

EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE

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

Cilt / Volume: 58

Sayı / Issue:2

June / Haziran 2019

Sayfa / Pages: 103-194

Editör / Editor

Ufuk ÇAĞIRICI - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Thoracic Surgery, İzmir, Türkiye

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Kurulu / Publication Committee of Ege University Faculty of Medicine

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye

Gül AKTAN -Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Dept. of Pediatrics, İzmir, Türkiye

Okan BİLGE -Anatomi Anabilim Dalı / Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye

Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye

Yusuf ÖZBEL – Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı / Dept. of Medical Parasitology, İzmir, Türkiye

Semra KARAMAN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye

Gülgün KAVUKÇU – Radyodiagnostik Anabilim Dalı / Dept. of Radiodiagnostics, İzmir, Türkiye

Altuğ YAVAŞOĞLU -Histoloji ve Embryoloji Anabilim Dalı / Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editors and Advisory Board

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Radiodiagnostics, Izmir, Turkey

Juzar ALI - LSU Health Care Network Clinics & Interim LSU Hospital Clinics, Chief Medical Officer, New Orleans, United States

J Patrick BARBET - University of Paris Descartes AP, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology, Paris, France

Ali BAŞÇI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, Izmir, Turkey

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU - University Hospitals of Geneva, Division of Cardiovascular Surgery, Geneva, Switzerland

Stephen KANTROW - Louisiana State University School of Medicine, Associate Professor of Medicine, New Orleans, Louisiana, United States

Jose A. KARAM - MD Anderson Cancer Center, Dept. of Urology, Texas, United States

Eduardo Weruaga PRIETO - Universidad de Salamanca, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, Lab. Plasticidad Neuronal y Neuroreparación Dpto. Biología Celular y Patología, Salamanca, Spain

Metin ÖZDEMİRLİ - Medstar Georgetown University Hospital, Dept. of Pathology, Washington D.C., United States

Hasan TEKGÜL - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics, Izmir, Turkey

Tarık TIHAN - University of California San Francisco, Dept. of Pathology, California, United States

Utku YAVUZ - Bernstein Center for Computational Neuroscience, Dept. of Orthobionic / Dept. of Neurorehabilitation Engineering, Göttingen, Germany

Yazışma Adresi / Address for Correspondence : Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Telefon / Phone : +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 / www.dergipark.gov.tr/etd


T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Turkey Ministry of Culture and Tourism*
Sertifika / *Certificate* No. 18679


Basım / Press
Ege Üniversitesi Basımevi
Bornova - İZMİR

Basım Tarihi / Date of Press
28.06.2019

Yıllık abone creti 60 TL, tek sayı bedeli 15 TL'dir.
The annual subscription fee is 60 TL, the single issue fee is 15 TL.

Abone ve tek sayı istekleri için editor@egetipdergisi.com.tr adresine mesaj gönderebilir ya da
232.3903103 / 232.3903186 numaralı telefonu arayabilirsiniz.
*For annual subscription or single issue requests, you may mail to editor@egetipdergisi.com.tr or you
may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web
adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak erişilebilir.

*ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be
obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the manuscript
on the web site.*

İÇİNDEKİLER

CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

RESEARCH PAPERS

Impacts of major complications seen after ruptured abdominal aortic aneurysm repair surgery over mortality Rüptüre aort anevrizma tamiri cerrahisi sonrası gelişen major komplikasyonların mortalite üzerine etkisi	Cengiz Şahutoğlu	Pelin Öztürk				103
Asterion yerleşiminin posterolateral intrakraniyal girişimler açısından morfometrik değerlendirilmesi Morphometric evaluation of localisation of asterion for intracranial approaches posterolaterally	Sibel Çırpan	Gökşin Nilüfer Yonguç	Salih Sayhan	Canan Eyüboğlu	Mustafa Güvençer	108
Non-alkolik nedenlere bağlı gelişen Wernicke ensefalopatisinde manyetik rezonans görüntüleme bulguları Magnetic resonance imaging findings of Wernicke's encephalopathy in non-alcoholic patients	Cenk Eraslan	Ayşe Güler	Erman Kurt	Cem Çallı	Ömer Kitiş	115
Diz artroskopisi ve inguinal herni cerrahisinde ünilateral ve bilateral spinal anestezi uygulamalarında QTc değişikliklerinin karşılaştırılması Comparison of QTc changes in unilateral and bilateral spinal anesthesia applications for arthroscopic knee and inguinal hernia surgery	Fatoş İpek Türk	Tuncer Şimşek	Mesut Erbaş			121
Microbial colonization and antimicrobial susceptibility of the nose and external ear canal in hemodialysis patients Hemodiyaliz hastalarında dış kulak yolu ve nazal kavitede mikrobiyal kolonizasyon ve antimikrobiyal duyarlılık	Korhan Kılıç	Eylül Derman	Muhammed Sedat Sakat			126
	Mustafa Sıtkı Gözeler	Hakan Uslu	Furkan Şengöz			
Doğumhanede son bir yılda uygulanmış olan ağrısız doğum uygulamalarının retrospektif olarak incelenmesi Retrospective analysis of the pain-free delivery practices performed at the delivery room over the last year	Nurdan Kamilçelebi	Ayça Sultan Şahin	Asuman Sargın			131
	Semra Karaman	Ziya Salihoğlu	Abdürrahim Derbent			
Nötrofil / lenfosit oranı kronik hepatit B hastalarında karaciğer fibrozisini saptamada kullanılabilir mi? Can neutrophil / lymphocyte ratio be used as a predictor of the hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients	Sevil Özer Sarı	Hüseyin Köseoğlu	Mustafa Akar	Tevfik Solakoğlu	Osman Ersoy	136
Posterior mediasten yerleşimli nörojenik tümörlerde spinal kanal invazyon insidansı ve cerrahi yaklaşımı Spinal canal invasion incidence and surgical approach to the neurogenic tumors of the posterior mediastinum	Serda Kanbur Metin	Serdar Evman				140
Hipertriglisideremiye bağlı akut pankreatit hastalarının acil serviste yönetimi Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis in emergency department	İlhan Uz	Enver Özçete	Meltem Songür Kodik	Murat Ersel	Güçlü Selahattin Kıyan	144
Seroprevalence of HBsAg and anti-HCV for patients who admitted to third step hospital: Six-year retrospective data Üçüncü basamak bir hastaneye başvuran hastalarda HBsAg ve anti-HCV seroprevalansı: Altı yıllık retrospektif veriler	Derya Bayırlı Turan	Tuba Kuruoğlu	Defne Gümüş			149
	Fatma Kalaycı	Kıvanç Şerefhanoğlu				

Treatment of contact burn injury with hypericum perforatum: An experimental study

Temas tipi yanıklarda *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) ile tedavi: Deneysel bir çalışma

Derya Cabbaroglu Meltem Songür Kodik Yiğit Uyanıkgil
Emel Öykü Çetin Uyanıkgil Fatih Karabey Güçlü Selahattin Kıyan 154

Surgical treatment of Ebstein anomaly: A unicenter experience

Ebstein anomalisinin cerrahi tedavisi: Tek merkez deneyimi

Gökmen Akkaya Çağatay Bilen Osman Nuri Tuncer Mehmet Fatih Ayık Yüksel Atay 161

Graves hastalığında tiroid kanser sıklığının değerlendirilmesi

Evaluation of thyroid cancer prevalence in patients with graves disease

Hakan Yabanoğlu İlker Murat Arer Nazım Emrah Koçer
Abdirahman Sakulen Hargura Tevfik Avcı 166

Spontan abortus ve istemli gebelik tahliyesi olgularında desiduada T lenfosit subgrupları ve uterin doğal öldürücü hücre sayılarının immunohistokimyasal yöntem ile karşılaştırılması

An immunohistochemical staining study for comparison of the T lymphocyte subgroups and the uterine natural killer cells in the decidua from spontaneous abortions and voluntary pregnancy terminations

Semir Köse Serap Karaarslan Takmaz Murat Ulukuş Osman Zekiöğlü Hüseyin Yılmaz 170

OLGU SUNUMLARI**CASE REPORTS**

Lithified transobturator tape mesh in the bladder: Case report

Mesanede taşlaşmış transobturator bant meşi: Olgu sunumu

Fuat Kızılay Adnan Şimşir Turan Özdemir CeyhunÖzyurt 178

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonunun nadir bir nedeni: Jeune sendromu

A rare cause of recurrent pulmonary infection: Jeune syndrome

Çapan Konca Muhammed Nebi Çalışkan 181

Ekstübasyon aşamasında gelişen Takotsubo sendromu: Olgu sunumu

Takotsubo syndrome occurring during extubation phase: Case report

İlkben Günüşen İrfan Tuna Düşgün ÖzlemYakutÖzdemir 184

An unexpected clinical presentation of primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland

Beklenmedik bir klinik görüntü ile ortaya çıkan tiroid bezi primer skuamöz hücreli karsinomu

Korhan Kılıç Muhammed Sedat Sakat Harun Üçüncü 187

Skin necrosis: An uncommon side effect of warfarin therapy

Warfarin tedavisinde nadiren gözlenen yan etki: Deri nekrozu

Tuba Devrim Serkan Demirkan 190

Gebe bir hastada psoas kası apsesi

Psoas muscle abscess in a pregnant patient

Ersin Çintesun Özlem Seçilmiş Kerimoğlu Ayşe Gül Kebapçılar
Emine Uysal Huriye Ezveci Çetin Çelik 192

Impacts of major complications seen after ruptured abdominal aortic aneurysm repair surgery over mortality

Rüptüre aort anevrizma tamiri cerrahisi sonrası gelişen major komplikasyonların mortalite üzerine etkisi

Cengiz Şahutoğlu¹  Pelin Öztürk² 

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Turkey

²Ege University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: To present our management approach, complications, and mortality-related risk factors in patients diagnosed with ruptured abdominal aortic aneurysm (RAAA) who underwent open surgery.

Materials and Methods: The charts of 39 patients with RAAA who underwent open surgery between September 2010 and August 2015 were reviewed retrospectively. Study population was divided into two groups; Group-1 (n=14) consisted of cases who died within 30 days after surgery and Group-2 (n=25) consisted of the survivors. Pre-, intra-, and postoperative factors related to mortality and morbidity were noted and statistically analyzed.

Results: Of the 39 patients with a mean age of 68.9±9.5 years, 37 (94.9%) were males. Twelve patients with hypovolemic shock (30.8%) were taken into operation; and 56.4% of all study participants had infrarenal aneurysms. A total of 69.2% of the patients developed at least one complication, while 38.5% developed two or more complications. Two patients (5.1%) died in the intraoperative period, whereas 12 (30.8%) died within 30 days after the operation. Intraoperative aortic cross-clamp time being over than 40 minutes, development of cardiac complications or acute renal failure, and sepsis were found to be independent risk factors related with mortality.

Conclusion: Our study results showed that preoperative hemodynamic regulation, shortening of aortic cross-clamp time and strict adherence to sterilization guidelines can reduce morbidity and mortality rates in cases with RAAA underwent repair surgery.

Keywords: Anesthesia, complication, mortality, renal failure, ruptured abdominal aorta aneurysm.

Öz

Amaç: Rüptüre abdominal aort anevrizması (RAAA) tanısı olarak açık cerrahi uygulanan hastalarda uyguladığımız tedavi yaklaşımlarının, karşılaşılan komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin sunulmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2010 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında RAAA tanısı ile açık cerrahi uygulanan 39 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Çalışma grubu ikiye ayrıldı; Grup-1 (n=14), cerrahi sonrası ilk 30 gün içerisinde kaybedilen olgulardan oluşurken, Grup-2 (n=25), halen hayatta olanlardan oluşmaktaydı. Mortalite ile ilişkili pre, intra ve postoperatif faktörler kaydedilerek istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Ortalama yaşı 68.9±9.5 yıl olan toplam 39 olgunun 37'si (%94.9) erkekti. Oniki hasta (%30.8) hipovolemik şokta iken ameliyata alındı. Tüm olguların %56.4'ünde anevrizma infrarenal yerleşimliydi. Takip döneminde, çalışma olgularının %69.2'sinde en az bir komplikasyon saptanırken, %38.5'inde iki veya daha fazla komplikasyon gözlemlendi. İki olgu (%5.1) intraoperatif olarak, 12 hasta (%30.8) ise operasyon sonrası ilk 30 gün içinde kaybedildi. İntraoperatif aortik kross-klemp süresi 40 dakikanın üzerinde olması, kardiyak komplikasyonların ya da akut renal yetmezliğin gelişmesi ve sepsis varlığı, mortalite ile ilgili bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, preoperatif hemodinamik regulasyon, aortik kros-klemp süresinin kısaltılması ve sterilizasyon kılavuzlarına kesin uyum sağlanmasının tamir cerrahisi uygulanan RAAA hastalarında morbidite ve mortalite oranlarının düşürdüğünü göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Anestezi, böbrek yetmezliği, komplikasyon, mortalite, rüptüre abdominal aort anevrizması.

Corresponding Author: Cengiz Şahutoğlu

Ege University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Turkey

E-mail: csahutoglu@yahoo.com

Received: 25.03.2018

Accepted: 05.04.2018

Introduction

Rupture abdominal aortic aneurysms (RAAAs) surgery has a high probability of serious complications directly linked to death. In elective abdominal aortic aneurysm surgeries, mortality rates are estimated as 5%, while these rates reach 60% in RAAAs (1). Despite the recent advancements in surgery and anesthesia techniques, as well as postoperative intensive care approaches, the mortality rate of RAAA surgery still remains unchanged over the past two decades (2). Several studies have shown that massive blood loss, cardiorespiratory dysfunction, and acute kidney failure are the main risk factors for RAAA-related mortality (3). In addition, several studies have reported that loss of consciousness, preoperative hemoglobin levels, pre- and intraoperative systolic blood pressure scores, intraoperative urine output, intraoperative blood loss, and the amount of transfusion following surgery are the main risk factors for mortality in open RAAA surgery (4,5).

Utilization of agents with minimal effect on patient hemodynamics, transfusing blood products before and after aortic cross-clamping, and adequate fluid replacement play a key role in the management of anesthesia. However, complications such as intestinal and renal ischemia, cardiac failure, sepsis, acute respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ failure (MOF), requirement of massive blood transfusion, and prolonged intensive care unit (ICU) stay are frequent in early postoperative period (6). Herein, we aimed both to evaluate the major complications as well as mortality-related risk factors in patients with a RAAA who underwent open surgery, and to present our management approaches in such cases.

Materials and Methods

The study protocol was approved by the institutional Ethics Committee (15-11/2) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The charts of 39 patients with a diagnosis of RAAA who underwent an urgent open surgery between September 2010 and August 2015 were analyzed retrospectively. The patients were divided into two groups; Group-1 included 14 cases who died within the first month after the operation, and Group-2 included 25 survivors. Electrocardiogram, pulse oximeter, invasive arterial pressure (captured from radial or femoral artery), central venous pressure (captured with a 12F catheter), body temperature, urine output, and respiratory variables were monitored for all patients. Anesthesia induction was obtained with pentothal sodium (5 mg kg^{-1}) in hypertensive patients; with ketamine ($1\text{-}2 \text{ mg kg}^{-1}$) and midazolam ($30\text{-}50 \text{ }\mu\text{g kg}^{-1}$) in patients with hemodynamic shock. Rocuronium bromide (1 mg kg^{-1}) was used as a

neuromuscular blocker. Anesthesia was maintained using bolus doses of ketamine, fentanyl, midazolam and rocuronium bromide, if required, and propofol ($1\text{-}2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$), and volatile anesthetics (sevoflurane or desflurane $0.5\text{-}1 \text{ MAC}$). Aortic grafting interposition was placed by using cross-clamp with abdominal median incision. At the end of the operation, the patients were taken under mechanical ventilation in the cardiovascular ICU; where they were extubated when indicated.

Demographic and baseline characteristics of the patients including age, body weight, height, body mass index (BMI), blood pressure at referral, heart rate, mental status, comorbidities, and smoking habits were recorded for each participant. Intraoperative variables including diameter and localization of the aneurysm, anesthetic agents used, utilization of inotropes and blood products, as well as postoperative variables including mechanical ventilation time, length of stay in ICU, total duration of hospitalization, and postoperative complications were also recorded in all cases. Complications were defined as follows:

Renal complications: 0.3 mg dL^{-1} increase in creatinine levels compared to baseline values, 50% decrease in the calculated creatinine clearance rate, need for renal replacement treatment and dialysis

Cardiac complications: Postoperative myocardial infarction, right or left heart failure (more than two inotropic requirement), atrial or ventricular arrhythmias requiring treatment

Respiratory complications: Pneumonia, re-intubation, tracheotomy, and ARDS

Cerebrovascular events: Stroke, transient ischemic attack, cerebral hemorrhage and infarct

Gastrointestinal complications: Ileus, abdominal distention, and mesenteric ischemia

Sepsis: Presence of infection and concurrent systemic inflammatory response

MOF: Failure in two or more organs

Revision: The need for re-operation for any reason

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive data were expressed as mean \pm standard deviation (SD), median (range), and percentage (%). The chi-square test and Fisher's exact test were used to analyze the differences between the groups, while independent t-test and Mann-Whitney U test were used for qualitative variables. The Shapiro-Wilk test was performed to analyze normality of the distributed data. Both simple and multiple logistic regression analyses were carried out to analyze pre-, intra-, and postoperative factors related to mortality. The total sample size studied was 39 patients (G*Power Software, Fisher's Exact Test, actual

power: 0.936, sample size Group-1: 14, sample size Group-2: 25). A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Of the 39 patients, 37 were males (94.9%). The mean age, body surface area, and BMI were 68.9±9.5 years (range: 46 to 89 years), 1.87±0.14 m² (range: 1.57 to 2.15 m²), and 26.2±4.2 (range: 17.3 to 36), respectively. Twelve patients (30.8%) were taken into operation with hypovolemic shock (mean artery pressure of ≤50 mmHg with presence of confusion). Twelve patients (30.8%) had hypertension, five (12.8%) had coronary artery disease, three (7.7%) had diabetes mellitus, seven (17.9%) had chronic obstructive pulmonary disease, six (15.4%) had cerebrovascular disease, one (2.6%) had chronic renal failure history, and 26 (66.7%) were smokers. Anesthesia induction was carried out with pentothal sodium in 15 patients (38.5%) with hemodynamic stability, while ketamine and midazolam combination was used for the remaining patients. Despite this strategy, one patient (2.6%) developed cardiac arrest during anesthesia induction. Aneurysms were present at the infrarenal level in 56.4% of the patients (n=22) and suprarenal level in 43.6% (n=17). Pre- and postoperative variables of the patients are presented in tables 1 and 2.

Table-1. Demographic and Intraoperative Characteristics of Study Population.

	All Patients (n=39)	Non-Survivor (n=14)	Survivor (n=25)	p value
Age (year)	68.1±9.8	69.7±11.1	67±8.8	0.436
Sex (M/F)	37/2	13/1	24/1	0.766
Weight (kg)	75.8±12.4	74.1±12	76.9±12.9	0.520
Height (cm)	170.3±3.7	170.5±4.1	170.2±3.4	0.828
Smoking (pack-year ⁻¹)	30.8±28	35.9±30.7	27.4±26.2	0.561
MAP (mm Hg)	65.3±34.5	46.1±31.2	78.2±30.9	0.005
HR (bpm ⁻¹)	83.5±36.5	77.9±45.4	87.3±29.7	0.770
Aneurysm diameter (cm)	8.4±2.6	9±2.9	8±2.2	0.459
Preop Hb (mg dL ⁻¹)	10.2±2.4	10.2±2.5	10.2±2.5	0.928
Postop Hb (mg dL ⁻¹)	9.7 (7-13)	9.25 (7-12)	9.8 (8.5-13)	0.167
Preop creatinine (mg dL ⁻¹)	1.4±0.6	1.5±0.8	1.3±0.5	0.408
Postop Creatinine	1.25 (0.4-3.5)	1.73 (0.7-3.5)	1 (0.4-1.9)	0.006

F: female, Hb: Hemoglobin, HR: Heart rate, MAP: Mean arterial pressure, M: Male, Postop: Postoperative, Preop: Preoperative, SD: Standard deviation. Data are expressed as mean± standard definition, median (min-max), and number of cases.

Table-2. Intraoperative and Postoperative Data of the Study Patients.

	All Patient (n=39)	Non-Survivor (n=14)	Survivor (n=25)	p value
Operative time (min)	220.3±47.2	241.3±43.6	207.8±45.7	0.008
Cross-clamp (min)	40.7±8.8	45±8.2	37.9±8.1	0.006
MV time (hour)	21 (4-672)	131 (8-672)	14.3 (4-200)	0.001
ICU time (hour)	85.5 (8-1128)	252 (8-1128)	85 (19.5-392)	0.321
Days in Hospital	10 (1-47)	11.5 (1-47)	10 (4-25)	0.970
Ketamine (mg)	72.4±76.3	85±91.4	65.8±68.8	0.529
Midazolam (mg)	2 (1-5)	2.5 (1-5)	2 (1-4)	0.316
Pentothal sodium (mg)	143±191	75±149	154±202	0.335
Fentanyl (µg)	125 (0-400)	150 (0-400)	100 (50-400)	0.880
Rocuronium (mg)	98.3±37.9	78±46.4	109±28.5	0.034
Intraop ES (Unit)	5.9±3.5	7.5±3.6	4.8±3	0.027
Intraop FFP (Unit)	2 (0-11)	4 (1-11)	1.5 (0-4)	0.001
Intraop Plt (Unit)	3.5±4.9	4.5±5.8	2.9±4.2	0.430

Cross-clamp: Aortic cross-clamp time, ES: Erythrocyte suspension, FFP: Fresh frozen plasma, ICU: Intensive care unit, Intraop: Intraoperative, MV: Mechanical ventilation, Plt: Random platelets. Data are expressed as mean± standard definition, median (min-max).

A total of 69.2% patients (n=27) developed at least one complication, whereas 38.5% (n=15) had two or more complications. Respiratory complications were seen in 17 patients (43.6%), cardiac complications in 8 patients (20.5%), renal complications in 14 patients (35.9%); in which 7 patients (17.9%) were taken into hemodialysis, gastrointestinal complications in 7 patients (17.9%), hematological complications in 4 patients (10.3%), sepsis in 6 patients (15.4%), and MOF in 6 patients (15.4%). Two patients (5.1%) required revision surgery. In the simple linear regression analysis, a significant relationship was found between the complications and age (OR: 2.25, p=0.019), mean arterial pressure (OR: 0.93; p=0.006), erythrocyte suspension (ES) utilization (OR: 1.46; p=0.008), fresh frozen plasma (FFP) utilization (OR: 1.51; p=0.014), postoperative hemoglobin values (OR: 0.30; p=0.012), postoperative creatinine values (OR: 8.75; p=0.013), and the total duration of surgery (OR: 8.44, p=0.017). However, multiple logistic regression analysis revealed no complication-related risk factor.

Two of the patients (5.1%) died in the intraoperative period, while 12 patients (30.8%) died within 30 days (30-day mortality 35.9%). One of 25 patients was discharged with tracheostomy, while the other one was discharged with hemodialysis dependent. The remaining 23 of 25 patients were discharged with full recovery. Having over 40 minutes of aortic cross clamp time as well as the presences of cardiac complications, acute renal failure, or sepsis were found to be independent risk factors associated with mortality (Table-3).

Table-3. Logistic Regression Analysis of Risk Factors Associated With Mortality.

	Univariate Models				Multivariate Models			
	OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
		Low	High			Low	High	
MAP < 60 mmHg	7.2	1.66	31.3	0.008	5.9	1	35	0.053
Cross-clamp time >40 min	10.67	1.94	58.7	0.007	8.9	1.2	68	0.034
ES >5 package	14.1	1.59	124.6	0.017	9.7	0.77	122	0.078
Cardiac Complications	8.63	1.43	51.71	0.018	23	1.8	300	0.017
Acute Renal Failure	13.1	2.71	63.5	0.001	19.4	1.8	204	0.014
Sepsis	13.33	1.36	130.3	0.026	65.7	3.1	1403	0.007

ES: Erythrocyte suspension, MAP: Mean arterial pressure.

Discussion

Patients with the diagnosis of RAAA are often taken into operation urgently without a meticulous examination, since their hemodynamic status is highly susceptible for getting worse rapidly (such as cardiac arrest). Despite the recent advancements in intra- and postoperative intensive care and imaging studies, mortality rates still remain unchanged over the past two decades. Several studies have reported a mortality rate of 40 to 60% (2,5,7). In addition, the frequencies of ARDS or transfusion-related pulmonary injury, MOF, infection due to the need for allogenic blood products are still high. Older age, low hemoglobin levels, hypotension, syncope or cardiac arrest, and coagulation disorders have been reported as the major risk factors for mortality (1-6). Cho et al. (8) reported that the amount of intraoperative transfusion and renal failure with oliguria and increased serum creatinine levels ($>2.0 \text{ mg dL}^{-1}$) are independent risk factors for mortality. Boyle et al. (9) also found that older age, presence of ischemic electrocardiograph changes, decreased hemoglobin and increased serum creatinine levels as well as loss of consciousness were the main preoperative risk factors for mortality. On the other hand, Grant et al. (10) showed that renal failure was the major predictive factor for mortality. Kim et al. (11) suggested that presence of preoperative shock, need for intraoperative inotropic support, and MOF development were independent risk factors for the postoperative two-day mortality; whereas prolonged aortic cross-clamp time, postoperative renal replacement, and postoperative MOF development were the main risk factors for postoperative 30-day mortality. In their study including a total of 168 patients, Mell et al. (12) estimated the mortality rate as 22.6%. Eleven of these patients died during surgery. The authors divided the study population into two groups, and found that mortality rate was lower in patients with the requirement of ES: FFP $\leq 2:1$ (high FFP group) (39% vs 15%; $p < 0.03$). In the low FFP group, the mortality rate was reported to be four-times higher. Hence, the authors concluded that the use of FFP to correct coagulopathy increased oncotic pressure and reduced mortality by

regulating hypoperfusion. In another study including 151 patients, Kauvar et al. (7) recorded their mortality rate as being 44%. Approximately two third of their patients were given massive transfusion and autologous blood transfusion (ABT) was performed in 85 patients. The mortality rate was 34% in the patients with high ABT amounts (AT:ES ≥ 1); whereas it was found to be 55% in the AT:ES < 1 group. In the multiple variable analysis, age being >74 years, a preoperative systolic blood pressure of $<90 \text{ mmHg}$, a blood loss of $>6 \text{ L}$, and low ABT were found to be independent risk factors. In the ES:FFP ≤ 2 (high FFP) group, the mortality rate was 49%, while it was 40% in the ES:FFP > 2 (low FFP) group. As a result, the authors concluded that the mean ES:FFP use was 2.7, and liberal FFP use had no contribution to mortality.

In the present study, 38.5% of the patients developed more than one complication. The most frequent complication was related to respiratory system. The use of inotropic agents, cardiac problems, use of blood products and fluid loading may be the cause of respiratory system complications. Similar to previous studies, it was found that mortality rates and independent risk factors were similar for mortality. Therefore, we suggest that hypovolemia and hypotension must be avoided till the patients are taken into operation, and aortic cross-clamp time must be shortened. Reduced systemic blood volume due to massive blood loss, reduced renal perfusion associated with hypotension, renal ischemic changes, utilization of contrast agents for imaging, and intraoperative suprarenal aortic cross-clamping may be the cause of renal failure in our study.

In addition, we found that the use of excessive amounts of intraoperative ES and FFP were found to be correlated with mortality. In general, ES and FFP were used at a ratio of 1:1 and hemoglobin value was attempted to be kept around 9 to 10 mg dL^{-1} . None of our patients were given ABT, as an ABT system is not available in our facility. Blood protection methods (i.e., ABT, acute normovolemic hemodilution) are applicable in hemodynamically stable patients and are considered

as an alternative, since they can reduce complications related to the use of blood products. Although the use of excessive blood products increased mortality and morbidity, it was not found to be an independent risk factor alone.

Furthermore, controlled hypotension is another anesthetic method and is applied in patients with sufficient intravenous volume (13). Until the aortic cross-clamp is placed, systolic blood pressure is attempted to be kept at 80 to 100 mmHg. The main goal of this method is to avoid blood loss due to high blood pressure and to establish resuscitation with fluid and high FFP as soon as the surgeon manages bleeding (13). In our study, 30.8% patients were taken into operation with hemodynamic instability (i.e., hypovolemic shock). Ketamine was given to such cases as an induction agent due to its tachycardia and hypertension-inducing effects, and the use of inotropic agents was rapidly required. In hypertensive patients, pentothal sodium was used as an induction agent, and nitroglycerin and propofol infusions

were initiated to keep systolic arterial blood pressures at a level of 80 – 100 mmHg. Although etomidate is the agent that have minimal effects on patient hemodynamics, it could not be used as it did not exist in our hospital's pharmacy. However, we found no significant difference in the mortality rates between the patients who were taken into operation with hypertension and hypovolemic shock. This can be attributed to the successful resuscitation procedure until placing the aortic cross-clamp.

Conclusion

A RAAA surgery has a high mortality rate. Our study results showed that hypotensive patients, cases receiving excessive blood products, patients with longer aortic cross-clamp time, as well as those developed cardiac complications, acute renal failure and sepsis had higher mortality rates. Preoperative, intraoperative, and postoperative hemodynamic regulation can reduce morbidity and mortality rates in cases underwent open surgery for ruptured *abdominal aortic aneurysm* repair.

References

1. Kim IH, Kim DI, Huh SH, Lee SJ, Lee BB. Factors that affect the survival rate of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Korean Soc Vasc Surg* 2001;17(2):199-202.
2. Noel AA, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: The excessive mortality rate of conventional repair. *J Vasc Surg* 2001;34(1):41-6.
3. Davies RS, Dawlatly S, Clarkson JR, Bradbury AW, Adam DJ. Outcome in patients requiring renal replacement therapy after open surgical repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44(3):170-3.
4. Scarcello E, Ferrari M, Rossi G, et al. A new preoperative predictor of outcome in ruptured abdominal aortic aneurysms: the time before shock (TBS). *Ann Vasc Surg* 2010;24(3):315-20.
5. Halpern VJ, Kline RG, D'Angelo AJ, Cohen JR. Factors that affect the survival rate of patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1997;26(6):939-45.
6. Leonard A, Thompson J. Anaesthesia for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008;8(1):11-5.
7. Kauvar DS, Sarfati MR, Kraiss LW. Intraoperative blood product resuscitation and mortality in ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2012;55(3):688-92.
8. Cho MJ, Yoon HJ, Park JY, Huh S, Kim YW. The risk factors influencing postoperative mortality in the patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Korean Soc Vasc Surg* 2004;20(2):208-13.
9. Boyle JR, Gibbs PJ, King D, Shearman CP, Raptis S, Phillips MJ. Predicting outcome in ruptured abdominal aortic aneurysm: A prospective study of 100 consecutive cases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26(6):607-11.
10. Grant SW, Grayson AD, Grant MJ, Purkayastha D, McCollum CN. What are the risk factors for renal failure following open elective abdominal aortic aneurysm repair? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43(2):182-7.
11. Kim SD, Hwang JK, Park SC, et al. Predictors of postoperative mortality of ruptured abdominal aortic aneurysm: A retrospective clinical study. *Yonsei Med J* 2012;53(4):772-80.
12. Mell MW, O'Neil AS, Callcut RA, et al. Effect of early plasma transfusion on mortality in patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Surgery* 2010;148(5):955-62.
13. Roberts K, Revell M, Youssef H, Bradbury AW, Adam DJ. Hypotensive resuscitation in patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31(4):339-44.

Asterion yerleşiminin posterolateral intrakraniyal girişimler açısından morfometrik değerlendirilmesi

Morphometric evaluation of localisation of asterion for intracranial approaches posterolaterally

Sibel Çırpan¹

Gökşin Nilüfer Yonguç²

Salih Sayhan³

Canan Eyüboğlu⁴

Mustafa Güvençer⁵

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Beyin cerrahisinde, *fossa cranii posterior'a* ulaşmayı gerektiren cerrahi girişimlerde, *cranium'a* giriş noktası yüzeysel anatomik belirgin noktaların yardımıyla belirlenir. *Asterion'un*, *cranium'un* posteroateralinde kemik yüzeyindeki belirgin noktalar ve *sulcus sinus transversi* (SST), *sulcus sinus sigmoidei* (SSS) veya bunlara ait bileşke ile olan ilişkisinin morfometrik olarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Laboratuvarı kemik koleksiyonunda mevcut, yaşı ve cinsiyeti bilinmeyen 172 adet erişkine ait bütün kuru kemik *cranium'lar* ile 10 adet *calvaria'sı* kaldırılmış kuru kemik *cranium'lar* değerlendirildi. Ölçümler 0.01 mm'ye duyarlı dijital kumpas ve 1 mm'ye duyarlı mezura kullanılarak yapıldı.

Bulgular: *Asterion-inion* 61,61±4,08 mm, *asterion-processus mastoideus* 47,81±5,09 mm, *asterion-Henle* çıkıntısı 41,63±3,95 mm, *asterion-opisthion* 61,71±3,69 mm, *asterion-processus zygomaticus'un* kökü sağda 55,11±3,86 mm, solda 54,37±4,35 mm olarak ölçüldü. *Calvaria'sı* kaldırılmış kuru kemik *cranium'larda* *asterion'un* dört *cranium'da* bilateral, bir *cranium'da* unilateral sol tarafta SST içinde olduğu, diğerlerinde SSS-SST bileşkesi içinde lokalize olduğu gözlemlendi.

Sonuç: *Asterion*, SST, SSS veya bunlara ait bileşkenin içinde yer aldığı ve *asterion'un* izdüşümü hizasında sinus yapılarına ait oluk genişliğinin 10,25±2,18 mm olduğu saptandı. *Asterion'dan* yaklaşık 10 mm üstü ve altının girişim açısından *sinus transversus* veya *sinus sigmoideus* yaralanma riski taşıyacağı için, *fossa cranii posterior'a* yapılacak cerrahi girişimlerde, yüzeysel belirgin noktaların yardımıyla *asterion'un* yerinin belirlenmesi, venöz sinüslerin korunmasını sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Asterion, cranium, kraniyotomi, sulcus sinus sigmoidei, sulcus sinus transversi.

Abstract

Aim: In neurosurgery, surgical approaches that require access to fossa crani posterior is done with the help of superficial anatomic landmarks to determine the entrance point. It was aimed to morphometrically examine asterion and its relation with superficial landmarks in the postero-lateral aspect of cranium, groove for transverse sinus (GTS), groove for sigmoid sinus (GSS) and GTS-GSS junction.

Materials and Methods: In this study, 172 dry adult human crania and 10 crania with removed calvaria studied which are belong to Anatomy Laboratory, School of Medicine, Dokuz Eylul University. Measurements were performed by using a digital caliper sensitive to 0.01 mm and tape measure sensitive 1 mm.

Yazışma Adresi: Sibel Çırpan
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: cirpansibel@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 22.03.2018 Kabul Tarihi: 19.04.2018

Results: Measured parameters were as asterion-inion 61.61 ± 4.08 mm, asterion-mastoid process 47.81 ± 5.09 mm, asterion-Henle spine 41.63 ± 3.95 mm, asterion-opisthion 61.71 ± 3.69 mm, asterion-posterior root of zygomatic process 55.11 ± 3.86 mm on the right side and 54.37 ± 4.35 mm on the left side. In crania with removed calvaria, asterion was found to be located bilaterally in GTS in four crania, unilaterally on left side in one cranium and in others in GTS-GSS complex.

Conclusion: Asterion takes place within the GSS, GTS or its junction. At the projection point of asterion width of the groove related to venous sinuses was determined as 10.25 ± 2.18 mm. Determination of location of asterion with the help of superficial landmarks may provide protection of venous sinuses during surgical procedures performed in posterior cranial fossa, since transverse or sigmoid sinus will be at risk of injury 10 mm above or below from the asterion.

Keywords: Asterion, cranium, craniotomy, groove for sigmoid sinus, groove for transverse sinus.

Giriş

Beyin cerrahisinde, posterolateral ve posteroinferior yaklaşımlarla *fossa cranii posterior'a* ulaşmayı gerektiren cerrahi girişimlerde, *cranium'a* giriş noktası yüzeyel anatomik belirgin noktaların yardımıyla belirlenir (1-5). *Sutura lambdoidea*, *sutura occipitomastoidea*, *sutura parietomastoidea* *cranium'un* dış yüzeyinde kolaylıkla fark edilebilen anatomik yapılardır (6,7).

Sutura lambdoidea, *sutura occipitomastoidea* ve *sutura parietomastoidea'nin* birleşim yeri, *asterion* olarak tanımlanır ve yeni doğan *cranium'unda* *fonticulus posterolateralis'in* bulunduğu yerdir (8). *Asterion'un* üzerinde yer alan kafa derisi hafif bir çukur şeklinde palpe edilebilir (9). *Asterion'un* yeri palpe edilebilen diğer anatomik belirgin noktaların yardımıyla da saptanabilir (5). Kraniyotomide önemli bir belirgin nokta olarak kabul edilen asterion, sinus transversus-sinus sigmoideus bileşkesinin yerini belirlemede de kullanılır (10).

Asterion'un *processus zygomaticus* köküne ve *processus mastoideus* ucuna olan uzaklıklarından *antrum mastoideum* ve pontoserebellar köşe cerrahilerinde ve ayrıca transmastoid sisternoskopi girişimlerinde faydalanılır (11,12).

Bu çalışmanın amacı, *cranium'un* posteroateralinde *asterion'un* kemik yüzeyindeki belirgin noktalar ve *sulcus sinus transversus* (SST)-*sulcus sinus sigmoidei* (SSS) bileşkesi ile olan ilişkisini morfometrik olarak incelemektir.

Gereç ve Yöntem

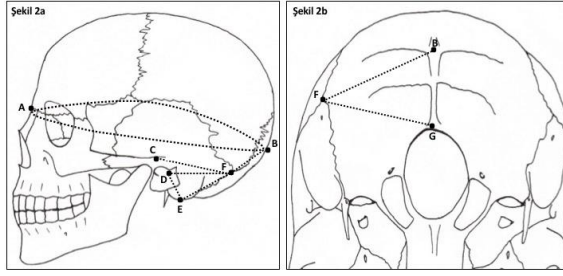
Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Laboratuvarı kemik koleksiyonunda bulunan yaşı ve cinsiyeti bilinmeyen 172 erişkine ait bütün kuru kemik *cranium'lar* ile 10 adet *calvaria'sı* kaldırılmış kuru kemik *cranium'larda*, Cilt 58 Sayı 2, Haziran 2019 / Volume 58 Issue 2, June 2019

birbirinden bağımsız ölçüm yapan iki gözlemci tarafından yapıldı. *Asterion-inion*, *asterion-processus mastoideus*, *asterion-Henle* çıkıntısı, *asterion-processus zygomaticus'un* kökü, *processus mastoideus-Henle* çıkıntısı, *asterion-opisthion*, SST-SSS ölçümleri, 0,01mm'ye duyarlı dijital kumpas ile, baş çevresi ölçümleri ise mezura kullanılarak yapıldı (Şekil-1a,b; Şekil-2a,b). *Calvaria'sı* kaldırılmış kuru kemik *cranium'larda* (Şekil-3) *os parietale'nin* kesilmiş kenarına kumpas dikey olarak yerleştirildi ve dış yüzde *asterion'a* kadar olan mesafe ölçüldü. Aynı noktadan dikey olarak bu kez *fossa crani posterior'da* bu mesafeye karşılık gelen nokta işaretlendi; SSS, SST ve bu iki *sulcus* bileşkesi ile işaretlenen noktanın yerleşimi tanımlandı. Ayrıca, *asterion'un* bulunduğu yerdeki *sulcus* genişliği, SSS, SST, SSS-SST genişliği, *asterion* izdüşümünün bileşkeye uzaklığı incelenerek, ilgili ölçümler yapıldı.

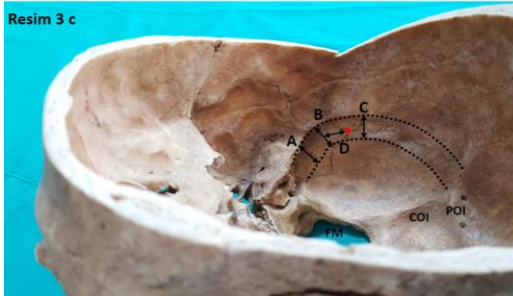
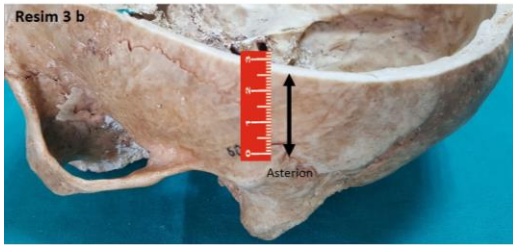
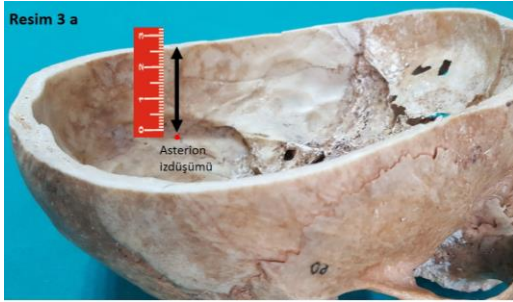


Şekil-1. a. *Cranium* posterolateralinde asterion ve ilişkili belirgin kemik noktalar, **b.** *Cranium* posteroinferiorunda asterion ve ilişkili belirgin kemik noktalar.

A: Nasion, **B:** Inion, **C:** *Processus zygomaticus'un* kökü, **D:** Henle çıkıntısı, **E:** *Processus mastoideus*, **F:** *Asterion*, **G:** *Opisthion*, **H:** *Pterion*, **I:** *Sutura squamosa*, **J:** *Arcus zygomaticus*, **K:** *Sutura occipitomastoidea*, **L:** *Sutura lambdoidea*.



Şekil-2. Asterion'un cranium posterolateralinde diğer belirgin kemik noktalarla ilişkili mesafe ölçümleri (mm). **a. A-B:** Nasion ve inion'dan geçen baş çevresi, **C-F:** *Processus zygomaticus*'un kökü-asterion arası mesafe, **D-E:** Henle çıkıntısı-*processus mastoideus* arası mesafe, **D-F:** Henle çıkıntısı-asterion arası mesafe, **E-F:** *Processus mastoideus-asterion* arası mesafe; **2b: F-B:** Asterion-inion arası mesafe, **F-G:** Asterion-opisthion arası mesafe.



Şekil-3. *Calvaria*'sı kaldırılmış *cranium*'da venöz sinüs olukları ile ilgili ölçümler. **A:** *Fossa cranii posterior*'da asterion'un bulunduğu yerdeki kemik yüksekliği, **b.** *Cranium*'un posterolateralinde asterion'un bulunduğu yerdeki kemik yüksekliği, **c.** **A:** *Sulcus sinus sigmoidei*, **B-D:** *Sulcus sinus sigmoidei-sulcus sinus transversi* bileşkesi, **C:** *Sulcus sinus transversi* genişliği, **COI:** *Crista occipitalis interna*, **POI:** *Protubentia occipitalis interna*, **FM:** Foramen magnum.

İstatistiksel Analiz

Her bir ölçüm için birbirinden bağımsız ölçüm yapan iki gözlemci arası uyumun değerlendirilmesi amaçlandı. Bu nedenle *Chronbach alpha intraclass* korelasyon (ICC) katsayıları hesaplandı (katsayılar 0,77-0,97 arasındaydı; Tablo-2). Spearman-Brown düzeltmesi uygulanarak inter-rater reliability (IRR) katsayıları ($r * ICC / [1 + (r-1) * ICC]$ (r: gözlemci sayısı) formülü kullanılarak hesaplandı (IRR katsayıları 0,87-0,99 arasında bulundu) (Tablo-2) (13). Bu değerlendirmeler sonucunda birbirinden bağımsız ölçüm yapan iki gözlemci tarafından ölçülen parametrelerin ortalamaları değerlendirmelerde kullanıldı ve bulgular ortalama±standart sapma olarak verildi (Tablo-2). Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sağ ve sol taraf farklılıklarının değerlendirilmesi için *paired sample t* testi kullanıldı. Baş çevresi ile sağ ve sol taraflarda ölçülen diğer parametrelerin korelasyonu Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. 10 adet *calvaria*'sı kaldırılmış kuru kemik *cranium*'larda yapılan ölçümlerde sağ ve sol taraf farklılıkları Wilcoxon t testi ile değerlendirildi. Bütün istatistiksel değerlendirmeler için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. İstatistiksel analiz SPSS 24.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Asterion-inion $61,61 \pm 4,08$ mm, *asterion-processus mastoideus* $47,81 \pm 5,09$ mm, *asterion-Henle* çıkıntısı $41,63 \pm 3,95$ mm, *asterion-processus zygomaticus*'un kökü $54,75 \pm 4,12$ mm (sağda $55,11 \pm 3,86$; solda $54,37 \pm 4,35$), *processus mastoideus-Henle* çıkıntısı $26,32 \pm 3,43$ mm, *asterion-opisthion* $61,71 \pm 3,69$ mm olarak ölçüldü. *Asterion-processus zygomaticus*'un kökü arası mesafe sağ tarafta sol taraftan anlamlı olarak büyük bulundu (*paired sample t* testi, $p < 0.05$). Diğer parametrelerde sağ-sol taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo-1). Baş çevresi $481,5 \pm 26,9$ mm olarak ölçüldü. Ölçülen parametrelerin, sağ, sol taraf ve genel ortalamalarının, baş çevresi ölçümleriyle pozitif anlamlı korelasyonu olduğu tespit edildi (Tablo-3).

Bu çalışmada, *calvaria*'sı kaldırılmış kuru kemik *cranium*'larda, asterion'un, dört *cranium*'da bilateral olarak SST içinde, bir *cranium*'da unilateral sol tarafta, diğer *cranium*'larda bilateral olarak SSS-SST bileşkesi içinde lokalize olduğu gözlemlendi (Tablo-4). Asterion'un bulunduğu yerdeki *sulcus* genişliği $10,25 \pm 2,18$ mm olarak ölçüldü (Tablo-5) (Şekil-3a,b,c). SSS, SST, SSS-SST bileşke genişlikleri, sırasıyla $8,86 \pm 1,49$ mm,

10,15±2,71 mm, 11,34±2,85 mm, *asterion* sol taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izdüşümünün bileşkeye uzaklığı 14,69±3,58 mm saptanmadı (p>0.05) (Tablo-5). ölçüldü (Tablo-5) (Şekil-3a,b,c). Bu parametrelerde sağ-

Tablo-1. *Cranium* Posterolateralinde Yapılan Morfometrik Ölçümler.

Parametreler	Sağ (mm)	Sol (mm)	Toplam (mm)	p
<i>Asterion-Inion</i> (FB)	61,55±4,23	61,67±3,94	61,61±4,08	0,752
<i>Asterion-Processus mastoideus</i> (FE)	48,00±5,04	47,63±5,15	47,81±5,09	0,350
<i>Asterion-Henle</i> çıkıntısı (FD)	41,68±3,89	41,59±4,03	41,63±3,95	0,767
<i>Asterion-Processus zygomaticus</i> 'un kökü (FC)	55,11±3,86	54,37±4,35	54,75±4,12	0,041
<i>Processus mastoideus-Henle</i> çıkıntısı (ED)	26,52±3,34	26,14±3,51	26,32±3,43	0,364
<i>Asterion-Opisthion</i> (FG)	61,79±3,51	61,64±3,87	61,71±3,69	0,535

*: İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo-2. *Intraclass* Korelasyon Katsayıları ve *Inter-rater Reliability* Katsayıları.

Parametreler	SAĞ		SOL	
	ICC	IRR	ICC	IRR
<i>Asterion-Inion</i>	0,77*	0,87	0,95*	0,97
<i>Asterion-Processus mastoideus</i>	0,98*	0,99	0,97*	0,98
<i>Asterion-Henle</i> çıkıntısı	0,98*	0,99	0,96*	0,98
<i>Asterion-Processus zygomaticus</i> 'un arka kökü	0,97*	0,98	0,87*	0,93
<i>Processus mastoideus-Henle</i> çıkıntısı	0,97*	0,98	0,86*	0,92
<i>Asterion-Opisthion</i>	0,91*	0,95	0,86*	0,92

ICC: *Chronbach alpha intraclass* korelasyon katsayısı, IRR: *Inter-rater reliability*. *p<0.001

Tablo-3. *Asterion*'un *Cranium* Posterolateralinde Diğer Belirgin Kemik Noktalarla Mesafe Ölçümlerinin Baş Çevresi ile Korelasyon Katsayıları

Parametreler	Ölçülen parametrelerin baş çevresi ile korelasyon katsayıları		
	Sağ	Sol	Toplam
<i>Asterion-Inion</i> (FB)	0,286*	0,404*	0,286*
<i>Asterion-Processus mastoideus</i> (FE)	0,562*	0,367*	0,562*
<i>Asterion-Henle</i> çıkıntısı (FD)	0,385*	0,427*	0,385*
<i>Asterion-Processus zygomaticus</i> 'un kökü (FC)	0,339*	0,393*	0,339*
<i>Processus mastoideus-Henle</i> çıkıntısı(ED)	0,504*	0,236*	0,504*
<i>Asterion-Opisthion</i> (FG)	0,375*	0,374*	0,375*

*Pearson korelasyon testi; p<0.01 düzeyinde anlamlı.

Tablo-4. *Asterion*'un *Calvaria*'sı Kaldırılmış Kuru Kemik *Cranium*'larda Yerleşimi

<i>Cranium</i> sayısı	SSS-SST bileşkesinin sınırında		SSS-SST bileşkesinin içinde		SSS-SST bileşkesinin içinde ve alt kenara yakın		SSS-SST bileşkesinin içinde ve üst kenara yakın		SST içinde	
	SOL	SAĞ	SOL	SAĞ	SOL	SAĞ	SOL	SAĞ	SOL	SAĞ
10	1	-	2	2	1	3	-	1	6	4

SSS-SST: *Sulcus sinus sigmoidei-sulcus sinus transversi*, SST: *Sulcus sinus transversi*.

Tablo-5. Calvaria'sı Kaldırılmış Kuru Kemik *Cranium*'larda *Fossa Cranii Posterior*'da Yapılan Morfometrik Ölçümler.

Parametreler	Sağ (mm)	Sol (mm)	Toplam (mm)	p
SST genişliği	9,33±3,62	10,96±0,99	10,15±2,71	0,241
SSS genişliği	9,17±1,52	8,54±1,47	8,86±1,49	0,241
SST-SSS bileşkesinin genişliği	10,85±2,36	11,83±3,33	11,34±2,85	0,333
<i>Asterion</i> izdüşümünün SST-SSS bileşkesine mesafesi	14,54±4,45	14,85±2,69	14,69±3,58	0,721
<i>Asterion</i> 'un bulunduğu yerdeki sinus genişliği	9,56±2,70	10,94±1,30	10,25±2,18	0,333

SST: *Sulcus sinus transversi*, SSS: *Sulcus sinus sigmodei*, SSS-SST: *Sulcus sinus sigmodei-sulcus sinus transversi*
*p değerleri sağ-sol tarafların karşılaştırılması (Wilcoxon t testi) için verilmiştir.

Tablo-6. Bulguların Diğer Çalışmalarla Karşılaştırılması.

Makale	İncelenen materyal	<i>Asterion-Inion</i> (mm)	<i>Asterion-Processus mastoideus</i> (mm)	<i>Asterion-Henle</i> çıkıntısı (mm)	<i>Asterion-Processus zygomaticus</i> 'un kökü (mm)
Avcı ve ark. (17)	12 kadavra baş piyesi	65,4	50,3	39	55,6
Avcı ve ark. (17)	10 kuru kemik <i>cranium</i>	61,4	49,9	43	56,6
Day ve ark. (23)	15 kadavra baş piyesi	-	49,2±4,4	-	-
Bozbuğa ve ark. (5)	84 kuru kemik <i>cranium</i>	-	-	-	55,9
Üçerler ve Gövsa (14)	40 kuru kemik <i>cranium</i> ve 27 kadavra baş piyesi	-	49,1±5,4	45,4±5,2	54,6±5,5
Mevcut çalışma	172 kuru kemik <i>cranium</i>	61,61±4,08	47,81±5,09	41,63±3,95	54,75±4,12

Tartışma

Nöroşirürjide kemiğe en uygun giriş yerinin seçilmesi, minimal invaziv cerrahi için önemlidir (14). *Fossa cranii posterior* ve posterolateral *basis cranii*'yi içeren cerrahi yaklaşımlarda, sinus sigmoideus-sinus transversus bileşkesini bulmak için kemik yüzeyindeki belirgin noktalardan faydalanılır (4,14). *Asterion*, *linea nuchalis superior* ve *processus mastoideus*'un arka kenarı, lateral suboksipital kraniyotomide *burr hole*'un ilk açılacağı yeri belirlemede kullanılır (15).

Sinus sigmoideus içinde yer aldığı *sulcus*'a tutunmasından ve kendisine açılan *venae emissariae*'nin kemiğe sıkıca yapışmış olmasından dolayı lateral suboksipital kraniyotomiler sırasında kolaylıkla yırtılabilir (16). Bu nedenle venöz sinüslerin zedelenmesi hem preoperatif komplikasyonlara hem de belirgin postoperatif morbidite ve mortaliteye neden olabilir (17).

Fossa cranii posterior'da kompleks nörovasküler yapılar yer alır. Bu bölgeye yapılacak olan cerrahi girişimlerin planlanmasında, yüzeysel belirgin kemik noktaların saptanması çok önemlidir (17). Beyin sapı çekirdekleri ve bu çekirdeklerin uzantısı olan kraniyal sinirler, beyin cerrahlarını yeni yaklaşımlar ve koridorlar aramaya yönlendirmiştir (18). Kaldırılması gereken kemik

genişliği cerrahi deneyime ve kullanılan plana bağlıdır (3).

Yaşargil ve ark. (19) kraniyotomi için, ilki *protuburentia occipitalis externa*'nın lateralinde ve *linea nuchalis superior*'un hemen üstünde bulunan üç parmak genişliğindeki alan, ikincisi *processus mastoideus*'un hemen üzeri, üçüncüsü ise ikincinin 3 cm mediali olmak üzere üç *burr-hole* tanımladılar.

Rhoton'a (9) göre ilk *burr-hole sinus sigmoideus*'un korunması için *asterion*'un 2 cm altında yer almalıdır.

Asterion, *sinus sigmoideus-sinus transversus* bileşkesinin muhtemel yerini belirlemede kafatasının dış yüzünde bulunan belirgin nokta olarak kullanılır (20).

Day ve Tschabitscher (21), 100 adet *cranium*'u incelediler ve *asterion*'un sağda %68, solda %75 oranında SSS-SST bileşkesi hizasında veya yukarısında olduğunu saptadılar. Bundan dolayı, eğer *asterion* ilk *burr-hole* için belirgin nokta olarak kullanılırsa, hastaların % 50'sinden fazlasında *sinus transversus-sinus sigmoideus* yaralanabilir (21).

Yamashita ve ark. (22) retrosigmoid yaklaşımda küçük üçgen şeklindeki kraniektomi uygulamaları için, *asterion*'un faydalı bir belirgin nokta olabileceğini buldular.

Üçerler ve Gövsa (14), *asterion*'un %87 vakada *sinus transversus*'un üzerinde lokalize olduğunu, bunların %11'inin *sinus transversus*'un kaudalinde ve %2'sinin rostralinde yer aldığını; *sinus transversus*, *sinus sigmoideus* ve bunların bileşke genişliğini sırasıyla 10,4±2,4 mm, 10,4±1,5 mm, 10,7±1,4 mm olarak buldular. Çalışmamızda, *calvaria*'sı kaldırılmış kuru kemik *cranium*'larda, *asterion*'un, dört *cranium*'da bilateral olarak SST içinde, bir *cranium*'da unilaterale sol tarafta, diğer *cranium*'larda bilateral olarak SSS-SST bileşkesi içinde yer aldığı gözlemlendi. SSS, SST, SSS-SST bileşkesinin genişlikleri, sırasıyla 8,86±1,49 mm, 10,15±2,71mm, 11,34 ± 2,85 mm olarak ölçüldü (Tablo-4, Tablo-5; Şekil-3a,b,c).

Avcı ve ark. (17), çalışmalarında 12 kadavra piyesi ve 10 adet kuru kemik *cranium*'u incelediler ve *asterion*'un *processus zygomaticus*'un köküne olan uzaklığının kadavralarda 45,9 mm ile 69 mm arasında değiştiğini ve ortalama 55,6 mm olduğunu; kuru kemik *cranium*'larda ise bu mesafenin 50,4 mm ile 64,6 mm arasında değiştiğini ve ortalama 56,6 mm olduğunu bildirdiler (Tablo-6).

Bu çalışmada *asterion-processus zygomaticus*'un kökü arasındaki mesafe sağda 55,11±3,86 mm, solda 54,37±4,35 mm, ölçüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (Tablo-1, Şekil-1a, Şekil-2a). Bu değer Avcı ve ark. (17) çalışmasındaki kuru kemik *cranium*'larda saptadıkları değere yakındır.

Avcı ve ark. (17) kadavra piyeslerinde *asterion-Henle* çıkıntısı mesafesini ortalama 39 mm (30 mm-46,5 mm) ve 10 adet kuru kemik *cranium*'larda ortalama 43 mm (34,6 mm-51,4 mm) olarak ölçtüler (Tablo-6). Çalışmamızda *asterion-Henle* çıkıntısı mesafesi ortalama 41,63±3,95 mm ölçüldü. Bu değer Avcı ve ark. (17) çalışmalarında kuru kemik *cranium*'larda saptadıkları değere göre küçüktür, bu farklılığın her iki çalışmada incelenen *cranium* sayılarına bağlı olabileceği düşünüldü.

Avcı ve ark. (17) çalışmalarında *asterion*'un *processus mastoideus*'un ucuna olan uzaklığının 45,03 mm'den 55 mm'ye kadar değiştiğini ve ortalama 50,3 mm olduğunu belirttiler (Tablo-6). Kuru kemik *cranium*'larda ise bu mesafeyi 45 mm ile 59,1 mm arasında ve ortalama 49,9 mm olarak ölçtüler (Tablo-6). Çalışmamızda, *asterion-processus mastoideus* mesafesi ortalama 47,81±5,09 mm olarak ölçüldü (Tablo-1, Şekil-1a, Şekil-2a).

Day ve ark. (23), 15 kadavra baş bütününde yüzeysel referans noktalarını belirlemek için *asterion-processus mastoideus* mesafesini ortalama 49,2±4,4 mm ölçtüler (Tablo-6).

Bozbuğa ve ark. (5), 84 kuru kemik *cranium*'da, *asterion-processus mastoideus* mesafesini sağda ortalama 49,9 mm, solda ortalama 50,1 mm (Tablo-6); *asterion-processus zygomaticus* mesafesini sağda ortalama 55 mm, solda ortalama 55,9 mm; *asterion-Henle* çıkıntısı arasındaki mesafeyi sağda ortalama 43,5 mm, solda ortalama 43,4 mm; *processus mastoideus-Henle* çıkıntısı mesafesini sağda ortalama 28,5 mm, solda ortalama 28,8 mm ölçtüler (5). Çalışmamızda, *processus mastoideus-Henle* çıkıntısı mesafesi ortalama 26,32±3,43 mm ölçüldü (Tablo-1, Şekil-1a, Şekil-2a).

Avcı ve ark. (17), *asterion-inion* arası mesafeyi kuru kemik *cranium*'larda ortalama 61,4 mm olarak ölçtüler (Tablo-6) ve çalışmamızda aynı mesafe ortalama 61-61±4,08 mm bulundu.

Çalışmamızda *asterion-opisthion* ortalama 61,71±3,69 mm, baş çevresi ortalama 481,5±26,9 mm olarak ölçüldü (Tablo-1, Şekil-1b, Şekil-2b).

Mwachaka ve ark. (24) *asterion*'un yerinin *processus zygomaticus* ve *processus mastoideus* kullanılarak tam olarak bulunabileceğini gösterdiler. Bundan dolayı *asterion*'un *fossa cranii posterior*'a posterolateral yaklaşımlarda güvenilir bir nokta olduğunu belirttiler. *Burr hole*'un *asterion*'un postero-inferioruna yerleştirilmesi *sinus sigmoideus-sinus transversus* bileşkesini koruması nedeniyle en uygun kemik açılma yeridir. Yaşargil ve ark. (19,25), *linea nuchalis superior*'da açılan iki *infratentorial* ve bu hattın 2-3 cm yukarısına açılan bir *supratentorial burr hole* olmak üzere toplam üç *burr hole*'den oluşan subokspital lateral kraniyotomi tanımladılar.

Cerrahi girişimlerin başlangıç yerinin belirgin kemik noktalar yardımıyla doğru seçilmesi, gereğinden büyük kraniyotomi engellerken, cerrahi süreyi kısaltır ve sinüs yaralanmaları gibi ciddi komplikasyonları önler (2,26).

Sonuç






Bu çalışmada *asterion*'un SSS, SST veya SSS-SST bileşkesi içinde yer aldığını ve *asterion*'un izdüşümü hizasında, sinus yapılarına ait oluk genişliğinin 10,25±2,18 mm olduğunu saptadık. Bu nedenle, *fossa cranii posterior*'a yapılacak cerrahi girişimlerde, *asterion*'un yaklaşık 10 mm üstü ve altında *sinus transversus* veya *sinus sigmoideus* yaralanma riski taşıyacağı için, yüzeysel belirgin noktaların yardımıyla *asterion*'un yerinin belirlenmesi, venöz sinüslerin korunmasını sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Day JD, Fukushima T, Giannotta SL. Innovations in surgical approach: Lateral cranial base approaches. *Clin Neurosurg* 1996;43(1):72-90.
2. Lang J Jr, Samii A. Retrosigmoid approach to the posterior cranial fossa: An anatomical study. *Acta Neurochir* 1991;111(3-4):147-53.
3. Ribas GC, Rhoton AL Jr, Cruz OR, Peace D. Suboccipital burr holes and craniectomies. *Neurosurg Focus* 2005;19(2):E1.
4. Aslan A, Kobayashi T, Diop D, Balyan FR, Russo A, Taibah A. Anatomical relationship between the position of the sigmoid sinus and regional mastoid pneumatization. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253(8):450-3.
5. Bozbuga M, Boran BO, Sahinoglu K. Surface anatomy of the posterolateral cranium regarding the localization of the initial burr-hole for a retrosigmoid approach. *Neurosurg Rev* 2006;29(1):61-3.
6. Lang J. Inferior skull base anatomy. In: Sekhar LN, Schramm VK Jr (eds). *Tumors of the Cranial Base: Diagnosis and Treatment*. Mt. Kisco: Futura; 1987:461-529.
7. Oliveira E, Rhoton AL Jr, Peace D. Microsurgical anatomy of the region of the foramen magnum. *Surg Neurol* 1985;24(3):293-352.
8. Standing S. *Gray's Anatomy*. 40th ed. London, England: Churchill Livingstone Elsevier; 2008:412.
9. Rhoton AL Jr. Surface and superficial surgical anatomy of the posterolateral cranial base: Significance for surgical planning and approach. *Neurosurgery* 1996;38(6):1083-4.
10. Sheng B, Lv F, Xiao Z, et al. Anatomical relationship between cranial surface landmarks and venous sinus in posterior cranial fossa using CT angiography. *Surg Radiol Anat* 2012;34(8):701-8.
11. Ozveren MF, Uchida K, Aiso S, Kawase T. Meningovenous structures of the petroclival region: Clinical importance for surgery and intravascular surgery. *Neurosurgery* 2002;50(4):829-37.
12. Sripairojkul B, Adutrakoon A. Anatomical position of the asterion and its underlying structure. *J Med Assoc Thai* 2000;83(9):1112-5.
13. MacLennan RN. Interrater reliability with SPSS for Windows 5.0. *Am Statist* 1993;47(3):292-6.
14. Ucerler H, Govsa F. Asterion as a surgical landmark for lateral cranial base approaches. *J Craniomaxillofac Surg* 2006;34(7):415-20.
15. Sekhar LN. Anatomic position of the asterion. *Neurosurgery* 1998;42(1):198-9.
16. Hamasaki T, Morioka M, Nakamura H, Yano S, Hirai T, Kuratsu J. A 3-Dimensional computed tomographic procedure for planning retrosigmoid craniotomy. *Neurosurgery* 2009;64(5):241-6.
17. Avci E, Kocaogullar Y, Fossett D, Caputy A. Lateral posterior fossa venous sinus relationships to surface landmarks. *Surg Neurol* 2003;59(5):392-7.
18. Ugur HC, Dogan I, Kahilogullari G, et al. New practical landmarks to determine sigmoid sinus free zones for suboccipital approaches: an anatomical study. *J Craniofac Surg* 2013;24(5):1815-8.
19. Yasargil MG, Smith RD, Gasser JC. The microsurgical approach to acoustic neuromas. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1977;4(2):93-128.
20. Teranishi Y, Kohno M, Sora S, Sato H. Determination of the keyhole position in a lateral suboccipital retrosigmoid approach. *Neurol Med Chir* 2014;54(4):261-6.
21. Day JD, Tschabitscher M. Anatomic position of the asterion. *Neurosurgery* 1998;42(1):198-9.
22. Yamashita T, Lee JH, Tobias S, Kim CH, Chang JH, Kwon JT. Surgical procedure "simplified retrosigmoid approach" for C-P angle lesions. *J Clin Neurosci* 2004;11(2):168-71.
23. Day JD, Kellogg JX, Tschabitscher M, Fukushima T. Surface and superficial surgical anatomy of the posterolateral cranial base: significance for surgical planning and approach. *Neurosurgery* 1996;38(6):1079-84.
24. Mwachaka PM, Hassanali J, Odula PO. Anatomic position of the asterion in Kenyans for posterolateral surgical approaches to cranial cavity. *Clin Anat* 2010;23(1):30-3.
25. Yaşargil MG, Fox JL. The microsurgical approach to acoustic neuromas. *Surg Neurol* 1974;2(6):393-8.
26. Tedeshi T, Rhoton AL. Lateral approaches to the petroclival region. *Surg Neurol* 1994;41(3):180-216.

Non-alkolik nedenlere bağlı gelişen Wernicke ensefalopatisinde manyetik rezonans görüntüleme bulguları

Magnetic resonance imaging findings of Wernicke's encephalopathy in non-alkoholic patients

Cenk Eraslan¹  Ayşe Güler²  Erman Kurt³  Cem Çallı¹  Ömer Kitiş¹ 

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Menemen Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Wernicke ensefalopatisi (WE) tiamin (vitamin B1) eksikliğine bağlı olarak gelişen nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Sıklıkla kronik alkolizme bağlı olarak görülmekle birlikte tiamin alım veya emilim eksikliğine neden olan her türlü durumda ortaya çıkabilir. Bu çalışmanın amacı tedavi edilmediği takdirde ölüme kadar giden ciddi sonuçlar doğurabilen bu hastalığın tanı ve izleminde manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) önemini vurgulamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza kurumumuzda hospitalize edilen ve non-alkolik nedenlerle WE tanısı alan 10 hasta dahil edildi. Hastaların MRG tetkiklerinde tutulum yerlerinin lokalizasyonuna göre tipik ve atipik bulguların varlığı değerlendirildi. Ayrıca eşlik eden difüzyon kısıtlılığı varlığı araştırıldı.

Bulgular: Kraniyal MRG'de tipik tutulum alanları 10 hastada bilateral talamus mediali, 8 hastada bilateral mamiller cisim, 7 hastada periaquaduktal alan/tektal plak olarak tespit edildi. Atipik tutulum alanları ise 5 hastada forniks, 4 hastada serebral korteks, 2 hastada putamen, 1 hastada ise serebellum tutulumu şeklinde idi. 8 hastada bu bulgulara difüzyon kısıtlılığı eşlik etmekteydi.

Sonuç: Sunulan çalışmanın sonuçlarına göre, non-alkolik WE tanılı olgularda MRG'de, alkolik WE tanılı olgularla benzer bulgular gözlenmektedir. Bu hastaların tanı ve tedavilerinin gecikmemesi amacıyla MR görüntülemenin kullanımının önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Wernicke ensefalopatisi, manyetik rezonans görüntüleme, tiamin eksikliği.

Abstract

Aim: Wernicke encephalopathy (WE) is a neuropsychiatric disease that develops due to the deficiency of thiamine (vitamin B1). It is often observed due to chronic alcoholism; however it can arise in any condition that causes deficiency in the intake or absorption of thiamine. The aim of this study is to emphasize the importance of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis and follow-up of this disease which can even lead to death when it is not treated.

Materials and Methods: Ten patients, who had been hospitalized in our institution and diagnosed as WE due to non-alkoholic reasons, were included in our study. In the MRI examinations of the patients, typical and atypical findings were evaluated according to the localization of involvement areas. The existence of accompanying diffusion restriction was evaluated.

Results: Typical involvement areas in cranial MRI were determined as bilateral medial thalamus in 10 patients, bilateral mammillary bodies in 8 patients, periaqueductal area/tectal plate in 7 patients. Atypical involvement areas were determined as fornix in 5 patients, cerebral cortex in 4 patients, putamen in 2 patients and cerebellum involvement in 1 patient. These findings were accompanied by diffusion restriction in 8 patients.

Conclusion: According to the results of the presented study, cranial MRI has similar findings in alcoholic and non-alkoholic WE patients. We conclude that, the utilization of cranial MRI in these patients has an important role to prevent the latency of the diagnosis and treatment.

Keywords: Wernicke encephalopathy, magnetic resonance imaging, thiamine deficiency.

Yazışma Adresi: Cenk Eraslan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-mail: eraslancenk@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 13.03.2018 Kabul Tarihi: 09.04.2018

Giriş

Wernicke ensefalopatisi (WE) tiamin (vitamin B1) eksikliğine bağlı olarak gelişen nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Sıklıkla kronik alkolizme bağlı olarak görülmekle birlikte tiamin alım veya emilim eksikliğine neden olan her türlü durumda ortaya çıkabilir. Uzamış kusma ve açlık, gastrointestinal cerrahiler, uzun süreli parenteral beslenme ve bu sırada multivitamin desteğinin yetersiz yapılması non-alkolik grubun nedenleri arasında sayılabilir (1-5). Ani gelişen bilinç değişiklikleri, nöro-oftalmoplejik bulgular ve ataksi ile karakterize klasik bir triada sahip olsa da, bu triad olguların küçük bir bölümünde bulunmaktadır (6,7). Yapılan çalışmalar olguların sadece %20'sinin yaşamları sırasında tanı aldığını ve büyük çoğunluğunun postmortem tanındığını göstermektedir (8). Hastalığın prognozu erken dönemde intravenöz tiamin replasmanına bağlı olarak değişmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) karakteristik olarak T2 ve *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) ağırlıklı görüntülerde sıklıkla talamus mediali, mamiller cisim, periakuaduktal alan ve tektal plakta simetrik sinyal artışları izlenir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme tutulum izlenen bu alanlarda difüzyon kısıtlanması görünümüne eşlik edebilir. Bu nedenle kraniyal MRG tanıyı doğrulamada önemli bir rol oynamaktadır (7).

Bu çalışmanın amacı tedavi edilmediği takdirde ölüme kadar giden ciddi sonuçlar doğurabilen bu hastalığın tanı ve izleminde MRG'nin önemini vurgulamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 2010 ile 2017 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde hospitalize edilen ve non-alkolik nedenlerle WE tanısı alan 5'i erkek, 5'i kadın 10 hasta dahil edildi. Veri tabanına kaydedilmiş olan hasta bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, etiyolojik faktörleri, klinik bulguları kaydedildi. Radyoloji ünitemizde hastalara 1,5 tesla MRG cihazı (*Symphony Vision, Siemens, Erlangen, Germany*) ve 3

tesla MRG (*Verio, Siemens, Erlangen, Germany*) ile T1, T2 ve FLAIR ağırlıklı sekanslar ile yapılan konvansiyonel kraniyal MR inceleme ile difüzyon ağırlıklı seriler retrospektif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme iki ayrı radyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi. MRG bulguları, tutulum yerlerinin lokalizasyonuna göre; tipik (talamus, mamiller cisim ve periakuaduktal alan/tektum) ve atipik (serebellum, forniks, putamen, serebral korteks) tutulum şeklinde kaydedildi. Ayrıca tutulum yerlerinin herhangi birinde eşlik eden difüzyon kısıtlılığı varlığı değerlendirildi. Hastaların tiamin replasmanı sonrası klinik takip ve laboratuvar bulguları kayıt altına alındı. Var ise takip görüntüleme bulguları incelenerek bulgular değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamız WE tanısı alan 5'i erkek (%50), 5'i kadın (%50) toplam 10 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların tanı aldıkları andaki yaşları 15 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 49.5 idi.

Hastaların nörolojik muayenesinde; 9 hastada bilinç bulanıklığı (değişik derecelerde), 5 hastada oftalmopleji bulguları (nistagmus), 3 hastada ataksi, 3 hastada vertigo, 1 hastada dizartri, 1 hastada ise işitme kaybı vardı. Tipik klinik triad 2 olguda tespit edildi.

Kraniyal MRG'de tipik tutulum alanları 10 hastada bilateral talamus mediali, 9 hastada bilateral mamiller cisim, 7 hastada periakuaduktal alan/tektal plak olarak tespit edildi. Atipik tutulum alanları ise 5 hastada forniks, 4 hastada serebral korteks, 2 hastada putamen, 1 hastada ise serebellum tutulumu şeklinde idi. 8 hastada ise bu bulgulara tutulum saptanan alanlarda izlenen difüzyon kısıtlılığı eşlik etmekteydi (Tablo-1).(Şekil-1).

Tüm bulgular ışığında tiamin replasmanı yapılan olguların; 3'ünde tedaviye tama yakın yanıt izlenirken, 3 hastada ise kısmi yanıt gözlemlendi. Dört hasta primer hastalıkları ve komorbiditeler nedeniyle kaybedildi. (Şekil-2).

Tablo-1. Hastaların Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları.

	T2 - Tipik bulgular				T2 - Atipik bulgular			Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
	Talamik	Mamiller cisim	Periakuadukt / tektal plak	Serebral korteks	Serebellum	Bazal ganglion	Forniks	
Olgu - 1	+	+	-	-	-	-	-	+
Olgu - 2	+	+	+	+	-	-	+	+
Olgu - 3	+	+	-	-	-	-	-	-
Olgu - 4	+	+	-	+	-	-	-	+
Olgu - 5	+	+	+	+	-	-	-	+
Olgu - 6	+	+	+	-	-	-	+	+
Olgu - 7	+	+	+	-	-	-	+	-
Olgu - 8	+	+	+	-	-	-	-	+
Olgu - 9	+	-	+	+	+	+	+	+
Olgu - 10	+	+	+	-	-	+	+	+

Tartışma

WE, tiyamin eksikliğine bağlı ortaya çıkan, tanı ve tedavisindeki gecikme sonucunda kalıcı ağır nörolojik hasar oluşturan ve ölüm ile sonuçlanabilen nöropsikiyatrik bir bozukluktur (6).

Tiamin (vitamin B1) suda çözünen, başta karaciğer olmak üzere vücutta depo edilebilen esansiyel bir vitamindir. Membran bütünlüğü ve membranlar arası osmotik gradientin korunmasında rol oynamaktadır (9). Tiamin, Krebs ve pentoz fosfat döngüsünde yer alan 3 anahtar enzim olan α -ketoglutarat dehidrogenaz ve piruvat dehidrogenaz kompleksi ile transketolaz için önemli bir ko-faktördür (10). Sağlıklı bir yetişkinin tiyamin ihtiyacı günde yaklaşık 1-2 mg'dır. Vücudun tiyamin rezervleri sadece 30-50 mg olduğundan, 3-4 haftadan uzun süren beslenme bozuklukları vitamin depolarını tamamen tüketebilir (11). WE en sık kronik alkolizm ile birlikte görülmektedir. Aslında kronik alkol kullanımı doğrudan tiyamin eksikliğinden sorumlu değildir. Sıklıkla bu duruma eşlik eden yetersiz beslenme, mukozal düzeyde düşük tiyamin emilim hızı, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve artmış tiyamin metabolizması, vitamin eksikliği gelişimine neden olabilir (11). Bununla birlikte, alkol ile ilişkili olmayan birçok klinik durumda da tiyamin eksikliği gözlemlenebilir (Tablo-2). Olgularımızın etiyo-lojisinde; primer hastalıkları zemininde gelişen 5 hastada

parenteral beslenme, 4 hastada yetersiz beslenme, 1 hastada ise tekrarlayan kusma yer almakta idi (Tablo-3).

Tablo-2. Non-Alkolik Wernicke Ensefalopatisi Nedenleri.

Gastrointestinal cerrahiler
Obezite cerrahisi
Gastrik bypass cerrahisi
Gastrojejunostomi
Uzun süreli Açlık
Sosyoekonomik nedenler
Uzun süreli diyet
Geriatrik hastalar
Uzun süreli kusma
Hiperemesis gravidarum
Kemoterapi
İyatrojenik
Total parenteral beslenme
Uzamış intravenöz beslenme
Aşırı glukoz yüklemeleri
Kronik Hemodiyaliz
Pankreatit
Psikiyatrik bozukluklar
Anoreksiya nervosa
Şizofreni

Tablo-3. Hastaların Primer Klinik Tanıları ve Wernicke Ensefalopatisi Gelişmesini Tetikleyen Nedenler.

	Primer hastalık	Wernicke ensefalopatisi etiyo-lojisi
Olgu - 1	Primeri bilinmeyen nöroendokrin karaciğer tümörü - İyatrojenik safra yolu yaralanması	Uzun süreli parenteral nutrisyon
Olgu - 2	Larinks malign neoplazmı (opere)	Malnutrisyon
Olgu - 3	Mide malign neoplazmı (opere)	Malnutrisyon
Olgu - 4	Koledok alt uç tümörü (opere)	Uzun süreli parenteral nutrisyon
Olgu - 5	SMV* trombozu - ileus	Kusma
Olgu - 6	Obezite cerrahisi sonrası anastomoz darlığı	Uzun süreli parenteral nutrisyon
Olgu - 7	Bilateral hidronefroz sonrası nefrostomi	Uzun süreli parenteral nutrisyon
Olgu - 8	Akut kolanjit – Hepatit C	Malnutrisyon
Olgu - 9	Vaskülit - akut pankreatit	Uzun süreli parenteral nutrisyon
Olgu - 10	Guillain Barre sendromu	Malnutrisyon

*Superior mezenterik ven.

Patolojik açıdan değerlendirildiğinde akut WE'de, tiyamin eksikliği ile osmotik gradient bozularak intraselüler ve ekstraselüler boşluklarda ödem oluşur. Ayrıca değişken derecelerde nekroz, demyelinizasyon, vasküler ve mikrogial proliferasyon, peteşiyal kanamalar ve bu değişiklikler takiben kan-beyin bariyeri işlev bozukluğu meydana gelir. Zamanında tiyamin desteği yapılmadığı takdirde hücre ölümleri gerçekleşir. Bu bulgular WE'nin patojenik mekanizmasına hem vazojenik hem de sitotoksik ödemin katkıda bulunduğunu göstermektedir (12,13). Beyinde en belirgin patolojik değişiklikler, daha

gevşek yapıda kan beyin bariyerine sahip ve tiyamin ilişkili glukoz ve oksidatif metabolizmanın daha yüksek oranda olduğu bölgelerde izlenir (9). Bu bölgeler üçüncü ventrikül çevresinde yerleşim gösteren talamus medialis, mamiller cisim, periakvaduktal gri cevher ile tektal plaktır (7-13). Bu alanların tutulumu WE için karakteristik olarak tanımlanmaktadır (7).

WE için akut başlangıçlı klasik bir klinik triad tanımlanmıştır. Farklı derecelerde bilinç bulanıklığı, nöro-oftalmolojik semptomlar ve ataksiden oluşan bu triad olguların yalnızca yaklaşık %16-38' inde mevcuttur

(6-7). En sık eşlik eden klinik bulgu, mental durum değişiklikleridir. Bu değişiklikler hafif oryantasyon bozukluğundan komaya kadar geniş bir yelpazeyi içerir. Bizim olgularımızın 9'unda (%90) literatür ile uyumlu olarak farklı derecelerde bilinç bozuklukları mevcut idi (14). Oftalmolojik bozukluklar arasında en sık görüleni ise nistagmüstür. Görme keskinliğinde azalma, diplopi, oküler kas felçleri, retinal hemoraji, papil ödem, anizokori diğer bulgular arasında sayılabilir (15). Bizim çalışmamızda 5 hastada nistagmus tespit edilmiş olup, başka bir oftalmopleji bulgusuna rastlanmamıştır. Denge bozuklukları da hafiften şiddetliye değişik derecelerde gözlenebilir. WE'ye eşlik eden diğer klinik bulgular arasında karın ağrısı, polinöropati, dizatri, hipotermi, işitme kayıpları, vertigo, epileptik nöbetler sayılabilir.

WE klinik olarak tanısı konulan bir hastalıktır. Kırmızı kan hücrelerinde transketolaz aktivitesi ve kan tiamin fosfat düzeyi ölçümü tanıya yardımcı parametrelerdir. Ancak bu ölçümler, teknik zorluklar ve düşük özgüllük nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir. Bu nedenle kraniyal MRG, WE tanısı şüpheli olgularda karakteristik görüntüleme bulgularıyla tanının desteklenmesinde kritik bir rol oynar. Yüksek kontrast rezolüsyonu sayesinde kraniyal MRG radyolojik görüntülemeye altın standarttır. Kraniyal MRG bulguları patolojik değişiklikler ile uyumlu olarak tipik ve atipik bulgular şeklinde iki gruba ayrılır. Medial talamus, mamiller cisim, periakuaduktal gri cevher ile tektal plakta T2 ve FLAIR sekanslarında bilateral ve simetrik sinyal artışları tipik bulgu olarak kabul edilir. Serebellar hemisfer, serebellar vermis, dentat nukleus, kraniyal sinir nukleusları, korpus kallozum splenium kesiminde, forniks, serebral korteks, bilateral red nukleuslar ve putamen patolojik olarak daha az tutulan bölgeler olup bu bölgelerdeki sinyal değişiklikleri atipik gruba dahil edilir.

Tipik görüntüleme bulguları arasında en sık medial talamus (3. ventrikül komşuluğuna uyan bölümü) tutulumu yer alır. Bu bölgedeki sinyal değişiklikleri neredeyse her zaman hastalığın diğer tipik bulgularıyla birlikte gözlenir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların tamamında talamus medialinde patolojik sinyal değişikliği gözlemlendi (16). Ayrıca bu bölgenin tutulumu oldukça nadir de olsa WE'nin tek bulgusu olarak ortaya çıkabilir (7). Buna paralel olarak bizim olgularımızdan da birinde sadece bu bölgede sinyal değişikliği gözlemlendi. Zhong ve ark. (10) 2005'te yayımlanan non-alkolik 6 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, medial talamus ve kaudat nukleus (baş kısmı) tutulumunu bilinç değişikliklerinden koma ile ilişkilendirmiştir. Ancak tamamında talamus medialinde tutulum gözlenen olgularımızın altısında koma hali mevcut olmamasının yanı sıra bu olgularda tedavi sonrasında bilinç bulgularında kısmi veya tama yakın regresyon gözlemlendi. Diğer bir tipik bulgu olan mamiller cisim tutulumu ise bazı yayınlarda daha çok alkoliklerde

bildirilmiştir (7). Buna karşın bizim olgularımızın tamamına yakınında (9/10) mamiller cisimde simetrik sinyal değişikliği gözlemlendi.

Atipik görüntüleme bulgularından serebellar tutulum; hem alkolik hem de non-alkolik hasta grubunda, tipik veya atipik sinyal değişiklikleriyle birlikte gözlenebilir. MR görüntülemeye serebellum tutulumu oldukça nadirdir. Ancak patolojik çalışmalar, WE olgularının yarısından fazlasında serebellumun etkilendiğini göstermektedir (17). Kraniyal sinir tutulumu ile ilgili birkaç yayınlanmış olgu mevcut olup; tutulan sinirler 6., 7., 8. ve 12. kraniyal sinirlerdir (7,18). Bu değişiklikler her zaman non-alkolik hastalarda ve hastalığın tipik diğer sinyal değişiklikleri ile beraber gözlenmiştir (7). Olgularımızın hiçbirisinde kraniyal sinir tutulumu mevcut değildi. Kortikal tutulum literatürde geri döndürülemeyen hasar ve kötü prognoza işaret eder (10,16). Bununla birlikte Chui ve ark. (19) tekrar bilincini kazanan akut pankreatitli bir WE olgusunu bildirmiştir. Çalışmamızı gözden geçirdiğimizde, kortikal tutulum saptanan 4 olgumuzun 3'ü WE tanısı konulmasını takiben kısa süre içerisinde kaybedildi. Koledok alt uç tümörü nedeniyle opere olan ve uzun süreli parenteral nutrisyon alan 56 yaşındaki olgumuzda ise takipte bulguların gerilediği gözlemlendi.

Pediyatrik hasta grubunda; sinyal değişiklikleri muhtemel bu düzeydeki yüksek tiamin bağımlı metabolizma nedeniyle sıklıkla bazal ganglionlar düzeyinde ve karakteristik olarak putamende izlenmektedir. Buna paralel olarak tek pediatrik hastamız olan 15 yaşında olguda da putamen tutulumu tespit edildi. Ayrıca 55 yaşında Guillain-Barre nedeniyle takipli ve malnütrisyon nedeniyle WE tanısı konan olgumuzda da putamen tutulumu mevcut idi. Bununla birlikte, MRG'de sinyal değişikliklerinin tespit edilmemesi, WE tanısını dışlamamaktadır. Kontrast madde uygulanması sonrası bu olgularda T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast tutulumu gözlemlenmektedir (20). Bu bulgu sıklıkla alkoliklerde ve mamiller cisimde; hatta bazen de hastalığın tek bulgusu olarak ortaya çıkabilir (7,21). Zuccolli ve ark. (7,14) yayımladıkları 2 çalışmada da en sık kontrast tutulumunu mamiller cisimde bildirmiştir. Bu çalışmalarda T2 ağırlıklı görüntülerde en sık tutulum bölgesi olan talamus medialinde, mamiller cisme kıyasla daha düşük oranda (%50) kontrast tutulumu gözlemlenmiştir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye hastalığın patolojik mekanizması ile korele olarak; vazojenik ödem ile uyumlu *apparent diffusion coefficient* (ADC) serilerinde normal/artmış değerler veya sitotoksik ödem ile uyumlu düşük değerler (difüzyon kısıtlılığı) tespit edilebilir. Difüzyon kısıtlılığı bulguları tedavi ile geri dönebilir. Ayrıca olguların bir kısmında difüzyon ağırlıklı görüntülemeye sadece bilateral talamusta ve periakuaduktal bölgede hafif artmış sinyal şeklinde izlenebilir. Literatürde difüzyon ağırlıklı görüntülemenin

rolü veya katkısı net olarak ortaya konulmamıştır (15,16). Hasta grubumuzda difüzyon kısıtlılığı tespit edilen olguların yarısında (4/8) bulgular geri dönerken, tanı konulmasını takiben kısa sürede kaybedilen 4 hastanın tümünde difüzyon kısıtlanması gösteren lezyon varlığı saptanması dikkat çekiciydi.

Alkolik ve non-alkolik hastaların kraniyal MR görüntüleri akut evrede farklılıklar gösterebilmektedir. Literatürde bu konuda 56 hasta ile en geniş seriyeye sahip Zuccoli ve ark. (14) 2009'da yayımladıkları çalışmalarında, atipik sinyal değişikliklerinin sadece non-alkolik grupta tespit edildiğini, tipik görüntüleme bulgularına ise daha çok alkoliklerde rastlandığını bildirmiştir. Buna neden olarak da patofizyolojik süreç farklılığı veya alkolün atipik lezyon oluşan alanlarda olası koruyucu etkisini öne sürmüştür. Ancak daha sonra başta Ha ve ark. (22), olmak üzere tipik ve atipik sinyal değişikliklerine her iki grupta da rastlandığını bildiren çok sayıda yayın ve olgu bildiri yapılmıştır (23). Tamamı non-alkolik bireyler olan kendi hasta grubumuzda bu yayınlara paralel olarak ağırlıklı tipik görüntüleme bulguları mevcut olup, 3 hastamızda atipik tutulum bulgularından hiçbiri gözlenmedi. Bunun yanı sıra yine alkoliklerde mamiller cisim ve serebellar vermiste akut dönemde atrofi varlığı da gözlenebilmektedir. Bu durumun tekrarlayan, eski ataklara bağlı olduğu düşünülmektedir (10,15). Hasta grubumuzda tanımlanan bölgelerde atrofi tespit edilmedi.

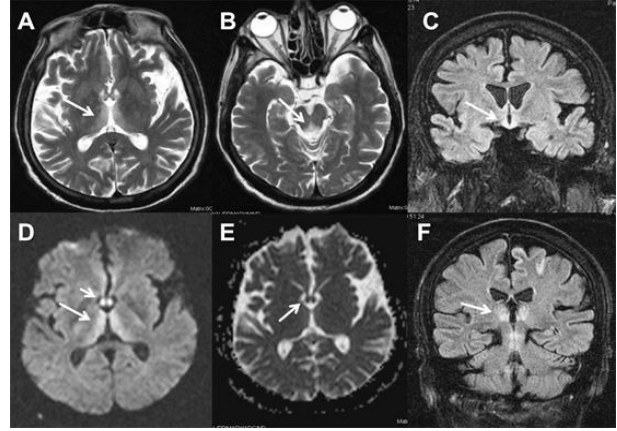
WE tanısı netleşen veya şüpheli olgularda zaman geçirmeden intravenöz tiamin replasmanı yapılmalıdır. Erken tedavi hastalığın klinik seyri açısından son derece önemlidir. Tedavi edilmeyen veya tedavisi geciken hastaların %85'inde Korsakoff sendromu gelişebilir (sıklıkla alkoliklerde) ve %20'sinde ölüme neden olabilir (24). Tedaviye yanıt ilk haftada gözlenebilmekle birlikte bulguların gerilemesi 1 yıla yakın bir süreyi bulabilir (10,15). Bununla birlikte, nistagmus ve ataksi gibi sekel bozukluklar sıklıkla gözlenebilir. Bu bulgulara paralel olarak çalışma grubumuzdaki 6 hastamızda (3'ünde kısmi) klinik bulgular geriledi.

Retrospektif bir değerlendirme olması, hasta sayımızın azlığı, MR görüntülemeye kontrast madde verilmemesi, hastaların hepsinin tedavi sonrası MR görüntülemelerinin bulunmaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

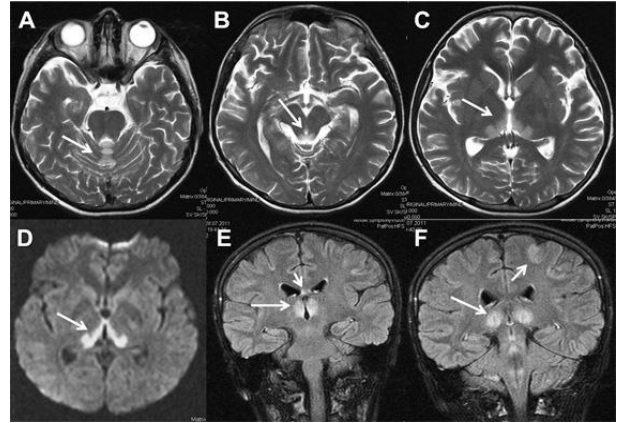
Sonuç

Büyük oranda nonspesifik klinik bulgular göstermesi nedeniyle sıklıkla atlanabilen WE tanısında karakteristik görüntüleme bulguları ile kraniyal MR çok değerli bir yöntemdir. Tamamı non-alkolik WE tanılı olgulardan oluşan hastalarımızın görüntüleme bulguları, alkolik WE hastalarında gözlenen görüntüleme bulguları ile belirgin farklılık göstermemekte olup WE düşünülen hastaların

tanı ve tedavilerinin gecikmemesi amacıyla MRG kullanımının önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır.



Şekil-1. Altmış beş yaşında bilinç bulanıklığı ile başvuran Crohn hastalığı tanılı olgu. Tipik WE görüntüleme bulguları ile başvuran hastada tiamin replasmanı sonrası tam iyileşme izlendi. T2 aksiyel görüntülerde (A,B) bilateral medial talamik lokalizasyonda (A-ok) ve periaquaduktal bölgede (B-ok), koronal FLAIR görüntüde (C) ise bilateral mamiller cisimlerde (C-ok) sinyal intensite artımı izlenmektedir. Difüzyon (B1000) (D) ve ADC haritalarda (E) bilateral talamus (D-ok) ve mamiller cisimlerde (E-kısa ok) difüzyon kısıtlanması ile koronal FLAIR görüntüde (F) bilateral talamik sinyal intensite artışı (F-ok) mevcuttur.






Şekil-2. Nöbet ve bilinç bulanıklığı gelişen kronik pankreatit ve buna bağlı beslenme bozukluğu olan 15 yaşındaki olgu. Tipik ve atipik WE görüntüleme bulgularının birlikte izlendiği hasta uygun tedaviye rağmen kaybedildi. T2 aksiyel görüntülerde (A-C) serebellumda (A-ok), periaquaduktal alanda (B-ok), bilateral talamik lokalizasyonda (C-ok) sinyal intensite artımı izlenmektedir. Difüzyon (B1000) görüntüde bilateral medial talamik (D-ok) lokalizasyonda difüzyonel kısıtlanma mevcut. Koronal FLAIR görüntülerde (E-F) bilateral talamik lokalizasyonda (E-uzun ok, F-uzun ok), bilateral fornikte (E-kısa ok) ve sol pariyetal kortekste (F-kısa ok) sinyal intensite artışı izlenmektedir.

Kaynaklar

1. Saad L, Silva LF, Banzato CE, Dantas C, Garcia C. Anorexia nervosa and Wernicke-Korsakoff syndrome: A case report. *J Med Case Rep* 2010;4:217.
2. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(4):255-68.
3. Loh Y, Watson WD, Verma A, Chang ST, Stocker DJ, Labutta RJ. Acute Wernicke's encephalopathy following bariatric surgery: Clinical course and MRI correlation. *Obes Surg* 2004;14(1):129-32.
4. Sequeira Lopes da Silva JT, Almaraz Velarde R, Olgado Ferrero F, et al. Wernicke's encephalopathy induced by total parental nutrition. *Nutr Hosp* 2010;25(6):1034-6.
5. Azim W, Walker R. Wernicke's encephalopathy: A frequently missed problem. *Hosp Med* 2003;64(6):326-7.
6. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: A retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49(4):341-45.
7. Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, et al. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(7):1328-31.
8. Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia-a neuropathological study of 131 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46(7):593-8.
9. Harper C, Butterworth R. Nutritional and metabolic disorders. In: Graham DI, Lantos PL (eds). *Greenfield's Neuropathology*. Vol. 1, 6th ed. London: Hodder Arnold;1997:601-52.
10. Zhong C, Jin L, Fei G. MR Imaging of nonalcoholic Wernicke encephalopathy: A follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(9):2301-5.
11. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000;35(1):2-7.
12. Park SH, Kim M, Na DL, Jeon BS. Magnetic resonance reflects the pathological evolution of Wernicke encephalopathy. *J Neuroimaging* 2001;11(4):406-11.
13. Gui QP, Zhao WQ, Wang LN. Wernicke's encephalopathy in nonalcoholic patients: Clinical and pathologic features of three cases and literature reviewed. *Neuropathology* 2006;26(3):231-5.
14. Zuccoli G, Santa Cruz D, Bertolini M, et al. MR imaging findings in 56 patients with Wernicke encephalopathy: nonalcoholics may differ from alcoholics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):171-6.
15. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G, Manto A. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: A review. *Biomed Res Int* 2014;2014(4):503-96.
16. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: Review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(2):501-8.
17. Victor M, Adams RD, Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurological disorders due to alcoholism and malnutrition*. 2nd ed. Philadelphia: FA Davis Company; 1989:123-9
18. Bae SJ, Lee HK, Lee JH, Choi CG, Suh DC. Wernicke's encephalopathy: Atypical manifestation at MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(8):1480-2.
19. Cui HW, Zhang BA, Peng T, Liu Y, Liu YR. Wernicke's in a patient with acute pancreatitis: Unusual cortical involvement and marvelous prognosis. *Neurol Sci* 2012;33(3):615-8.
20. Mascalchi M, Simonelli P, Tessa C, et al. Do acute lesions of Wernicke's encephalopathy show contrast enhancement? Report of three cases and review of the literature. *Neuroradiology* 1999;41(4):249-54.
21. Shogry ME, Curnes JT. Mamillary body enhancement on MR as the only sign of acute Wernicke encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15(1):172-4.
22. Ha ND, Weon YC, Jang JC, Kang BS, Choi SH. Spectrum of MR imaging findings in Wernicke encephalopathy: Are atypical areas of involvement only present in nonalcoholic patients? *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(7):1398-402.
23. Sugai A, Kikugawa K. Atypical MRI findings of Wernicke encephalopathy in alcoholic patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(5):W372-3.
24. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: New clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6(5):442-55.

Diz artroskopisi ve inguinal herni cerrahisinde ünilateral ve bilateral spinal anestezi uygulamalarında QTc değişikliklerinin karşılaştırılması

Comparison of QTc changes in unilateral and bilateral spinal anesthesia applications for arthroscopic knee and inguinal hernia surgery

Fatoş İpek Türk¹  Tuncer Şimşek²  Mesut Erbaş² 

¹Bingöl Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bingöl, Türkiye

²Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Öz

Amaç: Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ve düzeltilmiş QT değeri (QTc) değişiklikleri açısından ünilateral ve bilateral spinal anestezi yöntemlerinin hasta grupları üzerinde karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Artroskopi ve inguinal herni cerrahilerinde toplamda 40 hastaya rastgele geliş sırasına göre bilateral ve ünilateral spinal anestezi uygulandı. Lokal anesteziğin intratekal olarak verilmesi sonrasındaki 1, 3, 5, ve 15. dakikalarda ve ardından cerrahi başladığından itibaren 1, 3, 5, 15.dk ve ardışık gelen 10 dakikalık sürelerde 30 saniye süren holter EKG kaydı alındı. Hastaların hemodinamik parametreleri kaydedildi. Düzeltilmiş QT değerleri hesaplandı.

Bulgular: Kalp atım hızları 25. dakikada ve 35. dakikada bilateral spinal grupta daha fazla olup gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0,046$; $p=0,021$). QTc değerlerinin, spinal anestezi ve cerrahi süre ölçümlerinde her iki grupta da uzadığı görüldü. Bazett'e göre QTc değerlerinin spinal anestezinin 1., 3., 5. ve 15. dakikasında ve cerrahi süresinin 1., 3., 5., 15., 25. ve 35. dakikasında bilateral grupta ünilateral gruba göre istatistiksel anlamlı daha uzun olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç: Ünilateral spinal anestezinin QTc uzamasına bağlı kardiyovasküler komplikasyonları önleme açısından bilateral spinal anesteziye göre daha üstün bir yöntem olduğu değerlendirilmektedir..

Anahtar Sözcükler: Spinal anestezi, EKG, uzamış QT aralığı.

Abstract

Aim: Comparison of unilateral and bilateral spinal anesthesia methods on patient groups in terms of effects on cardiovascular system and corrected QT value (QTc) changes.

Materials and Methods: A total of 40 patients undergoing arthroscopy and inguinal hernia surgery with bilateral and unilateral spinal anesthesia according to the order of randomization. After the administration of intrathecal local anesthesia holter ECG records were taken at 1, 3, 5 and 15th minutes and recordings were continued at 1, 3, 5, 15th minutes of the surgery. Recordings repeated every 10 minutes and every record done for 30 seconds measurement period. Hemodynamic parameters of the patients were also recorded. QTc values were calculated.

Results: Heart rates were higher in the bilateral spinal group at 25 minutes and 35 minutes with significant difference when the groups were compared ($p=0.046$; $p=0.021$). QTc values measured during the spinal anesthesia and surgery were found to be prolonged in both groups. Bazett's QTc values measured at the 1, 3, 5 and 15th minutes of the spinal anesthesia and at the 1, 3, 5, 15, 25, and 35th minutes of the surgical period were statistically significantly prolonged in bilateral group compared to unilateral group ($p<0.05$).

Conclusion: Unilateral spinal anesthesia is considered superior to bilateral spinal anesthesia in terms of prevention of cardiovascular complications due to QTc prolongation.

Keywords: Spinal anesthesia, ECG, prolonged QT interval.

Yazışma Adresi: Tuncer Şimşek
Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye
E-mail: rtksege@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 10.01.2018 Kabul Tarihi: 08.05.2018

Giriş

Spinal anestezinin operasyon süresince hastanın bilincinin yerinde olması, hava yolunun açık kalması, yutma refleksi kaybolmadığı için mide içeriğinin aspirasyon riskinin olmaması, cerrahi ve travmaya bağlı stres cevabının azalması, postoperatif dönemde analjezinin devam etmesi, erken mobilizasyon nedeniyle tromboemboli riskinin azalması ve uygulama maliyetinin az olması gibi birçok avantajı vardır (1). Spinal anestezi klinik pratikte yaygın kullanılmaktadır, ancak anestezi sonrası bloğa bağlı olarak gelişen hipotansiyon ana dezavantajıdır. Geleneksel spinal anestezi ile karşılaştırıldığında, ünilateral spinal anestezinin daha az kardiyovasküler yan etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, uygulanan ünilateral spinal blok tipinin solunum hızını ve arteriyel oksijen doygunluğunu etkilemediği bildirilmiştir (2).

Ünilateral spinal anestezi sayesinde düşük doz lokal anestetik verilerek yeterli analjezi ve kas gevşemesi sağlanabilir. Ancak yetersiz bloğun düzeltilmemesi, uzayan cerrahilerde anestezi süresinin uzatılmaması, postoperatif dönemde ağrının giderilmesi için başka yöntemlere gereksinim duyulması gibi dezavantajları vardır (3-5). Buna ek olarak, bilateral bloktan daha seyrek olmasına rağmen, ünilateral bloklarda da miyokard kontraktilesinin baskılanması ve periferik vazodilatasyon oluşması sonucunda kalp atım hacminde ve arteriyel kan basıncında düşme meydana gelmektedir (2,6). Peroperatif dönemde cerrahi girişime ve anesteziye bağlı sorunların daha az gözleneceği, pulmoner ve kardiyovasküler sistemi en az etkileyen anestezi yöntemlerinin tercih edilmesi önemlidir (7).

Standart yüzey elektrokardiyogram (EKG)'sinde en uzun QT aralığı ile en kısa QT aralığı arasındaki fark olarak tanımlanan QT dispersiyonu ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini gösteren bir parametredir (9). Bazı çalışmalarda uzun QT aralığının aritmi riskini gösterebileceği belirtilmiştir (10,11). QT dispersiyonunun iskemik kalp hastalıkları ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12).

Planladığımız bu çalışma ile, ünilateral spinal anestezinin bilateral spinal anestezi ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ve düzeltilmiş QT değeri (QTc) değişiklikleri açısından anlamlı derecede daha üstün özellikleri olduğunu gösterebileceğimizi düşünüyoruz.

Gereç ve Yöntem

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra elektif ortopedik diz artroskopisi ve tek taraflı inguinal herni cerrahisi olacak, spinal anestezi uygulanabilecek, ASA I-II risk grubuna giren 18 ile 50 yaş arasındaki toplamda

40 hasta ünilateral ve bilateral olarak iki grup halinde çalışmaya alındı.

Hastalara operasyondan 8 saat önce aç kalmaları gerektiği bildirildi. Çalışma hakkında bilgilendirilip onamları alındı. Çalışmayı kabul etmeyen ve spinal anestezi yöntemi için kontrendikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Operasyon öncesi hastalara premedikasyon yapılmadı. Hastalar operasyon masasında iken 10 dk içinde 8 mL/kg %0.9 NaCl solüsyonu verildi. Anestezi öncesi ve toplam verilen sıvı miktarı kaydedildi. Operasyon salonuna alınan hastalara EKG, SpO₂, non-invaziv kan basıncı ölçümü monitörizasyonu yapıldı ve 4L/dk'dan maskeyle O₂ verildi. Demografik bilgileri, sistolik ve diastolik basınçları, nabız dakika sayıları ölçülüp not edildi. Aynı anda başlangıç olarak kabul edilen bazal holter EKG monitorizasyonu eş zamanlı yapıldı ve spinal anestezi öncesi 30 sn süreyle ilk kayıt alındı.

Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Grup B'ya 3 mL %0.5 hiperbarik bupivakain ile bilateral spinal blok yapıldı. Grup U'ye 3mL %0.5 hiperbarik bupivakain ile ünilateral spinal blok yapıldı. İlaçlar intratekal olarak verildi.

Grup B'deki hastalara spinal anestezi oturur pozisyonda, L4-5 veya L3-4 vertebral aralıktan yapıldı ve hastalar cerrahi uygulanacak bacak veya taraf ayırt edilmeden supin pozisyonda yatırıldı.

Grup U'deki hastalara, anestezi uygulanacak bölgeye steril şartlarda cilt temizliği yapıldıktan sonra spinal anestezi opere olacak taraf altta kalacak şekilde yan yatar pozisyonda, L4-5 veya L3-4 vertebral aralıktan yapıldı. Hastalar 10 dk süreyle bu pozisyonda bekletildi.

Spinal ponksiyon deneme sayısı kaydedildi. Üç denemede de ponksiyonun başarısız olması halinde olgu çalışma dışı bırakıldı. Spinal iğne setinde bulunan 25 G spinal iğne ile orta hattan dura liflerine paralel olacak şekilde girilip duranın geçildiği hissedildikten sonra, berrak BOS gelişi görüldü ve 3 ml 15 mg hiperbarik bupivakain 10 sn süreyle verildi. İlaç verme işleminin bitişi 1. dk kabul edildi. 1. dakikadaki holter kaydı alındı.

Spinal anestezinin duyuşal blok seviyesi, motor blok derecesi ve kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve SpO₂ değerleri spinal anestezi yapıldıktan sonra 15 dk boyunca, Holter kaydı spinal anestezi sonrası 1., 3., 5. ve 15. dakikalarda alındı. Cerrahi başladığında da 1., 3., 5., 15. dakikalarda 30 saniyelik kayıt alındı daha sonra ameliyat bitimine kadar her 10 dakikada bir kayıtlara devam edildi. EKG verisi dijital ortama aktarıldı (Poli-Spektrum 12 kanal ECG sistemi, Poli-Spektrum-8, Neurosoft, 5, Voronin str, Ivanovo, Russia). EKG kayıtları 1 mV=20 mm, hız 50 mm/s ve 35 Hz filtre kullanılarak I, II, III, aVR, aVL and aVF derivasyonlarından ölçüldü. QT aralığı Q dalgasının

başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki mesafe olarak kayıt edildi. QTc, Bazett formülü kullanılarak hesaplandı (13).

Duyusal blok düzeyi *Pin Prick* testi ile dermatom düzeyi olarak, motor blok derecesi ise *Bromage* Skalası ile değerlendirildi.

Opere olacak tarafın L4 ve T12 dermatomunda iğne ucunun sivri hissedilmediği tespit edildikten sonra operasyonun başlamasına izin verildi. Ponksiyondan operasyon başlangıcına kadar geçen süre kaydedildi.

Kontrol değerlerine göre OAB %20'den daha fazla düştüğünde veya 60 mmHg'nın altına indiğinde hipotansiyon olarak kabul edilip, hızlı şekilde (50 mL/dk) sıvı replasmanına başlandı. Üç dakika içinde cevap alınmadığı takdirde IV efedrin 10 mg bolus verilerek tedavi edildi ve servisine gidene kadar geçen sürede verilen toplam efedrin miktarı kaydedildi. KAH'nın 50 atım/dk'nın altına inmesi bradikardi olarak değerlendirildi, atropin IV 0.5 mg bolus verilerek tedavi edildi ve takip formuna kaydedildi.

Hastalar ameliyat süresince hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusma, ağrı, titreme, huzursuzluk, solunum depresyonu gibi yan etkiler bakımından izlendi ve oluşan komplikasyonlar kaydedildi. Ameliyat bitiminde hasta ve cerrahi ekibe uygulanan anestezi yönteminden memnun olup olmadıkları soruldu ve memnuniyet dereceleri 0- kötü, 1-vasat, 2-iyi, 3-çok iyi, 4- mükemmel şeklinde değerlendirilerek kaydedildi. Cerrahi girişim sonlandığında derlenme odasına alındı. Derlenme odasında takip parametreleri normal seyreden hastalar cerrahi servisine yollandı.

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS paket program 19.0 sürümünü kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda frekans, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenlerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılmadığından non-parametrik bir test olan *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Grup B yaş ortalaması $44,8 \pm 7,9$, grup U yaş ortalaması $41,6 \pm 9,0$ 'dir. Yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,163$). Grup B spinal süresi $61,7 \pm 15,8$ dk iken Grup U spinal süresi $69,9 \pm 15,7$ dk bulundu. Spinal süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,083$). Sıvı yüklemesi Grup B $495,0 \pm 88,7$ ml, Grup U $547,5 \pm 155,1$ hesaplandı. Sıvı yüklemesi açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,115$). Toplam sıvı yüklemesi Grup B $1345,0 \pm 305,1$ mL, Grup U $1380,0 \pm 338,1$ mL hesaplandı ve iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,722$).

Gruplar arasında spinal deneme sayısı ($p=0,799$), BMI ($p=0,224$), kadın-erkek cinsiyet ($p=0,327/p=0,327$) açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Grup B'nin %45'i (n=9) ASA 1, Grup U'nun ise %55'i (n=11) ASA 1 bulundu. Bilateral grubun %55'i (n=11) ASA 2, ünilateral grubun ise %45'i (n=9) ASA 2 idi. ASA'ya göre her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,527/p=0,527$).

Grup B %50'si (n=10) sağ işlem tarafı, Grup U %35'i (n=7) sağ işlem tarafıdır. İşlem tarafına göre her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,337$).

Bilateral ve ünilateral grupta komplikasyon gözlenmedi.

Grup B potasyum (K) değeri $4,2 \pm 0,3$, Grup U'nun $4,4 \pm 0,4$ idi. K değerleri açısından her iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0,378$).

Kalp atım hızı ortalaması bilateral grupta daha yüksekti, cerrahi 25. ve 35. dakikada her iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,046$; $p=0,021$). (Şekil-1).

Ortalama arter basıncı açısından başlangıç, spinal ve cerrahi süresi boyunca Grup B ve Grup U arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak ünilateral grubun ortalaması daha yüksek bulundu.

QT açısından başlangıç, spinal ve cerrahi süresinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bilateral grupta QT süre ortalaması daha yüksek saptandı

Bazett'e göre hesaplanmış QTc değerlerinin spinal anestezinin ilk 15 dakikası içerisindeki ölçüm aralıklarında her iki grupta da uzadığı görüldü. QTc değerleri açısından her iki grup birbirleriyle karşılaştırıldığında spinal anestezinin 1., 3., 5. ve 15. dakikalarında bilateral grupta ünilateral gruba göre istatistiksel anlamlı daha uzun olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Bazett'e göre hesaplanmış QTc değerlerinin cerrahi sürelerine göre ölçümlerinde her iki grupta da uzama tespit edildi. QTc değerleri cerrahi süresinin 1., 3., 5., 15., 25. ve 35. dakikasında bilateral grupta ünilateral gruba göre istatistiksel anlamlı daha uzun olduğu görüldü ($p < 0,05$), (Tablo-1), (Şekil-2).

Tartışma

Yaptığımız bu çalışma ile bilateral ve ünilateral spinal anestezinin hastaların EKG takiplerine göre QTc süresi üzerine etkileri araştırıldı. Çalışma sonucunda QTc'nin ünilateral spinal blok gerçekleştirilen gruba göre bilateral spinal blok uygulanan grupta daha fazla uzadığı tespit edildi.

QTc aralığındaki bir artışın iskemik kalp hastalığında ani ölüme neden olduğu gibi sağlıklı bireylerde de ani ölümle ilgili olabileceği gösterilmiştir (14). QT aralığı normal olarak, 0,36-0,44 sn ve QT değeri 0,44 sn'den fazla ise uzamış QT olarak adlandırılır (15).

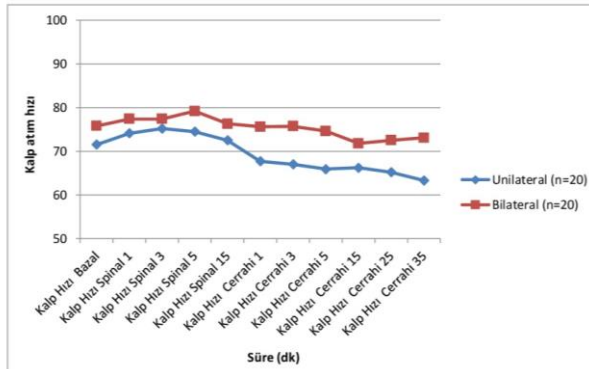
Çalışmamızdaki kalp hızlarında ise cerrahi 25. ve 35. dakikalarda anlamlı fark tespit edildi. Bu bulgular, ünilateral spinal ve bilateral spinal anestezinin kalp hızı

üzerine dolayısıyla QT üzerine olan etkilerinin cerrahi süresinin uzamasıyla daha da belirginleşeceğini düşündürmektedir. Bu nedenle cerrahi süresi uzayan ve bilateral spinal blok uygulanan vakalarda QT uzaması açısından ek risk faktörü oluşmaktadır.

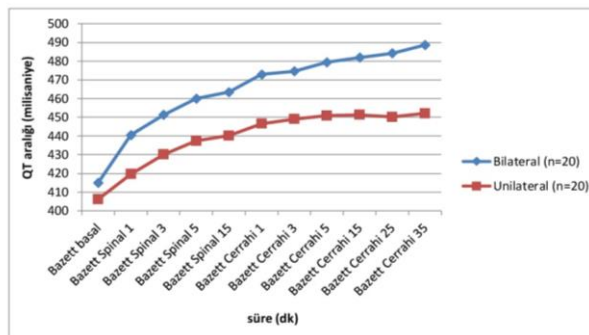
Tablo-1. Bazett'e Göre QTc Değerleri (ms).

	Bilateral (n=20) ortalama±ss	Ünilateral (n=20) ortalama±ss	p değeri*
Bazett bazal	415,0±20,0	406,2±27,7	0,233
Bazett S1	440,5±25,2	419,6±29,0	0,014
Bazett S3	451,3±18,8	430,1±26,2	0,004
Bazett S5	460,0±23,6	437,4±25,9	0,006
Bazett S15	463,5±21,3	440,2±26,3	0,005
Bazett C1	472,9±21,7	446,6±21,9	0,001
Bazett C3	474,6±19,9	449,0±22,8	0,001
Bazett C5	479,4±23,3	450,9±25,3	0,001
Bazett C15	481,9±22,2	451,3±25,9	<0,001
Bazett C25	484,2±20,0	450,2±21,7	<0,001
Bazett C35	488,6±17,3	452,1±19,8	<0,001

*: Mann Whitney U testi, ss: standart sapma.



Şekil-1. Kalp hızı ortalamalarının her iki gruptaki değişimi.



Şekil-2. Bazett ortalamalarının her iki gruptaki değişimi.

Owczuk ve ark.'nın (16) ortopedik cerrahi girişim uygulanan hastalarda spinal anestezinin QTc aralığı üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmasında 1, 3, 5 ve 15 dakikalık sürelerde QTc aralığı değerlerinde

istatistiksel olarak anlamlı uzama tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise benzer şekilde 1., 3., 5. ve 15. dakikalarda ve sonrasındaki sürelerde bilateral ve ünilateral grupta QTc'de anlamlı uzama olduğu tespit edildi. Ancak bilateral grupta ünilateral gruba göre QTc deki uzama daha uzun bulunmuştur.

Chohan ve ark. (17) yaptığı bir çalışmada ünilateral spinal anestezinin yüksek riskli hastalarda spinal bloğun kardiyovasküler etkilerini en aza indirmek için yararlı olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde riskli hastalarda ünilateral blok uygulayarak kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkiler gösteren QTc'nin uzaması araştırıldı ve ünilateral blok ile bu risklerin azaltılabileceği tespit edildi. Fanelli ve ark. (18) bloğun cerrahi tarafta kısıtlanmasının hipotansiyon ve bradikardi gibi spinal anestezide bağlı kardiyovasküler etkileri anlamlı derecede azalttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda ise bilateral ve ünilateral grupta hemodinamik değişiklik açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Diz artroskopisi olan hastalarda ünilateral ve konvansiyonel bilateral spinal anestezide bupivakain kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada, yüz hastaya rastgele 8 mg hiperbarik bupivakain ile ünilateral ve bilateral spinal anestezide uygulanmış, bilateral grubun sekiz hastasında (%17) ve ünilateral grubun üç hastasında (%6) görülen hipotansiyon intravenöz sıvı ile tedavi edilmiştir (18). Yalnızca bilateral grubun beş hastasında vazopressör ilaç ihtiyacı doğmuş, bradikardinin ünilateral grupta dört ve bilateral grupta beş hastada görüldüğü bildirilmiştir (18). Çalışmamızda hipotansiyon açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Ünilateral ve bilateral her iki grupta da bazal değerlere göre OAB değerlerinde azalma olsa da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda ünilateral spinal anestezide ve bilateral spinal anestezinin QT uzamasına etkilerinin karşılaştırılması amaçlandığından farklı dozlar kullanıldığında QT üzerindeki değişikliklerin yöntemden bağımsız olarak doza bağlı da etkilenebileceği düşünüldü. Bu nedenle her iki grupta aynı doz ilaç kullanılmış olup uygulanan yöntemin QT değişikliklerini nasıl etkilediği çalışılmıştır. Hanbeyoglu ve ark. (19) çalışmasında da spinal anestezide için 10 mg (2 mL) 0,5% Bupivakain ve 15 mg (3 mL) 0,5% bupivakain verilen iki ayrı gruptaki hastalarda Bazett formülüne göre QTc değerleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada doza bağlı olarak QT süresinin uzadığı ancak yüksek dozların ciddi aritmi oluşturmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda tüm hastalara uygun güvenlik aralığı ve yeterli blok seviyesi elde etmek açısından 15 mg (3 mL) 0,5% Bupivakain dozu uygulanmıştır.

Sonuç

Her iki grupta da bazal değerlere göre QTc'de uzama olmuştur. Ancak ünilateral spinal anestezinin hastaların QTc'lerinde daha az uzamaya neden olduğunu gördük. Uzamış QT'nin sağlıklı hastalarda da ölümcül aritmilere

neden olabileceğinden kardiyak yönden riskli hastalarda taraf seçerek ünilateral rejyonel anestezi uygulamasının yapılması önerilebilir. Aynı zamanda cerrahi sürenin daha uzun olmasının QT'ye olan bu etkileri daha net açığa çıkaracağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Atkinson RS, Rushman GB, Davies NJH. Spinal Analgesia: Intradural and Extradural, Lee's Synopsis of Anaesthesia, 11th ed. London: Butterworth-Heinemann Ltd.; 1993:691-745.
2. Osinaike BB, Amanor-Boadu SD, Lawani-Osunde AS, Eyelade OR. Clinical comparison of cardiorespiratory effects during unilateral and conventional spinal anaesthesia. West Afr J Med 2007;26(3):230-33.
3. Erdine S. Sinir Blokları, 1. Baskı. İstanbul: Emre Matbaacılık; 1993:49-230.
4. Kayhan Z. Klinik Anestezi, 2. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1997:435-503.
5. Collins VJ. Principles of Anaesthesiology, 3rd. Ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993:12-1571.
6. Morgan E, Maged M. Spinal Epidural and Caudal Blocks. Clinical Anesthesiology, 1st ed. Los Angeles: Prentice-Hall International Inc.; 1991:189-211.
7. Hinrichs F, Boudriot U, Griss P. 10 year results with a cemented fine-grit-blasted titanium-aluminum-vanadium hip endoprosthesis shaft. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2000;138(1):52-6.
8. Erciyes N, Solak M, Özen İ, Aktürk G, Çolak MS, Duman E. Genel anestezi altında total kalça protezi ameliyatı yapılan 45 hastanın değerlendirilmesi. Bursa Devlet Hastanesi Tıp Bülteni 1989;5:131-7.
9. Tuncer C, Özdemir R, Güven A, Sezgin AT, H Pekdeir, B Komşuoğlu. Sağlıklı bireylerde standart ve komplet elektrokardiyografik kayıttaki QT, QTc intervalleri ve dispersiyon degerleri. MN Kardiyoloji 1997;4:329-32.
10. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J 1990;63(6):342-4.
11. Aksöyek S, Batur M, Atalar MK. Akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen taşiaritmilerde QT dispersiyonu. Türk Kardiyol Dern Arş 1996;24;88-92.
12. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. Am J Cardiol 1994;74(11):1113-8.
13. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Ann Noninvasive Electrocardiol. 1997;2(2):177-94.
14. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al. The effect of intravenous lidocaine on QT changes during tracheal intubation. Anaesthesia 2008;63(9):924-31.
15. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. Br J Anaesth 2003;90(3):49-66.
16. Owczuk R, Sawicka W, Wujtewicz MA, Kawecka A, Lasek J, Wujtewicz M. Influence of spinal anesthesia on corrected QT interval. Reg Anesth Pain Med 2005;30(6):548-52.
17. Chohan U, Afshan G, Hoda MQ, Mahmud S. Haemodynamic effects of unilateral spinal anesthesia in high risk patients. J Pak Med Assoc 2002;52(2):66-9.
18. Fanelli G, Borghi B, Casati A, Bertini L, Montebugnoli M, Torri G. Unilateral bupivacaine spinal anaesthesia for outpatient knee arthroscopy. Italian Study Group on Unilateral Spinal Anaesthesia. Can J Anaesth 2000;47(8):746-51.
19. Hanbeyoglu O, Urfalioglu A, Yazar FM, Ozcan S. Effects on QTc interval of 2 different doses of spinal anesthesia in inguinal hernia operations. Med Sci Monit 2017;23:1261-7.

Microbial colonization and antimicrobial susceptibility of the nose and external ear canal in hemodialysis patients

Hemodiyaliz hastalarında dış kulak yolu ve nazal kavitede mikrobiyal kolonizasyon ve antimikrobiyal duyarlılık

Korhan Kılıç¹  Eylül Derman²  Muhammed Sedat Sakat¹ 
Mustafa Sıtkı Gözeler¹  Hakan Uslu²  Furkan Şengöz¹ 

¹Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Erzurum, Turkey

²Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Erzurum, Turkey

Abstract

Aim: The effect of normal bacterial flora on the immune system is to make it more effective against harmful microorganisms and to maintain it in readiness for a more rapid response. The purpose of this study was to determine the bacterial flora in the external ear canal and nasal cavities in hemodialysis patients, to compare this with the normal population and to show the microorganisms' antibiotic susceptibilities.

Materials and Methods: Patients receiving hemodialysis therapy for at least 3 years were included in the study. A control group (n=62) was established consisting of patients with no immune-suppressive condition and presenting to hospital with non-ear symptoms. Swab specimens were taken from all subjects' external ear canals and nasal cavities. Results of the cultures were recorded and antimicrobial susceptibility test was performed.

Results: The most commonly isolated micro-organisms in the study group were MRCoNS (41%), followed by MSCoNS (15.5%) and diphtheroids (9.8%). The micro-organism most commonly isolated from the nasal cavity in the study group was CoNS (52.7%), of which MRCoNS constituted 69.2%.

Conclusion: We think that infections that play a major role in mortality and morbidity in hemodialysis patients may originate from the external ear canal as much as the nasal cavity, for this reason it is important for micro-organisms colonizing these regions to be eliminated with appropriate treatment on the basis of antibiotic susceptibility tests.

Key words: Hemodialysis, external ear, nasal cavity, immune suppression, antimicrobial susceptibility.

Öz

Amaç: Normal bakteriyel floranın bağıışıklık üzerindeki etkisi onu mikroorganizmaların zararlı etkilerine karşı daha etkili hale getirmek ve hızlı bir cevap oluşturacak şekilde hazır tutmaktır. Bu çalışmanın amacı hemodiyaliz hastalarında nazal kavite ve dış kulak yolundaki bakteriyel florayı tespit etmek, bunu normal popülasyonla karşılaştırmak ve mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılığını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya en az 3 yıldır hemodiyaliz alan hastalar dâhil edildi. Herhangi bir immunsupresyon durumu olmayan ve kulak hastalıkları dışı sebeplerle hastaneye başvuran hastalardan da kontrol grubu oluşturuldu (n=62). Tüm katılımcıların nazal kavite ve dış kulak yollarından kültür çubuğu ile kültür örnekleri alındı. Kültür sonuçları ile antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Çalışma grubunda dış kulak yolundan en çok izole edilen bakteri MRCoNS (%41) iken bunu MSCoNS (%15,5) ve Difteroidler (%9,8) izlemekteydi. Nazal kaviteden ise en sık izole edilen bakteri CoNS olup (%52,7) bunun %69,2'sini MRCoNS oluşturmaktaydı.

Sonuç: Hemodiyaliz hastalarında mortalite ve morbiditede önemli rol oynayan enfeksiyonların nazal kavite kadar dış kulak yolundan da kaynaklanabileceğini, bu nedenle antimikrobiyal duyarlılık testleri ile belirlenen uygun antibiyoterapi ile bu bölgedeki mikroorganizmaların da elimine edilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Hemodiyaliz, dış kulak yolu, nazal kavite, immün süpresyon, antimikrobiyal duyarlılık.

Corresponding Author: Korhan Kılıç

Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Erzurum, Turkey

E-mail: korhankilic@gmail.com

Received: 05.01.2018 Accepted: 09.05.2018

Introduction

The effect of normal bacterial flora on the immune system is to make it more effective against harmful micro-organisms and to maintain it in readiness for a more rapid response. The micro-organisms isolated from normal bacterial flora of the external ear canal and nasal cavity are staphylococcus species and diphtheroid bacilli. The micro-organism most commonly isolated from the nasal cavity is *Staphylococcus aureus*, while *Staphylococcus auricularis* is the form most frequently isolated in the external ear canal (1,2). This normal bacterial flora may exhibit changes in conditions in which the immune system is depressed, such as dialysis treatment, AIDS and intravenous drug dependence.

The immune systems of hemodialysis patients are weak and susceptible to various infections. *Staphylococcus species* represent a significant part of dialysis-related infections (3). We think that the nasal cavity or external ear canal may be the source of these infections.

The human external ear canal and nasal cavity contain a commensal bacterial flora. Previous studies have investigated the bacterial flora of the external ear canal in healthy individuals (1), The pediatric age group (4), swimmers and divers (5) and in subjects with diabetes (6). However, only one previous publication has examined the flora of the external ear canal in hemodialysis patients. Our study differs from that research in that it involved a control group and an antibiotic susceptibility test.

The purpose of this study was to determine the bacterial flora in the external ear canal and nasal cavities, to compare this with the normal population and to show the microorganisms' antibiotic susceptibilities.

Materials and Methods

Subjects

Patients receiving hemodialysis therapy at the Hemodialysis Center for at least 3 years were included in the study. A control group (n:62) was established consisting of patients with no immune-suppressive condition and presenting to hospital with non-ear symptoms. Study group was consisted of sixty-one patients. Mean duration of dialysis was 44±6 months. Local ethical approval was granted. The patients were informed about procedures. Any subjects with a history of ear infection or ear surgery, receiving antibiotic therapy for any reason or with upper respiratory tract infection were excluded.

Sample collection

Swab specimens were taken from all subjects' external ear canals and nasal cavities. All swab specimens were inoculated on 5% Sheep Blood Agar (BA) medium plates (Difco laboratories, Detroit, Mich. and BBL, MD), Eosin Methylene Blue (EMB) medium (Difco laboratories, Detroit, Mich. and BBL, MD) and Chocolate Blood Agar

(CBA) (Difco laboratories, Detroit, Mich. and BBL, MD). Cultures were then incubated at 37°C for 24-72 h. The cultures were evaluated by conventional microbiological methods (colony morphology, hemolysis on BA, gram staining characteristics, catalase, oxidase and tube coagulase tests, DNase production, ability to produce H₂S and gas and effect on Three Sugar Iron Agar). Strains that could not be identified using conventional methods were analyzed using a VITEK 2 (bioMerieux, USA) automated bacterial identification system.

Antibiogram

The Antimicrobial Susceptibility Test (AST) (disc diffusion on Mueller-Hintonagar) against *Staphylococcus species* among the identified strains were assessed on the basis of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria (7). The AST plates were incubated at 35±1°C for 18±2h. The disks used for antibiotic susceptibility test (Oxoid, Hampshire, UK) included cephazolin, cephaclor, trimetoprim+sulfamethoxazole, amoxicillin, oxacillin, clindamycin, erythromycin, tetracycline, ampicillin+sulbactam, amoxicillin+clavulanic acid. Some of the Minimal Inhibitory Concentration (MIC) susceptibility break points used for the antibiotics tested were as follows: ampicillin ≤8 mg/L, amoxicillin/clavulanate ≤8/2 mg/L, trimethoprim/sulfamethoxazole ≤2/38 mg/L. Most staphylococci are penicillinase producers, which are resistant to benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin and ticarcillin. Isolates negative for penicillinase and susceptible to methicillin can be reported susceptible to these agents. Isolates positive for penicillinase and methicillin susceptible are susceptible to beta-lactamase inhibitor combinations and isoxazolyl penicillins (oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin and flucloxacillin) (7).

Statistical analysis

All data were analyzed with Microsoft Excel software, STATA Version 13 (College station, Texas) and SPSS (SPSS 12. Data Analysis Basics) programs. Mean and standard deviation were used for quantitative values while percentage values were used for categorical data. Normal distribution of the data was analyzed with Kolmogorow Smirnov test and when p>0.05, it is thought that the distribution is normal. As the study was performed with two independent groups, the chi square test was used to analyze the categorical values and t-test was used to analyze the quantitative values. p<0.05 was regarded as statistically significant for all tests.

Results

Gender and age distribution

Sixty-one patients aged between 27 and 84 (58±9) were enrolled, 34 men and 27 women. Mean duration of dialysis was 44±6 months. A control group was established consisting of 62 patients, 27 men and 35

women, aged 18-74 (54±12.02). No statistically significant difference was determined between the groups in terms of age and gender (p=0.078, p=0.092, respectively).

Bacterial population

Analysis of the external ear canal culture results revealed that the most commonly isolated micro-organisms in the control group were Methicillin sensitive, coagulase negative staphylococci (MSCoNS) (50%) and diphtheroids (35%). These were followed by low levels of Methicillin resistant, coagulase negative staphylococci (MRCoNS) and Methicillin sensitive staphylococcus aureus (MSSA). In the study group, the most commonly isolated micro-organism was MRCoNS (41%), followed by MSCoNS (15.5%) and diphtheroids (9.8%). *Pseudomonas aeruginosa* was isolated in two patients in the study group.

The micro-organism most commonly isolated from the nasal cavity in the control group was MSSA (72.5%). This was followed by low levels of diphtheroids and *Escherichia coli*. In the study group, the most commonly isolated micro-organism was Coagulase negative staphylococci (CoNS) (52.7%), of which MRCoNS constituted 69.2%. In addition, MSSA was isolated at a level of 13.5% and Methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) in two patients. Micro-organisms isolated from subjects' external ear canals and nasal cavities are summarized in Table-1.

Table-1. Culture Results of Nasal Cavity and External Ear.

Micro-organisms	Nasal Cavity	Ext. ear	Nasal Cavity	Ext ear
MSCoNS		33	12	11
MRCoNS		3	27	29
MSSA	45	4	10	
MRSA			2	
Diphtheroids	3	23	5	7
E.coli	2			
P.aeruginosa				2
P.mirabilis			1	
C.diversus			1	
K.pneumonia			1	
S.pneumoniae			1	
Candida			1	
Aspergillus				1
Mucor			1	1
No breeding	12	3	12	20
Total	62	66*	74**	***71

*Multiple breeding was detected at 5 cultures.

**Multiple breeding was detected at 13 cultures. MSCoNS and MRCoNS were found together in 4 cultures.

***Multiple breeding was detected at 10 cultures. MSCoNS and MRCoNS were found together in 2 cultures.

n=The number of breeding.

When the antibiotic susceptibility of micro-organisms isolated from the external ear canal and nasal cavity was investigated, as there was no MRSA isolated from control group, a comparison could not be performed in

terms of antibiotic susceptibility of MRSA isolates of control and study groups. The highest resistance was observed against penicillin G, co-trimoxazole and erythromycin in control group, while there was no resistance against vancomycin in both control and study groups. A total number of 36 strains of CoNS were observed in control group. As only 3 of them were MRCoNS, no statistical comparison could be performed. Highly erythromycin and Penicillin G resistance were observed in MSCoNS isolates. 3 MRCoNS strains isolated in the control group were sensitive to vancomycin and ciprofloxacin but highly resistant to other antibiotics. A total number of 91 staphylococcus strains were isolated from study group. Of the 12 *Staphylococcus aureus* strains, only 2 were resistant to methicillin. As the number of strains resistant to methicillin is lower, no statistical comparison could be performed. Two isolated MRSA strains were 50% susceptible to ciprofloxacin and gentamycin, 100% susceptible to vancomycin, and 100% resistant to all the other antibiotics studied. The highest resistance in MSCoNS strains was against Penicillin G, while MRCoNS strains were highly resistant to penicillin G, co-trimoxazole and erythromycin. Again, the number of isolated strains was lower in control group to establish a statistical comparison. Antibiotic susceptibility test results for the micro-organisms isolated are shown in Table II. While no significant resistance profile was observed in the gram negative micro-organisms isolated, piperacillin-resistance was observed in one of the two pseudomonas strains.

Discussion

The bacterium most frequently isolated from the external ear canal in our control group was MSCoNS, followed by diphtheroids; the most frequently isolated bacterium in the study group was MRCoNS, followed by MSCoNS. MSSA was most frequently isolated in nasal cultures in the control group, and MRCoNS in the study group. In addition, MRSA was isolated in nasal cultures from two patients in the study group. Vancomycin was 100% effective against both MRSA and MRCoNS strains at antibiotic susceptibility tests.

The bacteria most commonly isolated from the external ear canal of healthy individuals are Staphylococcus spp. and diphtheroids. Stroman et al. studied normal external ear canal flora in children and adults. Staphylococcus spp. was identified as the most common isolate. *S. auricularis* was the most common isolate, at a level of 21%, followed by *S. epidermidis* among the staphylococcus species. *Coryneform bacteria* (diphtheroids) were the next most commonly isolated organisms (1). Salit et al. (6) investigated bacterial flora in diabetic and non-diabetic subjects. The most common isolates determined in the two groups were *S. epidermidis*, diphtheroids and *Bacillus spp.*

Table-2. Antimicrobial Susceptibility Test Results.

	Control				Study			
	MSSA (nT=49)	MRSA (nT=0)	MSCoNS (nT=33)	MRCoNS (nT= 3)	MSSA (nT=10)	MRSA (nT=2)	MSCoNS (nT=23)	MRCoNS (nT=56)
Tetracyclin	15	-	2	2	3	2	11	14
Ciprofloxacin	12	-	13	1	0	1	2	10
Penicillin G	37	-	23	3	4	2	19	54
Oxacillin	8	-	13	3	1	2	1	2
Erythromycin	28	-	23	3	3	2	7	43
Cephalothin	1	-	12	2	1	2	1	8
Ceftriaxone	16	-	13	2	0	2	1	8
Co-trimoxazole	32	-	13	2	3	2	8	48
Vancomycine	0	-	0	0	0	0	0	0

The given numbers are the total number of breeding that is resistant to the stated antimicrobial agent.
nT: Total number of isolated microorganisms

Brook et al. (4) investigated the flora of the external ear canal in children and identified *S. epidermidis* as most common bacterium and diphtheroids as the second most frequently isolated organisms. We also isolated CoNS (54.5%) most frequently from the normal population external ear canal in our study, followed by diphtheroids (34.8%).

Pathogenic organisms including *P. aeruginosa* and *S. aureus* have been reported to colonize the external ear canal in hospitalized patients and subjects receiving antimicrobial therapy (8). Hemodialysis can create an opportunity for compromise of normal flora and pathogenic micro-organism colonization by weakening the immune system. Studies have shown that *S. aureus* infections are one of the main causes of morbidity and mortality in hemodialysis patients (9). Alçelik et al. (10) reported CoNS followed by diphtheroids as the most commonly isolated bacteria in the external ear canal in hemodialysis patients. CoNS was also the major pathogen in the external ear canal in hemodialysis patients in our study. However, MSCoNS (50%) was the major micro-organism in the control group, but this was isolated at a level of 15.4% in the study group. MRCoNS was observed at a level of 4.5% in our control group and at 40.8% in the study group. *P. aeruginosa* was also isolated in two patients in our study group. MRCoNS isolates in our study group were highly resistant to several antibiotics, particularly penicillin and oxacillin, but developed no resistance to vancomycin.

The most frequently isolated bacteria from the nasal cavity in normal healthy individuals were *Staphylococcus spp.*, present at a level of 20-25% in healthy individuals. Nasal *S. aureus* carriage plays a key role in the development, not only of community-acquired infections but also of infections in dialysis units. Lai et al. determined that nasal MRSA carriage is associated with high morbidity and mortality in hemodialysis patients

(11). Levels of nasal *S. aureus* carriage in dialysis patients range between 24% and 76% in studies from various hemodialysis centers (12,13). Ucuncu et al. (2) also reported that *Staphylococcus spp.* was most commonly colonized from the nasal cavity in the nasal vestibule in hemodialysis patients (2). Alçelik et al. (10) observed that nasal cavity and external ear canal flora in hemodialysis patients exhibited similar characteristics. In our study, MSSA was most frequently isolated from the nasal cavity in the control group, while the most commonly isolated bacterium in hemodialysis patients was MRCoNS. MRSA was also isolated in the nasal cavity in two patients in our study group. This species was resistant to all antibiotics, with the exception of vancomycin, at antibiotic susceptibility tests.

Conclusion

Significantly high levels of different pathogen colonies were observed in external ear canal and nasal cavity flora of hemodialysis patients compared to the control group. We think that infections that play a major role in mortality and morbidity in hemodialysis patients may originate from the external ear canal as much as the nasal cavity, for which reason it is important for micro-organisms colonizing these regions to be eliminated with appropriate treatment on the basis of antibiotic susceptibility tests.

Conflict of interest: All authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Stroman DW, Roland PS, Dohar J, Burt W. Microbiology of normal external auditory canal. *Laryngoscope* 2001;111(11):2054-9.
2. Ucuncu H, Uslu H, Ozbek A, Aktan B, Sutbeyaz Y, Altas E. Comparison of the bacterial flora of the nasal vestibule and cavity in haemodialysis patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29(5):251-4.
3. Celik G, Gülcan A, Dikici N, Gülcan E. Prevalence of nasal *Staphylococcus aureus* carriage in the patients undergoing hemodialysis and evaluation of risk factors and laboratory parameters. *Ren Fail* 2011;33(5):494-8.
4. Brook I. Microbiological studies of the bacterial flora of the external auditory canal in children. *Acta Otolaryngol* 1981;91(3-4):285-7.
5. Wright DN, Alexander JM. Effect of water on the bacterial flora of swimmer's ears. *Arch Otolaryngol* 1974;99(1):15-8.
6. Salit IE, Miller B, Wigmore M, Smith JA. Bacterial flora of the external canal in diabetics and non-diabetics. *Laryngoscope* 1982;92(6Pt1):672-3.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical Breakpoints tables of interpretation of MIC's and zone diameters. Version 6.0, (Dec.31,2016). Available from: <http://www.eucast.org>
8. Ostfeld E, Rubinstein E, Gazit E, Smetana Z. Effect of systemic antibiotics on the microbial flora of the external ear canal in hospitalized children. *Pediatrics* 1977;60(3):364-6.
9. Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: A multicentre prospective survey. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(3):377-81.
10. Alcelik A, Apuhan T, Kocoglu E, Eroglu M, Necati Hakyemez I, Duran A. Microbial colonization of the external auditory canal and nose in hemodialysis patients. *Med Glas* 2012;9(2):330-3.
11. Lai CF, Liao CH, Pai MF, et al. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):167-74.
12. Zimakoff J, Bangsgaard Pedersen F, Bergen L, et al. *Staphylococcus aureus* carriage and infections among patients in four haemo- and peritoneal-dialysis centres in Denmark. The Danish Study Group of Peritonitis in Dialysis (DASPID). *J Hosp Infect* 1996;33(4):289-300.
13. Motamedifar M, Hassanzadeh P, Ghafari N. Relative frequency of *Staphylococcal* carriage and antibiotic sensitivity of isolated *Staphylococci* in hemodialysis patients in Shiraz, Iran. *Med Princ Pract* 2010;19(5):379-83.

Doğumhanede son bir yılda uygulanmış olan ağrısız doğum uygulamalarının retrospektif olarak incelenmesi


Retrospective analysis of the pain-free delivery practices performed at the delivery room over the last year


Nurdan Kamilçelebi¹ 

Ayça Sultan Şahin¹ 

Asuman Sargın² 

Semra Karaman² 

Ziya Salihöğlü¹ 

Abdürrahim Derbent¹ 

¹İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Kadınların hayatları boyunca yaşayabilecekleri en şiddetli ağrılardan biri doğum ağrısıdır. Epidural analjezi tekniği, doğum travayı sırasında oluşan ağrıyı gideren ve günümüzde en fazla kabul gören doğum analjezisi yöntemidir. Çalışmamızın amacı epidural analjezinin anne, fetüs ve doğum eylemi üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 2015-2016 yılları arasında epidural doğum analjezisi uygulanan gebelerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Gebelerin demografik verileri, hemodinamik parametreleri, çocuk kalp atım sayıları, APGAR skorları, doğumun birinci ve ikinci evre süreleri, yardımcı doğum oranları, sezaryen oranları, yan etkiler, VAS değerleri, işlemden memnuniyetleri incelendi.

Bulgular: Epidural analjezi ile bupivakain ve fentanil kombinasyonu uygulanan gebelerde hemodinamik parametrelerde anormal değişiklik, yardımcı doğum sıklığı ve sezaryen oranında artış gözlemlenmedi. Gebelerde yüksek oranda iyi analjezik etki elde edildiği ve doğum analjezisinden memnuniyet oranının oldukça yüksek olduğu bulundu. Epidural analjezinin çocuk kalp atım sayısı ile, 1. ve 5. dk APGAR skorlarına etkisi olmadığı gözlemlendi. Doğumun birinci ve ikinci evresini uzatmamanın yanında, fetüs üzerine yan etkisi olmadığı ve maternal yan etkilerin de düşük doz lokal anestezi ile opioid kombinasyonu uygulaması ile oldukça düşük olduğu görüldü.

Sonuç: Annede yoğun ağrı ve strese yol açan doğum sırasında, epidural analjezi uygulanması, uzman kişiler tarafından, uygun hastaya, uygun zamanlama ile yapıldığı takdirde ağrıyı azaltarak memnuniyeti yüksek, rahat bir doğum sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ağrısız doğum, epidural analjezi, bupivakain.

Abstract

Aim: One of the most severe pain that women can experience throughout their lives is labor pain. Today, epidural analgesia technique is widely accepted method for labor analgesia that relieves pain that may occur during labor. Our aim was to investigate the effect of epidural analgesia on mother, fetus and labor.

Materials and Methods: Pregnant women who underwent epidural analgesia between 2015-2016 were retrospectively reviewed. Demographic data, hemodynamic parameters, pediatric heart rate, APGAR scores, first-second phase durations of birth, assisted delivery rates, cesarean rates, side effects, VAS, satisfaction of pregnancies were investigated.

Results: We did not observe any abnormal change in hemodynamic parameters, any increase in frequency of assisted labor, any increase in rate of cesarean section in cases of bupivacaine and fentanyl combination with epidural analgesia. Pregnancies were also found to have good analgesic effect at high doses and high rate of satisfaction with labor analgesia. It was observed that epidural analgesia had no effect on APGAR scores of 1-5 min with child heart rate. Without causing prolongation on first and second stages of labour, there was no side effect on fetus and maternal side effects were very low due to combination of low dose local anesthetic and opioid.

Conclusion: As a result, using epidural analgesia during labour, provides excellent maternal pain relief and a comfortable delivery with increased satisfaction of patient; if labour analgesia has been done by experienced anesthesiologist on appropriate patient, with appropriate timing.

Keywords: Labor analgesia, epidural analgesia, bupivacaine.

Yazışma Adresi: Nurdan Kamilçelebi

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: nurdanclb@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 12.02.2018 Kabul Tarihi: 15.05.2018

Giriş

Doğum eylemi bilinen ve tanımlanan en şiddetli ağrılardan biridir. Doğum analjezi amacıyla günümüzde farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır. Rejyonal teknikler, doğum eyleminde mükemmele yakın ağrı tedavisi sağlarken, annenin doğum sırasında uyanık ve koopere olmasına izin verirler. Epidural analjezi yöntemi günümüzde doğum analjezi amacıyla en sık kullanılan rejyonal anestezi tekniğidir (1). Bu işlem "walking epidural labour analgesia-yürüyerek epidural doğum analjezi" olarak tanımlanmaktadır (2).

Çalışmamızda, hastanemizde 2015-2016 yılları arasında epidural doğum analjezi uygulanmış olan gebelerin dosyalarını retrospektif olarak inceleyerek, epidural analjezinin anne, fetüs ve doğum eylemi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için Hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2017/17 sayılı onay alındı. Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği tarafından, 2015 yılında elektif olarak doğum travayı amaçlı takibe alınan ve kliniğimizde daha önceden hazırlanan ağrısız doğum protokolüne dahil olan hastaların dosyalarından bilgileri (protokol, yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, gravida, parite, gebelik haftası) kaydedildi.

Ağrısız doğum protokolü : Doğum travayı takibi yapılacak olan gebeler doğumhaneye alındıktan sonra, kadın doğum ekibi tarafından kardiyotakograf ile fetal kalp atım hızı reaktivitesi izlenir. Gebelere yapılan vajinal muayene ile serviks açıklığı 3 cm'yi geçtiğinde anestezi ekibimiz bilgilendirilir. Bu aşamadan itibaren, gebeler monitörize edilerek intravenöz sıvı replasmanı uygulanır. Daha sonra doğum analjezinin sağlanması amacıyla; gebeler, oturur veya sol lateral pozisyonda, L₃-L₄, L₄-L₅ intervertebral aralıklar belirlenir. Epidural kateterin yerleştirileceği intervertebral aralığın cildine uygulanan lokal anestezi sonrası; Tuohy 18G iğne kullanılarak direnç kaybı metodu ile ilerlenilerek epidural aralığa ulaşılmakta ve epidural kateter kraniyal doğrultuda 3-4 cm uzunluğunda ilerletilir. Lidokain % 2 solüsyondan toplam 40 mg kateterden bolus test dozu olarak yapılır. İntratekal olmadığı doğrulanınca kateterin cilt dışında kalan kısmı belden omuza kadar tespit edilir. İşlem sırasında ve sonrasında anneye ait tüm hemodinamik veriler işlemin her aşamasında kaydedilir. Kliniğimizde uygulanan ağrısız doğum protokolünde, analjezi için hazırlanan karışım %0,5 bupivakain (Bustesin) 5 mL ile 1 mL (50 mcg) fentanil, 4 mL %0,9 NaCl ile sulandırılarak 10 mL'ye tamamlanan solüsyondur.

Tüm gebelere, epidural kateter takıldıktan sonra, vizuel analog skala (VAS) kullanılarak doğum ağrısı değerlendirilmesi rutin olarak yapıldı. Belirlenen VAS 4 üzerinde ise, analjezik solüsyondan bolus olarak 5 mL

epidural kateterden uygulandı. Böylece, gebelere ilk aşamada, toplam 25 mcg fentanil ve 10 mg bupivakain uygulandı. Epidural analjezi takipleri yapılan gebelerin hasta güvenliğinin sağlanması açısından; motor blok (*Bromage* skalası), duysal blok (*Pin prick* testi) ve VAS değerlendirmeleri kaydedildi. Bunun yanı sıra, doğum şekli, doğumun 1. evre ve 2. evre süreleri, 1. ve 5. dakika APGAR skorları ve ayrıca tüm gebelerde oluşan advers etkiler de not edildi. Gebelere uygulanan epidural kateter girişim deneme sayısı ve zorluk derecesi değerlendirildi (0: Kolay, 1: Orta, 2: Zor). Ağrısız vajinal doğumun mümkün görülmediği ve sezaryen kararı alınan gebelere, epidural kateterden 15 ml %2 Aritmal ve 15 ml %0,25 bupivakain verilerek ameliyata alındı. Kateter çekildikten sonra hastaların işlemden memnuniyetleri değerlendirildi (0: Kötü, 1: Orta, 2: İyi).

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, SPSS 24.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için *Kolmogorov-Smirnov* testi kullanıldı. Ölçümlerde meydana gelen değişimleri incelemek için *Wilcoxon* testi yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Gebelerin demografik verileri Tablo-1 de görülmektedir.

Tablo-1. Gebelerin Demografik Verileri (ort.±ss, min-max değerler).

	n	ortalama	ss	min.	max.
Yaş (yıl)	28	26,500	±5,358	18	38
Vücut ağırlığı (kg)	28	74,180	±10,764	46	96
Boy (cm)	28	160,860	±6,066	150	175
VKİ (kg/m²)	28	28,727	±4,542	20,44	40,58

N: Sayı, ss: Standart sapma, min.: Minimum, max.: Maksimum

Gebelerin 16'sının (%57,1) nullipar, 12'sinin (%42,9) multipar olduğu belirlenmiştir. Gebelerin gestasyon yaşı; 2'si (%7,1) 35 hafta, 5'i (%17,9) 36 hafta, 2'si (%7,1) 37 hafta, 5'i (%17,9) 38 hafta, 5'i (%17,9) 39 hafta, 5'i (%17,9) 40 hafta, 4'ü (%14,3) 41 hafta olduğu belirlendi. Epidural kateter girişim seviyesi; 21'i (%75,0) L₃-L₄, 7'si (%25,0) L₄-L₅ olarak saptandı.

Bebeklerin Apgar değerleri ve doğum evre süreleri Tablo-2 de görülmektedir. Bebeklerin Apgar 1. Dk değerleri; ortalama 8.8±0.864 olarak belirlendi. Bebeklerin Apgar 5.dk değerleri; ortalama 9.8±0.416 olarak bulundu.

Cilt-epidural aralık arası mesafesi (cm) ortalama 4,550±0.864 olarak saptandı. Takip edilen gebelerin 25'inin (%89,3) vajinal, 3'ünün (%10,7) sezaryen doğum yaptığı, sezaryen endikasyonunun ilerlemeyen doğum

eylemi olduğu belirlendi. Bebek doğum ağırlığı ortalaması 3080,890±555.421 g idi.

Epidural girişimin 23'ü (%82,1) kolay, 3'ü (%10,7) orta, 2'si (%7,1) zor olarak değerlendirildi. Zorluk derecesi ve deneme sayısı ile VKİ arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, anlamlı ilişki bulunmadı ($r=0,089$; $p=0,653$), ($r=-0,020$; $p=0,921$).

Tablo-2. Bebeklerin Apgar Değerleri ve Doğumun Evre Süreleri.

	N	ortalama	ss	min.	max.
Apgar 1.dk	28	8,820	0,772	5	9
Apgar 5.dk	28	9,890	0,416	8	10
Evre 1 süresi (dk)	25	375,200	210,275	125	930
Evre 2 süresi (dk)	25	22,320	25,544	5	120

Takip edilen gebelerin 25'inin (%89,3) vajinal, 3'ünün (%10,7) sezaryen doğum yaptığı saptandı. Çocuk kalp sayısı/dakika ölçümlerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$). Geçici fetal bradikardi gözlenmedi.

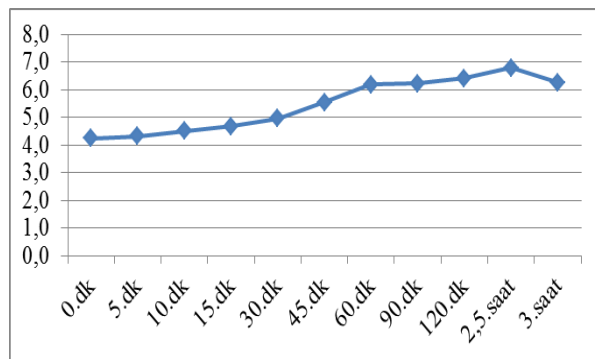
Olgularda 0. dk sistolik arter basıncı (SAB) değerine göre 5. dk SAB değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,030$). Diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$). Diyastolik arter basıncı (DAB) ölçümlerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$). Hemodinamik verilerin zamana göre değişimi Şekil-3'te görülmektedir.

Olgularda, *90. dk nabız değerine göre 120.dk nabız değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,013$). Diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

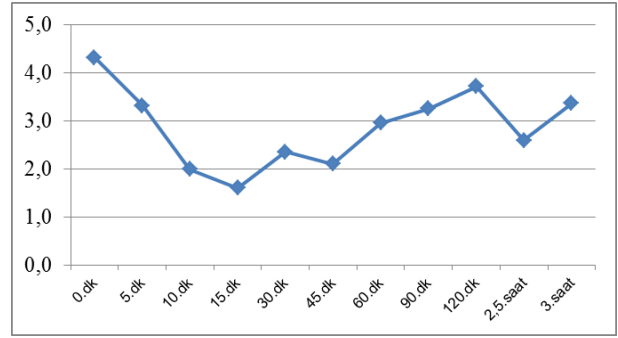
Hiç bir gebede motor blok gözlenmedi.

Gebelerin servikal dilatasyon değerlerinin zamana göre değişimi Şekil-1'de, ortalama VAS değerleri Şekil-2'de görülmektedir.

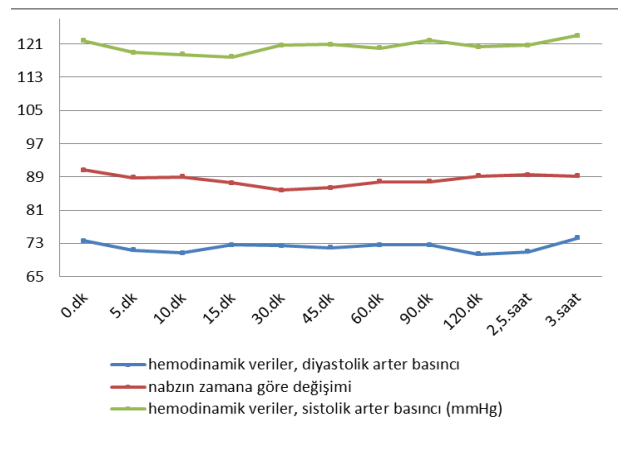
Gebelerin epidural analjezi uygulamasından memnuniyetleri sorgulandığında 1'i (%3.6) kötü, 1'i (%3.6) orta, 26'sı (%92.9) iyi olarak dağılmaktaydı.



Şekil-1. Servikal dilatasyonun zamana göre değişimi.



Şekil 2. VAS değerinin zamana göre değişimi.



Şekil-3. Hemodinamik verilerin zamana göre değişimi.

Tartışma

Epidural analjezi, doğum ağrısının hafifletilmesinde günümüzde en yaygın kullanılan farmakolojik yöntemdir. Daha yüksek vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olan kadınlarda, artmış epidural analjezi gereksinimi oranlarıyla doğrudan ilişkili hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Yağ dokusunun hormonal olarak aktif olması nedeniyle artmış VKİ'nin, bu kadınlarda metabolik hızı değiştirdiği için, doğum indüksiyonuna daha az tepki vermesine neden olduğu bildirilmiştir (3,4). Buna karşın, Antonakou ve ark. (5) yaptıkları çalışmada artan VKİ'nin doğumda oksitosin kullanımını artırdığından, epidural analjezi kullanım oranının yüksek olduğunu açıklamışlardır. Yapılan çalışmalarda, obez hastaların epidural uygulamada karşılaşılan zorluk, başarısızlık ve epidural kateter yerleşim zamanı açısından problemler olduklarını ortaya koymaktadır. Prospektif bir çalışmada obez gebelerde yetersiz omurga fleksiyonu sonucu, pozisyon zorluğu ve spinöz proseslerin palpasyonundaki zorluk nedeniyle, deneme sayısında ve epidural kateter yerleştirme zamanında uzama görüşmüştür (6). VKİ'nin 30 dk'dan yüksek olduğu genç kadınlarda epidural kateter yerleştirmede başarısızlık oranı yüksektir (7). Fakat çalışmamızda VKİ artışıyla deneme sayısı ve epidural uygulama zorluğu arasında anlamlı bir ilişki

bulmadık. Çünkü çalışmamız tek bir kıdemli anestezi uzmanı tarafından, tüm olgularda aynı tarzda uygulama yapılmış ve herhangi bir teknik sorunla karşılaşmamıştır. Bu durumun da uygulayıcının deneyimi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Epidural test dozu, yanlılıkla intravenöz veya intratekal kateter yerleştirilmesini belirlemek için lokal anestezi enjekte etmeyi içerir. En yaygın kullanılan ve etkili test dozu, 3 mL epinefrin 1:200.000 ile %1,5 lidokaindir. Lidokain kısa bir süre içinde intratekal enjeksiyonun güvenilir şekilde tespit edilmesini sağlar (8). Biz de literatüre benzer şekilde test dozu olarak 2 ml %2 Aritmal kullandık.

Epidural analjezinin obstetride yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamasıyla birlikte, anne ve fetus üzerine yan etki oluşturmayan, motor blok olmaksızın en iyi analjeziyi sağlayan ilaçları ve dozlarını bulmak için yapılan klinik çalışmalar günümüzde de devam etmektedir (4). Lokal anestezi ve opioidler bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Epidural doğum analjezisinde en yaygın kullanılan lokal anestezi ajanı bupivakaindir. Epidural opioidler de çeşitli ağırlıklı durumlarda tek başlarına yeterli analjezi sağlayamamışlardır (9). Bu nedenle lokal anestezi ve opioidler kombine edilerek motor blok riskini azaltıp yeterli analjezinin sağlanması amacıyla kullanımı önerilmektedir. Çalışmamızın sonucuna benzer bir şekilde, Fernandez ve ark. (10), tek başına kullanıldığında etkisiz olan % 0,0625 bupivakain dozuna fentanil ekleyerek yeterli analjezi seviyesine erişmişlerdir. Biz de bu çalışmacılara benzer şekilde lokal anestezi dozuna opioid ekleyerek hem motor bloğun gelişimini engellemek hem de doğum evreleri üzerine olumsuz etkiyi önlemeyi amaçladık. Çalışmamızda, hastalarda motor blok gelişimi gözlenmedi.

Çalışmamızın primer amacı lokal anestezi konsantrasyonunu düşürerek motor blok gelişimini engellemek ve doğumun ilerleyişini kolaylaştırmaktır. Sekonder amacımız ise opioid konsantrasyonunu azaltarak anne ve fetus üzerindeki depresif etkileri minimize etmektir. Epidural analjezinin doğum travmayı üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma vardır. *Cochrane* incelemesinde (11), epidural analjezinin doğumun ikinci evresini etkilediğini ancak birinci evre süresi üzerinde açık bir etkisi olmadığını göstermiştir. Yapılan bazı çalışmalarda, epidural analjezi uygulanan kadınlarda doğumun birinci ve ikinci evrelerinin daha uzun sürdüğü saptanmıştır (5,12). Bunlara karşılık Luria ve ark. (13), yaptıkları çalışmada epidural analjezi ile doğum eyleminin 1. ve 2. evresinin kısaldığını saptamışlardır. Bunun da meydana gelen etkili analjezinin, katekolamin salınımını düşürdüğünden ve düzenli uterus kontraksiyonlarına yol açtığından kaynaklanmış

olabileceğini düşünmüşlerdir. Genç ve ark. (14), yaptıkları bir çalışmada, düşük doz bupivakain ve fentanil ile epidural analjezi uygulanan hastalarda, doğumun birinci evresinin önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır. Çalışmamızın sonuçlarının da günümüz literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Epidural analjeziyle azalmış kas gücü ve gevşemiş pelvik diyaframa bağlı olarak enstrümental doğum sıklığında artma olabilir (15). Buna karşı Leighton ve Halpern (16) tarafından yapılan bir çalışmada enstrümental doğum oranında artma olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda bupivakain ve fentanil kombinasyonu uygulanan gebelerde yardımcı doğum sıklığında artış gözlemlenmedi. Bunun da kullandığımız lokal anestezi ve opioid dozlarının düşük ve konsantrasyonlarının az olmasıyla ilişkili olduğunu, bunun yanısıra aralıklı bolus uygulama yapmış olmamızla ilişkili olduğunu belirtebiliriz.

Epidural analjezi uygulanan hastalarda doğumun sezaryen ile sonuçlanma oranları arasında büyük farklılıklar bildirilmiştir. Yapılan meta-analizlerden çıkan sonuç; uygun hasta seçimi, doğru uygulama zamanı ve uygun teknik kullanıldığı takdirde ağrısız doğum uygulamalarında sezaryen oranlarının artmadığı yönündedir (16). Çalışmamızda epidural analjezi uygulanan hastaların 25'i (%89,3) vajinal doğum, 3'ü (%10,7) sezaryen ile sonuçlanmıştır. Anand ve ark. (17) çalışmasında, tüm hastaların hemodinamik olarak stabil olduğunu bildirmişlerdir. Biz de gebelerin hemodinamik parametreleri açısından herhangi bir fark saptamadık. Bu durumun düşük doz lokal anestezi ile opioid kombinasyonu kullanmamıza bağlı olduğunu düşünmekteyiz. 5.dakikada sistolik arter basıncında düşüş meydana gelmiş olup, bunun da uyguladığımız test dozuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Halonen ve ark. (18), aralıklı bolus infüzyona kıyasla, hasta kontrollü epidural analjezi ve ardından devamlı infüzyon uygulamasının, doğumun ikinci evresini uzattığını ve artmış sezaryen doğum oranı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda lokal anestezi ve opioid kombinasyonunu aralıklı bolus uygulaması şeklinde kullandık ve sezaryen oranını arttırmadığını gözlemledik. Salim ve ark. (19) çalışmasında, kullanılan toplam bupivakain dozunun, aralıklı bolus infüzyonuna kıyasla sürekli infüzyonda daha yüksek dozların kullanıldığını saptamışlardır. Bu şekilde intermitan uygulamadaki kullanılan toplam daha az bupivakain ve fentanilin sezaryen oranını arttırmadığı açıklanabilir.

Literatüre göre epidural analjezinin saptanmış yan etkileri hipotansiyon, bulantı, kusma, titreme, kaşıntı ve sırt ağrısıdır (1). Çalışmamızda ise literatürde belirtilen yan etkiler hastalarımızda ortaya

çıkılmamıştır. Bu durumun, uygun hasta seçimi, doğru uygulama zamanı ve uygun teknik kullanımına dikkat edildiğinde, önceden belirtilen bu gibi yan etkilerin gelişmeyeceği kanısındayız. Yenidoğanın fiziksel durumunun belirlenmesinde en çok kullanılan yöntem APGAR skorlarına bakmaktır. Literatürlere benzer şekilde (20) çalışmamızda da yenidoğanlardaki birinci ve beşinci dakika APGAR skorları arasında anlamlı düşüş saptamadık. Çalışmamızda anne memnuniyetlerine bakıldığında yapılan çalışmalara benzer şekilde (21) doğum analjezisinden memnuniyet oranı oldukça yüksek bulunmuştur.

Sonuç

Annede yoğun ağrı ve strese yol açan doğum sırasında, epidural analjezi uygulanması, uzman kişiler tarafından, uygun hastaya, uygun zamanlama ile yapıldığı takdirde rahat bir doğum sağlamaktadır. Gebelerde normal doğumda yaşayacakları şiddetli ağrı nedeniyle sezaryen doğum isteği çok fazladır. Gebelere epidural analjezi hakkında detaylı bilgi verilerek, sezaryen olma isteklerinin önüne geçilebilir ve konforlu bir normal doğum sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Chestnut D, Wong C, Tsen L, Kee WDN, Beilin Y, Myhre J. Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2014:798-805.
2. Sharma RM, Setlur R, Bhargava AK. Walking epidural: An effective method of labour pain relief. Med J Armed Forces India 2007;63(1):44-6.
3. Torricelli M, Voltolini C, Conti N, et al. Weight gain regardless of pre-pregnancy BMI and influence of fetal gender in response to labor induction in postdate pregnancy. J Matern Fetal Neonat Med 2013;26(10):1016-9.
4. Baranova A, Gowder SJ, Schlauch K, et al. Gene expression of leptin, resistin and adiponectin in the white adipose tissue of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. Obes Surg 2006;16(9):1118-25.
5. Antonakou A, Papoutsis D. The effect of epidural analgesia on the delivery outcome of induced labour: A retrospective case series. Hindawi Publishing Corporation Obstet Gynecol Int 2016;5740534:1-5.
6. Orbach-Zinger S, Friedman L, Avramovich A, et al. Risk factors for failure to extend labor epidural analgesia to epidural anesthesia for Cesarean section. Acta Anaesthesiol Scand 2006;50(8):1014-8.
7. Vasudevan A. Pregnancy in patients with obesity or morbid obesity: Obstetric and anesthetic implications. Bariatric Times 2010;7(7):9-13.
8. Brian S F. Anesthesiology Core Review, Part One: Basic Exam, Chapter 74: Epidural Test Dose, McGraw-Hill; 2014:213-7.
9. Beilin Y, Guinn NR, Bernstein HH. Local anesthetics and mode delivery: Bupivacaine versus ropivacaine versus levobupivacaine. Anesth Analg 2007;105(3):756-63.
10. Fernandez GJ, Serrano ML, Cobo B. A comparison of %0.0625 bupivacaine with fentanyl and %0.1 ropivacaine with fentanyl for continuous epidural labor analgesia. Anesth Analg 2001;92(5):1261-5.
11. Anim-Somuah M, Smyth RMD, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. Cochrane Database Syst Rev 2011;12(1):1-4.
12. Ramin SM, Gambling DR, Lucas MJ, et al. Randomized trial of epidural versus intravenous analgesia during labour. Obstet Gynecol 1995;86(1):626-32.
13. Luria S, Matzkel A. Epidural anesthesia shortens of labor in singleton vertex presentation spontaneous delivery. Asia Oceania J Obstet Gynecol 1991;17(3):944-50.
14. Genc M, Sahin N, Maral J, et al. Does bupivacaine and fentanyl combination for epidural analgesia shorten the duration of labour? Am J Obstet Gynecol 2015;35(1):672-5.
15. Gunaydin B. Doğum Analjezisi. Güncel Anestezi Ders Notları (Lecture Notes: Current Anesthesia) Ok G (Ed). Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık 2016;487-507.
16. Leighton B L, Halpern S H. The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: A systematic review. Am J Obstet Gynecol 2002;186(5):69-77.
17. Anand KL, Sarna R. A comparison of 0,1 % ropivacaine and 0,1 % bupivacaine with patient-controlled epidural analgesia for labor: A double blind study. Anaesth Pain & Intensive Care 2016;20(3):278-84.
18. Salim R, Nachum Z, Moscovici R. Continuous compared with intermittent epidural infusion on progress of labor and patient satisfaction. Obstet Gynecol 2005;106(4):301-6.
19. Halonen P, Sarvela J, Saisto T, Soikkeli A, Halmesmaki E, Korttila K. Patient-controlled epidural technique improves analgesia for labor but increases cesarean delivery rate compared with the intermittent bolus technique. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48(6):732-7.
20. Rimaitis K, Klimenko O, Rimaitis M, Morkūnaitė A, Macas A. Labor epidural analgesia and the incidence of instrumental assisted delivery. Medicina (Kaunas) 2015;51(2):76-80.
21. Gredilla E, Perez Ferrer A, Martinez B. Maternal satisfaction with the quality of epidural analgesia for pain relief in labor. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2008;55(3):160-4.

Nötrofil / lenfosit oranı kronik hepatit B hastalarında karaciğer fibrozisini saptamada kullanılabilir mi?

Can neutrophil / lymphocyte ratio be used as a predictor of the hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients

Sevil Özer Sarı¹  Hüseyin Köseoğlu²  Mustafa Akar¹  Tevfik Solakoğlu¹  Osman Ersoy² 

¹Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Kronik hepatit B (KHB) hastalarında fibrozis değerlendirmesi siroz ve hepatosellüler kanser gelişimini önlemek açısından önemlidir. Karaciğer biyopsisi fibrozisi değerlendirmek için altın standarttır. Karaciğer biyopsisinin invaziv olması ve komplikasyonlarının olması nedeniyle karaciğer histopatolojisini gösterecek noninvaziv testler önem kazanmıştır. Nötrofil/lenfosit oranının (NLO) nonalkolik steatohepatitli ve KHB'li hastalarda fibrozis ile ilişkisini gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı KHB'li hastalarda NLO ile karaciğer fibrozisi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Hepatoloji polikliniğimizce takip edilen ve karaciğer biyopsisi olan 67 KHB'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların demografik verileri, laboratuvar parametreleri ve karaciğer biyopsisinde saptanan değerler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 48,6±11,7 yıl idi. 17 hasta kadın (%25,4), 50 hasta erkekti (%69,6). Fibrozis dereceleri 8 hastada 0, 15 hastada 1, 8 hastada 2, 18 hastada 3, 7 hastada 4, 9 hastada 5, 2 hastada 6 olarak değerlendirildi. KHB hastalarında karaciğer biyopsisinde saptanan fibrozis ile NLO arasındaki ilişkiye bakıldığında iki parametre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,54).

Sonuç: NLO oranı KHB'li hastalarda fibrozisi göstermede etkin bir parametre olarak görülmemiştir.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit B, nötrofil/lenfosit oranı, fibrozis.

Abstract

Aim: Assessing fibrosis in chronic hepatitis B (CHB) patients is important in preventing cirrhosis and hepatocellular cancer development. Liver biopsy is the golden standard in evaluating fibrosis. Because liver biopsy is invasive and has complications, non-invasive tests to demonstrate liver histopathology have become more important. There are some studies that demonstrate the relationship between neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis and CHB patients. The purpose of the present study was to evaluate the relationship between NLR and hepatic fibrosis in CHB patients.

Materials and Methods: Sixty-seven patients who were under follow-up by our hepatology outpatient clinic and had liver biopsies were reviewed retrospectively. Demographics, laboratory parameters and values measured with liver biopsy were recorded for each patient.

Results: The mean age of the study population was 48.6±11.7 years. Seventeen women (25.4%) and 50 men (69.6%) were included in the study. Fibrosis degree was 0 in 8 patients, 1 in 15, 2 in 8, 3 in 18, 4 in 7, 5 in 9, and 6 in 2. No significant relationship was found between fibrosis degree which was detected by liver biopsy and NLR in CHB patients (p=0.54).

Conclusion: NLR ratio was not considered to be an effective parameter to demonstrate fibrosis in CHB patients.

Keywords: Chronic Hepatitis B, Neutrophil/Lymphocyte ratio, Fibrosis.

Yazışma Adresi: Sevil Özer Sarı

Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

E-mail: drsevilozer@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 15.02.2018 Kabul Tarihi: 23.05.2018

Giriş

Kronik Hepatit B (KHB) hastalarında erken evre fibrozisin siroza ve hepatosellüler kansere ilerleyişini durdurmak amaçlanmaktadır. Bu nedenle tedaviye erken dönemde başlanması önem kazanır. KHB hastalarında tedavi kararı genellikle serum HBV-DNA, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve karaciğer biyopsisindeki nekroinflamasyonun derecesi ile fibrozisin evresine göre verilmektedir (1,2). Karaciğer biyopsisi bugün halen fibrozisi ve hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için altın standarttır (3). Karaciğer biyopsisinin kontrendikasyonlarının ve hayatı tehdit edebilecek komplikasyonlarının olması, hastanede yatış gerektirmesi, hatalı örnekleme yapılabilmesi ihtimali ve tekrar uygulanabilirliğinin zor olması hem hasta hem de klinisyen açısından kaygı verici olmaktadır (4-6). Bu nedenle karaciğer histopatolojisini gösterecek daha kolay, ucuz ve pratik testlerin geliştirilmesi önem kazanmıştır (7,8). Nötrofil/lenfosit oranının (NLO) nonalkolik steatohepatitli (NASH) ve KHB'li hastalarda fibrozis ile ilişkisini gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır (9,10). Alkhourri ve ark. (9) NASH'li hastalarda nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis derecesi ile NLO arasında belirgin korelasyon saptanmıştır. Yeşil ve ark. (10) yaptığı çalışmada ise kronik HBV'li hastalarda NLO ile fibrozis arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (10). Kronik HBV'li hastalarda karaciğer histopatolojisini gösterebileceği öne sürülen birçok laboratuvar ve görüntüleme yöntemi ile ilgili araştırmalar yapılmış olup bizim çalışmamızda amaç nötrofil/lenfosit oranının KHB'li hastalarda karaciğer fibrozisinin göstergesi olup olmayacağını araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda hepatoloji polikliniğimizde takip edilen 179 kronik hepatit B hastasının dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalardan KHB'li karaciğer biyopsisi olan, daha öncesinde tedavi almamış, HBeAg negatif, alkol kullanımı olmayan, Anti HDV ve Anti HCV negatif, otoimmün ve metabolik karaciğer hastalıklarının eşlik etmediği, önceki takiplerinde karaciğer yağlanması saptanmayan, ek sistemik hastalığı olmayan, diğer sistem maligniteleri ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimi saptanmayan, 67 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri, AST, ALT, protrombin zamanı (PT), albümin, NLO, HBV-DNA ve Knodell skoruna göre fibrozis ve histolojik aktivite indeksi (HAİ) değerleri kaydedildi. Elde edilen veriler SPSS 20 programına kaydedildi ve hesaplamalar bu program üzerinde gerçekleştirildi. Verilerin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığının saptanması için öncelikle *Kolmogorov-Smirnov* testi yapıldı. Test sonucuna göre normallik varsayımını sağlayan değişkenler için parametrik bağımsız t-testi, sağlamayan değişkenler için ise non-parametrik *Mann-Whitney U* testi uygulandı. Hastalar fibrozis değerlerine göre erken evre ve ileri evre fibrozis olarak 2 gruba ayrıldı ve fibrozis grupları ile diğer

veriler *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 67 HBeAg negatif KHB hastasının yaş ortalaması $48,6 \pm 11,7$ yıl idi. 17 hasta kadın (%25,4), 50 hasta erkekti (%74,6). Hastalara ait demografik özellikler ve laboratuvar verileri Tablo-1'de gösterilmiştir. 8 hastanın fibrozis skoru 0/6 (%11,9), 15 hastanın 1/6 (%22,3), 8 hastanın 2/6 (%11,9), 18 hastanın 3/6 (%26,9), 7 hastanın 4/6 (%10,4), 9 hastanın 5/6 (%13,5), 2 hastanın 6/6 (%3) olarak saptandı (Tablo-2).

Tablo-1. Demografik Özellikler ve Laboratuvar Verileri.

Yaş*	48,6±11,7
Cinsiyet (K/E)	17 (%25,4) / 50 (%74,6)
AST* (0-32 U/L)	51,7±32,3
ALT* (0-33 U/L)	84,3±69,5
PT* (9.8-15.2 sn)	12,7±1,1
Albumin* (3.5-5.2 g/dL)	4.20±0.45
HBV-DNA** (kopya/mL)	1,3×10 ⁶
NLO	2,48±1,24
Fibrozis*	2,3±1,7
HAİ*	7,4±3,6

*Normal dağılım gösterdiği için ortalama±standart sapma değeri alınmıştır.
**Normal dağılım göstermediği için ortanca değer alınmıştır.

Tablo-2. Fibrozis Düzeyi Hasta Sayısı

Fibrozis	Hasta Sayısı
F0	8
F1	15
F2	8
F3	18
F4	7
F5	9
F6	2

Hastalar erken evre fibrozis (F0, 1, 2, 3) ve ileri evre fibrozis (F4, 5, 6) olarak 2 gruba ayrılarak değişkenler ile fibrozis grupları arasında karşılaştırmalar yapıldı. Bu karşılaştırmalar Tablo-3'te verilmiştir.

Tablo-3. Grup 1 ve Grup 2 Fibrozisle Değişkenler Arasındaki Karşılaştırma.

	Fibrozis Grup1 (0, 1, 2, 3) (n:54)	Fibrozis Grup 2 (4, 5, 6) (n:13)	P
NLO	2,176±0,7	2,052±0,73	0,547
Trombosit	213.574±73.089	135.923±77.476	0,001
Albumin	4,3±0,35	3,8±0,59	0,003
AST	50±32,2	60±32,5	0,168
ALT	87±74,6	73±41,9	0,893
PT	12,5±1,05	13,5±1,22	0,005
HAİ	6,9±3,43	9,5±3,57	0,029
YAŞ	46±11,75	54±9,05	0,017
HBV-DNA*	1,25×10 ⁶ (1,72×10 ⁵ -1,30×10 ⁷)	7,7×10 ⁶ (3,15×10 ⁵ -2×10 ⁷)	0,490

*Normal dağılıma uymadığı için median değerler verilmiştir.

Çalışmada değerlendirmeye alınan parametrelerin fibrozis ile korelasyonu yapıldığında; HAİ değerleri ile fibrozis arasında pozitif yönde ($p=0,029$, $r=0,268$), albümin ve trombosit değeri ile fibrozis arasında negatif yönde bir korelasyon tespit edildi [($p=0,003$; $r=0,371$), ($p=0,001$); ($r=0,427$)]. Ayrıca PT değerleri ile fibrozis arasında da ($p=0,005$; $r=0,347$) olacak şekilde pozitif yönde korelasyon tespit edilirken, HBV DNA, ALT ve AST düzeyleri ile fibrozis arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Yaş ile fibrozis arasında da pozitif yönde korelasyon saptandı ($p=0,017$; $r=0,294$). Cinsiyet ile fibrozis gelişimi açısından ise anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. KHB hastalarında karaciğer biyopsisinde saptanan fibrozis ile NLO arasındaki ilişkiye bakıldığında ise iki parametre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,54$). HAİ ile NLO arasında ise orta düzeyde anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı ($r=0,249$).

Tartışma

KHB'li hastalarda karaciğer fibrozisi ve HCC gibi komplikasyonların gelişimini önlemek için tedavi başlama endikasyonunun belirlenmesi son derece önemlidir. KHB'de tedavi kararı açısından öncelikle yapılması gereken değerlendirmeler ALT ve viral yükün belirlenmesidir. Hastada bu değerlendirmenin ardından tedaviye başlanabilmesi için karaciğer biyopsisi yapılması ya da hastanın laboratuvar değerleri ile takibi kararı alınır. Ancak bazen sirotik hastalarda ileri düzeydeki hücre hasarına bağlı olarak viral yük düşük olabilir. Bu nedenle viral yükün düşük saptanması karaciğer hasarı açısından bir belirteç olarak kullanılamamaktadır. Her hastada rutin olarak istenebilen, kolay elde edilebilir, basit ve pratik bir veri olması NLO'yu popüler bir belirteç haline getirmiştir. NLO ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda NLO ile fibrozis arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve NLO oranının noninvaziv ve ucuz bir fibrozis belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (10,11). Gong ve ark. (12) yaptığı bir çalışmada ise NLO'nun KHB'de hastalığın ciddiyetini ve mortalitesini göstermede önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda diğer bazı inflamatuvar hastalıklar ve malign hastalıklarda da hastalık aktivasyonu ve prognozunun belirleyicisi olarak NLO oranının kullanılabilirliğine dair çalışmalar mevcuttur (13,14). Yeşil ve ark. (10) yaptığı çalışmada fibrozis ile

NLO arasında ilişki saptanmış olsa da, çalışmamızda NLO oranı KHB'li hastalarda fibrozisi göstermede etkin bir parametre olarak görülmemiştir. Kronik hepatitli ve sirotik hastalarda inflamasyondan esas sorumlu hücreler lenfomononükleer hücrelerdir (15). Doku içinde yer alan mononükleer inflamasyonun NLO değeri ile değerlendirilmesi ortaya doğru ve güvenilir sonuçlar çıkarmayabilir. Bu nedenle de KHB'li hastalarda NLO oranının fibrozisi belirlemede etkin bir test olamayacağını düşündürmektedir. Kekilli ve ark. (16) KHB'de NLO fibrozis ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada Yeşil ve ark. (10) yaptığı çalışmanın tersine fibrozis derecesi arttıkça NLO'nun azaldığı saptanmıştır. Literatürde KHB'de NLO-Fibrozis ilişkisi değerlendirildiğinde hem pozitif hem de negatif korelasyonların saptanmış olması, ayrıca bizim çalışmamızda da ilişki saptanmamış olması NLO'nun fibrozis göstergesi olarak kullanılmasının uygun olmadığını destekler niteliktedir.

HAİ değerleri ile fibrozis arasında pozitif yönde, albümin ve trombosit değeri ile fibrozis arasında negatif yönde, PT değerleri ile fibrozis arasında da pozitif yönde saptanan anlamlı korelasyonlar beklenen sonuçlardır. İleri evre fibrozisli olgularda AST değerlerinin erken evre fibrozisi olan hastalara göre daha yüksek olması beklenen bir bulgu iken çalışmamızda gruplar arasında fark saptanmamasının nedeni hastaların büyük oranda Fibrozis 1-4 arasında yoğunlaşması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda NLO ile HAİ arasında düşük düzeyde de olsa anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmış olması çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı ve ileri fibrozisi olan hasta sayısının toplam hasta sayısına oranının düşük olmasına bağlı olarak NLO ve fibrozis arasında korelasyon saptanamadığını düşündürülebilir. Ayrıca çalışmamızdaki diğer sınırlayıcı faktörler çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olmasıdır. Daha büyük sayıdaki hasta popülasyonları ile çok merkezli, prospektif olarak yapılacak çalışmalar fibrozis ile NLO ilişkisi konusunda daha aydınlatıcı fikirler verebilir.

Sonuç

Çalışmamızın sonucunda NLO oranı KHB'li hastalarda karaciğer fibrozisini göstermede etkili bir belirteç olarak görülmemiştir.

Kaynaklar

1. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline: Chronic hepatitis B: Update of therapeutic guidelines. Rom J Gastroenterol 2004;13(2):150-4.
2. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. Semin Liver Dis 2005;25(Suppl 1):3-8.
3. Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Eng J Med 2001;344(7):495-500.
4. Mardini H, Record C. Detection of assessment and monitoring of hepatic fibrosis: Biochemistry or biopsy? Ann Clin Biochem 2005;42(Pt 6):441-7.

5. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68.276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2(2):165-73.
6. Lee IC, Huang YH, Chan CC. Impact of body mass index and viral load on liver histology in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Clin Nutr* 2011;30(5):647-52.
7. Ucar F, Sezer S, Ginis Z et al. APRI, the FIB-4 score, and Forns index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patient with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(9):1076-81.
8. Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assesment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53(1):325-35.
9. Alkhoury N, Morris-Stiff G, Campbell C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: New marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patient with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012;32(2):297-302.
10. Yeşil A, Coşgun A, Erdem E, Koçhan K, Gündüz F, Gönen C. The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in chronic HBV patient. *Akademik Gastroenteroloji* 2013;12(2):66-8.
11. Biyik M, Ucar R, Solak Y, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(4):435-41.
12. Gong J, Liang YL, Zhou W, et al. Prognostic value of neurophil to lymphocyte ratio associated with prognosis in HBV-infected patients. *J Med Virol* 2018;90(4):730-5.
13. Çelikkilek M, Dogan S, Ozbakır O, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* 2013;27(1):72-6.
14. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(1):218-30.
15. Calvaruso V, Craxi A. Fibrosis in chronic viral hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25(2):219-30.
16. Kekilli M, Tanoglu A, Sakin YS, Kurt M, Ocal S, Bağci S. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? *World J Gastroenterol* 2015;21(18):5575-81.

Posterior mediasten yerleşimli nörojenik tümörlerde spinal kanal invazyon insidansı ve cerrahi yaklaşımı

Spinal canal invasion incidence and surgical approach to the neurogenic tumors of the posterior mediastinum

Serda Kanbur Metin  Serdar Evman 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Posterior mediastinal nörojenik tümörlerin yaklaşık %10'u spinal kanala invazidir. İnvaze tümörlerin tek seansta güvenli bir şekilde spinal ve torasik komponentinin birlikte çıkarılması gerekir. Bu lokalizasyondaki tümörlerin spinal kanal invazyonunun olup olmadığının direkt ve indirekt bulguları, ameliyat öncesi çekirtilen bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile detaylı olarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızda, kliniğimizde opere ettiğimiz bu tür tümörlerdeki tanı ve yaklaşımımızın sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Nörojenik tümör nedeni ile opere ettiğimiz tüm hastaların klinik bilgileri retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya aldığımız 35 hastanın 19'u erkek 16'sı kadındı ve yaş ortalaması 40 yıldır (dağılım: 19-71). Hastaların sadece 5'inde (%14) operasyon öncesi semptom mevcuttu. Tümör boyutları 2,1 cm ile 17 cm arasında (ortanca 6,2) idi. Hastaların 7'sinde (%20) radyolojik olarak spinal kanal invazyonu olduğu belirtildi. Laminektomi gerektiren *dumbbell* tipteki 6 hasta ile birlikte hepsi komplet olarak rezekt edildi. İnvazyon gösteren vakalardaki lezyonlar beyin ve sinir cerrahi uzmanı ile birlikte yapıldı. Ortalama takip süresi 48 ay (3 ila 72 ay) idi. Bir hastada ameliyat sırasında tamir edilen serebrospinal sıvı kaçağı ile postoperatif kalıcı olmayan spinal hasar meydana geldi ve 4 ayda düzeldi. Mortalite gözlenmedi.

Sonuç: Ameliyat öncesinde, nörojenik *dumbbell* tümör teşhis edilmezse, sadece intratorasik kısmının çıkarılması, kalıcı spinal hasara neden olabilir. Spinal kanalı incelemek için MRI kritik öneme sahiptir. Preoperatif invazyon tespit edildiğinde tek seansta sinir cerrahisi ekibi ile birlikte tümörün daha güvenli rezeksiyonu mümkündür.

Anahtar Sözcükler: Schwannoma, *dumbbell* tümör, mediastinal nörojenik tümör, manyetik rezonans görüntüleme.

Abstract

Aim: Approximately 10% of posterior mediastinal neurogenic tumors invade the spinal canal. Safe removal of these tumors requires single-stage combined neurosurgical and thoracic operations. Meticulous radiological preoperative examination with computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) is obligatory for assessing direct or indirect signs of spinal canal involvement. Hereby, we reviewed our clinical experience of preoperative diagnostic and therapeutic approaches in these types of tumors.

Materials and Methods: Clinical files of all patients undergoing surgical resection at our institution for a neurogenic tumor located at the posterior mediastinum were reviewed retrospectively.

Results: The mean age of the 35 patients was 40 years (range 19-71), including 19 males and 16 females. Preoperative symptoms were present in five patients (14%). Tumor size was ranging from 2.5 to 17 cm (median 6.2). Preoperative radiological examination revealed spinal canal involvement in seven (20%) patients. All patients were performed complete resection, including an additional laminectomy in six cases of *dumbbell*-type. Intraforaminal portion was resected by the neurosurgeon. Mean follow-up period was 48 (range 3-72) months. Major complication of postoperative cerebrospinal fluid leakage, detected and treated intraoperatively, with non-permanent spinal cord injury was seen in 1 patient, fully recovered in 4 months postoperatively. No mortality occurred.

Yazışma Adresi: Serdar Evman

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: sevman13@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 27.04.2018 Kabul Tarihi: 23.05.2018

Conclusion: *If a dumbbell neurogenic tumor is not recognized and only the intrathoracic portion is resected, it may cause permanent spinal cord injury and neurological problems. Spinal MRI is crucial to examine the spinal canal. If spinal canal invasion is detected preoperatively, a single-stage and safe resection with neurosurgical team may be possible.*

Keywords: *Schwannoma, dumbbell tumor, mediastinal neurogenic tumor, magnetic resonance imaging.*

Giriş

Torasik nörojenik tümörler genellikle otonomik veya paraganglionik sinirlerin oluşturduğu, periferik sinir sisteminin gelişimi sırasında nöral krestten köken alırlar. Hem somatik hem de otonomik sinirler ve ganglionlar tüm toraks boyunca yerleşmiştir, ancak paravertebral sulkusta yoğunlaştıkları için genellikle posterior mediasten yerleşimli olarak tanımlanırlar. Tüm mediastinal tümörlerin %12 ila %21'ini nörojenik tümörler oluşturur (1,2). Yavaş büyüyen bu tümörlerin yaklaşık %70'i spinal veya interkostal sinirlerden köken alırlar. Bu tümörlerin yaklaşık %10'u da intervertebral forameni geçerek spinal kanala doğru uzanırlar (1,3). Torasik ve spinal komponenti olan bu tümörlere terminolojide "dumbbell tümör" denilmektedir.

Bütün posterior mediastinal tümörlerde preoperatif radyolojik değerlendirme dikkatli yapılmalıdır. Eski zamanlarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve miyelografi kullanılırken, günümüzde rutin olarak BT'ye ek olarak manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ve/veya pozitron emisyon tomografisi (PET) BT de yapılmaktadır. Spinal kordun hasarı, hemoraji veya intraspinal tümör embolisi ve motor defisit gelişimi gibi komplikasyonları en aza indirmek için mutlaka intraspinal veya foraminal tutulumun olup olmadığını iyi değerlendirmek gerekir (4,5).

Alt torasik yerleşimli posterior mediastinal tümörlerde *Adamkiewicz* arterini tanımlamak için bazı yazarlar tarafından spinal anjiyografi önerilmiştir (5,6). Çünkü operasyon sırasında bu arterin kanaması ciddi omurilik hasarına neden olabilmektedir. Spinal anjiyografinin kendisi de risksiz bir işlem olmadığı için, endikasyonu bu küçük hasta grubunda bile tartışmalıdır (7).

Posterior mediastinal dumbbell tümörler için cerrahi yaklaşım tartışmalıdır ve hem göğüs cerrahları hem de sinir cerrahları tarafından farklı yaklaşımlar rapor edilmiştir (4,6,8-10). Ancak günümüzde *dumbbell* tip nörojenik tümörlerde, aynı seansta göğüs cerrahı ve beyin cerrahlarının birlikte çalışması hem olası komplikasyonların azalması, hem de iki kez operasyon yapılmasını engellediği için tercih edilmektedir (5). Burada önemli olan preoperatif değerlendirmedir.

Bu çalışmamızda amaç hem nörojenik tümörlerdeki tecrübelerimizi paylaşmak, hem de dönüşü olmayan spinal hasarı engellemek için preoperatif değerlendirmenin önemini vurgulamaktır.

Gereç ve Yöntem

Süreyyapaşa göğüs cerrahi kliniğinde, Ocak 2010-Temmuz 2017 arasında posterior mediastinal yerleşimli

nörojenik tümör tanısı ile opere edilmiş tüm hastalar çalışmamızın kohortunu oluşturdu. Tüm hastaların tıbbi kayıtları, görüntüleme bulguları, yapılan cerrahi yöntem ve oluşan komplikasyonlar retrospektif olarak incelendi.

Bulgular

Toplam 35 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 19'u erkek 16'sı kadındı ve ortalama yaş 40 (19-71 yıl) idi. Operasyon öncesi sadece 5 (%14) hastada sırt ağrısı mevcuttu. Diğer hastaların (30 hasta; %85) hiçbir semptomatik değildi ve rutin sağlık kontrolü veya diğer sağlık sorunları nedeni ile çekilen akciğer grafilerinde tesadüfen akciğerde solid lezyon saptanması üzerine kliniğimize yönlendirilmişlerdi. Kitlelerin 26'sı (%75) sağ, 9'u (% 25) sol hemitoraks yerleşimli idi. Tümör boyutları 2,1 cm ile 17 cm arasında ortalama 6,2 cm idi. Vakaların 6'nda (%17) operasyon sırasında vertebral kanala invazyon olduğu görüldü. Vertebral kanala invazyon gösteren vakaların 5'i sağ, 1'i ise sol hemitoraks yerleşimliydi (Tablo-1).

Tablo-1. Hastaların Demografik Özellikleri.

Sayı	35
Yaş (yaş aralığı)	40 (22-57)
Erkek/Kadın	19/16
Semptom (var/yok)	5/30
Sağ/Sol	26/9
Lokasyon	
Posterior mediasten	28
Göğüs duvarı	7
Boyut (cm)	6.2 (2.1-17)
Operasyon	
Torakotomi	20
VATS	15
Histoloji	
Schwannoma	29
Ganglionöroma	3
Nörofibroma	3
Spinal kanal invazyonu (var/yok)	6/29

* VATS; Video yardımlı göğüs cerrahisi

Olguların hepsinin operasyon öncesi toraks BT'leri mevcuttu, intraforaminal invazyon ihtimali mevcut 17 (%48) vakada ise aynı zamanda torakal MRI yapılmıştı. MRI yapılan 7 vakada (%41) vertebral kanala invazyon olduğu, diğerlerinde ise (10 hasta; %59) invazyon saptanmadığı belirtildi. İnvazyon olduğu belirtilen hastaların 6 tanesinde gerçek tutulum olup bir tanesinin yalancı pozitif olduğu ameliyat sırasında tespit edildi. Toraks BT'de spinal kanal bağlantısı şüphesi bulunmayan ve bu sebeple MRI yapılmamış 18 hastanın

hiç birisinde intraoperatif bir invazyon belirtisine rastlanmadı.

Tüm vakalara komplet cerrahi rezeksiyon uygulandı. On beş hastada (%43) video yardımcı torasik cerrahi (VATS) ile, 20 hastada (%57) ise posterolateral torakotomi ile kitle eksizyonu yapıldı. Spinal kanala invaze olduğu düşünülen veya boyutu 5 cm'den büyük olanlara torakotomi ile yaklaşıldı. Operasyon öncesi vertebral kanala uzanım gösteren tüm vakalar beyin cerrahisi ile birlikte yapılmış ve ek prosedür olarak komplet rezeksiyonu sağlamak amacıyla laminektomi eklendi. Torakotomi ile rezeksiyon uyguladığımız büyük tümörlü bir vakada, ameliyat sırasında serebrospinal sıvı kaçağı tespit edilmesi üzerine oksitlenmiş rejener selüloz yama (Surgicel®; Ethicon, Johnson & Johnson, CA, US) üzerine fibrin yapıştırıcı (Tisseel®; Baxter, IL, US) tatbik edildi ve kaçağın kesildiği gözlemlendi. Aynı hastanın operasyon sonrasında C7-T1 sinir trasesinde sağ el parmaklarında güçsüzlük meydana geldi, fizyoterapi ve gabapentin tedavisi ile 4 ay içinde geriledi ve herhangi bir ek tedaviye gerek duyulmadı. Vakaların hiç birinin postoperatif takibinde serebrospinal sıvı kaçağı veya mortalite gözlenmedi. Hastaların yatış süresi ortalama 3,4 (dağılım 2-9) gün olarak bulundu (torakotomi 4,1, VATS 2,9; p=0,103).

Histopatolojik olarak; 29 olgu (%83) schwannoma, 3 olgu (%8,5) ganglionöroma ve 3 olgu da (%8,5) nörofibroma olarak tanı aldı. Ortalama izlem süresi 48 ay (3 ila 72 ay) olarak belirlendi. Takip süresi içinde hiçbir hastada tekrar hastaneye yatış veya nüks gözlenmedi.

Tartışma

Intratorasik nörojenik tümörlerin %75 ila %95'ini posterior mediastinal tümörler oluşturur (1,8). Histolojik olarak schwann hücrelerinden köken alanlara schwannoma ya da nörolemmoma, sinir kılıfından köken alanlara ise nörofibroma adı verilmektedir. Ganglionöromalar ise otonom sinir sisteminden köken alırlar. Hepsi iyi huylu tümörlerdir. Posterior mediastinal nörojenik tümörler genellikle asemptomatiktir. Ancak büyük boyutluları kemik erozyonu veya spinal kord basısı gibi lokal kompresyon bulguları verebilir. En yaygın histolojik tipi schwannoma (nörolemmoma) (%84) olarak bildirilirken malign intratorasik nörojenik tümörler oldukça düşük oranda (%4-13) bildirilmektedir (1,11,12). Çalışmamız sonunda en yaygın bulunan tümör histolojik tipi schwannoma (%83) olurken, hiç malign nörojenik tümör saptanmamıştır.

Bütün vakalarda tanı için, standart göğüs radyogramının yanında çekirilen toraks BT ise kitlenin büyüklüğü, solid

yapısı ve vertebral kanala uzanıp uzanmadığı hakkında bize ön bir bilgi vermektedir. Posterior mediastinal nörojenik tümörlerin yaklaşık %10'unda spinal kord komponenti mevcuttur ve foraminal segment yakınlarında 2 segment şeklinde birbirine bağlı halde görülürler. Bu görünümünden dolayı *hourglass* (kum saati) ya da *dumbbell* tümör olarak adlandırılmaktadırlar. MR incelemesi, özellikle T2 ağırlıklı kesitlerde hem kitlenin solid kistik ayırımını daha iyi yapmakta, hem de spinal kanala uzanımı daha net bir şekilde göstermektedir (1,4,9). Çalışmamız sırasında, BT'de foraminal / laminal invazyon şüphesi mevcut 17 hastamıza MR tetkiki istendi. Bu hastaların yedisinde invazyon olduğu bildirildi, ancak ameliyat sırasında 1 tanesinin invaze olmadığı ve MR'ın yanlış pozitif sonuç verdiği gözlemlendi. Çalışmamızda, BT ve MR incelemelerinin posterior mediastinal nörojenik tümörlerin spinal invazyonunu göstermedeki pozitif prediktif değerleri sırasıyla %35 ve %86 olarak bulunmuştur (p=0,011).

Spinal kanal uzanımı olsa da %30-40'a yakını yine de asemptomatik seyretmektedir (4,13-15). Bizim serimizdeki spinal kanal invazyonu olan hastaların oranı %17 olurken hiçbir semptomatik değildi ve tesadüfen çekilmiş göğüs radyogramında saptanan kitle görünümü ile başvurmuşlardı.

Nörojenik tümörlerde tedavi komplet cerrahi rezeksiyondur. En iyi yaklaşım standart posterior torakotomi olmasına rağmen son yıllarda artan VATS uygulamaları da kliniğimizde başarı ile yapılmaktadır. Preoperatif değerlendirmede spinal invazyon şüphemiz yoksa ve 5 cm'den küçük lezyonlarda VATS'ı tercih etmekteyiz. Sinir hasarını minimuma indirmek için tüm hastalarda bipolar koter kullanılmış, intraforaminal tutulum şüphesi mevcut her hastada ise beyin cerrahisi desteği ile beraber ameliyata girilmiş, vertebral komponent varlığı kesin olan 6 hastada mevcut prosedüre ek olarak laminektomi de eklenerek komplet olarak rezeke edilmiştir.

Sonuç

Nörojenik tümörlerde tedavi komplet cerrahi rezeksiyondur. Posterior mediastinal yerleşimli tümörlerin BT incelemesinde genişlemiş vertebral kanal veya lamina invazyonu görüntüsü durumunda, pozitif prediktif değeri çok daha yüksek olan MR incelemesi ile doğrulanması gerekmektedir. İntraforaminal tümörün, özellikle beyin cerrahisi bölümü tarafından total olarak eksize edilmesi, postoperatif ölümcül ya da kalıcı sinir komplikasyonu gelişmemesi yönünden çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H. Primary tumors of the mediastinum. *J Surg Oncol* 1999;70:95–9.
2. Silverman NA, Sabiston DC Jr. Mediastinal masses. *Surg Clin North Am* 1980;60(4):757–77.
3. Bobbio A, Hamelin-Canny E, Roche N, et al. Abducens nerve palsy after schwannoma resection. *Ann Thorac Surg* 2015;99(2):694-5.
4. Akwari OE, Payne WS, Onofrio BM, Dines DE, Muhm JR. Dumbbell neurogenic tumors of the mediastinum. *Mayo Clin Proc* 1978;53(6):353-8.
5. Kocatürk C. Mediastinal nörojenik tümörler. *Toraks Cerrahisi Bulteni* 2011;2(2):106-16.
6. Grillo HC, Ojemann RG, Scannell JG, Zervas NT. Combined approach to “dumbbell” intrathoracic and intraspinal neurogenic tumors. *Ann Thorac Surg* 1983;36(4):402-7.
7. Kieffer E, Fukui S, Chiras J, Koskas F, Bahnini A, Cormier E. Spinal cord arteriography: A safe adjunct before descending thoracic or thoracoabdominal aortic aneurysmectomy. *J Vasc Surg* 2002;35(2):262-8.
8. Davidson KG, Walbaum PR, McCormac RJM. Intrathoracic neural tumours. *Thorax* 1978;33(3):359-67.
9. Ricci C, Rendina EA, Venuta F, Pescarmona EO, Gagliardi F. Diagnostic imaging and surgical treatment of dumbbell tumors of the mediastinum. *Ann Thorac Surg* 1990;50(4):586-9.
10. Konno S, Yabuki S, Kinoshita T, Kikuchi S. Combined laminectomy and thoracoscopic resection of dumbbell-type thoracic cord tumor. *Spine* 2001;26(6):E130-4.
11. Reeder LB. Neurogenic tumors of the mediastinum. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12(4):261-7.
12. Hazelrigg SR, Boley TM, Krasna MJ, Landreneau RJ, Yim AP. Thoracoscopic resection of posterior neurogenic tumors. *Am Surg* 1999;65(12):1129-33.
13. Bousamra M. Neurogenic Tumors of the Mediastinum. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslaruiers JD, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Urschel HC (eds). *Thoracic Surgery*, 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone;2002;1732-8.
14. Reynolds M, Shields TW. Benign and Malignant Neurogenic Tumours of Mediastinum in Children and Adults. In Shields TW, Locicero J, Reed CE, Feins RH (eds). *General Thoracic Surgery*, Vol. 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins;2009:2415-39.
15. Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR. Primary mediastinal tumors: Part II. Tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest* 1997;112(5):1344-57.
16. Yamaguchi M, Yoshino I, Fukuyama S, et al. Surgical treatment of neurogenic tumors of the chest. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10(3):148-51.
17. Landreneau RJ, Dowling RD, Ferson PF. Thoracoscopic resection of a posterior mediastinal neurogenic tumor. *Chest* 1992;102(4):1288-90.

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit hastalarının acil serviste yönetimi

Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis in emergency department

İlhan Uz^{ID} Enver Özçete^{ID} Meltem Songür Kodik^{ID} Murat Ersel^{ID} Güçlü Selahattin Kıyan^{ID}
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Bu yazıda, hipertrigliseridemik akut pankreatit (HTGAP) tanısı alan hastalarda acil servis yönetimi ile ilgili deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2015-Ekim 2016 tarihleri arasında, acil servisimize başvuran ve HTGAP tanısı alan hastaların lipaz, amilaz, trigliserid değerleri ve aldıkları tedavi rejimleri incelendi. Ortalama 1 gün/24 saat boyunca acil serviste takip edilen hastaların, klinik durumları ve başlangıç ile 24 saat sonraki trigliserid, amilaz, lipaz düzeyleri değerlendirilmeye alındı.

Bulgular: Çalışma süresi boyunca acil servisimize toplam 142.482 hasta başvurdu. Bu hastalardan akut pankreatit (AP) tanısı alan hasta sayısı 370' ti. Bu hastalar içerisinde HTGAP tanılı 23-56 yaş aralığındaki 10 hastanın yaş ortalaması 36.2 ± 19.8 olup 6' sı kadındı. Hastaların 7' sinde hiperlipidemi, 6' sında diyabet, 2' sinde hipotroidi öyküsü vardı. Altı hasta daha önce pankreatit atağı geçirmişti. Hastaların hepsine, tanı anından itibaren acil serviste insülin infüzyon tedavisi başlandı. Ortalama 1 gün boyunca acil serviste takip edilen hastaların, klinik durumu ve 24 saat sonraki trigliserid, amilaz, lipaz düzeylerinin gerilediği görüldü.

Sonuç: Acil serviste AP' li hastalarda, etiyolojide hipertrigliseridemi akılda bulundurulmalıdır. HTGAP tanısı alan hastalarda komplikasyonları azaltmak için acil serviste erken tedavi başlanabilir ve insülin infüzyonu tedavisi, aferez tedavisine göre daha pratik ve takibi daha kolay olduğu için tüm hastalarda ilk seçenek olarak tercih edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Acil servis, hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit, insülin tedavisi.

Abstract

Aim: In this report, we aimed to share our experience on the treatment of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis (HTGIAP).

Materials and Methods: Between October 2015-October 2016, treatment protocols and lipase, amylase and triglyceride levels of the patients who admitted to our emergency department (ED) and diagnosed as HTGIAP were included in the study. Patients' basal and after 24 hours lipase, amylase and triglyceride results and clinical findings were also recorded.

Results: During the study period, 142.482 patients were admitted to our emergency department. Of this overall number, 370 patients were diagnosed as acute pancreatitis (AP). Among these patients, the mean age of 10 patients who were diagnosed with HTGAP was 36.2 ± 19.8 and six of them were female. Seven of these patients had a history of hyperlipidemia, 6 had diabetes mellitus, 2 had hypothyroidism and 6 patients had a prior acute pancreatitis attack. In ED, after the diagnosis of HTGIAP, insulin infusion treatment was started to all the patients. Average follow-up time in the ED is about one day and after 24 hours, severity of clinical signs were regressed and levels of triglyceride, amylase, and lipase were decreased in all patients.

Conclusion: Emergency physicians should kept hypertriglyceridemia in mind in differential diagnosis of acute pancreatitis. To reduce the complication rate in patients who diagnosed as HTGIAP in the ED, early treatment protocol should be applied. Insulin infusion treatment may be preferred as first choice in these cases, because it is more practical and is easier to follow than apheresis treatment in the ED conditions.

Keywords: Emergency department, hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis, insulin therapy.

Yazışma Adresi: İlhan Uz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-mail: ilhan.uz@ege.edu.tr

Geliş Tarihi: 22.02.2018 Kabul Tarihi: 25.05.2018

Giriş

Hipertrigliseridemi (HTG), serum trigliserid düzeyinin 150 mg/dL' nin üzerinde olması durumudur. Primer olabildiği gibi; kronik alkol tüketimi, diyabet, gebelik veya ilaçlar gibi sekonder nedenlere bağlı gelişebilir. Trigliserid düzeyi 1000 mg/dL' nin üstü ise ciddi HTG var demektir (1).

Ciddi trigliserid (TG) yüksekliği, non-biliyer akut pankreatit (AP) gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Safra kesesi taşı AP' in en sık nedeni olmakla birlikte; kronik alkol tüketimi ve HTG diğer sık nedenler arasında yer almaktadır (2,3).

Literatüre göre hipertrigliseridemik akut pankreatit (HTGAP) batılı ülkelerde %1.3-5 oranında görülmekte iken, uzak doğuda bu oran %13–25 gibi yüksek değerlere çıkmaktadır (1,4). Son yıllarda yapılan çalışmalarda da diğer etiyolojik nedenlere göre sıklığı giderek artmaktadır (5).

Pankreatite bağlı komplikasyonların engellenmesi ve pankreatitin tedavisi için trigliserid düzeyinin hızla düşürülmesi önemlidir (6). Aferez, insülin infüzyonu ve heparin, tedavi seçeneklerinde ilk sıralarda yer almasına rağmen, son yıllarda yapılan yayınlarda HTGAP tedavisinde, insülin infüzyon tedavisinin sık kullanıldığı görülmektedir.

Biz, bu yazıda, acil servisimize başvuran HTGAP tanısı alan hastalarımızın geriye dönük klinik izlemlerini paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

01.10.2015-01.10.2016 tarihleri arasında acil servisimize başvuran ve HTGAP tanısı alan hastaların lipaz, amilaz, trigliserid değerleri, batın ultrasonografisi ve batın tomografisi tetkikleri incelendi.

Hastaların hepsine, tanı anından itibaren acil serviste, 0,05-0,1/ kg/ h üniteden insülin infüzyon tedavisi başlandı. Kan glukoz düzeylerini 150-200 mg/dL seviyesinde tutacak şekilde dekstroz infüzyonu yapıldı. Tedavi başladığımız 2 hasta daha sonra yattığı klinikte plazmaferez tedavisi aldı. Ortalama 1 gün boyunca acil serviste takip edilen hastaların, klinik durumu ve 24 saat sonraki trigliserid, amilaz, lipaz düzeyleri değerlendirilmeye alındı.

Bulgular

Çalışma süresi boyunca acil servimize toplam 142.482 hasta başvurdu. Bu hastalardan AP tanısı alan hasta sayısı 370' ti. Bu hastalar içerisinde HTGAP tanısı alan hasta sayısı 10' du.

Yaş aralığı 23-56 olan 10 hastanın yaş ortalaması 36.2±19.8 idi. Dördü erkek, 6' sı kadın olan hastaların acil servis başvuru anına kadar geçen süre, yaklaşık 32 saattir. Hastaların 7' sinde hiperlipidemi, 6' sında DM, 2' sinde hipotroidi öyküsü vardı. Altı hasta daha önce pankreatit atağı geçirmişti. Üç hastanın kolesistektomi, 3 hastanın da apendektomi operasyonu öyküsü mevcuttu. HTGAP tanısı alan 10 hastanın hiç birisinde kronik veya düzenli alkol tüketim öyküsü yoktu.

Genel olarak hastaların ağrı karakterleri bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, epigastrik bölgeden başlayıp sırta yayılan kuşak tarzında ağrılardı. Diğer sistem muayeneleri ve vital bulguları normal olarak saptandı.

Yapılan batın ultrasonografilerinde, 5 hastada grade 2-3 hepatosteatoz izlenirken hastaların hiç birisinde biliyer patoloji tespit edilmedi. Çalışmaya alınan 10 hastanın, kontrastlı çekilen batın tomografileri non-biliyer akut pankreatit olarak değerlendirildi. *CT Severity Index* (CTSI) (Balthazar score), tüm hastalarda ≤6 idi (7). On hastanın acil serviste kalış süreleri ortalama 35.4 saat olup, hastane yatış süresi ortalamaları 11.6 gün olarak hesaplandı. Hastaların demografik verileri, Tablo-1' de sunulmuştur.

Tartışma

Akut pankreatit etiyolojisi ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde yeme içme alışkanlığı, genetik faktörlerin ülkeden ülkeye değişmesine bağlı olarak insidans oranları da farklı toplumlarda değişkenlik göstermektedir (4,5).

Safra kesesi taşlarından sonra alkol ve hipertrigliseridemi, akut pankreatit etiyolojisinde en sık görülen nedenlerdir ve son yıllarda yapılan çalışmalarda, HTGAP insidansı, batıdan doğuya doğru gittikçe (%1.3-25) arttığı görülmektedir (4,5). Bizim çalışmamızda bu oran %2.7 olarak tespit edilmiştir. Bazı hastalarda daha düşük seviyelerde olsa da, yaklaşık 1000 mg/dL veya daha yüksek bir serum TG seviyesi AP riskini artırır. AP gelişme riski TG>1000 mg/dL olduğunda yaklaşık %5 ve TG>2000 mg/dL olduğunda yüzde 10-20' dir (8).

Fransa ve Almanya' da yapılan çalışmalarda, TG> 1000 mg/dL olan 129 ve 306 sayılı hasta grupları incelendiğinde HTGAP oranları sırasıyla %20 ve %19 (58/306) bulunmuştur (9,10). Biz de, birçok çalışmada sınır değer olarak TG> 1000 mg/dL alınması nedeniyle, çalışmamıza bu değer üzerinde olan hastaları dahil ettik. Şu ana kadar şiddetli HTG olan hastaların, hangisinin pankreatit olup olmayacağı konusunda net bir kanıt bildirilmemiştir. Temel patofizyolojik kavramlar, TG 'nin pankreatik lipaz tarafından hidrolize edilmesi ve inflamatuvar değişiklikler ve kılcal vasküler hasar ile aşırı serbest yağ asidi oluşumunu içerir. Ek olarak hiperviskozite ve iskemi de belirleyici rol oynayabilir (11).

HTG nedenleri, hiperlipidemilere bağlı primer olabildiği gibi diyabet, üremi, kortikosteroid fazlalığı, ekzojen östrojenler, alkol tüketimi, nonalkolik steatohepatit, nefrotik sendrom, akromegali, hipotiroidizm, tiazid diüretikler, beta adrenerjik bloker ilaçlar gibi sekonder nedenlere bağlı da gelişebilir (12). Hastalarımızın hemen hepsinde, hiperlipidemi ve diyabet öyküsü mevcuttu. Hiç birisinde düzenli alkol tüketimi yoktu.

Tablo-1. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Verileri.

Olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Yaş/Cinsiyet	46/E	56/E	42/E	23/K	44/K	34/K	32/K	24/K	31/E	30/K
Ek Hastalık/Operasyon	KKY, HT, DM, HLP/A, K	HT, DM, HTG, P	HT, DM, HPL	HTG, P/A	HT, DM, HiTr, P, HTG/K	P/A, K	HTG, HiTr	DM, P	DM	HTG, P
başvuru anına kadar geçen ağrı süresi/saat	48	48	48	4	72	24	24	4	24	24
USG	Grade 2-3 hepatosteatoz SK yok	Grade 2 hepatosteatoz SK'de taş yok	Normal SK'de taş yok	Normal SK'de taş yok	Grade 2-3 hepatosteatoz SK yok	Normal SK yok	Grade 3 hepatosteatoz SK'de taş yok	Grade 3 hepatosteatoz SK'de taş yok	Normal SK'de taş yok.	Normal SK'de taş yok.
Batın BT-Balthazar skoru	AP- 1	AP-2	AP-3	AP-3	AP-1	AP-3	AP-1	AP-3	AP-3	AP-1
Glukoz	466	234	295	163	330	268	163	263	156	280
AST	12	262	<5	26	30	<5	25	28	20	10
ALT	9	237	<5	29	28	<5	51	30	<5	<5
ALP	122	286	64	68	62	58	66	56	84	83
Total bilirübin	0.65	3.34	0.47	0.38	0.16	3.31	0.83	0.70	0.23	0.25
Direkt bilirübin	0.37	3.08	0.84	*	0.14	3.77	0.34	0.30		
Serum albümin	4.7	4.8	3.8	3.7	3.1	2.8	4.2	3.5	4.2	3.7
Kalsiyum	8.4	10	8.3	8.2	9.4	5.6	8.6	6.6	7.7	8.2
Sodyum	127	135	122	132	132	121	130	130	126	122
LDL	14	97	123	28	95	16	19	11		
1.serum amilaz (28-100 U/L)	207	122	122	86	100	379	147	260	196	100
1.Serum lipaz (<60 U/L)	665	297	506	712	979	981	403	1036	208	236
1.serum trigliserid (<150 mg/dL)	2742	1074	6472	3154	1546	2280	1797	1034	6201	5412
*2.serum amilaz (28-100 U/L)	388	81	35	*	54	151	59	124	46	
*2.Serum lipaz (<60 U/L)	557	142	63	107	199	199	143	405	22	
*2.serum trigliserid (<150 mg/dL)	1408	497	2200	479	231	933	755	606	1509	

*2. kontrol değerleri acil servis takiplerinin ortalama 24.saatinde alınmış tetkikleridir. E: Erkek, K:Kadın, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, HLP: Hiperlipidemi, A: Apandektomi, K: Kolesistektomi, P: Pankreatit, HTG: Hipertrigliseridemi, HiTr: Hipertiroidi, SK: Safra Kesesi. Normal değerler: Total bilirübin 0.1-1 mg/dL, direkt bilirübin <0.25 mg/dL, serum albümin 3.5-5.2 mg/dL, kalsiyum 8.6-10.2 mg/dL.

Tanı alan hastaların klinik bulguları, genellikle diğer etiyojilere bağlı AP' li vakalardan farklı değildir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, HTGAP' li hastaların diğer nedenlerden dolayı, AP olan hastalara göre genellikle daha genç olabileceğini göstermektedir (13). Hastalarımızın klinik bulguları diğer pankreatit vakalarında farklı olmamakla birlikte, yaş ortalaması oldukça genç olması literatür ile uyumluydu.

Çin ve Macaristan' da yapılan çalışmalarda, HTGAP vakalarının, diğer etiyojilere bağlı pankreatitlere göre daha yüksek mortalite ve morbidite oranları olduğu, hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu belirtilmektedir (14,15). Bizim hastalarımızın geriye dönük takiplerinde mortalite görülmedi.

Artan TG seviyeleri sodyum, lipaz, amilaz ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) rutin ölçümlerini değiştirebilir. Yüksel trigliserid seviyesi, psödohiponatremi oluşturabilir (17). Hastalarımızın da hemen hepsinde hiponatremi, düşük LDL değerleri dikkatimizi çekmiştir.

Literatür incelendiğinde, aferez, insülin, heparin, oral farmakolojik ajanlar gibi çoklu tedavi yöntemleri görülmektedir (16). Pahalı ve invaziv bir yöntem olan aferez tedavisinde mekanizma, TG' nin direkt eliminasyonu, nedensel ajan çıkarılmasıdır. İnsülin

mekanizması lipoprotein lipazın (LPL) aktivasyonu, şilomikron emiliminin hızlanmasına yol açar. Heparin ise, endotelial LPL salınımını uyarır (16).

Güncel aferez kılavuzlarında, HTGAP vakaları için aferez kullanımı endikasyon kategorisi III' tür (17). Hiçbir randomize çalışmada, HTGAP tedavisinde, aferezin, insülin ve heparin ile olan etkinliği karşılaştırılmış değildir ve şiddetli HTG' nin tedavisi için kesin bir kılavuz bulunmamaktadır. Plazmaferezin yararlı kullanımı birçok çalışmada defalarca bildirilmekte ve önerilmektedir. Bununla birlikte, randomize ve kontrollü çalışmaların bulunmaması nedeniyle, HTGAP' nin klinik ortamında plazmaferezin, morbidite ve mortaliteyi arttırmayacağı henüz bilinmemektedir (6,16).

HTG hastalarında ilk hedef, TG seviyesini kontrol ederek HTG' nin önlenmesi olmalıdır. Biz, acil serviste tanı koyulması ile beraber trigliserid düzeylerinin hızla düşürülmesi için diğer yöntemlere göre daha pratik ve daha az komplikasyonları olan insülin infüzyon tedavisinin başlanabilir olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde, insülin tedavisinin, özellikle hiperglisemisi olan ve/veya aferezi tolere edemeyen normoglisemik hastalar için önerilse de, bazı yayınlarda normoglisemik hastalarda da etkili olduğu yazılmıştır (18,19). Çeşitli yayınlarda çeşitli dozlarda insülin infüzyonu uygulandığı

görülmektedir. Jabbar ve ark. (18), normoglisemik ve hipertrigliseridemik bir hastada gemfibrozil, balık yağı ve insülini farklı zaman dilimlerinde trigliserid düzeylerini düşürmeyi karşılaştırmak için kullandılar ve akut dönemde insülinin, TG düzeyini hızlı düşürdüğünü bildirdiler. Subkutan tek doz insülinin (doz 0.1 U/kg), 4 saatte TG düzeyini 1893 mg/dL'den 1015 mg/dL'ye düşürdüğünü ancak, TG seviyesinin <1000 mg/dL'nin altında tutulmasında zorluk yaşadıklarını yazdılar. Mikhail ve ark. (19), normoglisemik bir hastada TG düzeyini 7700 mg/dL'den 246 mg/dL'ye düşürmek için 4 gün boyunca 3-9U/saat intravenöz insülin infüzyonu ve glikoz düzeyini 120-160 mg/dL olacak şekilde dekstroz verildiğini yayınladılar. Tamez-Perez ve ark. (20) çalışmalarında, yedi hastada, intravenöz insülin (0.05-2 U/kg/gün) kullanarak, 2,5 günde TG>1000 mg/dL'den 400 mg/dL'nin altına düşürdüklerini bildirdiler.

Hastalarımızın kan şekerleri, 150-500 mg/mL arasında olması nedeniyle potasyum ve dekstroz replasmanı ile birlikte 0.05-0.1 /kg /saat şeklinde başladığımız insülin infüzyonu tedavisi, acil serviste kaldığı yaklaşık 24 saat boyunca verilmiş ve kan trigliserid düzeylerinin yarı yarıya düştüğü, lipaz, amilaz değerlerinin ve klinik bulgularının gerilediği gözlenmiştir. Yattıkları kliniklerde

de 10 hastanın, 8'i insülin infüzyonu ile takip edilerek, 2'si klinisyenin tercihine bağlı olarak aferez yapılarak şifa ile taburcu edilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan hastalarda mortalite görülmemiştir. Ancak HTGAP tanısı alan ve sadece AP tedavisi verilerek takip edilen bir karşılaştırma grubumuz mevcut değildir.

Geriye dönük olarak yazılmış ve hasta sayısının az olduğu bir çalışma olması, HTGAP tanısı alan hastalara tek tip tedavi yapılmış olması, HTG tedavisi verilmeyen hastalarla karşılaştırılmaması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca sadece hidrasyon ve analjezi ile takip edilen diğer pankreatit hastalarından farklı olarak hastanede kalış süreleri ve mortalite oranları kıyaslanamamıştır.

Sonuç

HTGAP, acil servislerde giderek artan oranlarda görülmektedir. Tanı konulan hastaların insülin infüzyon tedavisi acil servislerde başlanabilir. HTGAP vakalarında, TG düzeylerinin düşme süreleri, hastanede kalış süreleri ile mortalite ve morbiditelerinin insülin infüzyonu veya diğer tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.


Kaynaklar


1. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(9):2969-89.
2. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1995;90(12):2134-9.
3. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1990;19(4):783-91.
4. Yin G, Cang X, Yu G, et al. Different clinical presentations of hyperlipidemic acute pancreatitis: A retrospective study. Pancreas 2015;44(7):1105-10.
5. Zheng Y, Zhou Z, Li H, et al. Multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. Pancreas 2015;44(3):409-14.
6. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Presentation and management. Am J Gastroenterol 2009;10(4):984-91.
7. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, et al. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990;174(2):331-6.
8. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: An update. J Clin Gastroenterol 2014;48(3):195-203.
9. Lloret C, Linares AL, Pelletier S, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. Pancreas 2008;37(1):13-20.
10. Kloer HU, Hauenschild A. Severe chylomicronemia: Clinical epidemiology and recommendations for treatment. Atheroscler Suppl 2003;4(2):234-5.
11. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N, et al. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. Eur J Intern Med 2014;25(8):689-94.
12. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. JAMA Intern Med 2013;173(2):162-4.
13. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: Epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006;13(1):10-24.
14. Deng LH, Xue P, Xia Q, et al. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2008;14(28):4558-61.
15. Baranyai T, Terzin V, Vajda Á, et al. Hypertriglyceridemia causes more severe course of acute pancreatitis. Clin Lipidol 2012;7(6):731-6.
16. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: Presentation and management. Curr Opin Lipidol 2009;20(6):497-504.


17. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The sixth special issue. *J Clin Apher* 2013;28(3):145-284.
18. Jabbar MA, Zuhri-Yafi MI, Larrea J. Insulin therapy for a non-diabetic patient with severe hypertriglyceridemia. *J Am Coll Nutr* 1998;17(5):458-41.
19. Mikhail N, Trivedi K, Page C, et al. Treatment of severe hypertriglyceridemia in nondiabetic patients with insulin. *Am J Emerg Med* 2005;23(3):415-7.
20. Tamez-Perez HE, Saenz-Gallegos R, Hernandez-Rodriguez K, et al. Insulin therapy in patients with severe hypertriglyceridemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(3):235-7.

Seroprevalence of HBsAg and anti-HCV for patients who admitted to third step hospital: Six-year retrospective data

Üçüncü basamak bir hastaneye başvuran hastalarda HBsAg ve anti-HCV seroprevalansı: Altı yıllık retrospektif veriler

Derya Bayırlı Turan¹ 

Tuba Kuruoğlu² 

Defne Gümüş³ 

Fatma Kalaycı³ 

Kıvanç Şerefhanoglu¹ 

¹İstanbul Yeni Yüzyıl University School of Medicine, Gaziosmanpaşa Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Turkey

²Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Turkey

³İstanbul Yeni Yüzyıl University School of Medicine, Department of Medical Microbiology and Clinical Microbiology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: We aimed to investigate the alteration and distribution of seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C within the years according to age groups in patients who applied to our hospital.

Materials and Methods: The patients have been evaluated for six years retrospectively who were admitted to third step hospital in İstanbul. The duplicate results of patients who submitted more than one application within the same year were excluded from this study. Male and female patients were divided into four age groups as 0-14, 14-25, 25-49 and over 49 years old. Electrochemiluminescence method (Roche Cobas 6000, Germany) was used for HBsAg and anti-HCV assays.

Results: HBsAg positivity was 2.97% and anti-HCV positivity was 1.35%. HBsAg positivity was higher in males, and anti-HCV positivity was higher in females. No significant increase in seroprevalences of anti-HCV and HBsAg was observed during the six years observation period. HBsAg seroprevalences decreased in years especially in 0-14 and 14-25 year-old male groups. HBsAg seroprevalence was not decreased in the other age groups over the years. There was no significant difference in anti-HCV seroprevalence over the years. HBsAg positivity was higher in males and anti-HCV positivity was higher in females. Anti-HCV and HBsAg seroprevalence were not significantly differed over the years.

Conclusion: It was remarkable that HBsAg positivity rate had decreased over the years especially in 0-14 and 14-25 year-old males. Seroprevalence of HBsAg did not decrease in years in other age groups. There was no significant difference in the seroprevalence of anti-HCV during the measurement period.

Keywords: Anti-HCV, HBsAg, seroprevalence, age distribution.

Öz

Amaç: Çalışmamızda hastanemize başvuran hastalarda Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansının yaş gruplarına göre yıllar içindeki değişimini ve dağılımını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İstanbul'da üçüncü basamak hastaneye altı yıl boyunca başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Aynı yıl içinde birden fazla başvuru yapan hastaların mükerrer sonuçları çalışma dışı bırakıldı. Kadın ve erkek hastalar 0-14, 14-25, 25-49 ve 49 yaş üzeri olmak üzere dört yaş grubuna ayrıldı. HBsAg ve anti-HCV testleri için elektrokemilüminesans yöntemi (Roche Cobas 6000, Almanya) kullanıldı.

Bulgular: HBsAg pozitifliği %2,97 ve anti-HCV pozitifliği %1,35 oranında saptandı. HBsAg pozitifliği erkeklerde, anti-HCV pozitifliği kadınlarda daha yüksek oranda idi. Anti-HCV ve HBsAg seroprevalansında 6 yıllık periyotta dikkati çekecek artış saptanmadı. HBsAg seroprevalansında özellikle 0-14 ve 14-25 yaş erkek gruplarında yıllar içinde azalma dikkati çekti. Diğer yaş gruplarında HBsAg seroprevalansında yıllar içinde bir azalma saptanmadı. Anti-HCV seroprevalansında ise yıllar içinde dikkati çekecek önemli bir fark saptanmadı.

Corresponding Author: Derya Bayırlı Turan

İstanbul Yeni Yüzyıl University School of Medicine, Gaziosmanpaşa Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Turkey

E-mail: deryabturan@gmail.com

Received: 02.03.2018 Accepted: 25.05.2018

Sonuç: HBsAg pozitifliğinde özellikle 0-14 ve 14-25 yaş erkek gruplarında yıllar içinde azalma dikkati çekti. Diğer yaş gruplarında HBsAg seroprevalansında yıllar içinde bir azalma saptanmadı. Anti-HCV seroprevalansında ise yıllar içinde dikkati çekecek önemli bir fark saptanmadı.

Anahtar Sözcükler: Anti-HCV, HBsAg, seroprevalans, yaş dağılımı.

Introduction

Hepatitis B and hepatitis C viruses (HBV, HCV) are common public health problems all over the world, which cause acute and chronic liver disease or liver cancer. There are approximately 400 million HBV carriers in the world, half of whom are turned into the chronic liver disease (2,3). Between 30 and 210 million people are infected with HCV every year, and it is estimated that 150 million people are carriers of HCV in the world. Every year more than one million people die due to the acute or chronic effects of HBV and approximately 350,000 people die of same effects of HCV (1-3). We aimed to investigate the alteration and distribution of seroprevalence of HBV and HCV within years according to age groups in patients who applied to our hospital.

Materials and Methods

Collection of data

Between 01.01.2011 and 31.12.2016, patients were included in the study who admitted to various clinics in third step hospital in İstanbul. The test results of these patients were retrospectively evaluated in clinical microbiology laboratories.

Study of tests

HBsAg and anti-HCV assays were performed on a daily basis with the electrochemiluminescence assay (Roche Cobas 6000, Germany) as soon as the samples came to the lab.

Evaluation of data

Patients who did multiple referrals in the same year, donors for blood donation purpose and patients with chronic renal failure receiving continuous hemodialysis treatment were excluded from the study. Male and female patients were divided into four age groups: 0-14, 14-25, 25-49 and over 49 years old.

Statistical analysis

Chi-square test was applied for statistical evaluation. P value was considered significant as $p < 0.05$.

Ethics permission

The ethics of the work was provided by İstanbul Yeni Yüzyıl University, School of Medicine with 06.06.2017 / 030 number.

Results

Distribution of HBsAg and anti-HCV according to gender and age groups are given in Table-1. The seroprevalence of HBsAg and anti-HCV was 2.97% and 1.35% respectively in our patients. Seroprevalence of anti-HCV in male and female patients were similar to each other, whereas seroprevalence of HBsAg was higher in males in all age groups. The highest positivity for both types of hepatitis was found in patients over 49 years of age. It is understood that seroprevalence of HBsAg in both gender increased with age and seroprevalence of HBsAg in male was higher than in females (Table-2). Seropositivity of anti-HCV was not significantly different according to age and gender and there was no significant changing according to years (Table-3).

Table-1. HbsAg and Anti-HCV Positivity According to Age Groups and Gender.

Age group/gender	HBsAg			Anti-HCV		
	Positive/n	%	p	Positive/n	%	p
0-14						
Male	9/596	1.51		3/337	0.89	
Female	1/479	0.21		0/247	0.00	
Total	10/1075	0.93	0.049	3/584	0.51	0.267
14-25						
Male	13/1027	1.27		7/815	0.86	
Female	8/1253	0.64		0/759	0.00	
Total	21/2280	0.92	0.180	7/1574	0.44	0.016
25-49						
Male	484/12566	3.85		96/8101	1.19	
Female	263/15104	1.74		69/6167	1.12	
Total	747/27670	2.70	<0.001	165/14268	1.16	0.714
49 +						
Male	663/16328	4.06		194/13833	1.40	
Female	326/12052	2.70		170/9828	1.73	
Total	989/28380	3.48	<0.001	364/23661	1.54	0.044
Total						
Male	1169/30517	3.83		300/23086	1.30	
Female	598/28888	2.07		239/17001	1.41	
Total	1767/59405	2.97	<0.001	539/40087	1.30	0.361

n: Number of patients

Table 2. Distribution of HBsAg Positivity According to Age Groups and Gender.

Years Year Group/gender	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2011-2017	
	Positive/n	%	Positive/n	%	Positive/n	%	Positive/n	%	Positive/n	%	Positive/n	%	Positive/n	%
0-14														
Male	1/32	3.13	2/44	4.55	1/77	1.30	1/67	1.49	3/160	1.88	1/216	0.46	9/596	1.51
Female	0/34	0.00	0/42	0.00	0/56	0.00	0/53	0.00	0/135	0.00	1/159	0.63	1/479	0.21
Total	1/66	1.52	2/86	2.33	1/133	0.75	1/120	0.83	3/295	1.02	2/375	0.53	10/1075	0.93
14-25														
Male	1/41	2.44	0/83	0.00	1/88	1.14	2/123	1.63	3/266	1.13	6/426	1.41	13/1027	1.27
Female	0/48	0.00	0/87	0.00	1/155	0.65	0/167	0.00	3/273	1.10	4/523	0.76	8/1253	0.64
Total	1/89	1.12	0/170	0.00	2/243	0.82	2/290	0.69	6/539	1.11	10/949	1.05	21/2280	0.92
25-49														
Male	29/805	3.60	122/2991	4.08	87/2062	4.22	59/1433	4.12	99/2270	4.36	88/3005	2.93	484/12566	3.85
Female	32/1695	1.89	57/3067	1.86	38/2279	1.67	40/1989	2.01	44/2379	1.85	52/3695	1.41	263/15104	1.74
Total	61/2500	2.44	179/6058	2.95	125/4341	2.88	99/3422	2.89	143/4649	3.08	140/6700	2.09	747/27670	2.70
49 +														
Male	85/2135	3.98	133/3184	4.18	102/2564	3.98	84/2214	3.79	132/2716	4.86	127/3515	3.61	663/16328	4.06
Female	61/1521	4.01	57/2311	2.47	48/1784	2.69	44/1592	2.76	51/1889	2.70	65/2955	2.20	326/12052	2.70
Total	146/3656	3.99	190/5495	3.46	150/4348	3.45	128/3806	3.79	183/4605	3.97	192/6470	2.97	989/28380	3.48
Total														
Male	116/3013	3.85	257/6302	4.08	191/4791	3.99	146/3837	3.81	237/5412	4.38	222/7162	3.10	1169/30517	3.83
Female	93/3298	2.82	114/5507	2.07	87/4274	2.04	84/3801	2.21	98/4676	2.10	122/7332	1.66	598/28888	2.07
Total	209/6311	3.31	371/11809	3.14	278/9065	3.07	230/7638	3.01	335/10088	3.32	344/14494	2.37	1767/59405	2.97

n: Number of patients who measured HbsAg.

Table-3. Distribution of Anti-HCV Positivity According to Age Groups and Gender.

Years Age Group/gender	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2011-2017	
	Positive/n	%	Positive/n	%	Positive/n	%	Positive/n	%	Positive/n	%	Positive/n	%	Positive/n	%
0-14														
Male	1/2	50.0	2/10	20.0	0/11	0.00	0/22	0.00	0/117	0.00	0/175	0.00	3/337	0.89
Female	0/6	0.00	0/6	0.00	0/13	0.00	0/14	0.00	0/86	0.00	0/122	0.00	0/247	0.00
Total	1/8	12.5	2/16	12.5	0/24	0.00	0/36	0.00	0/203	0.00	0/297	0.00	3/584	0.51
14-25														
Male	0/28	0.00	1/42	2.38	1/60	1.67	0/110	0.00	3/242	1.24	2/333	0.60	7/815	0.86
Female	0/26	0.00	0/31	0.00	0/94	0.00	0/114	0.00	0/196	0.00	0/298	0.00	0/759	0.00
Total	0/54	0.00	1/73	1.37	1/154	0.65	0/224	0.00	3/438	0.68	2/631	0.32	7/1574	0.44
25-49														
Male	12/707	1.70	16/978	1.64	17/1320	1.29	21/1287	1.63	22/1930	1.14	8/1879	0.43	96/8101	1.19
Female	2/771	0.26	13/903	1.44	6/1075	0.56	15/1009	1.49	25/1145	2.18	8/1264	0.63	69/6167	1.12
Total	14/1478	0.95	29/1881	1.54	23/2395	0.96	36/2296	1.57	47/3075	1.53	16/3143	0.51	165/14268	1.16
49 +														
Male	29/2115	1.37	20/2034	0.98	32/2182	1.47	28/2153	1.30	42/2557	1.64	43/2792	1.54	194/13833	1.40
Female	35/1472	2.38	17/1423	1.19	21/1545	1.36	24/1539	1.56	38/1752	2.17	35/2097	1.67	170/9828	1.73
Total	64/3587	1.78	37/3457	1.07	53/3727	1.42	52/3692	1.41	80/4309	1.86	78/4889	1.60	364/23661	1.54
Total														
Male	42/2852	1.47	39/3064	1.27	50/3573	1.40	49/3572	1.37	67/4846	1.38	53/5179	1.02	300/23086	1.30
Female	37/2275	1.63	30/2363	1.27	27/2727	0.99	39/2676	1.46	63/3179	1.98	43/3781	1.14	239/17001	1.41
Total	79/5127	1.54	69/5427	1.27	77/6300	1.22	88/6248	1.41	130/8025	1.62	96/8960	1.07	539/40087	1.35

n: Number of patients who measured anti-HCV.

Discussion

Hepatitis B is a major global health problem. Hepatitis B prevalence is highest in the WHO Western Pacific Region and the WHO African Region, where 6.2% and 6.1% respectively of the adult population is infected. In the WHO Eastern Mediterranean Region, the WHO South-East Asia Region and the WHO European Region, an estimated 3.3%, 2.0% and 1.6% of the general population is infected, respectively. 0.7% of the population of the WHO Region of the Americas is infected (4). Turkey is also a middle endemic region for

the virus (5). Similarly, Hepatitis C is found worldwide. The most affected regions are WHO Eastern Mediterranean and European Regions, with the prevalence of 2.3% and 1.5% respectively. Prevalence of HCV infection in other WHO regions varies from 0.5% to 1.0%. Depending on the country, hepatitis C virus infection can be concentrated in certain populations (for example, among people who inject drugs) and/or in general populations (6).

Our study is an examining the distribution of these diseases for these factors and an investigating the change in this distribution over a period of six years. We

aimed to provide a contribution to the literature for the seroprevalance of Hepatitis B and C in the general population. So, we did not select a particular population as a study group. We tried to prevent an incorrectly low value by excluding donors for blood donation (i.e. persons with previously known Hepatitis B or C carriage may not admit or are refused for the blood donation.) and an incorrectly high value by excluding patients who receiving continuous hemodialysis treatment for chronic renal failure. We found the HBsAg positivity as 2.97% in all the patients who included in our study. The HBsAg positivity rate in the population except of the blood donor in our country has been reported to be 1.3% -13.8% and average of 7.6%. In addition, the HBsAg positivity rate in Turkey is reported to be increasing from west to east (7). This ratio seems to be consistent with the results of the studies that is determined in İstanbul which is located in the western part of Turkey. Turkey is also in the Middle East, South and Eastern Europe, South and Central America, Central Asia, Japan countries and regions are moderate endemicity. There are some studies showing the HBsAg positivity as between 1.5 to 15.9% of (2,3,8-11). The 3-13% rate of HBsAg positivity emerged in the study is similar to eastern Europe which is the closest region to us (2,12). In our study, we found anti-HCV positivity as 1.35% in all age and gender groups. When we look at the studies that conducted in this subject, we found that in developed countries the rate of anti-HCV positivity was 0.2-2.2% and in the developing countries was 7-10% (3,13-16). There are also a couple of studies reporting that this ratio has increased to 24% with varying factors such as children, adults, geographical differences, and risk groups (3,12,13). According to these studies in the literature, our results suggest that our region is endemic for HBV and low endemic for HCV in our study. The highest positivity rate for HBsAg was found in patients over 49 age (4.06% in males and 2.7% in females) and lowest in the 0-14 age group (1.51% in males and 0.21% in females) in our study. In a similar manner to ours in another academic study in Turkey, highest HBsAg positivity rate was in over 49 age and the 0-14 age group had the lowest value when compared to other age groups (10). It is also reported that the HBsAg positive rate, which is 5.2-3.3% in studies, decreased to 2.9-2.8% in 5-10 years (5,7,10). Alam et al. (11) in Pakistan found higher positivity in the 21-40 and 40-60 age groups than the other age groups. Iqbal et al. (9) in a study conducted in different regions of the United States, reported the highest HBsAg positivity rate at the 40-49 age group. They also stated that the HBsAg positivity was very low at the 0-9 years and over 70 age group. In this study, according to years, some regions have increased positivity and some regions have decreased. However, when studies are examined in general view, HBsAg seropositivity has declined over the years according to age groups in the world (12,17-19). In

studies, the high positivity rate of patients who over 50 years of age is due to the more applies to hospital than other age groups. At the same time, the prevalence of this disease varies according to the socioeconomic, geographical and other risk factors of the population. Easier access to health services in Turkey, Hepatitis B vaccine added to the routine immunization planning in 1998, the widespread using of disposable materials in medical interventions and the developing on the sterilization/disinfecting progress might have been effective in seropositivity decreasing. Variability of HBsAg positivity might also change according to the barber, blood transfusion, dental treatment, etc. which have been diseases contagious factors (9, 10, 12, 19, 20).

In our study, HBsAg positivity was higher in males than females. In some studies, HBsAg positivity was generally higher in men than in some age groups. In addition, they noted that the incidence of the disease may related to different occupational groups in males (10-12). About the age distribution of anti-HCV positivity, the highest positivity rate was found in patients over 49 years of age (1.4% in males and 1.7% in females) and lowest positivity rate in 0-14 and 14-25 age groups. When we look at the results of the studies conducted in the world, it is understood that anti-HCV positivity of 45 years old is higher than compared to other age groups (13-15,19-21). In a study conducted in South Asia, it was reported that the positivity of patients who over 55 years old was more than 7% (13,19). In some researches conducted in Turkey, over 50 age is recognized as an important risk factor for seropositivity (22). This situation also shows that the risk of HCV encountering with the age increases in the society.

In our study, anti-HCV positivity was higher in females than in males (1.4% and 1.3% retrospectively). Although there are lots of studies in the international literature that the anti-HCV positivity varies with age group and years, many studies emphasize that higher in females in total (3,13-15). There are also studies report that more HCV seropositivity of men in Europe and the United States (5,23,24). Some studies on HCV have shown that females have more spontaneous recovery than males (25). However, in some studies it has been shown that the elevation of seropositivity in females and blood transfusion may be related to the presence of unexamined male patients and their disregard for their illnesses. Tests for donors were not included in our study, and only the data of patients who applied to our hospital for treatment were evaluated. There was no significant change in anti-HCV positivity according to the results during this study. Similarly, in a study conducted in China by Niu et al. (15) as in our study, there was no significant increase in anti-HCV positivity over a five-year period. Galani et al. (26) reported that HCV was found at a range of 1% to 13% in different occupations and

patient groups during 15 years. Some studies have emphasized that observed a decrease in HCV seropositivity over the years (14,19). Factors such as occupations, patients who treated, geographical distribution and different risk factors affect the seropositivity of anti-HCV.

In conclusion, our study showed that anti-HCV is low endemic and HBsAg is compatible with mid-endemic seroprevalence. HBsAg positivity was higher in males


and anti-HCV positivity was higher in females. Generally, positivity rate was found to be compatible with the data of patients Turkey. A decrease was noted of HBsAg in the 0-14 and 14-25 year old male groups. There was no positivity rate to analyze of same age groups in female. In addition, there was no significant decrease in HBsAg seroprevalence over the years in other age groups. Lastly, there was no significant difference in the seroprevalence of anti-HCV during the years.


References

1. You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon S K. Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014;20(37):13293-305.
2. Zampino R, Boemio A, Sagnelli C, et al. Hepatitis B virus burden in developing countries. *World J Gastroenterol* 2015;21(42):11941-53.
3. Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol* 2014;28:20(40):14559-67.
4. WHO Hepatitis B. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
5. Ergunay K, Balaban Y, Cosgun E, Hascelik G. Epidemiological trends in HBV infections at a reference centre in Turkey: An 11-year retrospective analysis. *Ann Hepatol* 2012;11(5):672-8.
6. WHO Hepatitis C. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
7. Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol* 2008;19(4):207-30.
8. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: Epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28(1):112-25.
9. Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, et al. Epidemiology of acute hepatitis B in the United States from population-based surveillance, 2006-2011. *Clin Infect Dis* 2015;61(4):584-92.
10. Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: A systematic review. *BMC Infect Dis* 2011;11(2):337.
11. Alam MM, Zaidi SZ, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus genotypes in Pakistan. *BMC Infect Dis* 2007;7(1):115.
12. WHO Hepatitis. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204>
13. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57(4):1333-42.
14. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014;28(20):9270-80.
15. Niu Z, Zhang PA, Tong YQ. Age and gender distribution of hepatitis C virus prevalence and genotypes of individuals of physical examination in Wu Han, Central China. *Springer Plus* 2016;13(5):1557.
16. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(1):45-57.
17. Ni YH, Huang LM, Chang MH, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: Impact and Implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132(4):1287-93.
18. Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2009;27(47):6550-7.
19. Turhanoğlu M, Onur A, Bilman FB, Ayaydın Z, Aktar GS. Eight-year seroprevalence of HBV, HCV and HIV in Diyarbakir Training and Research Hospital. *Int J Med Sci* 2013;12:10(11):1595-601.
20. Pépin J, Lavoie M, Pybus OG, et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission in colonial Cameroon. *Clin Infect Dis* 2010;51(7):768-76.
21. Westbrook RH, Dusheiko. Natural history of hepatitis. *C J Hepatol* 2014;61(1):58-68.
22. Yapalı S. Seroprevalence of hepatitis B and C infections in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2017;28(2):147-8.
23. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144(10):705-14.
24. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe-a review. *Euro Surveill* 2008;13(21):18880.
25. Baden R, Rockstroh JK, Buti M. Natural history and management of hepatitis C: Does sex play a role? *J Infect Dis* 2014;15;209(3):81-5.
26. Galani BRT, Njouom R, Moundipa PF. Hepatitis C in Cameroon: What is the progress from 2001 to 2016? *J Transl Int Med* 2016;1(4):162-9.


Treatment of contact burn injury with hypericum perforatum: An experimental study

Temas tipi yanıklarda *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) ile tedavi: Deneysel bir çalışma


Derya Cabbaroglu¹ 

Meltem Songür Kodik² 

Yiğit Uyanıkgil³ 

Emel Öykü Çetin Uyanıkgil⁴ 

Fatih Karabey⁵ 

Güçlü Selahattin Kıyan² 

¹Private Medifema Hospital, Emergency Service, İzmir, Turkey

²Ege University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, İzmir, Turkey

³Ege University Faculty of Medicine, Department Histology and Embryology, İzmir, Turkey

⁴Ege University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, İzmir, Turkey

⁵Ege University Faculty of Science, Department of Botany, İzmir, Türkiye

Abstract

Aim: Burns are one of the most difficult physical and psychological traumas that people face. Generally, protection and prevention strategies from burns are practiced. The young and the elderly are most likely to be affected tragically. The aim of the present study is to investigate the effect of *Hypericum perforatum* methanol extract-containing gel on the healing of burn wounds.

Materials and Methods: Forty male rats of the Sprague-Dawley strain were divided into four groups after a 4x4 area of their back was shaved, and an experimental burn was created with the direct contact of an aluminum metal stamp heated in boiling water for 15 seconds. There was no implementation on or treatment of the control group (Group 1). Burn wounds were irrigated with saline solution (Saline group, Group 2), and silver sulphadiazine 1% (Silverdin®) cream (Group 3), *Hypericum perforatum* methanol extract-containing gel (Group 4), and a placebo gel (Group 5) were applied topically 4 times a day after the contact burn. Histopathological analyses of the burned area were made at 4, 8, and 24 hours.

Results: The topical use of *Hypericum perforatum* methanol extract-containing gel in the experimental contact burns, histologically; resulted in the reduction of collagen discoloration, vascular damage and hair follicle and glandula sebaceous damage while preserving total number of hair follicles, number of vessels and epidermal thickness compared to Silver Sulphadiazine 1% (Silverdin®) cream treatment.

Conclusion: Positive effects of topical *Hypericum perforatum* gel were detected on experimental burns and its use might have beneficial effects on acute burn wounds.

Keywords: Hypericum perforatum, burns, injuries, wound healing.

Öz

Amaç: Yanık insanların karşılaştığı en zor fiziksel ve psikolojik travmalardan biridir. Genellikle yanıktan koruma ve önleme stratejileri uygulanmaktadır. Yaşlılar ve gençler yanıktan en trajik olarak etkilenen popülasyondur. Bu çalışmada, metanol ekstraksiyonu yöntemiyle elde edilen *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) jelinin uzun süreli olumlu etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kırk adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar 100°C de 15 saniye kaynamış suda ısıtılmış metalle dağlanarak yakılıp 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna hiçbir işlem ve tedavi uygulanmadı (Grup 1). Salin grubuna (Grup 2), yanık uygulaması yapılarak % 0, 9' luk NaCl solüsyonu ile irrigasyon yapıldı. Ticari bir ürün olan Silverdin® kremi (Grup 3), metanol ekstraksiyonu ile elde edilmiş *Hypericum perforatum* jeli (Grup 4) ve plasebo jel (Grup 5), aynı gün topikal olarak 4 kez uygulandı. Yanık alanı ve histopatolojik analizler 4., 8. ve 24. saatte biyopsi alınıp değerlendirildi.

Corresponding Author: Meltem Songür Kodik

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

E-mail: songurm@yahoo.com

Received: 08.03.2018 Accepted: 30.05.2018

Bulgular: Metanol ekstrasyonu ile elde edilmiş *Hypericum perforatum* jelinin deneysel yanık modeli sonrası topikal uygulaması; kollajen diskolorizasyonunu, vasküler hasar, kıl folikülü ve sebasöz bezlerde meydana gelen hasarı düşürürken ayrıca tüm damarların epidermal kalınlığının Silverdin®'e göre daha tedavi edici özellikte olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Deneysel yanıklar üzerinde *Hypericum perforatum* jelinin olumlu etkilerinin olduğu ve kullanımının akut yanıklar üzerinde yararlı etkileri olabileceği görüldü.

Anahtar Sözcükler: Kantaron, yanıklar, yaralanmalar, yara iyileşmesi.

Introduction

Burns are one of the most difficult physical and psychological traumas that people face. Generally, protection and prevention strategies for burns are well practiced; however, the young and the elderly are most likely to be affected tragically (1). *Hypericum perforatum* is an herb that belongs to the Hypericaceae family. It has antitumor (2), antiviral (3), antimicrobial (4), antibacterial (5), analgesic (6), and hepatoprotective (5) effects. *Hypericum perforatum* extract inhibits free radical output as well as the myeloperoxidase (7), cyclooxygenase-1, 5-lipoxygenase (8), inducible cyclooxygenase, and nitric oxide synthase stages (9). According to the literature, there are not enough clinical and experimental studies about *Hypericum perforatum* extract' s effects on patients with burns or on experimental burn models (10). Thus, if *Hypericum perforatum* extract, which is thought to be effective on burns and wound healing, has an effect on experimental contact type burns; it should be compared to other current burn treatments.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Carboxy methyl cellulose (Na-CMC, average Mw~90.000) was purchased from Sigma (USA). Ethanol was obtained from TEKEL (Turkey). High Performance Liquid Chromatography (HPLC) grade acetonitrile and methanol were purchased from Merck (Darmstadt, Germany). The ultrapure water used in the analysis was obtained from an in-house ultrapure water system (Sartorius Arium 611, Sartorius-Stedim, Goettingen, Germany). Pseudohypericin, hypericin, and hyperforin were purchased from Merck (Darmstadt, Germany).

Preparation of solvent extracts

Hypericum perforatum was collected from nature and the dried material was grinded homogeneously with a mechanical grinder. About 6 g of ground *Hypericum perforatum* were extracted with 300 mL of methanol (Merck, ≥99 purity) at 11°C for 30 minutes and then at 23°C for 30 minutes in an ultrasonically bath. After the sonication procedure, the samples were centrifuged at 7 g for 10 minutes. Supernatant was taken, 300 mL methanol was added, and then the extraction

procedure was repeated four times to collect the supernatants. The collected supernatants were combined to obtain methanol extract. The methanol was removed by a rotary evaporator and lyophilized.

HPLC sample preparation

Hypericum perforatum extract was made from 50 mg of grinded material which is sonicated with 5 mL methanol for four times. All of the clear extracts were combined and diluted in 30 mL of methanol. Samples were filtered through 0.45 µm PTFE filters (Sartorius AG, Gottingen, Germany) prior to injections to remove non-dissolved particles. The final concentration of the *Hypericum perforatum* per 1 g of the gel was 5%.

HPLC analysis

HPLC analyses were performed on Shimadzu SCL-10VP. A Hichrom column (C18, 250×4.6 mm, 5 µm), Hichrom guard column (C18, 10×4.6 mm, 5 µm), and DAD detector were used. The mobile phase consisted of water with 0,3 % acetic acid (A), acetonitrile (B), and methanol (C). The gradient programs were as follows: (0–10 min, 100 % A; 10–30 min, 85 % A, 15 % B; 30–40 min, 70 % A, 20 % B, 10 % C; 40–55 min, 10 % A, 75% B, 15 % C; and 40–55 min, 5 % A, 80 % B, 15% C.) The detection of wavelength, flow rate, and column temperature were set to 270 and 590 nm, 1 mL/min, and 30°C, respectively. The retention times for pseudohypericin, hypericin, and hyperforin were determined to be 44, 91 min, 49, 03 min and 51, 12 min, respectively.

Preparation of placebo gel

Placebo gel formulation was prepared by dispersing 7,5 % w/w Na-CMC in distilled water and adding 2 % ethanol to form a homogeneous dispersion under continuous stirring until a homogeneous gel was formed.

Preparation of gel containing *Hypericum perforatum* methanol extract

Gel formulation was prepared by dispersing 7,5 % w/w Na-CMC in distilled water to form a homogeneous dispersion. Five-percent *Hypericum perforatum* methanol extract was dissolved in 2 % ethanol and the solution was added gently to the Na-CMC dispersion under continuous stirring. The mixture was stirred gently until a homogeneous gel was formed (11).

Experimental procedure

The experiments were performed in accordance with the regulations specified by Ege University's, Animal Ethical Committee and conformed to national guidelines (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals-Institute of Laboratory Animal Resources Commission on Life Sciences National Research Council [USA]) on the care and use of laboratory animals. During the experiment, they were kept in 24±2°C at room temperature, in appropriate lighting conditions; (12 hours in a sunny/dark cycle), and in cages that were cleaned once every day. Food and water were given ad libitum, and shavings were used as mounting. Twelve hours before the study, the animals were given only water (12).

Experimental protocol

Twenty-five minutes before the study, intraperitoneal 200 mg/kg paracetamol (Perfalgan, Bristol-Myers Squibb) were given to each 40 Sprague-Dawley strain male rats weighing between 250 and 350 g for analgesia; a 0, 8 -1, 3 mL/kg intraperitoneal dose of ketamine was given to provide general anesthesia. A preoperative dose of intramuscular cefazolin sodium (0.1 mg/ kg) was administered for infection prophylaxis. The aluminum metal stamp (4x4 cm, square shaped, total weight 85 g) heated in boiling water (100°C) for 15 seconds was applied on the rats dorsum, which had previously been shaved (12, 13). Thus, a standard burned area model was provided. The rats were randomly divided into five groups. There was no implementation or treatment on the control group (Group 1, n=8). On the second group, there was no implementation or treatment after the contact burn and irrigation with saline solution (0.9%) (Group 2, Saline Group, n=8). On the third group, after the contact burn and irrigation with saline solution (0.9 %), silver sulphadiazine 1 % (Silverdin®) cream, which is prescribed as a commercial product for burn treatment, was applied topically four times a day (every 6 hours) (Group 3, n=8). On the fourth group, *Hypericum perforatum* methanol-extract containing gel was applied topically four times a day (every 6 hours) (Group 4, n=8). And on the fifth group, a placebo gel was applied topically four times a day (every 6 hours) (Group 5, n=8). The rats were housed individually after surgery to prevent auto-cannibalization. Also, in every 500 mL of their water, codeine phosphate and 30 mg of paracetamol were added. The rats were sacrificed after measurements. The animals were killed by cervical dislocation.

The most prevalent topical treatment for partial thickness burns is silver sulfadiazine 1 % (SSD) (14,15). More recent studies have shown that the

healing of partial thickness burns is delayed with the use of SSD (16,17), indicating the need for a better burn dressing. In this study, the effect of *Hypericum perforatum* on wound healing is compared on the same standard burned model with the almost negligible effect of SSD on wound healing.

Analysis of test subjects

Body weight measurement

To understand the loss of water in test subjects, an electronic balance (electronic weighing system, Naugra Export, Ambala) that measures dry/wet weights at 0 and 24 hours was used.

Burn areas analysis

Photos at a 10 cm distance from the test subject's burn wounds were taken planimetrically at 4, 8, and 24 hours. These photos were analyzed with the Pro-Image Express program (Media Cybernetics, Inc., USA) (Figure-1).

Histopathological analysis

An incisional biopsy was taken from the rats' back skin at 4, 8 and 24 hours with a 1x1 cm rectangle shape (Figure-2). Paraffin blocks were prepared after taking biopsies and the material was fixed with 4% formaldehyde. After 5µm thickness sections were taken on a Leica RM 2145 model microtome, they were stained with H&E and examined randomly under light microscopy with X10, X20, and X40 enlargements to analyze the recovery of the wounds on the skin in term of edema, neutrophil (PMNL) infiltration, collagen discoloration, the number of veins, and glandula sebacea damage, with modified Verhofstad Scoring histopathologically evaluated by two blinded histologists (18) (Table-1). Biopsy materials were taken from all animals belonging to every group at 4, 8, and 24 hours. Five histological sections were taken from each animal's skin, and in every preparation the epidermis thickness from 20 different areas was used in the Image-Pro Express program (Media Cybernetics, Inc., USA), and the average results were recorded (Figure-1).

Table-1. Histopathological Evaluation; Modified Verhofstad Scoring Table.

Score	Edema	PMN infiltration	Collagen discoloration	Vein drainage	Hair follicle damage	Glandula sebacea
0	None	Normal	None	None	None	None
1	Light	Light	Light	Light	Light	Light
2	Pronounced	Pronounced	Pronounced	Pronounced	Pronounced	Pronounced
3	Dense	Dense	Dense	Dense	Dense	Dense

PMN: Neutrophil.

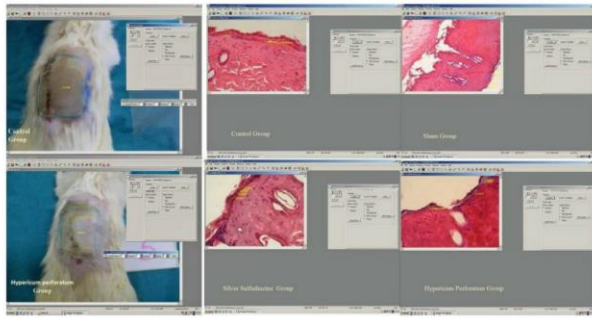


Figure-1. The evaluation of burnt areas of control and Hypericum perforatum groups at 4 hours with Image-Pro Express program. The evaluation of epidermis thickness in all groups at 24 hours with Image-Pro-Express program.

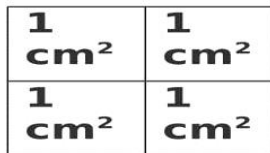


Figure-2. This schematic drawing shows the standard biopsy sites on the dorsum on each rats.

Statistical assessment

The statistical analysis of the data was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 14.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) program. The data were analyzed using the Kruskal-Wallis, Friedman, Wilcoxon, and Mann-Whitney *U*-tests, and *p* values <0.05 were regarded as statistically significant.

RESULTS

Plant extract

The methanol extract of the plant was characterized by HPLC (Figure-3) analysis. According to the analysis, appreciable amounts of hypericin, hyperforin, and pseudohypericin were detected in the *Hypericum perforatum* extract using a DAD* detector. The HPLC analyses of the *Hypericum perforatum* extract is shown in the Table-2.

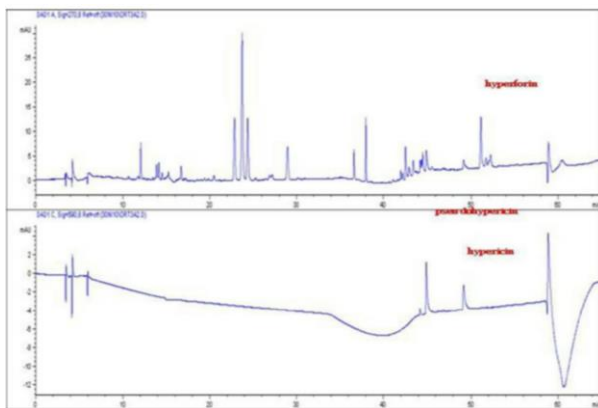


Figure-3. HPLC chromatograms of *Hypericum perforatum* (270 and 590 nm).

Results of body weight assessment

According to these results at Table-3 there was not a statistically significant difference between the groups.

Burn area analysis results

The burn area analysis results are given in Table-4. According to the burn area comparison for the 4-8-24 hour data, in the group 4 the burned area was statistically significantly lower than the area in experimental burn created groups (*p*<0.05).

Table-2. Results of HPLC Analyses of the *Hypericum perforatum* Extract.

Sample	RT** (min)	Mean area±SD	RSD%*** Area
Pseudohypericin	44.917	58.60±2.55	4.34
Hypericin	49.034	38.05±1.77	4.65
Hyperforin	51.122	97.10±0.70	0.73

DAD: Diode Array Detection (This detector is used in HPLC analysis and here it is used to obtain the molecules in the extract). **RT: Retention time. ***RSD: Relative standard deviations

Table-3. The Data of Mean±SD Body Weight in all Groups at 0 and 24 Hours.

Groups	0 hour	24 hours
Group 1 (Control group)	218.1±25.8	186.4±37.0
Group 2 (Saline group)	194±34	184.2±30.7
Group 3 (Silverdin® cream group)	250.8±27.3	238.8±31.0
Group 4 (<i>Hypericum perforatum</i> gel group)	184±11.9	169.1±12.4
Group 5 (Placebo group)	214.7±14	199.1±12.4

Table-4. The Data of Average of Burn Areas (Cm²) in All Experimental Burn Groups at 0, 8 and 24 Hours.

Groups	4 hours (cm ²)	8 hours (cm ²)	24 hours (cm ²)
Group 2 (Saline group)	12.8	12.3	11.8
Group 3 (Silverdin® cream group)	12.4	14.3	8.1*
Group 4 (<i>Hypericum perforatum</i> gel group)	6.8*	5.9*	4.7*
Group 5 (Placebo group)	12.5	11.8	9.4

*Statistically significant.

Histopathological analysis results

All groups were scored histopathologically according to a modified Verhofstad scoring system. The histopathological images are given in Figures 4-5-6.

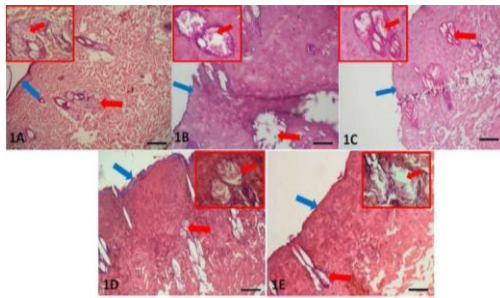


Figure-4. The histopathological view of experimental groups for 4 hours. H&E staining. Blue arrow indicates the epidermis and red arrow indicates the glandula sebacea. 1A. Group 1 (Control group) X10 magnification. 1B. Group 2 (Saline group) X20 magnification. 1C. Group 3 (Silverdin® application) X20 magnification. 1D. Group 4 (Hypericum Perforatum methanol extract containing gel application) X10 magnification. 1E. Group 5 (Placebo gel application) X20 magnification (Scale Bar X10=500 µm, X20=250 µm, X40=125 µm). 398x213 mm (72 × 72 DPI).

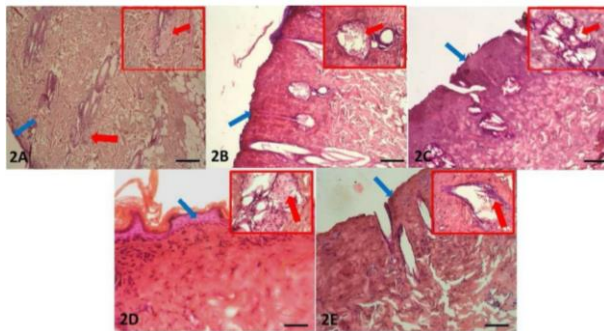


Figure-5. The histopathological view of experimental groups for 4 hours. H&E staining. Blue arrow indicates the epidermis and red arrow indicates the glandula sebacea. 2A. Group 1 (Control group) X10 magnification. 2B. Group 2 (Saline group) X10 magnification. 2C. Group 3 (Silverdin® application) X20 magnification. 2D. Group 4 (Hypericum Perforatum methanol extract containing gel application) X20 magnification. 2E. Group 5 (Placebo gel application) X20 magnification (Scale Bar X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40=125 µm). 300×160mm (150 × 150 DPI).

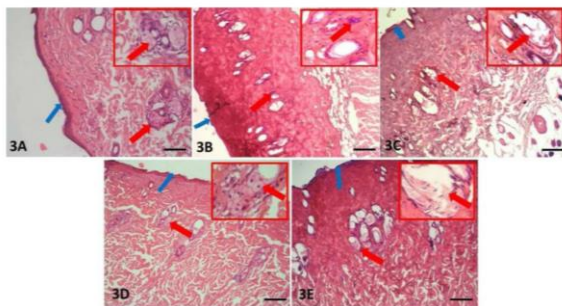


Figure-6. The histopathological view of experimental groups for 4 hours. H&E staining. Blue arrow indicates the epidermis and red arrow indicates the glandula sebacea. 3A. Group 1 (Control group) X10 magnification. 3B. Group 2 (Saline group) X20 magnification. 3C. Group 3 (Silverdin® application) X20 magnification. 3D. Group 4 (Hypericum Perforatum methanol extract containing gel application) X20 magnification. 3E. Group 5 (Placebo gel application) X10 magnification (Scale Bar X10=500 µm, X20= 250 µm, X40=125 µm). 300×160mm (150 × 150 DPI).

Histopathological PMN infiltration analysis

In all groups, there was an increase of PMN infiltration from the 4th hour to the 8th hour. The highest results were on the 8th hour, and there was a decrease, the 24th hour neared. This change was clear, especially for the third and fourth groups, and statistically it was lower than the other groups ($p < 0, 05$).

Edema analysis

Edema quantity decreased in all groups over time. This decrease was statistically significant only for the fourth and fifth groups between the 4th and 24th hours ($p < 0, 05$). Group 4 showed a statistically significant decrease at the 24th hour in comparison with the other groups ($p < 0, 05$).

Collagen discoloration analysis

In all groups, there was the highest value of collagen discoloration after the burn at the fourth hour, and it decreased closer to the 8th and 24th hours. This change was statistically significant in all groups except Group 1 ($p < 0, 05$). There is a clear difference between Group 4 and the other groups regarding decreasing collagen discoloration at the 24th hour. This difference was found to be statistically significant ($p < 0, 05$).

Vein damage analysis

In all groups, the highest value of vein damage was at the 4th hour, and it decreased closer to the 8th and 24th hours. In regards to time, this difference was found to be statistically significant for groups 2, 4, and 5 ($p < 0, 05$). However, there was a statistically significant difference between Group 4 and the other groups (2, 3, and 5) at the 8th hour ($p < 0, 05$).

Hair follicle damage analysis

In all groups, the highest value of hair follicle damage was at the 4th hour after the burn, and it decreased closer to the 8th and 24th hours. There was a statistically significant difference between Group 4 and the other groups (2, 3, and 5) at all hours ($p < 0, 05$).

Glandula sebacea damage analysis

Damage increased closer to the 4th, 8th, and 24th hours in Group 2, but this is not statistically significant. In groups 3, 4, and 5, it decreased closer to the 4th, 8th, and 24th hours. This decrease is statistically significant in Group 4 compared with other groups ($p < 0, 05$).

Epidermis thickness

The data for mean epidermis thickness are given in Table-5. There was a statistically significant difference between Group 1 and groups 2, 3, and 5 at the 4th, 8th, and 24th hours ($p > 0, 05$). However, the

difference between Group 1 and Group 4 was not found to be statistically significant. In Group 4, there was a statistically significant increase compared with the other experimental burn groups ($p < 0, 05$).

Table-5. The Data of Mean Epidermis Thickness (μm) In all Groups at 0, 8 and 24 Hours.

Groups	4 hours (μm)	8 hours (μm)	24 hours (μm)
Group 1 (Control group)	35.7	35.6	35.6
Group 2 (Saline group)	8.7	10.2	12.4
Group (Silverdin® cream group)	11.1	13.6	14.9
Group 4 (<i>Hypericum perforatum</i> gel group)	27.5*	30.8*	34.7*
Group 5 (Placebo group)	12.9	16.6	19.8

*Statistically significant.

DISCUSSION

According to the American Burn Association, there are 500,000 people who are treated for burns annually, and 45,000 people out of that 500,000 need to be treated at the hospital in US. Most patients are treated in emergency services and are then discharged; however, 3,500 people die because of burns annually (19). Pain control and local care of the burn area after resuscitation and stabilization in treatment is highly important. Meyerholz et al. (20) defined trusted histopathological parameters and morphological changes to examine the

severity of burns on an acute thermal rat model. They found that the severity and depth of a burn with hair follicle damage, collagen discoloration, vein damage, epidermal changes, and subepidermal vesicle genesis are correlated with burn contact time when all these morphological parameters are evaluated in terms of determining the severity of burn. Different kinds of topical agents are used frequently for minor burns. The most common is 1 % silver sulfadiazine because its implementation is easy, and its toxicity is minor (11). In our study, silver sulphadiazine 1 % (Silverdin®) cream a smaller effect than expected in acute time periods. As a result, wound area, reductions of 37.6 % and 15.83 % was observed, respectively, in the experimental and control groups (21).

CONCLUSION

According to the histopathological results, a comparison between treatment with gel containing *Hypericum perforatum* methanol extract and treatment with silver sulphadiazine % 1 (Silverdin®) cream showed that burn wounds is healing better with *Hypericum perforatum*. The present data also suggest that the effect of *Hypericum perforatum* methanol extract on burn healing might be related to its antioxidant effect and its effect of stimulating the proliferation of fibroblasts. Our study was performed in an animal model, and these findings would be useful for further clinical experiments.

References

- Şengezer M, Selmanpakoğlu N, Duman H, Çetin C. Epidemiological analysis of burn injuries in Gülhane Military Medical Academy Burn Center. *Türk Plast Cer Derg* 1995;3(1):74-7.
- Colasanti A, Kisslinger A, Liuzzi R, et al. Hypericin photosensitization of tumor and metastatic cell lines of human prostate. *J Photochem Photobiol B* 2000;54(2-3):103-7.
- Tang J, Colacino J.M, Larsen S.H. Virucidal activity of hypericin against enveloped and non-enveloped DNA and RNA viruses. *Antiviral Res* 1990;13(6):313-25.
- Reichling J, Weseler A, Saller R. A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(1):126-9.
- Bayramoglu G, Bayramoglu A, Engur S, Senturk H, Ozturk N, Colak S. The hepatoprotective effects of *Hypericum perforatum* L. on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Cytotechnology* 2014;66(3):443-8.
- Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Health-related quality of life and its predictive role for analgesic effect in patients with painful polyneuropathy. *Eur J Pain* 2007;11(5):572-8.
- Pabuccuoğlu A, Konyalioğlu S, Bas M, Meral GE. The in vitro effects of *Hypericum* species on human leukocyte myeloperoxidase activity. *J Ethnopharmacol* 2003;57(1):59-92.
- Albert D, Zundorf I, Dingermann T, Muller WE, Steinhilber D, Werz O. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochem Pharmacol* 2002;15(12):1767-75.
- Tedeschi E, Menegazzi M, Margotto D, Suzuki H, Forstermann U, Kleinert H. Antiinflammatory actions of St. John's Wort: Inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription-1alpha (STAT-1alpha) activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307(1):254-61.
- Miller AL. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) clinical effects on depression and other conditions. *Altern Med Rev* 1998;3(1):18-26.
- Rupal J, Kaushal J, Setty C, Mallikarjuna SC, Dipti P. Preparation and evaluation of topical gel of valdecoxib. *Int J Pharmac Sci Drug Res* 2010;2(1):51-4.

12. Singer AJ, Berruti L, Thode HC Jr, McClain SA. Standardized burn model using a multiparametric histologic analysis of burn depth. *Acad Emerg Med* 2000;7(1):1-6.
13. Li HL, Chen LP, Hu YH, et al. Crocodile oil enhances cutaneous burn wound healing and reduces scar formation in rats. *Acad Emerg Med* 2012;19(3):265-73.
14. Demling RH. Burns and other thermal injuries. In: Lawrence W, Lang GM (eds). *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. New York; Medical Books/McGraw-Hill; 2002:267-81.
15. Taddonio TE, Thomson PD, Smith DJ, Prasad JK. A survey of wound monitoring and topical antimicrobial therapy practices in the treatment of burn injury. *J Burn Care Rehabil* 1990;11(5):423-7.
16. Lee AR, Moon HK. Effect of topically applied silver sulfadiazine on fibroblast cell proliferation and biomechanical properties of the wound. *Arch Pharm Res* 2003;26(10):855-60.
17. Stern HS. Silver sulphadiazine and the healing of partial thickness burns: A prospective clinical trial. *Br J Plast Surg* 1989;42(5):581-5.
18. Akdemir O, Hede Y, Zhang F, Lineaweaver WC, Arslan Z, Songur E. Effects of taurine on reperfusion injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64(7):921-28.
19. Burn incidence and treatment in the United States fact sheet, American Burn Association. Available at <http://www.ameriburn.org>. 2011.
20. Meyerholz DK, Piester TL, Sokolich JC, Zamba GK, Light TD. Morphological parameters for assessment of burn severity in an acute burn injury rat model. *Int J Exp Pathol* 2009;90(1):26-33.
21. Lavagna SM, Secci D, Chimenti P, Bonsignore L, Ottaviani A, Bizzarri B. Efficacy of Hypericum and Calendula oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Il Farmaco* 2001;56(5-7):451-3.

Surgical treatment of Ebstein anomaly: A unicenter experience

Ebstein anomalisinin cerrahi tedavisi: Tek merkez deneyimi

Gökmen Akkaya^{ID} Çağatay Bilen^{ID} Osman Nuri Tuncer^{ID} Mehmet Fatih Ayık^{ID} Yüksel Atay^{ID}

Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: Ebstein anomaly is a rare congenital cardiac disorder that causing by failure of delamination of the tricuspid valve. Various surgical methods have been developed so far as treatment options. Our initial experience and short term follow up reported herein.

Materials and Methods: Ten patients underwent surgical treatment with a diagnosis of Ebstein anomaly in our center between 2007 and 2017. Two patients underwent one and a half ventricle repair and Danielson method applied to eight patients. The X-clamping and cardiopulmonary by-pass (CPB) timing, duration in intensive care unit (ICU), extubation time and need for blood product were compared between Danielson and one and a half ventricle repair applied patients.

Results: There was no mortality among patients. In the one and a half repair applied group both X-clamping ($p=0.044$) and CPB time ($p=0.044$) was longer compared to Danielson group. On the other hand there is no significantly difference between groups in ICU duration ($p=0.400$) or extubation timing ($p=0.889$). Furthermore, need for blood product and amount of drainage were not different between groups when two infant age cases were excepted while calculating.

Conclusion: Danielson method is safe and effective in the repair of Ebstein anomaly and can be applied at infant age with similar clinical outcomes. Nevertheless, one and a half repair option is also beneficial in patients with a large size atrialized right ventricular volume. The last decision should be confirmed by heart team considering patient characteristics and surgeons' past experience.

Keywords: Ebstein anomaly, Danielson method, one and a half ventricle repair.

Öz

Amaç: Ebstein anomalisi triküspid kapak delaminasyonundaki yetersizlik sonucu oluşan nadir bir konjenital kalp hastalığıdır. Hastalığın tedavisinde farklı cerrahi yöntemler bugüne dek tanımlanmıştır. Bu çalışmada cerrahi deneyim ve kısa dönem cerrahi sonuçlarımızı belirtmekteyiz.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2007-2017 yılları arasında merkezimizde Ebstein anomalisi tanısı ile opere edilen on hasta dahil edildi. İki hastaya bir buçuk ventrikül tamiri uygulanırken diğer sekiz hasta Danielson metodu ile opere edildi. Bu hasta grupları arasında kros klemp ve kardiyopulmoner by-pass zamanları ile yoğun bakım ve entübasyon süreleri ve kan ürünü replasman gereksinimleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalarda mortalite gözlenmedi. Bir buçuk ventrikül tamiri uygulanan hastalarda Danielson uygulanan hasta grubuna göre hem kros klemp ($p=0,044$) hem de kardiyopulmoner by-pass süresi ($p=0,044$) daha az izlendi. Diğer yönden iki grup arasında yoğun bakım yatış süreleri ($p=0,400$) veya entübasyon süreleri ($p=0,889$) arasında anlamlı fark izlenmedi. Danielson ameliyatı uygulanan iki infant hasta hesaplama dahil edilmediği durumda yapılan karşılaştırmada, kan ürünü gereksinimi ve drenaj miktarlarında gruplar arasında belirgin fark izlenmedi.

Sonuç: Danielson metodu, infant yaş grubunda Ebstein anomalisi tedavisinde diğer tanımlanmış tamir yöntemlerine benzer klinik sonuçlarla, güvenli ve etkin bir biçimde uygulanabilir. Yine de bir buçuk ventrikül tamir seçeneği geniş atriyalize ventrikülü olan hastalarda faydalı bir yöntemdir. Nihai karar hastanın karakteri ve cerrahi ekibin geçmiş tecrübeleri göz önüne alınarak kalp ekibi tarafından verilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Ebstein anomalisi, Danielson metodu, bir buçuk ventrikül onarımı.

Corresponding Author: Gökmen Akkaya
Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric
Cardiovascular Surgery, İzmir, Turkey
E-mail: akkayagokmen@gmail.com

Received: 01.03.2018 Accepted: 01.06.2018

Introduction

Ebstein anomaly was first described on a post-mortem 19 years old male, cyanotic case with dyspnea, palpitations, jugular venous distension, and cardiomegaly in 1866 by Wilhelm Ebstein at autopsy, afterwards in 1949 first ante-mortem case was diagnosed (1,2). The prevalence of this disorder is determined in various studies with a range between 0.03% and 0.06% among all congenital heart diseases (3-5). The most concomitant congenital heart disease is atrial septal defect (ASD) and Wolf-Parkinson-White syndrome may coexist in these patients up to 25% (6).

Ebstein anomaly is a rare congenital cardiac disorder that causing by failure of delamination of the tricuspid valve. This pathology leads to apical displacement of tricuspid valve and partial atrialization of right ventricle. Thus, manifest as from mild to severe right ventricular failure and tricuspid valve (TV) regurgitation. Generally, the anterior valve locates in usual line, besides septal and posterior valves stretched downward displacement into right ventricle. The Caprentier classification which is based on these two abnormalities is very beneficial to assess the severity of disease. The occurrence and timing of clinical presentation change due to widely varied hemodynamic results of the pathology. Therefore, careful medical management and a close echocardiographic follow up are advised to all diagnosed asymptomatic patients.

On the other hand, in presence of significant desaturation, reduced right ventricular function, paradoxical embolization, increased cardiothoracic index or limited functional capacity and occurrence of ventricular arrhythmias, surgical treatment is strongly recommended. Nowadays, by many surgeons in most centers, if two ventricle corrections are possible, developed repairs techniques are being frequently using safely with a satisfied late term results in the light of past experiences of Danielson, Carpentier and da Silva (7).

In clinic, we perform Danielson modification as first option in patients with favorable anatomy. Otherwise single or one and a half ventricular correction methods are considering temper to right ventricular hypoplasia. In this report, we describe our surgical experience and our short-term surgical results.

Material and Methods

Patient characteristics

Ten patients underwent surgical treatment with a diagnosis of Ebstein anomaly in our center between 2007 and 2017. The patients' hospital records were

reviewed retrospectively. There were seven female and three male patients. As well as two of them were infant patients, the mean age was 17.4 ± 3.6 years (8 months to 42 years) and mean weight was 34.8 ± 9.6 kg (4.9 - 80kg).

All patients were diagnosed via transthoracic echocardiography (TTE). Detailed physical examination, chest radiography and electrocardiography analysis results were recorded. Cardiothoracic index (CTI) results were measured and all patients had ≥ 0.5 rate. Eight patients were in sinus rhythm and other two were with right bundle branch block. Functional classes according to New York Heart Association (NYHA) were recorded. All patients had severe tricuspid valve regurgitation ('3-'4) and eight of them had concomitant ASD. On the other hand in one case, patent ductus arteriosus (PDA) was diagnosed preoperatively. Hence, over 70% atrialized right ventricle volume, two patients had significantly high The Great Ormond Street Echocardiography (GOSE) score.

The X-clamping and cardiopulmonary by-pass (CPB) timing, duration in intensive care unit (ICU), extubation time and need for blood product were compared in these two patients compared to other eight Danielson method applied patients.

Postoperative TTE were evaluated after seventh day of operation and amount of tricuspid valve regurgitation and left ventricle ejection fraction (LVEF) were examined.

Indications for operation

Indications for operation included fatigue or decreased exercise tolerance, cyanosis, and progressive right ventricular dilation. The goal of surgical intervention was to restore tricuspid valve competence before the development of significant right ventricular overload and dysfunction and prior to left ventricular (LV) dysfunction. Earlier operation was pursued if successful tricuspid valve repairs, rather than replacement (Table-1).

Statistical analysis

Statistical package for the Social Sciences for windows version 15.0 for windows (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for acquired data analysis. Measured data were presented as mean \pm standard deviation. Due to the data does not set a normal distribution and limited sample size, whereas groups are including only eight and two cases respectively, a non-parametric statistical test (Mann-Whitney U) was used for comparison between the two groups instead of a parametric test. A p value of < 0.05 was considered statistically significant.

Table-1. Preoperative Characteristics of Patients.

	Age/sex	Symptoms	NYHA class	CTI	Preoperative TR	ECG	Concomitant anomaly
1	10m/F	Dyspnea, cyanosis	II	0.65	'3	NSR	ASD
2	13y/F	Dyspnea, cyanosis	III	0.6	'3-4	NSR	ASD
3	18y/M	Exercise intolerance, dyspnea	IV	0.65	'4	NSR	ASD
4	24y/F	Exercise intolerance	II	0.6	'3	NSR	ASD
5	8m/F	Dyspnea, cyanosis	III	0.55	'3-4	NSR	ASD
6	42y/F	Exercise intolerance, palpitation	III	0.7	'3-4	RBBB	ASD+PDA
7	26y/F	Exercise intolerance, palpitation	III	0.6	'3	NSR	-
8	15y/F	Cyanosis, dyspnea	II	0.55	'3-4	NSR	ASD
9	35y/M	Exercise intolerance, palpitation, chest pain	III	0.6	'3	RBBB	-
10	16y/M	Exercise intolerance, dyspnea	III	0.65	'3-4	NSR	ASD

NYHA: New York Heart Association, CTI: Cardiothoracic index, TR: Tricuspid regurgitation, ECG: Electrocardiography, NSR: Normal sinus rhythm, RBBB: Right bundle branch block, ASD: Atrial septal defect, PDA: Patent ductus arteriosus, M: Male, F: Female.

Table-2. Comparison and the Descriptive Data of the Groups.

		Mean	Median	Variance	Std. deviation	Std. Error	p value
X-clamp time (min)	1 ½ repair	91.50	91.50	60.500	7.77817	5.50000	0.044
	Danielson	57.75	60.00	100.214	10.01071	3.53932	
CPB time (min)	1 ½ repair	108.50	108.50	84.500	9.19239	6.50000	0.044
	Danielson	78.50	81.00	116.286	10.78359	3.81257	
ICU duration (h)	1 ½ repair	108.50	108.50	84.5000	9.19239	6.50000	0.400
	Danielson	78.50	81.00	116.268	10.78359	3.81257	
Extubation time (min)	1 ½ repair	165.00	165.00	450.000	21.21320	15.00000	0.889
	Danielson	161.25	165.00	1012.50	31.81981	11.25000	

ICU: Intensive care unit, CPB: Cardiopulmonary by-pass.

Table-3. Operations and the Results

	Operation	ICU (h)	Extubation time (min)	X-clamp time (min)	CPB time (min)	LVEF alteration	Postop TR
1	Danielson	20	120	42	56	+5%	-
2	Carpentier+Cone+BDGS+ring implantation+pacemaker implantation (1.5 ventricle)	26	180	97	115	-	'1-2
3	Valve replacement+BDGS (1.5 ventricle)	21	150	86	102	-	-
4	Danielson	22	150	62	80	+5-10%	'1
5	Danielson	24	120	67	90	-	-
6	Danielson+cryoablation+ ring implantation	20	180	65	80	-	'1-2
7	Danielson	22	210	68	86	+5-10%	-
8	Danielson	18	180	56	82	-	-
9	Danielson+ring implantation	24	150	44	70	+5%	'1-2
10	Danielson	21	180	58	84	-	-

ICU: Intensive care unit, CPB: Cardiopulmonary by-pass, LVEF: Left ventricle ejection fraction, TR: Tricuspid regurgitation, BDGS: Bidirectional Glenn shunt

Results

There was no mortality among patients. Danielson correction was performed to eight cases while other two patients underwent one and a half ventricle repair owing to insufficient effective right ventricular volume. In two patients, concomitant ASD were repaired with autologous pericardial graft and six of them were closed via continuous suture. Detected PDA was ligated in

one case. Aiming to correcting the tricuspid regurgitation in two cases 32 and 36 sized tricuspid rings were implanted while Danielson correction.

On the other hand in patients to whom underwent one and a half repair correction (age 13 and 18), additional surgical procedures were essential as usual. In one case Cone resection and Carpentier repair were performed and 32 mm sized tricuspid ring was implanted, the correction was completed with bidirectional Glenn shunt.

Addition to these, permanent epicardial pacemaker implantation was needed in that patient. In other case tricuspid repair was non-applicable, thus 33 mm sized mitral bioprosthesis valve was implanted to tricuspid position for that purpose. As a result of it in one and a half ventricle repair applied group both X-clamping ($p=0.044$) and CPB time ($p=0.044$) was longer compared to Danielson group. On the other hand there is no significant difference between groups in ICU duration ($p=0.400$) or extubation timing ($p=0.889$), (Table-2). Furthermore, need for blood product and amount of drainage were not different between groups when two infant age cases were excepted while calculating.

In the ICU, only one patient needed to inhale nitric oxide therapy for one day. Postoperative all patients had sinus rhythm except for pacemaker implanted one. Moreover, cryoablation was utilized in one patient during Danielson repair. There was no additional complication that requiring reoperation in the hospitalization or follow-up period.

Postoperatively, in only four cases mild tricuspid regurgitation (1-2) was measured via TTE. LVEF increment was measured at 4 cases up to 10%. Functional class at discharge was also better in all patients when compared to preoperative results (Table-3).

Discussion

In the present study we present our surgical results of patients with Ebstein anomaly. Mostly we prefer Danielson technique if anatomical defects are feasible for repair. This method involves, plication of atrialized right ventricular part towards basis of heart from apex and anterior tricuspid annuloplasty. Hereby, tricuspid leaflets are located more physiological line and closer to annulus. Otherwise, various options should be considered.

Mayo Clinic has the largest database about this disease worldwide so far, in their cohort, they've presented 539 cases and their long term results in 2006 (8). Similarly, ASD closure rate was 83% in this study as in response to our 80% result. Their mortality ratio was 5.9%. Thereby limited patient population as previously mentioned in text, we've seen no mortality. In addition, same clinic reported their results with Cone reconstruction in another study including 84 patients (9). Cone repair mostly favored in young patients which define complete delamination septal leaflet then rotation and reattaching to the true annular zone. Subsequently, plication of atrialized right ventricular part in the cone repair technique allows a leaflet-to-leaflet coaptation in contrast to other methods. Thus, surgeons have a chance to avoid valve replacement. However, additional annuloplasty ring implanting has still controversy. Some researchers associate it with a potential tricuspid stenosis in long-term follow up (10). But Mayo clinic

study concludes that ring annuloplasty is safe and decrease regurgitation. Moreover, in our study, no need of reoperation was seen due to valve stenosis. Mayo clinic results indicate a steep learning curve and pose a great success with a 98% uneventful hospital discharge. As verifying these comments, despite we are not experienced in the Cone technique, we were able to perform a smooth procedure in an adolescent case and obtained a decrement in regurgitation with annuloplasty ring utilization, moreover NYHA functional class improved.

In younger infants, biventricular repair is feasible with good early results and provides satisfying functional status. Boston and colleagues (11) have a trial including 32 patients. 29 of them underwent valve repair and ten of them were treated with Danielson method. In all patients with preoperative $4/4$ regurgitation ends up with $1/4$ and NYHA class I or II. We achieved in two infant cases similar functional status to whom applied Danielson repair.

Allen and colleagues (12) have reported 15 (3.7%) patients who required permanent pace in their study. Also in one case we had to implant permanent pace. Despite, they indicate that basically, permanent pace requirement is more often in patients who need to valve replacement, we were able to maintain a non-regurgitan valve via tricuspid ring annuloplasty.

From a different view of point, although Ebstein anomaly is naming as a right side problem, also effects left part of heart. Particularly, left ventricular dysfunction reported in several studies (13-15). The left ventricular failure is multifactorial among Ebstein patients. RV volume overload easily depress LV function by causing compression and abnormal septal motion. Correcting the RV anomaly provides an ordinary pulmonary flow and enhances and regulates LV preload. Morgan et al. (13) remarked this recovery in their study. They reported 36 TV repaired and 12 replaced and one 1.5 ventricle repaired patients and determined no worsening LV ejectional function, contrarily measured improvement in all patients. Consequently, they claim that decreasing LV function thought to be an indication to promptly restore TV competence rather than a contraindication to TV operation. We infer from our results the same view. Nevertheless, impaired ventricle function and complicated Ebstein morphology cause to consider different approaches. Quinonez et al. (16) reported bidirectional Glenn shunt constructed patients' results. They determined LV function improvement postoperatively, also suggest utilizing bidirectional Glenn shunt with a reduced LV function and severe Ebstein anomaly who are at a high risk for biventricular repair. Two cases of us with 1.5 ventricle repair showed similar results as aforementioned study.

Conclusion

To summarize, different surgical treatment options should be considered regarding to a broad range variation of Ebstein anatomy. Particularly, valve repair methods should be thought as far as possible. Danielson method is safe and effective in the repair of Ebstein anomaly and can be applied at infant age with similar clinical outcomes. Nevertheless, one and a half repair option is also beneficial in patients with a large size atrialized right ventricular volume. The last decision

should be confirmed by heart team considering patient characteristics and surgeons' past experience.

Declaration of conflicting interests




The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Schiebler GL, Gravenstein JS, Van Mierop LH. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: Translation of original description with comments. *Am J Cardiol* 1968;22(6): 867-73.
2. Danielson GK. Ebstein's anomaly: Editorial comments and personal observations. *Ann Thorac Surg* 1982;34(4):396-400.
3. Porter JC. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. In: Garson A, Bricker JT, eds. *The science and practice of pediatric cardiology*. Philadelphia: Lea and Febiger Publ 1990:1134-44.
4. Carpentier A, Chauvaud S, Mace L, et al. A new reconstructive operation for Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96(1):92-101.
5. Dearani JA, Danielson GK. Congenital heart surgery nomenclature and database project: Ebstein's anomaly and tricuspid valve disease. *Ann Thorac Surg* 2000;69(3):106-17.
6. Frescura C, Angelini A, Daliento L, et al. Morphological aspects of Ebstein's anomaly in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48(04):203-8.
7. Malvindi PG, Viola N. Ebstein's anomaly: Diagnosis and surgical treatment. *G Ital Cardiol* 2015;16(3):175-85.
8. Brown ML, Dearani JA, Danielson GK, et al. The outcomes of operations for 539 patients with Ebstein anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(5):1120-36.
9. Anderson HN, Dearani JA, Said SM, et al. Cone reconstruction in children with Ebstein anomaly: The Mayo Clinic experience. *Congenit Heart Dis* 2014;9(3):266-71.
10. Silva JP, Silva L da F, Moreira LF, et al. Cone reconstruction in Ebstein's anomaly repair: Early and long-term results. *Arq Bras Cardiol* 2011;97(3):199-208.
11. Boston US, Goldberg SP, Ward KE, et al. Complete repair of Ebstein anomaly in neonates and young infants: A 16-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(5):1163-9.
12. Allen MR, Hayes DL, Warnes CA, et al. Permanent pacing in Ebstein's anomaly. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(5):1243-6.
13. Brown ML, Dearani JA, Danielson G, et al. Effect of operation for Ebstein anomaly on left ventricular function. *Am J Cardiol* 2008;102(12):1724-7.
14. Takagaki M, Ishino K, Kawada M, et al. Total right ventricular exclusion improves left ventricular function in patients with end-stage congestive right ventricular failure. *Circulation* 2003;108(10):226-9.
15. Saxena A, Lee AHS, Fong LV. Functional and histological abnormalities of the left ventricle in Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Indian Heart J* 1993;45(2):135-6.
16. Quinonez LG, Dearani JA, Puga FJ, et al. Results of the 1.5-ventricle repair for Ebstein anomaly and the failing right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(5):1303-10.

Graves hastalığında tiroid kanser sıklığının değerlendirilmesi**Evaluation of thyroid cancer prevalence in patients with graves disease**Hakan Yabanoğlu¹ İlker Murat Arer¹ Nazım Emrah Koçer² Abdirahman Sakulen Hargura¹ Tevfik Avcı³ ¹Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Kliniği, Adana, Türkiye²Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Patoloji Kliniği, Adana, Türkiye³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye**Öz**

Amaç: Graves hastalığı ve tiroid kanserleri sık görülen hastalıklar olmasına rağmen her iki hastalığın birlikteliği nadir bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumun nadir olmasında hipertiroidinin, tiroid kanserine karşı koruyucu bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda graves hastalığı nedeni ile total tiroidektomi uyguladığımız hastalardaki tiroid kanser sıklığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2009-2018 yılları arasında graves hastalığı nedeni ile total tiroidektomi yapılan 210 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi ve patoloji sonucunda tiroid kanseri tanısı alan 38 hasta demografik ve klinik özellikleri açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 25'i (%65,8) kadın, 13'ü (%34,2) erkek ve ortalama yaşları 40 (17-68) idi. Ultrasonografik incelemede tüm hastaların (43/210) %20' de tiroid bezinde nodül varken, patoloji sonucunda karsinom tespit edilen hastaların (22/38) %57'sinde nodül mevcuttu. Tiroidektomi yapılan hastaların patolojik incelemelerinde 38 (%18) hastada tiroid kanseri mevcuttu. Tiroidektomi sonrası 1 hastaya boyun diseksiyonu uygulandı. On iki hastaya radyoaktif iyot tedavisi uygulandı. Ortalama takip süresi 30 (3-108) ay idi. Takiplerde 2 (%5,2) hastada 12. ve 18. aylarda tiroidektomi lojunda papiller kanser nüksü görüldü. Her iki hastaya da RAI tedavisi uygulandı. Takiplerde nüks izlenmedi.

Sonuç: Graves hastalığı ve tiroid kanser birlikteliği nadir olsa da özellikle graves hastalığı nedeni ile takip edilen ve yapılan ultrasonografide nodül bulunan hastalarda mutlaka ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Tiroid dokusunda nodül içeren graves hastalarında cerrahi tedavi seçeneği daha ön planda düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler: Graves hastalığı, tiroid kanseri, nodül.

Öz

Aim: Although Graves' disease and thyroid cancer are commonly occurring diseases, simultaneous occurrence is rare. Hyperthyroidism is believed to be protective against thyroid cancer hence the rare simultaneous occurrence. In our study we intend to evaluate thyroid cancer prevalence in patients operated for Graves' disease in our center.

Materials and Methods: Files of 210 patients who underwent total thyroidectomy for Graves' disease between 2009-2018 were retrospectively reviewed. Demographic and clinical features of 38 patients with thyroid cancer diagnosis in the pathology report were evaluated.

Results: In our study 25 (65.8%) of the patients were women, 13 (34.2%) were men and the average age was 40 (17-68). In ultrasonographic imaging 20% (43/210) of the patients had thyroid nodules, while 57% (22/38) of patients with confirmed carcinoma in the pathologic evaluation had thyroid nodules. Functional neck dissection was performed on 1 patient secondary to thyroidectomy. 12 of the patient received radioactive iodine treatment. Our average follow-up period was 30 (3-108) months. During the follow-up 2 (5.2%) patients had recurrence of papillary cancer in the thyroidectomy area at 12th and 18th months. Both patients received RAI treatment. There was no subsequent recurrence in the follow-up of both the patients.

Yazışma Adresi: Hakan Yabanoğlu

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Kliniği, Adana, Türkiye

E-mail: drhyabanoglu@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 26.04.2018 Kabul Tarihi: 05.06.2018

Conclusion: Although simultaneous occurrence of Graves' disease and thyroid cancer is rare, fine needle aspiration biopsy should be performed on Graves' disease patients where ultrasound imaging during follow-up reveals findings of thyroid nodules. Moreover, surgery should be a priority option as treatment modality in Graves' disease accompanied by thyroid nodules.

Keywords: Graves' disease, thyroid cancer, nodule.

Giriş

Graves hastalığı, immün aracılı bir tirotoksikozdur ve tüm hipertiroidizm vakalarının % 50-80' de altta yatan nedeni oluşturmaktadır (1). Tiroid kansinmaları ise en sık görülen endokrin kanserlerdir (2) ve tiroid epitelinin köken alan neoplazmlardır. Tiroid dokusundan kaynaklanan kansinmaların %80'ni papiller, %14'nü foliküler (%3'ü Hurtle hücreli), %4'nü medüller, %2'ni anaplastik ve andiferansiye kansinmalar oluşturmaktadır (2). Graves hastalığı ve tiroid kanserleri sık görülen hastalıklar olmasına rağmen her iki hastalığın birlikteliği bu kadar sık değildir. Bu durumun daha az rastlanır olması hipertiroidinin, tiroid kanserine karşı koruyucu bir etkisinin olduğunu düşünülmekte idi. Buna karşın hipertiroidi varlığında normal topluma kıyasla farklılaşmış tiroit kanseri prevalansının arttığını bildiren çalışmalar ortaya çıkmaya başladı (3-4). Çalışmamızda Graves hastalığı nedeni ile total tiroidektomi uyguladığımız hastalardaki tiroid kanser sıklığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 2009-2018 yılları arasında Graves hastalığı nedeni ile iki taraflı total tiroidektomi yapılan 210 hastanın dosyası geriye dönük olarak araştırıldı. Graves hastalığı nedeni ile tiroidektomi yapılan ve patoloji sonucunda tiroid kanseri tanısı alan 38 (%18) hasta demografik ve klinik özellikleri açısından incelendi. Graves hastalığı ile takip edilen; ilaç tedavisine yanıtız, ilaç tedavisine bağlı yan etkilerin görüldüğü, ince iğne aspirasyon biyopsisinde malignite bulguları olan, radyoaktif iyot tedavisine (RAİ) uygun olmayan hastalarda tiroidektomi kararı alındı. Graves hastalığı dışında yer alan ve hipertiroidizme neden olan toksik nodüler ve multinodüler guatrı olan, RAİ ve eksternal ışınlama tedavisi alan ve daha önce tiroid cerrahisi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi kullanıldı.

Bulgular

Hastaların 25'i (%65,8) kadın, 13'ü (%34,2) erkek ve ortalama yaşları 40 (17-68) idi. Yirmi beş (%11,9) hastada ailede Graves hastalığı öyküsü mevcuttu. Ultrasonografik (USG) incelemede tüm hastaların (43/210) %20'sinde tiroid bezinde nodül varken, patoloji

sonucunda kansinom tespit edilen hastaların (22/38) %57'sinde nodül mevcuttu. On (%26,3) hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. Yedi (%18) hastada benign, 2 (%5,3) hastada malignite şüphesi ve 1 hastada (%2,6) papiller neoplazi mevcuttu. Tiroidektomi yapılan hastaların patolojik incelemelerinde 38 (%18) hastada tiroid kanseri mevcuttu. Hastaların 24'ünde (%63,2) mikropapiller, 10'unda (%26,3) papiller, 2'sinde (%5,3) papiller ve mikropapiller, 1'inde (%2,6) medüller, 1'inde (%2,6) ise foliküler ve mikropapiller kansinom birlikteliği mevcuttu. Tiroidektomi sonrası en sık görülen komplikasyon 11(%28,9) hasta ile hipokalsemiydi. Tiroidektomi sonrası 1 hastaya (papiller kansinom) boyun diseksiyonu uygulandı. On iki hastaya RAİ tedavisi uygulandı. Hastaların ortalama takip süreleri 30 (3-108) ay idi. Takiplerde 2 (%5,2) hastada 12. ve 18. aylarda tiroidektomi lojunda papiller kanser nüksü görüldü. Her iki hastaya da RAİ tedavisi uygulandı. Takiplerde nüks izlenmedi. Medüller tiroid kanseri tanısı alan 1 hastanın postoperatif takiplerinde kalsitonin düzeyinin düşük olması ve tüm boyun USG'de patoloji izlenmemesi nedeni ile ek olarak santral ve lateral boyun diseksiyonu uygulanmadı. Hastanın 23 aylık takiplerde nüks izlenmedi.

Tartışma

Tiroid kansinomu önemli bir sağlık sorunudur ve görülme sıklığı dünya çapında giderek artmaktadır. Bu durum günümüzde daha hassas tanı yöntemlerinin kullanılmasına bağlanmaktadır (5). Tiroid kanseri tüm dünyada 2008 yılında kadınlarda en sık görülen 9. kanser türü ve tüm ölümlerin 100000'de 0.5'ten sorumludur (6). Graves hastalığında tiroid kansinomunun nadir görülen bir fenomen olduğu (3), hatta "tiroid kanserine karşı koruyucu bir sigorta" olduğu düşünülmekte idi (4). Bununla birlikte, bir dizi yeni çalışmada, bunun aksine normal popülasyona kıyasla farklılaşmış tiroit kanseri prevalansının arttığı gösterilmiştir (3). Karsinogenez mekanizmasındaki güncel hipotez; tiroid uyarıcı antikorların bağlanmasıyla aktive olarak ve büyümeyi uyararak invazyon ve anjiyogenezi başlatmasıdır. Ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü yolları aktive olmaktadır (3,7).

Tiroid kanserlerinin tüm histolojik tipleri hipertiroidizme eşlik edebilmektedir. Ancak sıklıkla papiller tiroid kanserleri ardından folliküler ve nadiren de anaplastik ve medüller tiroid kanserlerinin eşlik edebileceği rapor edilmiştir (8-12). Çalışmamızdaki oranlarda literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Graves hastalığı ve tiroid kanser birlikteliği ile ilgili literatürde çok farklı genişlikte oranlar verilmektedir (6,13-20). Bunun en önemli nedeni çalışmalarda ki demografik ve klinik olarak farklı hasta grupları arasında olan karşılaştırmalardır. Ayrıca bu karşılaştırmalar yapılırken uygulanan yöntem, kullanılan materyal-metod, ve bölgesel farklılıklar (endemik bölgeler vb.) homojen olarak çalışmalara yansıtılmamaktadır. Amerikan Tiroid Derneği (ATA), tiroid kanserinin Graves hastalığında % 2 veya daha az sıklıkta ortaya çıktığını belirtmektedir (20-21). Ancak son meta analizde bu oran ATA' da bildirilen oranların en az iki katı olarak bulunmuş ve bunun nedeni çalışmamızda olduğu gibi papiller mikrokarsinomların daha sık tespit edilmesine bağlanmıştır (20).

Graves hastalığında tiroid nodülleri sıklıkla bulunur ve palpabl nodül prevalansı %10-15'tir, ancak genel popülasyonda sadece %5 civarındadır (22-26). Bu nodüllerin palpasyon veya görüntüleme yöntemleri ile saptanan prevalansı normal popülasyondan daha yüksektir (23). Graves hastalığında bildirilen genel nodül insidansı %22-45, bu nodüllerde malignite insidansı %0,4-9,8 arasında değişmektedir (23-26). Graves hastalığı nedeni ile takip edilen ve yapılan USG'de nodül bulunan ve uygun olan hastalarda mutlaka İİAB yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda Graves hastalığı varlığında tiroid nodülü olanlarda malignite sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (18,20). Ren ve ark. (27), yaptığı bir çalışmada USG ile Graves hastalarında (96/423) % 22.7 oranında tiroid nodülü saptamışlardır. Çalışmamızda da tüm hastaların (43/210) %20'sinde tiroid bezinde nodül varken, patoloji sonucunda karsinom tespit edilen hastaların (22/38) %57'sinde nodül mevcuttu. Ancak karsinom tespit ettiğimiz hastalarımızda nodül varlığında uygulanan İİAB'nin etkinliği düşük olarak görüldü. Otuz üç çalışmayı kapsayan bir meta analizde Graves hastalığında nodül varlığında karsinom riski diffüz tiroid nodülüne sahip hastalardan 5 kat daha fazla bulunmuştur (20). Bu nedenle nodülün eşlik ettiği Graves hastalarında malignite şüphesi; tedavi planının yapılmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak bu

durum papiller mikrokarsinom gibi klinik olarak önemsiz durumların aşırı tedavisine yol açmamalıdır.

Çalışmamızda graves hastalarında nodül görülme sıklığı (%20) literatür ile uyumlu iken, malignite sıklığı (%18) literatürden daha yüksek oranda bulundu. Bu durumun yapılan geçmiş klinik çalışma ve derlemelerde yer alan hasta gruplarında; günümüzde kullanılan daha hassas radyolojik ve patolojik yöntemlerin daha az oranda kullanılmasına bağlamaktayız. Ayrıca bu sonuçlarda çalışmamızda ve literatürde olduğu gibi papiller mikrokarsinom farkındalığının artmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Türkiye gibi tiroid hastalıklarının endemik olarak görüldüğü ülkelerde; malignite sıklığının daha yüksek oranda görülmesinin Graves hastalığının varlığından mı yoksa eşlik eden diğer risk faktörlerinden mi olduğunu söylemek oldukça zordur. Ancak Türkiye'den Erbil ve ark. (19) yaptıkları bir çalışmada Graves hastalarında malignite sıklığı %12 olarak bulunmuştur ve bu oranda literatürdeki oranlardan yüksektir. Çalışmamızda da benzer şekilde Graves hastalığında nodül varlığında veya yokluğunda malignite oranının yüksek olmasında endemik bölgelerde Graves hastalığına ek olarak diğer risk faktörlerinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Cerrahi tedavi gerektiren Graves hastalığı, tiroid karsinomuna karşı, cerrahi tedavi gerektiren diğer tirotoksik hastalıklara kıyasla koruyucu değildir (20). Özellikle nodülleri olan hastalarda radyolojik ve patolojik incelemeler iyi yapılmalı, cerrahi tedavi seçeneği akılda tutulmalıdır. Ancak klinik olarak önemsiz ve tedavisi hala tartışmalı olan papiller mikrokarsinomların aşırı tedavi olasılığı göz ardı edilmemelidir.

Sonuç

Sonuç olarak; Graves hastalığında 2015 ATA kılavuzuna göre başlangıç tedavisi olarak önerilmeyen cerrahi tedavi yönteminin, ailesel risk faktörü olan beraberinde nodül varlığı olan hastalarda daha ön planda düşünülmesi kanaatindeyiz.


Kaynaklar

1. Behar R, Arganini M, Wu TC, et al. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986;100(6):1121-7.
2. Bradley EI, Liechty RD. Modified subtotal thyroidectomy for Graves' disease: A two-institution study. *Surgery* 1983;94(6):955-8.
3. Gabriele R, Letizia C, Borghese M, et al. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Res* 2003;60(2):79-83.
4. Gerenova J, Buysschaert M, de Burbure CY, Daumerie C. Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: A retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. *Eur J Intern Med* 2003;14(5):321-5.
5. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013;2013:965212.
6. Farbota L, Calandra D, Lawrence A, Paloyan R. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* 1985;98(6):1148-52.
7. Hales IB, McElduff A, Crummer P, et al. Wiseman. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):886-9.
8. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2012;44(4):255-62.
9. Pazaitou-Panayiotou K, Perros P, Boudina M, et al. Mortality from thyroid cancer in patients with hyperthyroidism: The Theagenion Cancer Hospital experience. *Eur J Endocrinol* 2008;159(6):799-803.

10. Hayes F J, Sheaham K, Heffernan A, McKenna T J. Aggressive thyroid cancer associated with toxic nodular goitre. *Eur J Endocrinol* 1996;134(3):366-70.
11. Habra M A, Hijazi R, Verstovsek G, Marcell M. Medullary thyroid carcinoma associated with hyperthyroidism: A case report and review of the literature. *Thyroid* 2004;14(5):391-6.
12. Alagöl F, Tanakol R, Boztepe H, et al. Anaplastic thyroid cancer with transient thyrotoxicosis: Case report and literature review. *Thyroid* 1999;9(10):1029-32.
13. Cappelli C, Braga M, De Martino E, et al. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: Experience at an endocrine center in Italy. *Surg Today* 2006;36(2):125-30.
14. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, et al. Thyroid nodules in Graves' disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1999;159(15):1705-8.
15. Kasuga Y, Sugeno A, Kobayashi S, et al. The outcome of patients with thyroid carcinoma and Graves' disease. *Surg Today* 1993;23(1):9-12.
16. Augusti T, Codegone A, Pallerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 2000;41(6):1006-9.
17. Lividas D, Psarras A, Koutras D. Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism. *Br J Surg* 1976;63(9):726-8.
18. Tam AA, Kaya C, Kılıç FB, Ersoy R, Çakır B. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58(9):933-8.
19. Erbil Y, Barbaros U, Ozbey N, et al. Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol* 2008;122(3):291-5.
20. Staniforth JU, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg* 2016;27:118-25.
21. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
22. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2001;55(6):711-8.
23. Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: Classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid* 1988;8(7):571-6.
24. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000;87(8):1111-3.
25. Mishra A, Mishra S. Thyroid nodules in Graves' disease: Implications in an endemically iodine deficient area. *J Postgrad Med* 2001;47(4):244-7.
26. Silver RJ, Parangi S. Management of thyroid incidentalomas. *Surg Clin North Am* 2004;84(3):907-20.
27. Ren M, Wu MC, Shang CZ, et al. Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World J Surg* 2014;38(1):80-7.

Spontan abortus ve istemli gebelik tahliyesi olgularında desiduada T lenfosit subgrupları ve uterin doğal öldürücü hücre sayılarının immunohistokimyasal yöntem ile karşılaştırılması

An immunohistochemical staining study for comparison of the T lymphocyte subgroups and the uterine natural killer cells in the decidua from spontaneous abortions and voluntary pregnancy terminations

Semir Köse¹  Serap Karaarslan Takmaz³  Murat Ulukuş²  Osman Zekioğlu³  Hüseyin Yılmaz² 

¹Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Perinatoloji, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Desiduada T lenfositlerin toplam sayılarının, sitotoksik (Ts) ve helper (Th) alt gruplarının ve uterin naturel killer (uNK) hücre sayılarının abortuslar ve tekrarlayan gebelik kayıplarının (TGK) patogenezindeki rolünün araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2003- Ocak 2005 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde gebelik tahliyesi yapılmış ve küretaj materyallerine ait parafin blokları elde edilen abortus (n:29) ve sağlıklı kontrol olarak isteğe bağlı gebelik tahliyeleri (n:10) olguları çalışmaya dahil edildi. Tüm T lenfositler için ortak belirteç CD3, Th için CD4, Ts için CD8 ve uNK hücreleri için CD56 belirteçleri ile seçici immunohistokimyasal boyama sağlandı ve her preparat için 10 alanda hücreler sayıldı.

Bulgular: Medyan CD3+ T lenfosit toplam hücre sayıları kontrol grubunda 314 (210-489), inkomplet abortus grubunda 560 (183-1602) ve missed abortus grubunda ise 426 (154-1102) idi (p: 0.117). Medyan CD4+ Th hücre sayıları kontrol grubunda 143 (87-203), inkomplet abortus grubunda 236 (77-735) ve missed abortus grubunda ise 236 (76-677) idi (p: 0.441). Medyan CD8+ Ts hücre sayıları kontrol grubunda 179 (105-279), inkomplet abortus grubunda 239 (90-820) ve missed abortus grubunda 197 (84-560) idi (p:0.530). Medyan CD56+ uNK hücre sayıları kontrol grubunda 634 (554-1390), inkomplet abortus grubunda 714 (653-2165) ve missed abortus grubunda 712 (306-2108) idi (p:0.099).

Sonuç: Abortuslar ve TGK heterojen gruplardır ve farklı patogeneze sahip olgulardan oluşmaktadır. Bir alt grupta immün mekanizmalar nedensel rol oynuyor olabilir. Öncelikle karyotip analizi ile kategorize edilmiş gruplarda daha güncel metodlarla (akış sitometri, gen ekspresyon ve reseptör aktivasyon analizleri) yapılacak ileri çalışmalar abortuslarda immün sistem elemanlarının karmaşık rolünün aydınlatılması için gerekli görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Abortus, desidua, tekrarlayan gebelik kayıpları, T lenfositler, uterin doğal öldürücü hücreler.

Öz

Aim: To investigate the role of the decidual total T lymphocyte count, T cytotoxic (Tc) and T helper (Th) sub-populations and the uterin natural killer (uNK) cells in the pathogenesis of the spontaneous abortions (SA) and recurrent pregnancy loss (RPL) cases.

Materials and Methods: We included the SA (n:29) and the voluntary pregnancy termination (n:10) cases which were undergone suction curettage between January 2003-January 2005 at the Ege University Obstetrics and Gynecology Department and their paraffin blocks were obtained.

Results: Median CD3+ T lymphocyte cell counts were not different between the control (314; 210-489), incomplete abortions (560;183-1602) and missed abortions (426;154-1102) groups (p:0.117). Median CD4+ Th cell counts were not different between the control (143; 87-203), incomplete abortions (236;77-735) and missed abortions (236;76-677) groups (p:0.441). Median CD8+ Ts cell counts were not different between the control (179; 105-279), incomplete abortions (239;90-820) and missed abortions (197;84-560) groups (p:0.530). Median CD56+ uNK cell counts were not different between the control (634; 554-1390), incomplete abortions (714;653-2165) and missed abortions (712;306-2108) groups (p:0.099).

Yazışma Adresi: Semir Köse

Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Perinatoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

E-mail: semirkose@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 15.09.2018 Kabul Tarihi: 21.11.2018

Conclusion: Abortions and RPL are heterogeneous groups consisting of cases representing various pathogenetic origins. Aberrant immune mechanisms could be responsible for a subgroup if not in all cases. Further studies designed by classifying the cases karyotypically and utilizing more sophisticated methods (such as flow cytometry, gene expression and receptor activation analyses) are needed to elucidate the complicated role of the immune system elements in the spontaneous abortion cases.

Keywords: Abortion, decidua, recurrent pregnancy loss, T lymphocytes, uterine natural killer cells.

Giriş

Fetus bir semiallojenik grefttir (1,2). Kromozomal yapısının yarısı anneye yarısı babaya ait olduğundan, maternal immün sistem tarafından yabancı bir antijen olarak algılanıp rejeksiyona uğraması beklenirken fetus miada kadar korunarak başarılı bir doğum gerçekleşir (2,3).

Spontan abortuslar, gebeliğin en sık rastlanan komplikasyonudur (4). Nedensel ilişkileri ve mekanizmaları bütünüyle ortaya konulamamakla birlikte olguların yarıya yakınında kromozomal anomaliler sorumlu tutulurken (4,5) diğer yarısı halen karanlıkta durmaktadır. Son yıllarda abortusların önemli bir bölümünün immünolojik mekanizmalardaki problemler neticesinde ortaya çıktığı ve endokrinolojik faktörlerin temelde immünolojik yapı ile paralel seyrettiği ve entegre olduğu konusunda veriler birikmiştir. Endokrin ve immün sistemler desiduaı beraberce düzenler, desidua hücre gruplarını belirler ve desidua aslında immün-endokrin sistem bütününe bir aynasıdır (6,7,8,9). Desidua immün sistem elemanlarının varlığı, düzeyi ve alt grupların kendi içindeki oranları gebeliğin yapılandırılmasının ve devamının teminatı olabileceği gibi gebeliğin sonlanmasına yol açan tepkimeler serisini başlatan ya da ilerleten zemin de olabilir.

Bazı araştırmacılar, geç sekretuar faz ve erken gebelik döneminde sayılarının giderek azalmasından dolayı T lenfositlerin gebelik sırasında önemli bir role sahip olamayacaklarını savunmuşlardır (10). Ayrıca, aslında sağlıklı kadınlarda menstrüel siklus boyunca endometriumda veya ilk trimesterde desidua T lenfosit subpopulasyonlarının önemli bir değişikliğe uğramadığı da savunulmuştur (10). Tam tersine, diğer bir grup araştırmacı T hücrelerinin erken gebelik döneminde çok önemli olduğunu ve sayılarının %10 düzeyinde arttığını bildirmiştir (11,12).

Habitüel abortus (HA) öyküsü olan olgularda yapılan prospektif bir çalışmada, sonraki gebeliğinde de abortus oluşan grupta, sağlıklı fertil kadınlar ve HA öyküsü olan ancak sonraki gebeliğinde canlı doğum yapan olgu grubu ile karşılaştırıldığında endometriumda T hücre grupları anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde saptanmıştır (13,14).

Uterin Doğal Öldürücü (uterine natural killer; UNK) hücreler, periferik kan doğal öldürücü hücrelerinden, cluster of differentiation (CD) 56 (+), CD 16(-) ve CD3(-) şeklindeki sıradışı antijenik fenotipleri ile ayrılırlar (15).

Erken gebelikte plasental hücreler maternal arterlerin içine akmaya başladığında ortaya çıkarlar (16). Desiduaada yoğun miktardadırlar, ekstrasvillöz trofoblast hücrelerini infiltre ederler ve ilk trimesterde baskın stromal lökosit populasyonudur (17). UNK hücreleri ile plasental trofoblastlar arasındaki bu geçici ve yakın ilişki UNK hücrelerinin gebelik sonuçları üzerinde belirleyici etkileri olduğunu düşündürür (18). UNK hücre sayısı, fenotipi veya fonksiyonu reproduktif sonuçları etkileyebilir (18).

Bu çalışmada hem sağlıklı kontrollerde hem de spontan erken gebelik kayıpları olgularında desiduaada immün sistem elemanlarının dağılımı immunhistokimya yöntemi ile belirlenerek, immün mekanizmaların rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Immunhistokimyasal boyama yöntemi ile aranan hücrelerin seçici olarak belirlenmesi yarı niceliksel bir değerlendirme yapmaya imkan vermektedir.

Desiduaada bulunan helper (yardımcı) T lenfositlerin, sitotoksik T lenfositlerin ve UNK hücrelerinin mutlak sayılarının yanısıra helper / sitotoksik dengesinin abortuslarla ilişkili olabileceği çalışmamızın sınınan temel hipotezidir.

Gereç ve Yöntem

Olgu Seçimi

Ocak 2003- Ocak 2005 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran abortus inkompletus (n=15), missed abortus (n=14) ve istemli gebelik tahliyesi (n=10, kontrol grubu) olguları çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya, gebe yaşı 18-41 aralığında, gebelik yaşı son adet tarihine göre 7-16. gebelik haftaları arasında ve abortus meydana gelmeden önce fetal kalp atımları pozitif olarak izlenmiş olan olgular dahil edilmiştir. Ülkemizde istemli gebelik tahliyesinde yasal sınırın 10 hafta olması nedeniyle kontrol grubu, 6-10. gebelik haftaları arasındaki olgulardan seçilmiştir.

Abortuslarla ilişkili olabilecek bilinen herhangi bir anatomik bozukluğu olan hastalar (submüköz myom, endometrial polip, uterin anomali, servikal yetmezlik, rahim içi araç vs.), abortuslarla ilişkili olabilecek herhangi bir ilaç kullanımı (prostaglandin analogları, kombine OKS, postkoital kontrasepsiyon preparatları vs.), intrauterin enfeksiyon varlığı ve septik abortuslar, Rh uyuşmazlığı olanlar ve blighted ovum – anembriyonik gebelik olguları çalışmadan dışlanmıştır.

İncelenecek Doku Örneğinin Hazırlanması

Üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çalışma ve kontrol grubuna ait olguların küretaj materyallerinin parafin blokları elde edilerek, desiduanın (kompakta) yoğun olduğu, villus yapısının daha az yer aldığı, nekroz ve inflamasyon sahalarının yer almadığı ya da minimal düzeyde olduğu kesitler immünohistokimyasal (İHK) boyama için seçildi.

Bu olguların %10'luk formalinde fikse parafine gömülü bloklarından her bir hücre grubu için birer adet olmak üzere birbirinin eşdeğeri olarak hazırlanan 0.3 µm kalınlıktaki 4'er kesit poli-L-lizin kaplı lamalara alınarak İHK boyama için oda ısısında en az 24 saat bekletildi. İHK boyama için CD3, CD4, CD8 ve CD56 proteinlerine karşı geliştirilmiş primer fare monoklonal antikoları (predilüe, NovaCastra) kullanılarak avidin-biotin-peroksidaz yöntemi ile İHK boyama uygulandı. Tüm primer antikolar için pozitif kontrol olarak tonsil dokusu İHK olarak boyandı.

İHK basamakları; kesitler 20 dakika ksilolde bekletilerek deparafinize edildi ve inen alkol serilerinden (%96, %90, %80, %70) geçirilerek rehidrate edildi. Daha sonra %3'lük H₂O₂ 10 dakika uygulanarak endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Kesitler pH'ı 8.0 olan 1mM lık EDTA tampon solüsyonu içerisinde özel kaplara yerleştirilerek mikrodalga fırında 3 kez 5 dakika süre ile kaynatıldı. Böylece epitoplara açığa çıkması sağlandı (antijen retrieval). Kesitler 15-20 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı ve PBS (phosphate-buffer solution) solüsyonunda (pH:7.2) 10 dakika soğumaya bırakıldı. Daha sonra tüm kesitlere oda ısısında 10 dakika süre ile blocking antikor (tüm kesitlere aynı, isim, firma, titre) uygulanıp, direkt olarak 45 dakika süreyle primer antikolar (CD3, CD8 ve CD56 için Novacastra, CD56 için Neomarkers) uygulandı.

Daha sonra kesitler 15 dakika süre ile PBS ile yıkandıktan sonra sekonder antikolar (HRP polymer&DAB plus chromogen) 20 dakika süreyle uygulandı. Streptavidin-peroksidaz solüsyonu kesitler üzerine damlatılarak 10 dakika bekletildi. Kesitler 10 dakika süre ile PBS solüsyonunda yıkanıp, kromojen olarak 3-3' Diaminobenzidintetraklorür (DAKO, Denmark) solüsyonu kesitler üzerine damlatıldı, kahverengi renklenme gözlenene dek bekledi. Daha sonra kesitler çeşme suyunda yıkandı. Tüm kesitler zıt boyanma sağlamak için Mayer Hematoksilin'de 2 dakika süre ile bekletildi.

Daha sonra kesitler çeşme suyunda yıkandıktan sonra, çıkan alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %90, %96, izopropil alkol, izopropil alkol + ksilol) ksilolde 10 dakika süre bekletilerek, son aşamada entellan (Merck) damlatılarak lamel ile kapatıldı.

İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi ve Hücre Sayımı

Kesitler öncelikle küçük büyütme (x10) alanlarında incelenerek, villus içermeyen, desidua kompaktanın yoğun olduğu, nekroz ve inflamasyon izlenmeyen alanlar seçildi ve preparatın optimum boyanma gösteren alanları belirlendi. Ardından büyük büyütme (x40) ile her preparat için 10 alanda hücre sayımı yapıldı. Aranılan hücreler zemindeki desidual hücrelerin Mayer's hematoksilen ile mavi boyanmasına zıt olarak kahverengi boyanma göstermekte idi.

Desiduada hücrelerin oldukça heterojen dağılım göstermesi nedeniyle sayımlar 10 alanda uygulandı, böylece seçilen alanların preparatın genelini yansıtabilmesi sağlandı. Her olgu için 10 alanda elde edilen sayılar kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro Wilk testleri) ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standard sapmalar, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri seçilerek sunuldu. Veriler, normal dağılım göstermediği için non parametrik testlerle değerlendirildi. Frekans karşılaştırmaları için Fisher-Exact ve Ki-kare testleri uygulandı.

İkiden çok grupta normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin farkı Kruskal Wallis test ile mukayese edildi. Eşleştirilmiş örneklerin medyan değerleri arasındaki farklar Wilcoxon'un sıra testi ile karşılaştırıldı. Abortus gruplarının birleştirilmesi sonrasında hücre sayıları normal dağılım göstermediğinden grupların ortanca değerleri nonparametrik yöntemlerden Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak yapıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Demografik analiz sonuçları

Abortus ve istemli gebelik tahliyesi olguları demografik özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermekte idi. Sağlıklı kontrollerde yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek idi; p:0.048 (Tablo-1). Parite farklılıkları da istatistiksel anlamlılığa sahip idi; isteğe bağlı tahliye olgularında paröz olgu oranı %90 iken bu oran abortus grubunda inkomplet abortus olgularında %46.7, missed abortus olgularında ise %35.7 idi (Tablo -1).

Tablo-1. Abortus ve Kontrol Olgularının Temel Demografik Özellikleri.

Olgu karakteristiği	İnkomplet abortuslar (n:15)	Missed abortuslar (n:14)	İsteğe bağlı gebelik tahliyeleri (n:10)	*p
Gebe yaşı (yıl) Median (min-max)	26 (18-41)	29 (19-39)	33 (29-41)	0.048
Parite	Nonparöz	8	9	0.048
	Paröz	7	5	
Tahliye günü gebelik yaşı (gün) Median (min-max)	62 (44-85)	78 (63-105)	63 (54-69)	0.001

Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ikiden fazla grupta Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. *p anlamlılık düzeyi: <0.05.

İmmunohistokimyasal bulguların analizi

İHK ile seçici olarak boyanan hücrelerin sayımında 10 alanda elde edilen toplam rakamlar kriter alınarak, tüm T lenfositler (CD3+), T helper (CD4+), T sitotoksik (CD8+) ve UNK hücre grupları her bir grupta ortalamalar alınarak değerlendirildi. İlk göze çarpan özellik olarak hücre sayılarında büyük bir dağılım aralığı mevcuttu ve standart sapma belirgin olarak yüksek idi. Kontrol grubunda CD3+ ortalama hücre sayısı 324±89 idi. CD3+ hücre sayıları geniş bir değişkenlik (210-489) göstermekte idi (Tablo-2). Yine kontrol grubunda UNK hücre analizinde ortalama hücre sayısı 716±242 olmakla birlikte dağılım aralığı 554-1390 idi (Tablo-2).

Desiduadaki toplam T lenfositlerini ifade eden CD3+ hücre ortalama sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı; p:0.117 (Tablo-2). Desiduadaki T helper lenfositlerin ortalama sayıları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.441). CD8+ hücrelerin gruplar arasındaki karşılaştırması da anlamlı değildi (0.530). UNK hücrelerinin ortalama sayıları arasındaki farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı değildi; p:0.099 (Tablo-2).

Missed ve inkomplet abortus olgu grupları birleştirilerek çalışıldığında da CD3+ T lenfosit (482'ye karşı 314; p:0.142), CD4+ T lenfosit (236'ya karşı 143; p: 0.232), CD8+ T lenfosit (202'ye karşı 179; p: 0.272) ve CD 56+ UNK (502'ye karşılık 554; p:0.112) hücre sayılarının ortanca değerleri kontrol gruptaki ortanca değerlerden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

CD4+/CD8+ oranının karşılaştırılması

CD 4+ lenfositlerin CD 8+ lenfositlere sayıca baskın olduğu olguların oranı, kontrol grubunda 3/10, inkomplet abortus olgularında 7/15 ve missed abortus grubunda ise 6/14 idi; p:0.411(Tablo-2). Kontrol grubunda 10 olgunun 7'sinde sitotoksik T lenfositler sayıca fazla idi.

Habitüel abortus olgularında CD4/CD8 oranının ve uNK hücre sayılarının analizi

Bir altgrup olarak HA olgularında (n:11), CD4/CD8 oranının CD8+ (sitotoksik) lenfositler lehine bozulması 7/11 olguda mevcuttu. Ancak bu farklılık ta istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,424). HA olgularında,

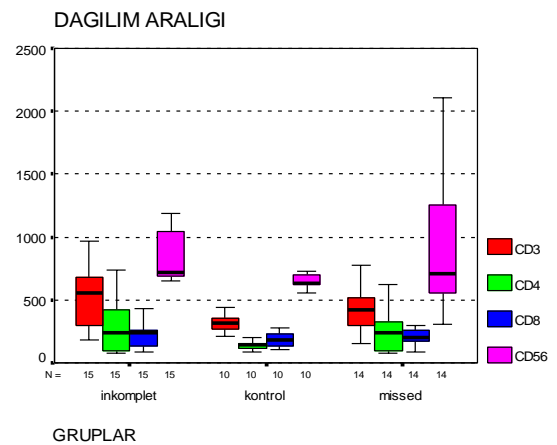
desiduada UNK hücre sayıları ortalaması 877 idi. Bu değer, kontrol olgularında saptanan (716) ortalamadan daha yüksek idi. Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,231).

Tartışma

Desidua, maternal ve fetal iletişimin ve etkileşimin yaşandığı ve gebeliğin yapılandırılmasında görevli hücre ve sitokinlerin tümünün faaliyet gösterdikleri bir zemindir (19). Desidua, içerdiği hücre grupları ile implantasyon, plasentasyon ve fetal gelişimde kritik öneme sahiptir (20). Uzun yıllardan beri desidual hücre bileşenleri incelenmektedir ve üzerinde en çok çalışılan gruplar ise T lenfositler ve UNK hücreleridir (19). T lenfositler, ilk trimester insan desiduasında %20 oran ile en yoğun 3. lökosit grubunu oluşturur (10). T lenfositlerinin implantasyon zemininde konakçı savunmasında rol aldıkları, sitokin üretimine katkıda buldukları ve lokal supressör hücreler olarak aktivite gösterebildikleri düşünülmür (21).

Bu çalışmada CD3+ T lenfosit toplam sayısı, CD4+Thelper, CD8+Tsitotoksik alt grup hücre sayıları ve UNK hücre sayıları isteğe bağlı tahliyeler ile abortus olguları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık göstermedi (Tablo-2). Bu bulgular literatürde yer alan diğer parafin kesit çalışmaları ile uyumludur (21).

Olgu sayısının kısıtlılığı, hücre sayısındaki küçük farklılıkların çok ciddi aktivite farklılığı ile birlikte olabilmesi ve bu hücrelerin daha alt gruplarının (Thelper-1 ve Thelper-2 başta olmak üzere) olması istatistiksel anlamlılığa ulaşamayan farklılığın olası açıklamalarıdır. Abortus olgularında hücre sayısındaki yüksek değişkenlik ve standart deviasyonların yüksek olması (Şekil-1) çalışmanın temel hipotezi olan immün aracılı mekanizmanın tüm abortuslarda olmasa da bir alt grupta etkin olduğunu düşündürmeye devam etmiştir.



Şekil-1. Desiduada immün sisteme ait hücre sayılarının gruplardaki dağılım aralığı

Spontan abortus olgularında UNK hücre değerlendirmeleri bilgi vermeyebilir, zira progesteron

düzeyindeki azalma UNK hücrelerinde apoptozisi tetikleyerek UNK hücre sayısını azaltabilir (22). Ayrıca spontan abortus olgularında gelişen nekroz ve inflamasyon UNK analizlerinin yorumunu bozabilir (23). Çalışmamızda UNK hücre sayıları sağlıklı kontroller ve abortuslar arasında anlamlı farklılıkta saptanmamıştır (Tablo-2). Yine de, UNK hücrelerinin reproduktif başarı üzerine önemli etkileri olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Deneysel birçok bulguya dayanarak gebeliğin bir Thelper-2 fenomeni olduğu konseptini ilk olarak ileri süren Wegmann idi (24). Gebelik sırasında tip 1 sitokin üretiminden uzaklaşmak gebeliğin devamlılığı açısından kazançlıdır (25), zira tip 1 sitokinler (özellikle İnterferon- γ ve Tümör nekrozis faktör- α) gebeliğe zararlı etkilere sahiptir (25), embriyonik ve fetal gelişimi baskılayabilir (26) ve farelere enjekte edildiklerinde gebeliği sonlandırdıkları gösterilmiştir (26). Özellikle insan gebeliklerinin üçüncü trimesterinde periferik T lenfositlerin tip1/ tip2 sitokin üretim oranı gebe olmayan kadınlara göre azalmıştır (27). Ancak bu durumun azalmış tip 1 sitokin üretimine mi yoksa artmış tip 2 sitokin üretimine mi bağlı olduğu konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Gebeliğin devamı açısından tip 2 immün yanıt yönüne bir kaymanın hayati olduğu gerçeği, açıklanamayan tekrarlayan spontan abortuslarda, komplikasyonsuz term gebeliklerle karşılaştırıldığında tip 1 sitokin üretiminde dominans saptanması ile örtüşmektedir (28).

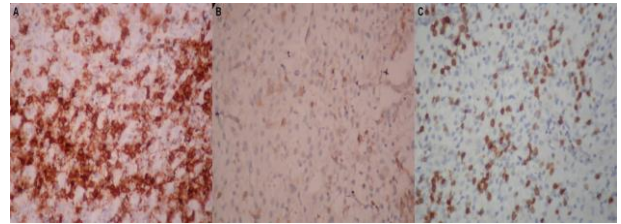
Gebe kadınlarda UNK hücreler embriyotoksik olarak görünmektedir ve hatta bir çalışmada bir IVF popülasyonunda maternal periferik NK hücrelerinin oranı %18'in üzerinde olduğunda hiçbir canlı doğum olmaması çok ilgi çekicidir (29). Üstelik spontan abortus öyküsü olan kadınlarda T lenfositlerin ve NK hücrelerin embriyotoksik olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir (30).

Dikkate değer olarak, normalde endometriumda bulunan UNK hücrelerin sayısı erken gebelik boyunca belirgin olarak artar (31). UNK hücrelerin desiduada bulunması iki mekanizma ile açıklanabilir. Periferik kanda bulunan NK hücreler seçici olarak uterin mukozaya yuvalanır, çünkü UNK hücreler desidual kan damarlarındaki adhezyon molekülleri ile etkileşebilmektedir (31). İkinci bir mekanizma UNK hücrelerin bölünerek insitu proliferasyonudur (31). UNK hücrelerin proliferasyonu desidual hücrelerce üretilen sitokinler ve steroid hormonlar ile uyarılabilir (32).

Her ne kadar UNK hücreler desiduada büyük miktarlarda bulunsalar da, semiallojenik nonvillöz sitotroblastlara saldırmamaktadır. Bu durum UNK hücrelerin inhibitör reseptörleri eksprese etmesine bağlanmaktadır. Bu reseptörler trofoblastlar üzerinde Major Histocompatibility Complex (MHC) la ve b'ye bağlanır.

UNK hücrelerin implantasyon ve plasentasyondaki etkileri normal ve komplikasyonlu gebeliklerde sayı ve aktivitelerini karşılaştıran çok sayıda çalışma ile ortaya konulmuştur. UNK hücrelerin sayısı implantasyon öncesi endometriumda tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) öyküsü olan olgularda daha yüksek düzeylerde bulunmuştur (13). Diğer taraftan, anormal karyotipe sahip fetuslar içeren gebeliklerde, normal fetusları taşıyan gebeliklere kıyasla desiduada UNK hücre sayısı azalmıştır (33). Uterin NK hücreler tubal gebeliklerde bulunmamaktadır. Yine UNK hücrelerin implantasyon ve plasentasyondaki rolleri ile uyumlu olarak konsepsiyon öncesi yüksek UNK aktivitesi abortuslar ile ilişkili bulunmuştur (34).

Birçok çalışmada TGK olgularında hem gebelik öncesinde hem de gebelik sırasında periferik kanda CD56+ NK hücrelerin arttığı, sağlıklı fertil gebe olan ve olmayan kadınlarla mukayese edilerek gösterilmiştir (34). Periferik kan CD56+ hücrelerin gebelik öncesi ve erken gebelik dönemindeki sayısı TGK olgularında gebelik prognozunu öngörebilmektedir (35). İlk trimesterde CD56+ hücre aktivitesinin azaldığı normal fertil kadınların tersine, TGK olgularında CD56+ NK hücre aktivitesi yüksek kalmaktadır (36). Yüksek CD56 aktivitesinin yalnızca kromozomal olarak normal fetusa sahip TGK olgularında izlenmesi, yüksek sayıda CD56+ hücre varlığının sonuç olmaktan ziyade bizzat bir neden olduğunu gösterir (37). Yine de literatür bu konuda tamamen net değildir. Karyotipik olarak normal ve anormal fetus içeren abortus vakalarında periferik kanda CD56+ hücrelerde herhangi bir farklılık gözlemeyen çalışmalar da mevcuttur (33,38). Her ne kadar habitüel abortus olgularında subjektif olarak desiduada bir UNK hücre yoğunlaşması izlenimi doğmuş olsa da (Resim-1), çalışmamızda UNK hücre sayıları sağlıklı kontroller ve abortuslar arasında anlamlı farklılıkta saptanmadı (Tablo-2).



Resim-1. **A:** Habitüel abortus olgusu, 15. gebelik haftasında 3. abortus sürecinde CD56+ NK hücrelerin desiduayı neredeyse tamamen kaplayan dağılımı görülmektedir. **B:** Habitüel abortus olgusu, 10. gebelik haftasında 3. abortus sürecinde CD4+ Thelper lenfositlerin görece az sayıda olması ve seyrek dağılımı görülmektedir. **C:** Gebeliğin 7. haftasında 2. abortus sürecinde CD8+ T sitotoksik lenfositlerin yoğunluğu dikkat çekmektedir.

Tablo-2. Abortus ve Kontrol Olgularında Desiduada T Lenfosit ve Uterin Doğal Öldürücü Hücre Sayılarının ve CD4+/CD8+ Lenfosit Oranlarının Karşılaştırılması

	İnkomplet abortuslar (n:15) Median (minimum-maksimum)	Missed abortuslar (n:14) Median (minimum-maksimum)	İsteğe bağlı gebelik tahliyeleri (n:10) Median (minimum-maksimum)	p*
CD3+Total T lenfosit sayıları	560 (183-1602)	426 (154-1102)	314 (210-489)	0.117
CD4+ T helper sayıları	236 (77-735)	236 (76-677)	143 (87-203)	0.441
CD8+ T sitotoksik sayıları	239 (90-820)	197 (84-560)	179 (105-279)	0.530
CD 56+ Uterin doğal öldürücü sayıları	714 (653-2165)	712 (306-2108)	634 (554-1390)	0.099
CD4+/CD8+ T lenfosit >1 olguların oranı	7/15	6/14	3/10	0.411

Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ikiden fazla grupta Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. *p anlamlılık düzeyi: <0.05.

Periferik kandaki tablonun tersine, spontan düşükler ve istemli gebelik tahliyeleri ile karşılaştırıldığında, TGK olgularında desiduada CD56+ NK hücreler sayıca azalmıştır (38). İki ayrı İHK çalışmasında TGK olgularında gebelik dışı dönemde endometriumda CD56+ hücrelerin arttığı (14,39) gösterilmiştir. Daha sonraki gebeliklerinde canlı doğum yapan TGK olgularında ise endometriumda CD56+ hücrelerin daha az sayıda olduğu gözlenmiştir (40). CD56+ hücreler periferik kandaki hücrelerin %10'dan azını oluşturur ve bu hücrelerin sayısındaki değişiklik total hücre aktivitesini çok fazla değiştiremez. Ancak endometrium ve desiduadaki NK hücrelerin azalması temel hücre grubu olmalarından dolayı hayati sonuçlar doğurabilir.

Desiduadaki ikinci büyük lökosit grubu CD3+ T hücreleridir. Çalışmalar TGK olguları ve normal fertil kadınlarda, gebelik öncesinde periferik kanda CD3+ hücre sayısında farklılık bulunmadığını ortaya koymuştur (36). Gebelik desiduasında CD3+ T hücreleri, TGK olguları ve normal fertil kadınlarda benzer sayılarda bulunmuştur (35,41). Spontan erken gebelik kayıpları ve istemli gebelik tahliyelerinde de desiduada CD3+ hücreler farklı sayıda bulunmamıştır (42).

Ancak CD3 pozitifliği T hücrelerinin tümünü yansıtır. Halbuki kritik olan, CD3+ hücrelerin alt grupları olan CD4+ ve CD8+ hücrelerin arasındaki oran ve dengedir.

Her ne kadar total T hücre sayısı benzer olarak görünse de T hücre subpopulasyonlarının durumu daha önemli görünmektedir. İki çalışma CD4+/CD8+ oranının TGK olgularında yükselme eğiliminde olduğunu göstermiştir (30,40). CD4+ T helper hücrelerin bazı HA olgularında sayı olarak oldukça az oldukları saptansa da (Resim 2) bu fark gruplar arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo-2).

CD8+ Sitotoksik T hücrelerinin durumu da çelişkilidir. Bazı abortus olgularında CD8+ T sitotoksik lenfositler görece yoğun olarak saptansa da (Resim 3) sağlıklı kontrol gebeliklerde de 7/10 olguda CD8+sitotoksik lenfositler sayıca fazla bulunmuştur. Nitekim bu bulgulara benzer

olarak normal gebeliklerde CD8+ hücrelerin CD4+ hücrelere sayıca baskın olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (42). Vassiliadou ve Bulmer, hem akış sitometri hem de parafin kesitlerde immunhistokimya ile, iki farklı yöntem kullanarak yaptıkları değerlendirmelerde, normal gebelik ve spontan abortus olgularında CD4+ ve CD8+ hücre gruplarını benzer düzeylerde saptamış ve bu hücrelerin abortus etyolojisinde muhtemelen nedensel rol oynamadıkları sonucuna varmışlardır (19).

Bir diğer önemli husus, UNK hücrelerin alt gruplarının ve reseptör aktivasyon düzeylerinin çalışmamızda incelenmemiş olmasıdır. Güncel literatür incelendiğinde, desiduada NK hücre ve T lenfositlerin artık reseptörler düzeyinde çalışıldığı görülecektir (8). Bu açıdan bakıldığında çalışmamız daha konvansiyonel yöntemlerle yürütülmüştür ve sonuçları itibarıyla de yarı niceliksel bulgular verebilmiştir.

Michimata ve ark.'ları parafin bloklarda yaptıkları benzer bir çalışmada alt grupları incelemiş ve normal kromozomal yapıdaki TGK olgularında T helper-2 ve T sitotoksik-2 alt gruplarının implantasyon bölgesinde azalmış olduğunu bildirmişlerdir (43).

Ancak desiduada, doku düzeyinde çalışmanın ve immunhistokimya yöntemi kullanmanın da bazı üstünlükleri olduğu bilinmektedir. Hücrelerin dağılım paterninin ortaya konabilmesi, villusların ekarte edilebilmesi ve desidua kompaktanın seçilerek spongioza tabakasının sonuçları etkilemesinin önlenmesi kullanılan yöntemin önemli avantajlarıdır.

Bu çalışmanın, olgu sayısındaki kısıtlılık dışında önemli bir diğer eksikliği karyotip tayininin olmayışıdır. Kromozomal analizler sonrası olguların karyotipi normal ve anormal abortuslar şeklinde kategorize edilmesi bu konudaki çalışmalarda artık standart hale gelmiştir.

Bu çalışmanın en önemli gözlemi, abortusların heterojen bir grup olduğu ve tümünde olmasa da bir alt grubunda immun mekanizmaların nedensel rol oynayabileceğidir.

Kaynaklar

1. Medawar PD. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. Symposium of the Society for Experimental Biology 1953: p. 320.
2. Veenstra van Nieuwenhoven AL, Heineman MJ, Faas MM. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003;9(4):347-57.
3. Piccinni MP, Romagnani S. Regulation of fetal allograft survival by a hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines. *Immunol Res* 1996;15(2):141-50.
4. Clark DA, Coulam CB, Daya S, Chaouat G. Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Hum Reprod Update* 2001;7(5):501-11.
5. Burgoyne PS, Holland K, Stephens R. Incidence of numerical chromosome anomalies in human pregnancy estimation from induced and spontaneous abortion data. *Hum Reprod* 1991;6(4):555-65.
6. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update* 2000;6(1):28-36.
7. Blalock JE, Harbour-McMenamin D, Smith EM. Peptide hormones shared by the neuroendocrine and immunologic systems. *J Immunol* 1985;135(Suppl 2):858-861.
8. Henderson TA, Saunders PT, Moffett-King A, Groome NP, Critchley HO. Steroid receptor expression in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):440-9.
9. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev* 2005;26(1):44-62.
10. Vassiliadou N, Bulmer JN. Quantitative analysis of T lymphocyte subsets in pregnant and nonpregnant human endometrium. *Biol Reprod* 1996;55(5):1017-1022.
11. Mincheva-Nilsson L, Baranov V, Yeung MM-Y, et al. Immunomorphologic studies of human decidua associated lymphoid cells in normal early pregnancy. *J Immunol* 1994;152(4):2020-2032.
12. Morii T, Nishikawa K, Saito S, et al. T cell receptors are expressed but down-regulated on intradecidual T lymphocytes. *Am J Reprod Immunol* 1993;29(1):1-4.
13. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, And Roy DC. Endometrial T, B and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. *J Immunol* 1996;156(10):4027-4034.
14. Quenby S, Bates M, Doig T, et al. Preimplantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14(9):2386-2391.
15. King A, Balendran N, Wooding P, et al. CD3- leukocytes present in the human uterus during early preimplantation: phenotypic and morphologic characterization of the CD56+ population. *Dev Immunol* 1991;1(3):169-190.
16. Bulmer JN, Johnson PM, and Bulmer D. Leukocyte populations in human decidua and endometrium. In: Gill TJ and Wegmann TG. (eds). *Immunoregulation and Fetal Survival*. New York: Oxford University Press; 1987:111-134.
17. Vassiliadou N, Bulmer JN. Immunohistochemical evidence for increased numbers of 'classic' CD57+ natural killer cells in the endometrium of women suffering spontaneous early pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996;11(7):1569-1574.
18. King A, Loke YW. On the nature and function of human uterine granular lymphocytes. *Immunol Today* 1991;12(12):432-435.
19. Liu S, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim JYH. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J Reprod Immunol* 2017; 124:44-53.
20. Mori M, Bogdan A, Balassa T, Csabai T, Szekeres-Bartho J. The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy. *Semin Immunopathol* 2016;38(6):635-649.
21. Vassiliadou N, Bulmer JN. Characterization of endometrial T lymphocyte subpopulations in spontaneous early pregnancy loss. *Hum Reprod* 1998;13(1):44-47.
22. Chao K-H, Yang Y-S, Ho H-N, et al. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in embryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1995;34(5):274-280.
23. King A, Burrows T, Verma S, et al. Human uterine lymphocytes. *Hum Reprod Update* 1998;4(5):480-485.
24. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14(7):353-356.
25. Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Teoh TG, Bennett PR. The Th1:th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 967629.
26. Chaouat G, Menu E, Clark DA, Dy M, Minkowski M, Wegmann TG. Control of fetal survival in CBA x DBA/2 mice by lymphokine therapy. *J Reprod Fertil* 1990;89(2):447-458.
27. Sabahi F, Rola-Pleszczynski M, O'Connell S, Frenkel LD. Qualitative and quantitative analysis of T lymphocytes during normal human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1995;33(5):381-393.
28. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Al Azemi MM, Hassan NA, Bandar A. Mitogen-induced cytokine responses of maternal peripheral blood lymphocytes indicate a differential Th-type bias in normal pregnancy and pregnancy failure. *Am J Reprod Immunol* 1999;42(5):273-281.
29. Beer AE, Kwak JY, Ruiz JE. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Am J Reprod Immunol* 1996;35(4):376-382.
30. Polgar K, and Hill JA. Identification of the white blood cell populations responsible for Th1 immunity to trophoblast and the timing of the response in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(1):59-64.
31. Pace D, Morrison L, Bulmer JN. Proliferative activity in endometrial stromal granulocytes throughout menstrual cycle and early pregnancy. *J Clin Pathol* 1989;42(1):35-39.
32. Ferry BL, Starkey PM, Sargent IL, Watt GM, Jackson M, Redman CW. Cell populations in the human early pregnancy decidua: natural killer activity and response to interleukin-2 of CD56-positive large granular lymphocytes. *Immunology* 1990;70(4):446-452.
33. Yamamoto T, Takahashi Y, Kase N, Mori H. Role of decidual natural killer (NK) cells in patients with missed abortion: differences between cases with normal and abnormal chromosome. *Clin Exp Immunol* 1999;116(3):449-452.

34. Aoki K, Kajiuura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, Gleicher N. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995;345(8961):1340-1342.
35. Emmer PM, Nelen WL, Steegers EA, et al. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56+CD16+ cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000;15(5):1163-1169.
36. Kwak JYH, Beaman KD, Gilman-Sachs A, et al. Upregulated expression of CD56+, CD56+/16+ ve CD19+ in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 1995;34(2):93-99.
37. Yamada H, Kato HE, Kobashi G, et al. High NK cell activity in early pregnancy correlates with subsequent abortion with normal chromosomes in women with recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 2001;46(2):132-136.
38. Yamamoto T, Takahashi Y, Kase N, Mori H. Proportion of CD56+3+ T cells in decidual and peripheral lymphocytes of normal pregnancy and spontaneous abortion with and without history of recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 1999;42(6):355-360.
39. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial natural killer Immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 1999;14(11):2727-2730.
40. Quenby S, Vince G, Farquharson R, Aplin J. Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control? *Hum Reprod* 2002;17(8):1959-1963.
41. Quack KC, Vassiliadou N, Pudney J, Anderson DJ, Hill JA. Leukocyte activation in the decidua of chromosomally normal and abnormal fetuses from women with recurrent abortion. *Hum Reprod* 2001;16(5):949-955.
42. Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Nishida R, Kishi R, Onoé K, Minakami1 H, Yamada H. No difference in natural killer or natural killer T-cell population, but aberrant T-helper cell population in the endometrium of women with repeated miscarriage. *Hum Reprod* 2004;19(4):1018-1024.
43. Michimata T, Sakai M, Miyazaki S, Ogasawara MS, Suzumori K, Aoki K, Nagata K, Saito S. Decrease of T-helper 2 and T-cytotoxic 2 cells at implantation sites occurs in unexplained recurrent spontaneous abortion with normal chromosomal content. *Hum Reprod* 2003;18(7):1523-1528.

Lithified transobturator tape mesh in the bladder: Case report

Mesane taşlaşmış transobturator bant meşi: Olgu sunumu

Fuat Kızılay^{ID} Adnan Şimşir^{ID} Turan Özdemir^{ID} Ceyhun Özyurt^{ID}

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

Abstract

Transobturator tape (TOT) technique is one of the most commonly used techniques in Stress Urinary Incontinence (SUI) treatment. The most common complications of this technique in the long term are pain and dyspareunia. Bladder perforation is not a common complication of the TOT technique but, regardless, it is a catastrophic complication, therefore, routine cystoscopy should be done in this technique. In this report, we present a woman who presented with severe groin pain and was diagnosed with lithified sling material in her bladder. The patient was managed with open cystolithotomy and mesh excision.

Keywords: Midurethral slings, stress urinary incontinence, tension-free vaginal tape, trans-obturator tape, bladder.

Öz

Transobturator bant (TOB) tekniği, Stres Üriner İnkontinans (SÜİ) tedavisinde en sık uygulanan tekniklerden birisidir. Bu tekniğin uzun dönemde en sık görülen komplikasyonları ağrı ve dispareniadır. Mesane perforasyonu, TOB yönteminde sık karşılaşılan bir komplikasyon değildir, ancak olduğu zaman katastrofik bir komplikasyondur. Bu nedenle bu teknikte rutin sistoskopi yapılmalıdır. Bu yazıda, şiddetli kasık ağrısı olan ve mesanesinde taşlaşmış askı materyali saptanan bir kadın hasta sunuldu. Hasta, açık sistolitotomi ve meş eksizyonu ile tedavi edildi.

Anahtar Sözcükler: Midüretal askı, stres üriner inkontinans, gerilimsiz vajinal bant, transobturator bant, mesane.

Introduction

Stress urinary incontinence (SUI) is a common and distressing condition (1) and may not be adequately treated with conservative techniques such as pelvic floor exercises and behavioural therapy (2,3). Surgical treatment is recommended for women who do not benefit from conservative treatment and it seems to be an alternative to physiotherapy (4).

After complications related to retropubic tension-free vaginal tape (TVT), another minimally invasive technique, transobturator tape (TOT) was developed in 2001 (5). Transobturator technique has the potential to reduce serious complications encountered with retropubic technique. However, transobturator technique may also cause major complications such as bladder perforation.

We present a case that we performed an open cystolithotomy operation, due to forgotten mesh material resulted in lithiasis in the bladder.

Case Report

A 54-years-old female patient admitted to our department with the complaint of dysuria, severe pain in the groin area while walking, and frequent urinary tract infections. During physical examination suprapubic tenderness was detected and there was no cystocele and rectocele. Ultrasound imaging showed foreign body and stones in the bladder. Her medical history revealed no additional illness and she went through menopause 9 years ago. Laboratory examinations were as follows: creatinine: 1.08 mg/dL, K: 4.8 mmol/L and Hb: 9.8 g/dL. Her surgical history revealed laparoscopic ligamentopexy in 1997 and TOT in 2013.

In 2014, the patient was admitted to the hospital with a complaint of lack of urination more than 24 hours and then a Foley catheter was introduced to the patient because of glob vesical. Mesh cut was decided due to recurrent urinary retention after Foley catheter was removed. Previously located mesh was cut via entering the left paraurethral area, in the lithotomy position. The inferior urethra was released. The vagina anterior wall was closed and 1 cm pocket on the right side wall of the vagina was repaired primarily.

Corresponding Author: Fuat Kızılay

Ege University Faculty of Medicine Department of Urology
İzmir-Turkey

E-mail: fuatkizilay@gmail.com

Received: 21.11.2017 Accepted: 23.01.2018

We planned open cystolithotomy and mesh excision upon patient's complaints and detected foreign body and stones in her bladder. A written consent form was taken from the patient. Under general anesthesia, a 16 Fr Foley catheter was introduced and bladder was inflated with 200 ml sterile isotonic. A median inferior incision was made, the layers were passed and the bladder was reached. The bladder was incised and entered. Approximately 25x10 mm sized lithified mesh materials were encountered in 1 cm anterolateral of both ureter orifices, bilaterally. The lithified mesh materials were excised with sharp and blunt dissections (Figure-1). Then, the mesh entry sites and bladder were closed with double-layer by using 2/0 rapid vicryl suture. A Jackson-Pratt drain was placed near the bladder and the procedure was terminated by closing the layers.

No complications were observed during the perioperative and postoperative period. The drain was removed on the second postoperative day and patient was discharged on the third day. Foley catheter was taken on the postoperative seventh day after cystography was performed and verifying that there is no urine extravasation from the bladder.

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



Figure-1. Excised lithified mesh materials.

Discussion

Mid-urethral slings are the most commonly used method in the treatment of SUI in women today. They can be applied with transobturator or retropubic technique. Although the complication rates of the sling surgeries are not mentioned sufficiently, de novo lower urinary system symptoms, pain, dyspareunia and sling erosion may occur. On the other hand, Ku et

al. analyzed the postoperative complications of the sling procedures and suggested that the rate of postoperative urinary retention and persistent urgency did not increase (6). Mellier et al. (7) compared transobturator and retropubic sling complication rates and showed that bladder injury rate was 10% in the retropubic route while there was no injury in the transobturator route. An endoscopic method may also be preferred for excision of the calcified sling, instead of open surgery. Osorio et al. successfully performed pneumatic lithotripsy and cystoscopic resection for the treatment of a calcified sling (8). European Association of Urology (EAU) panel meta-analysis compared retropubic and transobturator mid-urethral slings in 34 randomized controlled trials (5786 women). The 12-month cure rates were similar (77% and 85%, respectively) (9). Voiding dysfunction (4% vs. 7%), bladder perforation (0.3%) and urethral perforation (5%) risk were less common in the transobturator route than in the retropubic route. Chronic perineal or inguinal pain was more common in the transobturator route (7%) than in the retropubic route (3%). In TOT surgery, there must be sufficient experience to prevent bladder perforation. If perforation occurs during the case, immediate cystoscopy should be performed to correct the misplaced sling material (10). In our case, the patient had severe groin pain when applied to our department. Previously, she had urinary retention, thereupon, her mesh was cut, but we do not know whether urethrocystoscopy was done in that period. In the past, the EAU guidelines recommended urethrocystoscopy only in the retropubic technique, but the recent guidelines (2017) recommend urethrocystoscopy as a part of the procedure in both techniques.

Although sling operations are frequently used techniques in the treatment of SUI, their complications may be debilitating. Clinicians should not hesitate to make cystoscopy, a simple and non-invasive diagnostic tool, when they are suspicious, thus protecting patients from subsequent catastrophic complications. If a mesh is detected in the bladder, it should be immediately removed and the duration of the bladder catheterization should be extended.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Jonsson Funk M, Levin PJ, Wu JM. Trends in the surgical management of stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2012;119(4):845-51.
2. Hilton P. Commentary: Long-term follow-up studies in pelvic floor dysfunction: the Holy Grail or a realistic aim? *BJOG* 2008;115(2):135-43.
3. Lee J, Dwyer PL. Age-related trends in female stress urinary incontinence surgery in Australia - Medicare data for 1994-2009. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50(6):543-9.
4. Labrie J, Berghmans BL, Fischer K, et al. Surgery versus physiotherapy for stress urinary incontinence. *N Engl J Med* 2013;369(12):1124-33.
5. Delorme E. Transobturator urethral suspension: Mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2001;11(6):1306-13.
6. Ku JH, Oh JG, Shin JW, Kim SW, Paick JS. Outcome of mid-urethral sling procedures in Korean women with stress urinary incontinence according to body mass index. *Int J Urol* 2006;13(4):379-84.
7. Mellier G, Benayed B, Bretones S, Pasquier J. Suburethral tape via the obturator route: Is the TOT a simplification of the TVT? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004;15(4):227-32.
8. Osório L, Carvalho FL, Branco F, Cavadas V, Autorino R, Soares J. Endoscopic removal of an intravesical calcified sling using pneumatic lithotripsy and cystoscopic resection. *Urol Int* 2011;87(4):489-91.
9. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol* 2012;62(6):1118-29.
10. Dokmeci F, Yuce T, Cetinkaya SE. Vesico-cutaneous fistula: unusual complication after transobturator mid-urethral sling. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2014;25(10):1437-9.

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonunun nadir bir nedeni: Jeune sendromu

A rare cause of recurrent pulmonary infection: Jeune syndrome

Çapan Konca¹

Muhammed Nebi Çalışkan¹

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

Öz

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan Jeune sendromu, birçok sistem tutulumu ile giden nadir bir iskelet displazisidir. Asfiktik torasik distrofi olarak da bilinen bu hastalıkta, solunum sıkıntısına yol açan çan şeklinde dar göğüs kafesi, kısa ekstremiteli cücelik ve pelvik kemik anomalileri en tipik muayene bulgularıdır. Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle kliniğimize başvuran ve Jeune sendromu tanısı koyulan 7 aylık kız çocuk, nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Asfiktik torasik displazi, Jeune sendromu, tekrarlayan pnömoni.

Abstract

Jeune syndrome, is a rare autosomal recessive skeletal dysplasia characterized by multisystem involvement. In this disease, otherwise called as "asphyxiating thoracic dystrophy", bell-shaped narrow thorax that leads to respiratory distress, short-limbed dwarfism, and typical pelvic abnormalities are the most common clinical signs. Herein we present a 7-month-old girl who admitted to our clinic because of recurrent lower respiratory tract infection and diagnosed as Jeune syndrome and we report the case due to its rarity.

Keywords: Asphyxiated thoracic dystrophy, Jeune syndrome, recurrent pneumonia.

Giriş

Jeune sendromu otozomal resesif geçişli çoklu organ tutulumu gösteren nadir bir iskelet displazisidir. Asfiktik torasik distrofi olarak ta bilinen bu hastalıkta, solunum sıkıntısına yol açan çan şeklinde dar göğüs kafesi, kısa ekstremiteli cücelik ve pelvik kemik anomalileri en sık görülen klinik özelliklerdir. Olguların çoğunluğu bebeklik döneminde akciğer hipoplazisi veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına bağlı solunum yetmezliğinden kaybedilirken; daha büyük yaştaki çocukların bir kısmı da böbrek, karaciğer ve pankreas yetmezliği gibi nedenlerle kaybedilmektedir. Ancak literatürde erişkin yaşa ulaşabilmiş az sayıda vaka bildirilmiştir (1). Jeune sendromuna hepatik ve biliyer fibrozis, pelvik anomaliler, polidaktili, retinal pigmentasyonlar ve dejenerasyonlar gibi klinik durumların eşlik edebileceği bildirilmiştir (2,3). Hastalığın prognozunu göğüs deformitesinin ağırlığı belirlemektedir. Bu makalede tekrarlayan akciğer enfeksiyonu yakınması ile başvuran ve iskelet anomalileri olan

çocuklarda, nadir bir neden olarak Jeune sendromunun ayırıcı tanılar arasında düşünülmesi ve ailenin hastalık hakkında bilinçlendirilmesinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Yedi aylık kız hasta öksürük, hırıltı, nefes almada zorluk ve ateş yakınmaları ile başvurdu. Mevcut yakınmalarla 5 gün önce dış merkeze başvuran ve ayaktan tedaviye yanıt alınmayan hasta kliniğimize sevk edilmişti. Yirmi beş yaşındaki anneden G2P2Y1 olarak sezaryen ile miadında 2550 g doğan hastamızın özgeçmişinde 2 kez akciğer enfeksiyonu nedeni ile başka bir merkezde yatarak tedavi öyküsünün olduğu öğrenildi. Gebelik boyunca takipli olan hastaya doğum öncesinde ve doğumdan sonraki süreçte herhangi bir hastalık şüphesi olduğu söylenmediği ve göğüs kafesi ile ilgili herhangi bir inceleme de yapılmadığı ifade edildi. Soy geçmişte ebeveynlerin akraba olmadığı, ancak ilk gebelikten canlı doğan bebeğin ilk 24 saatte öldüğü söylendi.

Fizik muayenesinde, genel durumu iyi, bilinç açık, vücut sıcaklığı 36.7°C, vücut ağırlığı 5800 g (< 3p), boyu 64 cm (3-10 p), baş çevresi 43 cm (10-25 p), göğüs çevresi/karın çevresi oranı 0.73, kulaç mesafesi kısa ölçülen hastanın baş-pubis/pubis-topuk oranı 1.44, baş-pubis/boy oranı %59 idi. Oksijen saturasyonu %93,

Yazışma Adresi: Çapan Konca

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

E-mail: dr.capan@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi:07.12.2017 Kabul Tarihi: 25.01.2018

solunum sayısı 56/dk, nabızı 148/dk ve tansiyonu 95/50 mmHg bulundu. İncelemede dar, uzun ve çan şeklinde göğüs kafesi, interkostal retraksiyonları, üst ve alt ekstremiteelerde rizomelik kısalık ve batin distansiyonu önemli fizik muayene bulguları idi (Şekil-1a). Dinlemekle akciğerlerde yaygın bilateral krepitan raller duyuldu. Diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde, hemoglobin 12.4 g/dL, hematokrit %33.7, lökosit 11.200/mm³, trombosit 351.000/mm³ bulundu. Karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum ve diğer serum elektrolitleri, bilirubin, total protein, albümin düzeyleri, tam idrar tetkiki, tiroid fonksiyon testleri, C-reaktif protein, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, serum immünglobulin (A, G, M) düzeyleri, arteriyel kan gazları, paratiroid hormonu ve 25-hidroksi D vitamini düzeyleri normal bulundu. Radyografik incelemede akciğer grafisinde dar göğüs kafesi, kısa kostalar ve solda daha belirgin olmak üzere çift taraflı pnömonik infiltrasyon olduğu görüldü. Ön-arka pelvis grafisinde hipoplastik iliyak kanatlar, sivri sakrosiyatik çentiklerle birlikte sığlaşmış asetabular açılar ve inceleme alanına giren uzun kemiklerde belirgin olarak kısalık ve metafizer genişlik olduğu görüldü (Şekil-1b).



Şekil-1. a. Hastanın genel görünümünde dar, uzun ve çan şeklinde göğüs kafesi, uzuvların proksimal kısımlarında kısalık ve batında distansiyon izlenmekte, **b.** Pelvis grafisinde hipoplastik iliyak kanatlar ve inceleme alanına giren uzun kemiklerde belirgin olarak kısalık ve metafizer genişlik mevcut.

Transfontanel ultrasonografi (USG) ve ekokardiyografi normal bulundu. Ancak batin USG incelemesinde sol böbrekte 2. derece hidronefroz saptandı.

Mevcut bulgularla hastaya Jeune sendromu tanısı konuldu. Akciğer enfeksiyonu için seftriksion ve klaritromisin tedavileri başlandı. Göğüs cerrahi konsültasyonu sonucunda cerrahi endikasyon olmadığı belirtildi. Tedavinin 11. gününde genel durumu düzelen hasta, hidronefrozun takibi için Çocuk Nefroloji polikliniğine ve genetik danışmanlık almak için Tıbbi Genetik anabilim dalına yönlendirilerek taburcu edildi. Aileyel sendrom hakkında bilgi verildi.

Hastanın yasal vasisinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

Jeune sendromu, ilk kez 1954 yılında dar göğüs duvarına sahip, multipl kıkırdak anomalisi bulunan ve erken perinatal dönemde solunum yetmezliğinden kaybedilen bir yenidoğanda tanımlanmış otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (4). Bu hastalar çoğunlukla hipoplastik kaburgalara bağlı küçük ve hareketsiz göğüs kafesinin yol açtığı solunum yetmezliğine bağlı olarak yenidoğan döneminde kaybedilmektedir. Olgumuzda olduğu gibi, nadiren yenidoğan döneminde solunum sistemi yakınmaları olmadan süt çocukluğu döneminde tekrarlayan solunum sistem yakınmaları ile de hastanelere başvurular yapılabilmektedir. Bu hastalarda bronşiyal gelişim normal iken alveolar gelişim bozuktur ve çoğu hastada pulmoner hipoplazi eşlik etmektedir (5). Yaşamın ilk yılında en temel yaşamsal problem solunum sistemi hastalıklarıdır. Bu dönemi atatabilen çocuklarda solunum problemleri yaş arttıkça azalmasına rağmen; sonradan ortaya çıkan ilerleyici böbrek ve karaciğer hastalıkları prognozu belirleyen en önemli faktörler olmaktadır (1,6). Hastamızda erken süt çocukluğu döneminde başlayan tekrarlayan akciğer hastalıkları, kısa uzuvlar (özellikle proksimal kemiklerde) ve küçük göğüs kafesi en önemli klinik özellikler idi.

Bu hastalarda karaciğer ve böbrek tutulumu dışında, pankreas tutulumu, göz tutulumu, parmak sayısı ve yapı anomalileri, kardiyak tutulum ve korpus kallozum agenezisi gibi patolojiler eşlik edebileceği için bu açılardan ayrıntılı inceleme yapılması önerilmiştir (7). Biz de hastamızda yaptığımız incelemede sol böbrekte 2. derece hidronefroz saptadık.

Çan şeklinde ve dar göğüs kafesi, düzleşmiş, kısa ve kalınlaşmış kaburgalar, kostokondral kıkırdaklarda belirginleşme, geniş metafizler, kısa ekstremiteeler, hipoplastik iliyak kanatlar ve daraltılmış asetabular açılar hastalık için karakteristik radyolojik bulgulardır (8). Hastamızda belirtilen radyolojik bulguların neredeyse tümü mevcuttu.

Henüz hastalığın prenatal tanısında etkin olarak kullanılabilen herhangi bir genetik veya biyokimyasal belirteç yoktur. Bu dönemde en kullanışlı tanı yöntemi olan USG, risk durumuna göre 14 ile 16. gebelik haftaları arasında yapılabilmektedir (6). Ayrıca, 18. haftadan sonra yapılan USG'de göğüs çevresi/karın çevresi oranının 0.85'ten küçük olması önemli bir belirteç kabul edilmektedir (9). Hastalığın doğum sonrası tanısı genelde tipik klinik ve radyolojik özelliklere dayandırılmaktadır. Biz de hastamıza tipik klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde Jeune sendromu tanısı koyduk.

Ellis-van Creveld sendromu, Barnes sendromu ve kısa-kosta polidaktili sendromu gibi durumlar ayırıcı tanılar arasında akılda bulundurulmalıdır. Birçok ortak bulgu

olmasına rağmen, polidaktili, kardiyak patolojiler, laringeal stenoz, anal atrezi, yarık damak/dudak anomalisi gibi birçok klinik özellikler ile ayırıcı tanıya gidilmektedir. Hastamızda dar göğüs kafesine eşlik edebilen bu bulguların hiçbiri olmadığı için Jeune sendromu düşünüldü.

Hastalığın tedavisinde medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcut olmasına rağmen; genelde destek tedavilerinin baskın olduğu medikal tedaviler tercih edilmektedir. Cerrahi olarak sternum uzunlamasına açılarak ve otolog ve sentetik greftlerle aralıklı olarak tespit edilerek iki hemitoraks arası mesafe genişletilmeye çalışılmaktadır (10). Ancak cerrahi

müdahalelerin başarısı ile ilgili uzun dönem veriler mevcut değildir. Destek tedavisi olarak, enfeksiyonlarla mücadele, gerektiğinde mekanik ventilasyon, gerektiğinde nazogastrik sonda veya gastrostomi ile besleme ve böbrek yetmezliğinde renal transplantasyon ve diyaliz yapılabilir. Ayrıca, bu ailelere mutlaka genetik danışma verilmelidir. Biz hastamızda medikal tedavi uygulayıp, genetik danışma verdik. Sonuç olarak; tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu, boy kısalığı ve göğüs deformitesi ile başvuran olgularda Jeune sendromu da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır ve ailelerin genetik danışmanlık alması sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Yiyit N, Yıldızhan A, Candaş FH, Görür R, Işıtmangil T. Yetişkin yaşa ulaşmış Jeune sendromu olgusu. *Gülhane Tıp Derg* 2015;57(2): 188-9
2. Karjoo M, Koop CE, Cornfield D, Holtzappla PG. Pancreatic exocrine enzyme deficiency associated with asphyxiating thoracic dystrophy. *Arch Dis Child* 1973; 48(2): 143-6.
3. Wilson DJ, Weleber RG, Beals RK. Retinal dystrophy in Jeune's syndrome. *Arch Ophtalmol* 1987; 105(5): 651-7.
4. Jeune M, Beraud C, Carron R. Dystrophie thoracique asphyxiante de caractère familial. *Arc Fr Pediatr* 1955;12(8): 886-91.
5. Williams AJ, Vawter G, Reid LM. Lung structure in asphyxiating thoracic dystrophy. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108(8): 658-61.
6. De Vries J, Yntema JL, Van Die CE, et al. Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. *Eur J Pediatr* 2010;169(1):77-88.
7. Uçar Ş, Zorlu P, Şahin G, Yıldırım M, Uşak E. Jeune sendromu (asfiktik torasik displazi): Olgu sunumu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009; 57(4): 413-6.
8. Oberklaid R, Danks DM, Mayne V, Campbell P. Asphyxiating thoracic dysplasia. Clinical, radiological, and pathological information on 10 patients. *Arch Dis Child* 1977; 52(10): 758-65.
9. den Hollander NS, Robben SG, Hoogeboom AJ, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. Early prenatal sonographic diagnosis and follow-up of Jeune syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(4):378-83.
10. Sharoni E, Erez E, Chorev G, Dagan O, Vidne BA. Chest reconstruction in asphyxiating thoracic dystrophy. *J Pediatr Surg* 1998; 33(10): 1578-81.

Ekstübasyon aşamasında gelişen Takotsubo sendromu: Olgu sunumu

Takotsubo syndrome occurring during extubation phase: Case report

İlkben Günüşen^{ID}İrfan Tuna Düşgün^{ID}Özlem Yakut Özdemir^{ID}

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

Öz

Takotsubo sendromu sıklıkla yanlış tanı konulan, nadir bir hastalıktır. Sol ventrikülün apikal ve orta segmentlerinde geçici, reversibl bölgesel duvar hareket kusuru vardır ve elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri ile akut miyokard infarktüsünü taklit eder. Genellikle büyük bir duygusal stres veya ciddi tıbbi rahatsızlıktan sonra görülür, aynı zamanda cerrahi stresle de ilişkili olabilir. Perioperatif dönemin hastalarda stres oluşturduğu iyi bilinir ve özellikle genel anestezi sırasında akut miyokard enfarktüsünü taklit eden elektrokardiyografi değişiklikleri gösteren bir hastada bu tanı düşünülmelidir. Ekstübasyon evresinde meydana gelen Takotsubo sendromlu bir olgu sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Takotsubo sendromu, kardiyomyopati, genel anestezi.

Abstract

Takotsubo syndrome is a rare disorder which is often misdiagnosed. It is a form of transient, reversible regional wall motion abnormality in the apical to mid segments of the left ventricle and mimicking acute myocardial infarction with electrocardiographic changes. It is typically seen after a major emotional stress or serious medical illness, but could also be associated with the stress of the surgery itself. The perioperative period is well known to induce stress in patients, and this diagnosis should be considered when a patient presents with electrocardiographic changes mimicking acute myocardial infarction, especially during the general anesthesia. We aimed to present a case with Takotsubo syndrome occurring during the extubation phase.

Keywords: Takotsubo syndrome, cardiomyopathy, general anesthesia.

Giriş

İlk kez Japonlarda tanımlanan bu sendrom, koroner arter hastalığı olmaksızın akut miyokard infarktüsüne benzer EKG değişiklikleri (ST segment yükselmesi, negatif T dalgası vb.), sol ventrikül apikal ve orta segmentlerinde görülen geçici disfonksiyon ile karakterizedir. Sol ventrikül apikalinde saptanan balon görüntüsü *Takotsubo* adı verilen ahtapot yakalamakta kullanılan bir kaba benzediği için bu isim verilmiştir (1-3). Görülme oranı %0.7-2.5 olan ve sıklıkla postmenapozal kadınlarda ortaya çıkan bu sendromun patofizyolojisi, kesin olarak bilinmemekle birlikte katekolaminlerin rol oynadığı düşünülmektedir (1). Ayrıca genetik faktörler üzerinde durulmakta ve bazı kişilerin genetik yatkınlığı olabileceği ileri sürülmektedir. Genellikle duygusal (ani ölüm, hastalık haberi) ya da fiziksel (astım atağı, cerrahi gibi) bir stresi ya da akut tıbbi bir durumu takiben gelişir (1,3-5).

Hastaların büyük kısmında başlangıçta tipik göğüs ağrısı ve dispne bulunur. EKG değişiklikleri geri dönüşümlüdür ve akut fazda natriüretik peptit (BNP veya NT-proBNP) belirgin yükselir, kardiyak enzimlerde ılımlı artış saptanır (1,5,6).

Akut koroner olayı taklit eden ve genellikle yanlış tanı alan bu hastalık, günümüzde artan sayıda olgu sunumlarının yayınlanmasıyla fark edilmeye başlanmıştır (1,6-10). Bu olguda, ekstübasyon aşamasında ST değişiklikleri ve aritmi görülen, ileri tetkikler sonucu Takotsubo sendromu tanısı alan bir hastayı sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Otuz altı yaşında, Japon asıllı olan ancak ülkemizde yaşayan, *The American Society of Anesthesiologists* (ASA) II sınıfına dahil kadın hastaya genel anestezi altında açık septoplasti operasyonu planlandı. Preoperatif değerlendirmesinde, hipotiroidi öyküsü nedeniyle levotiroksin kullanımı, geçirilmiş diz operasyonu ve infertilite tedavisi dışında herhangi bir özellik saptanmadı. Operasyon öncesi yapılan tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve biyokimyasal tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Bazal kan basıncı: 110/85

Yazışma Adresi: İlkben Günüşen

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

E-mail: ilkben.gunusen@ege.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi:29.01.2018 Kabul Tarihi: 21.02.2018

mmHg, kalp atım hızı: 85 atım/dk olan hasta oldukça stresli ve duygusal bir yapıya sahip olduğunu belirtmişti. Bu nedenle damar yolu açılarak iv 2 mg midozalam ile premedikasyon sonrası, 10 µg/kg atropin, 3 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanil, 0.6 mg/kg rokuronyum ile standart anestezi indüksiyonu uygulandı. Sorunsuz tek seferde orotrakeal entübe edilen hastanın anestezi idamesi %50 hava ve oksijen karışımı, 0.5-1 MAC sevofluran, 0.25-0.5 µg/kg/sa remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Yaklaşık 130 dk süren operasyon sırasında hemodinamik açıdan stabil seyreden hastanın operasyon sonuna doğru remifentanil infüzyonu dozu azaltıldı, cerrahinin tamamlanmasıyla sevofluran inhalasyonu ve remifentanil infüzyonu kesilerek %100 oksijenle ventilasyona geçildi. Dekülarizasyon için iv 10 µg/kg atropin ve 30 µg/kg neostigmin uygulaması sonrası spontan solunumu ve kas tonusu yeterli olan hastanın ekstübasyon aşamasında EKG de ST elevasyonu ve ventriküler erken vuruların geliştiği görüldü. İntravenöz 1 mg/kg lidokain sonrası ventriküler erken vuruların düzeldiği ST elevasyonunun ise kısmen azaldığı saptandı. Yaklaşık 5 dk sonra ekstübe edilerek postoperatif bakım ünitesine alındı. Çekilen EKG de prekordial ST segment elevasyonu, ventriküler erken vurular ve QT segmentinde uzama saptandı. Bilinç açık, göğüs ağrısı ve solunum sıkıntısı olmayan hastaya kardiyoloji konsültasyonu istendi. Troponin (21 ng/L) dışındaki tüm laboratuvar değerleri normal olan hasta, 6 saat sonra alınan kontrol kanda troponin 393 ng/L, CK-MB Mass: 9.56 ng/mL saptanması üzerine akut koroner sendrom düşünülerek koroner yoğun bakıma yatırıldı. Beta bloker ve antikoagulan tedavi başlanan hastanın çekilen anjiyografisinde koroner damarlarda darlık saptanmazken EKO da ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40 idi. Sol ventrikülografide ise belirgin antero-apikal ciddi duvar hareket kusuru ve apeks de geçici anevrizmatik genişlemeler görülerek Takotsubo sendromu tanısı konuldu. Postoperatif 3. günde NT-pro BNP 2190 pg/mL, troponin 56 ng/L olan hasta, hemodinamik açıdan stabil seyretmesi üzerine kardiyoloji servisine alındı. Postoperatif 7. günde çekilen EKO da EF normal saptandı ve kardiyak enzimlerin düşmesi üzerine poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

Tartışma

Perioperatif dönem, operasyon öncesi yaşanan heyecan, korku, anksiyeteye bağlı duygusal strese hem de operasyon sırasında görülen durumlara bağlı olarak (özellikle yüzeysel anestezi, entübasyon ve ekstübasyon sırasındaki trakea manipülasyonları, laringoskopi, hipoksemi, tekrarlayan entübasyon girişimleri, ekzojen epinefrin, katekolamin uygulamaları vb.) fiziksel strese yol açan bir durumdur (6,10). Literatürde hastaların yaklaşık %70'inden fazlasında epinefrin ve norepinefrinin aşırı salınımı sonucu sempatik uyarının rolü üzerinde durulan Takotsubo sendromu, son yıllarda ülkemizde yayınlanan olgu sunumları ile fark edilmeye başlanmıştır

(8-10). Hastalığı tetikleyen faktörler arasında ekzojen katekolamin uygulamalarının yanı sıra ciddi hipotiroidi gibi endokrin bozukluklar da sayılmaktadır (6). Hastamızda hipotiroidi öyküsü olmasına karşın TFT değerleri operasyon öncesi normaldi. Ayrıca operasyon sırasında vazopressör tedavi uygulanmamıştı. Yakın geçmişte infertilite tedavilerine bağlı yaşadığı duygusal streslere, cerrahi girişimin neden olduğu stresin de eklenmesinin bu hastalığın gelişmesine katkı sağladığını düşünüyoruz. Ayrıca Japon asıllı olması nedeniyle genetik faktörler de predispozan rol oynayış olabilir.

Agarwal ve ark. (6) perioperatif dönemde Takotsubo sendromu gelişen 102 vakayı inceledikleri çalışmalarında %41.2'nin intraoperatif (en sık indüksiyon aşaması ve cerrahinin ilk yarısı), %58.8'nin ise postoperatif dönemde (sıklıkla erken dönem) görüldüğü ve hastaların %65.7'ne genel anestezi uygulandığını belirtilmiştir. Ancak belli bir anestezi ya da cerrahi tipinin bu sendromla ilişkisi gösterilememiştir. Her türlü cerrahi ve anestezi uygulamaları (genel, santral ve periferik bloklar dahil) sırasında Takotsubo sendromunun gelişebileceği belirtilmektedir (6,8-10).

Östrojen, oksidatif stresin hafifletilmesi, sempatik nöromodülasyonun etkilenmesi, β-reseptörlerin duyarlılığının azalması ve endotel fonksiyonunun iyileştirilmesinde önemlidir. Postmenapozal dönemde kadın hastalarda yaygın görülmesinin, azalmış östrojen seviyesi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Ancak erkeklerde ve genç yaştaki kadınlarda da görülebilir. Özellikle intraoperatif dönemde gelişen Takotsubo sendromunun bizim hastamızda olduğu gibi daha genç yaş grubunda ortaya çıktığı da bildirilmektedir (1,6,7,9,10).

Hastalarda göğüs ağrısı, dispne gibi semptomların başlangıçta sıklıkla görüldüğü belirtilmektedir (2,7). Ancak Agarwal ve ark. hastaların ancak %28.4'ünde göğüs ağrısı, %21.6'ünde ise dispne semptomunun olduğunu, buna karşın ST değişiklikleri ve aritminin daha sık geliştiğini saptamıştır (6). Hastamızda da postoperatif dönemde göğüs ağrısı ve dispne bulguları yoktu. Prekordiyal derivasyonlarda ST segment yükselmesi hastaların %59-100, patolojik Q dalgalarının ise %6-31'inde görüldüğü bildirilmektedir(1). Olgumuzda da ekstübasyon aşamasında ST değişiklikleri ve ventriküler erken vuru dışında herhangi bir semptom saptanmadı. Hastanın genç olması, kardiyak öykü, perioperatif hipoksi, hipotansiyon vb. bulunmaması nedeniyle başlangıçta gelişen EKG değişikliklerini yorumlayamamıştık. Aslında bu sendromu sadece klinik ve EKG değişiklikleri ile gerçek akut miyokard infarktüsünden ayırt etmek zordur. Koroner anjiyografide darlık saptanmaması, ayırıcı tanıda kullanılan en iyi yöntemdir (1,4). Hastamızda EF'nin düşük, koroner anjiyografinin normal, ventrikülografide tipik apikal balon görüntüsü ve duvar hareket kusurunun saptanması ile tanı konulabildi.

Ciddi komplikasyonlar gelişebilirse de çoğu hastada prognoz iyi ve tekrarlama riski nadirdir. Genellikle ventrikül fonksiyonlarının ve troponin seviyelerinin bir hafta gibi kısa sürede normale döndüğü ve hastaların taburcu edildiği bildirilmiştir (3,4,6,7). Operasyon öncesi hastalarla iyi iletişim kurulması, yeterli düzeyde bilgilendirme yapılması, özellikle yakın dönemde ciddi psikolojik stres (aile trajedi, boşanma, dava vb.) yaşayan

kişilerin fark edilmesi, bu hastalığa yatkın olanların belirlenmesinde yararlı olabilir (4,6).

Sonuç olarak, perioperatif dönemin hastalarda stres oluşturduğu bilinir. Bu dönemde miyokard infarktüsünü taklit eden EKG değişiklikleri ya da aritmi durumunda Takotsubo sendromunun akılda tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Veillet-Chowdhury M, Hassan SF, Stergiopoulos K. Takotsubo cardiomyopathy: A review. *Acute Card Care* 2014;16(1):15-22.
2. Scantlebury DC, Prasad A. Diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2014;78(9):2129-39.
3. Kurisu S, Kihara Y. Clinical management of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2014;78(7):1559-66.
4. Jabaudon M, Bonnin M, Bolandard F, Chanseume S, Dauphin C, Bazin JE. Takotsubo syndrome during induction of general anaesthesia. *Anaesthesia* 2007;62(5):519-23.
5. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18(1):8-27.
6. Agarwal S, Bean MG, Hata JS, Castresana MR. Perioperative Takotsubo cardiomyopathy: A systematic review of published cases. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;21(4):277-90.
7. Littlejohn FC, Syed O, Ornstein E, Connolly ES, Heyer EJ. Takotsubo cardiomyopathy associated with anesthesia: Three case reports. *Cases J* 2008;1(1):227.
8. Deniz S, Bakal Ö, İnangil G, Şen H, Özkan S. Takotsubo cardiomyopathy occurring in the postoperative period. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2015;43(1):47-9.
9. Küçükdurmaz Z, Karapınar H, Ofraz MB ve ark. Takotsubo kardiyomyopatisi hakkında klinik deneyimimiz ve ülkemizden bildirilen ilk olgu serisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2013;41(3):212-7.
10. Erkal Z, Bayar N, Küçükseymen S, Çağırıcı G, Arslan Ş. Kolesistektomi operasyonu sonrası gelişen Takotsubo kardiyomyopatisi. *MN Kardiyoloji* 2015;22(1):37-9.

An unexpected clinical presentation of primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland

Beklenmedik bir klinik görüntü ile ortaya çıkan tiroid bezi primer skuamöz hücreli karsinomu

Korhan Kılıç¹  Muhammed Sedat Sakat¹  Harun Üçüncü² 

¹Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Erzurum, Turkey

²Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Muğla, Turkey

Abstract

Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland (PSCCT) is a rare disease which accounts less than 1% of all thyroid cancers. Patients usually present with enlarging neck mass. In this paper we presented a 76-year-old female patient with PSCCT whose initial finding was a cervical abscess. To our knowledge this is the first PSCCT case in the literature presenting as cervical abscess. The patient was referred to our clinic with dysphasia, shortness in breathing and hyperemic right neck mass, growing in size for 1 week. On physical examination a fluctuant and hyperemic mass was observed at the right cervical region. Magnetic resonance imaging of neck and upper thorax revealed a mass in the area of right thyroid gland, including cystic and necrotic component, progressing to the retrosternal area, surrounding right jugular vein and common carotid artery. An open biopsy was performed. The histopathological diagnosis was squamous cell carcinoma. Because of the extended invasion and infiltration of adjacent tissues, the patient was accepted as inoperable in oncologic council. PSCCT is a rare and aggressive neoplasm of the thyroid gland with poor prognosis. In a patient with deep neck spaces abscess, an underlying PSCCT should be kept in mind to avoid delays in the diagnosis and treatment.

Keywords: Squamous cell carcinoma, thyroid cancer, cervical abscess.

Öz

Tiroid bezi primer yassı epitel hücreli karsinomu tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturan nadir bir hastalıktır. Hastalar genellikle büyüyen bir boyun kitlesi ile başvururlar. Bu makalede, ilk bulgusu boyunda apse olan ve tiroid bezinin primer skuamöz hücreli karsinomu tanısı alan 76 yaşında bir kadın hastayı sunduk. Hasta kliniğimize yutma güçlüğü, nefes almada zorluk, boyun sağ kısmında son 1 haftadır iyice büyüyen hiperemik kitle şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenede sağ boyun bölgesinde fluktuasyon gösteren, hiperemik kitle izlendi. Boyun ve üst toraks manyetik rezonans görüntülemesinde tiroid bezi sağ kısmında, kistik ve nekrotik alanlar içeren ve retrosternal uzanım gösteren, sağ juguler ven ve ana karotid arteri saran kitle izlendi. İnsizyonel biyopsi yapıldı. Histopatolojik tanı skuamöz hücreli karsinom olarak rapor edildi. Komşu dokulardaki ileri invazyon ve infiltrasyon nedeniyle onkoloji konseyi tarafından inoperabl kabul edildi. Tiroid bezi primer skuamöz hücreli karsinomu, kötü prognozlu, agresif seyirli ve nadir bir kanserdir. Derin boyun apsesi şikâyeti ile başvuran hastalarda, tanı ve tedavideki gecikmelerden kaçınmak için altta yatan bir tiroid skuamöz hücreli karsinomu bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Skuamöz hücreli karsinom, tiroid kanseri, servikal abse.

Corresponding Author: Korhan Kılıç

Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Erzurum, Turkey

E-mail: korhankilic@gmail.com

Received: 05.01.2018 Accepted: 05.03.2018

Introduction

Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland (PSCCT) is a rare disease which accounts less than 1% of all thyroid cancers. Von Karst published the first case of PSCCT in 1858 (1). PSCCT often occurs at fifth and sixth decades. The prognosis of the disease is very poor. The overall survival is less than one year (2). It usually presents with an enlarging neck mass and upper airway obstruction complaints but because of potential of early local invasion, different symptoms may also arise.

Head and neck carcinomas may generate cervical abscesses due to direct tumor extension lasting in necrotic changes (3). In this paper we reported a very rare case of PSCCT presenting as cervical abscess.

Case Report

A 76-year-old female referred to our clinic with dysphasia, shortness in breathing and hyperemic right neck mass, growing in size for 1 week. She had a history of goiter for twenty years. On physical examination a fluctuant and hyperemic mass was observed at right cervical region. The pre-diagnosis of the patient was cervical abscess. Drainage of the abscess and medical treatment was administered. Laryngeal examination revealed paralysis of right vocal cord. A magnetic resonance imaging (MRI) of neck and upper thorax which revealed a mass in the area of right thyroid gland, including cystic and necrotic component, progressing to the retrosternal area, surrounding right jugular vein and common carotid artery was performed. The trachea was restricted and displaced to left (Figure-1a-b). Fine needle aspiration biopsy (FNAB) of thyroid gland showed atypical cells but was non-diagnostic. An open biopsy was performed. The histopathological examination revealed moderately differentiated squamous cell carcinoma in which some, but not all, of the neoplastic cells in nests have pink cytoplasmic keratin. High power of squamous cell carcinoma showed the presence of intercellular bridges. Mitosis can also be seen. The histopathological diagnosis was squamous cell carcinoma (Figure-1c). As panendoscopic examination and positron emission tomography ruled out the possibility of other primary sites, the diagnosis of the patient was PSCCT. According to the extended invasion and infiltration of adjacent tissues, the patient was accepted as inoperable in oncologic council. Supportive treatment options including tracheotomy and PEG tube were undertaken. Informed consent was obtained from the patient.

Discussion

Head and neck cancers presenting as a neck abscess are rare. Only a few cases have been reported about initial presentation of head and neck cancers as neck abscess (4). In a study performed by Wang et al. (5) an underlying malignancy was found in 2 of 196 patients.

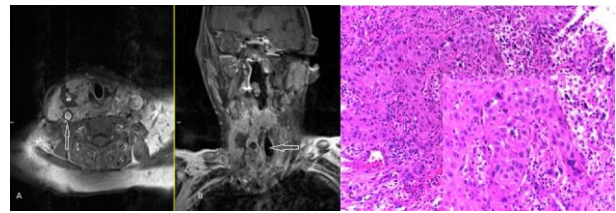


Figure-1. a. Axial MRI with contrast showed mass at right thyroid lobule. Asterisk: Necrotic component, Arrow: Common carotid artery surrounded by the mass. b. Coronal MRI with contrast showed the retrosternal progression of the mass. Arrow: Displaced and restricted trachea. c. Moderately differentiated squamous cell carcinoma in which some, but not all, of the neoplastic cells in nests have pink cytoplasmic keratin. High power of squamous cell carcinoma showed the presence of intercellular bridges. Mitosis can also be seen.

In another study, deep neck infections caused by a head and neck cancer was found in 13 of 234 patients (6). The pathophysiology of head and neck cancers presenting as neck abscess is unclear. One of the suspected mechanisms is cystic nodal metastasis of thyroid, tonsil or nasopharynx carcinomas. Direct tumor extension with central necrosis is another mechanism for neck abscess (3). In our case, the abscess was caused by direct tumor extension. To our knowledge, this is the first case of PSCCT presenting as neck abscess.

PSCCT is a very rare disease account 1% of all thyroid malignancies. Besides there is not squamous epithelium in thyroid tissue, the pathophysiology of the PSCCT is controversial. Two main opinions are present for the pathophysiology of PSCCT. The first opinion suggests that the squamous cells were derived from embryogenic remnant. The second opinion which is the most widely accepted theory believes that the presence of squamous cells in thyroid gland depend cell metaplasia (1).

Patients usually present with enlarging neck mass. Complaints of upper airway obstruction, shortness in breathing, hoarseness and dysphagia are other common symptoms. Some of the patients with PSCCT have a long history of goiter (1). In our patient the initial presenting symptom was cervical abscess which makes our case unique. Also she had a 20-year history of goiter before diagnosis of PSCCT.

The diagnosis of the disease depends on clinical, radiological and histopathological findings. When the histopathological results reveal SCC of the thyroid gland, it is important to differentiate SCC arising from the thyroid gland from cancers metastasized or invaded to thyroid gland (7). In our patient, panendoscopic examination and PET scan failed to show another primary focus for SCC thus the patient was diagnosed as PSCCT.

The treatment of PSCCT is aggressive surgery combined with radiotherapy and chemotherapy. Unfortunately, the cancer is usually invaded to

neighborhood tissues at the time of diagnosis and total excision is impossible. The prognosis of the disease is very poor and median survival is 1 year. In our patient, as the tumor was invaded to adjacent structures and surrounded vital vascular tissues, the patient was accepted as inoperable and referred to oncology clinics.

Conclusion

PSCCT is a rare and aggressive neoplasm of the thyroid gland with poor prognosis. Like other head neck cancers, thyroid cancers may also present with cervical

abscess. In a patient with deep neck spaces abscess, an underlying malignancy should be kept in mind. If the malignancy is not clinically suspected, the diagnosis and treatment will be delayed. We presented a patient with PSCCT whose initial finding was cervical abscess. To our knowledge this was the first PSCCT case in the literature presenting as cervical abscess.



Conflict of interest statement: There is no conflict of interest to declare.

References

1. Zhou XH. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(1):42-5.
2. Jones JM, McCluggage WG, Russell CF. Primary squamous carcinoma of the thyroid. *Ulster Med J* 2000;69(1):58-60.
3. Soon SR, Kanagalingam J, Johari S, Yuen HW. Head and neck cancers masquerading as deep neck abscesses. *Singapore Med J* 2012;53(12):840-2.
4. Lin YY, Hsu CH, Lee JC, et al. Head and neck cancers manifested as deep neck infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(2):585-90.
5. Wang LF, Kuo WR, Tsai SM, Huang KJ. Characterizations of life-threatening deep cervical space infections: A review of one hundred ninety-six cases. *Am J Otolaryngol* 2003;24(2):111-7.
6. Ridder GJ, Technau-Ihling K, Sander A, Boedeker CC. Spectrum and management of deep neck space infections: an 8-year experience of 234 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133(5):709-14.
7. Batchelor NK. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid: An unusual presentation. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2011;18(2):168-70.

Skin necrosis: An uncommon side effect of warfarin therapy

Warfarin tedavisinde nadiren gözlenen yan etki: Deri nekrozu

Tuba Devrim¹  Serkan Demirkan² 

¹Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Kırıkkale, Turkey

²Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Kırıkkale, Turkey

Abstract

Warfarin is commonly used in the treatment and prevention of thromboembolic events. However, it is known to undesirably cause hypercoagulable conditions, including warfarin-induced skin necrosis (WISN). This report describes a 70-year-old man presented with an extensive WISN while an inpatient for treatment of a left deep femoral vein thrombosis. He had a background of colon adenocarcinoma and multiple metastatic foci in the liver.

Keywords: Warfarin, skin necrosis, anticoagulants, therapeutic complication.

Öz

Warfarin yaygın olarak tromboembolik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte warfarin kullanımının, istenmeyen şekilde, warfarin kaynaklı cilt nekrozunun (WISN) da dahil olduğu aşırı-pıhtılaşma koşullarına neden olduğu bilinmektedir. Bu olgu sunumunda, sol kalp yetmezliği sonucu gelişen femoral ven trombozunun tedavisi sebebiyle hastanede yatan ve WISN gözlenen 70 yaşındaki bir erkek hasta tanımlanmaktadır. Hastanın öyküsünde ayrıca kolon adenokarsinomu ve karaciğerde çoklu metastatik odaklar bildirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Warfarin, deri nekrozu, antikoagülanlar, tedavi komplikasyonu.

Introduction

Warfarin-induced skin necrosis (WISN) is a rare dermatologic complication of vitamin K antagonist anticoagulant therapy. This pathological condition requires immediate drug cessation due to a highly associated morbidity and mortality. WISN cases occur by a small percentage (0.01 to 0.1) of warfarin induced patients. Emerging dermatopathological symptoms progress to ecchymoses and hemorrhagic bullae. Dermatologically pervasive microthrombi with endothelial damage and red cell extravasation with progression to full thickness coagulative necrosis are typical symptoms. Early recognition of WISN is very important for immediate intervention. The macroscopic view of WISN may be hard to distinguish from mimickers, therefore evaluating clinical history, time of onset, skin biopsy, cutaneous distribution of the lesions, and laboratory findings are essential for correct diagnosis and appropriate treatment (1).

Case Report

With the informed consent of the patient, we present the case of a 70-year-old man who had been given chemotherapy because of colon adenocarcinoma and multiple metastatic foci in the liver 6 months ago. The patient has not received chemotherapy for five months. Warfarin treatment was initiated due to left deep femoral vein thrombosis 1 month ago. Purple and some of which were ulcerated plaques have emerged on the skin of the feet, abdomen, and calves (Figure-1A-1B). WISN was diagnosed histopathologically due to the detection of ischemic full thickness epidermal necrosis as well as microthrombi within dermal capillaries, and focal red blood cell extravasation in skin punch biopsy material of the patient (Figure-1C-1D).

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

Corresponding Author: Tuba Devrim

Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Kırıkkale, Turkey

E-mail: tubadevrim@gmail.com

Received: 31.01.2018 Accepted: 09.04.2018



Figure-1. A. Purple plaques of WISN on the skin of the feet. B. Close-up view of the feet lesions. C. Coagulative epidermal necrosis and dermal non-inflammatory microthrombi (Hematoxylin-eosin stain; original magnification: X100). D. Full thickness coagulative epidermal necrosis (Hematoxylin-eosin stain; original magnification: X200).

Discussion

Warfarin associated skin reactions usually emerge 3 to 5 days after initiating of treatment. Due to the reduced blood supply to adipose tissue; lesions commonly occur on breasts, buttocks, abdomen, and calves. Rapid progression of skin lesions to WISN increases morbidity (2). WISN is a relatively hyper-coagulable state produced by the side effect of warfarin therapy. Warfarin therapy with high loading doses or without preliminary accompanying heparinization, are common clues in the clinical history, as in the patient presented herein.






References

1. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin-induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(2):325-32.
2. Kakagia DD, Papanas N, Karadimas E, Polychronidis A. Warfarin-induced skin necrosis. *Ann Dermatol* 2014;26(1):96-8.
3. Menon N, Sarode R, Zia A. Rivaroxaban dose adjustment using thrombin generation in severe congenital protein C deficiency and warfarin-induced skin necrosis. *Blood Adv* 2018;2(2):142-5.
4. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg* 2000;87(3):266-272.
5. Hasegawa H. Clinical assessment of warfarin therapy in patients with maintenance dialysis-clinical efficacy, risks and development of calciphylaxis. *Ann Vasc Dis* 2017;10(3):170-7.
6. Hamada T, Miyake T, Otsuka M, Iwatsuki K. Warfarin-induced skin necrosis accompanied by aggravation of vasculitis in a patient with cutaneous arteritis. *Int J Dermatol* 2017;56(7):779-81.

Viral infections, obesity, hepatic disease, and drug interactions are some of the common predisposing factors. Deficiency of protein C, protein S or Factor V Leiden, antithrombin III, hyperhomocysteinemia, and antiphospholipid antibodies are risk factors (2,3). Calciphylaxis, heparin-induced skin necrosis, micro-embolization (septic emboli, cholesterol emboli), DIC, cryoglobulinemia, purpura fulminans, inflammatory breast cancer, necrotizing fasciitis, and decubitus ulcers were reported as the mimickers of WISN (4,5). WISN should be suspected in all patients who undergo aggressive warfarinization, even with an initially normal clotting profile. Rapid diagnosis and drug withdrawal are critical for the prognosis (2).

WISN infrequently emerges on the trunk within 3-10 days after the initiation of oral warfarin. Hamada et al. (2017) reported the case of a patient with cutaneous arteritis treated with oral warfarin. They argued that soon after induction of the warfarin therapy, WISN had improved mainly in the lower legs, where the cutaneous arteritis had primarily influenced (6). The lesions presented in this study were thought to constitute more severe WISN lesions than our case. It was concluded that the difference in lesion severity between the two studies may be due to cutaneous arteritis.

In conclusion, it is difficult to distinguish the lesions of WISN, only with histopathological examinations. Skin biopsy as well as careful assessment of the clinical information, including time of onset and cutaneous spreading of the lesions is crucial for the accurate diagnosis and treatment of these cases.

Gebe bir hastada psoas kası absesi**Psoas muscle abscess in a pregnant patient**Ersin Çintesan¹ 
Emine Uysal² Özlem Seçilmiş Kerimoğlu¹ 
Huriye Ezveci¹ Ayşe Gül Kebapçılar¹ 
Çetin Çelik¹ ¹Selçuk Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya, Türkiye²Selçuk Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye**Öz**

Psoas kas absesi gebelikte çok nadir görülen ve teşhisi zor bir hastalıktır. Literatürde az sayıda vaka bildirimini mevcuttur. Bu olgu sunumunda, psoas absesi tanısı konmuş 30. gebelik haftasında olan, perkütan drenaj ve antibiyoterapi ile tedavi edilen bir hastayı sunmayı amaçladık. Psoas kas absesi, geç tanı almaları sebebiyle, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Uzun süreli ve inatçı bel ağrısı olan hastalarda ayırıcı tanıda psoas kas absesi düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler: Psoas kası absesi, gebelik, morbidite, mortalite.

Abstract

Psoas muscle is very rare and difficult to diagnose in pregnancy. There are few cases reports in the literature. In this case report, we aimed to present a patient who was diagnosed with psoas abscess and was treated with percutaneous drainage and antibiotherapy in the 30th week of gestation. Psoas muscle abscess is a disease with high morbidity and mortality due to late diagnosis. In patients with long-standing and persistent low back pain, the psoas muscle should be considered in differential diagnosis.

Keywords: Psoas muscle abscess, pregnancy, morbidity, mortality.

Giriş

Psoas kas absesi, gebelerde oldukça nadir görülen ve tanısı zor bir hastalıktır. Literatürde az sayıda olgu bildirilmiştir (1-3). Primer ve sekonder olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Primer apse hemotojen yolla yayılan patojenlerle oluşurken; sekonder apse ise direct komşuluk yoluyla yayılan patojenlerle oluşur. Gastrointestinal sistem hastalıkları (Crohn hastalığı, apandisit, divertikülit gibi), osteomyelit, pyelonefrit, tüberküloz en yaygın sekonder abse nedenleridir. Psoas kas apselerinde *S. aureus*, *E. coli*, *Bacteroides*, ve *Enterokoklar* sıklıkla izole edilen patojenlerdir.

Tanı klinik şüphe, fizik muayene, mikrobiyolojik ve radyolojik inceleme metodları kullanılarak konmaktadır. Bu olguda, gebe bir hastada tanı konmuş ve tedavi edilmiş bir psoas kas absesi olgusunu tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

On dokuz yaşında, 30. gebelik haftasında, multipar bir kadın bir aydır devam eden ve son iki gündür yürüme ile şiddetlenen sağ lomber bölge ağrısı ile hastanemize başvurdu. Hikayesinde bulantı, kusma, ishal gibi eşlik eden bir şikayetinin olmadığını ifade etti.

Fizik muayenede subfebril ateş (37,5°C) ve hafif taşikardi (90-95/dk arası) tespit edildi. Solunum, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi muayenelerinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Abdomen muayenesinde şiddetli gerginlik ve sağ hipokondriyak bölgede şişkinlik saptandı. Uterus yaklaşık 30 haftalık bir gebelik cesametindeydi. Sağ bacağın hiperekstansiyonu sınırlı ve ağrılıydı. Laboratuvar incelemesinde; C-reactive protein (CRP): 18,4 mg/dL, beyaz kan hücresi (WBC); 15800 K/uL, prokalsitonin; 0,415 ng/mL ve hemoglobin: 9,8 g/dL olarak ölçüldü. Karaciğer ve böbrek normal aralıkta ölçüldü. Tam idrar analizi ve idrar kültürü normaldi. Obstetrik ultrasonografide (USG), fetal anatomi ve gelişim normaldi. Tahmini fetal ağırlık 1577 g olarak ölçüldü. Servikal dilatasyon ve uterus kontraksiyonu gözlenmedi.

Abdominal USG ve ileri inceleme için yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sağ lomber bölge ve

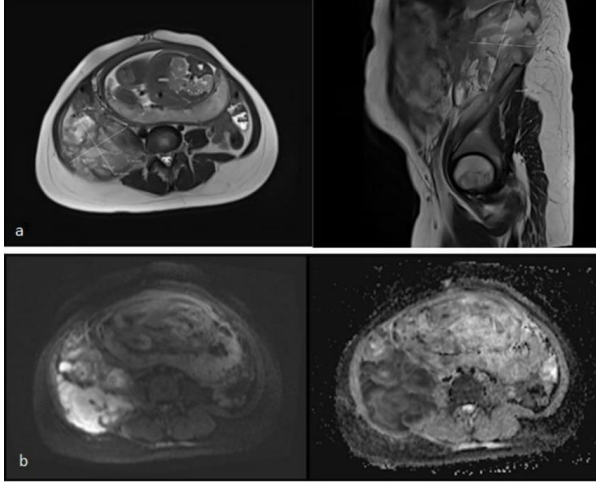
Yazışma Adresi: Ersin Çintesan

Selçuk Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

E-mail: ersincintesan@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 02.01.2018 Kabul Tarihi: 15.05.2018

psaos kasından subkutan dokuya kadar uzanan 12x14 cm ebatlarında apse tespit edildi. Ayrıca sağ böbrekte grade 2 hidronefroz saptandı.(Şekil-1a-1b)



Şekil-1. a.T2 ağırlıklı MRG, **b.**Difüzyon ve ADC MRG.
ADC: Aşkar difüzyon katsayısı, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Olguya psoas kası apsesi tanısı kondu. Girişimsel radyoloji tarafından ultrason eşliğinde perkütan drenaj uygulandı ve apse lojuna dren yerleştirildi. Abse içeriğinden aerobik ve anaerobik kültürler gönderildi. Geniş spectrum enfeksiyöz ajanlara yönelik antibiyoterapi için piperasilin-tazobactam 3x4,5 g başlandı. Ayrıca tüberküloz için kültür ve seroloji gönderildi. Apse kültüründe ESBL pozitif *E. coli* üredi. Antibiyogramda mevcut antibiyotiğe direnç saptanması üzerine antibiyotik meropenem 3x1 g/gün olarak değiştirildi. Drenden 24 saat boyunca herhangi bir püy gelmemesi üzerine dren 12. günde çekildi. Meronem tedavisi 14 güne tamamlandı ve hastanın herhangi bir ek şikayeti olmaması, laboratuvar ve klinik bulgularının tamamen gerilemesi üzerine taburcu edildi. Yatışı esnasında düzenli fetal takiplerinde de bir problem yaşanmadı. Taburcu sonrası 1. ayda bakılan renal USG'de sağ böbrekte grade 2 hidronefrozun devam ettiği gözlemlendi.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

Psoas kası abdominal ve pelvik yapılarla yakın komşuluktadır. Bu sebeple bu bölgeye yakın bir enfeksiyon odağı posterior mediastinuma ve anterior uyluğa yayılım gösterebilir. Psoas kası, uyluğa kalça ekleminden fleksiyon yaptırır ve lumbal pleksus ile innerve edilir (T12-L5). Bu yüzden psoas kası patolojileri lumbal bölgede, uyluk hareketlerinde, yürümede ağrı ile abdominal ve kasıkta gerginlik gibi semptomlara sebep olur.

Bel ağrısı, üçüncü trimesterdeki gebe kadınların yaklaşık yarısında rapor edilmiştir (4). Bel ağrısı gebelerde sık

görülen bir semptom olduğundan tanıda gecikmelere sebep olabilir. Olgumuzda 1 aydır bel ağrısı olmasına rağmen, abse boyutu 14 cm ebatına ulaşıncaya kadar tanı konulamamıştır.

Primer psoas kası apsesi genç erkek hastalarda daha sık görülür. Olguların çoğunda tespit edilebilir bir etyoloji bulunamaz ve olguların %83'ü 30 yaşın altındadır (5). Bu olguların hematogen yolla enfekte olduğu düşünülmektedir ve en sık *Staphylococcus aureus* üretilmiştir (5). Primer psoas kas apselerinin aksine, sekonder apseler ek hastalığı olan yaşlı grubun hastalığıdır. Olguların %80'i gastrointestinal sistem (Crohn hastalığı, apandisit, divertikülit) kaynaklıdır (6). Olguların geri kalanında ise etiyoloji perinefrik apse, osteomyelit, spinal kord tüberkülozu ve postoperatif kaynaklıdır. Sekonder psoas kas apselerinde barsak flora bakterileri (*E. coli*, *Bacteroides* ve *enterokoklar*) sıklıkla kültürde üremektedir (6). Olgumuzun genç olması, bilinen bir hastalığının olmaması sebebiyle öncelikle tanıda primer psoas kas apselerini düşündürmektedir. Ancak hastanın apse kültüründe *E. coli* üremesi sebebiyle tanı konulamamış bir sekonder psoas kas apsesi de tam olarak dışlanamaz. Doğum sonrası gastrointestinal ve üriner sistemin detaylı incelenmesi uygun olacaktır.

Spinal tüberkülozu olan hastalarda *Mycobacterium tuberculosis* de psoas kas apsesi sebebi olabilir. Olgumuzda kültür ve seroloji incelemeleri sonrası tüberküloz tanısı dışlandı.

Psoas kas apsесinin klasik semptomatik triadı, bel ağrısı, topallama ve persistan ateştir (1). Ürolojik ve gastrointestinal semptomlar olabilir, ancak bunlar nadirdir (1). Kalça fleksiyonu sırasında artan ağrı, psoas kas apsesi için tipiktir (pozitif psoas işareti). Skolyoza neden olabilen paravertebral spazm, intraperitoneal enfeksiyondan ziyade retroperitoneal bir enfeksiyonun belirtisidir. (1). Olgumuzda sırt ağrısı, yürüme zorluğu ve subfebril ateşi vardı. Skolyoz ve paravertebral spazm gözlenmedi. Hastanın hikayesinde inatçı ateş yoktu. Başvuru esnasında subfebril ateş mevcuttu. Ayrıca hastada gözlemlenen subfebril ateş de enfeksiyona veya hastadaki anemiye bağlı oluşmuş olabilir.

Bazı vakaların tanısında düz radyografiler yararlı olabilir, ancak gebelik sırasında (özellikle erken gebeliklerde) abdominal radyografilerden kaçınılması önerilir. USG oldukça etkili bir tanı aracıdır. MRG, daha iyi yumuşak doku görüntülemesi ve radyasyon gerektirmemesi nedeniyle, gebelikte psoas kas apsesi tanısı için yararlı bir araçtır ve USG ile tanı konulamayan hastalarda kullanılabilir. Apse drenajına yardımcı olmak için gerekirse ultrason veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir. Olgumuzda USG ve MRG apse tanısı için kullanıldı ve USG eşliğinde apse drenajı yapıldı.

Psoas kas apsесinin tedavisi için antibiyotik ve drenaj önerilmektedir. İlk antibiyotiklerin seçiminde; primer

olgularda stafilokoklara, sekonder olgularda ise gram negatif enterik basiller ve anaeroblara başlanmalıdır (5). Literatürde, sadece antibiyoterapi ile düzelen vakalara rağmen, yüksek mortalite ve morbidite riskinden dolayı erken apse drenajı önerilmektedir (3). Apsenin drenajı için perkütan veya açık girişimsel yöntemler tercih edilebilir. Perkütan drenaj daha az invaziv fakat daha uzun hastanede kalış gerektiriyor (7). Olgumuzda USG

kılavuzluğunda perkütan drenaj yapıldı. Apsenin drenajından sonra hastanın semptomlarında hızlı iyileşme gözlemlendi.

Sonuç olarak, psoas kas absesi tanısı zor ve bu nedenle yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan bir hastalıktır. Uzun süreli ve inatçı bel ağrısı olan hastalarda, ayırıcı tanıda psoas kas absesi düşünülmalıdır.

Kaynaklar

1. Gezer A, Erkan S, Saygi Erzik B, Erel CT. Primary psoas muscle abscess diagnosed and treated during pregnancy: Case report and literature review. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12(3-4):147-9.
2. Swanson A, Lau KK, Kornman T, Wallace EM, Polyakov A. Primary psoas muscle abscess in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48(6):607-8.
3. Kadambari D, Jagdish S. Primary pyogenic psoas abscess in children. *Pediatr Surg Int* 2000;16(5):408-10.
4. Kristiansson P, Svardsudd K, von Schoultz B. Back pain during pregnancy: A prospective study. *Spine* 1996;21(6):702-9.
5. Ricci MA, Rose FB, Meyer KK. Pyogenic psoas abscess: Worldwide variations in etiology. *World J Surg* 1986;10(5):834-43.
6. Saylam K, Anaf V, Kirkpatrick C. Successful medical management of multifocal psoas abscess following cesarean section: Report of a case and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102(2):211-4.
7. Dinç H, Önder Ç, Turhan AU, et al. Percutaneous catheter drainage of tuberculous and nontuberculous psoas abscesses. *Eur J Radiol* 1996;23(2):130-4.

YAZIM KURALLARI

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organı olup, üç ayda bir yayımlanır ve dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; tüm tıp alanlarıyla ilgili nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

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

Dergiye gönderilen tüm yazılar iThenticate programı ile taranır. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)a gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

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

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazar(lar)a geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Açık Erişim ve Makale İşleme Ücreti

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir.

Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez. Okuyucular makaleleri, olgu sunumlarını ve derlemeleri akademik/ eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve adapte ettiklerini aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve materyalden adapte edebilirler.

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

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

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

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Derginin Yazı Dili

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

Yazarlık Kriterleri

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu"nu imzalamaları istenir: *"Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayımlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayımlanmadı veya yayımlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz. Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz. Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarla istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz."*

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

Etik Sorumluluk

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

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

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

YAZI TÜRLERİ

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

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

Olgu Sunumu, "Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

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

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

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

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

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikle olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Olgu sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

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

Metin

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

Kaynaklar

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

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

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

Dergilerdeki yazılar

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

Ek sayı (Supplement)

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

Henüz yayınlanmamış online makale

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

Kitap

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

Kitap bölümü

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

İnternet makalesi

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

Web sitesi

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

Açıklamalar

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

Tablolar

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

Şekiller

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

Şekil Alt Yazıları

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

Ölçümler ve Kısaltmalar

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

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

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100-İzmir

Tel : 0 232 3903103 / 232 3903186

Faks : 0 232 3422142

E-posta : editor@egetipdergisi.com.tr

Web : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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.

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 new submissions to Ege Journal of Medicine are screened using iThenticate plagiarism checker software. The 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, Editor or Editorial Board members send the article to the referee(s). The review process is double-blind. 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 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.

Open access statement and article submission charges

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.

Copyright issues

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. This means that the authors and readers are free to copy and redistribute the material in any medium or format and remix, transform, and build upon the material as long as they follow the licensing terms which include giving appropriate credit, nor using the material for commercial purposes and if remixing, transforming, or building upon the material, they must distribute the contributions from the journal under the same license as the original

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 Editor or Editorial Board members 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.

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) 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.

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:

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

Title

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

Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist four sections: "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) and should not include reference. Abstracts of case reports (up to 200 words) should be unstructured. 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

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

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

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

Website : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at www.egetipdergisi.com.tr

**EGE JOURNAL OF MEDICINE
COPYRIGHT TRANSFER FORM**

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

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	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 Editor or Editorial Board members, 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 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	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.

EGE TIP DERGİSİ
YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

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

Sorumlu yazarın;

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

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

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

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

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

*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.