $37.38 \pm 19.81$ ,  $21.00 \pm 21.82$ ,  $27.25 \pm 13.12$  and  $35.25 \pm 24.51$  respectively. Mean TRQ scores of groups 1-4 at the third month were  $21.50 \pm 16.00$ ,  $17.25 \pm 17.80$ ,  $37.88 \pm 16.18$  and  $52.13 \pm 10.29$  respectively (Figure-1). Mean THQ scores of groups 1-4 at the beginning of the study were  $979.38 \pm 685.79$ ,  $643.5 \pm 383.47$ ,  $838.75 \pm 530.42$  and  $1375 \pm 652.95$  respectively. Mean THQ scores of groups 1-4 at the third month were  $741.88 \pm 635.24$ ,  $622.75 \pm 344$ ,  $1208.13 \pm 623.21$  and  $1958.75 \pm 667.46$  respectively (Figure-2). A statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) was found between THQ-BEG and THQ-END scores of group 1 only.



**Figure-1.** TRQ score averages. TRQ (Tinnitus Reaction Questionnaire), TRQ-BEG=TRQ scores at the beginning of the study, TRQ-END=TRQ scores at the end of 3rd month.



**Figure-2.** THQ score averages. THQ (Tinnitus Handicap Questionnaire), THQ-BEG=THQ scores at the beginning of the study, THQ-END=THQ score at the end of 3rd month.

## Discussion

Most tinnitus patients can cope with their disease. Tinnitus can have negative consequences on the quality of life and may restrict daily activities in a small portion of the patients. The effect of tinnitus on a patient's life varies according to the quality of the tinnitus such as the

severity, frequency and negative psychological effects of tinnitus. Psychological disorders such as anxiety, depression, nervousness and sleep disturbances frequently accompany patients with tinnitus.

Gender and prevalence of tinnitus were found to be related in a study conducted by Heller AJ (14). According to Hazell et al the prevalence of tinnitus was found to be equal among women and men. In another series by Stouffer and Tyler, the prevalence of tinnitus was 44% in males and 49% in females (15). In our study 15 of the patients (46.9%) were female and 17 of the patients (53.1%) were male.

Stress is one of the most important reasons of tinnitus and it was stated that reducing stress levels could help tinnitus patients with their complaints (16). Davies et al. (17) found that relaxation exercises significantly lowered annoyance ratings at one month follow-up despite having no significant changes in the loudness of tinnitus. In a recent study muscle relaxation therapies were found to significantly reduce both short and long-term tinnitus related distress (18). When the TRQ and THQ scores of patients that carried out only relaxation exercises were interpreted, no statistically significant difference was found among them. Because relaxation exercises had to be done in a quiet and comfortable place in order to achieve maximum efficiency, either the patients did not apply the exercises regularly at home or the environment where the exercises were done was not comfortable and quiet. Every patient has his or her own exercise place and this shows a huge variability. Further studies with

larger patient groups and a more standardized exercise setting are warranted.

Tinnitus can be masked in up to 90% of tinnitus patients (19). In a systematic review it was shown that studies failed to show strong evidence of the efficacy of sound therapy in the management of tinnitus (20). However they concluded that the absence of conclusive evidence should not imply a lack of effectiveness (20). In our study masking therapy showed improvements in TRQ and THQ scores in both of the masking groups. This improvement reached statistical significance in only group 1. The effect of masking and relaxation exercises could be better evaluated with larger sample sizes. It is thought that the combination of masking therapy and relaxation exercises in the management of tinnitus is a more effective treatment option in the management of chronic tinnitus.

### Conclusion

In our study it is suggested that using tinnitus masking device together with relaxation exercises is associated with significantly better test scores and lowers the distress and annoyance caused by tinnitus. This combined treatment changes perception of tinnitus by lowering distress levels. Further studies are warranted with larger patient groups and longer duration of follow-up.

**Conflict of Interest and Financial Disclosure:** Authors of this study have no conflict of interest and financial disclosure to declare.

### References

1. Bauer CA. Tinnitus and Hyperacusis. Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, Lesperance MM (eds). In: Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery. 6th Edition. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2015:2336-44.
2. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *Lancet*. 2013;382(9904):1600-7.
3. Davis P. Living with Tinnitus. 11-12, Rushcutters Bay, NSW:Gore & Osment;1995.
4. Brown SC. Older Americans and tinnitus: A Demographic Study and Chartbook. Johnson RC, Hotto SA (eds.). GRI Monograph Series A, No.2. Gallaudet Research Institute, Gallaudet University; 1990:69-87.
5. Baguley DM, Moffat DA, Hardy DG. What is the effect of translabyrinthine acoustic schwannoma removal upon tinnitus? *J Laryngol Otol* 1992;106(4):329-31.
6. Jastreboff PJ, Hazell JWP. Tinnitus Retraining Therapy. Implementing the Neurophysiological Model. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
7. Tyler SR. The Psychoacoustical Measurement of Tinnitus. In: Tyler R (ed). Tinnitus Handbook. San Diego, USA: Singular Pub;2000:149-72.
8. Rejali D, Sivakumar A, Balaji N. Gingko biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29(3):226-31.
9. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol* 2013;12(9):920-30.
10. Desloovere C. Hyperbaric oxygen therapy for tinnitus. *B-ENT*. 2007;3(Suppl 7):71-4.
11. Wilson PH, Henry J, Bowen M, Haramlambous G. Tinnitus Reaction Questionnaire: Psychometric properties of a measure of distress associated with tinnitus. *J Speech Hear Res* 1991;34(1):197-201.
12. Mercan Caner G, Ozturk K, Kirazlı T, Bilgen C, Kılıç MA, Öğüt F. Methodology of clinical trials on diagnosis and treatment of subjective tinnitus: Proposal for a national protocol. *Ege Journal of Medicine* 2013;52(3):125-30.
13. Aksoy S, Fırat Y, Alpar R. The tinnitus handicap inventory: A study of validity and reliability. *Int Tinnitus J*. 2007;13(2):94-8.
14. Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin N Am* 2003;36(2):239-48.

15. Stouffer JL, Tyler RS. Characterization of tinnitus by tinnitus patients. *J Speech Hear Disord* 1990;55(3):439-53.
16. Ghossaini SN, Spriza SB, Markins CC, Zschommler A, Diamond BE, Wazen JJ. High frequency pulsed electromagnetic energy in tinnitus treatment. *Laryngoscope* 2004;114(3):495-500.
17. Davies S, McKenna L, Hallam RS. Relaxation and cognitive therapy: A controlled trial in chronic tinnitus. *Psychology & Health*, 1995;10(2):129-43.
18. Seydel C, Haupt H, Szczpe AJ, Kalpp BF, Mazurek B. Long-term improvement in tinnitus after modified tinnitus retraining therapy enhanced by a variety of psychological approaches. *Audiol Neurotol* 2010;15(2):69-80.
19. Vernon JA, Meikle MB. Masking devices and alprazolam treatment for tinnitus. *Otolaryngol Clin N Am* 2003;36(2):307-20.
20. Hobson J, Chisholm E, El Refaie A. Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;14:11CD006371.

## Ege Üniversitesi Hastanesine başvuran hastalarda saptanan izole anti-HBc pozitifliğinin değerlendirilmesi

Evaluation of 'anti-HBc only' serological pattern detected in patients admitted to Ege University Hospital

Tuğba Bozdemir Ayşın Zeytinoğlu Türkeş Rüçhan Sertöz İmre Altuğlu  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Viroloji Laboratuvarı'nda hepatit B serolojisi çalışılan hasta örneklerinde izole hepatit B kor antikor (anti-HBc) pozitifliği prevalansının saptanması ve bu örneklerin HBV DNA ve ko-enfeksiyon varlığı açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, Ocak 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında, hepatit göstergelerinden HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs tetkikleri aynı tarihte çalışılan 22333 hasta dahil edildi. Hastaların seroloji parametreleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların serum örneklerinden HBV, HCV, HIV parametreleri kemilüminesan mikropartikül immunoassay (CMIA) (Architect i2000sr, Abbott, A.B.D.) yöntemiyle, HBV DNA düzeyleri *Real Time PCR* (Abbott m2000rt, Abbott, ABD) ile çalışıldı.

**Bulgular:** Toplam 22333 örneğin, 837'sinde (%3.74) izole anti-HBc pozitifliği saptandı. Bu hastaların 808'ine yapılan anti-HCV testinin, 45'inde (%5.56) pozitiflik saptanırken, anti-HIV testi yapılan 635 hastanın üçünde (%0,47) pozitiflik saptandı. HBV DNA çalışılan 180 hastanın 16'sı (%8.8) pozitif olarak bulundu.

**Sonuç:** İzole anti-HBc pozitifliği rutin serolojik testler sırasında gözlenen yaygın bir laboratuvar bulgusudur. Laboratuvarımızda 22333 örnekte %3.74 oranında bu serolojik profil saptanmıştır. İzole anti-HBc pozitifliği yalnızca reaktiviteden kronik HBV enfeksiyonuna kadar farklı durumların göstergesi olabilir. Bu hastalarda ileri tetkik ve izlem önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Hepatit B, Hepatit B çekirdek antijeni.

### Abstract

**Aim:** The aim of the study is to determine the prevalence of serological pattern 'anti-HBc alone' in samples of patients sent to Ege University Virology Laboratory for the determination of hepatitis B markers and to determine the HBV DNA presence and co-infections in these samples.

**Materials and Methods:** The results of 22333 serum samples tested between January 2014-December 2014 were examined retrospectively. HBV, HCV, HIV markers were tested with chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) (Architect i2000sr, Abbott, USA) and HBV DNA with Real time PCR (Abbott m2000rt, Abbott, U.S.A.).

**Results:** Eight hundred and thirty-seven (%3.74) of 22333 samples were determined as having the serological pattern 'anti-HBc alone'. Forty five of 808 samples tested for anti HCV were reactive and three samples out of 635 tested for anti HIV had reactive results. One hundred and eighty samples were tested for HBV DNA and 16 (%8.8) were found to be positive.

**Conclusion:** 'Anti-HBc alone' serological profile is a common laboratory finding that is observed during routine serological assays in the clinical laboratory and %3.74 of 22333 samples were determined as having this serological pattern in our laboratory. This profile may reflect different situations from false reactivity to chronic HBV infections. Further testing and careful follow up is necessary in these patients.

**Keywords:** Hepatitis B, Hepatitis B core antigen.

Yazışma Adresi: Tuğba BOZDEMİR

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

Geliş Tarihi: 05.05.2015 Kabul Tarihi: 25.12.2015



## Giriş

Günümüzde 2 milyardan fazla kişi hayatının herhangi bir döneminde hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış ve 350 milyondan fazla kişi de kronik HBV taşıyıcısı olmuştur. Enfekte kişilerin yaklaşık %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma gelişmektedir (1). Hepatit B virüs enfeksiyonlarında alışılmışın dışındaki serolojik test sonuçları, tanı ve izlem aşamasında yorumlama zorlukları nedeniyle ileri inceleme ve değerlendirme gerektiren durumlardır (2). Olağan dışı serolojik profiller içinde en fazla izole hepatit B kor antikor (anti-HBc) pozitifliği görülmektedir (3). Hepatit B enfeksiyonunda diğer serolojik göstergeler olmaksızın anti-HBc pozitifliğinin tek başına saptanması izole anti-HBc pozitifliği olarak adlandırılır (4). İzole anti-HBc sıklığı çeşitli toplumlarda %0.1-20 arasında değişmektedir (5). Ülkemizde bu oranın ortalama %3-5 olduğu bilinmektedir (6). Altunay ve ark. (6), 1000 kişide yaptıkları çalışmada 47 (%4.7) kişide izole anti-HBc pozitifliği saptamışlardır. Özdemir ve ark. (7), yaptıkları çalışmada ise izole anti-HBc pozitifliği oranını %5.8 olarak saptamışlardır.

İzole anti-HBc IgG pozitifliğinin birçok olası nedeni vardır. Bunlar, anti-HBs, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve anti-HBe zaman içinde ölçülemeyecek düzeylere inmesi, yalancı pozitiflik ya da non-spesifik çapraz reaksiyonlar, S antijeninde mutasyon nedeni ile bazı EIA testleri ile HBsAg saptanamaması veya nadiren pasif transfer ile anti-HBc pozitifliği olarak özetlenebilir (3,8).

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına hepatit B göstergelerinin tetkiki amacı ile gönderilen örneklerde izole anti-HBc pozitifliği prevalansının belirlenmesi, HBV DNA ve kan yolu ile bulaşan HIV ve HCV ko-enfeksiyonu oranlarının saptanması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Bu tanımlayıcı çalışmada, 1 Ocak 2014-24 Aralık 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli nedenlerle hepatit göstergelerinden HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs tetkiklerinin aynı tarihte çalışılması için istek yapılan 22333 hastanın bilgisayar kayıtları araştırılarak anti-HBc pozitif, HBsAg ve anti-HBs göstergeleri negatif olan 837 hasta belirlendi. Anti-HBc, HBsAg ve anti-HBs parametrelerinden herhangi birisi eksik olan 1711 hasta örneği çalışma dışı bırakıldı. Basamaklı tetkik isteyen hekimlerin farklı tarihteki sonuçları birleştirilmedi. Aynı hastanın birden fazla testte saptanan izole anti-HBc pozitifliğinden sadece biri çalışmaya alındı. Farklı tarihlerde yapılan testlerden en az bir kere izole anti-HBc pozitifliği saptanan hasta örnekleri çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmaya kan donörleri dahil edilmedi. Kan donörlerinin seroloji tetkikleri farklı bir merkez tarafından yapılmaktadır. Çalışmaya alınan hasta örneklerinin

180'inde bakılmış olan HBV DNA düzeyleri ve 812 hasta örneğinde test edilmiş anti-HCV, anti-HIV sonuçları retrospektif olarak tarandı. HBV DNA testi pozitif saptanan olguların geçmişteki kayıtları incelendi.

Hastaların serum örneklerinden HBsAg (Architect HBsAg Qualitative II Reagent Kit, Abbott, A.B.D.), anti-HBc (Architect Anti-HBc II Reagent Kit, Abbott, A.B.D.), anti-HBs (Architect Anti-HBs Reagent Kit, Abbott, A.B.D.), anti-HCV (Architect Anti-HCV Reagent Kit, Abbott, A.B.D.), anti-HIV (Architect HIV Ag/Ab Combo Reagent Kit, Abbott, A.B.D.) parametreleri kemilüminesan mikropartikül immunoassay (CMIA) (Architect i2000sr, Abbott, A.B.D.) yöntemiyle, HBV DNA düzeyleri *Real Time PCR* (HBV Real Time Amplification Reagent Kit- Abbott, A.B.D.) ile çalışıldı (9,10).

## Bulgular

Hepatit serolojisi araştırılan 22333 hastadan izole anti-HBc pozitifliği olan kişi sayısı 837 (%3.74) olarak belirlendi. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastaların bulguları Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo-1.** İzole Anti-Hbc Pozitif Olguların Özellikleri.

	Sayı (%)
Cinsiyet	
Erkek	479 (57.20)
Kadın	358 (42.70)
Yaş	
≤17	13 (1.55)
18-39	85 (10.10)
≥40	739 (88.20)
Anti-HCV pozitifliği (Sayı: 808)	45 (5.56)
Anti-HIV pozitifliği (Sayı: 635)	3 (0.47)
HBV DNA (Sayı: 180)	16 (8.80)

İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastaların 358'i kadın (%42.8), 479'u erkek (%57.2) olup, yaş ortalaması 59.1±15.6 yıldır (yaş aralığı:0-94). İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastaların 13'ü (%1.55) 17 yaş ve altında, 85'i (%10.1) 18-39 yaş aralığında, 739'u (%88.2) 40 yaş ve üzerinde saptandı. Hastaların test isteklerini yapan en sık klinik gastroenteroloji olarak saptandı. Hastaların 180'ine HBV DNA testi yapılmıştı. On altı hastanın (%8.8) HBV DNA düzeyleri pozitif olarak saptandı. Anti-HCV testi çalışılan 808 hastadan 45'inde (%5.56) anti HCV pozitif olarak saptanırken, anti-HIV testi çalışılan 635 kişiden üç kişinin (%0.47) anti-HIV testi pozitif bulundu. HBV DNA testi pozitif saptanan 16 hastanın anti-HCV ve anti-HIV testleri negatif olarak saptandı.

## Tartışma

Anti-HBc pozitifliği, HBV ile karşılaşmayı gösteren en duyarlı serolojik belirleyici olup, normalde akut hepatit ve taşıyıcılarda HBsAg ile birlikte veya enfeksiyonu doğal yoldan geçirenlerde anti-HBs ile birlikte bulunur. Ancak yapılan taramalar sırasında, diğer tüm serolojik göstergeler negatif iken anti-HBc'nin pozitif olduğu olağan dışı serolojik profil ile sık karşılaşılmaktadır. Bu durum araştırmacıları, izole anti-HBc pozitifliğinin nedenlerini araştırmaya yöneltmiştir.

İzole anti-HBc pozitifliğini üç ana kategoride incelemek mümkündür. Bunlardan biri olan pencere dönemi, iyileşmekte olan akut HBV enfeksiyonunda HBsAg'nin kaybolup anti-HBs'nin henüz oluşmaması nedeniyle görülmektedir. Bu olgularda genellikle anti-HBc IgM de saptanmaktadır. Bir diğer olasılık olan geç immünite dönemini, enfeksiyonun rezolüsyonundan yıllar sonra anti-HBs'nin kaybolduğu durumlarda tek başına anti-HBc pozitifliğinin görülmesidir. Bu hastalar re-enfeksiyona karşı anti-HBs antikoru olan hastalarla benzer immün yanıt göstermektedir. Kronik enfeksiyonda görülen izole anti-HBc pozitifliğinde kronik enfeksiyon tanısı HBV DNA'nın pozitif saptanması ile doğrulanır. HBV DNA testi negatif bireylerde tek bir test ile karar verilmemelidir çünkü takip eden dönemlerde DNA testi pozitifliği saptanabilmektedir. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastalarda DNA pozitifliği varsa genellikle  $<10^4$  kop/ml düzeyinde saptanmıştır. HCV veya HIV ko-enfeksiyonu olan izole anti-HBc pozitif hastalarda HBV DNA düzeyi  $>10^6$  kop/ml gibi daha yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. Yalancı HBsAg negatifliği olduğu durumlarda da izole anti-HBc pozitifliği serolojisi ile karşılaşılmaktadır. HBsAg'nin saptama sınırının altında olması ya da HBsAg'nin majör antijenik determinantının (a determinant) mutasyonu nedeni ile negatiflik saptanabilir. Son olarak anti-HBc'nin yalancı pozitifliği de nedenler arasında sayılabilir (11).

ABD ve Avrupa'da izole anti-HBc oranı popülasyonun %1-4'ünde saptanmaktadır. Bunların yaklaşık %10'da PCR ile HBV DNA saptanmıştır (11). Suudi Arabistan'da 5043 kan donöründe yapılan bir çalışmada izole anti-HBc oranı %1.25 olarak bulunmuştur ve izole anti-HBc pozitif 80 serumdan bir tanesinde (%1.25) HBV DNA pozitif saptanmıştır (12). Kore'de 14253 kişide yapılan çalışmada izole anti-HBc pozitifliği oranı %5.9 olarak saptanmıştır. Bu hastaların %4.7'sinde HBV DNA pozitifdir (13). Oranlar test edilen popülasyona göre de farklılık göstermektedir. İntravenöz ilaç kullanan 970 erkek mahkum ile yapılan bir çalışmada izole anti-HBc pozitifliği oranı %4.5 olarak saptanmıştır (14). Hemodiyaliz hastası 2188 hastada yapılan çalışmada 103 kişide (%4.7) izole anti-HBc pozitifliği saptanmıştır (15). Almanya'da 15000 kan donöründe yapılan araştırmalarda 27 (%0.2) izole anti-HBc pozitifliği saptanmıştır (11). Çalışmamızda hepatit serolojisi

çalışılan 22333 hastadan HBsAg ve anti-HBs'si negatif, anti-HBc pozitif olan hasta sayısı 837'dir (%3.74).

İzole anti-HBc olumlu olgularda HBV DNA farklı oranlarda saptanmaktadır. Weber ve ark. (8), izole anti-HBc pozitif bireylerde HBV-DNA varlığını %14.4 olarak bildirmişler ve özellikle HBsAg mutantlarının yanlış izole anti-HBc pozitifliğine yol açacağını ifade etmişlerdir. Knöll ve ark. (16) da, izole anti-HBc pozitif 545 hastanın 44'ünde (%8.1) HBV DNA pozitifliği saptamış ve bu olguların %20.4'ünde HCV ko-enfeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir. Keyvani ve ark. (15), izole anti-HBc pozitif 103 hemodiyaliz hastasının beşinde (%4.9) HBV DNA testini pozitif bulmuşlardır. Diğer yandan Yunanistan'da yapılan bir çalışmada izole anti-HBc pozitif saptanan 282 kan donöründen hiçbirisinde HBV DNA pozitifliği saptanmamıştır (17). Bizim çalışmamızda, izole anti-HBc pozitif örneklerin 180 tanesine yapılan HBV DNA testinde 16 pozitif örnek (%8.8) saptandı. HBV DNA pozitif olarak saptanan örnekler incelendiğinde dört hastanın DNA düzeyinin  $<10$  kopya/mL olduğu, 12 hastanın 11-563 kopya/ml arasında değiştiği görüldü. DNA pozitif olarak saptanan hastaların sekiz tanesinin geçmişte HBsAg pozitif olan kronik taşıyıcı olduğu saptandı.

16362 kan donöründe yapılan bir çalışmada anti-HCV pozitif hasta sayısı 59 (%0.36), anti-HIV pozitif hasta sayısı 16 (%0.1) olarak saptanmıştır (18). İzole anti-HBc pozitifliği, HCV ile enfekte kişilerde daha sık görülmektedir (6). Alhababi ve ark. (19), yaptıkları çalışmada izole anti-HBc pozitif olan 151 örneğin %9.3'ünde anti-HCV pozitif olarak saptanmıştır. Weber ve ark. (8), çalışmalarında 104 izole anti-HBc pozitif serum örneğinin %65.4'ünde anti-HCV pozitifliği saptamışlardır. Bu çalışmada, izole anti-HBc pozitif serum örneklerinin 808 tanesine anti-HCV testi yapılmış ve 45'i (%5.56) pozitif olarak belirlenmiştir. Anti-HCV pozitif hastaların 44'üne yapılan HBV DNA testinin hepsi negatif olarak saptanmıştır.

HCV dışında HIV ile enfekte kişilerde de izole anti-HBc pozitifliği görülebilmektedir. Alhababi ve ark. (19), 151 izole anti-HBc pozitif hastanın %33'ünde anti-HIV pozitifliği saptamıştır. Bu çalışmada izole anti-HBc pozitif serum örneklerinin 635 tanesine anti-HIV testi yapılmış ve üçü (%0.47) pozitif olarak saptanmıştır. Bu çalışmada anti-HCV ve anti-HIV pozitiflik oranlarının düşük saptanmasının nedeni diğer ülkelerdeki HCV ve HIV prevalansının yüksek olmasına bağlanmıştır.

İzole anti-HBc pozitifliği saptandığında, yalancı pozitiflik, kronik hepatit B enfeksiyonu veya anamnestik reaksiyon ayırımını yapmak önemlidir. Ayrıca bazı durumlarda (kronik enfeksiyon, pencere dönemi) hastaların potansiyel olarak enfeksiyöz olma olasılığının bildirilmesi de önemlidir. Bu nedenle izole anti-HBc pozitifliği saptandığında ilk olarak, yeni kanda mümkünse farklı bir ticari kit ile hepatit serolojisinin tekrar değerlendirilmesi, pencere dönemini ekarte etmek için anti-HBc IgM

bakılması ve 1-3 ay sonra anti-HBc, anti-HBs testlerinin kontrolünün yapılması önerilir. Geç immüniteyi (anti-HBs kaybı) ekarte etmek için tek doz HBV aşısı uygulanır, aşıya erken dönemde yüksek titrede yanıt alınması anamnestic yanıt olarak değerlendirilir. Yanıt alınmayan olgularda ise tarama testleri ile saptanamayacak düzeyde HBsAg taşıyıcılığı ya da sıkça bahsedilen yalancı anti-HBc pozitifliği olabilir. Kronik enfeksiyonu kanıtlamak için HBV DNA testinin yapılması önerilir. HBV DNA testinin negatif, karaciğer fonksiyon testlerinin normal saptandığı hastalarda beş yılda bir kontrol önerilirken, DNA testi pozitif olup karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek saptanması durumunda kronik enfeksiyon olarak kabul edilir (11,7).

Çalışmamızda, izole anti-HBc pozitifliği saptanan 837 hastada klinikler tarafından HBV DNA testi istenme oranı %21.5, anti-HCV testinin istenme oranı %96.5, anti-HIV testinin istenme oranı %75.8'dir. Çalışmamızın sınırlılığı izole anti-HBc pozitifliği olan 837 hasta haricinde diğer

hepatit B seroloji profilindeki 21496 hastanın demografik özelliklerinin ve seroloji profillerinin hasta sayısının fazla olması sebebiyle saptanamamasıdır.

### Sonuç

İzole anti-HBc pozitifliklerinde, hasta prognozu ve enfektivite konusunda tek bir test sonucu ile net bir yorum yapmak mümkün değildir. Hastalar 'potansiyel enfeksiyöz' olarak kabul edilir ve bu hastalara ileri tetkik ve değerlendirme yapmak önemlidir. Çalışmada elde edilen %3.48'lik oran göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Bu olgularda yeni kan örneğinde tüm HBV göstergeleri ve okült HBV enfeksiyonu varlığı araştırmak için HBV DNA bakılması önemlidir. HBV DNA negatif saptanan olguların bir doz aşılamanın ardından anti-HBs düzeylerinin bakılması önem taşımaktadır. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastaların cinsel partnerleri mutlaka aşılanmalı, çok sayıda partneri olanlar korumasız cinsel ilişkiden kaçınmalıdır.

### Kaynaklar

1. 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.
2. Meşe S, Özekinci T, Yılmaz Ş, Atmaca S, Arıkan E. Kısa bildiri: Salt anti-HBc pozitif örneklerde otoantikör, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliğinin araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 2006;40(3):269-74.
3. Kazak E, Yılmaz E, Mıstık R, Akalin H, Akgöz S, Göral G. İzole anti-HBc Ig G pozitif olan olgularda hepatit B aşılmasına karşı gelişen antikör yanıtı. *Viral Hepatit Dergisi* 2012;18(2):71-5.
4. Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H. Erzurum'da 6-17 yaş grubu çocuklarda HBV enfeksiyonu prevalansı çalışması sırasında saptanan atipik serolojik profiller. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8(1):60-3.
5. Sünbül M, Leblebicioğlu H, Esen S, Eroğlu C, Barut S. Response to hepatitis B vaccine in HBsAg/anti-HBs negative and anti-HBc positive subjects. *Scand J Infect Dis* 2000;32(3):315-6.
6. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole Anti-HBc pozitifliğinde hepatit B virüs enfeksiyözitesinin araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8(1):10-15.
7. Özdemir D, Yılmaz Z, Şencan İ, Yıldırım M, Küçükbayrak A. İzole Anti-HBc pozitifliği saptanan hastaların hepatit B aşısına karşı immün yanıtlarının değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;10(1):28-31.
8. Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr H, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in Anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol* 2001;64(3):312-9.
9. Martinez MC, Kok CC, Baleriola, Robertson P, Rawlinson WD. Investigation of Occult Hepatitis B Virus Infection in Anti-HBc Positive Patients from a Liver Clinic. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0117275.
10. Sommese L, Iannone C, Cacciatore F, De Iorio G, Napoli C. Comparison between screening and confirmatory serological assays in blood donors in a region of south Italy. *J Clin Lab Anal* 2014;28(3):198-203.
11. Grop P, Jilg W, Bornhak H, et al. Serological pattern 'anti-HBc alone': Report on a workshop. *J Med Virol* 2000;62(4):450-5.
12. Zekri AR, Awlia AA, El Mahalawi H, Ismail EF, Mabrouk GM. Evaluation of blood units with isolated anti-HBc for the presence of HBV DNA. *Dis Markers* 2002;18(3):107-10.
13. Kang SY, Kim MH, Lee WI. Occult hepatitis B virus infection in Korean patients with isolated anti-HBc. *Arch Virol* 2014;159(2):227-33.
14. Shirani K, Nokhodian Z, Kassaian N, Adibi P, Naeini AE, Ataei B. The prevalence of isolated hepatitis B core antibody and its related risk factors among male injected drug users in Isfahan prisons. *Adv Biomed Res* 2015;4(1):17.
15. Keyvani H, Agah S, Kabir A, Alavian SM. Prevalence and risk factors of isolated anti-HBc antibody and occult hepatitis in hemodialysis patients: A nationwide study. *Ann Hepatol* 2013;12(2):213-9.
16. Knöll A, Hartmann A, Hamoshi H, Weismaier K, Jilg W. Serological pattern "anti-HBc alone": characterization of 552 individuals and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2006;12(8):1255-60.
17. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: result of a 3-year prospective study in North-western Greece. *Transfusion* 2001;41(5):652-8.
18. Kader Ç, Erbay A, Birengel S, Gürbüz M. Kan donörlerinde Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ve sifiliz seroprevalansı. *Klinik Dergisi* 2010;23(3):95-9.
19. Alhababi F, Salam TA, Tong CY. The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 2003;27(2):162-9.

## Griggs forseps dilatasyon tekniği ile perkütan trakeostomi: 60 yoğun bakım hastasının retrospektif analizi

Percutaneous tracheostomy with Griggs dilating forceps technique: Retrospective analysis of 60 intensive care patients

Ebru Çanakçı<sup>1</sup> Ayşegül Elbir Şahin<sup>2</sup> Korhan Kılıç<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

<sup>2</sup>Samsun Medikal Park Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup>Aşkale Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Erzurum, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2010-31 Aralık 2012 tarihleri arasında Griggs tekniği ile açılan perkütan trakeostomilerin işlem süresini ve erken komplikasyonlarını retrospektif olarak sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya alınan 60 erişkin hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İşlem öncesi hastaların birincil tanıları, yaş, cinsiyet ve entübasyon süresi kaydedildi. İşlem *percutaneous tracheostomy kit* (Portex, Blueline Ultra Smiths Medical, North America) ile gerçekleştirildi. İşlem süresi, hastalarda gelişen erken komplikasyonlar (minör kanama, majör kanama, subkutan amfizem, pnömotoraks, yanlış pasaj, hipoksi ve mortalite), mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım yatış süresi ve hastaneden çıkış durumu kaydedildi. Yirmi olguda trakeostomi fiberoptik bronkoskop (Olympus BF-TE2 Treviso, İtalya) eşliğinde açıldı.

**Bulgular:** İşlem süresi ortalama  $6.08 \pm 2.9$  dk idi. Perkütan trakeostomiye bağlı erken komplikasyon olarak üç hastada (%5) minör kanama, bir hastada (%1.66) majör kanama, bir hastada (%1,66) pnömotoraks ve bir hastada (%1.66) yanlış pasaj gelişti.

**Sonuç:** Griggs tekniği ile perkütan trakeostomi açılmasının yatak başında kısa sürede uygulanan, düşük komplikasyon oranına sahip bir yöntem olduğu kanaatine varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Yoğun bakım ünitesi, perkütan dilatasyonel trakeostomi, fiberoptik bronkoskop, Griggs tekniği.

### Abstract

**Aim:** In this study we aimed to present retrospective study the procedure time and early complications of the percutaneous tracheotomies with Griggs technique between January 1<sup>st</sup> 2010- December 31<sup>th</sup> 2012 in the Intensive Care Unit of Erzurum Palandöken State Hospital.

**Materials and Methods:** Sixty adult patients were included the study and assessed retrospectively. Primary diagnosis, age, sex and intubation time of the patients were recorded, before the procedure. The procedure was performed using percutaneous tracheostomy kit (Portex, Blueline Ultra Smiths Medical, North America). The procedure time, early complications (minor bleeding, major bleeding, subcutaneous emphysema, pneumothorax, false passage, hypoxia and mortality), mechanical ventilation time, intensive care unit duration time and the patient status at discharge from the hospital were recorded. Tracheostomy was performed by using fiberoptic bronchoscopy (Olympus BF-TE2 Treviso, İtalya) in 20 cases.

**Results:** The mean procedure time was  $6.08 \pm 2.9$  minutes. The early complications were minor bleeding in three patients (5%), major bleeding in one patient (1,66%), pneumothorax in one patient (1,66%) and false passage in one patient (1.66%).

**Conclusion:** We concluded that percutaneous tracheostomy with Griggs technique is performed in a short time at the bedside and had a low complication ratio.

**Keywords:** Intensive care unit, percutaneous dilatational tracheostomy, fiberoptic bronchoscopy, Griggs technique.

Yazışma Adresi: Ebru Çanakçı

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

Geliş Tarihi: 06.12.2015 Kabul Tarihi: 05.02.2016

## Giriş

Yoğun bakım ünitelerinde endotrakeal entübasyon uygulanan ve uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalacağı öngörülen hastalara trakeostomi açılması tavsiye edilmektedir (1). Uzamış endotrakeal entübasyonun laringeal hasar, vokal kord paralizisi, glottik ve subglottik stenoz, infeksiyöz komplikasyonlar, trakeal hasar (trakeomalazi, trakeal dilatasyon ve trakeal stenoz) gibi komplikasyonları vardır (2). Uzamış endotrakeal entübasyona bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltmak amacıyla gerçekleştirilen trakeostomi ile laringeal hasarı azaltmak, hemşirelik bakımını ve solunum yollarının aspirasyonunu kolaylaştırmak, güvenli havayolu sağlayarak hastanın mobilizasyonunu artırmak, hastanın yoğun bakımdan transferini kolaylaştırmak, hasta konforunu artırmak, konuşmanın erkenden geri dönmesine yardımcı olmak, ağızdan beslenmeyi kolaylaştırmak ve havayolu rezistansını azaltmak amaçlanmaktadır. Bu avantajlarına rağmen trakeostomi invaziv bir girişimdir ve girişimle ilgili bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir (3).

Trakeostomi yüzyıllardır yabancı cisim, travma veya enfeksiyonlara bağlı üst hava yolu tıkanıklıklarında hayat kurtarıcı olmuştur (4). Standart cerrahi trakeostomi ilk kez Jackson tarafından 1909'da, ilk modern perkütan trakeotomi ise Shelden ve ark. (5) tarafından 1955'de tarif edilmiştir. Günümüze kadar birçok perkütan trakeotomi yöntemi tarif edilmiş olmasına rağmen en sık kullanılan teknikler Ciaglia ve Griggs tekniğidir (6).

Perkütan trakeotominin basit, komplikasyon hızı düşük, ameliyathane ortamı gerektirmeyen ve hasta yatağında kısa sürede uygulanabilen bir yöntem olması gibi avantajları vardır (7). Bu çalışmada, yoğun bakım ünitemizde Griggs tekniği ile açılan perkütan trakeotomilerin açılma zamanı, işlem süresi ve erken komplikasyonları retrospektif olarak sunmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi yerel etik kurulundan dosyaların incelenebilmesi için etik kurul izni alındı. 1 Ocak 2011 – 31 Aralık 2013 tarihleri arasında yoğun bakım ünitemizde perkütan trakeostomi açılan 60 erişkin hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Girişim, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı kontrol değerininin 1.5 katından az olan ve trombosit sayısı  $50.000/mm^3$ 'den düşük olmayan, trakea ve boyun yapısı normal olan (guatr, geçirilmiş boyun cerrahisi, boyunda yumuşak doku enfeksiyonu olmayan) hastalara uygulandı.

Trakeostomi açılan tüm olgular elektif şartlarda hastanemizde görevli anestezi uzman doktorları tarafından gerçekleştirildi. İşlem öncesi olguların yoğun bakıma yatış tanıları, yaş, cinsiyet, trakeostominin kaçınıcı gün açıldığı kaydedildi. Tümü orotrakeal olarak entübe edilmiş ve mekanik ventilatör desteği altındaki

hastalar trakeostomi süresince elektrokardiyografi, pulse oksimetri ve invaziv arter basıncı ile monitörize edildi. İşlem perkütan trakeostomi kiti (Portex, Blueline Ultra Smiths Medical, North America) kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil-1).



Şekil-1. Perkütan trakeostomi kiti (Portex, Blueline Ultra Smiths Medical, North America).

İşlem öncesi hastalara, midazolam 0.07 mg/ kg, fentanil 1 mcg/kg, propofol 2 mg/kg ve rokuronyum 0.6 mg/kg IV verildikten sonra % 100 oksijen ile *intermittan positive pressure ventilation* (IPPV) modunda mekanik ventilasyon uygulandı. Hasta düz olarak sırt üstü pozisyonda yatırıldıktan sonra omuz altı desteği ile baş ekstansiyona getirildi. Trakeal kartilajın 1.-2. veya 2.-3. aralığı palpe edilerek işlem yapılacak bölgeye %2 prilokain (4-5 mL) ile lokal anestezi uygulandı. Lokal anestezi sonrası cilt bölgesine bistüri yardımıyla vertikal bir insizyon (8-10 mm) yapılarak 3 mL serum fizyolojik çekilmiş, ucunda 14G iğne bulunan enjektör yardımı ile belirlenen bölgeden aspirasyon yapılarak trakea lümenine girildi. Enjektöre hava aspire edildiğinde enjektör iğneden ayrılarak içinden geçirilen kılavuz tel trakea lümenine yerleştirildi. Kılavuz telin üzerinden geçirilen 8F dilatör yardımıyla bölge genişletildi. Dilatör çıkarılarak forseps yardımıyla cilt altı ve trakea genişletildikten sonra 7 veya 8 numara trakeostomi tüpü kılavuz telden geçirilerek trakeaya yerleştirildi. Perkütan trakeostomi açılan olgularımızdan 20 tanesine ise bronkoskopi eşliğinde trakeostomi açıldı. Bronkoskopi

kullanıcısı vokal kordları geçtikten sonra translüminasyonla trakeal 2.-3. kartilajın nerede olduğunu trakeostomiye açan kişiye gösterdi. İşlem bittikten sonrada kanülün doğru yerleşimi olup olmadığı yine bronkoskopi ile kontrol edildi. Bu işlemlerin tümü distal uç dış çapı 5 mm olan fiberoptik bronkoskopi ile yapıldı (Şekil-2).



Şekil-2. Fiberoptik bronkoskop (Olympus BF-TE2 Treviso, İtalya).

Solunum sesleri dinlendikten sonra hastalara yatağında akciğer grafisi çektilirdi. Hastalarda gelişen erken komplikasyonlar (minör kanama, major kanama, subkutan amfizem, pnömotoraks, hipoksi ve mortalite) kaydedildi. İşlem sonrası stoma çevresine sarılan kare gazlar ile kanamanın iki saat içinde durması minör kanama olarak değerlendirildi. Baskılı kompreslere rağmen iki saatten fazla süren ve saatte 100 mL den fazla toplamda 200 ml'yi geçen kanama, stomadan veya aspirasyonla trakea içinden gelen kanamanın devam etmesi major kanama olarak tanımlandı. Mekanik ventilasyon (MV) süresi (gün), hastaneden çıkış durumu (taburcu/exitus) kaydedildi. İstatistiksel analiz, SPSS 19.0 programında yapıldı. Veriler sayı (n) veya ortalama±standart sapma (SS) olarak sunuldu. Komplikasyon oranları % ortalama olarak alındı.

### Bulgular

Hastalarda uzamış MV'ye neden olan birincil tanılar Tablo-1'de gösterilmiştir. Hastaların demografik verileri, entübasyon süresi, işlem süresi, toplam MV süresi ve yoğun bakımda yatış süresi ile hastaların hastaneden çıkış durumları Tablo-2'de gösterilmiştir. İşleme bağlı

erken komplikasyonlar Tablo-3'de gösterilmiştir. İşlem sırasında gelişen toplam erken komplikasyon oranı %10 olarak tespit edildi. Minör kanama gelişen bir hastada trakea içinden aspirasyonla gelen kanama olduğu belirlendi ve işlemden yaklaşık 8 saat sonra azalarak durdu. Diğer iki hastada hem trakea içinden hem de stoma çevresinden kanama oldu. Trakea içinden kanama daha kısa sürede durmasına rağmen stoma çevresinden kanama bir hastada işlemden yaklaşık 12 saat, diğer hastada 14 saat sonra durdu. Bu iki olguda stoma çevresi koterize edildi.

Tablo-1. Olguların Yatış Tanılarına Göre Sınıflaması.

Tanı	n=60 (% Ortalama)
Solunum Yetmezliği (KOA, pnömoni, ARDS)	21 (%35)
SVH(iskemik/hemorajik)	36 (%60)
Malignite	3 (%5)

KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ARDS: Akut respiratuar distress sendromu, SVH: Serebrovasküler hastalık

Tablo-2. Hastaların Demografik Verileri, Ortalama İşlem Süresi, Trakeostominin Açıldığı Yatış Günü, Toplam MV Süresi ve Yoğun Bakımda Yatış Süresi ile Hastaneden Çıkış Durumları.

	n=60 (ortalama) / Ortalama±SS
Yaş (yıl)	75.35±1.07
Cinsiyet (E/K)	27/33
Trakeostomi (gün)	19.516±10.23
MV (gün)	37.74±21.16
Toplam Yatış (gün)	41.05±27.97
Taburcu (MV ile)	5 (%8.33)
Ölüm	55 (%91.66)
İşlem süresi (dk)	6.08±2.9

Tablo-3. İşleme Bağlı Gelişen Erken Komplikasyonlar.

Komplikasyon	Sıklık (%ortalama)
Major Kanama	1 (%1.66)
Minör Kanama	3 (%5)
Yanlış Pasaj	1 (%1.66)
Subkutan Amfizem ve Pnömotoraks	1 (%1.66)

Major kanama gelişen bir hastada ise posterior duvar erozyonu olduğu ve subkutan venlerden bir tanesinin kanadığı tespit edildi, damar ligasyonu ve koterizasyon yapıldı. Yanlış pasaj sonucu bir hastada trakeostomi kanülü ilk denemede trakea dışına yerleşti. Durum hemen fark edilerek kanül çıkarıldı ve işlem tekrarlandı. Komplikasyon gelişen hastalara bronkoskopi yapılarak trakeada herhangi bir patoloji olmadığı saptandı. Bir olguda işleme bağlı subkutan amfizem ve pnömotoraks saptandı, çekilen yatak başı grafide pnömotoraks doğrulandı. Olguya tek taraflı tüp torakostomi uygulandı. Hiç bir olgumuzda yara yeri enfeksiyonu, ciddi hipoksi ve mortalite gelişmedi.

## Tartışma

Yoğun bakım hastalarında en sık trakeostomi endikasyonu, solunumsal ya da nöromusküler hastalıklar sonucu uzamış mekanik ventilasyon ile ilişkilidir (3). Bizim sonuçlarımız da literatürle uyumludur mekanik ventilasyon ihtiyacı 30 günü aşan olgularımıza trakeostomi açılmıştır.

Perkütan trakeostomi, cerrahi trakeostomiye oranla daha çok tercih edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda cerrahi trakeostomiye göre perkütan trakeostomide erken ve geç komplikasyonların daha az görüldüğü bildirilmiştir (3,7,8). Bazı çalışmalarda ise deneyimsiz kişilerce uygulandığında perioperatif komplikasyon ve ölüm insidansının yüksek olabileceği bildirilmiştir (8,9). Bizim komplikasyon oranlarımız da literatürle uyumludur, bu sonucu işlemin deneyimli anestezi uzman doktorları tarafından yapılmasına bağlayabiliriz. Perkütan trakeostomi uyguladığımız toplam 60 olguda kardiyorespiratuvar arrest ve perioperatif ölüm gibi komplikasyonlar gelişmedi.

Perkütan trakeostominin cerrahi yönteme göre üstünlükleri birçok çalışmada ortaya konulmuştur (10). Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak uygulanan bir yöntem haline gelmiştir. Ancak, 12 yaşın altındakilerde, trakeada anatomik anormalliği bulunanlarda, boyunda yumuşak doku tümörü, girişim yerinde aktif yumuşak doku enfeksiyonu, pıhtılaşma bozukluğu, kanama diyatezi olanlarda uygulanmaması önerilmektedir. Ayrıca servikal vertebrada uygun pozisyon verilmesini engelleyecek sorun olması, kısa boyun ve ileri derecede kifoz, işlemi güçleştiren faktörlerdir. Pulmoner rezervi kısıtlı olgularda ise çok kolay hipoksi gelişebileceğinden perkütan trakeostominin yine tecrübeli kişiler tarafından açılması önerilmektedir (11). Yoğun bakım ünitemizde trakeostomi endikasyonu konulan olgularda, yukarıda bahsedilen anatomik anomalileri olan olgularımıza KBB konsültasyonu istenmiştir. KBB uzman doktorları tarafından değerlendirilen olgularımıza cerrahi trakeostomi endikasyonu varsa yine aynı cerrahi ekip tarafından hastaya cerrahi trakeostomi açılmıştır.

Kanama ile ilgili olarak değişik sonuçları olan çalışmalar bulunmaktadır (7,10). Yapılan çalışmalarda stomadan, sızıntı şeklinde olan kan kaybının 50-100 mL olduğu gösterilmiştir. Minör kanamaların, uzamış işlemlerde görüldüğü ve kompresyonla kontrol altına alındığı major kanamalarda ligasyon gerektiği bildirilmiştir (9). Çalışmamızda bir olguda cerrahi müdahale gerektirecek kanama olmuştur. Bu olguda kanamanın nedenini açıklayacak bir sebep bulunamamıştır. Zira tüm olgularımız perkütan trakeostomi konusunda deneyimli uzman anestezi doktorları tarafından açılmıştır. Ayrıca bu olgumuzda kanama diyatezine yol açacak laboratuvar bulgusu da yoktu.

Perkütan trakeostomide komplikasyonların azaltılmasında deneyimin önemli olduğu belirtilmiştir (9). Yoğun bakım ünitemizdeki trakeostomi endikasyonu konulan olguların tümünün işlemi elektif koşullarda gerçekleştirilmiştir. İşlem sırasında fiberoptik bronkoskop kullanılması (Şekil-2) özellikle yanlış pasaj ve trakea arka duvarında yırtılma oluşması gibi komplikasyonların azaltılmasında önemli olduğu vurgulanmıştır (9,10). Yoğun bakım ünitemizde perkütan trakeostomi açılan toplam 60 olgunun 20 tanesine fiberoptik bronkoskop kullanılarak açılmıştır. Zira karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda bronkoskopi kullanılan olgularda komplikasyon oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir (8-10). Bizim komplikasyon oranımızın düşüklüğü fiberoptik bronkoskop kullanımı ile ilgili olmadığı kanaatindeyiz. Fiberoptik bronkoskop eşliğinde gerçekleştirilen sadece 20 olgu ile klinik bir gözlem yapmak mümkün olamayacağı gibi, klasik kör teknikle açma deneyimlerimiz daha fazla idi. Komplikasyon oranımız deneyimimizin fazla olduğu metodla ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

Perkütan trakeostomi sonrası gelişebilecek en ciddi komplikasyonlardan biri de tansiyon pnömotorakstır. Bir meta-analizde 1985-1996 yılları arasında perkütan trakeostomi uygulanması ile ilişkili yayınlar incelenmiş ve toplam 1817 olguyu kapsayan bu çalışmalarda pnömotoraks insidansı %0.2 olarak belirlenmiştir (11). Pnömotoraks sıklığına ilişkin diğer çalışmalarda farklı oranlar da bildirilmiştir. Bu oranlar %1.4, %1.9, %3.1, %0.3 ve %0'dan oluşmaktadır (9-11). Trottier ve ark. (12) çalışmasında perkütan trakeostomi uygulanan 24 olgunun 3'ünde (%12.5) trakea arka duvarı perforasyonu ve bunun sonucunda tansiyon pnömotoraks olduğu belirtilmiştir. Bu perforasyonlar bronkoskop ile ancak trakeostomi kanülü 1-2 cm geriye çekilince görülebilmiş ve ikisinde trakeadaki yırtılma cerrahi girişim ile düzeltilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda pnömotoraksın trakea arka duvarı perforasyonu sonucu geliştiği, trakea arka duvarı yırtılmasının da, ya kılavuz telin trakea içinde olmamasına ya da kılavuz telin çok geriye çekilerek dilatatörün boyundan daha kısa bir kısmının trakea içinde kalmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bronkoskopi yardımıyla branül ve kılavuz telin trakea içindeki pozisyonunun doğru olduğunun saptanması ve işlem süresince kılavuz telin doğru pozisyonda sabit kalması ile trakea arka duvarı perforasyonu ve bunun sonucunda gelişebilecek pnömotoraks, subkutan amfizem gibi komplikasyonlar engellenebilir. Ayrıca bronkoskopi yardımıyla trakeanın orta hattan delinmesi ve trakeostomi kanülünün orta hattan yerleştirilmesi sağlanabilir (12). Deneysel ve kadavra çalışmalarında bu prensiplerin uygulanmasıyla trakea arka duvarı perforasyonunun mümkün olmadığı gösterilmiştir (12). Klinik bir çalışmada, Griggs tekniği ile trakeostomi açılan 76 olgunun 35'inde bronkoskopi eşliğinde 41'inde bronkoskopisiz yapılmış ve komplikasyonlar karşılaştırıl-

mıştır (13). Bu çalışmada genel komplikasyon oranları benzer bulunmakla birlikte bronkoskopisiz uygulanan Griggs tekniği sonrası bir olgunun tansiyon pnömotoraks sonucu öldüğü, 2 olguda ise trakea arka duvarı hasarı geliştiği bildirilmiştir (13). Başka klinik çalışmalarda da perkütan dilatasyonel trakeostominin bronkoskopi eşliğinde yapılması ile pnömotoraks, dilatatör veya trakeostomi kanülünün trakea dışına pasajı ve trakea arka duvarı yırtılması gibi komplikasyonların büyük oranda önlenebileceği ileri sürülmüştür (14,15). Olgularımızda ise perkütan dilatasyonel trakeostominin bronkoskopisiz yapıldığı olgulardan birinde tansiyon pnömotoraks gelişti ve tüp torakostomi uygulandı, bronkoskopi eşliğinde yapılanlarda ise bu komplikasyon görülmedi. Pnömotoraks gelişen olgunun trakeası daha sonra bronkoskop ile incelendi. Ancak trakeostomi kanülü 1 cm kadar çekilmesine rağmen trakea arka duvarında pnömotoraksa neden olabilecek herhangi bir yaralanma görülmedi.

Erden ve ark. (15), Griggs tekniği ile trakeostomi açılan 85 hastayı sundukları çalışmada; yanlış pasaj (%1.1), pnömotoraks (%1.1), kanama (% 3.5), iki hastada baskılı pansuman, bir hastada ise arter ligasyonu gerektiren kanama ve subkutan amfizem (%1.1) geliştiğini bildirmiştir. Ayrıca hiç bir hastada mortalite olmadığı belirtilmiştir. Bizim sonuçlarımız da bu sonuçlar ile birebir örtüşmektedir.

Anon ve ark. (7), Ciaglia ve Griggs tekniklerini karşılaştırdıkları çalışmada, Griggs tekniğinin kullanıldığı 38 hastada işlemin ortalama 17 dk sürdüğü, işlem süresi ve komplikasyon oranlarının tecrübe ile ciddi olarak azaldığı vurgulanmıştır. Komplikasyon olarak birer hastada trakeal yırtık, yanlış pasaj ve amfizem, üç hastada ise kanama gelişmiştir. Ciaglia tekniği sıralı dilatasyon tekniğidir, dilatasyonlara 12F dilatatör ile başlanır ve 36F dilatatöre kadar sırayla genişletme yapılır (6). Olgularımızın tümüne Griggs tekniği ile trakeostomi açılmıştır ve retrospektif bir çalışmadır. Anon ve ark. (7), her iki tekniği karşılaştırdıkları çalışmada komplikasyon oranlarını benzer bulmuşlardır.

Bizim sonuçlarımız da bu sonuçlar ile paralellik göstermektedir.

Byhahn ve ark. (16), Griggs ve Fantoni tekniklerini karşılaştırdıkları çalışmada; Griggs tekniği ile işlemin ortalama 4.8 dk'da gerçekleştirildiğini ve 50 hastanın ikisinde (%4)'inde majör komplikasyon (masif kanama ve amfizem) görüldüğü bildirilmiştir. Fantoni tekniği diğer perkütan tekniklerden farklıdır, rigid trakeoskop yardımı ile açılabilir. Griggs Tekniğine göre daha invaziv bir yöntem kabul edilmektedir. Bu yöntem içeriden kontrollü olduğu için çocuklarda ve dışarıdan anatomik olarak trakeostomi yerinin belirlenmesinin zor olduğu durumlarda kullanılabilir (17).

Birbiçer ve ark. (18) farklı bir perkütan trakeostomi yöntemi olan *PercuTwist* tek adımlı rotasyonel dilatasyon tekniği ile açılan 80 hastayı sundukları çalışmada yalnızca iki (%2.5) hastada minimal kanama gelişmiştir. İşlem süresinin uzmanlar tarafından yapılanlarda ortalama 2.9 dk, eğitim döneminde ki asistanlarda ise 13.2 dk olduğu belirtilmiş ve deneyimin önemli olduğu vurgulanmıştır. Bizim komplikasyon oranımızın bu çalışmadan biraz yüksek olmasının nedeni, farklı bir teknikte trakeostominin açılmış olması ile ilişkili olabilir.

Tüm olgularımız dikkate alındığında; komplikasyon olarak minor kanama (%5), major kanama (%1.66), yanlış pasaj (%1.66) ve subkutan amfizem ve pnömotoraks (%1.66) olarak tespit edildi. Toplam 60 vakada komplikasyon oranımız %10 ile literatürde bildirilen çalışmalardan minimal düzeyde fazla idi. Bunun nedeninin olgu sayımızın literatürde bildirilen çalışmalara göre daha az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

## Sonuç

Griggs tekniği ile perkütan dilatasyonel trakeostomi açılmasının yatak başında uygulanabilen, düşük komplikasyon oranına sahip bir yöntem olduğu, deneyimli kişilerce yapıldığı takdirde güvenle uygulanabileceği kanaatine varıldı.

## Kaynaklar

1. Plummer AL, Gracey DR. Consensus conference on artificial airways in patients receiving mechanical ventilation. Chest 1989;96(1):178-80.
2. Whited RE. A prospective study of laryngotracheal sequelae in long term intubation. Laryngoscope 1984;94(3):367-77.
3. Friedman Y. Percutaneous versus surgical tracheostomy: The continuing saga. Crit Care Med 2006;34(8):2250-1.
4. Borman J, Davidson JT. A history of tracheostomy: Si spiritum ducit vivit (Cicero). Br J Anaesth 1963;35(6):388-90.
5. Shelden CH, Pudenz RH, Freshwater DB, Crue BL. New method for tracheotomy. J Neurosurg 1955;12(4):428-31.
6. Friedman Y. Percutaneous tracheostomy: What technique is it? Crit Care Med 2001;29(6):1289-90.
7. Anon JM, Escuela P, Gomez V et al. Percutaneous tracheostomy: Ciaglia blue rhino versus Griggs' guide wire dilating forceps. A prospective randomized trial. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48(4):451-6.
8. Friedman Y, Mizock BA. Percutaneous versus surgical tracheostomy: Procedure of choice or choice of procedure. Crit Care Med 1999;27(8):1684-5.
9. Crofts SL, Alzeer A, McGuire GP, Wong DT, Charles D. A comparison of percutaneous and operative tracheostomies in intensive care patients. Can J Anaesth 1995;42(9):775-9.



10. Griggs WM, Myburgh JA, Worthley LI. A prospective comparison of a percutaneous tracheostomy technique with standard surgical tracheostomy. *Intensive Care Med* 1991;17(5):261-3.
11. Dulguerov P, Gysin C, Perneger TV, Chevrolet JC. Percutaneous or surgical tracheostomy: A meta-analysis. *Crit Care Med* 1999;27(8):1617-25.
12. Trottier S, Hazard P, Sakabu SA, et al. Posterior tracheal wall perforation during percutaneous dilatational tracheostomy: An investigation into its mechanism and prevention. *Chest* 1999;115(5):1383-9.
13. Berrouschot J, Oeken J, Steiniger L, Schneider D. Perioperative complications of percutaneous dilatational tracheostomy. *Laryngoscope* 1997;107(11):1538-44.
14. Marelli D, Paul A, Manolidis S, et al. Endoscopic guided percutaneous tracheostomy: Early results of a consecutive trial. *J Trauma* 1990;30(4):433-5.
15. Erden V, Delatiođlu H, Bařaranođlu G. Griggs yontemi ile perkutan trakeostomi. *Anestezi Dergisi* 2002;10(1):53-6.
16. Byhahn C, Wilke HJ, Lischke V, Rinne T, Westphal K. Bedside percutaneous tracheostomy: Clinical comparison of Griggs and Fantoni techniques. *World J Surg* 2001;25(3):296-301.
17. Fantoni A, Ripamonti D. A non-derivative, non-surgical tracheostomy: The translaryngeal method. *Intensive Care Med* 1997;23(4):386-92.
18. Birbiçer H, Doruk N, Yapıcı D. "PercuTwist" yontemi ile perkutan trakeostomi deneyimimiz. *GKD Anest Yođ Bak Dern Derg* 2006;12(2):80-3.

## Comparison of the biomechanics of plates with modified surface texture in an in vitro chicken model

Yüzey şekli değiştirilmiş plakların in vitro tavuk modeli ile biyomekanik karşılaştırılması

Numan Kuyubaşı<sup>1</sup> Birol Gülman<sup>1</sup> Ferhat Say<sup>1</sup> Alper Çıraklı<sup>2</sup> Fatih Yıldız<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Samsun, Turkey

<sup>2</sup>Kayseri Training and Research Hospital, Clinic of Orthopedics and Traumatology, Kayseri, Turkey

<sup>3</sup>Erzurum Technical University, Faculty of Engineering, Erzurum, Turkey

### Abstract

**Aim:** Plate and screw combinations have long been in frequent use in the surgical treatment of bone fractures. Developments in the essentials of surgical fracture treatment in the last few years are mainly due to a better understanding of different responses to varying mechanical conditions and advances in the science of materials used for treatment. This study aimed to assess the stability of plates whose surface texture had been modified without affecting their structural characteristics.

**Materials and Methods:** The plates used in the study were prepared as standard four-hole plates according to three different surface designs; sanded, grooved or smooth. The plates were designed for the particular characteristics of chicken bones; they were applied following transverse osteotomy of the femur. Their stability was biomechanically tested in vitro. The bones subjected to osteotomy and fixated by plates were tested for axial compression loading, three-point bending and torsion.

**Results:** Mean resistance force for grooved surfaced plates was superior to sanded and smooth surfaced plates for all test types. The plates with grooved surface were the most resistant, followed in the order by the sanded and the smooth (control) plates ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The study showed that the plates with surface modifications were at least as stable as the control group plates. We found most stable plate as grooved surfaced plate. The possible effects in the living organism are yet unknown.

**Keywords:** Biomechanics, plates, stability, osteosynthesis.

### Öz

**Amaç:** Kemik kırıklarının cerrahi tedavisinde uzun zamandır plak ve vida kombinasyonları sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda kırıkların cerrahi tedavisinin temel prensiplerinde bir takım değişiklikler meydana gelmiştir. Bu değişim kırık iyileşmesinin farklı mekanik koşullar altında farklılıklar göstermesinin anlaşılması ve kırık tedavisinde kullanılan malzeme bilgisinin gelişmesiyle olmuştur. Bu çalışmada yapısal özelliği değiştirilmeden yüzey şekli değiştirilen plakların stabilitesi değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada karşılaştırılan plaklar, üç farklı dizaynda (pürüzlü, oluklu ve pürüzsüz) ve standart olarak 4 delikli plak şeklinde tasarlandı. Tavuk kemiğinin özelliklerine göre hazırlanan plaklar, tavuk femurlarına yapılan transvers osteotomi sonrası fikse edildi. Plakların stabiliteyi in vitro koşullarda biyomekanik olarak test edildi. Plaklarla tespit edilmiş osteotomize kemiklere aksiyel yüklenme (kompresyon), üç nokta bükme (bending) ve burma (torsiyon) testleri uygulandı.

**Bulgular:** Yapılan in vitro biyomekanik testler sonucunda plakların stabiliteyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Oluklu yüzeye sahip plakların en dirençli olduğu görüldü.

**Sonuç:** Bu çalışma, yüzey şekli değiştirilmiş plak gruplarının özellikle aksiyel yüklenme altında en az kontrol grubu kadar stabil olduğunu gösterdi. Ancak kullanılan plağın canlı organizma içinde nasıl sonuçlar vereceği henüz bilinmemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Biyomekanik, plak, stabilite, osteosentez.

Corresponding Author: Alper Çıraklı

Kayseri Training and Research Hospital, Clinic of Orthopedics and Traumatology, Kayseri, Turkey

Received: 10.10.2015 Accepted: 08.02.2016

## Introduction

Plate and screw combinations have been in frequent use for about a hundred years to treat fractures in orthopedic surgery. Better understanding of the factors affecting fracture healing; in particular, has helped aiming at an earlier and more functional healing process. The development of science and technology has resulted in new plate materials and designs.

Today, main problems in plate-screw fixation are the loosening and/or fracture that are formed due to the load on the plate and screw (1,2). Even though early problems related with plate-screw such as metal corrosion and resistance failures have now been corrected, it cannot be stated that more recent designs have solved all problems. The need for further studies is felt in order to both accelerate bone healing and develop a plate that will be free of adverse effects on bone physiology (3). The efforts to reduce the contact surface in order to optimize physiologic healing environment resulted in the development of limited contact dynamic compression plate (LC-DCP), the point-contact fixation (PC-Fix) and minimum-contact plate (MCP) (4). Although plate types and designs have been changed, there is limited data about the surface type of plates.

In this experimental study, we aimed to evaluate biomechanical stability of the different surface plates in an in vitro chicken bone model. We hypothesized that experimental plates with different surface types should reduce bone-plate contact area. Besides, they were intended to be at least equivalent to their traditional counterparts as to their biological properties, stability and physical resistance.

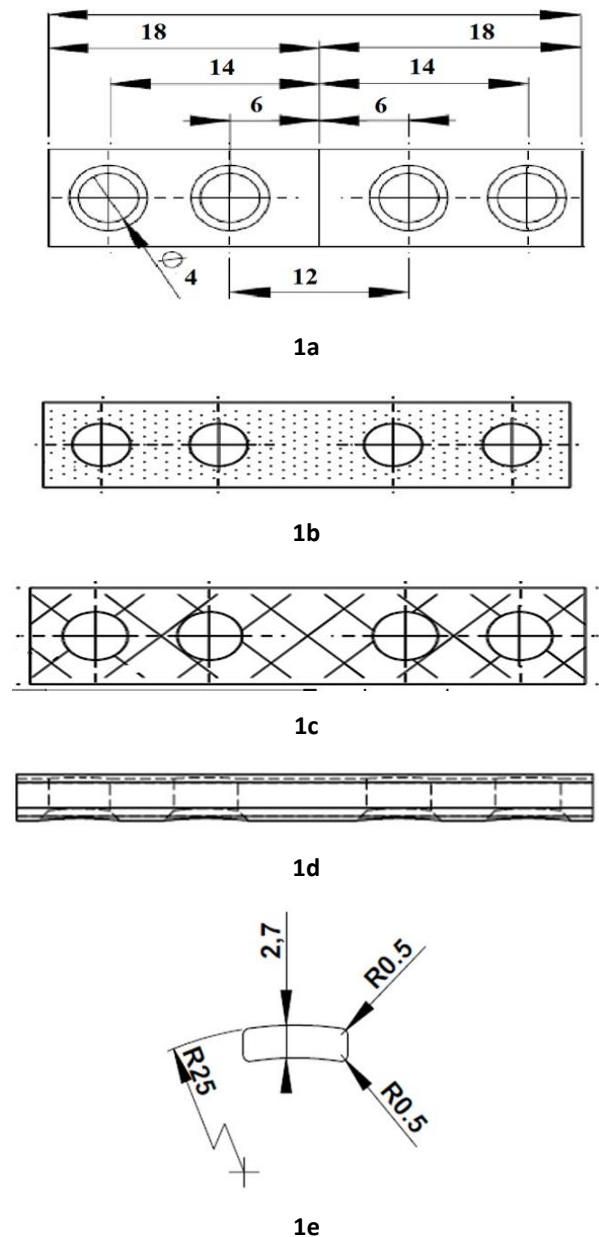
## Materials and Methods

The present in vitro experimental biomechanical study was performed in collaboration with Ondokuz Mayıs University Department of Orthopedics and Traumatology and Atatürk University Mechanical Engineering Division Biomechanics Research Laboratory.

The experimental plates in this study were four-hole plates with made of stainless steel 316 L (ASTM #F55-82). This material was selected for its high resistance to corrosion and stress, and its ease of tooling.

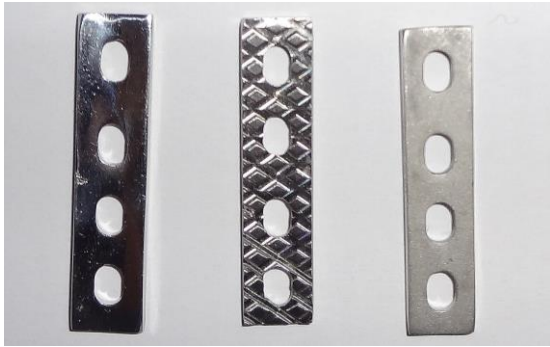
Control group plates were not subjected to any additional operations. Other study groups' plates were two different designs of surface texture. Experimental plates worked by either sanding of the surface or opening 0.2 mm deep criss-cross grooves, respectively, for each group (Figure-1a/e and Figure-2). All plates were designed to the dimensions of chicken bones.

In this study, fresh chicken femurs were used. All femurs were used indifferently of left or right laterality, without undergoing any chemical process, after having been dissected without trauma from soft tissues. They were kept at +4°C until the experiment for up to 18 hours.



**Figure-1.** a. Design of the plates used in the study (dimensions, millimeter). b. Design of the plates used in the study (sanded surface). c. Design of the plates used in the study (grooved surface). d. Design of the plates used in the study (profile). e. Design of the plates used in the study (elevation).

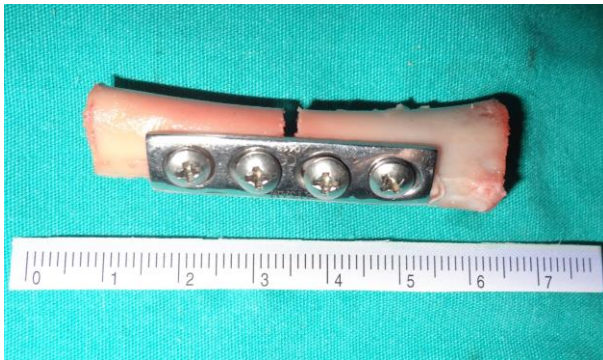
All bones were subjected to a transverse osteotomy by a motorized saw at mid-diaphysis, leaving a two millimeter (mm) defect in the fracture line. The plates were fixated to the bone using four 14x2 mm self-taping cortical screws. Screw holes 1.5 mm in diameter had been drilled for these screws, which were tightened by applying a standard torque of 1.5 Nm.



**Figure-2.** Appearance of the plates used in the study.



**Figure-6.** A bone being tested for torsion.



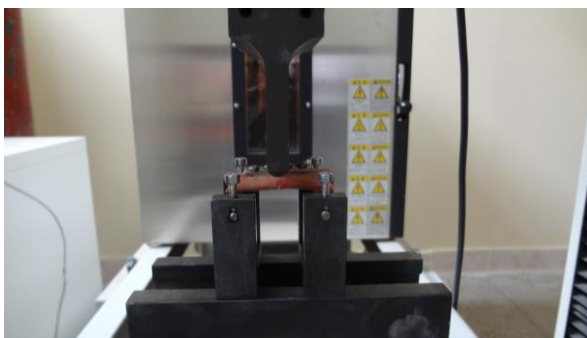
**Figure-3.** Bones prepared for axial loading tests.



**Figure-7.** Bones prepared for torsion tests.



**Figure-4.** A bone being tested for axial compression.



**Figure-5.** A bone being tested for three-point bending.

For the axial compression test, all bones were cut at the same length (60 mm), perpendicularly to the diaphysis in order to be placed upright on the test platform in standardized fashion. The distance between the plate edge and the osteotomy line was kept equal on both sides of the line (Figure-3, Figure-4).

The Shimadzu AG-IS 100 (Tokyo, Japan) device was used for the axial compression (Figure-4) and the three-point bending tests (Figure-5), while the rotation test was performed on a JINAN/NDW-200 (China) device (Figure-6).

A different bone was used for each loading test. The test groups consisted of ten experiments each. Three different groups of plates were fixated on a total of 90 chicken bones, of which 30 were subjected to axial compression testing, 30 to a three-point bending test and the last 30 to a torsion test.

The press device was calibrated before loading for each experiment for the axial compression and torsion tests. Compression was applied in a progressively increasing fashion, setting the press velocity to 1 mm/minute. Forces at the point of maximum resistance of the integral bone and its subsequent deformation were recorded.

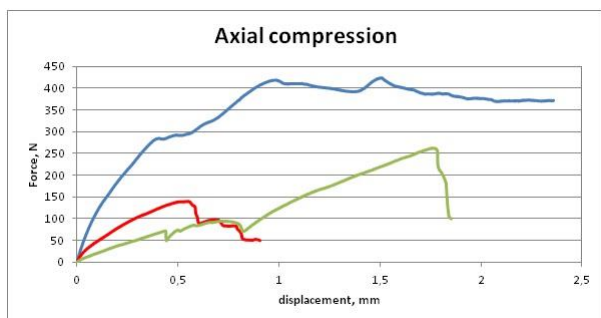
For the torsion test, non-osteotomized contralateral bones were fixated to clasps at both ends with equal force and the loading force was equal for all experiments (Figure-6 and Figure-7). Rotation was applied in a progressively increasing fashion, setting the press velocity to 1 mm/minute. The amount of displacement achieved under loading was noted and the rotation calculated from it.

#### Statistical Evaluation

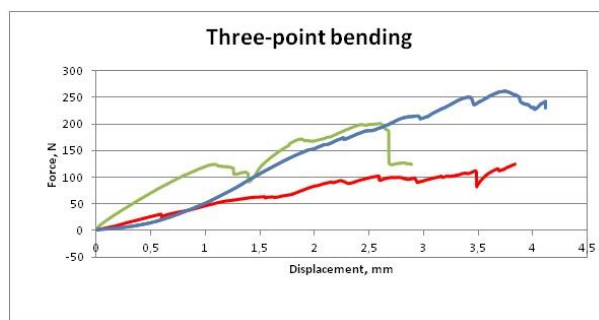
Results were stated as mean±standard deviation (SD). Statistical treatment of the loading test data was performed using the SPSS software package (SPSS 15.0 for Windows, SPSS Inc., 2006). A univariate model was built from general linear tests to evaluate the data from the axial compression, three-point bending and torsion tests. Results with a p value of <0.05 were accepted as significant.

### Results

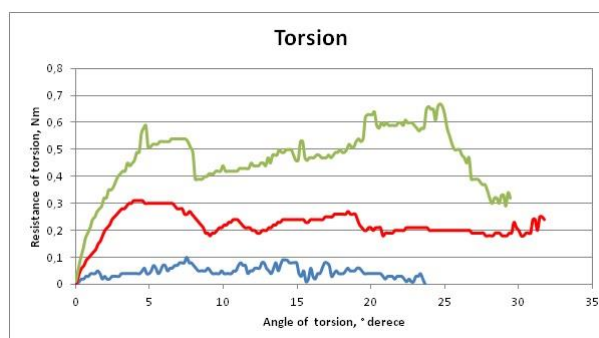
Different load displacement curves were obtained out of each group of plate design in each of the axial compression, three-point bending and torsion tests (Figures-8-10).



**Figure-8.** Load displacement curves for axial compression tests (blue: grooved surface, green: sanded surface, red: smooth surface)



**Figure-9.** Load displacement curves for three-point bending tests (blue: grooved surface, green: sanded surface, red: smooth surface)



**Figure-10.** Load torsion angle curves for torsion tests (blue: grooved surface, green: sanded surface, red: smooth surface)

Mean resistance force for grooved, sanded and smooth surfaced plates under axial compression, three-point bending and torsion test was shown in Table-1. Mean resistance force for grooved surfaced plates was superior to sanded and smooth surfaced plates for all tests.

**Table-1.** Mean Resistance Force for Plates Under Different Biomechanical Tests (n=10).

	Axial compression (Newton)	Three-point bending (Newton)	Torsion (degree)
Grooved surface	328.1±54.5	227.9±138.2	19±3.6
Sanded surface	224.3±61.2	124.1±23	45.5±76
Smooth surface	147.9±6.5	107±13.7	56.5±37

Analysis of variance indicates that the differences both among the plate types and different tests with regard to the maximum withstood force are statistically significant, with a p value of 5%. A statistically significant correlation between different surface textures and types of test was also identified.

The plates with grooved surface were the most resistant, followed in the order by the sanded and smooth (control) plates (p<0.05, Table-2).

**Table-2.** Forces Achieving Deformation in the Plate and Bone Distributed by Type of Surface.

	<b>Force* (Newton)</b>
Grooved surface	189.33
Sanded surface	131.3
Smooth surface	103.8

\*p<0.05

### Discussion

The essential physical properties of the bone are resistance and rigidity. When the parts of a bone that was rigid before fracture become independently mobile, transmission of force through that bone, considered its essential function, becomes inexistent (5). Fracture treatment aims at ensuring stability with a minimum of damage to the vessels and tissues of the injured area and the best possible anatomic restoration (6). Various internal fixation methods and their different combinations are used for this purpose; plate and screw combinations being the most frequently encountered (5,7,8).

Fracture treatment using plates started in 1895, when Lane presented a metal plate for use in internal fixation. Being resistant and formable, metals are the main materials used for this purpose (6). The plates used in our study had been made from stainless steel with verified biocompatibility (316 L, ASTM No: F55–82) (6,9,10).

The resistance of plates depends directly from the raw material used, their shape and especially their thickness (6,9). All plates used in this study had the same raw material, geometric shape and dimensions.

Biomechanical tests are generally used to compare implants and fixation methods. Biomechanics testing aims to predict load changes in the body and predict the behavior of different systems. Cadaver bones from humans or animals or materials that imitate the mechanical properties of bone may be used to this end. Synthetic, homogeneous materials are being proposed as optimal; being entirely standardized (11-13). Studies performed with chicken bones have also been published (14). Our study strove to obtain a maximum of standardized conditions with animal cadaver bones. Cadaveric bones from chicken were selected as being the easiest and cheapest to obtain. In the absence of access and procurement difficulties, separate bone could be used for each single test; bones were allowed to be deformed.

Knowledge on the biologic aspects of fracture treatment has been increasing, especially in the last 20 years (6). Osteoporosis has been observed in bones fixated by rigid metal instruments; this is mainly traced back to two causes (15-17). One is the fact that rigid fixation materials keep the bone from the physiologic loads necessary for its self-regeneration; the other is

reconducibile to the effect on the periosteum, an extremely important tissue in blood perfusion, as a result of the wide surgical exposure during the placement of plates and the pressure exerted by the latter (3,15,18).

Reducing the contact area between the plate and the bone may minimize vascular damage in the fracture area, preventing or reducing osteoporosis and accelerating bone healing (16,17). Various authors attempted to avoid physiologic adverse effects by designing plates as resistant as the traditional ones but minimizing the plate-bone contact surface.

A Swiss group developed LC-DCP to increase stability while minimizing effects such as the decrease in perfusion and development of cortical osteoporosis following plate and screw implantation. This application managed to decrease the bone-plate contact area by about 50% (19).

Gunst et al. (20) established that blood perfusion was improved by the use of plates with reduced surface, using disulphine blue injections to evaluate cortical blood flow in sheep. The investigators of dynamic compression plate (DCP) and LC-DCP published histomorphometric data based on experiments with plates assuring full contact to the bone on one side; they found more necrosis on the side with full contact (3). Several clinical studies have indicated that healing times were similar to each other when using DCP and LC-DCP (3).

Abel et al. compared the MCP with the earlier established internal fixation plates DCP and LC-DCP using four-point bending and torsion tests. MCP was designed to reduce bone-plate contact area by 15% (21). A significant property of the new design was its minimization of damage to cortical blood flow by keeping the contact area away from the fracture area. Mechanically speaking, the MCP plate possesses sufficient rigidity and resistance for clinical applications; it is at least as stiff and strong as an already widely-used plate (21). The last mentioned study represents a precursor for ours. Plates with their contact area reduced by altering the surface texture were compared in in vitro tests to smooth-surfaced controls after fixation to chicken femurs in our study; plates with altered surfaces were found to be more stable. We found most stable plate as grooved surfaced plate.

Limitation of our study was that the effect of the experimental plates on bone physiology could not be evaluated, as the study had not been performed in an in vivo model.

Even though there is no universally recognized set of parameters for the fixation stiffness and strength that will ideally provide a successful healing, the reliability of fixation represents a priority. Therefore, a new fixation device that exhibits stiffness and strength comparable to those of the conventional models may be accepted as a

reliable fixation. The plates newly designed with an altered surface texture to keep stability, especially axial and torsion stability, were found to be more stable than the control plates under the experimental force conditions of the study. The possible behavior in the living organism of the new grooved or sanded plates

being unknown, appropriate in vivo controlled studies in the animal are needed.

#### **Conflict of interest**

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### **Funding sources**

The authors declare that there is no financial support.

#### **References**

1. Blake CA, Boudrieau RJ, Torrance BS, et al. Single cycle to failure in bending of three standart and five locking plates and plate constructs. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2011;24(6):408-17.
2. Miller EI, Acquaviva AE, Eisenmann DJ, Stone RT, Kraus KH. Perpendicular pull-out force of locking versus non-locking plates in thin cortical bone using a canine mandibular ramus model. *Vet Surg* 2011;40(7):870-4.
3. Uthoff HK, Poitras P, Backman DS. Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments. *J Orthop Sci* 2006;11(2):118-26.
4. Perren SM. The concept of biological plating using the limited contact dynamic compression plate (LC-DCP). Scientific background, design and application. *Injury* 1991;22(1):1-41.
5. Bucholz, RW, Heckman JD, Court CM. *Rockwood & Green's Fractures in Adults*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:227-45.
6. Canale ST, Beaty JH. *Campbell's Operative Orthopaedic*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007: 3017-76.
7. Schatzker J, Tile M. *The Rationale of Operative Fracture Care*. 3th ed. Newyork: Springer; 2005:3-31.
8. Rüedi TP, Buckley RE, Moran CG. *AO Principles of Fracture Management*. 2nd expanded ed. Switzerland: AO Publishing; 2007:9-86.
9. Skinner HB, McMahon PJ. *Current diagnosis & treatment in orthopaedics*. 5th ed. Columbus: McGraw-Hill Professional; 2006:18-87.
10. Disegi JA, Eschbach L. Stainless steel in bone surgery. *Injury* 2000;31(4):2-6.
11. Gülşen M. The assessment of different pinning methods under axial weightening which are used for proximal femur periprosthetic fractures (biomechanics study). Specialism thesis. 2007.
12. Dilber G. The assessment of different pinning methods under axial and rotational weightening which are used for periprosthetic supracondylar femur fractures (biomechanics study). Specialism thesis. 2007.
13. Sagol E. The assessment newly designed screw which is made compression between the fragments of the fractures and compare other screws (biomechanics study). Specialism thesis. 2006.
14. Reich T, Gefen A. Effect of trabecular bone loss on cortical strain rate during impact in an in vitro model of avian femur. *Biomed Eng Online* 2006;19(5):45.
15. Klaue K, Fengels I, Perren SM. Long-term effects of plate osteosynthesis: comparison of four different plates. *Injury* 2000;31(2):51-62.
16. Uthoff HK, Boisvert D, Finnegan M. Cortical porosis under plates. Reaction to unloading or to necrosis? *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(10):1507-12.
17. Perren SM, Cordey J, Rahn BA, Gautier E, Schneider E. Early temporary porosis of bone induced by internal fixation implants: a reaction to necrosis, not to stress protection? *Clin Orthop Relat Res* 1988;232:139-51.
18. Baumgaertel F, Buhl M, Rahn BA. Fracture healing in biological plate osteosynthesis. *Injury* 1998;29(3):3-6.
19. Gautier E, Perren SM. Die limited contact dynamic compression plate (LC-DCP): Biomechanische forschung als grundlage des neuen platten designs. *Orthopade* 1992;21:11-23.
20. Gunst MA, Suter C, Rahn BA. Bone perfusion after plate osteosynthesis: a study of the intact rabbit tibia with disulfine blue vital staining. *Helv Chir Acta* 1979;46:171-5.
21. Abel EW, Sun J. Mechanical evaluation of a new minimum-contact plate for internal fracture fixation. *J Orthop Trauma* 1998;12(6):382-6.

## Percutaneous treatment of renal embolism in a patient with flank pain

### Yan ağrısı olan bir hastada renal embolinin perkütan tedavisi

Emrah Acar Mehmet Fatih Yılmaz Süleyman Barutçu Aykun Hakgör Emine Demiryapan  
Muzaffer Kahyaoğlu Büşra Güvendi Çetin Geçmen

Koşuyolu Heart and Vascular Diseases Training and Research Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey

#### Abstract

Renal arterial embolism is caused by distal embolization from a cardiac source in the settings of apical aneurism or atrial fibrillation. The clinical presentation of renal arterial embolism can change. Diagnosis is generally delayed due to non-specific symptoms and can be made using duplex ultrasound, contrast enhanced computed tomography, gadolinium enhanced magnetic resonance imaging or renal artery angiogram. The traditional treatment for renal arterial embolism has been anticoagulation and open surgery. In parallel with advances in endovascular technology, percutaneous intra-arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy have been used to treat renal arterial embolism. The decision to perform thrombolysis in renal arterial embolism should be individualized to different patients and all the contraindications, both absolute and relatives, should be taken into account. Complications of endovascular treatment of renal arterial embolism include distal embolization, arterial rupture, cardiac events and death. In this paper we present a case about renal embolism treated by endovascular treatment.

**Keywords:** Renal embolism, percutaneous treatment, thrombolytic treatment, atrial fibrillation, cardiac thrombus, computed tomography.

#### Öz

*Renal arteriyel emboli apikal anevrizma veya atriyal fibrilasyon zemininde kalp kaynaklı distal embolizasyonla meydana gelir. Renal arteriyel embolinin başvuru şekilleri değişiklik gösterebilir. Tanı müphem semptomlardan ötürü genelde gecikmeli konular ve dubleks ultrasonografi, kontrast bilgisayarlı tomografi, gadolinyumlu manyetik rezonans görüntüleme veya konvansiyonel renal anjiyografi ile konulabilir. Renal tromboembolinin geleneksel tedavisi antikoagülasyon ve açık cerrahi yöntemlerdir. Endovasküler teknolojiye paralel olarak perkütan intraarteriyel tromboliz ve mekanik trombektomi de kullanılmıştır. Tromboliz uygulama kararı hasta bazında değerlendirilmeli; trombolizin mutlak ve mutlak olmayan kontraendikasyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Distal embolizasyon, arteriyel rüptür, kardiyak problemler ve ölüm endovasküler tedavinin komplikasyonları arasında yer alır. Biz bu yazıda endovasküler yöntemle tedavi edilen bir renal arteriyel emboli olgusunu ele aldık.*

**Anahtar Sözcükler:** Renal emboli, perkütan tedavi, trombolitik tedavi, atriyal fibrilasyon, kardiyak trombus, bilgisayarlı tomografi.

#### Introduction

Renal arterial embolism is caused by distal embolization from a cardiac source (1). The clinical presentation of renal arterial embolism is versatile (2). Diagnosis is generally delayed due to non-specific symptoms and can be made using duplex ultrasound, contrast enhanced computed tomography, gadolinium enhanced magnetic resonance imaging or renal artery angiogram (2-3).

The treatment modalities include both surgical and endovascular approaches (1-3). We present a case about renal embolism treated by percutaneous approach.

#### Case Report

A 64-year old male was admitted to our emergency service with a history of pain over the right flank region for several hours. He had anterior myocardial infarction and percutaneous coronary intervention to the left anterior descending coronary artery. His medical history also included a left ventricle apex thrombus and permanent atrial fibrillation, and he was anticoagulated with warfarin. On the physical examination, his general health situation was moderate. On electrocardiogram,

Corresponding Author: Emrah ACAR

Koşuyolu Heart and Vascular Diseases Training and Research Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey

Received: 29.09.2015

Accepted: 17.11.2015



rhythm was atrial fibrillation with a rate of 120 beat per minute, Q waves were detected at pre-cordial V1 to V4 derivations. Blood pressure was 170/90 mmHg. Blood test results at admission revealed the following; white blood cell count (WBC) 15.200/mm<sup>3</sup>, lactate dehydrogenase (LDH) >953 U/L, blood urea nitrogen (BUN) 42 mg/dL, creatinine (Cre) 1,5 mg/dL, and international normalization ratio (INR) for anticoagulation effectiveness was at subtherapeutic level of 1.4. Transthoracic echocardiography showed an apical aneurism with a 1.4 cm x 1.3 cm sized thrombus and a low left ventricle ejection fraction with mild mitral and tricuspidal regurgitation. A contrast enhanced spiral computed tomography (CT) was performed for a definitive diagnosis.



**Figure-1.** a. CT shows the obstructed right renal artery with thrombus (Arrow indicates the renal arterial obstruction caused by thrombus). b. Renal angiographic image of the obstructed right renal artery. The flow was disrupted. c. Balloon angioplasty procedure. d. After the thrombolytic administration and balloon angioplasty, the flow was achieved in the right renal artery. e. The control renal angiography revealed the renal artery patency and not obstructed flow.

Occlusion of the right renal artery was detected (Figure-1a) and also showed the left ventricular apical thrombus. Afterwards we informed the patient about the angiography procedure and possible treatment modalities. The patient signed the enlightened confirmation form. Emergency renal angiography revealed the right renal artery was occluded with a thrombus (Figure-1b). On emergency condition, we engaged a 7F renal guiding catheter in the right renal artery ostium, and then a 5F Judkins Righ (JR) diagnostic catheter was advanced through that renal guiding catheter to extract thrombus mechanically with manual aspiration. Some parts of the thrombus were aspirated. In an attempt to recanalize the renal artery, 10 mg of recombinant tissue plasminogen activator was directly administrated into the renal artery. Subsequently

a bolus dose of tirofiban was infused selectively into the renal artery. This resulted in improvement of antegrade flow but incomplete recanalization. So, we performed a balloon angioplasty with a 3.0 mm x 20 mm semi-compliant balloon (Figure-1c), distal embolic protection was not used during the procedure, and there was no evidence of distal embolization in complete angiography (Figure-1d). After the percutaneous procedure, administrative dose of tirofiban was infused for 12 hours. Abdominal pain disappeared and urine output remained adequate. Forty-eight hours later, angiographic follow-up confirmed the complete lysis of the thrombus in the right renal artery (Figure-1e). No renal and hemorrhagic complication was observed and the patient was discharged a week later on warfarin with a therapeutic level of INR and acetylsalicylic acid. One month later, serum creatinine level was detected as 1.0 mg/dL, follow-up duplex ultrasound confirmed a widely patent renal artery without hemodynamically significant stenosis. The patient is being followed currently without any problems.

## Discussion

Renal arterial embolism is a relatively rare condition (1) caused by distal embolization from a cardiac source in the settings of apical aneurism or atrial fibrillation (2). Other risk factors include heart failure, valvular disease and hypercoagulable states (1). The clinical presentation of renal arterial embolism can change. Some patients present with acute abdominal or flank pain and elevated blood pressures (1). Others present with subacute symptoms, poorly controlled chronic hypertension and worsening renal function (3). Diagnosis is generally delayed due to non-specific symptoms and can be made using duplex ultrasound, contrast enhanced computed tomography, gadolinium enhanced magnetic resonance imaging or renal artery angiogram (2,3).

The traditional treatment for renal arterial embolism has been anticoagulation and open surgery (1-3). Open surgical revascularization includes open embolectomy and/or aorto-renal bypass (1-3). Although effective in restoring renal function, open surgery can be associated with significant morbidity and mortality (1,2). In parallel with advances in endovascular technology, percutaneous intra-arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy have been used to treat renal arterial embolism. Intra-arterial thrombolysis for treatment of renal artery embolism was first reported in 1981 (4). Since then, multiple reports have been published describing successful percutaneous thrombolysis in the treatment of renal arterial embolism and renal arterial thrombosis (5). Bleeding is the most catastrophic complication of intra-arterial thrombolysis and severe complications including intracranial bleeding and hemorrhagic stroke have occurred in up to 6% of

patients (6). The decision of performing thrombolysis in renal arterial embolism should be individualized to different patients, and all the contraindications both absolute and relatives should be taken into account.

Also percutaneous rheolytic thrombectomy has been used (7) and more recently rheolytic pharmacomechanical thrombectomy has been used to treat acute renal arterial embolism (8). We extracted thrombus mechanically with manual aspiration through the 5F JR diagnostic catheter in the engaged 7F renal guiding catheter. We selected that modality as we could not obtain rheolytic mechanical thrombectomy device easily on emergency conditions in our institution. Therefore, we used manual aspiration, and then we infused 10 mg of tPA and tirofiban intra-arterially into the right renal artery. The flow ameliorated but incompletely. We performed balloon angioplasty. Balloon angioplasty has been used adjunctively during percutaneous thrombectomy of renal arterial embolism (7).

Complications of endovascular treatment of renal arterial embolism are reported to occur in up to 3% of cases (9) and include distal embolization, arterial rupture, cardiac events and death. The renal parenchyma does not tolerate distal embolization (1, 7). Efforts to minimize this complication during renal arterial interventional procedures are important particularly in patients with impaired renal functions. Pharmacological thrombolysis may have a limited effect. So, glycoprotein 2b/3a inhibitors like tirofiban infusion (10) may be adjunctive role for limiting distal embolization just like in our case.

In conclusion, renal arterial embolism is rare but can be related with a high risk of loss of renal parenchyma. Percutaneous interventions including intra-arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy like thrombus aspiration with balloon angioplasty can be used effectively to treat renal arterial thromboembolism.

## References

1. Korzets Z, Plotkin E, Bernheim J, Zissin R. The clinical spectrum of acute renal infarction. *Isr Med Assoc J* 2002;4(4):781-4.
2. Hazanov N, Somin M, Attali M, et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine* 2004;83(5):292-9.
3. Lessman RK, Johnson SF, Coburn JW, Kaufman JJ. Renal artery embolism; clinical features and long-term follow-up of 17 cases. *Ann Intern Med* 1978;89(4):477-82.
4. Fischer CP, Konnak JW, Cho KJ, Eckhauser FE, Stanley JC. Renal artery embolism:therapy with intra-arterial streptokinase infusion. *J Urol* 1981;125(3):402-4.
5. Rudy DC, Parker TW, Seigel RS, Woodside JR. Segmental renal artery emboli treated with low-dose intra-arterial streptokinase. *Urology* 1982;19(4):410-3.
6. Weaver FA, Comerota AJ, Youngblood M, Froehlich J, Hosking JD, Papanicolaou G. Surgical revascularization versus thrombolysis for non-embolic lower extremity native artery occlusions: results of a prospective randomized trial. The STILE Investigators. *Surgery versus Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity. J Vasc Surg* 1996;24(4):513-23.
7. Greenberg JM, Steiner MA, Marshall JJ. Acute renal artery thrombosis treated by percutaneous rheolytic thrombectomy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;56(1):66-8.
8. Syed MI, Shaikh A, Ullah A, et al. Acute renal artery thrombosis treated with t-PA power-pulse spray rheolytic thrombectomy. *Cardiovasc Revasc Med* 2010;11(4):264
9. Littler P, Cullen N, Gould D, Bakran A, Powell S. AngioJet thrombectomy for occluded dialysis fistulae: Outcome data. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32(2):265-70.
10. Schweizer J, Kirch W, Koch R, Müller A, Hellner G, Forkmann L. Use of abciximab and tirofiban in patients with peripheral arterial occlusive disease and arterial thrombosis. *Angiology* 2003;54(2):155-61.

**Künt karın travmasına bağlı mezenterik avulsiyon****Mesenteric avulsion in a blunt trauma**

Abdullah Şişik Fatih Başak Tolga Canbak Ali Kılıç Aylin Acar Metin Yücel  
 Adnan Özpek Gürhan Baş

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Öz**

Künt travma sonucu mezenter yaralanması oldukça nadirdir, ancak künt batin travması ile gelen hastalarda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yaralanmaların tanısı oldukça zordur ve çoğu zaman hemodinamik instabilite sonucu yapılan laparotomilerde saptanır. Elli iki yaşında erkek hasta araç içi trafik kazası nedeniyle Acil Servise başvurdu. Gelişinde Glasgow koma skalası 14, tansiyon arteriyel 70/50 mmHg, nabız 78/dk, hemoglobin 11 g/dL, hematokrit %34 ve lökosit 6500/mm<sup>3</sup> saptandı. Bilgisayarlı tomografide batin içinde yaygın hemorajik mayi ve mezenterik yağlı dokuda kirlenme saptandı. Konservatif takibin 2. saatinde hemodinamik instabilite olmasından dolayı yapılan laparotomide ince barsak mezenterinde avulsiyon ve 120 cm ince barsakta nekroz saptandı. Kanama kontrolü, rezeksiyon, anastomoz uygulandı. Hasta postoperatif 9. günde sorunsuz şekilde taburcu edildi.

**Anahtar Sözcükler:** Künt travma, mezenterik avulsiyon, erken cerrahi.

**Abstract**

*Mesenteric injuries are uncommon with blunt trauma, however these injuries must be considered in patients which are presented with blunt abdominal trauma. Preoperative diagnose is quite difficult in mesenteric injuries, and mostly they are detected during laparotomies which were performed due to hemodynamic instability. Fifty-two years old male patient was admitted to emergency service with road accident. On admission; glasgow coma scale: 14, blood pressure: 70/50 mmHg, pulse: 78/min, hemoglobin: 11 g/dL, hematocrite: 34% and leukocyte: 6500/mm<sup>3</sup>. Abdominal computerized tomography showed diffuse intraabdominal hemorrhagic fluid and mesenteric fat straining. Diagnostic laparotomy was performed due to hemodynamic instability after 2 hours of conservative management. Mesenteric avulsion and 120 cm small bowel necrosis were detected and hemorrhage control and anastomosis were performed after resection of necrotic intestine. Patient was discharged uneventfully on postoperative day 9.*

**Keywords:** Blunt trauma, mesenteric avulsion, early surgery.

**Giriş**

Trafik kazalarına bağlı ölümler her geçen gün artmaktadır. Ölümlerle birlikte meydana gelen yaralanmalar da ciddi morbiditelere sebep olabilmektedir (1). Trafik kazalarında; karın bölgesine künt travmaya maruz kalma sonucu karın içindeki solid ve içi boş organlar ve vasküler yapılarda meydana gelen yaralanmaların tanı ve tedavisi, morbidite ve mortalite oranlarını düşürmek için çok önem arz etmektedir (1-3). Künt karın travması sonucu meydana gelen yaralanmalarda, mezenter yaralanmaları da mutlaka ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tür yaralanmaların kesin tanısını koymak zordur ve çoğu zaman hemodinamik instabilite nedeniyle yapılan acil laparotomilerde beklenmedik şekilde saptanır (4, 5).

Bu çalışmada künt karın travmasından sonra erken dönemde laparotomi esnasında saptanan mezenter travması olgusunu sunmayı ve durumun tanısız zorluklarına dikkat çekmeyi amaçladık.

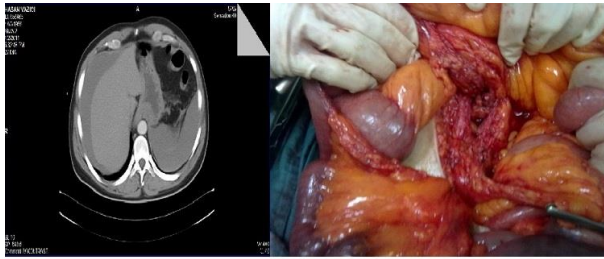
**Olgu Sunumu**

Elli iki yaşında erkek hasta, araç içi trafik kazası nedeniyle 112 tarafından acil servise getirildi. Gelişinde şuur açık, kooperasyon tam, oryantasyon tam olarak değerlendirildi. Tansiyon arteriyel 70/50 mmHg, nabız 78/dk saptandı. Glasgow koma skalası 14 olarak değerlendirildi. İnceleme sırasında alın bölgesinde ve sağ elde abrazyon, sol göz çevresinde ekimozu mevcuttu. Hasta sözel olarak göbek çevresinde ağrısı olduğunu ifade ediyordu. Palpasyonda defans ve rebound

Yazışma Adresi: Abdullah Şişik  
 Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi,  
 İstanbul, Türkiye  
 Makalenin Geliş Tarihi: 13.10.2015 Kabul Tarihi: 09.11.2015

saptandı. Geliş laboratuvar değerleri değerlendirildiğinde; hemoglobini: 11 g/dL, hematokrit: %34 ve lökosit: 6500/mm<sup>3</sup> idi. Yapılan sıvı resüsitasyonu sonucunda sistolik kan basıncı 95 mmHg'e yükseldi. Hastaya karın, toraks, kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. BT'de batın içinde yaygın hemorajik mayi ve mezenterde kirlenme saptandı (Şekil-1). Hemodinamik stabilite olmasından dolayı konservatif takip kararı verildi. Birinci saat kontrol tetkiklerinde; hematokrit: %23, hemoglobini: 8 g/dL, lökosit: 20000/mm<sup>3</sup> olarak ölçüldü. İki ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Takibinin 2. saatinde devam eden sıvı resüsitasyonuna rağmen tansiyon 70/40 mmHg, nabız 120/dk ölçüldü ve hemodinamik instabilite nedeniyle eksploratif laparotomi kararı verildi. Median insizyonla batına girildi ve batın içinde yaklaşık 3000 mL kan saptandı. Treitzden itibaren 100 cm, jejunumdan başlayıp 120 cm'lik ince barsak segmentini tutan nekroz mevcuttu. Bu bölgedeki tüm ince bağırsak mezenterinin avulsiyona uğradığı ve aktif arteriyel ve venöz kanamaların olduğu görüldü (Şekil-1). Solid organlarda yaralanma saptanmadı. Çekumda minimal serozal yaralanma mevcuttu. Kanayan damarlar ligatüre edildi. Nekrotik jejunum rezeke edilip anastomoz yapıldı. Peroperatif 4000 mL kristaloid, 1500 mL kolloid, 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Postoperatif entübe olarak yoğun bakım ünitesine alındıktan sonra 2 ünite eritrosit süspansiyonu ve 2 ünite taze donmuş plazma transfüze edildi. Hasta postoperatif 9. günde sorunsuz şekilde taburcu edildi.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.



Şekil-1. Peroperatif mezenterik avulsiyon ve preoperatif BT görüntüsü

## Tartışma

İnce bağırsak mezenterinde avulsiyona neden olan non-penetrant yaralanmalar nadir görülmektedir (6,7). Trafik kazasına bağlı künt batın travması ile birlikte görülen mezenterik yaralanma, bağırsak perforasyonu ve bazen lomber fraktürler "emniyet kemeri sendromu" olarak tanılanmaktadır (1,8). Emniyet kemeri kullanımının yaygınlaşması ile birlikte kafa travması oranları azalmış olup, buna bağlı olarak mortalite de azalmıştır ancak

abdominal yaralanmalarda artış olmuştur (1,9). Ani çarpmalara bağlı karın içi basınçtaki artış terminal ileum ve rektum gibi perforasyona yatkın hassas bölgelerde, kapalı loop obstrüksiyona neden olmakta ve perforasyon ile sonuçlanabilmektedir. Mezenterik yaralanmalarda olan devaskularizasyon tarzı yaralanmalar ise kompresyon, çarpma ve deselerasyon olaylarının kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Deselerasyon; belli bir hızda ileriye doğru olan bir hareketin sonlandırılması ile vücudun hareketli kısımlarının ani sonlanmaya hemen ayak uyduramayıp ileriye olan harekete devam etmeye çalışmaları olarak ifade edilebilir. Bu durum batın içinde mezenter gibi alanlarda yırtılma tarzı yaralanma ile sonuçlanabilmektedir. Olgumuzun emniyet kemeri taktığı öğrenildiğinden, "emniyet kemeri sendromu riskli araç içi travma" olarak değerlendirildi. Künt travmalı hastalarda solid organ yaralanması tanısı koymada BT'nin duyarlılığı yüksek iken, devaskularizasyon tarzı yaralanmalarda sensitivitesi azalmaktadır. Breen ve ark. (10), künt abdominal ve mezenterik yaralanmalarda BT'nin tanılabilirliği ile ilgili çalışmalarında; bağırsak duvarlarında inceleme, bağırsak duvarı devamlılığının bozulması, ekstralüminal hava olması ve mezenterik hematoma saptanmasının yüksek özgüllük (sırasıyla, %84, %95, %100 ve %94) ile mezenter yaralanmayı gösterdiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada ilgili bulguların duyarlılığının düşük olduğu (sırasıyla, %50, %58, %44 ve %54) ifade edilmiştir. Ayrıca ilgili çalışmada, batın içinde solid organ yaralanması yok iken bol miktarda batın içi kanama saptanmasının önemli bir bulgu olduğu belirtilmiştir. Bizim olgumuzda, erken zamanda karın BT ile değerlendirme yapılmış olup solid organ yaralanması olmadan, karın içi yaygın kanama lehinde bulgu saptandı.

Mezenter yaralanması olan hastaların önemli bir kısmı, muhtelif nedenler ile (hemodinamik instabilite ve akut karın gibi) acil laparotomiye gitmektedirler. Yapılan bu cerrahinin zamanlaması da oldukça önemlidir. İlk 6 saatte tanı konulan hastalarda gecikmiş hastalara oranla (ortalama 16 saat) daha iyi postoperatif sonuçlar elde edilmektedir (9). Sunulan olguda, ameliyat süremiz 2 saat olup hemodinamik instabilite nedeniyle ameliyat kararı alındı. Özellikle BT bulguları ile mevcut durumun birlikte değerlendirilmesi erken ameliyat kararı verilmesinde etkili oldu.

Özel yaralanma mekanizması nedeniyle ince bağırsak mezenter yaralanması, özellikle emniyet kemeri kullanımı olan araç içi trafik kazası yaralanmalarında akılda tutulmalı ve erken tanı ve tedavi için gerekli önlemler alınmalıdır.

## Kaynaklar

1. O'Dowd V, Klernan C, Lowery A, Khan W, Barry K. Seatbelt injury causing small bowel devascularisation: Case series and review of the literature. *Emergency Medicine International* 2011;2011:675341 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/675341>.
2. Xeropotamos NS, Nousias VE, Ioannou HV, Kappas AM. Mesenteric injury after blunt abdominal trauma. *Eur J Surg* 2001;167(2):106-9.
3. Makay Ö, Fırat Ö, Gürcü B, Sezer T, İçöz G. Abdominal travmada değişim süreci: Ege Üniversitesi deneyimi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2005;21(4):196-200.
4. Cox EF. Blunt abdominal trauma. A 5-year analysis of 870 patients requiring celiotomy. *Ann Surg* 1984;199(4):467-74.
5. Ozturk S, Yeniay L, Unalp OV, et al. Current approach to traumatic hepato-pancreatico-duodenal injury: Report of a case and review of the literature. *Ege Journal of Medicine* 2014;53(2):98-101.
6. Bloom AI, Rivkind A, Zamir G, et al. Blunt injury of the small intestine and mesentery-the trauma surgeon's Achille's heel? *Eur J Emerg Med* 1996;3(2):85-91.
7. Nolan BW, Gabram SGA, Schwartz RJ, Jacobs LM. Mesenteric injury from blunt abdominal trauma. *Am Surg* 1995;61(6):501-6.
8. Garrett JW and Braunstein PW. The seatbelt syndrome. *J Trauma* 1962;2(3):220-38.
9. Rutledge R, Thomason M, Oller D, et al. The spectrum of abdominal injuries associated with the use of seat belts. *J Trauma* 1991; 31(6): 820-26.
10. Breen DJ, Janzen DL, Zwirewich CV, Nagy AG. Blunt bowel and mesenteric injury; diagnostic performance of CT signs. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21(5):706-12.

## Künt göğüs travması sonrası gelişen nefes darlığı ve karaciğer enzim yüksekliği

### Dyspnea and elevated liver enzymes following blunt chest trauma

Devrim Bozkurt<sup>1</sup> Salih Kılıç<sup>2</sup> Dilara Kılıç<sup>1</sup> Aslı Kılavuz<sup>1</sup> Fehmi Akçiçek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

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

#### Öz

Son zamanlarda giderek artan taşıt kullanımı, Acil Servislere gelen araç içi trafik kazalarında artışı da beraberinde getirmiştir. Sıklıkla karşılaşılan delici olmayan göğüs yaralanmalarında akılda tutulması gereken bir diğer organ da kalptir. Özellikle bu hastalarda korda tendinea, papiller kas veya doğrudan kalp kası yırtılmaları ani ve hayatı tehdit edici acil durumlar yaratabilir. Ani gelişen ve/veya izlemede aniden kötüleşen kalp yetmezliği kliniklerinde, yeni saptanan karaciğer enzim testlerindeki yüksekliklerde ve kardiyak dinleme bulguları anormalliklerinde, öyküde delici olmayan göğüs yaralanması varsa, korda tendinea yırtılmaları ve kapak yetmezlik durumları akla gelmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Korda tendinea, nefes darlığı, kalp yetmezliği.

#### Abstract

*Recently, an increased vehicle use, resulted in increased in-vehicle traffic accidents at emergency departments. Heart is the another organ that should be kept in mind in frequently encountered blunt chest traumas. Chorda tendinea and papillary muscle ruptures even including myocardium may be life threatening emergent condition. Chorda ruptures and cardiac valve regurgitations should be kept in mind in patients with worsening heart failure symptoms, cardiac auscultatory abnormalities and elevated liver enzymes, who injured at in-vehicle accident.*

**Keywords:** Chordae tendineae, dyspnea, heart failure.

#### Giriş

Artan araç içi trafik kazaları, göğüs boşluğunda bulunan hayati organları ve onların işlevsel ünitelerini sıklıkla etkileyen acil durumları da beraberinde getirmiştir (1). Sıklıkla akciğerler en sık etkilenen organlar olsa da, görece iyi korunmuş kalp de olası hasarlanma riski taşıyan bir diğer organdır. Ani gelişen kalp kapak fonksiyon anormallikleri, hızlı tanı ve sıklıkla cerrahi tedavi ile düzeltilebilen acil klinik durumlardandır. Papiller kas veya korda tendinea yırtılmaları ve ani gelişen kapak yetmezlikleri hayatı tehdit edici klinik durumlar doğurabilirler. Sırasıyla en çok etkilenen kalp kapakçıkları, aort, mitral ve triküspit kapaklardır (2,3).

#### Olgu Sunumu

Kırk altı yaşında erkek olgu, Acil Servise, dış merkezden, karaciğer enzim yüksekliği ve hemoliz bulguları ile sevk edilmiş. Hastanın özgeçmişinde, sorunsuz takip edilen 7 yıl önce geçirilmiş koroner by-pass operasyonu ve öyküsünde 2 gün önce geçirilmiş

araç içi trafik kazası dışında özellik yok. Hastanın ilk başvuru anındaki bilinci, açık, koopere ve oryante idi. Ancak inspeksiyonda huzursuzluğu ve nefes darlığı vardı. Fizik muayenesinde, sistolik kan basıncı, 96 mmHg; diyastolik kan basıncı, 64 mmHg ve nabızı 108/dk idi. Akciğer oskültasyonunda her iki akciğer bazallerinde ince raller dışında bulgu saptanmadı. Acil Servis izleminde, kan biyokimyası laboratuvar bulgularında; AST: 1681-2796 U/L, ALT: 1635-2210, GGT: 56-74 U/L, ALP: 78-83 U/L, Total Bilirubin/Direkt Bilirubin: 7.80-7.14, Albumin: 4-4.1 g/dL, LDH: 1625-1722 U/L ve INR değeri 1.2 olarak saptandı. Kardiyak enzim takibinde kardiyak troponin T: 0.410 ng/mL; kreatinin kinaz: 567 IU/L ve myoglobin band fraksiyonu 44 U/L değerleri bulundu. Hemogramında, kan lökosit sayısı 16109/mm<sup>3</sup>, band formu 13409/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 14.8 g/dL, hematokrit: %42.1 ve trombosit sayısı 158000/mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Acil servisteki ilk değerlendirmede, toraks bilgisayarlı tomografisinde seri kot fraktürleri dışında akciğer parankim yaralanması saptanmadı, kardiyomegali rapor edildi. Batın ultrasonografi değerlendirmesinde karaciğer etrafında sıvı retansiyonu ve hepatik venlerde konjesyon bulguları ve periton içinde minimal sıvı toplanması mevcuttu. Dış merkezde yapılan ekokardiyografisinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

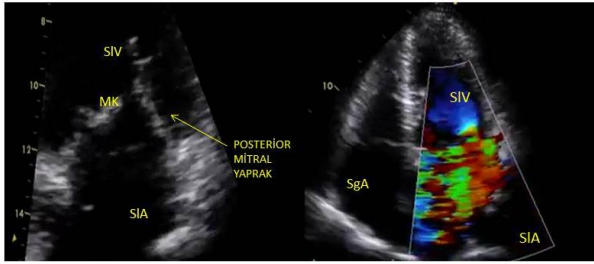
Yazışma Adresi: Devrim Bozkurt

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 05.11.2015 Kabul Tarihi: 02.12.2015

%60 saptanmış. Hematoloji ve gastroenteroloji kliniği olan bir merkeze sevk edilen olgu, ileri tetkik ve tedavi için İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne devir alındı. Hastada, kalp yetmezliği bulguları ön planda olması sebebiyle, Kardiyoloji konsültasyonu ve ekokardiyografi incelemesi istendi. Yapılan ekokardiyografi incelemesinde, ciddi pulmoner hipertansiyon (pulmoner arter basıncı 105 mmHg), sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %37, sol atrium çapı 5.2 cm (normali 19-44 mm) ve interatrial septum sağa deviye saptandı. İnferior vena kava indeksi 2.8, <%50 saptanan olguda, 4° triküspit kapak yetmezliği, flail mitral kapak ve 4° mitral yetmezliği saptandı (Şekil-1). Kardiyoloji önerileri ile istenen Kalp Damar Cerrahisi konsültasyonu sonrasında, hasta acil operasyon için ilgili birime yönlendirildi.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.



**Şekil-1.** Apikal 4-boşluk görüntüde posteromedial papiller kas yırtığı. MK, Mitral Kapak, SIA (Sol). Apikal 4-boşluk renkli dopler görüntüde ciddi mitral yetmezlik. SgA, Sağ atrium; sol atrium; SIV, sol ventrikül (Sağ).

## Tartışma

Mitral aparat, karmaşık bir yapıya sahiptir ve dört unsurdan oluşmuştur. Bunlar; mitral yapraklar, kordalar, papiller kaslar ve mitral anulüstür. Sol ventrikül kontraktilite bozukluğu, artmış ön ve arka yük durumları ile mitral aparat bileşenlerindeki fonksiyonel yetersizlikler mitral yetmezlik kliniğini oluşturur (4). Künt göğüs travmaları sonrası ani gelişen kardiyak yetmezlik durumlarında, papiller kas veya korda yırtılmalarına ikincil gelişen kalp kapak disfonksiyonu akla gelmelidir. Ani gelişen kapak yetmezlik patolojileri, özellikle miyokard enfarktüsüne ikincil geliştirse, pulmoner ödem ve yüksek oranda mortalite riski taşımaktadır (5).

Olgumuzda travma sonrası 3. günde giderek belirginleşen nefes darlığı ve akciğer ödemi fizik muayene bulguları, yeni gelişen bir klinik durum olarak değerlendirilmiştir. Yapılan ekokardiyografide saptanan pulmoner hipertansiyon bulguları beraberinde triküspid kapak yetmezliği varlığı batın ultrasonografisinde hepatik

ven konjesyonu bulgularını ve enzim testlerindeki yüksekliği açıklamaktadır. İskemik karaciğer hastalığının en sık sebebi sağ kalp yetmezliğidir. Hastamızda var olan karaciğer enzim yüksekliği karaciğer fonksiyon testi bozukluğundan ayırt edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testi bozukluğu, kan albümin, INR ve bilirübin değerlerindeki bozulmayı içermektedir. Viral hepatitler, zehirlenmeler ve iskemik hepatitler AST ve ALT değerlerinde >1000-2000 U/L yükselmeler yapabilir. Alkolik karaciğer hastalığı, siroz veya kronik obstrüksiyon durumlarında AST ve ALT değerleri genellikle <300 U/L düzeylerinde seyretmektedir (6). Olgumuzda eşlik eden albümin normalliği ve INR normalliği sentetik karaciğer fonksiyonlarında bozulma olmadığını desteklemektedir. Trombositopeni olmaması da henüz siroz gelişmediğinin bir diğer laboratuvar ipucu olarak değerlendirilebilir.

Hastadan, takiplerinde sorunsuz geçirilmiş koroner bypass operasyonu öyküsü olması ve yeni gelişen kalp yetmezliği fizik muayene bulguları olması ve kardiyak oskültasyonunda kalp apeksinde aksillaya yayılan 3-4/6 pansistolik üfürüm olması sebebiyle ekokardiyografik değerlendirme istendi. Hastanın, öyküsünde araç içi künt göğüs travma olması, takipte gelişen kalp yetmezliği bulguları varlığı ve eşlik eden iskemik karaciğer enzim testleri yüksekliği akla travmaya sekonder gelişmiş kalp kapak patolojisi olasılığını getirmiştir.

Yoğun Bakım Ünitesi'nde acil ilk değerlendirme sonrasında, hastaya pozitif inotrop desteği ve diüretik infüzyonu tedavisi planlanmıştır. Muhtemel kompanse sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü, eklenen mitral kapak yetmezliği sebebiyle dekompanse olmuş ve klinik tablo ağırlaşmıştır. Pulmoner arter basıncındaki bu derece ani yükseklik, zeminde var olan kronik sürece eklenen yeni bir akut patoloji varlığını düşündürmektedir. Acil kalp damar cerrahisi ile konsülte edilen olgu, öyküsü, yeni gelişen kalp yetmezliği bulguları ve ekokardiyografi bulguları eşliğinde cerrahi operasyona verildi. Bu hastalarda bu yönde acilen istenecek transtorasik ekokardiyografik inceleme ve hatta trans özefajiyal ekokardiyografik tetkik hayati öneme sahiptir (7).

Sonuç olarak; artan araç kullanımı ve gelişen künt göğüs travmaları akciğer dışı kardiyak patoloji riskini de beraberinde getirmiştir. Yeni gelişen kalp yetmezliği ve kapak patolojileri olasılığı bu hasta gurubunda mutlaka akla getirilmelidir. Karaciğer enzim testleri yüksekliği ile fonksiyon testleri yüksekliği, etiyolojik olarak farklı patofizyolojilere bağlı gelişmektedir. Klinik şüphe, öykü ve doğru laboratuvar değerlendirilmesi, bu hasta gurubunda hayat kurtarıcı olabilir.

## Kaynaklar

1. Kleikamp G, Schnepfer U, Körtke H, Breymann T, Körfer R. Tricuspid valve regurgitation following blunt thoracic trauma. *Chest* 1992;102(4):1294-6.
2. Abbasi K, Ahmadi H, Zoroufian A, Sahebjam M, Moshtaghi N, Abbasi SH. Post-traumatic chordae rupture of tricuspid valve. *J Teh Univ Heart Ctr* 2012;7(4):185-7.
3. Turabian M, Chan KL. Rupture of mitral chordae tendineae resulting from blunt chest trauma: Diagnosis by transesophageal echocardiography. *Can J Cardiol* 1990;6(5):180-2.
4. Braunwald heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6th ed.; Philadelphia: WB Saunders; 2001:1643-714.
5. Levine Robert A, Beaudoin J and Dal-Bianco Jacob P. Basic mechanisms of mitral regurgitation. *Can J Cardiol* 2014;30(9):971-81.
6. Holstege A, Zolinski P, Woidy L, Permanetter W. The patient with unexplained elevated serum liver enzymes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(3):535-50.
7. Yazıcıoğlu VM, Güler Y, Kahveci G, Kıırma C. Case images: Mitral valve perforation mimicking chordal rupture. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42(2):220.



## Akut glomerülonefritin nadir bir nedeni: Hepatit A virüs enfeksiyonu

### An uncommon cause of acute glomerulonephritis: Hepatitis A virus infection

Kenan Yılmaz<sup>1</sup> Süleyman Geter<sup>2</sup> Gülcihan Özek<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>2</sup>Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>3</sup>Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

#### Öz

Glomerülonefritler hem akut hem de kronik böbrek hastalıklarının en yaygın nedenidir. Akut glomerülonefritin en sık nedeni poststreptokokal olsa da virüsler de sorumlu tutulmuştur. Akut hepatit A, enfeksiyon hastalıklarının en yaygın olanlarından biri olup genellikle hafiftir ve karaciğerde kendi kendini sınırlar. Ancak bazen uzamış kolestaz, fulminan hepatit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Karaciğer dışı bulguları nadir olmasına rağmen bazı vakalarda akut glomerülonefritle ilişkili olarak rapor edilmiştir. Akut viral hepatit ilişkili glomerüler hastalıklara genellikle hepatit B ve C virüsleri neden olmaktadır. Akut glomerülonefritin sebebi olarak hepatit A virüsü pediatrik popülasyonda çok nadiren bildirilmiştir. Bu yazıda nefritik sendromla başvuran, hepatit A virüs enfeksiyonu serolojik olarak belgelenmiş bir hastayı tanımladık.

**Anahtar Sözcükler:** Glomerülonefrit, hepatit A virüs enfeksiyonu, nefritik sendrom.

#### Abstract

*Glomerulonephritis is the most common cause of both acute and chronic renal disease. The most common cause of acute glomerulonephritis is post-streptococcal, although viruses have also been implicated. Acute hepatitis A is one of the most common infectious diseases; it is usually a mild and self-limiting disease affecting the liver, but it sometimes leads to severe complications such as prolonged cholestasis and fulminant hepatitis. Although extrahepatic manifestations are not common, some cases have been reported associated with acute glomerulonephritis. Acute viral hepatitis-associated glomerular diseases are usually caused by hepatitis B and C viruses. Hepatitis A virus as a cause of acute glomerulonephritis has rarely been reported in the pediatric population. In this report, we describe a patient with serologically documented hepatitis A virus infection, who presented with nephritic syndrome.*

**Keywords:** Glomerulonephritis, hepatitis A virus infection, nephritic syndrome.

#### Giriş

Akut glomerulonefritin (AGN), genellikle grup A beta-hemolitik streptokok (GABHS) enfeksiyonu sonrası geliştiği ancak hepatit B virüsü, varisella, koksaki, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüse bağlı da gelişebileceği bildirilmiştir. Hepatit A virüsüne (HAV) bağlı AGN ise çok nadiren rapor edilmiştir (1,2). Bu yazıda sekiz yaşındaki erkek hastada akut hepatit A enfeksiyonu sırasında gelişen AGN olgusu sunuldu.

#### Olgu Sunumu

Sekiz yaşındaki erkek olgu iki gün önce başlayan göz kapaklarında şişlik, karın ağrısı, koyu renkli idrar yapma şikayetleriyle acil servise başvurdu.

Hastanın öyküsünden daha önce sağlıklı olduğu, son dört hafta içinde herhangi bir enfeksiyon geçirmediği öğrenildi. Fizik bakıda; ağırlık ve boy: 50-75 persentil, kan basıncı: 140/100 mmHg. Bufissür ödem ve pretibial 1+ gode bırakan ödemi mevcuttu. Dinlemekle her iki akciğerde bazallerde solunum sesleri azalmış, karaciğer kot altında 2 cm palpe ediliyordu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı normaldi. İdrar tetkikinde görünüm çay rengi, pH 6, dansite 1025, protein (+) olarak saptandı. İdrar mikroskopisinde silme eritrosit (%80'i dismorfik) görüldü. Hastanın günlük idrar miktarı 0.8 mL/kg/h olarak hesaplandı. Biyokimya tetkikinde kan üre azotu (BUN) 30 mg/dL, kreatinin 0.7 mg/dL, serum elektrolitleri, protein ve albumin normal. Total bilirubin 4.2 mg/dL, direkt bilirubin: 3.3 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 3450 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 2745 U/L, C-reaktif protein (CRP): 3.6 mg/dL, anti-streptolizin O (ASO): 64 IU/mL, serum C3: 35 mg/dL bulundu.

Yazışma Adresi: Kenan Yılmaz

Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 20.10.2015 Kabul Tarihi: 22.12.2015

Hepatit B ve C virüsü antijeni negatif, ancak anti-HAV immünooglobulin M pozitif tespit edildi. Boğaz kültüründe ve idrar kültüründe üreme olmadı. Abdominal ultrasonografide hepatomegali ve bilateral böbrek parankim ekojenitesinde hafif artış görüldü. Akciğer grafisinde staz bulguları vardı.

Bu bulgularla hepatit A'ya bağlı AGN düşünülen hastada, hipervolemi ve oligüri olması nedeniyle, sıvı ve tuz kısıtlaması yapılarak, diüretik (furosemid) tedavisi başlandı. Yatışının beşinci gününde makroskopik hematürisi düzelen, ödemi azalan hastanın kan basıncı normal sınırlara geriledi. Takibinde genel durumunun iyileşmesi, karaciğer enzimlerinin gerilemesi üzerine onuncu günde taburcu edildi. İzleminde herhangi bir şikayeti olmadı ve serum C3 düzeyi altıncı haftada normale geldi (Tablo-1).

Hastamızdan ve ailesinden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

**Tablo-1.** Hastanın Laboratuvar Değerleri.

	Başlangıç	10. gün	6. hafta
BUN (mg/dL)	30	20	18
Kreatinin (mg/dL)	0.7	0.6	0,6
T. Bilirubin (mg/dL)	4.2	1.5	0,8
D. Bilirubin (mg/dL)	3.3	0.7	0,2
AST (U/L)	3450	178	45
ALT (U/L)	2745	124	30
C3 (mg/dL)	35		110

## Tartışma

Glomerülonefritler bakteriyel, viral ve diğer enfeksiyonlara bağlı gelişebilmektedir. Birçok yayında viral enfeksiyonlardan hepatit B ve C virüsü, sitomegalovirüs, varisella, Ebstein-Barr virüs, koksaki, kızamıkçık, kabakulak ve onkoverüsler AGN ile ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda HAV'ye bağlı AGN insidansı tam olarak bilinmemektedir fakat hepatit B ve C'ye göre çok daha nadir bildirilmiştir (2,3). Bizim vakamızda AGN'nin HAV ile ilişkili olabileceğini destekleyen bulgular: öncesinde bir böbrek hastalığının veya herhangi bir sistemik hastalığının olmaması, ASO ve CRP'nin yükselmemesi,

anti-HAV IgM pozitifliği, idrarda dismorfik eritrositlerin varlığı ve hipokomplementemi idi.

Farklı çalışmalarda genellikle HAV enfeksiyonundan 5 ile 15 gün sonra birkaç vakada ise eşzamanlı AGN geliştiği rapor edilmiştir (2-4). Olgumuzda HAV enfeksiyonu ve AGN eşzamanlı olarak ortaya çıkmıştır.

HAV hem erişkin hem de çocuklarda akut glomerülonefrit, interstisyel nefrit, IgA nefriti ve kriyoglobulinemik vaskülitte neden olabilir. Hastalığın bulguları değişken olup nefrotik düzeyde proteinüri, hipertansiyon, hematüri, nefritik sendrom ve akut böbrek yetmezliği şeklinde görülebilir (4,5). Hastamızda nefritik sendrom tablosu şeklinde gelişmiştir.

HAV enfeksiyonuna bağlı AGN gelişiminin mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak diğer viral hepatitler (hepatit B ve C) gibi immünkompleks aracılığı ile olabileceği düşünülmektedir. Prerenal faktörler (renal kan akımında azalma, nefrotoksik maddeler gibi), endotoksemi ve damar içi yaygın pıhtılaşmayı tetikleyen endotoksinler diğer muhtemel mekanizmalar olarak görülmektedir. Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda mezengiyal hücre proliferasyonu ve glomerüler hasardan sorumlu olarak endotelin-1, trombaksan A2, lökotrienler, tümör nekrotizan faktör alfa, interlökin 1-2 gibi kimyasal mediyatörler de gösterilmiştir (6,7).

Literatürde bazı vakalara böbrek biyopsisi yapılmış ve en yaygın histopatolojik bulgu mezengioproliferatif glomerülonefrit, daha sonra ise akut tübüler nekroz, interstisyel nefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit ve IgA nefropatisi bulunmuştur (2-5). Vakamızda klinik ve laboratuvar bulgular hızla düzeldiği ve herhangi bir komplikasyon gelişmediği için böbrek biyopsisi yapılmamıştır.

Sonuçta hepatit A enfeksiyonunun seyri sırasında mutlaka böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi gerekmektedir. Ayrıca hastalığın mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. VanDeVoorde RG 3rd. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: The most common acute glomerulonephritis. *Pediatr Rev* 2015;36(1):3-12.
2. Demircin G, Oner A, Tinaztepe K, Bülbül M, Demiriz M, Erdoğan O. Acute glomerulonephritis in hepatitis A virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27(1):86-9.
3. Aggarwal A, Kumar D, Kumar R. Acute glomerulonephritis in hepatitis A virus infection: A rare presentation. *Trop Doct* 2009;39(3):186-7.
4. Pal RB, Saha P, Das I, Sinha MK. Fulminant hepatitis and glomerulonephritis-a rare presentation of hepatitis A virus infection. *Acta Paediatr* 2011;100(9):132-4.
5. Han SH, Kang EW, Kie JH, et al. Spontaneous remission of IgA nephropathy associated with resolution of hepatitis A. *Am J Kidney Dis* 2010;56(6):1163-7.
6. Yaşar B, Akbayır N, Çelik S, et al. Acute oligo-anuric renal failure during the course of non-fulminant hepatitis A in a patient with anorexia nervosa. *Turk J Gastroenterol* 2002;13(3):164-7.
7. Badr KF. Sepsis-associated renal vasoconstriction: Potential targets for future therapy. *Am J Kidney Dis* 1992;20(3):207-13.

## Treatment of iatrogenic calcinosis cutis in neonates with topical steroids

### Yenidoğandaki iyatrojenik kalsinozis kutisin topikal steroid ile tedavisi

Muhittin Çelik<sup>1</sup> Ali Bülbül<sup>2</sup> Sinan Uslu<sup>2</sup> Merve Sanlı<sup>2</sup> Haşim Gencer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diyarbakır Children's Diseases Hospital, Clinic of Neonatology, Diyarbakır, Turkey

<sup>2</sup>Şişli Hamideyi Etfal Hospital, Clinic of Neonatology, İstanbul, Turkey

#### Abstract

Calcinosis cutis, the deposition of calcium salts in the dermis, can be dystrophic, metastatic, iatrogenic, or idiopathic. Calcinosis cutis occurs through a variety of pathogenetic mechanisms. Here, we described a case of iatrogenic calcinosis cutis secondary to extravasation of an intravenous calcium-containing solution in a newborn, with topical steroid treatment. Topical steroid treatment decreased convalescence period clinically and radiologically in this disease with no current specific therapy.

**Keywords:** Calcinosis cutis, topical steroid, newborn.

#### Öz

*Kalsinosis kutis ciltte kalsiyum tuzlarının birikimi olup, distrofik, metastatik, idiyopatik ve iyatrojenik olarak ayrılmaktadır. Kalsinozis kutis çeşitli patogenetik mekanizmalar aracılığıyla meydana gelir. Bu yazıda, intravenöz kalsiyum içeren çözeltinin ekstrasvasyonu sonucu gelişen, topikal steroid ile tedavi edilen bir yenidoğan olgusu sunulmuştur. Şu anda özgül tedavisi olmayan bu durumun, topikal steroid tedavisi ile klinik ve radyolojik düzelme dönemini kısalttığı görüldü.*

**Anahtar Sözcükler:** Kalsinozis kutis, topikal steroid, yenidoğan.

#### Introduction

Calcinosis cutis is a disease characterized with accumulation of calcium salts in the skin and divided into 4 groups which are dystrophic, metastatic, idiopathic and iatrogenic (1,2). Intravenous calcium salt treatment is widely used in the management of neonatal hypocalcemia (3). Iatrogenic calcinosis cutis is defined with local swelling, induration, erythema and tissue necrosis in the skin due to extravasation of calcium salts (3). Supportive and/or symptomatic therapy is given as there is no specific treatment (4). In some cases, medical and surgical treatments could be performed in the presence of hypercalcemia, skin necrosis and secondary infections. This is the report of a case with calcinosis cutis in both upper and lower extremities due to intravenous calcium gluconate administration for hypocalcemic convulsion of a neonate and treated with topical steroid.

#### Case Report

A female neonate was born at 40 weeks of gestation via cesarean section with Apgar scores at 1 and 5 min were 8 and 9, respectively. She was child of a 60-year-old healthy father and a 40-year-old healthy mother without consanguineous marriage. She was referred to our emergency service on the postnatal ninth day with contractions in her extremities (neonatal convulsion). Her past medical history revealed neonatal intensive care unit admission with transient tachypnea of newborn and hospitalization for the first 6 days of her life. During the hospitalization, she had no mechanical respiratory support and her laboratory tests were in normal ranges. Her weight was 3840 g (75-90p), height was 51 cm (75-90 p) and her head circumference was 36 cm (75-90p) at the first physical examination. Her vital signs and systemic examination were totally normal. Laboratory analyses indicated normal complete blood count (WBC 16200/mm<sup>3</sup>, Hb 14.7 g/dL, and platelet count 180000/microL), negative CRP, 98 mg/dL of blood glucose. The cranial ultrasonography and chest x-ray examinations were normal. Her liver and kidney function tests were in normal ranges. Her total calcium level was 6.2 mg/dL, and ionized calcium was 1.1 mg/dL. She was

Corresponding Author: Muhittin Çelik  
Diyarbakır Children's Diseases Hospital, Clinic of Neonatology,  
Diyarbakır, Turkey

Received: 15.09.2015

Accepted: 25.12.2015

diagnosed as hypocalcemic convulsion and treated with intravenous 75 mg/kg/day calcium gluconate and oral 400 IU/day D<sub>3</sub>-vitamin as well. In order to define the etiology of hypocalcemia, laboratory investigations were performed and D<sub>3</sub>-vitamin level of the baby was found low as 8.3 ng/mL (normal range 25-80 ng/mL). The mother's serum Ca and D<sub>3</sub>-vitamin levels were found as normal. After 2 days of intravenous Ca-gluconate treatment, the calcium level became normal and her treatment was changed as oral calcium-lactate and 400 units/day of oral D<sub>3</sub>-vitamin. On the 7th day of her hospitalization swelling and induration were observed on the right forearm and the left foreleg at the IV insertion sites. Antibiotic treatment (ampicillin-aminoglycoside) was started for the soft tissue infection that was supported by elevation of infection markers after sepsis evaluation. On the third day of the treatment, as blood culture was still negative and infection markers became negative, antibiotherapy was stopped. After excluding the soft tissue infection, for differential diagnosis of the calcifications, roentgenograms were obtained and calcifications of the left foreleg and also right forearm were detected. Therefore, it was diagnosed as iatrogenic calcinosis cutis (Figure-1). Afterwards circulatory failure in distal ends of extremities appeared and Doppler USG was performed and found as normal. Topical steroid (0.125% prednisolone) treatment was started for the lesions. Circulatory failure resolved after the second day of the treatment. She was discharged from the hospital on the 14th day of daily single dose of topical steroid treatment. After additional 2 weeks of treatment, her physical examination, radiologic and laboratory findings were totally normal and treatment was stopped. The patient was well at her follow-up visits and 10 months old at the last time.

Written informed consent was obtained from her parents for publishing the individual medical records.



**Figure-1.** Roentgenogram: Calcifications of the left foreleg.

## Discussion

Calcinosis cutis is a poorly understood situation characterized by abnormal deposits of calcium salts in the dermis and/or hypodermis. It is categorized into four types: metastatic, dystrophic, idiopathic and iatrogenic (2). Dystrophic calcinosis cutis is the most common type and occurs in damaged and traumatized tissues without abnormal serum calcium and phosphorus levels (5). Metastatic calcinosis cutis occurs in tissues in the presence of abnormal serum calcium and phosphorus levels usually due to a systemic disease. Idiopathic calcinosis cutis has undetermined origin with no systemic or biochemical abnormality. Iatrogenic calcinosis cutis is caused by extravasation of calcium salts with the usage of calcium containing drugs intramuscularly and after performing electromyography (5,6).

Although there are many theories to explain pathogenesis of calcification, the main reason could not be described. Due to the local tissue damage and transient elevation of local calcium concentration, cell membrane permeability increases and allows cytosolic influx of calcium that exceeds the capacity of mitochondria to sequester calcium and phosphate. This condition leads to the precipitation of calcium phosphate in the cytoplasm. Mast cells might play a significant role because histamine and serotonin have been found to induce local calcification (1).

The differential diagnosis of calcinosis cutis should be made with osteomyelitis, periostitis and soft tissue infection (4). Radiological findings play an important role in diagnosis, especially in uncertain cases. The local lesions appear within 2 hours to 24 days of calcium infusion, with an average of 2 weeks (3). In our case; lesions were observed at the end of the first week. Radiological changes could not be seen initially and appeared obviously within 1-3 weeks. Calcium deposition in the skin was seen radiologically at the end of the first week in the present case.

Tissue necrosis and secondary infections are the most important complications, and in severe cases drainage, debridement and tissue graft could be needed (3). Calcinosis cutis lead to compartment syndrome in neonatal period was reported (7). There are several recommendations for reducing the risk of iatrogenic calcinosis cutis. In hypocalcemia, the first choice of calcium supplementation route should be orally. The intramuscular and subcutaneous routes should be avoided because of the risk of tissue necrosis. Gluconate is preferred to chloride because the calcium is less likely to precipitate. If IV route is required, then the administration rate should be a maximum of 2 ml/min, and administration with anions such as bicarbonate, phosphates and sulfates should be avoided. Cannulation

sites should be changed regularly, and each cannula should be checked for a backflow of blood before the infusion of calcium (1,7).

If calcium extravasated; catheter should be kept out and cold compress should be applied for 15 minutes and 4 times a day, and affected extremity should be elevated for 48 hours (8). Resolution of radiological changes takes 2-6 months (7). There is no specific and standard treatment. The efficacy of calcinosis treatment has only been reported in single cases or small case series. Various treatments have been reported to be beneficial, including warfarin, bisphosphonates, minocycline, ceftriaxone, diltiazem, aluminum hydroxide, probenecid, intralesional corticosteroids, IV immunoglobulin, curettage, surgical excision, carbon dioxide laser, and extracorporeal shock wave lithotripsy (9).

Medical therapy for calcinosis cutis is limited and of variable benefit. However, intralesional corticosteroids may be beneficial because of their anti-inflammatory and inhibitory effects on fibroblast activity. Intralesional injection of triamcinolone acetonide (10 mg/dL, 0.5 mL, single dose) for the treatment of calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate has been shown to be effective in an animal model (10). In most cases, progressive clearing of calcification starts

occurring without any special treatment at about 2-6 months after the onset. At about 6 months, there is no evidence of tissue calcification (3). Mast cells might play a significant part because histamine and serotonin have been found to induce local calcification (1,3). As there was no severe necrotic skin lesion in our case, intralesional injection was not considered, and topical steroid treatment was given for anti-inflammatory effects.

In the present case, daily single dose of topical steroid treatment was started after the development of peripheral circulatory failure on the extremities. At the second day of the treatment, improvement of circulatory failure was observed and the treatment was continued for 4 weeks duration. After the treatment; physical examination and laboratory findings were found in normal ranges, and radiological changes completely resolved.

In calcinosis cutis caused by usage of calcium preparations intravenously in newborn period; topical steroid treatment decreases convalescence period clinically and radiologically. We suggest that local steroid treatment should be used in the treatment for earlier resolution of radiological changes like in the present case.

## References

1. Puvabanditsin S, Garrow E, Titapiwatanakun R, Getachew R, Patel JB. Severe calcinosis cutis in an infant. *Pediatr Radiol* 2005;35(5):539-42.
2. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(5Pt1):693-706.
3. Sonohata M, Akiyama T, Fujita I, Asami A, Mawatari M, Hotokebuchi T. Neonate with calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate. *J Orthop Sci* 2008;13(3):269-72.
4. Arora A, Agarwal A, Kumar S, Gupta SK. Iatrogenic calcinosis cutis--a rare differential diagnosis of soft-tissue infection in a neonate: A case report. *J Orthop Surg* 2005;13(2):195-8.
5. Domizio S, Puglielli C, Barbante E, et al. Calcinosis cutis in a newborn caused by minimal calcium gluconate extravasation. *Int J Dermatol* 2006;45(12):1439-40.
6. Giorgini S, Martinelli C, Massi D, Lumini A, Mannucci M, Giglioli L. Iatrogenic calcinosis cutis following nadroparin injection. *Int J Dermatol* 2005;44(10):855-7.
7. Chen TK, Yang CY, Chen SJ. Calcinosis cutis complicated by compartment syndrome following extravasation of calcium gluconate in a neonate: a case report. *Pediatr Neonatol* 2010;51(4):238-41.
8. Millard TP, Harris AJ, MacDonald DM. Calcinosis cutis following intravenous infusion of calcium gluconate. *Br J Dermatol* 1999;140(1):184-6.
9. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: part II. Treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1):15-22.
10. Ahn SK, Kim KT, Lee SH, Hwang SM, Choi EH, Choi S. The efficacy of treatment with triamcinolone acetonide in calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate: A preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1997;14(2):103-9.

## Spontaneous and rapid resolution of post-traumatic acute subdural hematoma

### Post-travmatik akut subdural hematomun spontan ve hızlı rezolüsyonu

Özgür Demir<sup>1</sup> Faruk Tonga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Tokat, Turkey

<sup>2</sup>Amasya State Hospital, Clinic of Neurosurgery, Amasya, Turkey

#### Abstract

A 63-year old woman was brought to our clinic with signs of intracranial herniation due to acute subdural hematoma (ASDH) after being involved in a traffic accident. On admission, she had hemiparesis and anisocoria and she was comatose with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 8. Brain computed tomography (CT) showed ASDH including low density areas in left temporoparietal region and evident midline shift. The patient was given mannitol as conservative treatment in the emergency room. Approximately one and a quarter hours later, her neurological level spontaneously improved; and her GCS score rose to 13. One and a half hours later, Control CT showed significant reduction in ASDH and midline shift. On the second day she was totally alert with a GCS score of 15. The second control CT taken approximately fifteen hours after her admission revealed no pathology. She was discharged with no neurological deficit. This case illustrates rapid and spontaneous resolution of ASDH. In the patient's initial CT, low density areas indicating the co-mingling of hematoma with cerebrospinal fluid (CSF) were observed. Therefore, we consider the dilution and washing out of hematoma with CSF as the main cause of the spontaneous and rapid resolution of ASDH.

**Keywords:** Subdural hematoma.

#### Öz

*Altmış üç yaşındaki kadın hasta trafik kazası sonrası gelişen akut subdural hematoma (ASDH) bağlı intrakranial herniasyon bulgularıyla kliniğimize getirildi. Başvuru sırasında hemiparezi ve anizokori olup 8 Glaskow Koma Skalası (GKS) ile komatözdü. Beyin bilgisayarlı tomografisinde sol temporoparietal bölgede, içinde düşük dansiteli alanlar bulunan ASDH'u ve belirgin orta hat şift mevcuttu. Acil serviste konservatif tedavi olarak mannitol verildi. Yaklaşık olarak bir saat on beş dakika sonra spontan olarak nörolojik durumunda düzelme görüldü ve GKS skoru 13'e yükseldi. Yaklaşık bir buçuk saat sonraki kontrol BT'sinde ASDH'de ve orta hat şiftinde belirgin azalma olduğu görüldü. İkinci gün hasta tam olarak kendindeydi ve GKS skoru 15 idi. Hastanın başvurusundan yaklaşık olarak onbeş saat sonra çekilen ikinci kontrol BT'de herhangi bir patolojik bulgu görülmedi. Hasta nörolojik defisitsiz olarak çıkarıldı. Bu olgu, ASDH'nin spontan ve hızlı olarak emilebildiğini gösteren bir örnektir. Hastanın ilk BT'sinde hematomun beyin omurilik sıvısı (BOS) ile karıştığını gösteren düşük dansiteli alanlar gözükmekteydi. Bu nedenle olgumuzda ASDH'nin spontan ve hızlı rezolüsyonunda ana nedenin hematomun BOS ile dilüe olup yıkanması olduğunu düşünmekteyiz.*

**Anahtar Sözcükler:** Subdural hematom.

#### Introduction

Rapid resolution of ASDH on CT and signs of herniation are well known entities with several reported cases (1,2). There are some mechanisms that have been proposed as the reason of acute resolution of ASDH. Dilution and wash-out of the hematoma by CSF after tearing of arachnoid membrane is the mostly accepted proposal (3).

The other ones are compression and redistribution of hematoma because of acute brain swelling; and redistribution of hematoma throughout skull fractures (4). Here we present a case with ASDH who developed signs of herniation that resolved with conservative therapy approximately one and a half hours after the admission.

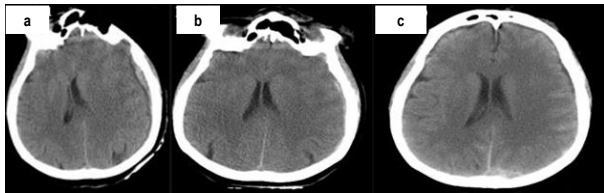
#### Case Report

A 63 year-old woman was transferred to our hospital after being involved in a traffic accident. On admission, she had hemiparesis and anisocoria. She was comatose with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 8. Her initial

Corresponding Author: Özgür Demir  
Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Tokat, Turkey  
Received: 11.09.2015 Accepted: 19.10.2015

CT revealed ASDH in left temporoparietal region with low density areas and marked midline shift (Figure-1). Mannitol was initially given as anti-edema therapy. While we were trying to improve the general condition of the patient, her neurological level increased spontaneously with a GCS score of 13 approximately one and quarter hours later. No hemiparesis was observed in her neurological examination. One and a half hours later, control CT revealed obvious reduction of ASDH and midline shift (Figure-2a). Then, conservative treatment was continued to be given to the patient in our clinic. On the second day, she was completely alert with a GCS score of 15. The second control CT taken approximately 15 hours after her admission showed no midline shift and a total resolution of ASDH (Figure-2b). The patient was discharged on the sixth day with excellent neurological condition. The patient was given an appointment date for re-evaluation.

Written informed consent was obtained from the patient for publishing the individual medical records.



**Figure-1.** a.Initial CT revealed ASDH with low density areas and marked midline shift. b. First control CT taken approximately one and a half hours after admission showed spontaneous obvious reduction of ASDH and midline shift. c. Second control CT taken approximately 15 hours after admission showed no midline shift and a total resolution of ASDH.

## Discussion

ASDH is a life threatening condition with a high mortality rate. Today, the gold standard of treatment is urgent surgery for ASDH because of the mass effect of hematoma (5). We also thought that urgent surgery should be implemented in our case. But while we were trying to improve the general condition of the patient, the patient's neurological level increased spontaneously in a period of one and a quarter hours.

Our report and several reports in the literature supported that ASDH may reduce and disappear spontaneously (1,2). So there is an important question to be answered. Is conservative treatment adequate for all the patients with ASDH? In order to answer this question, we should

know the spontaneous resolution of ASDH. However, it is still unclear. Some hypotheses for spontaneous resolution of ASDH have been put forward: ASDH is diluted and washed out by CSF, compression and redistribution of hematoma because of acute brain swelling and redistribution of hematoma throughout skull fractures (3,4). According to us, the first hypothesis is the most acceptable. Because almost all cases including ours showed mixed density hematoma and low density band which represents co-mingling of the hematoma with CSF. We did not identify skull fracture on CT of our patient. In most of the cases, spontaneous rapid resolution of ASDH without skull fractures and brain swelling was observed (6,7).

It is suggested in some reports that dissociation between the skull and the brain can be significant for the redistribution as it provides space for hematoma to move (3). Most of the reported cases-including ours- occurred in elderly patients or infants. Some reports demonstrated the redistribution of ASDH into other subdural areas on magnetic resonance imaging (8,9).

Some authors have advocated implementing urgent surgery in cases of severe head injury involving a midline shift of greater than 5 mm due to intracranial mass lesion (10). According to these criteria, almost all of the reported cases required urgent surgery. However, conservative treatment was sufficient enough for all of them-including our case. The marked midline shift in our patient improved within one and a half hours.

Almost all of the patients-including ours-reported to have rapid spontaneous resolution of ASDH were comatose. Most of them had also anisocoria. These neurological deficits spontaneously and rapidly recovered in all of the reported cases (7). Our patient recovered neurologically within one and a quarter hours.

We have obtained little data to predict spontaneous rapid resolution of ASDH in the view of the literature. The images of mixed density hematoma and low density band which represent the co-mingling of the hematoma with CSF on CT are the most important predictive factors. Age may be a predictive factor; because the width of the subdural space is important for the redistribution of hematoma. Neurological status of patients, midline shift images on CT and skull fractures had no significant importance to predict spontaneous rapid resolution of ASDH.

## References

1. Aoki N. Acute subdural haematoma with rapid resolution. *Acta Neurochir* 1990;103(1-2): 76-8.
2. Zhuang Z, Luo J, Ou C, Chen B, Liu B. The clinical and CT features of rapid spontaneous resolution of traumatic acute subdural hematoma: A retrospective study of 14 cases. *Brain Inj* 2015;17(1):1-7.

3. Nagao T, Aoki N, Mizutani H, Kitamura K. Acute subdural hematoma with rapid resolution in infancy: Case report. *Neurosurgery* 1986;19(3):465-7.
4. Duman H, Ziyal İM, Türkmenoğlu O, Mülüman M, Aydın Y. Semptomatik akut subdural hematomun erken spontan rezolüsyonu: Bir çocukluk dönemi olgusu. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2001;11(1):222-5.
5. Levati A, Farina ML, Vecchi G, Rossanda M, Marrubini MB. Prognosis of severe head injuries. *J Neurosurg* 1982;57(6):779-83.
6. Yuksel M, Saglam C, Goktekin MC, Tas M, Mesut A. A case of intracranial migration and rapid spontaneous resolution of traumatic acute subdural hematoma. *Medical Science and Discovery* 2015;2(3):233-5.
7. Kimura H, Nogaki H, Sawa H, Tamaki N. Rapid spontaneous resolution of a severe acute subdural hematoma in an elderly woman. *No Sinkei Geka* 2000;9(1):561-4.
8. Huang SH, Lee HM, Lin CK, Kwan AL, Howng SL, Loh JK. Rapid resolution of infantile acute subdural hematoma: A case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2005;21(5):291-4.
9. Wong ST, Yuen MK, Fok KF, Yuen SC, Yam KY, Fong D. Redistribution of hematoma to spinal subdural space as a mechanism for the rapid spontaneous resolution of posttraumatic intracranial acute subdural hematoma: Case report. *Surg Neurol* 2009;71(4):99-102.
10. Cooper PR, Rovit RL, Ransohoff J. Hemispherectomy in the treatment of acute subdural hematoma: A re-appraisal. *Surg Neurol* 1976;5(1):25-8.



## ANAHTAR SÖZCÜKLER DİZİNİ

- Akut myelositer lösemi, otolog periferik kök hücre nakli, konsolidasyon, sağkalım, 1  
Polikistik over sendromu, vücut kitle indeksi, klomifen sitrat, leptin, 6  
Tekrar prostat biyopsisi, hematüri, enfeksiyon, 11  
Kas gevşeticiler, trakeal entübasyon, midazolam, 14  
Akciğer kanseri, bilgilendirme, 20  
Kan vericisi, Hepatit B virüsü, HBV-DNA, nükleik asit testleri, 26  
İmpfore hymen, adolesan, pelvik kitle, amenore, 29  
Dermatomyozit, IVIG, 32  
Asit, deksametazon, intraperitoneal tedavi, multipl myelom, 35  
Halsizlik, adrenal yetmezlik, büyüme-gelişme, 38  
Henoch-Schönlein purpurası, penis ve skrotum tutulumu, çocukluk çağı, 41  
Rinolit, septum deviasyonu, primer septorinoplasti, 44  
Şilotoraks, konjenital kalp hastalığı, oktreotit, 46  
İnfertilite, Klinefelter sendromu, TESE başarısı, prediktivite, 51  
Gestasyonel diabetes mellitus, prevalans, gebelik, 55  
Rezidüel nöromüsküler blokaj, vücut sıcaklığı, akseleromyografi, 59  
Yaşlılık, yaşlı nüfus, bağımlılık, 65  
Sezaryen, eğilim, Bonab, İran, 71  
Konjenital kalp hastalığı, Down sendromu, yenidoğan, 78  
Myastenia gravis, sugammadex, roküronyum, 82  
Fistül, duodenokolik, apendektomi, malnütrisyon, 84  
Filum terminale, bel ağrısı, konus medullaris, gergin omurilik sendromu, 87  
Fournier gangreni, nekrotizan fasit, 89  
Primer omentum torsiyonu, akut apandisit, çocuklar, 92  
Septik artrit, diz, artroskopi, tedavi, 95  
Sox2, kanser, 98  
Prostat, PSA, prostat kanseri, biyopsi, 105  
Anesteziyoloji, anket, bilgi, 109  
Tibia kırığı, kemik model, biomekanik, analiz, sonlu elemanlar yöntemi, 117  
Toplumsal cinsiyet, cinsiyet eşitliği, tutum, tıp öğrencisi, 122  
Anti-TNF tedavi, otoimmünite, 129  
Bibliometrik analiz, araştırma çalışmaları, çocuk, Türkiye, ultrasonografik görüntüleme, 135  
Çocuk, lipoödematöz skalp, obezite, 140  
İlaç salınımlı stent, sirolimus, koroner arter anevrizması, 143  
Polinöropati, lupus eritematozus, sistemik, yetişkin başlangıçlı, 146  
Metastaz, kardiyak tümör, 18F florodeoksiglukoz, küçük hücreli akciğer kanseri, 149  
Peutz-Jeghers sendromu, kanser, takip ve tedavi, 152  
Gebelik, kronik böbrek yetmezliği, renal transplantasyon, 155  
Biyoteknoloji, transgenik organizmalar, gen aktarımı, etik, 158  
Böbrek taşı, perkütan nefrolitotomi, kanama, komplikasyon, 163  
Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü, Nükleoprotein, Klonlama, ELISA Kiti, 168  
Tinnitus, gevşeme egzersizleri, tinnitus, maskeleme, tinnitus handikap anketi, 175  
Hepatit B, Hepatit B çekirdek antijeni, 180  
Yoğun bakım ünitesi, Perkütan Dilatasyonel Trakeostomi, Fiberoptik Bronkoskop, Griggs tekniği, 184  
Biyomekanik, Plak, Stabilitate, Osteosentez, 190

Renal emboli, perkütan tedavi, trombolitik tedavi, atriyal fibrilasyon, kardiyak trombüs, bilgisayarlı tomografi, 196  
Künt travma, mezenterik avulsiyon, erken cerrahi, 199  
Korda tendinea, nefes darlığı, kalp yetmezliği, 202  
Glomerülonefrit, Hepatit A virüs enfeksiyonu, Nefritik sendrom, 205  
Kalsinozis kutis, topikal steroid, yenidoğan, 207  
Subdural hematoma, 210  
Yaşlanma, toplum, bireysel yaşlanma, toplumsal yaşlanma, sosyolojik bakış, 1 (Ek Sayı/Supplement)  
Sosyal belirleyiciler, sağlık, yaşlı, 6 (Ek Sayı/Supplement)  
Yaşlanma, yaşlı sağlığı, sosyal politika, 12 (Ek Sayı/Supplement)  
Pozitif psikoloji, mutluluk, iyi oluş, yaşlı, müdahale yöntemleri, 19 (Ek Sayı/Supplement)  
Geronteknoloji, teletıp, telesağlık, telebakım, demans, sosyal medya, 26 (Ek Sayı/Supplement)  
İletişim, yaşlı, yaşlı ile iletişim, etkili iletişim, 31 (Ek Sayı/Supplement)  
Yaşlanma, yaşlılık, cinsellik, cinsel işlev bozuklukları, 38 (Ek Sayı/Supplement)  
İleri bakım direktifleri, ileri direktifler, yaşlı, 45 (Ek Sayı/Supplement)

---

## KEY WORDS INDEX

---

Acute myeloid leukemia, autologous peripheral stem cell transplantation, consolidation, survival, 1  
Polycystic ovary syndrome, body mass index, clomiphene citrate, leptin, 6  
Repeated prostate biopsy, hematuria, infection, 11  
Muscle relaxants, tracheal intubation, midazolam, 14  
Lung cancer, information, 20  
Blood donor, Hepatitis B virus, HBV-DNA, nucleic acid tests, 26  
Imperforate hymen, adolescent, pelvic mass, amenorrhea, 29  
Dermatomyositis, IVIG, 32  
Ascites, dexametasone, intraperitoneal injections, multiple myeloma, 35  
Fatigue, 38  
Adrenal insufficiency, growth-development, 38  
Henoch-Schönlein purpura, penile and scrotum involvement, childhood, 41  
Rhinolithiasis, septum deviation, primary septorhinoplasty, 44  
Chylothorax, congenital heart disease, octreotide, 46  
Infertility, Klinefelter syndrome, TESE success, predictivity, 51  
Gestational diabetes mellitus, prevalence, pregnancy, 55  
Residual neuromuscular blockade, body temperature, acceleromyography, 59  
Senility, elderly population, dependency, 65  
Cesarean section, attitude, Bonab, Iran, 71  
Congenital heart disease, Down syndrome, neonate, 78  
Myasthenia gravis, sugammadex, rocuronium, 82  
Fistula, duodenocolic, appendectomy, malnutrition, 84  
Filum terminale, low back pain, conus medullaris, tethered cord syndrome, 87  
Fournier gangrene, necrotizing fasciitis, 89  
Primary omental torsion; acute appendicitis; children, 92  
Septic arthritis, knee, arthroscopy, treatment, 95  
Sox2, cancer, 98  
Prostate, PSA, prostate cancer, biopsy, 105  
Anesthesiology, survey, knowledge, 109  
Tibia fracture, bone model, biomechanics, analysis, finite element method, 117  
Gender, gender equality, attitude, medical student, 122  
Anti-TNF therapy, autoimmunity, 129  
Bibliometric analysis, research activities, children, Turkey, ultrasound imaging, 135  
Child, lipedematous scalp, obesity, 140  
Drug eluting stent, sirolimus, coronary artery aneurysm, 143  
Polyneuropathy, lupus erythematosus, systemic, adult-onset, 146  
Metastasis, heart tumor, 18F fluorodeoxyglucose, small cell lung cancer, 149  
Peutz-Jeghers syndrome, cancer, follow-up and treatment, 152  
Pregnancy, chronic renal failure, renal transplantation, 155  
Biotechnology, gene transfer, transgenic organisms, ethics, 158  
Renal stone, percutaneous nephrolithotomy, bleeding, complication, 163  
Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Nucleoprotein, Cloning, ELISA Kit, 168  
Tinnitus, relaxation exercises, masking, tinnitus handicap questionnaire, 175  
Hepatitis B, Hepatitis B core antigen, 180  
Intensive care unit, Percutaneous Dilatational Tracheostomy, Fiberoptic Bronchoscopy, Griggs technique, 184

Biomechanics, Plates, Stability, Osteosynthesis, 190  
Renal embolia, percutaneous treatment, thrombolytic treatment, atrial fibrillation, cardiac thrombus, computed tomography, 196  
Blunt trauma, mesenteric avulsion, early surgery, 199  
Chordae tendineae, dyspnea, heart failure, 202  
Glomerulonephritis, Hepatitis A virus infection, Nephritic syndrome, 205  
Calcinosis cutis, topical steroid, newborn, 207  
Subdural hematoma, 210  
Aging, society, individual aging, social aging, sociological view, 1 (Ek Sayı/Supplement)  
Social determinans, health, elderly, 6 (Ek Sayı/Supplement)  
Aging, elderly health, social policy, 12 (Ek Sayı/Supplement)  
Positive psychology, happiness, well-being, elderly, intervention methods, 19 (Ek Sayı/Supplement)  
Gerontechnology, telemedicine, telehealth, telecare, dementia, social media, 26 (Ek Sayı/Supplement)  
Communication, elderly person, communication with elderly, effective communication, 31 (Ek Sayı/Supplement)  
Aging, elderly, sexuality, sexual dysfunctions, 38 (Ek Sayı/Supplement)  
Advance care directive, advance directive, elderly, 45 (Ek Sayı/Supplement)

# 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: "*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."*

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

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. It is the authors' responsibility to ensure compliance to ethical rules. For all prospective studies, Ethics Committee approval should be obtained from the local institution and it should be stated in the manuscript. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include a statement such as: "*Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.*"

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 local institutional Ethics Committee.

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 the journal's website: [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 one figure or one 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 Publication Committee.

## PREPARATION OF MANUSCRIPTS

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

a) Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.

b) All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.

c) The title page should not include the names and institutions of the authors.

d) 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/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.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*

Aboud 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)

#### **Acknowledgements**

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions (if present) 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 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.			