

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: 3

Eylül / September 2019

Sayfa / Pages: 195-318

Editör / Editor

Okan BİLGE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı / *Dept. of Anatomy, 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*

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 Embriyoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye*

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatistician

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*

Tank 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

E-posta / E-mail : egedergisi35@gmail.com.tr

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

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

Basım / Press


Ege Üniversitesi Rektörlüğü Basımevi Müdürlüğü
No: 172/134 Kampüs içi Bornova – İZMİR
Tel: 0232 311 18 19
e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr


Basım Tarihi / Date of Press

20.09.2019

Yıllık abone ücreti 100 TL, tek sayı bedeli 25 TL'dir.
The annual subscription fee is 100 TL, the single issue fee is 25 TL.

Abone ve tek sayı istekleri için egedergisi35@gmail.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 egedergisi35@gmail.com.tr or you
may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tüm 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

- Ventriküler destek cihazı takılan son dönem kalp yetmezliği hastalarında obezite ile artmış postoperatif komplikasyon gelişim riskinin ilişkisi**
Correlation between obesity and increased postoperative complication risk in end-stage heart failure patients who underwent ventricular assist device implantation
Pelın Öztürk Emre Demir 195
- Alkolik karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda psikiyatrik eş tanı ve yeniden alkol kullanımı: Bir ön çalışma**
Psychiatric comorbidity and alcohol recidivism in patients who have undergone liver transplantation due to alcoholic liver disease: A preliminary study
Ürün Özer Ersin Uygun 200
- Role of radiotherapy in Masaoka stage II and III thymomas – single center experience**
Masaoka evre II ve III timomada radyoterapinin rolü - tek merkez deneyimi
Esra Korkmaz Kıraklı Sevılay Erdem Medıha Tülin Bozkurt Hasan Yılmaz 208
- Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarında florokinolon direncini etkileyen risk faktörlerinin değerlendirilmesi**
Evaluation of risk factors associated with fluoroquinolone-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae urinary tract infections
Pınar Şen Bora İrer Tuna Demirdal Yusuf Engin Yaygın 215
- Koroner arter kalsiyum skoru kırmızı kan hücresi dağılım genişliği ve ortalama trombosit hacmi ile ilişkilidir**
Coronary artery calcium score is associated with red blood cell distribution width and mean platelet volume
Cihan Altın Mustafa Yılmaz Esin Gezmiş Haldun Müderrisoğlu 222
- Postoperatif pulmoner komplikasyonları öngörmeye yaşam kalitesinin önemi**
The role of health quality in predicting postoperative pulmonary complications
Aşkın Gülşen 229
- Jinekolojik laparoskopi uygulanan hastaların serebral oksijenasyon takiplerinin retrospektif olarak incelenmesi**
The retrospective evaluation of cerebral oxygenation monitorization in patients undergoing gynecologic laparoscopy
Necmiye Ay Ayça Sultan Şahin Asuman Sargın Ziya Salihoğlu Abdurrahim Derbent 239
- Primer biliyer sirozda çölyak hastalığı birlikteliği**
Coexisting of coeliac disease in primary biliary cirrhosis
Sezgin Vatanserver Zehra Betül Paköz Belkıs Ünsal 246

The effects of preoperative hyponatremia on left ventricular ejection fraction and relation with clinical outcomes

Preoperatif hiponatreminin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu üzerine etkileri ve klinik sonuçlarla ilişkisi

Çağatay Bilen Gökmen Akkaya Tuğra Gençpınar Metin Sadık Kıvanç 251

Diffusion tensor imaging in brain tumors: The role of fractional anisotropy values

Beyin tümörlerinde difüzyon tensör görüntüleme: Fraksiyonel anizotropi değerlerinin rolü

Diñçer Aydın Akyılmaz Mehmet Cem Çallı Erkin Özgiray
Yeşim Ertan Emine Serra Kamer Ömer Kitiş 257

Serebral palsili hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demographic and clinical characteristics of cerebral palsy patients

Tuba Erdem Sultanoğlu Ece Ünlü Akyüz Alev Çevikol Hasan Sultanoğlu 265

Comparison of revised mini nutritional assessment-short form with the three most popular malnutrition screening tools in hospitalized elderly patients

Revize mini nütrisyonel değerlendirme-kısa form ile sık kullanılan üç malnütrisyon tarama aracının hastanede yatan yaşlı hastalarda karşılaştırılması

Sumru Savaş 274

Subakut tiroidit tanılı hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verilerinin analizi: tek merkez deneyimi

Demographic characteristics of patients with subacute thyroiditis and analysis of laboratory data: single center experience

Yakup Ergün Alpaslan Kemal Tuzcu 282

Oftalmolojide fotodinamik tedavi

Photodynamic therapy in ophthalmology

Sevinç Şahin Atik Filiz Afrashi Cezmi Akkın 289

Aspirinin insan kaynaklı hepatoma hücrelerinde paraoksonaz enzimlerinin protein düzeylerine ve arilesteraz aktivitesine etkisi

Effect of aspirin on protein levels of paraoxonase enzymes and arylesterase activity in human-derived hepatoma cells

Eray Özgün Gülben Sayılan Özgün 295

OLGU SUNUMLARI**CASE REPORTS**

Inguinoscrotal bladder hernia detected by SPECT/CT on bone scintigraphy

Kemik sintigrafisinde SPECT/BT ile saptanan inguinoskrotal mesane hernisi

Aylin Oral

Bülent Yazıcı

303

Akkiz hemofilide intramuskuler enjeksiyona bağlı hematoma

Hematoma due to intramuscular injection in acquired hemophilia

Efser Erbil

Ali Zahit Bolaman

İrfan Yavaşoğlu

306

Pediyatrik kraniyofasiyal cerrahi sırasında kan yönetimi

Blood management during pediatric craniofacial surgery

İlkben Günüşen

Özlem Yakut Özdemir

309

Pelvik inflamatuvar hastalık sonrası gelişen ovaryan ven tromboflebiti: Bir olgu sunumu

Ovarian vein thrombophlebitis after pelvic inflammatory disease: A case report

Ersin Çintesun

Ayhan Gül

Gözde Şahin

Denizhan Bayramoğlu

Emine Uysal

Çetin Çelik

313

A cardiac tamponade caused by catheter-related sepsis in a preterm infant

Preterm infantta katater ilişkili sepsisin neden olduğu kardiyak tamponad

Sinem Akbay

Özkan İlhan

Berat Kanar

Seyma Memur

Sümer Sütçüoğlu

Onur Işık

Ali Rahmi Bakiler

Esra Özer Arun

316

Ventriküler destek cihazı takılan son dönem kalp yetmezliği hastalarında obezite ile artmış postoperatif komplikasyon gelişim riskinin ilişkisi

Correlation between obesity and increased postoperative complication risk in end-stage heart failure patients who underwent ventricular assist device implantation

Pelin Öztürk¹ Emre Demir²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

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

Öz

Amaç: Ventriküler destek cihazı (VDC) uygulanan son dönem kalp yetmezliği (SDKY) olgularında obezite ile postoperatif komplikasyon sıklığı ilişkisinin incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde SDKY tanısı ile devamlı akım sağlayan VDC implantasyonu uygulanan 373 hastanın kayıtları retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya taranan komplikasyonlara yatkınlık yaratacak kontrolsüz metabolik hastalığı bulunmayan ve en az üç ay süreli takibi olan 167 olgu dahil edilmiştir. Demografik özelliklerin yanında uygulanan VDC tipi, son kontroldeki vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yüzey alanı (VYA) değerleri ile postoperatif major komplikasyonlardan yara yeri enfeksiyonu, pompa trombozu, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması ve serebrovasküler olay (SVO) gelişimleri her olgu için kayıtlanmıştır. Hastaların VKİ ve VYA değerleri ile taranan komplikasyonların görülme sıklıkları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Yirmisi (%12) kadın, toplam 167 olgunun yaş ortalaması 53.3±13.1 (12–74) yılıdır. Olguların 91'inde (%54.5) dilate, geri kalanlarda ise iskemik kardiyomiyopati tanısı mevcut olup, 117'sinde (%70.1) HeartWare, 24'ünde (%14.4) HeartMate-2 ve 26'sında (%15.6) HeartMate-3 cihazı implante edilmiştir. Postoperatif ortalama 26.1±18.2 aydaki son kontrolde ölçülen VKİ ve VYA ortalaması 27.7±4.3 ve 1.97±0.20 m² idi. Tüm grupta yara yeri enfeksiyonu, pompa trombozu, GİS kanaması ve SVO sıklıkları sırasıyla %22.8, %21.0, %15.0 ve %15.6 olarak bulundu. Daha yüksek VKİ'li olgularda pompa trombozu ve GİS kanaması görülme sıklığının arttığı (p=0.047 ve p=0.018), daha yüksek VYA olgularında da GİS kanaması görülme riskinin yükseldiği saptandı (p=0.016). Ayrıca obezlerde GİS kanaması ve SVO riskinin yüksek olduğu bulundu (p=0.012 ve p=0.040).

Sonuç: Kalp naklinde mortalite için ciddi risk faktörü olduğu bilinen obezite, transplantasyona köprüleme amaçlı VDC implantasyonu kararında da hasta seçiminde dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

Anahtar Sözcükler: Obezite, postoperatif komplikasyon, ventriküler destek cihazı, vücut kitle indeksi

Abstract

Aim: Evaluation of the correlation between obesity and postoperative complication risk in end-stage heart failure (ESHF) patients who underwent ventricular assist device (VAD) implantation.

Materials and Methods: The charts of 373 ESHF patients underwent continuous-flow VAD implantation were reviewed retrospectively. One hundred-sixty-seven cases with minimum three months of postoperative follow-up were enrolled. Demographics and implanted VAD type, body mass index (BMI) and body surface area (BSA) that measured at the last follow-up visit as well as the presence of major postoperative complications including wound infection (WI), pump thrombosis (PT), gastrointestinal bleeding (GIB), and cerebrovascular event (CVE) were noted for each participant. Prevalence of the evaluated complications were statistically compared with both BMI and BSA scores.

Yazışma Adresi: Pelin Öztürk
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: pelin.ozturk@yahoo.com
Makalenin Geliş Tarihi: 25.03.2018 Kabul Tarihi: 05.04.2018

Results: Of the 167 cases with a mean age of 53.3 ± 13.1 (12-74) years, 20 (12%) were females. Implanted VAD type was HeartWare in 117 cases (70.1%), HeartMate-2 in 24 cases (14.4%), and HeartMate-3 in 26 cases (15.6%). Mean follow-up, BMI and BSA scores were 26.1 ± 18.2 months, 27.7 ± 4.3 and 1.97 ± 0.20 m², respectively. Prevalence of WI, PT, GIB, and CVE were 22.8%, 21.0%, 15.0%, and 15.6%, respectively. Increased PT and GIB risks were found in cases with higher BMI ($p=0.047$ and $p=0.018$, respectively); and GIB risk was higher in subjects with greater BSA ($p=0.016$). Obese patients had also higher risk for the development of both GIB and CVE ($p=0.012$ and $p=0.040$, respectively).

Conclusion: Obesity; which is a well-known risk factor for mortality in heart transplantation, may also be a predictive factor in deciding the optimal candidates for VAD implantation.

Keywords: Body mass index, obesity, postoperative complication, ventricular assist device.

Giriş

Son dönem kalp yetmezliği (SDKY) hastalarında yetersiz organ bağıışı nedeniyle, giderek daha sık uygulanmaya başlanan ventriküler destek cihazı (VDC) implantasyonu, tüm dünyada ve ülkemizde başarılı şekilde uygulanmaktadır. Sıklıkla kalp transplantasyonuna köprüleme amaçlı uygulanan VDC implantasyonu, son yıllarda uzun dönem başarı oranlarının giderek arttığı bildirilmesiyle, çeşitli yazarlar tarafından kalp yetmezliği tedavisinde kalıcı tedavi yöntemi olarak nitelendirilmeye başlanmıştır (1,2). Uzun soluklu ve pahalı bir tedavi yöntemi olmasının yanı sıra henüz kayda değer ve üzerinde fikir birliğine varılmış olan risk skorlaması bulunmaması nedeniyle, hastalara VDC implantasyonu kararı verilirken uzun dönem sonuçları kabul edilebilir olgular tercih edilmelidir (3). Obezitenin kalp transplantasyonu da dahil olmak üzere tüm kalp cerrahisi prosedürleri için yüksek risk faktörü olduğu bilinmektedir (4-6). Bu çalışmanın amacı, VDC uygulanan hastalarda obezitenin postoperatif dönemde gelişen major komplikasyonlarla ilişkisini ortaya koymak ve VDC implantasyonu için bir risk faktörü olduğunu göstermektir.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde dilate veya iskemik kardiyomiyopati (KMP) sonrasında gelişen SDKY tanısı ile devamlı akım sağlayan VDC implantasyonu uygulanan 373 hastanın kayıtları retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya halen hayatta olan, taranan komplikasyonlara yatkınlık yaratacak seviyede kontrolsüz metabolik hastalığı ya da onkolojik hastalığı bulunmayan ve en az 3 ay süreli takibi olan 167 olgu dahil edilmiştir. Çalışma Helsinki deklarasyonunda kabul edilen prensiplere uygun bir şekilde yürütülmüş olup, dahil edilen tüm

katılımcılara uygulanan VDC implantasyonu cerrahisi öncesinde dosya kayıtlarına ulaşılarak çalışma yapılabileceği hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

Olguların demografik özelliklerin yanında implante edilen VDC tipi, son kontrol vizitlerinde ölçülen vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yüzey alanı (VYA) değerleri ile postoperatif dönemde görülebilen, morbidite ve mortalite üzerine doğrudan etkisi olabilecek ana komplikasyonlardan yara yeri enfeksiyonu, pompa trombozu, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması ve serebrovasküler olay (SVO) gelişimleri her olgu için kayıtlanmıştır. Hastaların VKİ ve VYA değerleri ile postoperatif taranan komplikasyon görülme sıklıkları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterlerine (7) uygun olarak VKİ değeri 30 ve üzeri olan olgular obez olarak kabul edilmiş ve obezite varlığında çalışılan komplikasyon gelişim risklerindeki artış varlığı istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Tüm VDC implantasyonu cerrahileri, genel anestezi altında ve kardiyopulmoner *by-pass* desteğinde uygulanmış olup, çalışma olgularına sürekli akım sağlayan HeartWare (HeartWare Inc, Framingham, MA), HeartMate 2 (Thoratec Corp., Pleasanton, CA) ya da HeartMate 3 (St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN) cihazından birisi implante edilmiştir. İmplant edilen üç farklı VDC tipine göre çalışma popülasyonunda alt grup değerlendirmeleri yapılmıştır.

Çalışma verileri SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY) yazılımı ile bilgisayar ortamına girildi. Verilerin düzgün dağılımılığı Shapiro-Wilk testi kullanılarak belirlendikten sonra, ki-kare, ANOVA ve bağımsız değişkenler t testleri kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı; p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 167 olgunun 20'si (%12) kadın ve 147'si (%88) erkek olup, yaş ortalaması 53.3±13.1 yıl (12-74 yıl) olarak bulundu. Olguların 91'inde (%54.5) dilate KMP, 76'sında (%45.5) ise iskemik KMP tanısı mevcut olup, gelişen SDKY nedeniyle 117 olguda (%70.1) HeartWare, 24 olguda (%14.4) HeartMate 2 ve 26 olguda (%15.6) HeartMate 3 cihazı implante edilmiştir. Tüm grup için postoperatif ortalama takip süresi 26.1±18.2 ay (3-75 ay) olarak bulundu. Son takip vizitinde ölçülen VKİ ve VYA ortalaması çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için sırasıyla 27.7±4.3 ve 1.97±0.20 m² olarak bulundu. Araştırmaya alınan postoperatif komplikasyonlar olan yara yeri enfeksiyonu, pompa trombozu, GİS kanaması ve SVO sıklıkları tüm çalışma grubu için sırasıyla %22.8, %21, %15 ve %15.6 olarak bulundu (Tablo-1).

Tüm çalışma popülasyonu dikkate alındığında, son takip vizitinde VKİ değeri daha yüksek bulunan olgularda pompa trombozu ve GİS kanaması görülme sıklığının istatistiksel olarak arttığı (sırasıyla p=0.047 ve p=0.018), yara yeri enfeksiyonu ya da SVO gelişim riskinin ise değişmediği saptandı (sırasıyla p=0.270 ve p=0.664). Yine tüm çalışma grubu dikkate alındığında son takipte saptanan daha yüksek VYA değerleri ile GİS kanaması görülme riskinin istatistiksel olarak arttığı (p=0.016),

yara yeri enfeksiyonu, pompa trombozu ve SVO gelişim risklerinde ise istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görüldü (sırasıyla p=0.513, p=0.139 ve p=0.182). Hesaplanan VKİ değerinin 30 ve üzeri olması olarak nitelendirilen obezite, tüm olguların 45'inde (%26.9) saptandı. Obez olgularda, VKİ değeri 30'un altında saptananlar ile kıyaslandığında postoperatif dönemde GİS kanaması ve SVO riskinin yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0.012 ve p=0.040).

Çalışma popülasyonu implante edilen VDC tipine göre yaş ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmayan (sırasıyla p=0.152 ve p=0.077) üç alt gruba ayrıldığında, yara yeri enfeksiyonu, pompa trombozu, GİS kanaması ve SVO gelişim sıklığı HeartWare cihazı implante edilenlerde sırasıyla %23.1, %23.1, %15.4 ve %19.7; HeartMate 2 cihazı implante edilenlerde sırasıyla %25, %25, %20.8 ve %8.3; HeartMate 3 cihazı implante edilenlerde ise sırasıyla %19.2, %7.7, %7.7 ve %3.8 olarak bulundu. HeartMate 3 cihazı implante edilen hastalarda pompa trombozu, GİS kanaması ve SVO gelişim riskinin daha düşük olduğu fark edilmesine karşın, değerlendirmeye alınan dört komplikasyonun gelişim sıklığı açısından implante edilen cihaz tipine bağlı istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.878, p=0.191, p=0.418 ve p=0.076).

Tablo-1. Demografik Veriler ve Çalışılan Parametrelerin İmlante Edilen VAD Tipine Göre Değişimi.

	HeartWare (n=117)	HeartMate-2 (n=24)	HeartMate-3 (n=26)	Toplam (n=167)
Cinsiyet-Kadın; n (%)	18 (15.4)	2 (8.3)	-	20 (12)
Yaş (yıl)	53.0±14.3	57.7±6.1	50.8±11.3	53.3±13.1
Tanı; n (%)				
DKMP	59 (50.4)	14 (58.3)	18 (69.2)	91 (54.5)
İKMP	58 (49.6)	10 (41.7)	8 (30.8)	76 (45.5)
VKİ	27.2±4.2	29.1±4.7	28.6±3.6	27.7±4.3
VYA	1.93±0.20	2.05±0.18	2.07±0.15	1.97±0.20
Komplikasyonlar; n (%)				
Yara yeri enfeksiyonu	27 (23.1)	6 (25)	5 (19.2)	38 (22.8)
Pompa trombozu	27 (23.1)	6 (25)	2 (7.7)	35 (21)
GİS kanaması	18 (15.4)	5 (20.8)	2 (7.7)	25 (15)
SVO	23 (19.7)	2 (8.3)	1 (3.8)	26 (15.6)

DKMP: Dilate kardiyomiyopati, İKMP: İskemik kardiyomiyopati, VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, GİS: Gastrointestinal sistem, SVO: Serebrovasküler olay.

Tartışma

Günümüzde donör yetersizliği nedeniyle kullanım sıklığı giderek artan, ancak pahalı ve uzun soluklu bir tedavi şekli olan VDC implantasyonu için hasta seçiminin iyi yapılması, kısa ve uzun dönem izlemde görülebilecek major komplikasyonların sıklığını artıran risk faktörlerinin detaylıca belirlenmesi gerekmektedir (1-3). Literatürde birçok yayında obezite saptanan ya da VKİ yüksek bulunan hastalarda VDC hastalarının uzun dönem sağkalımları üzerine etkili olabilecek birçok postoperatif dönem komplikasyonuna daha sık karşılaşıldığı bildirilerek, bu grup hastalarda hasta seçim kriterleri arasında obezitenin de girmesi gerekliliği tartışılmıştır (4-6,8-15). Ancak tüm bu çalışmaların verilerine aykırı şekilde Natasya ve ark. (16) ise yaptıkları çalışmada obezitenin hem komplikasyonlar hem de mortalite üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirmişler ve yüksek VKİ'nin VDC implantasyonu açısından bir kontendikasyon olarak tanımlanmaması gerektiğini savunmuşlardır.

Obez olarak tanımlanan yani VKİ 30 ve üzeri olan olguların, literatürde yayınlanmış kalp cerrahisine ait verileri tarandığında, kalp transplantasyonu dahil olmak üzere tüm kardiyak prosedürlerde obezitenin postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırdığı görülmektedir (4-6). Brewer ve ark. (8) yaptığı çalışmada VDC implante edilen olgularının %28'i obez olarak değerlendirilmiş olup, postoperatif dönemde bu olgularda mortalitede fark görülmediği ancak cihaz bağımlı komplikasyon ve rehospitalizasyon oranlarının istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptandığı bildirilmiştir. Go ve ark. (9) yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde VKİ yüksek olguların postoperatif dönemde cerrahi revizyon gerektiren kanama ve SVO oranlarının anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (9). Bahsedilen bu çalışmalarda VKİ'nin komplikasyonları arttırdığı bulgusunun tersine, mortalite açısından risk faktörü olmadığı belirtilirken, Musci ve ark. (10) tarafından yayımlanan çalışmada VKİ 25 ile 29 arası olan hastaların postoperatif en iyi sonuçlara sahip olduğundan; 30 ve üzeri saptanan olguların ise erken dönem mortalite oranlarının yüksek bulunduğundan bahsedilmektedir. Bizim çalışmamızda da son takip viziti için hesaplanan VKİ değerinin 30 ve üzeri olması olarak nitelendirilen obezite, tüm olguların %26,9'unda saptanırken, VKİ değeri 30'un altında saptananlar ile kıyaslandığında

postoperatif dönemde GİS kanaması ve SVO riskinin literatürle uyumlu şekilde yüksek olduğu saptandı.

Hesaplanan VKİ değerinin, VDC implantasyonu sonrası rastlanabilecek ve uzun dönemde sağkalım üzerine doğrudan tesiri bulunan major komplikasyonların görülme sıklığına etkisine bakılan çalışmamızda yara yeri enfeksiyonu ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken, literatürde VKİ yüksek hastalarda yara yeri enfeksiyonunun anlamlı şekilde arttığını ve bu olgularda hem ağızdan hem de intravenöz olacak şekilde uzamış antibiyotik kullanımı gerekliliği gösteren çalışmalar mevcuttur (11,12). Çalışmamızda son takip vizitlerinde hesaplanan VKİ değeri daha yüksek olan VDC implante edilmiş SDKY olgularında, pompa trombozu gelişim riskinin istatistiksel anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde de benzer olarak, VDC implantasyonunun en ciddi komplikasyonlarından biri olan pompa trombozu gelişimi üzerine VKİ değerinin etkisinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda, VKİ'nin artışına korele olarak tromboz riskinin arttığı bildirilmektedir (9,13,14). Yine, konu ile ilgili olarak yapılan önceki çalışmalarda kadın cinsiyet ve ileri yaş ile birlikte postoperatif sağ kalp yetmezliği gelişimi ve von Willebrand faktör (vWF) eksikliği durumlarının VDC implantasyonu sonrası GİS kanama gelişimi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (14,15). Çalışmamızda bu olgulardaki morbidite ve mortaliteyi etkileyebilen önemli bir komplikasyon olan GİS kanaması sıklığı, hem VKİ daha yüksek olan olgularda hem de VYA daha fazla olan olgularda ayrı ayrı olarak istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Postoperatif takip döneminde bu olgular için ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan komplikasyonlarından bir diğeri olan SVO gelişiminin VDC hastaları arasında görülme sıklığının araştırıldığı bir çalışmada, VKİ değeri yüksek saptanan olgularda anlamlı şekilde yüksek oranda SVO görüldüğü bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda VKİ artışı ile SVO gelişim sıklığı arasında tüm hasta grubumuz için belirgin bir korelasyon gözlemlenmemekle birlikte, çalışma popülasyonumuzun hesaplanan VKİ değerinin 30 ve üzeri ile 30'un altı olarak ikiye ayrılmasının ardından, obezite tanısı alan 45 olguda istatistiksel olarak anlamlı şekilde postoperatif dönemde SVO gelişiminin sık olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç

Özellikle SDKY hastalarında sıklıkla görülen kardiyak kaşeksinin VDC implantasyonu ile düzelen dolaşım sal yetmezliğe ikincil olarak gerilemesi ile bu hastalarda hızlı kilo alımları görülebilmektedir. Çalışmamızda da ortaya konulduğu üzere obezite varlığının bu olgularda görülebilecek ciddi komplikasyonları ve sonuç olarak hasta sağkalımını etkilemesi nedeniyle VDC uygulanmış olguların kontrollerinde VKİ hesaplamaları mutlaka yapılmalıdır. Hızlı kilo alımı gözlemlenen olguların

diyetlerine dikkat etmeleri öğütlenmeli ve bu hasta grubunun takibinde özelleşmiş diyetisyenler ile düzenli görüşmeleri sağlanmalıdır. Ayrıca kalp naklinde mortalite için ciddi risk faktörü olduğu bilinen ve karar aşamasında rölatif kontendikasyonlar arasında kabul edilen obezite, transplantasyona köprüleme amaçlı uygulanacak VDC implantasyonu kararı esnasında da hasta seçiminde dikkat edilmesi gereken bir durum olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (20): 1435-43.
2. Fukunaga N, Rao V. Left ventricular assist device as destination therapy for end stage heart failure: The right time for the right patients. *Curr Opin Cardiol* 2018; 33 (2): 196-201.
3. Guha A, Nguyen D, Cruz-Solbes AS, et al. Risk stratification of patients with current generation continuous-flow left ventricular assist devices being bridged to heart transplantation. *ASAIO J* 2018; 64 (2): 196-202.
4. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993; 119 (7 Pt 2): 655-60.
5. Grady KL, Costanzo MR, Fischer S, Koch D. Preoperative obesity is associated with decreased survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15 (9): 863-71.
6. Filardo G, Pollock BD, Edgerton J. Categorizing body mass index biases assessment of the association with post-coronary artery bypass graft mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52 (5): 924-9.
7. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (Suppl 2): 51S-209S.
8. Brewer RJ, Lanfear DE, Sai-Sudhakar CB, et al. Extremes of body mass index do not impact mid-term survival after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31 (2): 167-72.
9. Go PH, Nemeh HW, Borgi J, Paone G, Morgan JA. Effect of body mass index on outcomes in left ventricular assist device recipients. *J Card Surg* 2016; 31 (4): 242-7.
10. Musci M, Loforte A, Potapov EV, et al. Body mass index and outcome after ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg* 2008; 86 (4): 1236-42.
11. Raymond AL, Kfoury AG, Bishop CJ, et al. Obesity and left ventricular assist device driveline exit site infection. *ASAIO J* 2010; 56 (1): 57-60.
12. Clerkin KJ, Naka Y, Mancini DM, Colombo PC, Topkara VK. The Impact of obesity on patients bridged to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 2016;4(10):761-8.
13. Han JJ, Sooppan R, Johnson AP, et al. Higher body mass index increases risk of HeartMate II pump thrombosis but does not adversely affect long-term survival. *Circ J* 2017; 81 (2): 213-9.
14. Boyle AJ, Jorde UP, Sun B, et al. Pre-operative risk factors of bleeding and stroke during left ventricular assist device support: An analysis of more than 900 HeartMate II outpatients. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (9): 880-8.
15. Balcioglu O, Kemal HS, Ertugay S, et al. Risk Factors of Gastrointestinal Bleeding After Continuous Flow Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J* 2017 Sep 27. doi: 10.1097/MAT.0000000000000678. [Epub ahead of print]
16. Volkovicher N, Kurihara C, Critsinelis A, et al. Effect of obesity on outcomes in patients undergoing implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *J Artif Organs* 2018 Jan 25. doi: 10.1007/s10047-017-1013-2. [Epub ahead of print].

Alkolik karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda psikiyatrik eş tanı ve yeniden alkol kullanımı: Bir ön çalışma

Psychiatric comorbidity and alcohol recidivism in patients who have undergone liver transplantation due to alcoholic liver disease: A preliminary study

Ürün Özer¹ Ersin Uygun²

¹ Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Alkolik karaciğer hastalığı, karaciğer naklinin önde gelen endikasyonlarından biridir. Karaciğer nakli sonrasında olumlu sonuçlar elde edilmekle birlikte, bazı olgularda alkol alımının tekrar ortaya çıktığı bildirilmiştir. Çalışmamızın amacı bu hastalarda psikiyatrik eş tanıları ve karaciğer nakli sonrasındaki izlem döneminde yeniden alkol kullanımını incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Kurumumuzda alkolik karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer nakli yapılan 14 hastanın bir yıllık tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: On dört hastadan beşinde (%35,7) geçmişte psikiyatri başvurusu, dördünde (%28,6) psikiyatrik tedavi öyküsü saptanmıştır. Psikiyatrik görüşme sırasında halen psikiyatrik hastalığı devam eden ve psikiyatrik tedavi gören hasta sayısı ikidir (%14,3). Bu hastalarda gözlenen tanımlar alkol kullanım bozukluğu, depresyon ve anksiyete bozukluğudur. İzlemde bir hasta kaybedilmiş, kalan 13 hastadan hiçbirinde alkol kullanımında yineleme gözlenmemiştir.

Sonuç: Alkolik karaciğer hastalığı karaciğer nakli için ideal bir endikasyondur ve yakın izleme alkol kullanımında yineleme önlenir. Psikiyatri hem nakil öncesi hem nakil sonrası dönemde organ nakli ekibinin vazgeçilmez bir üyesi olmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Karaciğer nakli, alkolik karaciğer hastalığı, alkol kullanım bozukluğu, yeniden alkol kullanımı

Abstract

Aim: Alcoholic liver disease is a leading indication for liver transplantation. Although the outcome after liver transplantation is favorable, a return to alcohol consumption is reported in some cases. The aim of this study is to examine psychiatric comorbidities and alcohol recidivism in these patients in follow-up after liver transplantation.

Materials and Methods: Medical records of 14 patients who have undergone liver transplantation due to alcoholic liver disease in our hospital were studied retrospectively.

Results: Five (35.7%) among 14 patients had psychiatric admission and four patients (28.6%) had history of psychiatric treatment. The number of patients who have current psychiatric disorder and receiving psychiatric treatment during psychiatric interview was two (14.3%). Diagnoses of these patients were alcohol use disorder, depression and anxiety disorders. One patient died in the follow-up; no alcohol recidivism is seen in the remaining 13 patients.

Conclusion: Alcoholic liver disease is an excellent indication for liver transplantation and with close follow-up alcohol recidivism might be prevented. Psychiatry must be indispensable member of organ transplantation team, both in preoperational and postoperational periods.

Keywords: Liver transplantation, alcoholic liver disease, alcohol use disorder, alcohol recidivism.

Yazışma Adresi: Ersin Uygun
Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri
Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-mail: ersinuygun@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 20.05.2018 Kabul Tarihi: 18.06.2018

Giriş

Karaciğer nakli, beyin ölümü gerçekleşmiş ya da sağlıklı insanlardan, normal işlevleri devam eden karaciğer dokusunun bir kısmının alınarak, karaciğer yetmezliği olan seçilmiş olgulardaki karaciğer dokusu ile değiştirilmesidir. Cerrahi teknikteki ve organ saklanmasıdaki ilerlemeler, immünsüpresif tedavinin gelişmesi, verici ve alıcının seçimi ile nakil zamanının belirlenmesindeki gelişmeler sonucunda günümüzde karaciğer nakli sonrası yaşam oranları %80'lere varmaktadır (1). Karaciğer nakli endikasyonları akut karaciğer yetmezliği, komplike olmuş siroz, bazı karaciğer neoplazmları ve sistemik bazı hastalıklara bağlı gelişen karaciğer bozuklukları olarak belirlenmiştir (2). Alkol kullanımına bağlı karaciğer hastalığı Avrupa ve Kuzey Amerika'da karaciğer naklinin en sık nedenleri arasında gösterilmektedir (3,4). Çalışmalarda alkolik karaciğer hastalığı (AKH) nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (3,5).

Organ nakli öncesinde alıcının psikiyatrik değerlendirilmesi zorunlu olmamakla birlikte, önerilmektedir. Psikiyatrik değerlendirme sırasında, psikiyatrik muayenenin yapılması, psikiyatrik hastalık öyküsünün alınması, psikiyatrik hastalık öyküsü varsa belirtilerin, yineleme ve alevlenme açısından risk etkenlerinin değerlendirilmesi, tedavi uyumu ve sosyal desteğin yeterli olup olmadığının belirlenmesi, karar verme yetisinin, nakille ilgili beklentilerin ve nakle duygusal ve bilişsel açıdan hazır olup olmadığının ele alınması gerekmektedir. Ayrıca hastanın kullanmakta olduğu psikotrop ilaçlar ile nakil sonrasında verilecek ilaçların etkileşimlerinin değerlendirilmesi önemlidir (6). AKH nedeniyle karaciğer nakli planlanan hastalarda alkol kullanım öyküsünün alınması ve gerekli müdahaleler açısından psikiyatrik değerlendirme ayrıca önem taşımaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda AKH nedeniyle karaciğer nakli olan hastalarda psikiyatrik eş tanıları saptamak ve bu hastaların 1 yıllık izleminde alkol kullanımında yineleme oranını belirlemek amaçlanmıştır. Bu nedenle 1 Haziran 2016 – 1 Aralık 2016 tarihleri arasında kurumumuzda AKH nedeniyle karaciğer nakli operasyonu yapılan hastaların bir yıllık tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kurumumuzda tüm organ nakli operasyonları öncesi alıcı ve vericiler psikiyatrist tarafından değerlendirilmektedir. Bu

olgulara yapılandırılmış psikiyatrik muayene yapılmakta, detaylı öykü alınmakta ve rapor düzenlenmektedir. AKH'ye bağlı karaciğer nakli planlanan hastalarda ayrıca alkol kullanımının değerlendirilmesi açısından rutin olarak yapılan tıbbi tetkiklere ek olarak idrarda madde metaboliti taraması istenmektedir.

Kurumumuzda karaciğer yetmezliği olan hastalarda karaciğer nakli endikasyonu ve bekleme listesi *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) skorlamasına göre belirlenmektedir.

Bulgular

Belirtilen zaman aralığında kurumumuzda AKH'ye bağlı karaciğer nakli yapılan olgu sayısı 14 olarak belirlendi. Hastaların yaş ortalaması 54,4±6,5 ve yaş aralığı 47-66 yıldır. Tamamı erkekti. Öğrenim durumu ele alındığında, 1 hasta (%7,1) hiç okula gitmemiş, 7 hasta (%50) ilköğretim mezunu, 4 hasta (%28,6) lise mezunu, 2 hasta (%14,3) üniversite mezunu idi. On üç hasta (%92,9) evli, 1 hasta (%7,1) boşanmıştı, hastaların tümü çocuk sahibi olup tamamının ailesiyle birlikte yaşadığı öğrenildi. Dokuz hasta (%64,3) çalışmıyorken, 5 hasta (%35,7) halen çalıştığını belirtti.

Psikiyatrik öykü incelendiğinde, 9 hastanın (%64,3) daha önce psikiyatri başvurusu olmamışken, 5 hasta (%35,7) daha önce psikiyatriye yardım alma amaçlı başvurduğunu bildirdi. On hasta (%71,4) daha önce psikiyatrik tedavi almadığını belirtirken, 4 hasta (%28,6) daha önce tedavi amaçlı psikotrop ilaç kullandığını ifade etti. Psikiyatrik görüşme sırasında halen psikiyatrik hastalığı devam eden ve bu nedenle psikiyatrik tedavi gören hasta sayısı 2 (%14,3) olarak belirlendi. Sadece 2 hastanın (%14,3) geçmişte alkol kullanım bozukluğu tanısı aldığı ve bu nedenle psikiyatrik tedavi gördüğü öğrenildi. Diğer psikiyatrik tanısı olan hastalardan ikisinde (%14,3) depresyon, birinde (%7,1) anksiyete bozukluğu öyküsü belirtildi. Halen psikiyatrik hastalığı devam eden ve bu nedenle psikiyatrik tedavi gören hastalardan ise biri (%7,1) depresyon, biri (%7,1) anksiyete bozukluğu nedeniyle tedavi görmekte idi.

Alkol kullanımı detaylandırıldığında, toplam alkol kullanım süresi ortalama 23±10,9 yıl olup, aralığı 3-45 yıl olarak belirlendi. Alkolü bırakma süresi ortalama 14±15,1 ay olup, aralığı 3-60 ay arasında idi. Tüm hastaların alkolü bıraktıktan en az 6 ay sonra karaciğer nakli operasyonuna alındığı, sadece 1 hastada alkol kullanımı bırakma süresinin 3 ay olduğu saptandı.

On hastada (%71,4) halen sigara kullanımı saptandı, 4 hasta (%28,4) sigara kullanmadığını belirtti. Hastaların hiçbirinde psikoaktif madde kullanımı tarif edilmedi.

Hastaların 8'inde (%57,1) eş tanılı genel tıbbi hastalıkların varlığı saptandı, 6'sında (%42,9) eşlik eden bir genel tıbbi hastalık bulunamadı. Genel tıbbi hastalıklar arasında en sık olarak hipertansiyon (5 hasta) ve diabetes mellitus (3 hasta) yer almakta idi. Hastaların 3'ünde (%21,4) eş tanılı nörolojik hastalık varlığı saptandı, 11 hastada (%78,6) eşlik eden nörolojik hastalık bulunamadı, 2 hastada (%14,3) hepatik ensefalopati öyküsü vardı. Hastalardan 1'inde ise eş tanılı hepatit C tanısı saptandı.

Hastalardan 11'inde (%78,6) karaciğer dokusu canlı vericiden alınmışken, 3 hastada (%21,4) kadavradan alınmıştı. Vericilerden 3'ü hastanın akrabası olmayan kişiler iken, 6'sı hastanın akrabası olup, 2 hastada eşi, 2 hastada kardeşi, 2 hastada oğlu, 1 hastada kızı, 1 hastada ise gelini verici olmuştu.

Karaciğer nakli sonrası 1 yıllık izlem döneminde 12 hastada (%85,7) komplikasyon geliştiği gözlemlendi. Hastalardan 1'i (%7,1) hepatik arterde tromboz ortaya çıkması nedeniyle postoperatif dönemde eksitus ile sonuçlandı. Hastalarda gözlenen komplikasyonlar Tablo-1'de özetlenmiştir. Hiçbir hastada alkol kullanımında yinelenme gözlenmedi.

Tablo-1. Karaciğer Nakli Sonrası İzlemde Gözlenen Komplikasyonlar.

Komplikasyon	n
Ateş	4
KCFT yüksekliliği	5
Pnömoni	2
Bronşit	1
Pnömotoraks	1
GIS kanama	1
Dispepsi	2
Safra yolu obstrüksiyonu	3
Kolanjit	1
Göğüs ağrısı	1
Nefes darlığı	1
Diş apsesi	1
Üriner sistem enfeksiyonu	1
Sepsis	1
Hematom	1
Umbilikal herni	1
Tromboz	1 (Eksitus)

Tartışma

Karaciğer sirozu olan hastalarda MELD skorlaması değerlendirilerek nakil kararı alınmaktadır. MELD skorunun 15'in üzerinde olması durumunda hastalar nakil için potansiyel birer aday kabul edilirken, MELD skoru 10'u geçen hastalar nakil için değerlendirme sürecine alınmaktadır (2). Kurumumuzda nakil sırası MELD skoruna göre belirlenmektedir. Yazında AKH karaciğer naklinin önde gelen nedenleri arasında gösterilmekle birlikte, bazı olgularda bu tanıya eşlik eden viral hastalıklar ve diğer karaciğer hastalıklarına da rastlanmaktadır (3,7). Çalışmamızda yalnızca bir olgu AKH'ye ek olarak viral hepatit (hepatit C) tanısı almıştır.

Alkol kullanımının halen devam ediyor olması genel olarak karaciğer nakli için kontrendikasyon (kesin ya da rölatif) olarak kabul edilmektedir (8). AKH olan olgularda nakil öncesi en az 6 ay alkol kullanımının olmaması birçok merkez tarafından gereklilik olarak belirlenmiştir (2,8,9). Ancak, 3 ay ya da 12 ay süreyle alkol kullanımının olmaması koşulunu arayan merkezler de bildirilmiştir (8). Bazı olgularda tıbbi durumun ciddiyeti ve hayati risk dolayısıyla bu süreler beklenmeyebilmektedir (10). Ayrıca hastaların alkol bırakma rehabilitasyon programına katılmış olmaları ve yeterli aile desteğinin varlığı da bazı çalışmacılar tarafından gerekli görülmektedir (2,8,10). Bazı merkezlerin karaciğer nakil listesine aldıkları hastalarda alkol kullanımının ortaya çıkması durumunda, bu hastaları listeden çıkardıkları bildirilmiştir. Bazı merkezler ise bu hastaları bir süre sonra (2 ay ila 2 yıl arasında) tekrar değerlendirerek alkol kullanımının olmaması durumunda yeniden listeye almaktadır (8). Kurumumuzda karaciğer nakli operasyonu yapılacak hastalarda 6 ay alkol kullanmama koşulu aranmaktadır. Çalışmamızda yalnızca 1 olguda genel tıbbi durumun kötüleşmesi nedeniyle 6 aydan kısa süren ayıklık dönemi sonrasında karaciğer nakli yapılmıştır. Bekleme listesine alınan karaciğer nakli adayı hastaları, alkol alımı ortaya çıktığında pasif konuma getirilmekte, 3 ay kullanmadığından emin olunduktan sonra tekrar aktif hale getirilmektedir.

Karaciğer nakli öncesi değerlendirmede yapılması gereken tetkik ve işlemler arasında AB0-Rh kan grubunun belirlenmesi, karaciğer biyokimyasal ve işlevsel testleri, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon

testleri ve kreatinin klirensinin hesaplanması, serum alfa fetoprotein düzeyinin ölçülmesi, kalsiyum ve vitamin D düzeylerinin ölçülmesi, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), human immunodeficiency virüs (HIV), Hepatit A, B ve C virüsleri serolojileri, idrar incelemesi, elektrokardiyogram (EKG), eforlu EKG, oksimetri, kanser taraması, enfeksiyöz hastalık taraması (pnömokok, influenza, difteri, pertussis ve tetanoz) ve aşılama, hepatic görüntüleme ve hepatoselüler karsinom evrelemesi, üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi, kemik dansitometrisi yer almaktadır. Birçok branşın değerlendirmesine ek olarak psikiyatri muayenesi ve idrarda madde metaboliti taraması da yapılmaktadır (2). Kurumumuzda karaciğer nakli öncesi yapılan tetkik ve işlemler Tablo-2'de verilmiştir. Everhart ve Beresford (8) çalışmalarında karaciğer nakli yapılan 68 merkez incelenmiş ve bu merkezlerin çoğunda (%83) AKH olan ve karaciğer nakli planlanan tüm hastaların psikiyatrist ya da bağımlılık uzmanı tarafından rutin olarak muayene edildiği bildirmişlerdir. Bazı merkezlerde ise psikiyatrist listeye dahil etme kararına aktif olarak katılmakta ya da alkol kullanım bozukluğunu tedavi etme görevini üstlenmektedir (8). Ülkemizde karaciğer nakli öncesi alıcının psikiyatrik muayenesinin yapılması şart koşulmamıştır. Kurumumuzda karaciğer nakli öncesi mutlaka psikiyatrist tarafından psikiyatrik değerlendirme yapılmakta ve devam eden alkol kullanımını dışlamak amacıyla idrarda madde metaboliti bakılmaktadır. Ayrıca karaciğer nakli planlanan hastanın değerlendirilmesinde yukarıda belirtilen tıbbi işlemler uygulanmaktadır.

Karaciğer nakli sonrası gelişebilecek medikal sorunlar nedeniyle hastaların yakın takip edilmesi önerilmektedir. Bu sorunlar akut ve kronik rejeksiyon, immünsüpresif tedavinin komplikasyonları, biliyer komplikasyonlar ve primer karaciğer hastalığının rekürrensi olarak sıralanmaktadır (2). Kurumumuzda karaciğer nakli sonrası hastalar yakın izlenmektedir. Karaciğer nakli operasyonu sonrası 1 gece yoğun bakım ünitesinde olmak üzere, ortalama 12-15 gün hastanede kaldıktan sonra taburcu edilmektedir. İlk 3 ay 15 günde bir (safra direni varsa haftada bir), 3 aydan sonra ayda bir, 1 yıldan sonra ise ömür boyu yılda bir sorumlu hekim tarafından ilgili tetkikler ile detaylı değerlendirilmektedir.

Tablo-2. Karaciğer Nakli Öncesi Yapılan Tetkik ve İşlemler.

AB0-Rh kan grubu
Hepatit A, B ve C serolojisi
Enfeksiyöz hastalık taraması ve aşılama (pnömokok, influenza, difteri, pertussis ve tetanoz)
Tam kan sayımı
Tüberküloz
Portal ven Doppler
Biyokimya
Otoimmün panel
Kontrastlı tüm batın BT ve BT anjiyografi
Kreatinin klirensi
Tam idrar tahlili
Üst GİS endoskopisi
Serum alfa fetoprotein
EKG ve eforlu EKG
Kemik dansitometrisi
Pıhtılaşma parametreleri
Oksimetri
Hepatoselüler karsinom evrelemesi
CMV
Kanser taraması
İdrarda madde metaboliti taraması (gerekten durumlarda)
EBV
β-HCG
D vitamini
HIV
Biyopsi (gerekten durumlarda)
Trombofil faktörleri

Burra ve ark. (3) çalışmasında AKH nedeniyle karaciğer nakli olan hastaların izleminde de novo tümörler, lenfoproliferatif hastalıklar, enfeksiyonlar, kardiyovasküler nedenler ve rejeksiyon en sık gözlenen greft başarısızlığı ve ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Diğer bir çalışmada karaciğer nakli sonrası en sık ölüm nedenleri arasında malign tümörler, enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar sıralanmıştır (11). Bellamy ve ark. (7) da AKH nedeniyle karaciğer nakli olan hastalarda de novo tümörlerin (özellikle üst solunum ve sindirim sistemi skuamöz hücre karsinomları) sık gözlendiğini belirtmiştir. Biliyer komplikasyonlar ile biyopsi sırasında gelişen safra kanalı hasarı ve periselüler fibroz da greft

başarısızlığının öngörücüleri arasında bulunmuştur. Çalışmamızda 14 hastadan yalnızca biri postoperatif dönemde gelişen tromboza bağlı olarak kaybedilmiştir.

Çalışmalarda karaciğer nakli yapılan hastalardan, nakil sonrası süreçte hiç alkol almamalarının istendiği belirtilmektedir (8,11). Kurumumuzda karaciğer nakli geçiren hastalara detaylı bilgilendirme yapılarak nakil sonrası hiç alkol kullanmamaları önerilmektedir.

Çalışmalarda karaciğer nakli yapılan hastalarda izlemde alkol kullanımının, hastalar ve hasta yakınlarıyla yapılan görüşmeler, hastayı izleyen birinci basamak hekiminin görüşleri, kan ve idrar testleri yoluyla saptandığı not edilmiştir, nadiren greftten biyopsi de alınabilmektedir (5,8,11). Kurumumuzda da karaciğer nakli yapılan hastaların izleminde alkol kullanımı aynı yöntemlerle belirlenmektedir.

Karaciğer nakli sonrası alkol kullanım oranları çalışmalar arasında farklılık göstermekte olup AKH nedeniyle nakil olan hastalarda izlemde %19-95 arasında değişen oranlarda alkol kullanımında yineleme bildirilmiştir (3, 5,11,12,13,14). Burra ve ark. (15) hastaların %33'ünde alkol kullanımının yinelediği belirlenmiştir. Bunlardan %64'ünde alkol kullanımı ara sıra iken, %36'sında yoğun alkol kullanımı (haftada 200 gramdan fazla) saptanmıştır. Diğer çalışmalarda karaciğer nakli sonrası ilk 1 yılda alkol kullanım oranları %11 ve %22 olarak saptanmıştır (10,14). Pageaux ve ark. (5) çalışmasında da alkol kullanımında yineleme gözlenen hastalardan %22,5'inin nakil sonrası ilk bir yılda alkol kullanmaya başladığı belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda ise AKH ve diğer nedenlerle karaciğer nakli olan hastaları karşılaştırılmış, bu iki grup arasında nakil sonrasında alkol kullanım oranları açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (16,17).

Nakil öncesi ayıklık süresinin 6 aydan kısa olması, işsizlik, yalnız yaşama, genç yaş, küçük yaşta çocukların varlığı alkol kullanımının yinelemesi ile ilişkili bulunmuştur (5,9,11,14). Bazı çalışmalarda günlük alkol tüketimi miktarının fazlalığı, alkol kullanım bozukluğuna yönelik iç görünümün olmayışı ve daha önce başarısız bırakma girişimlerinin varlığı alkol kullanımı ile ilişkili etkenler olarak öne çıkmıştır (7,9). DiMartini ve ark. (10) çalışmasında depresif bozukluk öyküsü nakil sonrası alkol kullanımı açısından risk etkeni olarak belirtilmiştir.

Nakil sonrasında alkol alınmayan süre uzadıkça, alkol alımının yinelemesi olasılığının azaldığı saptanmıştır. Alkol kullanımının yinelemesi açısından risk etkenleri Şekil-1'de gösterilmiştir. Çalışmamızda 14 hastadan 1'i postoperatif dönemde kaybedilmiş olup, diğer hastaların hiçbirinde izlemde alkol kullanımında yineleme olmaması dikkat çekicidir. Bu nedenle çalışmamızda alkol kullanımının yinelemesi ile ilişkili olabilecek değişkenleri incelemek mümkün olmamıştır.

Burra ve ark. (3) çalışmasında alkole bağlı karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda sağ kalım oranlarının, viral ya da kriptojenik siroz nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalara göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Bellamy ve ark. (7) AKH nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda sağ kalım oranlarını 1 yıl, 5 yıl ve 7 yıl için sırasıyla %84, %72 ve %63 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda AKH'de karaciğer nakli sonrası uzun dönemli sağ kalım oranı hakkında bilgi edinilememekle birlikte, 1 yıllık izlemde sağ kalım oranının çok yüksek olduğu görülmektedir (%92,9).



Şekil-1. AKH'de karaciğer nakli sonrası alkol kullanımının yinelemesi için risk etkenleri.

Burra ve ark. (3) çalışmasında alkole bağlı karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda sağ kalım oranlarının, viral ya da kriptojenik siroz nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalara göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Bellamy ve ark. (7) AKH nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda sağ kalım oranlarını 1 yıl, 5 yıl ve 7 yıl için sırasıyla %84, %72 ve %63 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda

AKH'de karaciğer nakli sonrası uzun dönemli sağ kalım oranı hakkında bilgi edinilememekle birlikte, 1 yıllık izlemde sağ kalım oranının çok yüksek olduğu görülmektedir (%92,9).

Yazında karaciğer nakli sonrası alkol kullanımının sağ kalım üzerinde etkisi üzerine çelişen bulgulara rastlanmaktadır. Alkol kullanımı yineleyen hastalarda greftte yalnızca minör histolojik değişiklikler meydana geldiği (15), ya da alkol kullanımının nadiren greft başarısızlığına ya da ölüme yol açtığını bildiren (3,12) çalışmalar olmakla birlikte nakil sonrası yoğun alkol alan hastalarda sağ kalım oranlarının, alkol almayanlara göre daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (11). Bazı çalışmalarda ise alkol kullanımının yinelediği hastalarda erken dönemde sağ kalım oranları değişmezken, uzun dönemde (10 yıl) sağ kalımın azaldığı vurgulanmıştır (12). Pfitzmann ve ark. (11), karaciğer nakli sonrası yoğun miktarda alkol kullanan hastalarda yeniden gelişen AKH'nin ölüm nedenlerinin başında geldiğini saptamıştır. Bellamy ve ark. (7) ise karaciğer nakli geçiren 123 hastadan, nakil sonrasında alkol kullanımında yineleme gözlenen 13 hastanın hiçbirinde alkole bağlı hepatit ya da rejeksiyon gözlememiştir. Alkol kullanımının yinelediği hastalarda greftte gözlenebilen hasarın, bu hastalarda immünoşüpresif tedaviye uyumsuzluğun eşlik etmesinden kaynaklandığı da ileri sürülmektedir (5,12). Yine alkol kullanımında yineleme gözlenen hastalarda uzun dönemde azalan sağ kalım oranları eşlik eden diğer hastalıklar (kanser ve kardiyovasküler hastalıklar) ile açıklanabilmektedir (12). Alkol kullanımı yineleyen hastalarda aynı zamanda sigara kullanımının da fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5,12). Dolayısıyla alkol kullanımında yineleme gözlenen hastalarda immünoşüpresif ve diğer tedavilere uyumun dikkatle değerlendirilmesi ve eşlik edebilecek diğer hastalıkların ve sigara kullanımının araştırılması da önem taşımaktadır.

Çalışmalarda halen bazı klinisyenlerin AKH nedeniyle karaciğer nakli yapılmasının gerekliliğini sorguladıklarının altı çizilmiştir. Hatta bazı çalışmalarda AKH'de karaciğer nakli oranlarının diğer karaciğer hastalıklarına kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (18,19). Bunun altında bu hastaların hastalıklarından "kendilerinin sorumlu" olduğu, karaciğer naklini "başkalarından daha az hak ettiği" düşüncesi, hastaların karaciğer nakli

sonrası yeniden alkol kullanmaya başlayacakları endişesi ve psikiyatrik ve sosyal sorunlar nedeniyle kompliyansın kötü olacağı görüşü yatmaktadır (3,4,14). Oysa ki, çalışmalarda karaciğer nakli sonrası alkol kullanım oranlarının düşüklüğü, olsa dahi greft başarısını etkilemediği ve diğer nakil nedenlerine göre iyi sağ kalım oranlarının olduğu bildirilmiştir (7,12).

Yazında AKH tanılı hastalarda eş tanılı psikiyatrik bozuklukların (kişilik bozuklukları, duyu durum bozuklukları, ya da psikotik bozukluklar vb.) ve psikoaktif madde kullanımının karaciğer nakli kararında önem taşıdığı bildirilmiştir. DiMartini ve ark. (10) çalışmasında AKH nedeniyle karaciğer nakli olmuş hastaların %40'ında psikoaktif madde kullanım öyküsü alınmıştır. Aktif psikotik bozukluk ve aktif psikoaktif madde kullanımı karaciğer nakli açısından kontrendikasyon oluşturmaktadır (8). Kuşkusuz karaciğer nakli sonrasında da bu hastalarda çeşitli psikiyatrik bozukluklar görülebilmektedir. Çalışmalarda AKH nedeniyle karaciğer nakli geçiren olguların birçoğunda depresif bozukluk öyküsü olduğu, hatta çalışma bir olgunun intihar nedeniyle hayatını kaybettiği not edilmiştir (5,10). Çalışmamızda da hem geçmişte psikiyatrik hastalık öyküsü olan, hem de halen psikiyatrik hastalığı devam eden hastalara rastlanmıştır. Örneklemede gözlenen psikiyatrik hastalıklar yazınla uyumlu olarak depresyon ve anksiyete bozukluğudur. Ayrıca çok az sayıda hastanın geçmişte alkol kullanım bozukluğu tanısı aldığı ve psikiyatrik tedavi gördüğü anlaşılmıştır. Bu bulgu bu hasta grubunda erken dönemde tanı konmasının ve tedavi önerilmesinin ilerleyen yıllarda ortaya çıkacak bir karaciğer yetmezliği önlemede etkili olabileceği sonucunu düşündürmektedir.

AKH nedeniyle karaciğer nakli olan hastalarda sağlam bir hasta-hekim ilişkisinin geliştirilmesinin ve uzun dönem yakın izlemin bu hastalarda alkol kullanımının yinelemesini azalttığı ve yineleme olduğunda bunun erkenden belirlenmesini sağladığı bildirilmiştir (12). Aynı zamanda nakil sonrasında psikososyal destek alan hastalarda yinelemenin daha az oranda gözlemlendiğinin de altı çizilmiştir (5).

Çalışmamız AKH nedeniyle karaciğer nakli olan olgularda psikiyatrik eş tanıları ve alkol kullanımında yineleme oranını araştırıran, bizimiz

dahilinde Türkiye'de yapılan ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Psikiyatrik değerlendirmenin kendi bildirim testleri ile sınırlı kalmayıp, bir psikiyatrist tarafından yapılandırılmış muayene ile yapılması ve idrarda madde metaboliti testleri ile desteklenmesi çalışmanın güçlü yönlerini oluşturmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek bir kurumda yürütülmüş olması ve bu nedenle örneklem sayısının azlığıdır. Ek olarak, hiçbir hastada alkol alımında yineleme gözlenmemesi nedeniyle, bununla ilişkili olabilecek değişkenleri araştırmak mümkün olamamıştır. İzlem süresinin 1 yılla sınırlı kalmış olması da diğer bir kısıtlılıktır, izlem süresini uzatarak uzun dönem sağ kalım hakkında bilgi verecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç

Karaciğer nakli sonrası alkol kullanımı değişen oranlarda yineleyebilmekle birlikte, AKH hastalarında karaciğer naklinin başarı ve sağ kalım oranlarının yüksek olduğu ve alkol kullanımının greft başarısı ve sağ kalım üzerinde ancak kısmi etkisinin bulunduğu düşünüldüğünde bu hastalarda karaciğer nakli etkin bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Psikiyatrinin hem karaciğer nakli öncesinde hasta seçimindeki rolü, hem de karaciğer nakli sonrasında destek sağlamak açısından yeri düşünüldüğünde, psikiyatristlerin organ nakli ekiplerinin vazgeçilmez birer üyesi olması gerektiği sonucu çıkmaktadır. Özellikle AKH olgularında hem nakil öncesi hem nakil sonrası dönemde psikiyatrinin rolü daha da önem kazanmaktadır.

Teşekkür

Organ nakli merkezi sorumlusu Prof. Dr. Remzi Emiroğlu ve karaciğer nakli merkezi koordinatörü Meral Palta'ya teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Kasapoğlu B, Yalçın KS, Türkay C. Canlı donörden karaciğer transplantasyonu. Güncel Gastroenteroloji 2010; 14 (2): 96-102.
2. Taşkiran E, Akar H, Yıldırım M, Erbaş O. Karaciğer nakli: Endikasyonlar, kontrendikasyonlar, rejeksiyon ve uzun dönem takip. FNG&Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi 2016; 1 (2): 59-66.
3. Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: A study from ELTR (European Liver Transplant Registry). Am J Transplant 2010; 10 (1): 138-48.
4. Perut V, Conti F, Scatton O, et al. Might physicians be restricting access to liver transplantation for patients with alcoholic liver disease? J Hepatol 2009; 51 (4): 707-14.
5. Pageaux GP, Bismuth M, Perney P, et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: Does it matter? J Hepatol 2003; 38 (5): 629-34.
6. Özçürümez G, Tanrıverdi N, Zileli L. Böbrek transplantasyonu ve psikiyatri. Klinik Psikiyatri 2003; 6 (4): 225-34.
7. Bellamy COC, DiMartini AM, Ruppert K, et al. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: Long term follow-up and impact of disease recurrence. Transplantation 2001; 72 (4): 619-26.
8. Everhart JE, Beresford TP. Liver transplantation for alcoholic liver disease: A survey of transplantation programs in the United States. Liver Transpl Surg 1997; 3 (3): 220-6.
9. Dureja P, Lucey MR. The place of liver transplantation in the treatment of severe alcoholic hepatitis. J Hepatol 2010; 52 (5): 759-64.
10. DiMartini A, Day N, Dew MA, et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl 2006; 12 (5): 813-20.
11. Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, et al. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl 2007; 13 (2): 197-205.
12. Cuadrado A, Fabrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl 2005; 11 (4): 420-46.

13. Berlakovich GA, Steininger R, Herbst F, et al. Efficacy of liver transplantation for alcoholic cirrhosis with respect to recidivism and compliance. *Transplantation* 1994; 58 (5): 560-5.
14. Miguet M, Monnet E, Vanlemmens C, et al. Predictive factors of alcohol relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28 (10): 845-51.
15. Burra P, Mioni D, Cillo U, et al. Long-term medical and psychosocial evaluation of patients undergoing orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplant Int* 2000; 13 (1): 174-8.
16. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, et al. Employment and alcohol use after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver disease: A systematic review. *Liver Transplant* 2001 ;7 (3): 191-203.
17. Mackie J, Groves K, Hoyle A, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: A retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001; 7 (5): 418-27.
18. Julapalli VR, Kramer JR, El Serag HB. Evaluation for liver transplantation: Adherence to AASLD referral guidelines in a large veterans affairs center. *Liver Tranpl* 2005; 11 (11): 1370-8.
19. Tuttle-Newhall JE, Rutledge R, Johnson M, Fair J. A statewide, population-based time series analysis of access to liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63 (2): 255-62.

Role of radiotherapy in Masaoka stage II and III thymomas – single center experience

Masaoka evre II ve III timomada radyoterapinin rolü - tek merkez deneyimi

Esra Korkmaz Kıraklı Sevilay Erdem Mediha Tülin Bozkurt Hasan Yılmaz

Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training Hospital, Clinic of Radiation Oncology, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: Thymomas are rare neoplasms. Complete surgical resection is the cornerstone of the treatment. The role of adjuvant radiotherapy (RT) in Masaoka stage II disease is controversial, but in more advanced stages and the role of radical RT in inoperable cases are clear. This study is conducted to evaluate local control, relapse free survival and overall survival rates in Masaoka stage II and III thymoma patients after adjuvant or radical RT.

Materials and Methods: The medical records of thymoma patients who were treated and completed their RT course between January 2010 and August 2016 in a single center were evaluated retrospectively.

Results: Twenty-two patients were available for analysis. Treatment planning was adjuvant in 18 patients and radical in 5 patients. Median age at diagnosis was 59 (50-62). Type of resection was R0 in all cases. The adjuvant RT dose was 50 Gy; radical RT dose was 60-66 Gy. The most common acute toxicity was grade 1 pneumonitis which was reported in 9 patients (39%). Grade 2 acute pneumonitis was experienced by 3 patients (13%), grade 2 acute esophagitis was experienced by 2 patients (9%). One patient had late grade 3 esophageal toxicity. Follow-up time ranged from 6 to 99 months, median 18 months, local control rate was 100%, relapse free survival (RFS) was 96%, cancer specific survival was 96%, 2 years overall survival (OS) was 83%.

Conclusion: Although our results seem to be in concordance with the literature, longer follow-up is needed to be able to make a conclusion in terms of LC, RFS and OS, since thymoma has an indolent course with low relapse rate and long RFS.

Keywords: Thymoma, radiotherapy, stage II, stage III.

Öz

Amaç: Timomalar oldukça nadir tümörlerdir. Tam rezeksiyon tedavinin ana ögesidir. Adjuvan radyoterapinin (RT) rolü Masaoka evre II hastalıkta tartışmalıyken, daha ileri evrelerde ve inoperabl olgularda nettir. Bu çalışma, evre II-III timoma olgularında adjuvan veya radikal RT sonrası lokal kontrol, yinelemesiz sağ kalım ve genel sağ kalım (GS) sonuçlarını araştırmak için planlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010-Ağustos 2016 arasında timoma tanısıyla RT uygulanan olguların medikal verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Adjuvan RT uygulanan 18 ve radikal RT uygulanan 5, toplam 23 evre II-III olgu analizlere dahil edildi. Ortanca yaş 59 (50-62) idi. Opere olguların tümünde rezeksiyon R0 şeklindeydi. Adjuvan RT dozu 50 Gy, radikal RT dozu 60-66 Gy idi. En sık izlenen toksisite 9 olguda (%39) gelişen derece 1 pnömoni idi. Derece 2 pnömoni 3 olguda (%13), derece 2 özofajit 2 olguda (%9) izlenirken, 1 olguda geç dönem özofajial toksisite izlendi. İzlem süresi ortanca 18 aydı (6-99 ay). Lokal kontrol oranı %100, yinelemesiz sağ kalım oranı %96, kansere özgü sağ kalım %96, 2 yıllık GS oranı %83'tü.

Corresponding Author: Esra Korkmaz Kıraklı

Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training Hospital, Clinic of Radiation Oncology, İzmir, Turkey

E-mail: esrakirakli@gmail.com

Received: 14.05.2018 Accepted: 04.07.2018

Sonuç: *Sonuçlarımız literatür ile uyumlu görünmesine rağmen, timomanın yineleme oranı düşük ve yinelemesiz sağ kalımı uzun bir hastalık olması nedeniyle lokal kontrol, yinelemesiz sağ kalım ve GS sonuçlarımızla ilgili yorum yapabilmemiz için daha uzun izlem süresine ihtiyaç duyulmaktadır.*

Anahtar Sözcükler: *Timoma, radyoterapi, evre II, evre III.*

Introduction

Thymic epithelial tumors are rare neoplasms of the anterior mediastinum, arising from epithelial cells within thymus (1). Thymoma represents the most common type and has the ability of local invasion with low metastatic potential (2). World Health Organization (WHO) histology, Masaoka stage and extent of resection are the main prognostic factors (2-4). Optimal management of this disease is controversial and treatment outcome has not evolved since last decades in spite of many advances in imaging, surgery, radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT) (2).

Complete surgical resection is the cornerstone of the treatment but the knowledge about the role of radiotherapy (RT) in thymoma depends on retrospective series, except one small randomised data considering stage I disease (5). Due to its rarity, these retrospective series had patient enrollment over a long time period that witnessed major evolutions in imaging, staging, pathologic classification, RT indications and techniques. Besides, the results were controversial; some data suggested survival advantage of adjuvant RT (6-9), while others reported no advantage (5,10-13) and some found conflicting results (1). In stage I disease which has an excellent prognosis adjuvant RT is not recommended (14,15). In stage II, adjuvant RT has been considered as the standard treatment (16,17) but recently it has been questioned due to of lack of prospective trials (18,19). Additionally, in recent series it has been shown that the most common recurrence site is the pleura which cannot be prevented by adjuvant mediastinal RT (15). The role of adjuvant RT in stages III and IV and radical RT in inoperable cases are clear (20,21).

This study is conducted to better understand the optimal role of adjuvant and radical radiotherapy in Masaoka stage II and III disease as a component of multidisciplinary management. The primary aim of the study was to evaluate; local control, relapse free survival and overall survival. Secondary aims were to evaluate the clinical characteristics and treatment related toxicity,

Materials and Methods

The medical records of thymoma patients who were treated and completed their RT course between January 2010-August 2016 in a single center were evaluated in terms of clinical characteristics, treatment and follow-up data, retrospectively. All patients were available with confirmed histologic diagnosis.

Stage was defined using both the Masaoka System (22) and TNM staging proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) staging process and International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) (23). Histological classification was done according to WHO criteria (24).

Surgical approach was total thymectomy via median sternotomy or video-assisted thoracoscopy or thoracotomy. Extended thymectomy was carried out for larger tumors. Parietal pericardial resection was done if the lesion was in contact with the pericardium. Complete resection with negative surgical margins was defined as R0, incomplete resection with microscopic residue was defined as R1 and subtotal resection with gross residue was defined as R2. None of the patients received adjuvant CT.

The adjuvant RT dose was 50 Gy. In radical intent, a dose of 40-45 Gy was followed by 20 Gy boost. The fractionation dose was 2 Gy. In adjuvant setting clinical target volume (CTV) was delineated according to preoperative radiologic findings and surgical clips placed at the time of surgery describing the extent of resection. In radical setting, CTV encompassed the gross tumor volume (GTV) and the thymus, the planning target volume (PTV) covered CTV with a 1 to 2 cm. margin. The extended field RT had never been used.

Follow-up schedule was by 3-month intervals for first 2 years, 6-month intervals for the next 3 years, and annually thereafter. Radiation morbidity was graded according to RTOG/EORTC acute and late morbidity score (25).

Local control, relapse-free survival (RFS), overall survival (OS), acute and late side effects were defined as study end-points. Relapse was defined as any clinico-radiological evidence of tumor recurrence. RFS was calculated from the time of pathologic diagnosis to the relapse (locally or distantly) time, OS was calculated from the date of diagnosis to final follow-up or to date of death from any cause.

Statistical Analysis

Due to the skewed distribution of the data continuous variables were expressed as median (25th-75th percentiles). Normality was evaluated with Shapiro Wilk test. Categorical data were expressed as numbers (%). Time to event analysis was performed by Kaplan Meier method.

Results

There were 30 patients treated with RT as part of their management. There wasn't any preoperative RT indication. Seven patients who were treated with palliative intent were excluded. The remaining 23 patients were available for the final analysis. Median age at diagnosis was 59 (50-62) male to female ratio was 1.09. At the time of diagnosis 4 patients (17%) had myasthenia gravis (MG) and had symptoms related to it. Six patients were asymptomatic and had diagnosis of thymoma as a result of incidentally discovered mass on chest radiograph or CT screening. Chest pain was the most frequent symptom in the remaining patients (46%). One patient had additional T2 glottic and T1cN0 non-small cell lung cancer diagnosed synchronously with thymoma. One patient who presented with both Sjörgeren syndrome and MG had myasthenia crisis after operation. RT was postponed until his crisis was settled down by medical intervention.

Median tumor size ranged from 4 to 7cm (median 6.2cm). Type B2 was the most frequent histopathological subtype (30%). There was not any thymic carcinoma. CD45, CD1a and pancytokeratin were the most studied molecular markers besides others and they were positive in all cases. The clinical characteristics of patients are shown in Table-1.

Distribution of patients according to the Masaoka system and TNM staging is shown in Table-2. One patient refused surgery and received radical RT.

Five Masaoka stage III patients were found to be unresectable at presentation. One of them received radical RT without induction CT. Four cases received induction CT (cyclophosphamide adriamycin and cisplatin-CAP) and had repeat CT imaging for re-evaluation; 1 of them underwent R0 resection, 3 of them was found to be unresectable again and received radical RT. Eighteen patients had surgery. The median sternotomy was the most common (61%) operative approach. VATS was used in 22% and thoracotomy in 11% of cases. Partial pericardial resection and wedge resection of lung were performed additionally if needed. The resection type was R0 in all patients.

Table-1. Clinical Characteristics of Patients.

No. of patients	23	
Age	59 (50-62)	
Male/female	12/11	
Tumor size (cm)	6.2 (4-7)	
	Patient numbers	
<u>WHO histologic subtype</u>	<u>Masaoka stage II</u>	<u>Masaoka stage III</u>
Type A	1	0
Type AB	3	0
Type B1	4	1
Type B2	6	1
Type B3	2	4
Type C	0	0
Unclassified	1	0
Type of resection	Patient number	
R0	18	
No operation/only biopsy	5	

Table-2. Distribution of Patients According to Modified Masaoka Staging System and TNM Staging.

Masaoka Staging System	n (patients)	TNM Staging	n (patients)
I	0	I	15
II	17	II	2
III	6	III	6

Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) planning was used in all patients. RT was administered with radical intent in 5 and adjuvant in 18 patients. The distribution of patients who received adjuvant radiotherapy according to Masaoka staging system and TNM staging is shown in Table-3. The median time interval between surgery and the start of RT was 41 (33-103) days.

Table-3. Distribution of 18 Patients Who Received Adjuvant RT According To Masaoka Staging System and TNM Staging.

Masaoka Staging System	n (patients)	TNM Staging	n (patients)
I	0	I	14
II	16	II	2
III	2	III	2

All patients were able to complete their RT schedules. None of the patients received concurrent CT with RT. The most common acute toxicity was grade 1 pneumonitis which was reported in 9 patients (39%). Grade 2 acute pneumonitis was experienced by 3 patients (13%), grade 2 acute esophagitis was experienced by 2 patients (9%). One patient had late grade 3 esophageal toxicity at 4 years during follow-up. There wasn't any reported toxicity in 8 patients.

None of the patients developed local recurrence during follow-up. One patient developed regional-out-field recurrence at 32 months. Synchronously she developed multiple distant metastases and died due to disease at 37 months. At the time of analysis 19 patients were alive, 3 patients died of other reasons not related to cancer.

Follow-up time was median 18 months (minimum 6, maximum 99 months), local control rate was 100%, RFS was 96%, cancer specific survival was 96%, median survival was 18 months (95%CI:12-24), 2 years OS was 83% (Figure-1).

Since there was only one disease related event, prognostic factor analysis could not be established.

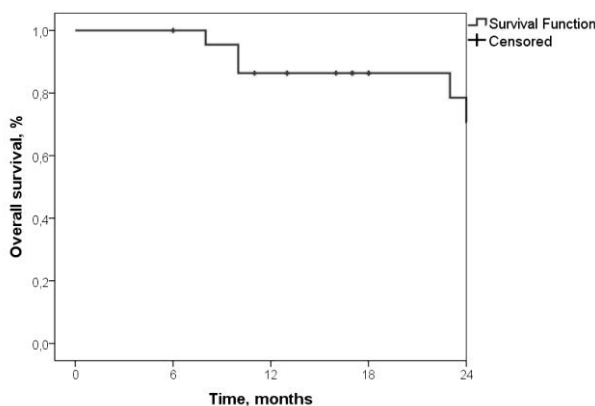


Figure-1. Kaplan-Meier two years overall survival curve of patients.

Discussion

The role of adjuvant RT after complete resection in Masaoka stage II disease is controversial (26). Recently, well powered large sized studies showed increase in OS in Masaoka stage II and III thymoma with adjuvant RT (9,26,27). Radiotherapy planning should be established cautiously in adjuvant setting in terms of benefit versus toxicity, since thymomas grow in close proximity to critical organs (28). The recent analyses, showing benefit of adjuvant RT may rely on the advantage of RT planning and treatment techniques. High conformality in dose distribution and decreased dose to nearby critical tissues by modern RT techniques might decrease normal tissue complications and might improve the therapeutic ratio of RT. In our study, longer follow-up is needed to be able to make a conclusion if our RFS and OS rates are in concordance with the literature (15,29).

In relevant literature; R0 resection, Masaoka stage and WHO classification are stated as the most important prognostic factors for survival (2,30). In our cohort, all operable patients had R0 resection which reflected on results as excellent local control and high survival rates. We couldn't show any effect of stage and WHO classification on local control and survival possibly because of small number of patients. Moreover, 63% of our patients had follow-up time less than 3 years which is relatively short for thymoma, since the relapses are rare (10-30%) and may occur many years later. In the report on recurrent thymomas by Sandri et al. (31), mean disease free interval for relapse was 7 years. Possibly, because of this reason, we couldn't be able to predict any prognostic factor for local control or survival.

In terms of symptoms at presentation, we reiterate the literature findings. MG was present in 17% of our patient cohort which is in concordance with 15-60% depicted rate in the literature (32,33). Rate of asymptomatic patients and cough as being the most frequent symptom at presentation were similar to findings by Sperling et al (33).

When we classified the patients both by using TNM-based staging system that has been proposed by the IASLC-ITMIG and Masaoka staging system, there was a stage migration from Masaoka stage II to TNM stage I. If TNM staging were used for adjuvant RT indication, 77% of patients would not have RT indication (Table-3). This observation is in concordance with the

recommendation of European Society for Medical Oncology (ESMO) on maintaining the definition of staging according to Masaoka for adjuvant RT indication (34).

In the present study, although the number of patients is low, it was shown that, stage III patients had higher proportion of Type B3 disease, while stage II patients had mostly Type B1 and B2 disease. This finding is in line with the literature stating that stage increases in correlation with the histologic subtype from A to B3 (15).

For thymoma, definition of dose-response relationship is not possible because of the retrospective nature of the data. In one study, there was a dose-response relationship, but in two others there wasn't any (35,36). Our prescribed RT doses are in concordance with the suggested RT doses in literature (36).

In literature, the extent of RT fields has been controversial; while some authors favor extended field RT encompassing whole mediastinum or hemithorax (7), others favor localized RT fields (2). Similarly, in our cohort, localized RT portal was preferred in all cases.

RT technique is important both in terms of normal tissue toxicity and disease control in literature; 3D-CRT is found to be superior to conventional RT (37,38). Similarly, in our cohort, 3D-CRT treatment and planning was used in all patients. Our toxicity profile was tolerable although there might be underestimation because of the retrospective nature of the study. Also, with longer follow-up, we would be able to see the results of 3D-CRT in terms of local control.

In advanced stage thymomas, multimodality treatment provides improved survival (15,39).

Invasive thymoma has been defined as sensitive to cisplatin-based CT (15). Cisplatin based induction CT was administered in 4 of 5 inoperable Masaoka stage III patients in our report. After induction R0 resection rate was 25%. The small number of patients makes it hard to conclude the effect of induction CT on operability in our cohort. Similarly in literature, though the patient numbers are relatively low, R0 resection rates after neoadjuvant CT, differ between 12-82% (13,39).

Our study has the usual limitations of studies on rare diseases. Retrospective nature of the study, relatively small number of patients and relatively shorter follow-up are the major limitations of our study. Besides, we do not have a comparator group (surgery alone) which represents a further significant limitation. Absence of data regarding CT schemes, duration and dosing is also lacking, because of the retrospective nature of the study.

On the other hand, homogenous patient cohort, R0 resection in all operable cases, uniform 3DCRT planning and treatment approach in all patients and short span of time for patient inclusion are thought to be the strengths of our study.

Conclusion

Although our results seem to be in concordance with the literature longer follow-up is needed to be able to make a conclusion in terms of LC, RFS and OS in thymoma which is a disease with low relapse rate and relatively long relapse-free interval. Since it's unfeasible for thymomas to proceed controlled, prospective trials because of its rarity and indolent nature, we should rely on these retrospective series. The next step for us might be to facilitate national collaboration of such a rare disease.

References

1. Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ, Loehrer PJ, Johnstone PA. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: Differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (2): 440-5.
2. Zhu G, He S, Fu X, Jiang G, Liu T. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: A retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (4): 1113-9.
3. Rena O, Papalia E, Maggi G, et al. World Health Organization histologic classification: An independent prognostic factor in resected thymomas. *Lung Cancer* 2005; 50 (1): 59-66.
4. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: A multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995; 60 (4): 908-13.
5. Zhang H, Lu N, Wang M, Gu X, Zhang D. Postoperative radiotherapy for stage I thymoma: A prospective randomized trial in 29 cases. *Chin Med J* 1999; 112 (2): 136-8.
6. Sugie C, Shibamoto Y, Ikeya-Hashizume C, et al. Invasive thymoma: Postoperative mediastinal irradiation, and low-dose entire hemithorax irradiation in patients with pleural dissemination. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (1): 75-81.

7. Ogawa K, Uno T, Toita T, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: A multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 2002; 94 (5): 1405-13.
8. Mayer R, Beham-Schmid C, Groell R, et al. Radiotherapy for invasive thymoma and thymic carcinoma. *Clinicopathological review. Strahlenther Onkol* 1999; 175 (6): 271-8.
9. Zhou D, Deng XF, Liu QX, Zheng H, Min JX, Dai JG. The effectiveness of postoperative radiotherapy in patients with completely resected thymoma: A meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2016; 101 (1): 305-10.
10. Mangi AA, Wain JC, Donahue DM, Grillo HC, Mathisen DJ, Wright CD. Adjuvant radiation of stage III thymoma: Is it necessary? *Ann Thorac Surg* 2005; 79 (6): 1834-9.
11. Mangi AA, Wright CD, Allan JS, et al. Adjuvant radiation therapy for stage II thymoma. *Ann Thorac Surg* 2002; 74 (4): 1033-7.
12. Rena O, Papalia E, Oliaro A, et al. Does adjuvant radiation therapy improve disease-free survival in completely resected Masaoka stage II thymoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31 (1): 109-13.
13. Yokoi K, Matsuguma H, Nakahara R, et al. Multidisciplinary treatment for advanced invasive thymoma with cisplatin, doxorubicin, and methylprednisolone. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (1): 73-8.
14. Nakagawa K, Yokoi K, Nakajima J, et al. Is Thymectomy alone appropriate for stage I (T1N0M0) thymoma? Results of a propensity-score analysis. *Ann Thorac Surg* 2016; 101 (2): 520-6.
15. Wright CD. Management of thymomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65(2):109-20.
16. Curran WJ, Kornstein MJ, Brooks JJ, Turrisi AT. Invasive thymoma: The role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988; 6 (11): 1722-7.
17. Monden Y, Nakahara K, Iioka S, et al. Recurrence of thymoma: Clinicopathological features, therapy, and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985; 39 (2): 165-9.
18. Fernandes AT, Shinohara ET, Guo G, et al. The role of radiation therapy in malignant thymoma: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (9): 1454-60.
19. Omasa M, Date H, Sozu T, et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: The Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. *Cancer* 2015; 121 (7): 1008-16.
20. Patel S, Macdonald OK, Nagda S, Bittner N, Suntharalingam M. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (5): 1797-801.
21. Lim YJ, Kim HJ, Wu HG. Role of postoperative radiotherapy in nonlocalized thymoma: Propensity-matched analysis of surveillance, epidemiology, and end results database. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (9): 1357-63.
22. Masaoka A. Staging system of thymoma. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (10 Suppl 4): S304-12.
23. Dettmerbeck FC, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9 (9 Suppl 2): S65-72.
24. Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 77 (4): 1183-8.
25. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (5): 1341-6.
26. Jackson MW, Palma DA, Camidge DR, et al. The Impact of postoperative radiotherapy thymoma thymic carcinoma. *J Thorac Oncol* 2017; 12 (4): 734-44.
27. Rimner A, Yao X, Huang J, et al. Postoperative radiation therapy is associated with longer overall survival in completely resected stage II and III thymoma - an analysis of the International Thymic Malignancies Interest Group Retrospective Database. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (10): 1785-92.
28. Lombe D C and B Jeremic. A Review of the Place and Role of Radiotherapy in Thymoma. *Clin Lung Cancer* 2015; 16 (6): 406-12.
29. Eralp Y, Aydinler A, Kizir A, Kaytan E, Oral EN, Topuz E. Resectable thymoma: Treatment outcome and prognostic factors in the late adolescent and adult age group. *Cancer Invest* 2003; 21 (5): 737-43.
30. Sandri A, Cusumano G, Lococo F, et al. Long-term results after treatment for recurrent thymoma: A multicenter analysis. *J Thorac Oncol* 2014; 9 (12): 1796-804.
31. Demirci S, Turhan K, Ozsan N, et al. Prognostic factors for survival in patients with thymic epithelial tumors. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59 (3): 153-7.
32. Lu CF, Yu L, Jing Y, Zhang YF, Ke J. Value of adjuvant radiotherapy for thymoma with myasthenia gravis after extended thymectomy. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131 (8): 927-32.
33. Sperling B, Marschall J, Kennedy R, Pahwa P, Chibbar R. Thymoma: A review of the clinical and pathological findings in 65 cases. *Can J Surg* 2003; 46 (1): 37-42.

34. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v40-55.
35. Cowen D, Richaud P, Mornex F, et al. Thymoma: Results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. *FNCLCC trialists. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother Oncol* 1995; 34 (1): 9-16.
36. Perez CBL (ed). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins 2013; 981.
37. Chen YD, Feng QF, Lu HZ, et al. Role of adjuvant radiotherapy for stage II thymoma after complete tumor resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 (5): 1400-6.
38. Fan C, Feng Q, Chen Y, et al. Postoperative radiotherapy for completely resected Masaoka stage III thymoma: A retrospective study of 65 cases from a single institution. *Radiat Oncol* 2013; 8 (2): 199.
39. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: Final report. *Lung Cancer* 2004; 44 (3): 369-79.

Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında florokinolon direncini etkileyen risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of risk factors associated with fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections

Pınar Şen¹ Bora İrer² Tuna Demirdal³ Yusuf Engin Yaygın⁴

¹ Saruhanlı Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

² İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴ İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Antimikrobiyal direnç oranlarındaki artış, üriner sistem enfeksiyonlarında oral ampirik tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Dirençle ilgili risk faktörlerini belirlemek, ampirik antibiyotik seçimine yol göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamızda, polikliniğe ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) suşlarında florokinolon direnci ve risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında üroloji polikliniğine başvuran ve idrar kültüründe *E. coli* ve *K. pneumoniae* üremesi olan 76 hastanın demografik verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Florokinolon direncine etki edebilecek olası risk faktörleri istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların 60 (%78.9)' ı kadın ve 16 (% 21.1)' i erkekti ve yaş ortalaması 54.1 ± 19.6 yıl olarak bulundu. Florokinolon direnci %55.3, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği %15.8 olarak saptandı. Florokinolon direnci açısından komplike idrar yolu enfeksiyonu ($p = 0.009$), üriner sistem taşı ($p = 0.014$), üropatoloji ($p = 0.002$), ürolojik girişim öyküsü ($p = 0.040$) ve önceden antibiyotik kullanım öyküsü ($p < 0.001$) anlamlı bulundu. Üriner sistem taşı, üropatoloji, ürolojik girişim öyküsü ve komplike idrar yolu enfeksiyonu varlığı ile florokinolon direnci arasında zayıf derecede pozitif yönde; önceden antibiyotik kullanım öyküsü ile florokinolon direnci arasında ise orta derecede pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0.05$). Son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı öyküsü, florokinolon direnci açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p = 0.005$).

Sonuç: Antibiyotik direncine neden olan önlenilebilir faktörlerin belirlenerek gerekli önlemlerin alınması, hem ampirik antibiyoterapi seçiminde yol gösterici olması hem de akılcı antibiyotik kullanımı ile birlikte direnç oranlarını azaltabilmek açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Direnç, florokinolon, risk faktörleri, üriner sistem enfeksiyonu.

Abstract

Aim: The increased antimicrobial resistance rates limit oral empirical treatment options in urinary tract infections. Determining risk factors associated with antibiotic resistance is important in terms of empirical antibiotic selection. We aimed to evaluate fluoroquinolone resistance and risk factors in *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) strains isolated from urine cultures.

Materials and Methods: A total of 76 patients who were admitted to the outpatient urology clinic were analyzed retrospectively from January 2015 through December 2017. Possible risk factors associated with fluoroquinolone resistance were analyzed statistically.

Results: Sixty (78.9%) of the patients were female and 16 (21.1%) were male and mean age was 54.1 ± 19.6 years. The fluoroquinolone resistance was 55.3% and extended spectrum beta-lactamase positivity rates were 15.8%. Complicated urinary tract infection ($p=0.009$), urolithiasis ($p=0.014$), uropathology ($p=0.002$), urological intervention ($p=0.040$) and prior antibiotic use ($p<0.001$) were significantly associated with fluoroquinolone resistance. The weak positive correlation was found between complicated urinary tract infection, urolithiasis, uropathology, urological intervention and fluoroquinolone resistance and prior antibiotic use was showed moderately positive correlation with fluoroquinolone resistance ($p<0.05$). Prior antibiotic use is identified as an independent risk factor for fluoroquinolone resistance ($p=0.005$).

Conclusion: Identification of preventable factors leading to antibiotic resistance and taking the necessary precautions are important both in empirical antibiotherapy selection and in decreasing resistance rates together with rational antibiotic use.

Keywords: Fluoroquinolone, resistance, risk factors, urinary tract infection.

Giriş

Üriner sistem enfeksiyonları, tüm yaş gruplarında ayaktan ve yatan hastalarda en sık rastlanan enfeksiyonların başında gelmektedir (1). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 150 milyon kişinin üriner sistem enfeksiyonu tanısı aldığı tahmin edilmektedir (2). Asemptomatik bakteriüri ve sistit gibi hafif klinik tablolardan piyelonefrit ve ürosepsise kadar değişebilen geniş klinik yelpazesi bulunan bu enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,3). *Enterobacteriaceae* üyelerinden *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) üriner sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen etkenlerdendir. Bu bakteriler toplum ve hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarının yaklaşık %80'inden sorumludur (3).

Uyumsuz antibiyotik kullanımı ve hasta uyumsuzluğu nedeniyle sık kullanılan antibiyotiklere karşı hızla direnç gelişmektedir (3,4). Infectious Diseases Society of America (IDSA) tarafından yayımlanan rehberde komplike olmayan sistitin en sık antibiyotik kullanım endikasyonları arasında yer aldığı bildirilmiştir (5). Antimikrobiyal direnç oranlarındaki artış, üriner sistem enfeksiyonlarında oral ampirik tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır (6). Antimikrobiyal direnç oranlarındaki artışa rağmen, florokinolonlar üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan antibiyotik grubu olmaya devam etmektedir (7). Antibiyotik direncine neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi, uygun ampirik antibiyotik seçimine yardımcı olmak için ek bilgi sağlayabilir.

Ayrıca, özellikle antimikrobiyal dirence neden olan değiştirilebilir faktörlerin belirlenerek gerekli önlemlerin alınması direnç oranlarını düşürmede önemlidir. Bu çalışmada, polikliniğe ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında florokinolon direnci ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Demografik veriler

Ocak 2015 – Aralık 2017 tarihleri arasında üroloji polikliniğine ayaktan başvuran ve idrar yolu enfeksiyonu ön tanısıyla istenen idrar kültüründe *E. coli* ve *K. pneumoniae* üremesi olan 76 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Florokinolon direncine yol açması olası risk faktörlerinden üriner sistem taşı varlığı, üropatolojik durumlar (benign prostat hiperplazisi, nörojenik mesane ve ürolojik maligniteler), ürolojik girişim öyküsü (açık ya da endoskopik cerrahi girişim, prostat biyopsisi, sonda takılması), diyabet öyküsü, son 6 ay içinde hastanede yatış varlığı ve son 6 ay içinde en az 48 saat boyunca antibiyotik kullanım öyküsü değerlendirildi.

Mikrobiyolojik inceleme

Steril şartlarda alınan orta akım idrar örnekleri 0.01 µL'lik standart öze kullanılarak %5 koyun kanlı agar ve Eosin-Methylene Blue (EMB) (RTA, Türkiye) agar besiyerlerinin yüzeyine kantitatif olarak ekildi. Besi yeri plakları etüvde 35-37°C'de 18-24 saat aerobik ortamda inkübe edildi. Koyun

kanlı agardaki koloni sayısı $\geq 10^5$ CFU (colony-forming units-koloni oluşturan birim) /ml olan ve yüzeyinde tek tip bakteri üremesi olan besi yeri plakları incelemeye alındı. İdrar kültüründe 10^5 CFU/ml'den az üreme olan ya da birden fazla türde üreme saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Elde edilen suşlar konvansiyonel yöntemler kullanılarak tanımlandı. Üreyen bakteriler TSI, üre, sitrat, indol (RTA, Türkiye) besi yerine pasajlanarak indol üretimi, üre hidrolizi, hareket, laktoz ve diğer şekerlerin fermentasyonu, sitrat metabolizması varlığına göre tanımlandı. Bu yöntemlerle tanımlanamayan suşların tanımlaması BD Crystal Gram Negative Identification (Becton Dickinson, ABD) kiti ile yapıldı.

Aerobik kültür sonucu üreyen kolonilerden suş tanımlama ve antibiyogram profili agar disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlendi. Disk difüzyon yöntemi Mueller-Hinton (RTA, Türkiye) agar besi yeri kullanılarak yapıldı. Mueller-Hinton agar besi yerine 0.5 McFarland bulanıklıkta hazırlanan bakteri süspansiyonu eküvyonla inoküle edilerek antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (EUCAST breakpoint Table v.7.1) (8) önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi.

İdrar kültürlerinde üreyen suşlarda GSBL varlığı için çift disk sinerji testi kullanıldı (9). Mueller Hinton Agar besi yeri üzerine merkezde amoksisilin-klavulanik asit (AMC, 20/10 µg) olmak üzere çevresine disk merkezleri arası uzaklık 25 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ, 10 µg), seftriakson (CRO, 30 µg), sefotaksim (CTX, 5 µg) ve aztreonam (ATM, 30 µg) diskleri yerleştirildi. Plakların 35-37°C'de 18-24 saatlik inkübasyonundan sonra CAZ, CRO, CTX ve ATM diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskinde doğru ≥ 5 cm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin varlığı ile GSBL üretiminin olduğuna karar verildi.

Kalite kontrol için *E.coli* ATCC 25922 ve *E.coli* ATCC 35218 standart suşları kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 22,0 (Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler için t-test, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Florokinolon

direnci için potansiyel risk faktörlerinin belirlenmesinde çoklu regresyon analizi, florokinolon direnci ile risk faktörleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Pearson korelasyon testi kullanıldı. P değeri 0,05' in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların 60'ı (%78,9) kadın ve 16'sı (%21,1) erkekti ve yaş ortalaması $54,1 \pm 19,6$ yıl olarak bulundu. Yaş grupları dağılımı incelendiğinde, 40 yaş altında 20 (%26,3), 40-60 yaş arasında 23 (%30,3) ve 60 yaş üstünde 33 (%43,4) hasta bulunmaktaydı. Risk faktörleri değerlendirildiğinde; hastaların 52'sinde (%31,6) komplike idrar yolu enfeksiyonu, 27'sinde (%35,5) üriner sistem taşı, 44'ünde (%57,9) üropatolojik durumlar, 25'inde (%32,9) ürolojik girişim öyküsü, 21'inde (%27,6) diyabet hastalığı, 32'sinde (%42,1) son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü ve 61'inde (%80,3) son 6 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Florokinolon direnci %55,3 (42/76), genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitifliği %15,8 (12/76), nitrofurantoin direnci %17,9 (12/67) ve amikasin direnci %3,9 (3/76) olarak saptandı.

Florokinolon direnci bulunan hastalar ile duyarlı bulunan hastalar arasında risk faktörleri karşılaştırıldığında komplike idrar yolu enfeksiyonu ($p=0,009$), üriner sistem taşı ($p=0,014$), üropatoloji ($p=0,002$), ürolojik girişim öyküsü ($p=0,040$) ve önceden antibiyotik kullanım öyküsü ($p<0,001$) varlığı açısından anlamlı farklılık bulundu (Tablo-1). Cinsiyet, diyabet hastalığı ve son 6 ay içinde hastaneye yatış öyküsü açısından florokinolon direnci ve duyarlı hasta grupları arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,512$, $p=0,839$, $p=0,279$) (Tablo-2).

Üriner sistem taşı ($r=0,231$, $p=0,014$), üropatoloji ($r=0,358$, $p=0,001$), ürolojik girişim öyküsü ($r=0,236$, $p=0,040$) ve komplike idrar yolu enfeksiyonu varlığı ($r=0,300$, $p=0,009$) ile florokinolon direnci arasında zayıf derecede pozitif yönde; son 6 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü ($r=0,418$, $p<0,001$) ile florokinolon direnci arasında ise orta derecede pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (Tablo-2). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, belirtilen risk faktörleri arasından sadece son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı öyküsü, florokinolon direnci açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p=0,005$) (Tablo-3).

Tablo-1. Florokinolon Dirençli ve Duyarlı Grupların Karşılaştırılması.

	Dirençli (n,%)	Duyarlı (n, %)	p
Yaş (ortalama ± standart sapma)	55,1 ± 19,9	52,8 ± 19,6	0,627
Yaş grubu			
< 40 yaş	10 (%23,8)	10 (%29,4)	0,856
40-60 yaş	13 (%31)	10 (%29,4)	
≥ 60 yaş	19 (%45,2)	14 (%41,2)	
Cinsiyet			
Kadın	32 (%76,2)	28 (%82,4)	0,512
Erkek	10 (%23,8)	6 (%17,6)	
Komplike üriner sistem enfeksiyonu			
Komplike	34 (%81)	18 (%52,9)	0,009
Değil	8 (%19)	16 (%47,1)	
Üriner sistem taşı			
Yok	22 (%52,4)	27 (%79,4)	0,014
Var	20 (%47,6)	7 (%20,6)	
Üropatoloji			
Yok	11 (%26,2)	21 (%61,8)	0,002
Var	31 (%73,8)	13 (%38,2)	
Ürolojik Girişim			
Yok	24 (%57,1)	27 (%79,4)	0,040
Var	18 (%42,9)	7 (%20,6)	
Diabetes Mellitus			
Yok	30 (%71,4)	25 (%73,5)	0,839
Var	12 (%28,6)	9 (%26,5)	
Hastanede yatış öyküsü			
Yok	22 (%52,4)	22 (%64,7)	0,279
Var	20 (%47,6)	12 (%35,3)	
Önceden antibiyotik kullanımı			
Yok	2 (%4,8)	13 (%38,2)	<0,001
Var	40 (%95,2)	21 (%61,8)	
ESBL pozitifliği			
Yok	32 (%76,2)	32 (%94,1)	0,033
Var	10 (%23,8)	2 (%5,9)	

Tablo-2. Florokinolon Direnci ile Risk Faktörlerinin İlişkisi

Risk faktörleri	r değeri	p değeri
Komplike üriner sistem enfeksiyonu	0,300	0,009
Üriner sistem taşı	0,231	0,014
Üropatoloji	0,358	0,001
Ürolojik girişim	0,236	0,040
Önceden antibiyotik kullanımı	0,418	<0,001

Tablo-3. Florokinolon Direnci İçin Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.

Risk Faktörleri	B	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
Komplike üriner sistem enfeksiyonu	- 0,042	0,959	0,160-5,763	0,963
Üriner sistem taşı	- 0,741	0,477	0,110-2,058	0,321
Üropatoloji	- 0,951	0,387	0,045-3,301	0,385
Ürolojik girişim	0,152	1,164	0,259-5,240	0,843
Önceden antibiyotik kullanımı	- 2,473	0,084	0,015-0,466	0,005

B: regresyon katsayısı

Tartışma

Florokinolonlar hem toplum hem hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdendir (10). Bu grup antibiyotikler yüksek hücre içi ve doku geçişi, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterileri kapsayan geniş antibakteriyel etkinliği, oral biyoyararlanım oranının yüksekliği ve görece az yan etkiye sahip olması nedeniyle tercih sebebi olmaktadır (11). Bu nedenle dünya genelinde reçetelenen antimikrobiyaller arasında dördüncü sırada olup, 2000-2010 yılları arasında reçetelenme oranının %64 arttığı bildirilmektedir (11).

Antimikrobiyallerin yaygın kullanımı nedeniyle florokinolonlara dirençli ve GSBL üreten üropatojenler dünya genelinde oldukça yaygınlaşmıştır (9,10). Dünya sağlık örgütü (WHO) antimikrobiyal direnç sürveyansında, sık görülen toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlardan sorumlu uluslararası önemi olan dokuz bakteri tanımlanmıştır (12). *Escherichia coli* ve *K. pneumoniae* suşları da bu bakteriler arasında yer alan önemli üropatojenlerdendir. WHO tarafından tarif edilen altı bölgenin tümünde (Amerika, Avrupa, Afrika, Doğu Akdeniz, Güney-Doğu Asya ve Batı Pasifik) bu patojenlere karşı yüksek antimikrobiyal direnç oranlarının görüldüğü belirtilmektedir (12). Beş WHO bölgesinden sunulan ulusal verilerde *E. coli* suşlarında kan ve idrar örnekleri dahil olmak üzere florokinolonlara (siprofloksasin, ofloksasin veya norfloksasin) ve üçüncü kuşak sefalosporinlere (seftazidim, sefotaksim veya seftriakson) karşı en az %50 direnç gelişimi olduğu gösterilmiştir (12). Tüm dünyada siprofloksasine dirençli üropatojen bakteri oranının komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında %2-69, komplike üriner sistem enfeksiyonlarında %98'den fazla, sağlık bakımı ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında %6-62 arasında olduğu belirtilmektedir (6). Dalhoff tarafından yapılan çalışmada florokinolon direncinin en yüksek Asya-Pasifik bölgesinde görüldüğü, Kuzey Amerika ve Avrupa'da ise düşük-orta düzeyde seyrettiği bildirilmiştir (13). Ülkemizde 2013 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında bölgelere göre değişimle birlikte, idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarında siprofloksasine karşı genel olarak %24,65 oranında direnç bulunduğu, GSBL üreten *E. coli* suşlarının %20,98 oranında saptandığı ve bu

oranların yıllara göre değerlendirildiğinde artma izlendiği bildirilmiştir (4). Çalışmamızda incelenen üropatojenlerin florokinolon direnci (%55,3) ve GSBL oranı (%15,8) literatürle benzer olarak yüksek bulundu. Yüksek direnç oranlarımızın, florokinolon ve beta-laktam grubu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle direnç oranlarını düşürebilmek adına florokinolon ve diğer geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının hangi endikasyonda olursa olsun seçilmiş hasta grubunda dikkatli kullanılması gerektiği kanaatindeyiz.

Üriner sistem enfeksiyonlarında florokinolon direnci gelişimi açısından yapılan çeşitli çalışmalarda bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. İleri yaş, erkek cinsiyet, üriner kateterizasyon, bakımevinde yaşama, komorbidite, önceden florokinolon kullanımı, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu öyküsü, hastaneye yatış öyküsü ve komplike üriner sistem enfeksiyonu varlığı tanımlanan ortak risk faktörleri arasında yer almaktadır (10-15). Çalışmamızda da benzer olarak florokinolon direnci bulunan hastalar ile direnç bulunmayan hastalar arasında komplike idrar yolu enfeksiyonu ve önceden antibiyotik kullanım öyküsü açısından anlamlı farklılık bulundu. Ancak diğer çalışmaların aksine direnç ile cinsiyet, yaş, komorbidite ve hastaneye yatış öyküsü arasında bir ilişki yoktu. Ek olarak çalışmamızda dirençli ve duyarlı hasta grubu arasında üriner sistem taşı, üriner sistem patolojileri ve ürolojik girişim öyküsü bulunması açısından anlamlı farklılık bulundu. Komplike idrar yolu enfeksiyonu nedenlerinden olan bu üç faktörün antibiyotik direnci gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanması, sık tekrarlayan enfeksiyonlara ve önceden antibiyotik kullanımı öyküsüne neden olmaları nedeniyle anlamlı bulduklarını düşündürmektedir. Bu bulgudan yola çıkarak, üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle ayaktan başvuran hastalarda ampirik antibiyotik tercihi yaparken belirlenen risk faktörlerine ek olarak üriner sistem taşı, üropatoloji ve ürolojik girişim öyküsü gibi komplike edici faktörlerin sorgulanması, bunların varlığında florokinolon dışı seçeneklerin ampirik tedavide seçilmesi daha uygun görünmektedir.

Antimikrobiyallerin etkinliği birçok faktörden etkilenmektedir. Bakteriyel faktörler (duyarlılık, direnç, tolerans, biyofilm ve inokulum büyüklüğü),

antimikrobiyal konsantrasyon ve konak faktörleri (serum etkisi ve barsak mikrobiyaya etkisi) bunlardan başlıcalarıdır (16). İnsan mikrobiyatası olarak bilinen deri yüzeyinde, orofarenks ve gastrointestinal sistemde bulunan büyük sayı ve çeşitlilikteki mikroorganizma topluluğu, antibiyotik direncinde doğal rezervuar olarak önemli rol oynar (11). Mikrobiyatayı oluşturan tüm mikroorganizmaların kullanım amacından bağımsız olarak tüm antibiyotiklerden etkilenecek antibiyotik direnç genlerinin evrimi ve transferi için önemli bir kaynak oluşturduğu bildirilmiştir (17). Florokinolonlar, oral alım sonrası ince bağırsaktan emilerek büyük kısmı değişmeden idrarla, bir kısmı da safra yoluyla feçesle atılarak elimine edilir. Bu nedenle florokinolonların mikrobiyal ekosistemde yüksek konsantrasyonda bulunduğu gösterilmiştir (18). Sonuç olarak florokinolon kullanımının, mikrobiyatada florokinolon direncini taşıyan mutant suşların seleksiyonuna neden olarak yüksek florokinolon direncine neden olduğu belirtilmiştir (11). Üriner sistem enfeksiyonlarında florokinolon direnci gelişimi açısından yapılan çeşitli çalışmalarda önceden florokinolon kullanımı tanımlanan risk faktörleri arasındadır (10-15). Çalışmamızda farklı olarak ayaktan başvuran hastalarda son 6 ay içinde herhangi bir antibiyotik kullanımının florokinolon direnci açısından bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdik. Mikrobiyatanın kullanılan tüm antimikrobiyalardan etkilendiği ve günümüzde antibiyotik direnci gelişiminde en önemli faktörlerden olduğu göz önüne alındığında, risk faktörü olarak sadece önceden florokinolon kullanımının değil, özellikle gastrointestinal sistemde metabolize edilen herhangi bir antibiyotik kullanımı öyküsünün olması

daha uygun bir yaklaşım olabilir. Bu konuda yapılacak geniş çaplı ileriye dönük-randomize kontrollü çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Antimikrobiyal direnç gelişimi doğrudan antibiyotik kullanımı ile ilgilidir. Çeşitli nedenlerle kullanılan antibiyotiklerin yaklaşık %20'sinin gerekli olmadığı tahmin edilmektedir (11). Morgan ve arkadaşları tarafından yapılan bir sistematik derlemede, reçetesiz antibiyotik kullanımının antimikrobiyal direnç gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (19). Bu derlemede antibiyotik erişiminin kısıtlanmadığı toplumlarda antimikrobiyal direncin daha yaygın olduğu, reçetesiz kullanımı önleyen kontrol politikaları geliştirmiş ülkelerde ise antibiyotik kullanımında ve direnç oranlarında düşüş olduğu gösterilmiştir (19). Çalışmamızda incelenen risk faktörleri arasında, önceden antibiyotik kullanımı direnç gelişimi ile ilişkili en önemli faktör olarak bulunmuş olup, antimikrobiyal yönetim programları ile önlenebilecek bir faktördür. Ülkemizde de 2016 yılı itibari ile uygulanmaya başlanan reçetesiz antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve ek akılcı ilaç kullanımı politikalarının yürürlüğe girmesiyle birlikte antimikrobiyal direnç oranlarında düşüşün sağlanacağını öngörebiliriz.

Sonuç

Sonuç olarak, üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik tedavi kararı verirken direnç verilerinin ve direnç için risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Özellikle son 6 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü ve komplike üriner sistem enfeksiyonu varlığında ampirik florokinolon kullanımının tedavi başarısızlığına yol açabileceği göz önüne alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Tekin A, Devenci Ö, Dal T, Tekin R, Özekinci T, Dayan S. Üropatojen Escherichia coli izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği. *Ankem Derg* 2012; 26 (2): 61-68.
2. Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnataganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired Escherichia coli urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 545.
3. Soydan S, Karadağ G, Çalışkan E, Kale E. In vitro susceptibility analysis of Escherichia coli strains isolated from urinary tract infections to fosfomycin, nitrofurantoin and ciprofloxacin. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2015; 4: 3.
4. Aykan ŞB, Çiftçi İH. Türkiye'de İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Escherichia coli Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu: Bir Meta-Analiz. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47 (4): 603-618.
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guideline for the treatment of acute

- uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (5): e103–120.
6. Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012;2012:976273.
 7. Shah A, Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, Albrecht H, Al-Hasan MN. Application of Fluoroquinolone Resistance Score in Management of Complicated Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (5). pii: e02313-16.
 8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Ref: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017. <http://www.eucast.org> (15/04/2018).
 9. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18 (4): 657-686.
 10. Kratochwill L, Powers M, McGraw MA, King L, O'Neill JM, Venkat A. Factors associated with ciprofloxacin resistant *Escherichia coli* urinary tract infections in discharged ED patients. *Am J Emerg Med.* 2015; 33 (10): 1473-1476.
 11. de Lastours V, Fantin B. Impact of fluoroquinolones on human microbiota. Focus on the emergence of antibiotic resistance. *Future Microbiol.* 2015; 10 (7): 1241-1255.
 12. World Health Organisation. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. (13/04/2018).
 13. Dalhoff A. Resistance surveillance studies: a multifaceted problem-the fluoroquinolone example. *Infection.* 2012; 40: 239–262.
 14. Nicoletti J, Kuster SP, Sulser T, et al. Risk factors for urinary tract infections due to ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a tertiary care urology department in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2010;140: w13059.
 15. Pepin J, Plamondon M, Lacroix C, Alarie I. Emergence of risk factors for ciprofloxacin-gentamicin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections in a region of Quebec. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009; 20 (4): e163–168.
 16. Li J, Xie S, Ahmed S, et al. Antimicrobial Activity and Resistance: Influencing Factors. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 364.
 17. Sommer MO, Dantas G. Antibiotics and the resistant microbiome. *Curr Opin Microbiol.* 2011; 14 (5): 556-563.
 18. Fantin B, Duval X, Massias L, et al. Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance in human commensal bacteria. *J Infect Dis.* 2009; 200 (3): 390-398.
 19. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Nonprescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 692-701.

Koroner arter kalsiyum skoru kırmızı kan hücresi dağılım genişliği ve ortalama trombosit hacmi ile ilişkilidir

Coronary artery calcium score is associated with red blood cell distribution width and mean platelet volume

Cihan Altın¹ Mustafa Yılmaz² Esin Gezmiş³ Haldun Müderrisoğlu⁴

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi (KBTA) ile saptanan koroner arter hastalığı (KAH) ve koroner arter kalsiyum skorunun (KAKS) kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Anjina veya benzeri semptomlar nedeniyle 64 kesitli KBTA uygulanan 172 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların klinik özellikleri, risk faktörleri, KAKS'ı da içeren KBTA sonuçları, RDW, MPV değerlerini de içeren biyokimyasal ve hematolojik parametreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışma popülasyonu KBTA sonuçlarına göre KAH (n=85) ve normal koroner arter (NKA) (n=87) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ortalama RDW (%15,36±1,15'e karşı %14,37±2,01; p<0,001) ve MPV (7,95 ± 1,57 fL'e karşı 7,12±1,26 fL, p<0,001) seviyeleri KAH grubunda NKA grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. KAKS ile yaş (r=0,339, p<0,001), açlık kan şekeri (r=0,223, p=0,003), C-reaktif protein (r=0,294, p<0,001), RDW (r=0,157, p=0,04) ve MPV (r=0,221, p=0,004) arasında pozitif korelasyon saptandı. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde KAKS [odds oranı (OR): 1,005; %95 güven aralığı (CI): 1,002-1,008; p=0,001] ve MPV [OR: 1,410; %95 CI: 1,069-1.860; p=0.015] KBTA ile saptanan KAH'ın bağımsız risk faktörleri arasında saptandı.

Sonuç: RDW ve MPV KAH grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Koroner aterosklerozun iyi bir göstergesi olan KAKS ile bu parametreler arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir. MPV ve RDW düzeylerinin çok çeşitli faktörlerden etkilenebileceği de düşünülürse bu konuda geniş kapsamlı ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi, koroner arter hastalığı, koroner arter kalsiyum skoru, kırmızı kan hücresi dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi.

Abstract

Aim: In this paper, it is aimed to investigate red blood cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV) and coronary artery calcium scores (CACs) in patients with and without coronary artery disease (CAD) detected by coronary computed tomography angiography (CCTA).

Materials and Methods: Clinical records of 172 patients who underwent CCTA due to the presence of angina-like symptoms were retrospectively investigated. Clinical characteristics, risk factors for CAD, CACS and biochemical parameters including RDW and MPV were recorded.

Yazışma Adresi: Cihan Altın
Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-mail: drcihanaltin@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 20.04.2018 Kabul Tarihi: 06.07.2018

Results: Mean MPV (7.95 ± 1.57 fL vs. 7.12 ± 1.26 fL, $p < 0.001$) and RDW ($15.36 \pm 1.15\%$ vs $14.37 \pm 2.01\%$; $p < 0.001$) levels were significantly higher in patients with CAD ($n=85$) than in those with normal coronary arteries ($n=87$). CACS is positively correlated with age ($r=0.339$, $p < 0.001$), fasting glucose ($r=0.223$, $p=0.003$), C-reactive protein ($r=0.294$, $p < 0.001$), RDW ($r=0.157$, $p=0.04$) and MPV ($r=0.221$, $p=0.004$). On multivariate logistic regression analysis, CACS [odds ratio (OR): 1.005; 95% confidence interval (CI): 1.002-1.008; $p=0.001$] and MPV [OR: 1.410; 95% CI: 1.069-1.860; $p=0.015$] were shown to be one of the independent predictors for CAD detected by CCTA.

Conclusion: RDW and MPV were increased in patients with CAD detected by CCTA. These parameters were positively correlated with CACS which is a well-known indicator for CAD. Because several factors may affect these parameters further prospective studies are needed to confirm our results.

Keywords: Coronary computed tomography angiography, coronary artery disease, coronary artery calcium score, red blood cell distribution width, mean platelet volume.

Giriş

Kardiyoloji alanındaki birçok gelişme ve yeniliğe rağmen kardiyovasküler hastalıklar halen en önemli mortalite nedenleri arasındadır (1). Bu mortalite oranlarını düşürebilmek için erken dönemde bireylerin koroner arter hastalığı (KAH) açısından riskinin belirlenip, riskli gruplarda gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. Düşük ve yüksek riskli hastaların izlem ve tedavi şemaları kabaca belirliken, en çok kafa karıştıran grup orta riskli bireylerdir. Bu gruptaki bireylerin risk analizinin daha doğru değerlendirilebilmesi için yeni, pratik ve güvenilir yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Koroner arterler kalsifikasyonu, ateroskleroz ve kardiyovasküler olay riskini göstermede önemli bir belirteçdir (2). Çok kesitli koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi (KBTA) koroner arterlerde oluşan kalsifikasyonları tespit etmede ve koroner arter kalsiyum skorunu (KAKS) hesaplamada girişimsel olmayan, pratik, güvenilir ve hassas bir yöntemdir (3). Yapılan araştırmalarda KAKS'ın asemptomatik bireylerde ileride oluşabilecek kardiyovasküler olayları göstermede yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (3-5). KAH açısından orta riskli bireylerin mevcut ateroskleroz yükünün değerlendirilmesinde iyi bir yöntem olmasına rağmen yüksek maliyet, tecrübe gereksinimi ve radyasyon maruziyeti gibi dezavantajları vardır. Bu yüzden daha pratik ve ucuz yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW); dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğündeki değişimi gösteren aneminin ayırıcı tanısında kullanılan bir tam kan sayımı parametresidir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ise bir başka tam kan sayımı

parametresi olup bir bireyin kan örneğinde ortalama trombosit boyutunu yansıtmaktadır. Hematolojik bazı hastalıkların etiyolojisinde bilgi sağlayan, kolaylıkla ölçülebilen ve düşük maliyeti olan bu iki parametrenin son zamanlarda KAH açısından birer bağımsız risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (6-10).

Gereç ve Yöntem

Mart 2017-Mart 2018 tarihleri arasında kliniğimize anjina veya benzeri semptomlarla başvurup, uygun endikasyonlar dahilinde 64 kesitli KBTA çekilen hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. KBTA sonuçlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Koronerlerde herhangi bir derecede lüminal darlık olanlar KAH grubunda yer alırken, normal koronerleri olanlar ise normal koroner arter (NKA) grubunda sınıflandı. Hastaların klinik, demografik, antropometrik özellikleri, risk faktörleri, kullanmakta oldukları ilaçları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları, KAKS'ı da içeren KBTA sonuçları ve eş zamanlı alınan kan örneklerinden çalışılan RDW ve MPV değerlerini de içeren çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametreler kaydedildi.

Bilinen KAH (koroner anjiyografi ile dökümanente edilmiş, geçirilmiş koroner arter *bypass* cerrahisi veya perkütan koroner girişim), kontrolsüz diyabet, hematolojik hastalık, kanser, enfeksiyon, sistemik inflamatuvar hastalık, kalp, böbrek veya karaciğer yetersizliği bulunanlar dışlandı. KBTA ile KKS hesaplanamayan veya çekimle eş zamanlı RDW ve MPV değerleri ölçülmeyen hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylandı

(proje no: KA18/07) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklendi.

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) ölçümü

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben alındı. RDW ve MPV seviyeleri otomatik kan analizörleri ile ölçüldü. (Cell-Dyn 3700 system; Abbott Diagnostics, Inc., Santa Clara, CA, USA).

Koroner arter kalsiyum skoru hesaplanması

Siemens 64 kesitli *Somatom Definition* Bilgisayarlı Tomografi cihazı kullanılarak, prospektif EKG tetikleme ve şutla-çek yöntemi ile erken diyastolik fazda elde olunan, 3 mm kalınlıktaki görüntüler; *Siemens SyngoVia* iş istasyonunda işlenerek koroner arterlerdeki kalsifikasyonlar (>130 HU) ölçüldü. Gerekli durumlarda (örneğin kalp hızı >90 atım/dk olan hastalara) intravenöz metaprolol uygulandı. Koroner kalsiyumu kantifiye etmek için en yaygın olarak kullanılan skorlama yöntemi olan *Agatston* skorlama yöntemi kullanıldı (11).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel verilerin değerlendirilmesinde SPSS 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma ve medyan (maksimum-minimum) yüzde ve frekans değerleri belirlendi. Ayrıca parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği *Levene* testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımına ise *Shapiro-Wilk* testi ile bakıldı. İki grup arasındaki farklılıklar, parametrik test ön şartlarını sağladığı durumda *Student's t Test*; sağlamadığında ise *Mann Whitney-U* testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler *Fisher's Exact Test* ve Ki Kare testi ile analiz edildi. Beklenen frekansların %20'den küçük olduğu durumlarda, bu frekansların analize dahil edilmesi için Monte Carlo Simulasyon Yöntemi ile değerlendirme yapıldı. NKA ile KAH grubu arasındaki riskleri belirlemek için geriye yönelik elemeli (Backward LR) çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya ortalama yaşı $63,52\pm 11,21$ olan 66 (%38,4) erkek ve 106 (%61,6) kadın toplamda 172 hasta dahil edildi. Çalışma popülasyonu KBTA sonuçlarına göre KAH (n=85) ve NKA (n=87) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplara göre KAKS, klinik, demografik, antropometrik veriler, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, RDW ve MPV değerlerini de içeren bazı hematolojik ve biyokimyasal parametreler Tablo-1'de gösterilmektedir. Diyabet, hipertansiyon, ailede KAH öyküsü ve erkek cinsiyet KAH grubunda daha sık olarak bulundu ($p<0,05$). Aspirin, klopidogrel, betabloker ve statin kullanımı KAH grubunda daha sıklıkla ($p<0,05$). Ortalama KAKS tahmin edildiği üzere KAH grubunda daha yüksekti ($162,10$ (0-3719,1) IQR= $514,2$ 'e karşı $8,83$ (0-206,1) IQR= $6,8$; $p<0,001$). KAH grubunda daha düşük bulunan HDL-K (High-density lipoprotein kolesterol) ($44,55\pm 12,60$ mg/dL'e karşı $49,92\pm 13,57$ mg/dL; $p=0,009$) dışında diğer lipid parametreleri gruplar arasında benzerdi. Ortalama RDW ($15,36\pm 1,15$ 'e karşı $14,37\pm 2,01$; $p<0,001$) ve MPV ($7,95\pm 1,57$ fL'e karşı $7,12\pm 1,26$ fL, $p<0,001$) seviyeleri KAH grubunda NKA grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Şekil-1). Yapılan korelasyon analizinde KAKS ile yaş ($r=0,339$, $p<0,001$), açlık kan şekeri ($r=0,223$, $p=0,003$), RDW ($r=0,157$, $p=0,04$), MPV ($r=0,221$, $p=0,004$) ve CRP ($r=0,294$, $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo-2). Yapılan çok değişkenli *backward* lojistik regresyon analizinde bilinen risk geleneksel risk faktörleri ve belirteçleri arasından (yaş, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara, aile KAH öyküsü, açlık kan glukozu, lipid parametreleri, ürik asit, RDW, MPV, CRP, ejeksiyon fraksiyonu) sadece KAKS [odds oranı (OR): 1,005; %95 güven aralığı (CI): 1,002-1,008; $p=0,001$], HDL-K [OR: 0,967; %95 CI: 0,937-0,998; $p=0,037$] ve MPV [OR: 1,410; %95 CI: 1,069-1,860; $p=0,015$] KBTA ile saptanan KAH'ın bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (Tablo-3).

Tablo-1. Bazal demografik, klinik, antropometrik ve biyokimyasal bulguların gruplara göre dağılımı.

	KAH	NKA	<i>p</i> değeri
Sayı	85	87	
Yaş (yıl)	66,18±9,07	60,92±12,48	0,002
Erkek, n (%)	42 (49,4)	24 (27,6)	0,005
Hipertansiyon, n (%)	55 (64,7)	39 (44,8)	0,010
Diyabet, n (%)	30 (35,3)	17 (19,5)	0,026
Hiperlipidemi, n (%)	41 (48,2)	31 (35,6)	0,122
Sigara, n (%)	36 (42,4)	36 (41,4)	0,897
Ailede KAH, n (%)	48 (56,5)	36 (41,4)	0,048
<i>Kullanılan ilaç tedavisi</i>			
ACEI, n (%)	24 (28,2)	17 (19,5)	0,212
ARB, n (%)	21 (24,7)	21 (24,1)	0,931
Beta-bloker, n (%)	42 (49,4)	26 (29,9)	0,012
Kalsiyum kanal blokeri, n (%)	19 (22,4)	11 (12,6)	0,110
Alfa-bloker, n (%)	3 (3,5)	0 (0)	0,119
Statin, n (%)	30 (35,3)	12 (13,8)	0,001
ASA, n (%)	32 (37,6)	18 (20,9)	0,019
Klopidogrel, n (%)	9 (10,6)	0 (0)	0,001
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	28,21±4,59	28,47±4,22	0,697
Sistolik kan basıncı (mmHg)	138,06±18,50	134,71±17,29	0,222
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	80,92±9,24	78,74±9,50	0,129
Kalp hızı (atım/dakika)	73,48±12,25	72,39±10,08	0,524
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	60,41±3,51	60,79±4,86	0,557
Kalsiyum skoru	162,10 (0-3719,1) IQR=514,2	8,83 (0-206,1) IQR=6,8	<0,001
<i>Laboratuvar verileri</i>			
Açlık glukozu (mg/dL)	102,44±18,47	98,83±15,15	0,164
LDL-K (mg/dL)	140,00±41,53	146,34±35,82	0,288
HDL-K (mg/dL)	44,55±12,60	49,92±13,57	0,009
Trigliserid (mg/dL)	142,84±62,19	145,31±84,12	0,830
Kreatinin (mg/dL)	0,82±0,16	0,78±0,13	0,085
ALT (U/L)	21,74±11,37	22,85±12,39	0,544
CRP (mg/dL)	0,38±0,47	0,24±0,41	0,033
Ürik asit (mg/dL)	5,43±1,04	5,07±0,99	0,020
GGT (U/L)	23,32±15,76	20,87±10,05	0,226
Hemoglobin (g/dL)	13,72±1,16	13,62±1,12	0,602
Lökosit (bin/µL)	7,63±1,71	7,39±1,71	0,359
Trombosit (K/µL)	260,01±52,27	263,36±58,54	0,695
RDW (%)	15,36±1,15	14,37±2,01	<0,001
MPV (fL)	7,95±1,57	7,12±1,26	<0,001

ACEI: Anjiotensin *converting* enzim inhibitörü, ALT: Alanin transaminaz, ARB: Anjiotensin II reseptör blokeri, ASA: Asetilsalisilik asit, CRP: C-reaktif protein, GGT: Gama-glutamil transferaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, IQR: *Interquartile range*, KAH: Koroner arter hastalığı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, RDW: Kırmızı kan hücre dağılım genişliği, MPV: Ortalama trombosit hacmi.

Tablo-2. Koroner arter kalsiyum skoru ile çeşitli değişkenler arasındaki korelasyon analizi.

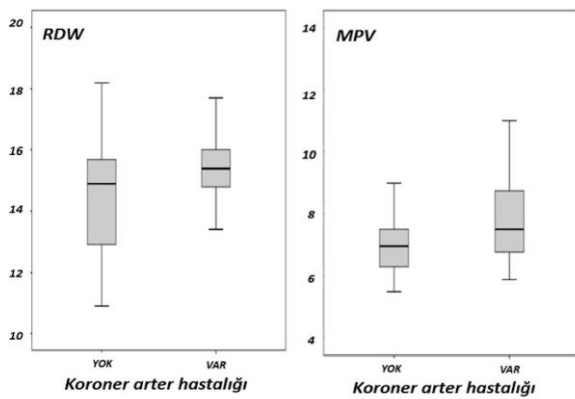
Değişkenler	r	p değeri
Yaş (yıl)	0,339	<0,001
VKI (kg/m ²)	0,08,	0,913
Açlık glukozu (mg/dL)	0,223	0,003
HDL-K (mg/dL)	-0,053	0,495
LDL-K (mg/dL)	-0,49	0,523
Trigliserid (mg/dL)	-0,018	0,817
Ürik asit (mg/dL)	0,179	0,019
CRP (mg/dL)	0,294	<0,001
RDW (%)	0,157	0,040
MPV (fL)	0,221	0,004

CRP: C-reaktif protein, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, RDW: Kırmızı kan hücre dağılım genişliği, MPV: Ortalama trombosit hacmi, VKI: Vücut kitle indeksi.

Tablo-3. Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile saptanan koroner arter hastalığının bağımsız belirteçlerini saptamak için yapılan "backward çok değişkenli lojistik regresyon analizi".

	Odds oranı (OR)	%95 Güven aralığı	p değeri
MPV (f/L)	1,410	1,069-1,860	0,015
HDL-K (mg/dL)	0,967	0,937-0,998	0,037
Kalsiyum skoru	1,005	1,002-1,008	0,001

HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, MPV: Ortalama trombosit hacmi



Şekil-1. Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile koroner arter hastalığı saptanan ve saptanmayan hastalardaki kırmızı kan hücre dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit hacmini (MPV).

Tartışma

KAH ile ilişkili mortalitenin düşürülmesinde erken tanı ve tedavinin önemi inkar edilemez. Bunun için kardiyovasküler risk faktörlerinin erken dönemde tespiti ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. Bilinen geleneksel risk faktörlerinin (sigara, yaş, hiperlipidemi, hipertansiyon aile öyküsü) yanı sıra bize ek bilgi sağlayacak yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. KAKS bu belirteçlerden birisi olup, koroner aterosklerozun girişimsel olmayan bir yöntemle değerlendirilmesine imkan sağlar (2). Asemptomatik bireylerde bir tarama yöntemi olarak uygulanabilirliği halen tartışmalı bir konu olmasına rağmen kardiyovasküler risk değerlendirmede geleneksel risk faktörlerinden bağımsız ek prognostik bilgi sunduğu gösterilmiştir (3). Artan KAKS düzeyleri plak yükünün fazla olduğunun ve yaygın hastalığın bir göstergesidir, ancak tıkaçıcı KAH varlığı anlamına gelmemektedir. Tıkaçıcı KAH için özgüllüğü düşüktür ancak sıfır olması ciddi darlığı dışlama açısından oldukça yüksek negatif öngörüye sahiptir (4). Buna karşın, giderek artan KAKS artmış kardiyovasküler olayı gösteren önemli bir belirteçtir ancak yüksek maliyet ve radyasyon maruziyeti gibi ciddi dezavantajları da vardır. Bu yüzden daha basit yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. RDW ve MPV ucuz, pratik ve kolay ulaşılabilir parametreler olup miyokard iskemisi ve aterosklerotik süreci gösterebilen belirteçler olabileceği iddia edilmektedir (7-10).

Çalışmamızda tahmin edileceği üzere, KAKS KAH grubunda çok belirgin olarak daha yüksek olarak bulundu. Hipertansiyon ve diyabet KAH grubunda daha sıklıkla bulundu. HDL KAH grubunda daha düşük bulunmasına rağmen LDL grupları arasında benzer görünmekteydi. Bunun nedeni KAH grubundaki daha yoğun statin kullanımı olabilir. RDW ve MPV ise KAH grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde KAKS'ın yanı sıra MPV'nin de KAH için bağımsız risk faktörleri arasında olduğu, ayrıca KAKS ile MPV ve RDW arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu gözlemlendi. Sonuçlar, bu parametrelerin klinik kullanımının geliştirilmesi açısından literatüre katkı sağlayabilir. Çalışmamızda CRP'nin bağımsız risk faktörleri arasında yer almamasının nedeni, yüksek duyarlılıklı CRP yerine normal CRP düzeylerinin değerlendirilmesi olabilir.

Büyük trombosit hacmini gösteren artmış MPV, yüksek trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olup, artmış kardiyovasküler riski de gösteren bir belirteç olarak ileri sürülmektedir (12). KAH dışında diğer aterosklerotik hastalıklar, kalp yetmezliği, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve obezite gibi risk faktörlerinin varlığında da artabileceği belirtilmiştir (13-16).

RDW ise eritrositlerin boyutlarındaki değişimi gösteren bir parametre olup aynı zamanda bir kronik inflamasyon belirteçidir. Stabil (6) ve stabil olmayan KAH (7) hastalarında artmış RDW değerleriyle mortalite ve olumsuz kardiyovasküler olaylar arasında bağımsız bir ilişki gösterilmiştir. Akut koroner sendromlu hastalar üzerine Portekizde yapılan bir çalışmada yüksek RDW değerleriyle ölüm ve 6 ay içinde tekrar miyokard infarktüsü arasında bağımsız bir korelasyon saptanmıştır (7). Geniş bir kohort analizinde de RDW ile koroner anjiyografi ile saptanan KAH'ın varlığı ve ciddiyeti arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (17). Karacağlar ve ark. (18), çalışmamıza benzer şekilde KBTA ile saptanan KAH ile RDW arasında anlamlı bir ilişki bildirmişlerdir. KAH dışında, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı ve stent restenozu hastalarında da kötü prognozun bir göstergesi olduğu rapor edilmiştir (19-22).

Aterosklerotik hastalıklarla artmış RDW ve MPV değerlerinin arasındaki ilişki net olarak anlaşılamamıştır. Birçok hipotez öne sürülmekle birlikte en çok alta yatan kronik inflamatuvar süreç üzerinde durulmaktadır (22,23). Aterosklerozun inflamatuvar bir sürecin sonunda meydana geldiği

bilinmektedir (23). İnflamatuvar sitokinlerin ateroskleroz patogenezindeki rolünün yanı sıra eritrosit ve trombositlerin döngüsü üzerinde de etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup çalışma popülasyonumuz tamamen homojen değildir. Bu sonuçların tüm topluma genellenmesi doğru değildir. Çalışmamızda KAH tanımlaması KBTA sonuçlarına göre yapılmıştır. Bu nedenle mikrovasküler anjina veya kardiyak sendrom X gibi koroner sendromların ayırıcı tanısının yapılması mümkün değildi. Kardiyovasküler hastalıklarla RDW ve MPV'nin ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir ancak bu konuda literatürde çok çelişkili sonuçlar mevcuttur (24,25). Bu parametrelerin hastaların komorbid durumlarından, kullandıkları statin gibi ilaçlardan, beslenme dengesinden, serum vitamin B12, folik asit ve ferritin, demir seviyesini de içeren birçok faktörden de etkilenebileceği düşünülürse bu konuyla ilgili geniş kapsamlı ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (21,26,27). Ayrıca imkan kısıtlılığı nedeniyle yüksek duyarlılıklı CRP, tümör nekroz faktör- α veya interlökin seviyeleri gibi inflamasyonun hassas belirteçleri ölçülememiştir.

Sonuç

RDW ve MPV seviyeleri KAH grubunda NKA'ya göre daha yüksek saptanmıştır. Koroner aterosklerozun iyi bir göstergesi olan KAKS ile bu parametreler arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Fox R. Trends in cardiovascular mortality in Europe. *Circulation* 1997; 96 (11): 3817-21.
2. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (2): 315-24.
3. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography. *Circulation* 2006; 114 (6): 1761-91.
4. Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation* 2002; 105 (15): 1791-6.
5. Nieman K, van der Lugt A, Paddymana PM, de Feyter PJ. Noninvasive visualization of atherosclerotic plaque with electron beam and multislice spiral computed tomography. *J Interv Cardiol* 2003; 16 (2): 123-8.
6. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2008; 117 (2): 163-8.
7. Nabais S, Losa N, Gaspar A, et al. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2009; 28 (9): 905-24.

8. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (10): 1509-15.
9. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (1): 148-56.
10. Murat SN, Duran M, Kalay N, et al. Relation between mean platelet volume and severity of atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. *Angiology* 2013; 64 (2): 131-6.
11. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15 (4): 827-32.
12. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: Methodological issues. *Platelets* 2002; 13 (5-6): 301-6.
13. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004; 15 (8): 475-8.
14. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (8): 981-2.
15. Karabacak M, Dogan A, Turkdogan AK, Kapci M, Duman A, Akpinar O. Mean platelet volume is increased in patients with hypertensive crises. *Platelets* 2014; 25 (6): 423-6.
16. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonist in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemostas* 1988; 59 (2): 259-63.
17. Ma FL, Li S, Li XL, et al. Correlation of red cell distribution width with the severity of coronary artery disease: A large Chinese cohort study from a single center. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126 (6): 1053-7.
18. Karaçağlar E, Bal U, Hasırcı S, ve ark. Coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography is associated with red cell distribution width. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016; 44 (7): 570-4.
19. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol* 2010; 15 (3): 37-40.
20. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009; 169 (6): 588-94.
21. Zalawadiya SK, Zmily H, Farah J, Daifallah S, Ali O, Ghail JK. Red cell distribution width and mortality in predominantly African-American population with decompensated heart failure. *J Card Fail* 2011; 17 (4): 292-8.
22. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133 (4): 628-32.
23. Drakopoulou M, Toutouzas K, Stefanadi E, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of inflammatory markers with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2009; 206 (2): 335-9.
24. Karagoz YA, Şahin İ, Karagoz F, Şit D. Evaluation of relationship between uric acid and CRP, RDW, and MPV as cardiovascular risk factors in patients with hypertension. *Bezmialem Science* 2017; 4 (1): 16-21.
25. Bulunmaz M, Demir M, Uysal BB, Erdem S, Polat H, Erguney MH. Comparison of coronary artery calcium scores with platelet volume and uric acid levels in patients who underwent coronary artery imaging with computed tomography. *İstanbul Med J* 2015; 16 (1): 5-9.
26. Akin F, Ayça B, Köse N, et al. Effect of atorvastatin on hematologic parameters in patients with hypercholesterolemia. *Angiology* 2013; 64 (8): 621-5.
27. Karan A, Güray Y, Güray Ü ve ark. Mean platelet volume and the extent of coronary atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013; 41 (1): 45-50.

Postoperatif pulmoner komplikasyonları öngörmeye yaşam kalitesinin önemi

The role of health quality in predicting postoperative pulmonary complications

Aşkın Gülşen

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

Öz

Amaç: Abdominal cerrahilerde postoperatif pulmoner komplikasyonlar (PPK), morbitide ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Ayrıca hastanede yatış süresini uzatan önemli bir faktördür.

Preoperatif değerlendirme, komplikasyonların tahmin edilmesinde ve önlem alınmasında önemli bir yer oluşturmaktadır. Değerlendirme sıklıkla öykü, fizik muayene, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, gerekli olgularda arteriyel kan gazı, ve egzersiz testleri ile yapılmaktadır. Bu çalışmada, diğer değerlendirme parametrelerinden farklı olarak PPK'ı öngörmeye yaşam kalitesinin önemini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza Genel Cerrahi AD'da elektif batın cerrahisi yapılacak olan 124 hasta alınmıştır. Hastalar ameliyat öncesi 1 haftalık dönemde değerlendirilmiş ve nottingham sağlık profili (NSP) skoru hesaplanmıştır. Postoperatif 48.saat sonrasında semptomlar ve komplikasyonlar incelenerek, preoperatif NSP değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular PPK görülen hastalarda NSP-total puanı ort. 125,71 ± 114,09 puan ve görülmeyenlerde ort. 63,65 ± 72,75 puandı (p=0.002). Fiziksel mobilite, ağrı, enerji düzeyi, duygusal reaksiyon, uyku durumu, ve sosyal izolasyon düzeylerine göre yapılan değerlendirmede emosyonel durum haricinde diğer tüm puanlar komplikasyon görülen hastalarda daha yüksek saptandı. Mortalite görülen hastaların ort. 209,31 ± 130,74 puan olduğu görüldü. Hastalar NSP puanlarına göre grup-1 (0-49,9), grup-2 (50,0-99,9), grup-3 (100-149,9) ve grup-4 (>150 puan) olarak sınıflandırıldı. Buna göre grup-4 olan hastalarda %72,7 pulmoner komplikasyon görüldü (p<0.001). Yine 150 puan ve üzeri olan hastalarda solunumsal komplikasyonlar 7,6 kat, solunum dışı komplikasyonlar ise 6,7 kat artmış bulundu.

Sonuç: Çalışmamız, hastaların NSP puanı 150 ve üzerinde olması durumunda komplikasyonların daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca NSP sağ kalımı da iyi predikte etmiştir. Bu sonuçlar ile NSP'nin preoperatif risk değerlendirmede yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Elektif batın cerrahisi, nottingham sağlık profili, postoperatif pulmoner komplikasyonlar, yaşam kalitesi

Abstract

Aim: Postoperative pulmonary complications (PPC) in abdominal surgeons is an important factor that prolongs the hospitalization period as well as is an important cause of morbidity and mortality. Preoperative evaluation is an important part of estimating complications and taking precautions. However, pulmonary function tests, arterial blood gases, and exercise tests are used in the evaluation. In this study, we aimed to investigate the importance of quality of life in predicting PPC different from other evaluation parameters.

Patients and Methods: 124 patients who were assigned for various elective abdominal procedures in department of surgery; were included in the study. Nottingham health profile (NHP) scores 1 week prior to the surgery were calculated for each patient and were compared to the pulmonary complications (PPC) that evolved in the postoperative 48th hour.

Yazışma Adresi: Aşkın Gülşen
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: askingulsen@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 19.04.2018 Kabul Tarihi: 06.07.2018

Results: In patients with PPC mean NHP score was $125,71 \pm 114,09$ and in patients without PPC the score was found to be $63,5 \pm 72,75$. The difference among the groups was statistically significant. The patients were distributed in to 4 groups according to their score and in group 4 (>150) pulmonary complication rate was 72,7% ($p<0.001$). Patients were classified according to their NHP scores as group-1 (0-49,9), group-2 (50,0-99,9), group-3 (100-149,9) and group-4 (150 points). Furthermore; in group-4; pulmonary complication frequency was 7,6 times greater than the others.

Conclusion: In the present study it is found that patients with a NHP score greater than 150 encountered complications more frequently. Therefore; it can be assumed that NHP scoring system can be used in preoperative evaluation and postoperative risk prediction.

Keywords: Elective abdominal surgery, postoperative pulmonary complications, nottingham health profile, health quality.

Giriş

Abdominal cerrahilerde Postoperatif pulmoner komplikasyonlar (PPK), morbitide ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Ayrıca hastanede yatış süresini uzatan önemli bir faktördür (1). Preoperatif değerlendirme (PD), komplikasyonların tahmin edilmesinde ve önlem alınmasında önemli bir yer oluşturmaktadır. PD sıklıkla öykü, fizik muayene, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (SFT), gerekli olgularda arteriyel kan gazı (AKG), ve egzersiz testleri ile yapılmaktadır (2).

PD için son yıllarda çeşitli risk indeksleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) tarafından geliştirilmiş indeks ameliyat planlanan hastalarda sık olarak kullanılmaktadır (3). ASA sınıflaması hastaların genel fiziksel durumunu belirlemekte ve tüm hastanelerde PD için sık olarak kullanılmaktadır. ASA sınıflaması-II ve üzerinde olan hastalarda PPK sıklığıyla birlikte diğer komplikasyonların da arttığı bilinmektedir. ASA skorlamasında mortalite insidansı; ASA-I'de (%0,1), ASA-II'de (%0,7), ASA-III'de (%3,5), ASA-IV'te (%18,3), ASA-V'te (%93,3) olduğu belirtilmektedir (3).

Ameliyat öncesi değerlendirmede hastaların fizik durumu kadar yaşam kalitesi de oldukça önemlidir. Nottingham sağlık profili (NSP), hastaların yaşam kalitesini değerlendiren ve içerisinde 6 bölüm bulunan bir testtir. Bu bölümlerde fiziksel yetenek, ağrı düzeyi, enerji düzeyi, duygusal reaksiyon, uyku düzeni ve sosyal izolasyon değerlendirilmektedir (4). Son yıllarda Short-Form Health Survey (SF-36) yaşam kalitesi anketi ile özellikle kardiyak cerrahiler ve postoperatif komplikasyonlar üzerine araştırmalar yapılmış, yaşam kalitesinin preoperatif değerlendirmede önemi vurgulanmıştır (5-7). Ancak günümüz literatüründe

yaşam kalitesi ile PPK'ların karşılaştırılarak değerlendirildiği çalışma sayısı çok azdır.

Bu çalışmanın amacı, bir yaşam kalitesi anketi olan NSP'nin postoperatif pulmoner komplikasyonları öngörmeye etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Genel Cerrahi kliniğinde elektif batın cerrahisine alınacak olgular prospektif olarak postoperatif komplikasyonlar açısından izleme alınması planlandı. Çalışmaya alınacak hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek ve aydınlatılmış onam formu alındı. Acil operasyonlar, inguinal herni operasyonu, organ transplantasyonu, 90 gün içerisinde re-opere edilen hastalar, rejyonal ya da spinal anestezi uygulanan hastalar ve 18 yaş altı hastalar çalışmadan dışlandı. Ayrıca, lokal etik kuruldan çalışma için onay alınmıştır.

Preoperatif değerlendirme

Hastalar ameliyat öncesi son bir hafta içerisinde değerlendirildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik bilgileri alındı. Ayrıca tüm hastaların preoperatif dönemde dijital görüntüleme sistemi ile postero-anterior akciğer grafileri çekildi ve radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek raporlandı. Anestezistlerin preoperatif kayıtlarından hastaların ASA (Amerikan Society of Anesthesiologists) sınıflamasına göre sınıflamaları alındı. Class 1 (normal), class 2 (hafif), class 3 (orta), class 4 (ağır), class 5 (mortalite riski) olarak kaydedildi. Hastaların mevcut yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla preoperatif dönemde Nottingham sağlık profili hastalara uygulandı.

Nottingham Sağlık Profili

Hastanın emosyonel, sosyal ve fizik durumunun belirlenmesini sağlar. Anket iki bölüme ayrılmıştır. 1.bölüm: Altı grup altında 38 soru

içermektedir. Her sorunun belli bir değeri vardır ve her grupta toplam puan 100'dür. Evet cevabı ile alınan puanlar hastadaki negatif özellikleri yansıtmaktadır. 2. Bölüm: Hastanın ev, iş, sosyal, cinsel hayatı, hobi ve tatil standartlarıyla ilgili 6 soru içermektedir. Bu sorular evet/hayır şeklindedir (4,8). Hastalarımıza sadece 1. bölüm anketi

uygulanmıştır (Tablo-1). Türkçe formun geçerliliği ve güvenilirliği Küçükdeveci ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılmıştır (9). Hastalar puanlara göre grup-1 (0-49,9), grup-2 (50,0-99,9), grup-3 (100-149,9) ve grup-4 (>150 puan) olarak sınıflandırıldı.

Tablo-1. Nottingham sağlık profili, 1.bölüm

Fiziksel Yetenek	1. Sadece ev içinde yürüyebiliyorum.	11,54
	2. Eğilmek zor geliyor.	10,57
	3. Hiç yürüyemiyorum.	21,30
	4. Merdiven inip çıkarken zorluk çekiyorum.	10,79
	5. Bir şeye uzanmak zor geliyor.	9,30
	6. Giyinmekte zorluk çekiyorum.	12,61
	7. Uzun süre ayakta kaldığım zaman zorluk çekiyorum.	11,20
	8. Dışarıda yürümek için yardım gerekiyor.	12,69
Ağrı düzeyi	1. Geceleri ağrım oluyor.	12,90
	2. Dayanılmaz ağrım var.	19,74
	3. Pozisyon değiştirmek ağrıya neden oluyor.	9,31
	4. Yürürken ağrım oluyor.	11,22
	5. Ayaktayken ağrım oluyor.	8,96
	6. Devamlı ağrım var.	20,86
	7. Merdiven inip çıkarken ağrım oluyor.	5,83
	8. Otururken ağrım oluyor.	10,49
Enerji Düzeyi	1. Her zaman yorgunum.	39,20
	2. Her şey zor geliyor.	36,80
	3. Kısa zamanda güçten düşüyorum. Enerjim tükeniyor.	24,00
Duygusal Reaksiyon	1. Olaylar beni yıpratıyor.	10,47
	2. Hayatımdan memnum değilim.	9,31
	3. Kendimi sinirli ve gergin hissediyorum.	7,22
	4. Günler birbirine benzer, rutin bir şekilde geçiyor.	7,08
	5. Bugünlerde kolayca öfkeleniyorum.	9,76
	6. Kontrolümü kaybettiğimi düşünüyorum.	13,99
	7. Üzüntü ve endişe uyumama engel oluyor.	13,95
	8. Hayatın yaşanmaya değmez olduğunu düşünüyorum.	16,21
	9. Kendimi bunalımda, depresyonda hissederek uyanıyorum.	12,01
Uyku Düzeni	1. Uyumak için uyku verici ilaç kullanıyorum.	22,37
	2. Sabah çok erken saatte kalkıyorum.	12,57
	3. Gecenin çoğunu uyanık geçiriyorum.	27,26
	4. Uykuya dalmak uzun zaman alıyor.	16,10
	5. Geceleri iyi uyuyamıyorum.	21,70
Sosyal İzolasyon	1. Kendimi yalnız hissediyorum.	22,01
	2. İnsanlarla iletişim kurmayı zor buluyorum.	19,36
	3. Bana yakın kimsenin olmadığını düşünüyorum.	20,13
	4. İnsanlara yük olduğumu düşünüyorum.	22,53
	5. İnsanlarla iyi geçinmek zor geliyor.	15,97

Postoperatif değerlendirme

Hastalar postoperatif dönemde 48.saatte tekrar değerlendirildi ve bir haftalık izleme alındı. 48.saatten fazla yoğun bakımda bulunan hastaların ekstübasyon saati ve gelişen komplikasyonlar anestezi dosyasındaki notlardan alındı. Serviste izlenen tüm hastaların solunum semptomları tekrar sorgulandı. Postoperatif görülen tüm komplikasyonlar, solunumsal ve solunum dışı olarak kaydedildi. Solunumsal komplikasyonlar; atelektazi, bronkospazm, re-entübasyon, plevral effüzyon, pulmoner emboli, solunum yetmezliği, uzamış mekanik ventilasyon, KOAH alevlenme, pnömoni, ARDS, pulmoner ödem olarak kabul edildi (Tablo-2). PPK görülen olgular göğüs hastalıkları ve anestezi hekimleri tarafından değerlendirilerek ek tedavileri sağlandı. Postoperatif 1 aylık dönemde ölen hastalar kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Yapılan anketlerle elde edilen veriler SPSS for Windows 14.0 istatistik programına yüklendi ve istatistiksel analizleri yapıldı. Analizde her PD indeksleri kendi içerisinde komplikasyon sıklığını belirleme gücü, eğri altı chi-square testi ile odds ratio'ları belirlenerek bakıldı. Güven aralığı ise Miittinen formülü ile hesaplandı. PPK'a etki eden faktörler Ki kare(c2) analizi ile, gruplanmış veriler arasındaki farklılıklar student-t testi ile, parametrik koşulları yerine getirmeyen ve ölçümle belirlenen parametreler ise Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Postoperatif komplikasyonları belirleyen indekslerin komplikasyon sıklığını belirleme gücü; eğri altında Ki kare (c2) analizi ile Odds Ratio'ların ölçülmesi ve %95 düzeyinde güven aralığı ise Miittinen formülü ile hesaplandı. Sonuçların tümü %95'lik güven aralığında ve anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi. Ek olarak, ROC eğrisi ile NSP puanının duyarlılık ve seçiciliği analiz edildi.

Bulgular

Çalışmamıza elektif batın cerrahisi planlanan 124 hasta alındı. Olguların demografik verileri, preoperatif risk indekslerinin dağılımı, hastaların klinik özellikleri ve operasyon türleri Tablo-1'de gösterilmektedir. Hastaların 63'ü (%50,8) erkek, 61'i (%49,2) kadındı. Olguların yaş ortalaması 56,7 ± 15,6 /yıl (yaş aralığı 19-86) idi. Hastaların ASA değerlendirmesine göre dağılımı ise ASA-I (%38,7), ASA-II (%45,2), ASA-III (%15,3) ve ASA-IV (%0,8) idi. Tüm batın operasyonlarında 45 (%36,2) hastada en az bir PPK görüldü. Takip

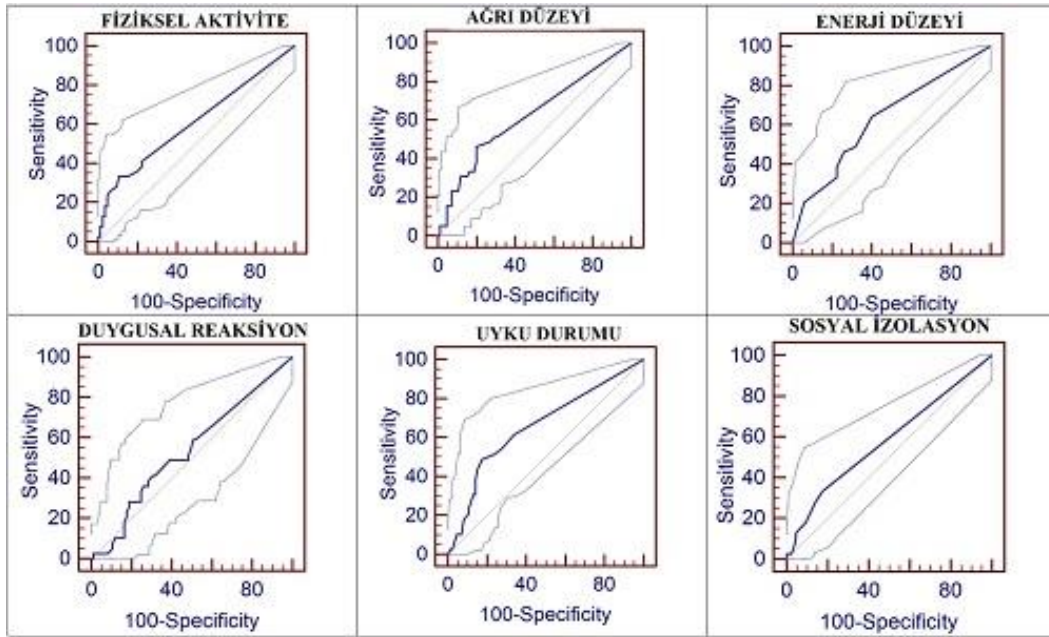
eden 1 ay içerisinde 9 (%7,2) hasta hayatını kaybetti. Abdominal cerrahilerde en sık görülen PPK plevral efüzyondu (23/124 - %18,5) ve atelektaziydi (12/124 - %9,7). Efüzyon olan hastalar, takip eden dönemde progresyon göstermemesi ve minimal olması nedeniyle ek girişim gerektirmedi (Tablo-3).

Nottingham sağlık profili ve PPK ile ilgili sonuçlar

Fiziksel yetenek, ağrı düzeyi, enerji düzeyi, duygusal reaksiyon, uyku düzeni ve sosyal izolasyon alt başlıklarına ait median değerler Tablo-3'de verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında PPK görülen hastalarda ortalama NSP puanlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (125,7'e 63,6 puan, p=0.002). Hastalarda duygusal reaksiyon hariç diğer alt başlıkların ortalamaları PPK görülenlerde daha yüksekti (Tablo-4). Ayrıca, elektif laparoskopik cerrahi uygulanacak olan hastaların preoperatif dönemde yaşam kalitelerinin diğer hastalara göre daha iyi olduğunu (46,14 ± 58,89), komplikasyon görülen (125,71 ± 114,09) ve yoğun bakıma alınan (119,18 ± 100,10) olguların preoperatif yaşam kalitelerinin daha kötü olduğunu da göstermiştir. Ayrıca postoperatif takipte kaybedilen olguların (209,31 ± 130,74), preoperatif NSP değerlerinin oldukça düşük olduğu da gözlemlenmiştir (Tablo-5).

ROC eğrisi ile yapılan detaylı analizde, NSP puanı 149,95 olması durumunda duyarlılık %57,1 ve seçiciliği %91,6 bulunmuştur (Tablo-6). Alt başlıkların ROC eğrisi ile yapılan analizlerinde ise duyarlılık %33,3-64,1 ve seçicilik %60,0-89,4 arasında değişmektedir (Tablo-7, Resim-1).

Duyarlılık ve seçicilik analizi sonrası hastalar 4 gruba ayrılmıştır, NSP 150 puan ve üzerinde olan hastaların %72,7'sinde pulmoner komplikasyon görülmüştür (Tablo-8). Bu gruplamaya göre postoperatif dönemde kaybedilen olgular değerlendirildiğinde; NSP 150 puan ve üzeri olan ve PPK görülen 5 hasta (%22,7) takipte eden 30 gün içerisinde kaybedildi (p<0.001) (Tablo-9). Ayrıca NSP 150 üzeri olduğunda (odds ratio, [OR]=7,62 ve p<0.001) solunumsal komplikasyonlar sık görülmüştür, ASA ile karşılaştırıldığında ise, ASA 3 ve üzeri olgularda (OR=7,06 ve p<0.001) PPK daha sık görüldü (Tablo-10). Ek olarak ASA skorunun 3 ve üzerinde olmasıyla atelektazi (p<0.01), solunum yetmezliği (p<0,001), uzamış mekanik ventilasyon (p<0.006) ve pnömoni (p<0.04) skorlamada 3 ve altında olanlara göre daha sık görülmüştür.



Resim-1. Nottingham sağlık profili duyarlılık ve seçiciliği

İndeksler ve Mortalite

Çalışmada postoperatif 1 ay sonunda 124 hastadan 9'u (%7,2) kaybedildi. Bu hastaların 5'i erkek (%55,6), 4'ü (%44,4) ise kadındı. Yaş ortalamaları $70,78 \pm 10,0$ /yıl (yaş aralığı 54-85) ve VKİ $23,62 \pm 5,14$ kg/m² idi. Ayrıca 6 hasta malignite nedeniyle opere edilirken, 2 hasta ileus, 1 hastaysa intraabdominal lenfadenopati ve tanı amacıyla opere edildi. Hastalardan 5'i üst abdominal cerrahi, 4'ü ise alt abdominal cerrahi uygulanmıştı. Ortalama operasyon süreleri ortalama $298,33 \pm 99,40$ /dk olduğu hesaplandı (145-480/dk aralığında). Hastalardan 8'inin (%88,8) postoperatif yoğun bakım gereksinimi olurken, bir hasta postoperatif derlenme

sonrasında servis izlemine alındı. Yoğun bakım izlem süreleri ortalama $67,11 \pm 51,02$ /saattir. Tüm hastalarda solunum ve solunum dışı komplikasyon mevcuttu. 4 hastada birden fazla solunumsal komplikasyon mevcuttu. Solunumsal komplikasyon olarak, 6 hastada uzamış mekanik ventilasyon, 5 hastada pleural effüzyon, 3 hastada solunum yetmezliği, 2 hastada ARDS, 1 hastada reentübasyon ve 1 hastada ateletazi saptandı. Solunum-dışı komplikasyon ise 3 hastada görüldü ve tüm hastalarda birden fazla komplikasyon mevcuttu. 4 hastada atrial fibrilasyon, 2 hastada sepsis, 2 hastada kanama, 2 hastada akut böbrek yetmezliği ve 1 hepatik ensefalopati saptandı.

Tablo-2. Solunumsal komplikasyonlar.

Ateletazi: Grafi ve dinleme bulgularıyla

Bronkospazm: Dinleme bulgularıyla

Re-entübasyon: Postoperatif 24 saat içinde tekrar entübasyon gereksinimi olmasıyla

Plevral effüzyon: Grafi bulguları, oskültasyon ve matite varlığıyla

Solunum yetmezliği: Dinleme bulguları ve PaO₂ <60 mmHg ve/veya PCO₂ > 45 mmHg olmasıyla

Uzamış mekanik ventilasyon: 72 saatten fazla mekanik ventilasyon ihtiyacının sürmesiyle

KOAH alevlenme: Preoperatif semptomsuz izlenen hastaların postoperatif öksürük, balgam ve nefes darlığı şikayetlerinin başlamasıyla

Pnömoni: Akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon olması, 38,3 dereceden yüksek ateş ve beyaz küre sayısının >10.000 üzerinde olmasıyla

ARDS/pulmoner ödem: Akciğer grafi bulguları ve PO₂/FiO₂ oranının 200'ün altında olmasıyla tanı konulmuştur.

Tablo-3. Demografik veriler ve nottingham sağlık profili (n:124).

Özellikler	n - (%)	NSP	puan, median
Cinsiyet		Fiziksel yetenek	8,80
Kadın	63 - (50,8)	Ağrı düzeyi	29,10
Erkek	61 - (49,2)	Enerji düzeyi	17,58
		Duygusal reaksiyon	17,59
PPK (yok)	79 - (63,7)	Uyku düzeni	7,81
PPK (var)*	45 - (36,3)	Sosyal İzolasyon	8,83
Plevral Efüzyon	23 - (18,5)	Ortalama	15,53
Atelektazi	12 - (9,7)		
Uzamış MV	11 - (8,9)		
Sol. Yetmezliği	7 - (5,6)		
Bronkospazm	5 - (4,0)		
Pnömoni	4 - (3,2)		
ASA sınıflaması		NSP	
ASA-I	48 - (38,7)	Grup-I	54 - (43,5)
ASA-II	56 - (45,2)	Grup-II	30 - (24,1)
ASA-III	19 - (15,3)	Grup-III	18 - (14,5)
ASA-IV	1 - (0,8)	Grup-IV	22 - (17,7)

*Bazı hastalarda birden fazla PPK görölmüştür.

MV, mekanik ventilasyon; NSP, Nottingham sağlık profili, ASA, PPK, postoperatif pulmoner komplikasyon

Tablo-4. Nottingham sağlık profili ve PPK gelişimi.

NSP	PPK (yok) (n:79)	PPK (var) (n:45)	min-max	*p-değeri
Fiziksel yetenek	4,13 ± 9,83	15,27 ± 24,55	0 - 100	0.005
Ağrı düzeyi	6,80 ± 13,93	13,66 ± 18,54	0 - 78,13	0.034
Enerji düzeyi	20,44 ± 29,25	39,47 ± 39,40	0 - 100	0.006
Duygusal reaksiyon	15,55 ± 18,40	18,23 ± 19,95	0 - 86,01	0.450
Uyku düzeni	12,36 ± 23,26	27,32 ± 29,20	0 - 100	0.004
Sosyal İzolasyon	4,34 ± 10,93	11,74 ± 19,86	0 - 84,03	0.025
Ortalama	63,65 ± 72,75	125,71 ± 114,09	0 - 548,17	0.002

*Student-t testi,

Tablo-5. Preoperatif nottingham sağlık profili puanları.

Özellikler	n	NSP Puanı ± SD	Puan Aralığı
Laparoskopik cerrahi uygulanmış	28	46,14 ± 58,89	0 - 227,71
PPK görölmeyen Olgular	79	63,65 ± 72,65	0 - 466,51
Üst + Alt Abd.cerrahi uygulanmış	96	97,85 ± 99,70	0 - 466,51
Postop.yoğun bakıma alınmış	27	119,18 ± 100,10	0 - 411,70
PPK görölen olgular	45	125,71 ± 114,09	0 - 548,17
Postoperatif dönemde mortalite	9	209,31 ± 130,74	78,61 - 411,70

Tablo-6. Nottingham sağlık profili duyarlılık ve seğiciliği.

NSP Puanı	Duyarlılık	95% CI	Seçicilik	95% CI	+LR	-LR
≥0	100,00	59,0 - 100,0	0,00	0,0 - 4,3	1,00	--
>39,2	100,00	59,0 - 100,0	47,62	36,6 - 58,8	1,91	0,00
>39,51	85,71	42,1 - 99,6	47,62	36,6 - 58,8	1,64	0,30
>47,58	85,71	42,1 - 99,6	52,38	41,2 - 63,4	1,80	0,27
>54,85	71,43	29,0 - 96,3	52,38	41,2 - 63,4	1,50	0,55
>61,09	71,43	29,0 - 96,3	55,95	44,7 - 66,8	1,62	0,51
>63,2	57,14	18,4 - 90,1	58,33	47,1 - 69,0	1,37	0,73
>149,95	57,14	18,4 - 90,1	91,67	83,6 - 96,6	6,86	0,47
>152,84	42,86	9,9 - 81,6	91,67	83,6 - 96,6	5,14	0,62
>227,71	42,86	9,9 - 81,6	97,62	91,7 - 99,7	18,00	0,59
>281,46	28,57	3,7 - 71,0	97,62	91,7 - 99,7	12,00	0,73
>346,86	28,57	3,7 - 71,0	98,81	93,5 - 100,0	24,00	0,72
>398,06	0,00	0,0 - 41,0	98,81	93,5 - 100,0	0,00	1,01
>466,51	0,00	0,0 - 41,0	100,00	95,7 - 100,0	--	1,00

NSP: Nottingham sağlık profili; LR: olasılık oranı; CI: Güven aralığı

*student-t test

Tablo-7. Nottingham sağlık profili duyarlılık ve seğiciliği.

NSP	Kriter	Duyarlılık	Seçicilik	p-değeri
Fiziksel Aktivite	>12,61	33,3	89,4	0.005
Ağrı Düzeyi	>9,99	46,2	80,0	0.034
Enerji Düzeyi	>0	64,1	60,0	0.006
Duygusal Reaksiyon	>19,0	41,0	69,4	0.45
Uyku Durumu	>21,7	48,7	82,4	0.004
Sosyal İzolasyon	>0	33,3	82,4	0.025

NSP: Nottingham sağlık profili

Tablo-8. Nottingham sağlık profili, puanlara göre ppk gelişimi.

NSP	Grup	PPK (yok) n (%)	PPK (var) n (%)	*p-değeri
0 - 49,99	1	40 – (74,1)	14 – (25,9)	
50 - 99,99	2	20 – (66,7)	10 – (33,3)	
100 -149,99	3	13 – (72,2)	5 – (27,8)	
>150	4	6 – (27,3)	16 – (72,7)*	0.001

*student-t test

Tablo-9. Nottingham sağlık profili, gruplara göre postoperatif mortalite (n:9).

NSP	Grup	Mortalite (yok)		Mortalite (var)		p-değeri
		n	(%)	n	(%)	
0 - 49,99	1	54	(100)	0		
50 - 99,99	2	28	(93,3)	2	(6,7)	
100 -149,99	3	16	(88,9)	2	(11,1)	
>150	4	17	(77,3)	5	(22,7)*	*<0.001

*student-t test

Tablo-10. ASA, nottingham sağlık profili ve postoperatif komplikasyonlar.

İndeksler ve Solunumsal Komplikasyonlar	OR	%95 Güven aralığı	*p-değeri
ASA \geq III	7,06	3,10 < OR < 11,01	<0.001
NSP = 4 (>150 puan)	7,62	3,88 < OR < 11,37	<0.001

OR, odds-ratio; *eğri altı χ^2 testi

Tartışma

Çalışmamız, preoperatif yaşam kalitesinin, hastalarda gelişebilecek PPK'ları öngörmeye yararlı olabileceğini göstermektedir. PPK, hastaların morbidite ve mortalitesini artırarak hastanede kalış süresini uzatan önemli bir sorundur. Preoperatif değerlendirme ile risk taşıyan olguların erken belirlenmesi, hastaların postoperatif görülebilecek komplikasyonların azaltılması açısından önemlidir.

Son yıllarda özellikle kardiyak cerrahilerde yaşam kalitesi anketleri (SF-36) ile yapılan araştırmalar yayınlanmıştır (10). Bu araştırmalarda yüksek postoperatif kardiyak riski olan ve düşük yaşam kalitesine sahip hastaların postoperatif yaşam kalitelerinin arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte 70 yaş üstü hastaların daha fazla preoperatif komorbidite sahip olması nedeniyle postoperatif komplikasyonların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (10,11). Çalışmamızda, PPK görülen olgularda preoperatif yaşam kaliteleri oldukça düşük bulunurken, postoperatif dönemde hayatını kaybeden olguların preoperatif yaşam kalitelerinin ise daha da düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar gözönüne alındığında, preoperatif düşük yaşam kalitesine sahip hastalarda, ameliyat kararı verilirken bu anketin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

ASA skorlaması, uzun yıllardır kullanılan, postoperatif mortaliteyi ve solunumsal komplikasyonları öngörmeye yardımcı, pratik olarak hesaplanabilen bir skorlamadır (3). Wong ve

arkadaşları ASA-IV ve üzerinde olan hastalarda %75 pulmoner komplikasyon ve %18 ölüm bildirmiştir (12). ASA-IV ve V grubu hastalar, günlük hayatımızda acil cerrahi grubuna girmekte ve sadece yaşamı tehdit eden durumlarda uygulanmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda ASA-IV ve üzeri sadece 1 hasta yer almıştır. ASA-III ve üzeri olan hastalarda ise solunumsal komplikasyonlar 7,06 kat daha sık görülmüştür. NSP puanı 150 ve üzeri olması durumunda da solunumsal semptomlar 7,62 kat daha sık görülmüştür. Bu birbirine yakın 2 sonuç preoperatif risk öngörmeye ASA ve NSP'nin güçlerinin benzer olduğu göstermektedir.

Beşyüz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 80 yaşın üzerindeki olgularda postoperatif 30 günlük mortalite %6,2 olarak bulunmuş ve bu hastaların %1'inden azının ASA II sınıfında yer aldığı görülmüştür (13). Çalışmamızda 30 günlük mortalite %7,2 idi, ancak literatür bilgisinden farklı olarak, hastalarımızın büyük bir çoğunluğu ASA-I ve II grubu oluşturdu. Ayrıca mortalite görülen olguların %66,6'sı malignite nedeniyle opere edilirken, %88,8'i postoperatif uzamış yoğun bakım süresine (>48 saat) sahipti. Dolayısıyla bu olguların preoperatif yaşam kalitesinin daha düşük olması (209,31 \pm 130,74 puan) da komplikasyonları öngörmeye bu anketin yararını göstermektedir.

NSP, hastaları fiziksel mobilite, ağrı durumları, enerji düzeyi, duygusal reaksiyon, uyku durumu, ve sosyal izolasyon gibi durumlarını değerlendiren bir

ankettir. Çalışmamızda, duygusal durum puanı haricinde diğer tüm değerlendirmelerin ortalama puanları komplikasyon görülen hastalarda daha yüksek saptandı. Bu sonuçla komplikasyon görülen olguların preoperatif hareket etme kabiliyetlerinin daha az, ağrılarının daha fazla, enerji düzeylerinin daha düşük, uyku kalitesi ve durumunun daha kötü olduğu ve kendilerini sosyal olarak daha izole hissettikleri sonucuna varıldı (Tablo-4). Araştırmamızın en önemli noktası, NSP puanının 150 puan ve üzeri olması durumunda hem komplikasyonların ve mortalitenin daha fazla görülmesidir. Elde ettiğimiz bu veriyi literatürde karşılaştırabileceğimiz bir çalışma bulunmamaktadır.

Ameliyat sonuçları ve NSP ile ilgili Thorsen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında bir çalışma yapılmıştır (14). Kritik ekstremitte iskemisi olan hastaların, revaskülarizasyon ameliyatından 3 ay sonra yaptıkları değerlendirmede ağrı skoru ve uyku durumlarında belirgin düzelme olduğunu bildirmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada ise anjina pectorisi olan ve koroner arter bypass ameliyatı olan hastaların postoperatif hareket kabiliyeti, ağrı skoru ve enerji düzeyinde düzelme olduğu bildirilmiştir (15).

Bununla birlikte, akciğer kanserli hastalar üzerinde yeni yapılan bir çalışmada preoperatif egzersiz ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinin, hastaların hastanede yatış sürelerini ve postoperatif komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (16). Hwang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, uyku bozukluğu olan hastalarda PPK daha sık görülmüş, ayrıca gece yapılan ölçümlerde 5 ve üzerinde oksijen desatürasyonu olan hastalarda postoperatif kardiyak, gastrointestinal ve kanama komplikasyonu da daha fazla saptanmıştır (17).

Çalışmamıza benzer sayılabilecek tek çalışma, diğer bir yaşam kalitesi olan St George Respiratory Questionnaire (SGRQ) ile yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmada SGRQ total skoru ≥ 25 olan hastalarda PPK'nın daha sık görüldüğü bildirilmiştir (18). NSP ile yapılan ve 215 hastayı kapsayan diğer bir çalışmada ise, açık kalp ameliyatı planlanan hastalar 3 yıllık sağ kalım açısından

incelenmiştir. Bu çalışmada hastaların nefes darlığı derecesi (RR:2.80, %95 güven aralığı = 1.2–6.5) ve NSP - enerji düzeyinin (RR:1.02, %95 güven aralığı = 1.01–1.03) bağımsız 2 risk faktörü olduğu belirtilmiştir (19). Bununla birlikte NSP puanı, 75 yaş üstü ve kardiyak cerrahi geçirecek hastalarda, uzun dönem sağ kalımı yaş ve cinsiyet faktörleriyle birlikte benzer şekilde göstermiştir (20). Çalışmamızda 1 aylık sağ kalım %92,8 olmak beraber, kaybedilen olguların preoperatif yaşam kaliteleri daha kötü olduğu görülmüştür.

Çalışmamızı kısıtlayan noktalarda bir tanesi, akut ve acil cerrahi girişimlerin çalışmaya dahil edilmeyişidir. Yine elektif kanser cerrahisi planan hastaların da yaşam kaliteleri ve psikolojik durumları da diğer hastalara göre farklılık göstereceği düşünülebilir. Ancak ameliyatların elektif planlanmış olması nedeniyle olası stresin tüm hastalar için benzer olduğu kabul edilmiştir. NSP skorlarına göre gruplandırılarak yaptığımız analizlerde özellikle NSP> 150 puan sınırı temel alındığında hastalarda hem PPK, hemde mortalite açısından riskin arttığını göstermiştir (Tablo-6, 7). Ayrıca mortalite görülen olguların %66,6'sının kanser cerrahisi geçirmesi nedeniyle, bu grubun dışlanmasıyla yapılacak yeni bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, hastaların preoperatif yaşam kalitesinin yükseltilmesinin komplikasyonlara ve mortaliteye etki edip etmeyeceği de ayrı bir araştırma konusu olabilir. NSP anketinin fiziksel yetenek, ağrı düzeyi, enerji düzeyi, duygusal reaksiyon, uyku düzeni, ve sosyal izolasyon gibi parametreleri değerlendirdiği gözönüne alındığında bu parametrelerin preoperatif dönemde iyileştirilmesinin faydalı olabileceği öngörülebilmektedir. Bununla birlikte yaşam kalitesinin klinik önemini araştıran ve uzun vadeli sağ kalımı da değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç

NSP'nin preoperatif değerlendirmede ve risk ön görmede ASA kadar değerli olduğu, postoperatif pulmoner komplikasyon ve mortalite riskini öngörmede yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Lawrence VA, Dhanda R, Hilsenbeck SG, et al. Risk of pulmonary complications after elective abdominal surgery. Chest 1996; 110 (3): 744-50.
2. DeLisser HM, Grippi MA. Perioperative respiratory considerations in the surgical patients. In: Fishman AP (ed). Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed: McGraw-Hill; 1998; 619-69.

3. Wolters U, Wolf T, Stützer H, et al. ASA Classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth* 1996; 77 (2): 217-22.
4. Hunt SM, McEwen J. The development of a subjective health indicator. *Sociol Health Illn* 1980; 2 (3): 231-46.
5. Awdeh H, Kassak K, Sfeir P, et al. The SF-36 and 6-minute walk test are significant predictors of complications after major surgery. *World J Surg* 2015; 39 (6): 1406-12.
6. Kiebzak GM, Pierson LM, Campbell M, et al. Use of the SF36 general health status survey to document health-related quality of life in patients with coronary artery disease: effect of disease and response to coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung* 2002; 31 (3): 207-13.
7. Tabesh H, Tafti HA, Ameri S, et al. Evaluation of quality of life after cardiac surgery in high-risk patients. *Heart Surg Forum* 2014; 17 (6): 277-81.
8. Prieto L, Alonso J, Ferrer M, et al. Are results of the SF-36 health survey and the Nottingham Health Profile similar? A comparison in COPD patients. *Quality of Life in COPD Study Group. J Clin Epidemiol* 1997; 50 (4): 463-73.
9. Kucukdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, et al. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res* 2000; 23 (1): 31-8.
10. Kurfirst V, Mokraček A, Krupauerová M, et al. Health-related quality of life after cardiac surgery--the effects of age, preoperative conditions and postoperative complications. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9 (1): 46.
11. Westerdahl E, Jonsson M, Emtner M. Pulmonary function and health-related quality of life 1-year follow up after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 2016; 11 (1): 99.
12. Wong DH, Weber EC, Schell MJ, et al. Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg* 1995; 80 (2): 276-84.
13. Djokovic JL, Hedley-Whyte J. Prediction of outcome of surgery and anesthesia in patients over 80. *JAMA* 1979; 242 (21): 2301-6.
14. Thorsen H, McKenna S, Tennant A, et al. Nottingham health profile scores predict the outcome and support aggressive revascularisation for critical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23 (6): 495-9.
15. Peric VM, Borzanovic MD, Stolic RV, et al. Severity of angina as a predictor of quality of life changes six months after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81 (6): 2115-20
16. Steffens D, Beckenkamp PR, Hancock M, et al. Preoperative exercise halves the postoperative complication rate in patients with lung cancer: a systematic review of the effect of exercise on complications, length of stay and quality of life in patients with cancer. *Br J Sports Med* 2018; 52 (5): 344.
17. Hwang D, Shakir N, Limann B, et al. Association of sleep-disordered breathing with postoperative complications. *Chest* 2008; 133 (5): 1128-34.
18. Kim ES, Kim YT, Kang CH, et al. Prevalence of and risk factors for postoperative pulmonary complications after lung cancer surgery in patients with early-stage COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11 (1): 1317-26.
19. Chocron S, Etievent JP, Viel JF, et al. Preoperative quality of life as a predictive factor of 3-year survival after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 2000; 69 (3): 722-7.
20. Jokinen JJ, Hippeläinen MJ, Hänninen T, et al. Prospective assessment of quality of life of octogenarians after cardiac surgery: factors predicting long-term outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008; 7 (5): 813-8.

Jinekolojik laparoskopi uygulanan hastaların serebral oksijenasyon takiplerinin retrospektif olarak incelenmesi

The retrospective evaluation of cerebral oxygenation monitorization in patients undergoing gynecologic laparoscopy

Necmiye Ay¹ Ayça Sultan Şahin¹ Asuman Sargin² Ziya Salihoğlu¹ Abdurrahim Derbent²

¹SBÜ 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: Laparoskopik cerrahide uygulanan Trendelenburg pozisyonu ve karbondioksit insüflasyonu ile oluşturulan pnömoperiton, serebral oksijen saturasyonu (rSO₂) ile pek çok sistemi etkilemektedir. Laparoskopik cerrahi sırasında serebral oksijen saturasyonunda oluşan değişiklikler, serebral oksimetre (NIRS) ile ölçülmektedir. NIRS kullanılarak, rSO₂ düşüklüğü ve doku hipoksisi erkenden tespit edilebilmektedir. Bu çalışmada, jinekolojik laparoskopi olgularında uyguladığımız farklı pozitif end ekspirum basıncı (PEEP) düzeylerinin serebral oksijenasyon ve hastaların hemodinamik verileri üzerine olan etkilerini retrospektif olarak araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Jinekolojik laparoskopi uygulanmış, 69 hastanın dosyaları incelendi. 22 hastaya 8 PEEP, 23 hastaya 6 PEEP ve 24 hastaya 4 PEEP uygulanmış olduğu belirlendi. Bu hastaların oluşturduğu gruplara sırasıyla Grup 8, Grup 6 ve Grup 4 isimleri verildi. Non-invaziv ortalama kan basıncı (OKB), kalp hızı (KAH), oksijen saturasyonu (SpO₂), end-tidal karbondioksit (ETCO₂) ve rSO₂ verilerini kaydedildi.

Bulgular: Hasta Trendelenburg pozisyonuna alındıktan ve intraperitoneal insüflasyon uygulandıktan sonraki KAH ve OKB'nin tüm gruplarda belirgin olarak azaldığı görüldü. Üç grupta da entübasyon sonrası ETCO₂ değerine göre, sonrasında meydana gelen tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlı artmış (p<0.05), SpO₂ ve rSO₂ değerlerinde meydana gelen değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Tüm gruplardaki ETCO₂ ile rSO₂ arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı.

Sonuç: Trendelenburg pozisyonundaki laparoskopik cerrahilerde; 8 PEEP, 6 PEEP ve 4 PEEP uygulanmasının serebral oksijenasyonu etkilemediğini, CO₂ insüflasyonu ile pnömoperiton oluşturulmasıyla meydana gelen ETCO₂ artışın rSO₂ değerlerini etkilediğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Jinekolojik laparoskopi, pnömoperiton, Trendelenburg pozisyonu.

Abstract

Aim: Several systems and cerebral oxygen saturation are affected by Trendelenburg position and pneumoperitoneum created by carbon dioxide insufflation. Alterations in cerebral oxygen saturation (rSO₂) during laparoscopic surgery and PEEP administration are measured by cerebral oximetry (NIRS). By using NIRS, depression in rSO₂ tissue hypoxia and can be detected earlier, as soon as is affected. In this study, we aimed to investigate retrospectively the effects of different PEEP levels on cerebral oxygenation and hemodynamic effects of patients undergoing gynecologic laparoscopy.

Materials and Methods: The files of 69 patients undergoing gynecologic laparoscopy were analyzed. Eight 8 PEEPs in 22 patients, 6 PEEPs in 23 patients and 4 PEEPs in 24 patients had been administrated. The groups were named as Group 8, Group 6 and Group 4. Non-invasive arterial blood pressure (ABP), heart rate (HR), oxygen saturation, end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) and rSO₂ were recorded in all patients.

Yazışma Adresi: Necmiye Ay
SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-mail: hisarneco@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 18.05.2018 Kabul Tarihi: 09.07.2018

Results: After the patient was put into Trendelenburg position and after intraperitoneal insufflations were given, ABP and HR were significantly reduced in all groups. After intubation, in all groups ETCO₂ was increased significantly, but the changes in SpO₂ and rSO₂ were not statistically significant. There was a significant positive correlation between ETCO₂ and rSO₂ in all groups ($p < 0.05$).

Conclusion: We think that during laparoscopic surgery in Trendelenburg position, administration of 8 PEEPs, 6 PEEPs and 4 PEEPs in did not affect cerebral oxygenation, ETCO₂ increase due to CO₂ insufflation and occurrence of pneumoperitoneum can affect the rSO₂ values.

Keywords: Gynecologic laparoscopy, pneumoperitoneum, Trendelenburg position.

Giriş

Laparoskopik girişimlerde, Trendelenburg pozisyonu uygulanması ve CO₂ insüflasyonu ile yapay pnömoperiton oluşturulması gerekmektedir. Pnömooperitonun etkisiyle atelektazi gelişerek oksijenasyon etkilenebileceğinden, hastalara intraoperatif olarak profilaktik pozitif end ekspiryum basıncı (PEEP) uygulanması önerilmektedir. Biz de rutin klinik uygulamamızda, Trendelenburgda ve CO₂ insüflasyonu eşliğinde yapılan jinekolojik laparoskopi olgularında; hastaların oksijenasyonuna ve akciğer basınçlarına göre belirlediğimiz farklı PEEP düzeylerini intraoperatif olarak kullanılmaktayız. Serebral oksijenasyonun etkilendiği durumları belirlemede standart monitörizasyon yeterli olmayabileceği için, son zamanlarda rSO₂ ölçümüne yarayan serebral oksimetre (NIRS) gibi monitörler kullanıma girmiştir. NIRS sayesinde doku hipoksisi oluşmadan, serebral oksijenasyonun kötü yönde etkilenmeye başladığı erkenden saptanabilmektedir (1,9). Literatürde, Trendelenburg ve pnömoperiton uygulanan jinekolojik laparoskopi ameliyatlarında NIRS kullanılan az sayıda çalışmanın mevcut olduğu görülmektedir. Ancak, son yayınlarda robotik cerrahi, kardiyak cerrahi, travma cerrahisi, jinekolojik cerrahi ve laparoskopik cerrahi gibi farklı alanlarda da kullanıldığı göze çarpmaktadır (2). Kliniğimizde özellikle Trendelenburg pozisyonunda yapılan jinekolojik laparoskopik cerrahi olgularında hasta güvenliğini arttırmak, operasyon sırasında gelişebilecek komplikasyonları erkenden belirlemek ve önlem alabilmek için non-invaziv yöntem olan NIRS monitörizasyonu yapılmaktadır.

Çalışmadaki öncelikli amaç, Trendelenburg pozisyonu ve CO₂ insüflasyonu uygulanmış hastalardaki farklı düzeylerde PEEP kullanımının serebral oksijenasyonu etkileyip etkilemediğini

ortaya koymak olup, ikinci amaç ise hemodinamik etkilenme olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı (12.02.2018/2018-03-01) alındıktan sonra, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde koruyucu amaçla PEEP uygulanmış hastalarda, dosya verileri taranarak retrospektif olarak yapıldı. Genel anestezi ile jinekolojik laparoskopi uygulanmış, ASA-II risk grubunda, 69 hastanın dosyaları incelendiğinde; 22 hastaya 8 PEEP, 23 hastaya 6 PEEP ve 24 hastaya 4 PEEP uygulanmış olduğu belirlendi. Bu hastaların oluşturduğu gruplara sırasıyla Grup 8, Grup 6 ve Grup 4 isimleri verildi.

Kliniğimizde, laparoskopik cerrahi yapılan ameliyathane odasında, peroperatif rutin monitörizasyonun (KAH, SpO₂, ETCO₂, non-invaziv kan basıncı) yanında NIRS (INVOS TM 5100C Cerebral/Somatic Oximeter, USA) cihazı ile non-invaziv olarak hastanın alnına yapıştırılan prob aracılığıyla serebral oksijenasyon monitörizasyonu (rSO₂) yapılmakta ve tüm monitörizasyonlardan elde edilen veriler 5'er dakika aralıklar ile anestezi takip formuna kaydedilmektedir. Jinekolojik laparoskopide, kliniğimizde intraoperatif olarak sıvı yönetiminde 4-2-1 kuralına göre tüm hastalara standart uygulama yapılmaktadır. Tüm hastalara standart anestezi indüksiyonunda midazolam, propofol, fentanil ve rokuronyum; anestezi idamesinde ise oksijen-hava karışımı içinde desfluran inhalasyon anestezisi ve remifentanil infüzyonu kullanılmaktadır.

Çalışmada; anestezi takip formuna kaydedilen OKB, KAH, SpO₂, ETCO₂ gibi rutin monitörizasyon verilerinin yanı sıra hastalardan elde edilmiş olan NIRS verileri tarandı. Gruplara göre anestezi indüksiyonundan önce, entübasyon

sonrası, insüflasyon sonrası abdominal basınç artırılıp Trendelenburg pozisyonuna (AP-T) alındıktan sonra, AP-T'nin 5.dk, 10.dk, 15.dk, 20.dk, 25.dk verileri kaydedildi. Hastanın AP-T sonlanıp supin pozisyona alındıktan sonraki verileri ile cerrahi işlem bittiğinde ve anestezi sonlandığındaki verileri kaydedildi. Ayrıca her bir hastanın verilerinin kaydedildiği forma yaş, boy, kilo ve ASA değerleri yazıldı. Çalışmaya 18 yaş altı hastaların verileri ve eksik doldurulan dosyalar dahil edilmedi.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Frekans, yüzde, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra, normal dağılımın incelenmesi için *Kolmogorov-Smirnov* dağılım testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında *Pearson* Ki-Kare testi, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında *One Way ANOVA* testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda *Repeated Measures ANOVA* uygulandı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

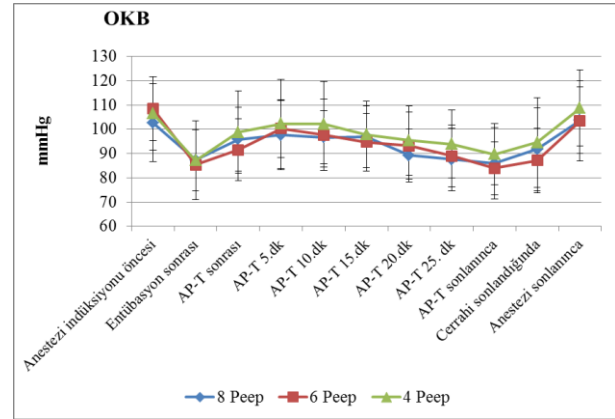
Dosyaları taranan 69 hastanın demografik verileri Tablo-1'de sunulmuştur. Grup 8'de ASA-I 6 hasta (%27.3), ASA-II 16 hasta (%72.7), Grup 6'da ASA-I 4 hasta (%17.4), ASA-II 19 hasta (%82.6), Grup 4'de ASA-I 7 hasta (%29.2), ASA-II 17 hasta (%70.8) olarak bulundu. Grupların demografik özellikleri ve ASA risk grupları açısından gruplar arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo-1).

Tablo-1. Gruplara Göre Yaş, Boy, Kilo Ortalamaları.

	Grup 8	Grup 6	Grup 4	p
	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
Yaş	40.773 ±9.401	46.348± 13.340	44.583± 7.192	0.186
Kilo (kg)	72.591 ±12.682	77.652± 13.459	72.625± 13.233	0.329
Boy (cm)	158.864± 5.743	159.783± 6.494	160.458± 6.086	0.678

SS: Standart sapma, $p > 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı değil.

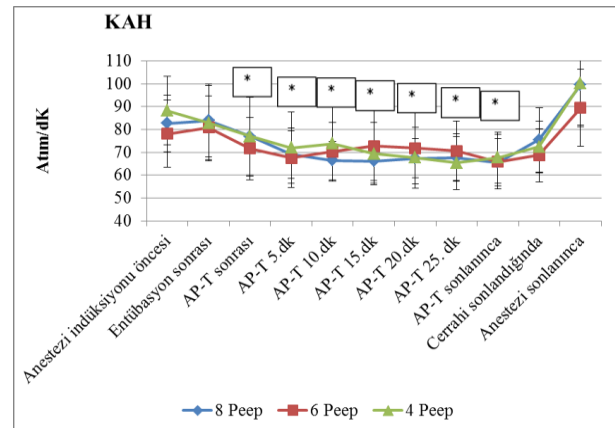
Gruplar arası OKB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Ancak grup içindeki OKB değişimleri başlangıç düzeyleri ile karşılaştırıldığında, üç grupta da anestezi öncesi OKB değerine göre, entübasyon sonrası düşüş ve sonrasında anestezi bitimine kadar olan dönemdeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Şekil-1).



Şekil-1. OKB bulguları.

AP-T: Abdominal basınç sonrası Trendelenburg pozisyonu
OKB: Ortama kan basıncı (mmHg)

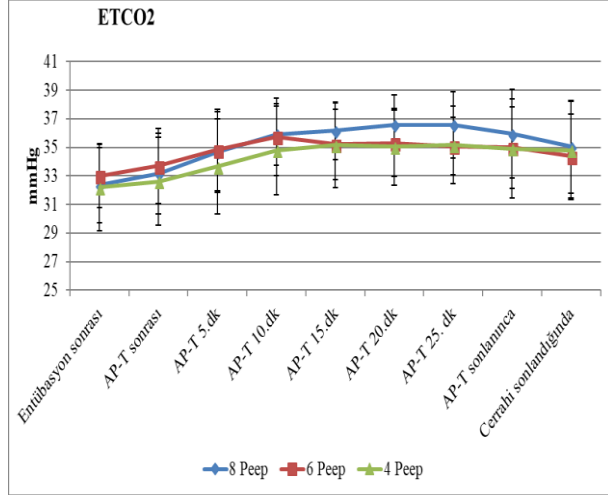
Gruplar arası KAH karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bununla birlikte Grup 8, Grup 6 ve Grup 4'te grup içinde anestezi indüksiyonu öncesi ve entübasyon sonrası KAH değerine göre; sonrasında meydana gelen KAH değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış olduğu görülmüştür ($p < 0.05$) (Şekil-2).



Şekil-2. KAH bulguları.

KAH: Kalp atım hızı (atım/dk)

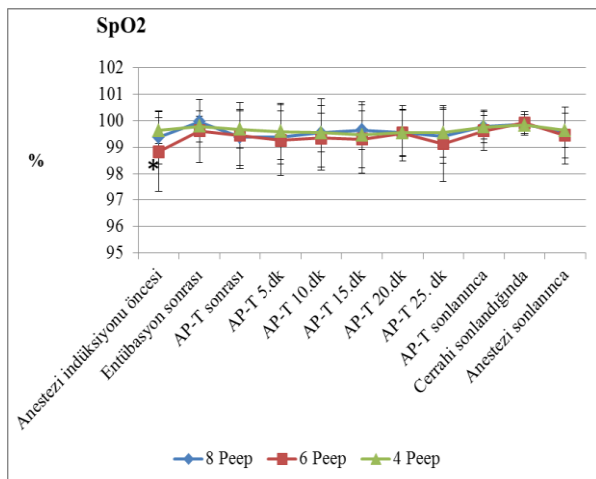
Gruplar arası ETCO₂ ölçümleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Şekil-3). Üç grupta da entübasyon sonrası ETCO₂ değerine göre, sonrasında meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Üç grupta da ölçülen ETCO₂ değerleri entübasyon sonrasına göre; AP-T 5.dk, 10.dk, 15.dk, 20.dk, 25.dk'daki ve AP-T sonlandırıldığındaki değerler anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur (p<0.05) (Şekil-3).



Şekil-3. ETCO₂ bulguları.

ETCO₂: End-tidal karbondioksit (mmHg)

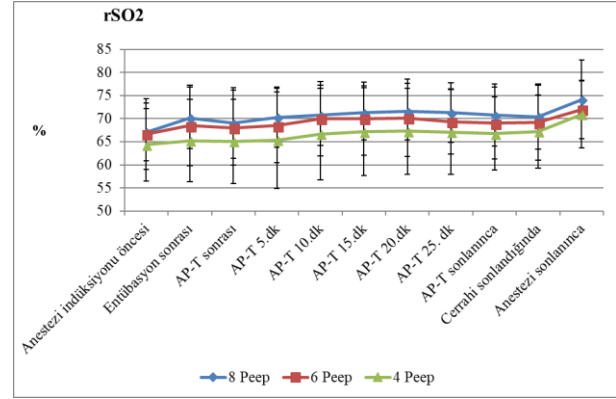
Gruplar arası SpO₂'i değerleri karşılaştırıldığında; üç grupta da SpO₂ değerlerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05) (Şekil-4).



Şekil-4. SpO₂ bulguları.

SpO₂: Oksijen satürasyonu (%)

Üç grupta da rSO₂ değerlerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). Tüm gruplarda OKB, KAH ve SPO₂ ile rSO₂ arasında anlamlı ilişki yoktur, ETCO₂ ile rSO₂ arasında pozitif anlamlı korelasyon vardır (Tablo-2, Şekil-5).



Şekil-5. rSO₂ Bulguları

rSO₂: Serebral doku oksijen satürasyonu (%)

Tablo-2. rSO₂ ile Diğer Vital Bulguların İlişkisi.

	rSO ₂					
	8 PEEP		6 PEEP		4 PEEP	
	r	p	r	p	r	p
OAB	-	0.936	0.114	0.739	-	0.894
KAH	-	0.310	0.146	0.669	-	0.327
ETCO ₂	0.975	0.000	0.895	0.001	0.765	0.016
SPO ₂	0.227	0.501	0.162	0.633	-	0.496

r: Korelasyon katsayısı

Tartışma

Laparoskopik jinekolojik girişimlerde, oksijenasyonu iyileştirmek ve perioperatif ateletazi gelişimini önlemek amacıyla, kliniğimizde rutin olarak hastaların gereksinimine göre farklı düzeylerde PEEP uygulanmaktadır. Laparoskopik cerrahide PEEP titrasyonu için konvansiyonel olarak hastanın oksijenasyonu, vücut kitle indeksi, vücut yapısı, uygulanan pozisyon, akciğer basınçları, akciğer kompliyansı ve basınç-volüm eğrisindeki

alt infleksiyon noktasına göre belirlenmesinin yanı sıra günümüzde özofagial basınç ölçümü ve torasik impedans tomografi kullanılmasına yönelik çalışmalar vardır (3). Biz kliniğimizde laparoskopi sırasında PEEP titrasyonu amacıyla rutin olarak akciğer volümleri, basınçları ve hastanın oksijenasyonunu dikkate almaktayız.

Çalışmada, farklı düzeylerde PEEP uygulanmasının yol açtığı ortalama OKB değişiminin, gruplar arasında anlamlı bir farka yol açmadığı dosya kayıtlarında saptandı. Ancak tüm gruplarda başlangıç değerine göre, sonrasındaki ölçüm zamanlarında OKB'de anlamlı azalma saptanmıştır. Kan basıncındaki bu değişimlere pozitif basınçlı ventilasyon ve PEEP uygulamasının yol açtığı düşünülmektedir. PEEP ve pozitif basınçlı ventilasyonun temel olarak intratorasik basıncı arttırdığı, venöz geri dönüşü azalttığı, sol ventrikül fonksiyonuna olumsuz etki yaptığı ve özellikle bu etkinin kardiyak rezervi kısıtlı hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır (4). Çalışmada grup içi ortalama arter basıncında anlamlı bir azalma meydana gelmiş, ancak bu azalma fizyolojik sınırların altına inmeyecek şekilde olmuş ve acil müdahale gerektirecek bir hipotansiyonun gelişmediği gözlenmiştir. Bunu bizim taradığımız dosyalardaki hastaların kardiyak rezervi kısıtlı olmayan ASAI-II hasta grubunda olmasına bağlayabiliriz.

Çalışmada, hasta kayıtları incelendiğinde kalp atım hızı (KAH) değişimleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, tüm gruplarda anestezi indüksiyonu öncesi ve entübasyon sonrası KAH değerine göre; sonrasında meydana gelen KAH değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış olduğu görülmüştür. Çiçek ve ark. (5), 15 mmHg dan daha düşük intraabdominal insuflasyon basıncı verilirken 10 cmH₂O PEEP uygulandığında, gruplar arası değerlendirmede KAH ve kan basınçlarında istatistiksel ve klinik anlamda farklılık oluşmadığını görmüşlerdir. Bunun sonucunda da, 10 cmH₂O PEEP uygulaması ile 15 mmHg dan daha düşük insuflasyon basınçlarının, hemodinamik parametreleri olumsuz etkilemediğini ifade etmektedirler. Hastanemizdeki laparoskopik cerrahi operasyonlarda 15 mmHg'ı geçmeyen insuflasyon basınçları uygulanmaktadır.

Yong ve ark. (6) jinekolojik laparoskopik ve genel cerrahi laparoskopik girişimler sırasında meydana

gelen kritik olayları 5 yıl süreyi içine alacak şekilde retrospektif olarak inceledikleri geniş çalışmada, pnömoperiton sonrası 14 kardiyak arrest meydana geldiğini, bunun 12'sinde öncesinde kalp atım hızında yavaşlama olduğunu saptamışlardır. Onlar da pnömoperiton sonrası meydana gelen bu kalp atım hızı azalmasının, periton gerilmesine bağlı olarak gelişen vagal refleks ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Pnömoperiton azaltılması ve atropin sülfat ile bradikardinin geçtiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde pnömoperiton sonrası KAH azalması olmuş ancak ek bir müdahale gerektirecek bir hemodinamik bozulma gerçekleşmemiştir. KAH azalmasının Trendelenburg pozisyonu uygulanmasıyla birlikte pnömoperitonun peritonda gerilmeye yol açarak vagal refleks ortaya çıkardığını ve KAH'da yavaşlamaya yol açtığını düşünebiliriz.

Trendelenburg pozisyonuyla diyafragmanın sefalada doğru yer değiştirdiği ve bunun sonucunun da fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK)'de azalma ve ölü boşluk ventilasyonunda artma şeklinde olduğu ortaya konmuştur (7). FRK azalması ve alveol ölü boşluk artışının, ventilasyon-perfüzyon (V/Q) oranında dengesizliğe neden olduğu belirtilmektedir. Kim ve ark. (8) laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda, 5 cmH₂O PEEP uygulamasının ateletazi oluşumunu azaltacağını ve oksijenasyonda düzelmeye sağladığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hasta dosyaları incelendiğinde tüm laparoskopik cerrahi operasyonları geçiren hastalara PEEP uygulandığı tespit edildi ve üç grupta da SPO₂ değerlerinde olumsuz etkilenme olmadığı görüldü.

Han ve ark. (9) laparoskopik histerektomilerde Trendelenburg pozisyonunda ve pnömoperiton sırasında kontrole göre rSO₂'de anlamlı azalma gözlemişlerdir. Çalışmacılar, 30° Trendelenburg pozisyonunun santral venöz basıncı arttırarak serebral venöz drenajı engellediği ve böylece intrakraniyal basıncı arttırdığı ve rSO₂'de anlamlı azalmaya yol açtığını belirtmişlerdir (9). Mavrocordatos ve ark. (10) da, Trendelenburg uygulamasının intrakraniyal basınç ve rSO₂'yi etkileyebileceğini belirtmişlerdir.

Arteriyel kandaki karbondioksit serebral arteriyoller tonusun en güçlü düzenleyicisi olup, hiperkapni durumunda serebral arteriyollerin dilatasyonu ile serebral kan akışında ve hacminde artışa neden olur. Hipokapni vakalarında, nabız oksimetresi ile

ölçülen oksijen saturasyonu normal olmasına rağmen serebral arteriyoller vazokonstriksiyona bağlı olarak serebral doku hipoksisi gelişebilir (11). Trendelenburg pozisyonu ve pnömoperitonun birlikte kullanılmasının sonucunda intrakraniyal hipertansiyonu artırma olasılığı daha yüksektir (12). Park ve ark. (13), Trendelenburg pozisyonunda pnömoperiton uygulanan hastalarda NIRS kullanmışlar ve serebral oksijenasyonda hafif bir artış olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışmada PaCO₂'ni sabit tutmuşlar operasyonun sonunda artmış olan ETCO₂'nin ve kalp hızının artmasının rSO₂'deki artışın nedeni olduğu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda, üç grupta da entübasyon sonrası ETCO₂ değerine göre, daha sonra ölçülen ETCO₂ değerleri istatistiksel olarak anlamlı artmış ve ETCO₂ ile NIRS arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Biz de Park ve ark. (13) çalışmasına benzer şekilde rSO₂ deki anlamlı artışın, ETCO₂'nin artışının nedeni olduğunu düşünmekteyiz.

Teorik olarak, yüksek PEEP seviyeleri santral venöz basıncı arttırarak, kalp debisi ve kan basıncında azalma meydana getirir, bunun sonucunda da serebral perfüzyon basıncını (SPP) azaltıp intrakraniyal basıncını arttırabilir (14). Çalışmada her üç grup karşılaştırıldığında, NIRS değerlerinde meydana gelen değişimlerin

istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik ve bu sonucun hastalara yüksek PEEP değerlerinin uygulanmamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca hastalara yüksek olmayan PEEP kullanılmasının serebral hemodinamikler üzerine olumsuz etkisinin olmadığı kanısındayız. Çünkü kullandığımız PEEP değerinin, intrakraniyal basıncı aşan bir değer olmadığı ve maksimum 8 cmH₂O olduğu için SPP'yi etkilemediği kanısındayız. Benzer bir şekilde yapılan bir çalışmada, Trendelenburg pozisyonu ve karbondioksit pnömoperiton sırasında 10 cmH₂O PEEP uygulamasının, rSO₂ üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (15). Bu da bizim çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir.

Sonuç

Çalışmamızda rSO₂ bozukluğu saptanan hasta olmamıştır. Biz bunu serebral oteoregülasyon veya perfüzyon bozukluğu için risk faktörü olan hasta grubunun olmamasına, sadece ASAI ve ASAII hasta grubunun bulunmasına bağlamaktayız. Bu nedenle de rutin rSO₂ takibi kullanılmasını önermemekteyiz. Ancak serebral oteoregülasyon veya perfüzyon bozukluğu için risk faktörü olan hasta grubunda kullanımı anlamlı olabilir. Bunlar bizim çalışmamızın limitasyonudur ve daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Pasch T, Zalunardo M. Intraoperatives Monitoring. Notwendiges, sinnvolles und überflüssiges. *Anaesthetist* 2000; 49 (1): 2-6.
2. Hoppenstein D, Zohar E, Ramaty E, Shabat S. The effects of general vs spinal anesthesia on frontal cerebral oxygen saturation in geriatric patients undergoing emergency surgical fixation of the neck of the femur. *J Clin Anesth* 2005; 17 (6): 431-8.
3. Carron E. Positive end-expiratory pressure in obese patients during general anaesthesia. The role of intraabdominal pressure. *Br J Anaesth* 2018; 120 (2): 409-10.
4. Luecke T, Pelosi P. Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Critical Care* 2005; 9 (6): 607-21.
5. Çiçek F, Ün C, Kılıcı O ve ark. The effects of 10 cmH₂O positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation, respiratory mechanics and hemodynamic parameters in laparoscopic cholecystectomy operations. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (3): 397-402.
6. Yong J, Hibbert P, Runciman WB, Coventry BJ. Bradycardia as an early warning sign for cardiac arrest during routine laparoscopic surgery. *Int J Qual Health Care* 2015; 27 (6): 473-8.
7. Takahata O, Kunisawa T, Nagashima M, et al. Effect of age on pulmonary gas exchange during laparoscopy in the Trendelenburg lithotomy position. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51 (6): 687-92.
8. Kim JY, Shin CS, Kim HS, et al. Positive end-expiratory pressure in pressure-controlled ventilation improves ventilatory and oxygenation parameters during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2010; 24 (5): 1099-103.

9. Han S, Moon H, Oh Y, Lee J. Cerebral oxygenation during gynecologic laparoscopic surgery. *Anesthesiology* 2003; 99: A277.
10. Mavrocordatos, P, Bissonnette, B, Ravussin, P. Effects of neck position and head elevation on intracranial pressure in anaesthetized neurosurgical patients: Preliminary results. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12 (1): 10-4.
11. Vegh T, Szatmari S, Juhasz M, et al. One-lung ventilation does not result in cerebral desaturation during application of lung protective strategy if normocapnia is maintained. *Acta Physiol Hung* 2013; 100 (2): 163-72.
12. Halverson A, Buchanan R, Jacobs L, et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. *Surgical Endoscopy* 1998; 12 (3): 266-9.
13. Park EY, Koo BN, Min KT, Nam SH. The effect of pneumoperitonium in the steep Trendelenburg position on cerebral oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53 (7): 895-9.
14. Muench E, Bauhuf C, Roth H, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation. *Crit Care Med* 2005; 33 (10): 2367-72.
15. Jo YY, Lee JY, Lee MG, Kwak HJ. Effects of high positive end-expiratory pressure on haemodynamics and cerebral oxygenation during pneumoperitonium in the Trendelenburg position. *Anaesthesia* 2013; 68 (9): 938-43.

Primer biliyer sirozda çölyak hastalığı birlikteliği**Coexisting of coeliac disease in primary biliary cirrhosis**Sezgin Vatansever¹Zehra Betül Paköz²Belkıs Ünsal¹¹ İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye² Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye**Öz**

Amaç: Otoimmün hastalıklar genel olarak birliktelik gösterme eğilimindedirler. Primer biliyer siroza (PBS) da diğer otoimmün hastalıkların yanı sıra çölyak hastalığı (ÇH) eşlik edebilmektedir. Bu çalışmada PBS'li hastalarda ÇH'nin prevalansı değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Nisan 2006-Aralık 2017 tarihleri arasında tanı alan ve takipli olan 238 PBS'li hasta, kontrol grubu olarak alınan 205 sağlıklı gönüllü ile prospektif olarak karşılaştırıldı. Hastalarda Anti Gliadin IgA ve IgG (AGA), Anti Endomisyum IgA ve IgG (EMA) antikoları immunofloresans yöntemi ile bakıldı. Antikoları pozitif saptanan hastalardan duodenum ikinci kısmından biyopsi alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 238 hastanın yaş ortalaması 54,2±12 olup 16'sı erkekti. Kontrol grubundaki 205 kişinin 115'i kadın (%56,1), 90'ı erkek ve yaş ortalaması 43,8±14,4'tü. PBS'li 4 hastada AGA ve EMA pozitifliği (%1,7) saptandı. PBS'li hastaların hiçbirinde ÇH semptomları yoktu. On üç (%5,46) hastada ise düşük titrede AGA pozitifliği saptandı. Kontrol grubundaki bir (%0,4) hastada EMA, AGA IgA ve IgG yüksek titrede pozitif saptandı ve PBS'li grup ile istatistiksel fark saptanmadı (p=0,379). PBS tanısı olan ve EMA, AGA pozitif saptanan dört hastanın biyopsisinde, bir hastada Marsh 1, bir hastada Marsh 2 ve iki hastada Marsh 3 ile uyumlu duodenum biyopsi bulguları saptandı. EMA ve AGA'sı pozitif olan kontrol grubundaki bir hastanın ince barsak biyopsisi ise Marsh 3 ile uyumluydu.

Sonuç: PBS ve ÇH, birbiri ile ilişkili olabilen hastalıklardır. PBS tanılı hastalarda, ÇH açısından seropozitif olan hastaların takibinin ÇH ve komplikasyonlarına da yönelik olması ve tanı konulan hastalara glutensiz diyetin başlanması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Çölyak hastalığı, primer biliyer siroz.

Abstract

Aim: Autoimmune disorders tend to show co-occurrence. Coeliac disease (CD) may accompany primary biliary cirrhosis (PBC) like other autoimmune diseases. In this study, we aimed to evaluate the prevalence of CD in PBC patients.

Materials and Methods: Two hundred and thirty-eight patients whom diagnosed as PBC between April 2006-December 2017 and 205 healthy volunteers as control group compared prospectively. AGA IgG, AGA IgA, EMA IgG and EMA IgA results evaluated. Duodenum biopsies were obtained in patients who had positive AGA and EMA results.

Results: Median age was 54.2±12 in PBC patients and 43.8±14.4 in control group. Sixteen of 238 PBC patients and 90 of 205 control were male. Four (1.7%) PBC patients had AGA and EMA positivity. None of PBC patients had symptoms for CD. Thirteen (5.46%) patients had AGA positivity with low titration. One (0.4%) healthy control had EMA and AGA positivity and there was no statistical difference between two groups (p=0.379). According to Marsh classification of duodenal biopsies we found one Marsh 1, one Marsh 2 and two Marsh 3 in PBS group. one control who had positive EMA and AGA results showed Marsh 3 in duodenal biopsies.

Yazışma Adresi: Zehra Betül Paköz

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

E-mail: betulpakoz@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 28.02.2018 Kabul Tarihi: 11.07.2018

Conclusion: PBC and CD may be associated. PBC patients who are seropositive for CD must be followed according to complications of CD. Gluten-free diet is required for these patients.

Keywords: Coeliac disease, primary biliary cirrhosis.

Giriş

Primer biliyer siroz (PBS), klinik belirtiler, histolojik özellikler ve serolojik bulgular ile tanınan kronik bir karaciğer hastalığıdır. Küçük ve orta safra yollarını tutan biliyer epitelyal hücrelerinin non pürülan inflamatuvar destruksiyonudur (1). Büyük safra yolları korunmuştur. Safra yollarında hasar yaratan bu patofizyoloji net olarak anlaşılamamıştır, ancak gidişat otoimmün bir doğayı çağrıştırmaktadır. Çevresel ve genetik faktörler hastalığın ortaya çıkması ve progresyonunda şüpheli faktörlerdir. Anti mitokondrial antikor (AMA), hastaların %90'ında görülmektedir (2).

Otoimmün bir hastalık olan PBS'ye diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Sjögren sendromu %30-59, romatoid artrit %3-26, hipotiroidi %11-32, otoimmün tiroidit %3-6, çölyak hastalığı (ÇH) %6, otoimmün anemi %1-2 ve ülseratif kolit %0,5-1 oranında PBS'ye eşlik eder (3).

ÇH gluten içeren tahıl ve tahıl ürünlerine karşı duyarlılık sonucu gelişen, genellikle malabsorbsiyonla seyreden, ince barsak mukozasında karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyetle klinik ve histolojik iyileşme gösteren, primer bir ince barsak hastalığıdır (4). Buğday, yulaf, arpa ve çavdarda bulunan gluten insan için immunojeniktir (5). ÇH'de kendi immunolojik ve genetik mekanizmalarından dolayı otoimmün hastalıklar artmaktadır (6). Sjögren sendromu, rekürren aftöz stomatit ve dental enamel defekti hayat konforunu bozan diğer manifestasyonlardır (7-9). ÇH ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile de ilişkilidir (10,11). Duodenal tutulumlu Crohn hastalığının ÇH'den ayırmak güç olabilir. Tanısal antikorlar her iki hastalıkta da görülebilir (12). ÇH'de karaciğer ile ilgili hafif transaminaz yüksekliğinden, primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, otoimmün kolanjite kadar birçok otoimmün hastalık eşlik edebilir (13-16).

Bu çalışmanın amacı PBS hastalarında eşlik eden ÇH birlikteliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 238 PBS'li hasta retrospektif olarak tarandı. Kontrol grubu olarak alınan 205 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldı. AMA pozitifliği, serumda ALP ve GGT yüksekliği ve karaciğer biyopsisinde

PBS bulguları olan olguların üç kriterden ikisinin pozitif olması ile PBS tanısı konuldu. Hastalarda Anti Gliadin IgA ve IgG (AGA), Anti Endomisyum IgA ve IgG (EMA) antikorları Euroimmune firmasının kitleri ve immunofloresans yöntemi ile manuel olarak çalışıldı. Tek başına sınırdaki pozitif olan AGA'lar negatif olarak kabul edildi. Antikorları pozitif saptanan hastalardan duodenum ikinci kısmından biyopsi yapıldı. Biyopsiler formalin solüsyonuna alınarak patoloji laboratuvarında değerlendirildi. ÇH, artmış intraepitelyal lenosit ile hafif villoz atrofi, subtotal veya total villoz atrofi olarak Marsh sınıflamasına göre değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede, ortalamalar ve standart sapmalar birlikte verildi. Hastaların dağılımları kategorik olan değişkenlerde Pearson Ki-Kare testi ve Fisher'in Tam Testi kullanılarak $p < 0,05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar SPSS 17.0 programı ile gerçekleştirildi.

Bulgular

Çalışmaya, AMA pozitifliği, serumda ALP ve GGT yüksekliği ve karaciğer biyopsisinde PBS bulguları kriterlerinden ikisi pozitif olan ve böylece PBS tanısı konulan toplam 238 hasta alındı.

Çalışmaya alınan 238 hastanın yaş ortalaması $54,2 \pm 12$ olup 16'sı erkeklerden oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki 205 kişinin 115'i kadın (%56,1), 90'ı erkek ve yaş ortalaması $43,8 \pm 14,4$ 'tü. PBS'li dört hastada AGA ve EMA pozitifliği (%1,7) saptandı. On üç (%5,46) hastada ise düşük titrede AGA pozitifliği saptandı. Kontrol grubundaki bir (%0,4) hastada EMA, AGA IgA ve IgG yüksek titrede pozitif saptandı ($p=0,379$).

PBS'li hastaların hiçbirinde ÇH semptomları yoktu. %80,7'sinde AMA pozitifliği. Tüm hastalarda %58,0, AMA pozitif hastalarda %54,9, AMA negatif olanlarda ise %71,7 ANA pozitifliği de mevcuttu. PBS'li hastaların 41'ine (%17,2) klinik sirozu olduğundan karaciğer biyopsisi yapılmadı. Biyopsi yapılan hastaların 57'sinde evre 1 (%28,9), 36'sında evre 2 (%18,2), 55'inde evre 3 (%27,9) ve 49'unda evre 4 (%24,8) PBS saptandı (Tablo-1).

Tablo-1. Primer biliyer kolanjit ve kontrol grubunun özellikleri.

	Primer biliyer kolanjit n=238	Kontrol n=205	P
Yaş	54,2±12,0	43,8(±)14,4	<0.01
Cinsiyet (K/E)	222/16	115/90	<0.01
EMA	4	1	0.379
AGA	17	1	<0.01
Marsh sınıflaması			
0	-	-	
1	1	-	
2	1	-	
3	2	1	

PBS tanısı olan ve EMA, AGA pozitif saptanan dört hastanın biyopsisinde, bir hastada Marsh 1, bir hastada Marsh 2 ve iki hastada Marsh 3 ile uyumlu duodenum biyopsi bulguları saptandı. EMA ve AGA'sı pozitif olan kontrol grubundaki bir hastanın ince barsak biyopsisi ise villöz atrofi (Marsh klasifikasyonuna göre evre 3) göstermekteydi.

ÇH tanısı konulan hastalara glutensiz diyet başlandı.

PBS'li grupta ÇH olan hastaların yarısında diğer otoimmün hastalıklar da eşlik etmekteydi.

Tartışma

ÇH'nin erişkinlerde görülme oranı İngiltere'de yapılan bir çalışmada 1:87 ve Amerika'da yapılan diğer bir çalışmada 1:105 saptanmıştır (17,18). Çalışmamızda PBS'li hastalarda ÇH birlikteliği toplum verileri ile benzer saptanmıştır.

Primer biliyer sirozun sıklıkla çeşitli otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösterdiği bilinmektedir. PBS'de ÇH sıklığı bölgesel farklılık gösterebilmektedir. Güney Galler'de 67 hastadan oluşan bir çalışmada %6 bulunurken, İtalya'daki 65 hastadan oluşan bir çalışmada ise ÇH saptanmamıştır (19,20). Çalışmamızda PBS'li hastalarda prevalans %1,7 idi. Bu hastaların hiçbirinde ÇH'nin tipik ya da atipik semptomları yoktu. Tarama sırasında tanı konuldular. Dünya genelinde toplum taramalarında da ortalama on hastadan sadece biri semptomatik ve tanı konulan hasta grubundandır (21,22). Toplum taramalarında

hastaların çoğunda sadece seropozitiflik olması beklenmektedir.

ÇH'de karaciğer hastalıkları ve sirozun da arttığı bilinmektedir. Sadece hafif transaminaz yüksekliği veya hafif yağlanmadan başlayıp siroza kadar bir spektrum içinde yer almaktadır. Ancak bu mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır. Çünkü glutensiz diyete rağmen otoimmün hastalık meydana gelmektedir. Bu da daha çok genetik faktörler gibi başka faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (23,24).

Çalışmalarda, ÇH tanılı hastalarda %42'ye varan oranlarda transaminaz yüksekliği görülmüştür (25-27).

ÇH'de karaciğer biyopsisi genelde hafif ve nonspesifik bulgular içerir. Biyopside Kupffer hücre hiperplazisi, mononükleer hücre infiltrasyonu, steatozis ve hafif fibrozis görülebilmektedir (28-31). Gluten kesildikten sonra da eğer karaciğer sirotik değilse 6-12 ayda normale döner. Hastalarımızın da karaciğer biyopsilerinde sadece PBS ile uyumlu bulgular görüldü. Kupffer hücre hiperplazisi ve steatozis görülmedi.

ÇH'de karaciğer disfonksiyonunun nedeni, artan intestinal permeabilite nedeniyle karaciğerde oluşan steatozudur (27). Behr ve Barnert (32), PBS ve ÇH'ye neden olan ortak bir teori tartışmışlardır. Birinci teori, ortak bir antijenin immün kompleksinin değişimi ile dokulara zarar vermesidir. Fakat bu şekilde bir antijen saptanamamıştır. İkinci teori ise glutenin antijenik etkisi ile süpresör T lenfosit fonksiyonunda azalma ve efektor sitotoksik lenfositlerin dokulara saldırmasıdır (33). Bu teori için biliyer epitelde antijen ya da başka bir yolla yapısı değişmiş antijen bulunmalıdır (34). Nitekim, ÇH'de doku transglutaminaz antikoru karaciğer ve ekstraintestinal organlarda saptanmıştır. Bu nedenle karaciğer hasarında humoral ilişkili immün cevabın rolü olasıdır (35). Ancak bizim hastalarımızda ÇH olanlardaki PBS evresinin daha ileri düzeyde gözlenmemiştir.

Hastalarımızın 13'ünde (%5,46) düşük titrede ya da sınırdaki AGA pozitifliği saptanması ÇH ile ilgili düşünülmedi. Floreani ve ark. (36) PBS'li hastalarda yaptıkları çalışmada da çıkarılabilir. %7 oranında düşük titrede AGA pozitifliği saptamıştır. Pozitiflik kronik karaciğer hastalığına bağlanmış ve sadece yüksek titreler ÇH için anlamlı kabul edilmiştir (36). Birçok çalışmada da gösterildiği gibi EMA pozitifliği ÇH için daha spesifiktir (37).

Bardella ve ark. (25), 158 hasta ile yapılan çalışmada duodenum biyopsisi ile karaciğer disfonksiyonu arasında ilişki saptamamışlardır (25).

Kuzey İrlanda'da yapılan bir başka çalışmada PBS'li 67 hastanın %11 EMA pozitifliği saptanmış. Bu hastalardan duodenum biyopsisini kabul eden %7 hastada duodenumda viloz atrofi görülmüştür (38).

Volta ve ark. (39) yayınlarında, ortak mekanizmalar ve hasta sonuçları açısından ÇH olgularında PBS, PBS hastalarında ÇH taramasını kesin olarak önermişlerdir.

2017 yılında yapılan diğer bir çalışmada da özellikle otoimmün karaciğer hastalıklarında ÇH taraması yapılması gerektiği belirtilmiştir (40).

Muratori ve ark. (41) yaptıkları çalışmada PBS hastalarında ÇH'yi %5, Floreani ve ark. ise %13.1 oranında bulmuşlardır (42).

Çalışmamızda PBS'li grupta ÇH olan hastaların yarısında diğer otoimmün hastalıklar da eşlik etmekteydi. Bunun nedeni, ortak moleküler otoimmün patogenetik mekanizmaları paylaşılmasından kaynaklanmaktadır (43).

Sonuç

Çalışmamızda PBS'li hastalarda ÇH prevalansı toplum ile benzer saptanmıştır fakat literatürde daha sık görüldüğü ile ilgili yayınlar mevcuttur. PBS tanılı hastalarda, ÇH açısından seropozitif olan hastaların takibinin ÇH ve komplikasyonlarına yönelik de olması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Poupon R, Chazouilleres O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC group. J Hepatol 1999; 30 (3): 408-12.
2. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. Mayo Clin Proc 1982; 57 (6): 365-70.
3. Angulo P, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Clin Liver Dis 1999; 3 (3): 529-70.
4. Amil Dias J. Celiac disease: What do we know in 2017? GE Port J Gastroenterol 2017;24 (6): 275-8.
5. Troncone R, Auricchio S, De Vincenzi M, Donatiello A, Farris E, Silano V. An analysis of cereals that react with serum antibodies in patients with coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987; 6 (3): 346-50.
6. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. Gut 2001; 49 (4): 502-5.
7. Iltanen S, Collin P, Korpela M, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. Am J Gastroenterol 1999; 94 (4): 1042-6.
8. Lahteenoja H, Toivanen A, Viander M, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. Eur J Oral Sci 1998; 106 (5): 899-906.
9. Aine L. Permanent tooth dental enamel defects leading to the diagnosis of coeliac disease. Br Dent J 1994; 177 (7): 253-4.
10. Salem SN, Truelove SC. Small intestinal and gastric abnormalities in ulcerative colitis. Br Med J 1965;1 (5438): 827-31.
11. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 11 (7): 662-6.
12. Kaila B, Orr K, Bernstein CN. The anti-Saccharomyces cerevisiae antibody assay in a province-wide practice: Accurate in identifying cases of Crohn's disease and predicting inflammatory disease. Can J Gastroenterol 2005; 19 (12): 717-21.
13. Farre C, Esteve M, Curcoy A, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. Am J Gastroenterol 2002; 97 (12): 3176-81.
14. Dickey W, McMillan SA. Co-screening for primary biliary cirrhosis and coeliac disease. Association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease. Gut 1998; 43 (2): 300.
15. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 1998; 43 (10): 2190-5.
16. Sedlack RE, Smyrk TC, Czaja AJ, Talwalkar JA. Celiac disease associated autoimmune cholangitis. Am J Gastroenterol 2002; 97 (12): 3196-8.
17. West J, Logan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. Gut 2003; 52 (7): 960-5.

18. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163 (3): 286-92.
19. Kingham JGC, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: A study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42 (1): 120-2.
20. Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, et al. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (9): 1524-6.
21. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120 (3): 636-51.
22. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji* 2011; 15 (1): 58-72.
23. Brannagan TH 3rd, Hays AP, Chin SS, et al. Small-fiber neuropathy/neuropathy associated with celiac disease: Skin biopsy findings. *Arch Neurol* 2005; 62 (10): 1574-8.
24. Rampertab SD, Forde KA, Green PH. Small bowel neoplasia in coeliac disease. *Gut* 2003; 52 (8): 1211-4.
25. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasaemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995; 22 (3): 833-6.
26. Dickey W, McMillan SA, Collins JS, Watson RG, McLoughlin JC, Love AH. Liver abnormalities associated with celiac sprue. How common are they, what is their significance and what do we do about them? *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 (4): 290-2.
27. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (3): 283-8.
28. Leonardi S, Bottaro G, Patane R, Musumeci S. Hypertransaminasaemia as the first symptom in infant celiac disease. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11 (3): 404-6.
29. Altuntas B, Kansu A, Girgin N. Hepatic damage in gluten sensitive enteropathy. *Acta Paediatr Jap* 1998; 40 (6): 597-9.
30. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352 (9121): 26-9.
31. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasaemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29 (3): 654-7.
32. Behr W, Barnert J. Adult celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1986; 81 (9): 796-9.
33. Falchuk ZM. Gluten-sensitive enteropathy. *Clin Gastroenterol* 1983; 12 (2): 475-94.
34. Sherlock S. Primary biliary cirrhosis: Critical evaluation and treatment policies. *Scand J Gastroenterol (suppl)* 1982; 77 (1): 63-74.
35. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by celiac autoantibodies. *Gut* 2004; 53 (5): 641-8.
36. Floreani A, Chiamonte M, Venturini R, et al. Antigliadin antibody classes in chronic liver diseases. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24 (8): 457-60.
37. Sjoberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (11): 1162-7.
38. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25(1): 328-9.
39. Volta U, Caigo G, Tovoli F, De Giorgio R. Gut-liver axis: An immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7(3): 253-61.
40. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (5): 776-91.
41. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27 (10): 1175-9.
42. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48 (2-3): 192-7.
43. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(3): 208-13.

The effects of preoperative hyponatremia on left ventricular ejection fraction and relation with clinical outcomes

Preoperatif hiponatreminin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu üzerine etkileri ve klinik sonuçlarla ilişkisi

Çağatay Bilen¹ Gökmen Akkaya¹ Tuğra Gençpınar² Sadık Kıvanç Metin²

¹Ege University, Cardiovascular Surgery, Izmir, Turkey

²Dokuz Eylül University, Cardiovascular Surgery, Izmir, Turkey

Abstract

Aim: In this study, we aim to investigate the relation between preoperative serum sodium levels and postoperative clinical follow-up; moreover, to compare the left ventricular ejection fraction increment in hyponatremic and normonatremic cases. Herein, we present one-year results of our clinic in open cardiac surgery performed patients.

Materials and Methods: This is a retrospective study of cases who underwent open cardiac surgery between February 2014-2015 in our clinic. Transplantation assist device implanted cases and hemodialysis receiving patients by reason of chronic renal failure were excluded.

Patients were divided into two groups according to blood serum sodium levels on admission day as normonatremic (135–145 mEq/L) or hyponatremic <135 mEq/L. The demographic characteristics of the patients, duration of intubation and length of intensive care unit (ICU) stay, need for inotropic support, mediastinal drainage amount, alteration in left ventricular ejection fraction (LVEF), intraaortic balloon pump (IABP) usage ratio, occurrence of acute renal failure, cardiopulmonary bypass time, cross clamping time and differences in clinical outcomes were examined.

Results: Hyponatremia was observed in 31,3% of patients and those had higher NYHA classification score. There was no statistical difference between groups in LVEF alteration was determined (p=0.756). Postoperative duration of intubation (p=0.003), need of blood products transfusion (p=0.033), vasoactive inotropic support (p=0.021) and postoperative amount of drainage was statistically higher in hyponatremic cases surplus (p=0.018). Peroperatively, both aortic cross clamping time (p=0.018) and cardiopulmonary bypass durations (p=0.026) were higher in hyponatremic group. Furthermore, postoperative mortality was also significantly higher (p=0.001).

Conclusion: We suggest that being hyponatremic has a prognostic importance in patients who undergo open cardiac surgery.

Keywords: Hyponatremia, ejection fraction, open heart surgery.

Öz

Amaç: Bu çalışmamızda preoperatif serum sodyum değeri ile postoperatif klinik durum arasındaki ilişkiyi saptamayı ve hiponatremik hastaların operasyon sonrasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki artışın normonatremik olgularla karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2014 – 2015 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve açık kalp cerrahisi operasyonu olan, transplantasyon, yapay kalp implantasyonu yapılan olgular ve hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezlik olguları dışındaki tüm hastalar çalışmamıza dahil edildi. Hastalar kan serum sodyum değerlerine göre operasyon öncesi iki gruba ayrıldı. Demografik veriler, entübasyon süreleri, yoğun bakım süreleri, inotrop kullanımı, oluşan komplikasyonlar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değişimi, intraaortik balon pompası kullanımı, kardiyopulmoner baypas süreleri, kross klemp süreleri ve klinik sonuçlar arasındaki fark değerlendirildi.

Bulgular: Hiponatreminin postoperatif EF değişimi üzerine etkisi saptanmamıştır. Olguların serum sodyum değerine göre NYHA sınıflaması karşılaştırıldığında olguların hiponatremik hastalarda yüksek NYHA sınıfında olma arasında anlamlı fark saptanmıştır. Hiponatremik grupta postoperatif dönemde entübasyon süreleri, kullanılan kan ürünü ve postop drenaj miktarı anlamlı derecede fazladır. Hiponatremik hastalarda postoperatif akut böbrek yetmezliği görülme sıklığı artmıştır. Hiponatremik hastalarda postoperatif mortalite oranları anlamlı derecede yüksektir.

Sonuç: Çalışmamızda preoperatif hiponatreminin, kalp cerrahisi hastalarında prognostik önemi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Hiponatremi, ejeksiyon fraksiyonu, açık kalp cerrahisi.

Introduction

Hyponatremia is a frequently detected electrolyte disorder and is associated with increased mortality in general population (1). Especially it's one of the most common finding in heart failure and related to severity of ventricular dysfunction. Previous studies have shown that hyponatremia worsen outcomes in patients with heart failure, myocardial infarction, pulmonary arterial hypertension, and pulmonary embolism (2, 3). Preoperative hyponatremia is prevalent in candidates' patients for cardiac surgery and known as an independent risk factor for postoperative complications, long term hospitality and mortality (3). ¹Also left ventricular dysfunction is accepted as an independent risk factor (4, 5).

Therefore, in this study, we aim to assess the relation between preoperative sodium (Na) value and postoperative clinical follow-up; moreover, to compare the postoperative left ventricular ejection fraction increment between hyponatremic and normonatremic cases.

Materials and Methods

The study was compiled in accordance with the principles of Declaration of Helsinki and conducted with an ethical committee approval of Dokuz Eylül University Medical Faculty (Date: 13/02/2014 Protocol Nr: 1350-GOA and Judgment No:2014/06-05)

Herein, we retrospectively evaluated a total of 128 patients (77 males, 51 females; median age 62.5

range 23 to 85) between February 2014-2015 in our clinic who underwent open cardiac surgery for various indications. Pediatric cases and the patients receiving hemodialysis for of chronic renal failure and heart transplanted or assist device implanted patients were excepted. Six cases were operated off-pump and one case was operated on-pump without aortic cross clamping. Sternal approach or cannulation methods were not calculated separately. The protocols were performed by six different surgeons.

Patients were divided into two groups according to level of serum sodium (sNa). Hyponatremia was defined on admission as sNa concentration below 135 mEq/L. Normonatremic values were in range between 135-145 mEq/L. There was no measurement above 145 mEq/L among patients, thus hypernatremia could not be examined. Postoperatively no measurement was above 145 mEq/L among patients. Control echocardiography were examined after discharge in first three months.

All required data were obtained from the hospital records. As a routine in preoperative preparation all prespecified data including preoperative sNa values, creatinine, LVEF measurements, BNP levels and postoperative inotrope or blood product need, amount of drainage, IABP requirement, etc. were previously recorded. Types of surgery (valve replacement, coronary grafting, tubular graft interpositioning, etc) and cross clamping, surgical procedure time additively cardiopulmonary bypass time were also noted.

Primary objectives of this study were to investigate the impact of how being hyponatremic, preoperatively effects on hospital mortality, morbidity and clinical outcomes in intensive care unit compared to normonatremic cases. Secondary objectives include to assess postoperative LVEF alteration, amount of drainage, need of blood product and vasoactive inotrope score, IABP necessity ratio and changes in prespecified surgical timings.

Statistical analysis

Statistical software SPSS 16.0 was used for acquired data. Data were described as mean \pm standard deviation (SD). For analysis of quantitative data between the groups, normally distributed data were analyzed using the Student t-test, while abnormally distributed data were analyzed using the Mann-Whitney U test. Intergroup comparison of normally distributed variables was done using the paired-samples t-

test. The Pearson and Spearman correlation analyses were used to evaluate the intervariable relationship. Less than 0.05 p values were considered statistically significant.

Results

A total of 128 patients were evaluated. median age was 62.5 \pm 13.2 years with 71 males (%60.2). Patients were divided into two groups according to serum sodium levels. When compared there was no significant difference in distribution except for chronic renal failure incidence. Hyponatremia was noted in 40 (30.2%) patients with median sodium 128 mEq/L (IQR 118-134) versus 138 mmol/L (IQR 135–143) in normonatremic patients (p<0.001) As expected, patients with hyponatremia were more likely to have more severe symptoms (New York Heart Association (NYHA) Functional Class IV; %0.8 vs. %0.8 p<0.001) All demographic and clinical characteristics of the cohorts are detailed in Table-1.

Table-1. Presentation of demographics in two groups

	Total n=128	Hyponatremia (<135mEq/L) n=40 (%30.2)	Normonatremia (<135mEq/L) n=88 (%69.8)	P
Age	62.5 \pm 13.2	62.58 \pm 13.58	61.55 \pm 12.07	0.389
Gender	51F, 77M	12F, 28M	39F, 51M	0.494
BMI, kg/m ²	28.6 \pm 4.5	28.1 \pm 4.0	28.8 \pm 4.7	0.421
Diabetes	14 (%10.9)	5 (%3.9)	9 (%7)	0.103
Arterial Hypertension	10 (%7.8)	4 (%3.1)	6 (%4.7)	0.356
Chronic Renal Failure	5 (%3.8)	2 (%1.5)	3 (%2.3)	0.003
NYHA Class				
I	6 (%4.7)	1 (%0.8)	5 (%3.9)	0.013
II	87 (%70.2)	24 (%18.8)	53 (%51.4)	0.005
III	33 (%25.7)	14 (%10.9)	19 (%14.8)	0.108
IV	2 (%1.6)	1 (%0.8)	1 (%0.8)	<0.001
Preop. EF%	50.52 \pm 10.96	50.38 \pm 11.79	50.65 \pm 10.41	0.855
SBP, mmHg	129 (105-180)	132 (110-180)	127 (105-165)	0.073
DBP, mmHg	76(45-110)	74(45-110)	80 (50-105)	0.052
Sodium	134 (118-143)	129 (118-134)	138 (135-143)	<0.001
Potassium	4.5 \pm 0.5	4.5 \pm 0.9	4.4 \pm 0.7	0.227
Creatinine	1.07 \pm 1.05	1.24 \pm 1.03	1.00 \pm 1.06	0.458
GFR	78 (6-133)	72 (8-133)	81 (6-220)	0.197
BNP	814 \pm 685	1.890 \pm 1.281	705 \pm 533	0.849

Table-2. Variety of surgical procedures

	Total	Hyponatremia	Normonatremia
AVR	14 (%10.9)	5 (%3.9)	9 (%7)
AVR+CABG	1 (%0.8)	-	1 (%0.8)
AVR +MVR	5 (%3.9)	1 (%0.8)	4 (%3.1)
BENTHALL	3 (%2.3)	1 (%0.8)	2 (%1.5)
CABG*	76 (%59.4)	24 (%18.8)	52 (%50.6)
CABG+ MR	1 (%0.8)	-	1 (%0.8)
MVR	17 (%13.3)	6 (%4.7)	9 (%8.9)
MVR +CABG	2 (%1.6)	1 (%0.8)	1 (%0.8)
MVR +TP	4 (%3.1)	1 (%0.8)	3 (%2.3)
MVR+ TVR	2 (%1.6)	-	2 (%1.5)
TUBULAR GRAFT	2 (%1.6)	-	2 (%1.5)
TVR**	1 (%0.8)	-	1 (%0.8)
	128(%100)	40 (%31.3)	88 (%68.7)

* In six cases off-pump cabg procedure was performed

** Surgical technique is performed without cross clamping

Table-3. Comparison of postoperative alteration in clinical parameters

	Total n=109	Hyponatremia n=27 (40)	Normonatremia n=82 (88)	P
ICU duration (day)	6.68 (1-80)	11.4 (2-80)	5.8 (1-26)	0.038
Drainage (ml)	594.4 (100-2300)	626.3 (200-2300)	570.2 (100-1600)	0.018
Inotrope support	108 (%87.4)	36 (%90)	76 (%59.4)	0.021
Cross clamp (min.)	68.2 (20-169)	71.9* (28-156)	66.4 (20-169)	0.026
CPB time (min.)	114.3 (46-212)	121.6 (53-212)	110.7 (46-219)	0.018
EF%	50.52±10.96	50.52±10.96	50.52±10.96	0.914
EF alteration	-0.92 (-25/30)	-1.85 (-25/15)	-0.68 (-20/30)	0.756
Blood product (unit)	5.32 (3-25)	6.31 (4-25)	4.94 (3-21)	0.033
Intubation time (hour)	3.18 (1-60)	5.55 (1-60)	2.12 (1-15)	0.003
IABP	7+1 Ecmo	5+1 Ecmo	2	0.002
Acute renal failure occurrence	10 (%8)	7 (%5.6)	3 (%2.4)	0.004
Mortality	19 (%14.2)	13 (%11.4)	6 (%4.8)	<0.001

Various types of open cardiac procedures have been performed: More than half of the patients were CABG cases, where 6 of them were off-pump procedures. One case received tricuspid valve replacement without aortic cross clamping. Median sternotomy was general route of access, but different incisions were also performed for redo or minimally invasive surgery. Distribution of surgical protocols are shown below (Table-2).

When peroperative measures compared between groups both cross clamping ($p=0.018$) and cardiopulmonary bypass timing ($p=0.026$) were higher in hyponatremic group. All evaluated clinical outcomes are listed and compared in Table-3.

In addition to ICU, cardiovascular support necessity in hyponatremic group was distinctly higher. Only two IABP were placed in normonatremic group on contrary to five IABP and one ECMO in hyponatremic group ($p=0.002$). Moreover, need for blood products transfusion was statistically higher in hyponatremic group ($p=0.033$). Vasoactive inotropic support need difference was significantly higher in study group ($p=0.021$). Duration of intubation was statistically higher in hyponatremic group ($p=0.003$). Amount of drainage was also higher in hyponatremic group ($p=0.003$). Occurrence of acute renal failure was statistically significant in study group ($p=0.004$)

All investigated parameters in the ICU were higher; as expected, Length of stay in the ICU was also longer in hyponatremic group ($p=0.038$). Mortality rate was higher in hyponatremic group and it was statistically significant ($p=0.001$)

Despite all, after discharge from ICU, the differences between the results of measured EF values in three months were statically no significant ($p=0.914$). Therefore, alteration in EF values was also similar ($p=0.756$).

Discussion

In most patients, hyponatremia was mild to moderate and asymptomatic. Nausea, vomiting, headache, loss of appetite, lethargy, fatigue, apathy, disorientation, fainting, agitation, muscle cramps and convulsions are the main symptoms. Hyponatremia is associated with heart failure and left ventricular dysfunction. In our study, we aimed to evaluate the relationship between postoperative morbidity and mortality in preoperative hyponatremic patients and the effect of hyponatremia on postoperative left ventricular EF.

Since hyponatremia causes an increase in morbidity and mortality rates in cardiac operations, it is necessary to follow closely and carefully the serum sodium values before and after surgical intervention. Routine blood values and ejection fraction determined with TTE are assessed together before surgery and necessary interventions are made. Morbidity and mortality rates are tried to be reduced.

In a study on 500 patients who are admitted to intensive care unit after cardiac surgery, Polderman et al. (6)¹ found hyponatremia at six percent of the patients. They found that electrolyte imbalances cause increased urinary excretion, intraoperative hypothermia and intracellular shift due to extracorporeal circulation (6, 7). But they didn't evaluate the relationship between hyponatremia and patient characteristics.

Henry Thomas Stelfox et al. (8) evaluated the frequency of both hyponatremia and hypernatremia in intensive care unit patients undergoing cardiac surgery, related factors and outcomes. It has been found that the frequent occurrence of hyponatremia and hypernatremia in intensive care unit is significantly related to the demographic and clinical characteristics of the patients and is associated with increased mortality.

In a study by Crestenello et al. (9), preoperative hyponatremia was found to be twice as frequent in patients with low EF as in patients with normal EF. There was no significant relation between serum sodium levels and EF (10). They found that preoperative hyponatremia increased the rates of postoperative complications and mortality and long-term survival rates were found to be lower in patients with normal and low EF. It has been observed that preoperative hyponatremia increases mortality in patients with normal EF (4). In our study, there was no relationship between preoperative serum sodium value and changes in EF.

In the same study Crestenello et al. (4) evaluated the severity of heart failure due to NYHA classification. Compared to normonatremic patients, hyponatremic patients had higher rates of NYHA Class 3 and 4 symptoms independent of EF. Therefore, preoperative hyponatremia was more correlated with cardiac insufficiency than EF.

OPTIMIZED-Hfregistry study evaluated 47000 patients admitted to hospital due to heart failure. This study showed that coexistence of

hyponatremia and left ventricular dysfunction increased the hospital mortality rates, hospitalization time, recurrent hospital admission due to heart failure and long term mortality compared to hyponatremia only (3). In our study we only evaluated the relation between hyponatremia and mortality which we found significant.

Conclusion

In this study the effect of hyponatremia on postoperative morbidity, complications and mortality is evaluated. Preoperative hyponatremia in patients undergoing open heart surgery is an important parameter that should be taken into consideration in preoperative evaluation because of increasing postoperative morbidity and mortality. In our study, postoperative intubation times, postoperative blood product use, postoperative drainage, postoperative acute renal failure and postoperative mortality were found to be closely related to preoperative hyponatremia.

Limitations

The present study inherits all the limitations of retrospective studies. The utilized data depends on accuracy of hospital records. Moreover, normonatremic group included more than twofold patients compared to study group. On the other hand, distribution of various surgical protocols was not similar between groups; besides performed by different surgical teams. Further randomized, prospective studies should be done on this subject to determine advanced results.

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. Tamizifar B, Kheiry S, Fereidoony F. Hyponatremia and 30 days mortality of patients with acute pulmonary embolism. *J Res Med Sci* 2015; 20 (8): 777-81.
2. Burkhardt K, Kirchberger I, Heier M et al. Hyponatraemia on admission to hospital is associated with increased long-term risk of mortality in survivors of myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22 (11): 1419-26.
3. Klein L, O'Connor C, Leimberger JD et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005; 118 (19): 2454-60.
4. Crestanello JA, Phillips G, Firstenberg MS et al. Preoperative hyponatremia predicts outcomes after cardiac surgery. *J Surg Res* 2013; 181 (1): 60-6.
5. Appoo J, Norris C, Merali S et al. Long-term outcome of isolated coronary artery bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 2004; 110 (11 Suppl 1): 13-7.
6. Polderman KH, Girbes AR. Severe electrolyte disorders following cardiac surgery: a prospective controlled observational study. *Crit Care* 2004 ;8 (6): 459-66.
7. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001; 94 (4): 697-705.
8. Stelfox HT, Ahmed SB, Zygun D, Khandwala F et al. Characterization of intensive care unit acquired hyponatremia and hypernatremia following cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2010; 57 (7): 650-8.
9. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007; 28 (8), 980-988.
10. Gheorghide M, Rossi JS, Cotts W et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med* 2007; 167 (18): 1998-2005.

Diffusion tensor imaging in brain tumors: The role of fractional anisotropy values

Beyin tümörlerinde difüzyon tensör görüntüleme: Fraksiyonel anizotropi değerlerinin rolü

Dinçer Aydın Akyılmaz¹ Mehmet Cem Çallı² Erkin Özgiray³
Yeşim Ertan⁴ Emine Serra Kamer⁵ Ömer Kitiş²¹ Gaziantep Hatem Hospital, Department of Radiology, Gaziantep, Turkey² Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology, İzmir, Turkey³ Ege University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, İzmir, Turkey⁴ Ege University Faculty of Medicine, Department of Pathology, İzmir, Turkey⁵ Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, İzmir, Turkey**Abstract****Aim:** To evaluate the role of Fractional anisotropy (FA) values obtained from diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTI) in the differentiation and grading of brain tumors.**Materials and Methods:** This study examined the conventional and diffusion tensor MR imaging findings of twenty-seven patients diagnosed with brain tumors between 2008 and 2010. Patients were divided into four groups based on tumor types; meningiomas, low-grade gliomas, high-grade gliomas, and metastases. Fractional anisotropy (FA) values were then obtained from the solid components and (if present) peritumoral vasogenic edema of the tumors for each patient by using the region of interest (ROI) method. Finally, the patient groups were analyzed in terms of any statistically significant differences.**Results:** The FA values obtained from the solid portions and peritumoral edema of meningiomas were found to be higher than those of all other groups ($p < 0.015$). Moreover, the FA values of high-grade gliomas were found to be higher than those of low-grade gliomas ($p = 0.042$). Finally, no statistically significant difference was observed between high-grade gliomas and metastases in terms of the FA values of solid components and peritumoral edema.**Conclusion:** The determination of FA values among DTI results can be a useful method for differentiating brain tumors such as meningioma, low-grade glioma, high-grade glioma, and metastasis, as the treatment protocols and prognoses of each may differ. Moreover, FA values may contribute preoperatively to the differentiation of brain tumors in multimodal brain tumor imaging. It would be useful to use diffusion tensor imaging in conjunction with conventional MRI in the imaging of brain tumors.**Keywords:** Brain tumors, diffusion tensor magnetic resonance imaging, fractional anisotropy.**Öz****Amaç:** Beyin tümörlerinin evrenmesi ve ayırımında difüzyon tensör manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen fraksiyonel anizotropi değerlerinin katkısını araştırmak.**Gereç ve Yöntem:** 2008 ve 2010 yılları arasında beyin tümörü tanısı almış ve bölümümüzde konvansiyonel MRG ve difüzyon tensör görüntüleme yapılmış 27 olgu retrospektif olarak tarandı. Olgular menenjiom, düşük dereceli ve yüksek dereceli gliomlar ile metastazlar olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Her olguda tümörün solid komponentinden ve peritümöral ödem barındıranlarda vazojenik ödem sahasından ROI (region of interest) yöntemi kullanılarak FA değerleri ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Corresponding Author: Dinçer Aydın Akyılmaz
Gaziantep Hatem Hospital, Department of Radiology,
Gaziantep, Turkey
E-mail: dincerakyilmaz@yahoo.com
Received: 28.06.2018 Accepted: 20.07.2018

Bulgular: Tüm tümör grupları karşılaştırıldığında; menenjiomların solid komponentinin ve peritümöral ödeminin FA değeri diğer gruplara oranla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.015$). Düşük ve yüksek dereceli gliomlar kıyaslandığında ise yüksek derecelilerin FA değeri düşük derecelilere göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.042$). Yüksek dereceli gliom grubu ile metastazların karşılaştırılmasında ise gerek solid kısımlar arasında gerekse peritümöral ödem sahasında FA değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Difüzyon tensör manyetik rezonans görüntüleme ve kantitatif FA ölçümü tedavi ve prognozu farklılıklar gösteren menenjiom, metastaz, düşük ve yüksek dereceli glial tümörlerin ayırımında faydalı bir yöntem olabilir. Beyin tümörlerinin görüntülenmesinde konvansiyonel MR görüntüleri ile birlikte difüzyon tensor görüntülemenin kullanılması faydalı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Beyin tümörleri, difüzyon tensör manyetik rezonans görüntüleme, fraksiyonel anizotropi.

Introduction

The most common group of tumors after leukemia and lymphoma in children, brain tumors affect 3.8% to 5.1% of every 100.000 individuals (1). In addition, 2.7% of cancer-related deaths are caused by brain tumors. Due to their prevalence and morbidity rate, it is important for researchers to recognize tumor type as well as grade during the preoperative period, which involves the planning of treatment and determination of prognoses. It is also important in the staging of heterogeneous tumors to choose the site where the biopsy should be performed (2). As conventional MRI techniques are unable to produce sufficient information regarding these matters, some researchers have sought different methods of examination. One such method is perfusion MRI, which provides information about tissue blood flow; and the others are the imaging of microscopic water movement (diffusion-weighted MRI, and diffusion tensor imaging with directional information); and the direct imaging of biochemical processes in tissue (MR spectroscopy) (3). Moreover, ongoing technological developments in neuroradiology have enabled a non-invasive understanding of the biological characterization and behavior of brain tumors.

One such development is diffusion tensor imaging (DTI), a non-invasive technique that involves the *in vivo* detection of tissue structure by measuring the rate and direction of the diffusion of water molecules (4). This technique involves the measurement of fractional anisotropy (FA) values, which are utilized as markers of tissue damage in the white matter of many diseases such as multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, and ischemia (5,6,7). Myelinated nerve fibers play one

of the most significant roles in the formation of anisotropic diffusion. For this reason, FA values in tissues with damaged myelin fibers are relatively low. In addition, anisotropy in brain tumors is almost always lower in comparison to normal brain parenchyma (8).

This study investigated the efficiency of DTI in the staging and characterization of primary brain tumors.

Materials and Methods

In this study we retrospectively examined the cranial MRI and diffusion tensor MRI scans of the brain tumors which were obtained with a 1.5 Tesla MRI system (Siemens Vision-Symphony Upgrade, Erlangen, Germany) in our radiology department between 2008 and 2010. Participants included patients whose pathologic diagnoses had been evident after surgical resection.

In all cases, conventional, diffusion-weighted, diffusion tensor images and postcontrast conventional MRI sequences were obtained using a circular, polarized head-coil on a 1.5 Tesla superconductive system MRI device. First, conventional MRI sequences were acquired; three planar T1-weighted localized images were obtained. Next, axial T2-weighted images (TR 4450 ms, TE 114 ms, slice thickness 5 mm, interslice gap 2 mm, NEX 2 and matrix 214x384) were obtained followed by the acquisition of three orthogonal plan T1-weighted images (TR 470 ms, TE 12 ms, slice thickness 5 mm, interslice gap 2 mm, NEX 1 and matrix 173 x 320) and coronal plane FLAIR (TR 8700 TE 128, slice thickness 5 mm, interslice gap 1.5 mm, NEX 1 and matrix 209x256). DTI sequence (involving spin-echo single-shot echo planar sequences, voxel sizes of 2x2x2.2 mm, FOV 256x256, Matrix 128x 128,

TR/TE 10070/103 msn, b: 0 and 700 s/mm², and 60 numbers of direction) was utilized, as well.

In the present study, conventional MR images were analyzed in terms of the presence of mass; localization; presence or absence of edema, necrosis, and/or cyst; and contrast enhancement ratio and pattern by reviewing all images with and without a contrast medium. The diffusion tensor images were then transferred to the workstation (Leonardo Workstation) and analyzed by means of the DTI Task Card software (MGH, Boston, USA). FA and ADC maps were created automatically with this software from source diffusion tensor images. FA Measurements were obtained by manually scanning the area as broadly as possible using the region of interest (ROI) method over b = 0 images, as the anatomical details of maps are more clear with this images than with others. For each patient, FA Measurements were obtained separately from peritumoral edema and solid components of the tumors. At the same time, the necrotic and hemorrhagic components of the tumors were avoided in examination.

SPSS Version 13 software was employed for statistically analyzing the data. Moreover, a one-way analysis of variance (ANOVA) test was conducted to determine whether a statistically significant difference existed among the tumor types. Finally, a post-hoc test was applied to determine the nature of the differences among these types. When the *p*-value was less than 0.05, the differences were considered as statistically significant.

Results

Seventeen of the twenty-seven patients with brain tumors were female and ten were male, and their ages ranged from 8 to 74 years (with a mean age of 47.07). They were divided into four groups according to tumor type and grade to ease the interpretation of statistical analysis results and differentiate the tumors as benign or malign. The groups were arranged as follows:

Group 1: Meningiomas

Group 2: Grade 1 and 2 brain tumors

Group 3: Grade 3 and 4 brain tumors

Group 4: Metastases

Group 1 consisted of four patients with one atypical meningioma (Grade 2), while Group 2 involved a

total of seven patients, one of which possessed ganglioglioma (Grade 1), one of which possessed oligoastrocytoma (Grade 2), two of which had oligodendroglioma (Grade 2), and three of which had diffuse astrocytoma. Group 3 included nine patients, one with anaplastic astrocytoma (Grade 3), one with PNET (Grade 4), and seven with glioblastoma (GBM). Finally, Group 4 was comprised of seven patients, one with breast, one with endometrial, and five with lung adenocarcinoma metastases.

Peritumoral edema was observed within three groups among a total of twelve patients, including two (meningioma) in Group 1, four (GBM) in Group 3, and six (metastasis) in Group 4. On the other hand, it was not present in Group 2 (Grade 1-2 tumors). Moreover, no contrast enhancement was observed in the images of six patients. Of these patients, three had diffuse astrocytoma (Grade 2), one had ganglioglioma (Grade 1), one had oligodendroglioma (Grade 2), and one had anaplastic astrocytoma (Grade 3). Among Group 4 (metastasis) patients, sufficient peritumoral edema was not observed to measure in the one with breast cancer.

Table-1. Maximum, Minimum and Mean FA Values in Brain Tumors.

Groups	Case count	FA (mean±SD)	FA min/ FA max
Solid component			
Group 1	4	0.274±0.09	0.162–0.389
Group 2	7	0.140±0.05	0.084–0.219
Group 3	9	0.195±0.02	0.144–0.239
Group 4	7	0.190±0.04	0.140–0.272
Peritumoral edema			
Group 1	2	0.208±0.03	0.183–0.234
Group 2	0		
Group 3	4	0.135±0.03	0.111–0.183
Group 4	6	0.144±0.01	0.123–0.174

p<0.05 is significant.

There was dense, homogeneous contrast enhancement in all cases of meningioma. Moreover, peripheral and heterogeneous contrast enhancement patterns were observed in all cases of GBM. In the metastases group, some displayed peripheral, rim-like patterns; others homogenous patterns; and still others heterogeneous enhancement patterns. The measured values are summarized in Table-1 below.

A one-way ANOVA test indicated a statistically significant difference among FA values in terms of all measurement parameters ($p < 0.05$). Following a post-hoc test, the mean FA value of the tumor and peritumoral edema in Group 1 patients (0.274 ± 0.09 , 0.208 ± 0.03 , respectively) was found to be higher than in other groups ($p < 0.015$). In the meningioma group, the mean FA value in a patient diagnosed with atypical meningioma (Grade 2) was 0.162, while the mean FA value in a patient with transitional meningioma (Grade 1) was 0.383. The mean FA value for high-grade glioma patients (0.195 ± 0.02) was significantly higher at borderline than that of low-grade glioma patients (0.140 ± 0.05) ($p = 0.042$). Similarly, in the metastases group (0.190 ± 0.04), the mean FA value was higher than that of the low-grade glioma group (0.140 ± 0.05), but this difference was not statistically significant. In the present study, FA values obtained from the solid portion of the tumor and peritumoral edema displayed similar characteristics in high-grade glioma (Group 3; 0.195 ± 0.02 and 0.135 ± 0.03) and metastases (Group 4; 0.190 ± 0.04 and 0.144 ± 0.01) patients. Thus, no statistically significant difference was observed between the two groups. The measured values are summarized in Figure-1 and 2. Case examples have shown in Figure-3,4 and 5.

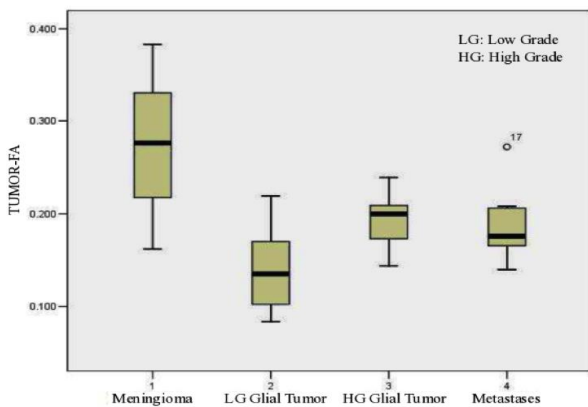


Figure-1. Tumor groups and FA values obtained from solid parts of the tumor.

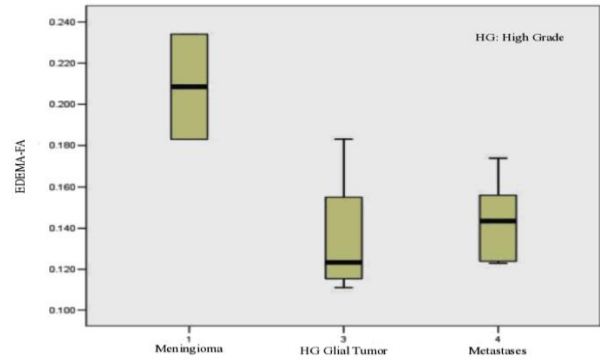


Figure-2. Tumor groups and FA values obtained from peritumoral edema.

Discussion

Toh et al. (9) investigated the difference between FA values among twenty-four patients with twelve classical (Grade 1) and twelve atypical (Grade 2) meningiomas. They observed that the FA value (0.230 ± 0.08) of classic meningiomas was significantly lower than that of atypical ones (0.336 ± 0.105) ($p < 0.012$). Moreover, cellular growth in classical meningiomas was more irregular, as intracellular fascicules, protein wands, and nodules caused more isotropic diffusion. At the same time, cellular growth in atypical meningiomas was reported as being continuous and stratified while diffusion was more pronounced in one direction. However, in the present study, only four patients possessed meningioma, and this number was not significant enough for discriminating between meningioma types. For this reason, we focused more on the FA values of the meningiomas and the edema in their environments. The FA values of Group 1, the meningioma group, were significantly higher than in all other groups ($p < 0.015$). This might indicate that the solid component of the tumors in meningiomas display more organized and uninterrupted growth patterns. Also, the mean FA value measured for meningiomas was 0.274 (for Groups 2, 3, and 4, 0.140, 0.195 and 0.190, respectively). Therefore, it may be concluded that it is possible to distinguish meningiomas from other tumor groups according to the FA values measured from the solid parts of tumors.

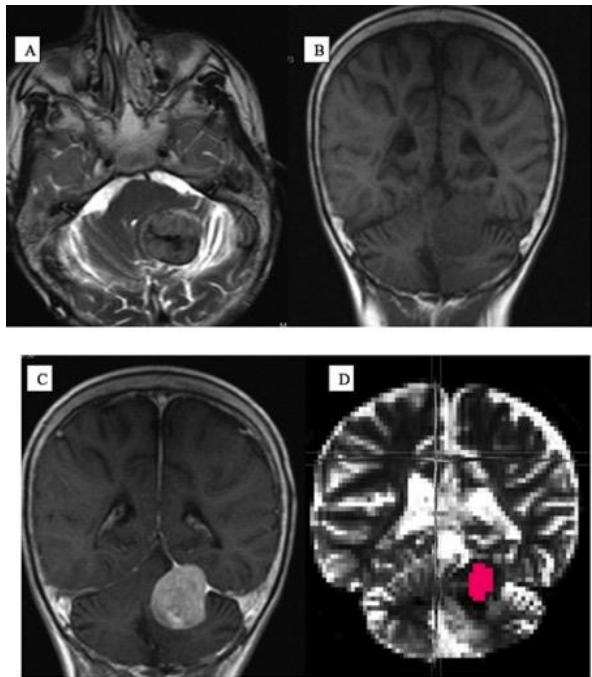


Figure-3. Left tentorial transitional meningioma which is extending to the supratentorial region. T2 weighted images show left tentorial mass lesion which is hypointense (due to calcification) in the center (A) and isointense in the periphery and does not produce significant peritumoral edema. The lesion caused mass effect over the 4th ventricle and pons. It is slightly hypointense on T1 weighted images (B) and shows intense and homogeneous enhancement after Gd injection (C). In the lower right, FA Measurement is demonstrated using the ROI method on (D) coronal plane b=0 images.

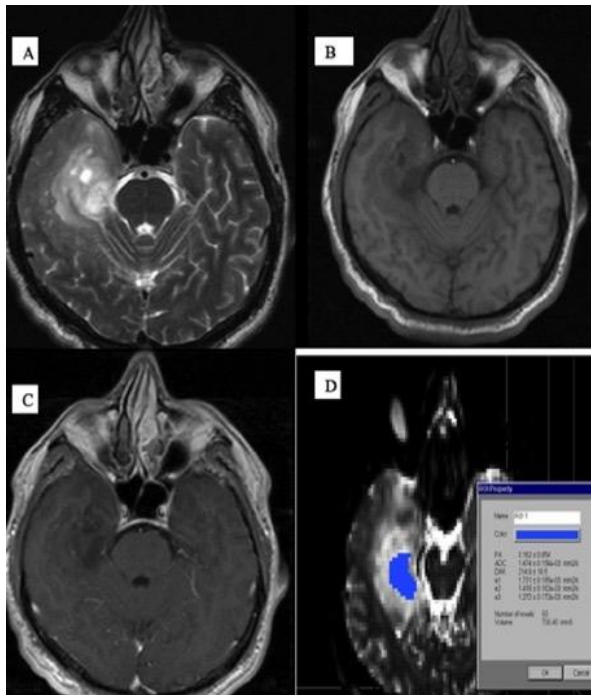


Figure-4. Right temporal Grade 2 oligoastrocytoma with heterogeneous T2 signal. A mass lesion is seen in the right temporal lobe, heterogeneous hyperintense on T2 weighted images (A), hypointense on T1 weighted images (B). After Gd injection, the tumor does not show any contrast enhancement (C). At the bottom right is shown how the measurement with the ROI method was performed on the b=0 images (D).

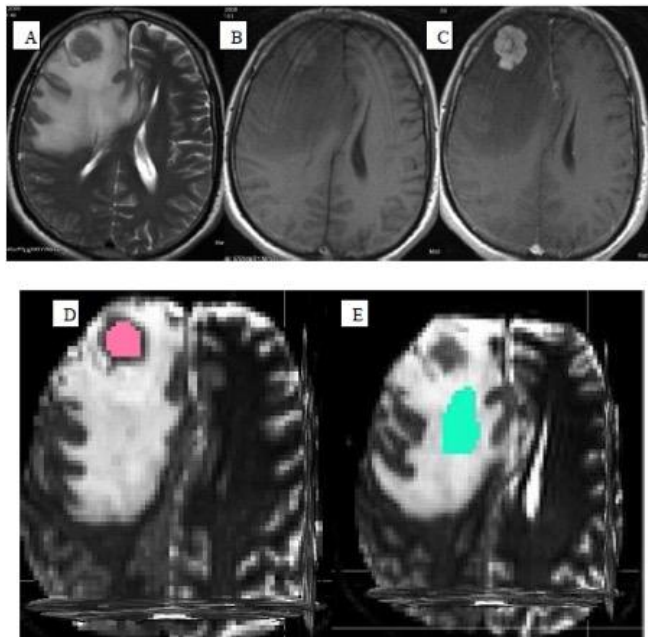


Figure-5. Right frontal lobe metastases (due to lung adenocancer). Right frontal lobe mass isointense to gray matter on T2 - and T1 weighted images (A-B). On T2 weighted images mass has significant peritumoral edema (A). After Gd injection (C), the mass lesion shows intense enhancement (C). FA Measurements with ROI were shown from the solid portion of the tumor at the bottom left (D) and from the area of peritumoral edema at the lower right (E) on the b=0 images.

In another study among forty-one patients, Inoue et al. (10). found that FA values were significantly lower in Grade 1 and 2 glioma patients than in Grade 3 and 4 gliomas ($p < 0.0001$). However, when low- and high-grade gliomas were internally assessed (i.e. between Grade 1 and Grade 2 or between Grade 2 and Grade 3), no statistically significant difference was observed. The high FA values observed in high-grade gliomas may be attributed to the fact that diffusion becomes more prominent in one direction due to more symmetrical histological arrangement and vascular proliferation. In addition, Ferda et al. (11) have suggested that FA values are not enough for discriminating between low- and high-grade gliomas alone and that the sensitivity as well as specificity of discrimination is increased when contrast-enhanced images are added to FA maps. In contrast the current study observed a statistically significant difference between the FA values of low- and high-grade gliomas ($p=0.042$). Moreover, it is thought that this significance may become more evident with an increasing number of cases. The FA values were measured as 0.140 ± 0.05 and 0.195 ± 0.02 in low- and high-grade gliomas, respectively.

In a study conducted by Tsuchiya et al. (12), FA Measurements were obtained from both the solid, enhancing and non-enhancing areas of tumors in a total of fourteen patients, seven of whom

possessed high-grade glial tumors and the other seven of whom possessed solitary metastasis. The researchers did not observe any statistically significant difference between these two groups. However, only five of the metastatic patients and one of the glioma patients exhibited a mass effect on the white-matter pathways. For this reason, metastasis should be considered first, if the white matter pathways are displaced due to mass effect instead infiltrated by the lesion. Similarly, the current study found no statistically significant difference among the FA values obtained from both high-grade glial tumors and the solid components of metastases. For this reason, it has been concluded that measuring FA values is not a reliable method of distinguishing between these two pathologies.

High-grade gliomas and metastases contain heterogeneous signal features due to existing necrosis areas and susceptibility artifacts. For this reason, the diffusion tensor parameters obtained from the tumor may not accurately reflect this. Peritumoral assessments increase the accuracy of the tumor compared to measurement obtained from the tumor itself. Some investigators have suggested that high-grade glial tumors can be distinguished from metastases in terms of their FA and ADC values by assessing the cellular density of peritumoral edema tissue and varying water content. This suggestion is premised on the idea

that gliomas contain predominantly infiltrating tumoral cells, whereas vasogenic edema in metastases is predominantly composed of water molecules. Deng et al. (13) quantitatively analyzed glial cell infiltration in which tumor invasion decreased as FA values obtained from peritumoral edema increased (13). Moreover, in their study of twelve high-grade gliomas (three anaplastic astrocytomas and nine GBM) and twelve metastases, Lu et al. (14) observed that no statistically significant difference existed between the vasogenic edema FA values of both groups (FA values of 0.248 and 0.181, respectively). However, the ADC values of vasogenic edema observed in metastases ($0.798 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$) was found to be significantly higher ($p < 0.05$) compared to those of high-grade gliomas ($0.622 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). (14) The current study similarly observed that no statistically significant difference existed between the FA values of four high-grade gliomas and six metastatic cases with vasogenic edema (0.135 ± 0.03 and 0.144 ± 0.01). Therefore, it can be concluded that the FA measurement of peritumoral vasogenic edema alone are insufficient for distinguishing between high-grade gliomas and metastases.

In such cases especially with primary malignancy, it is difficult to distinguish between two pathologies such as meningioma and metastasis, both showing homogeneous enhancement and are close to dura mater but have different prognosis and treatment approaches. In a study conducted by Toh et al. (9)

comparing the FA values of peritumoral edema in twenty-six patients (fifteen meningiomas and eleven metastases), low values (0.146 for metastases and 0.199 for meningiomas) were found to be in favor of the metastasis group (15). The findings of the current study support these findings, as the FA values obtained from the peritumoral edema of patients with meningioma were higher than those of high-grade glial tumor patients and metastases patients. Therefore, DTI may prove beneficial in distinguishing between these two pathologies. Moreover, we consider that these tumors which are benign in nature do not cause extreme occlusion in white-matter pathways due to extra-axial placement and cause less damage to axonal fibers than do other tumor groups.

Patients groups' heterogeneity, the subjectivity of the ROI method, low geometrical resolution of the FA maps and absence of the lymphoma case which may interfere with metastasis and glioblastoma multiforme are the limitations of the study.

Conclusion

Overall, this study has shown that DTI could be a useful method for distinguishing between meningioma, metastasis, and low- as well as high-grade glial tumors, all of which exhibit significant differences in terms of treatment and prognosis. Finally, the benefits of DTI will be better understood over time with more extensive studies.

References

1. Butowski NA. Epidemiology and diagnosis of brain tumors. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21 (2): 301-13.
2. Louis David N, Ohgaki H, Wiestler Otmar D, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathology* 2007; 114 (2): 97-109.
3. Law M, Stanley Yang, James S, et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast enhanced perfusion MR. Imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25 (5): 746-55.
4. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: From scalar diffusion weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics* 2006;26 (Suppl 1): 205-23.
5. Tóth E, Szabó N, Csete G, et al. Gray matter atrophy is primarily related to demyelination of lesions in multiple sclerosis: A diffusion tensor imaging MRI study. *Front Neuroanat* 2017; 11 (1): 23.
6. Tievsky AL, Ptak T, Farkas J. Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiology* 1999; 20 (8): 1491-9.
7. Jones DK, Lythgoe D, Horsfield MA, et al. Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke* 1999; 30 (2): 393-7.

8. Hajnal JV, Doran M, Hall AS, et al. MR imaging of anisotropically restricted diffusion of water in the nervous system: Technical, anatomic, and pathologic considerations. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15 (1): 1-18.
9. Toh CH, Castillo M, Wong AM, et al. Differentiation between classic and atypical meningiomas with use of diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiology* 2008; 29 (9): 1630-5.
10. Inoue T, Ogasawara K, Beppu T, Ogawa A, Kabasawa H. Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107 (3): 174-80.
11. Ferda J, Kastner J, Mukensnabl P, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of glial brain tumors. *Eur J Radiol* 2010; 74 (3): 428-36.
12. Tsuchiya K, Fujikawa A, Nakajima M, Honya K. Differentiation between solitary brain metastasis and high-grade glioma by diffusion tensor imaging. *Br J Radiol* 2005; 78 (930): 533-7.
13. Deng Z, Yan Y, Zhong D, et al. Quantitative analysis of glioma cell invasion by diffusion tensor imaging. *J Clin Neuroscience* 2010; 17 (12): 1530-6.
14. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24 (5): 937-41.
15. Toh CH, Wong AMC, Wei KC, Ng SH, Wong HF, Wan YL. Peritumoral edema of meningiomas and metastatic brain tumors: Differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Neuroradiology* 2007; 49 (6): 489-94.

Serebral palsili hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demographic and clinical characteristics of cerebral palsy patients

Tuba Erdem Sultanoğlu¹ Ece Ünlü Akyüz² Alev Çevikol² Hasan Sultanoğlu³¹ Şehitkamil Devlet Hastanesi, FTR, Gaziantep, Türkiye² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, FTR, Ankara, Türkiye³ Dr Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Gaziantep, Türkiye**Öz****Amaç:** Çalışmamızın amacı serebral palsy (SP) polikliniğinde SP tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalarımızın demografik ve klinik özelliklerini belirlemektir.**Gereç ve Yöntem:** Düzenli takibi olan 577 hastanın bilgileri geriye dönük incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, etiyolojik faktörleri, problemlerin fark edildiği yaş, SP tipi, kaba motor fonksiyon klasifikasyon sistemiyle (KMFKS) değerlendirmesi, eşlik eden ikincil problemleri, muayene bulguları, rehabilitasyon merkezinde düzenli tedavi hizmeti alımı, ortez ve yardımcı cihazları, medikal tedavileri, uygulanan konservatif ve cerrahi tedavi yaklaşımları kaydedildi.**Bulgular:** Hastalarımızın %41,9'u kız, %58,1'i erkek, yaş ortalaması 6,57 ($\pm 3,17$) yıl idi. Tanı alma yaşı 0-6 ayda %31,4; 6-12 ayda %36,7; 1-2 yaşta %21,9 ve iki yaşından sonra %10,1 idi. Olguların %23,2'sinde spastik unilateral tip, %72,4'ünde spastik bilateral tip, %1,2'sinde diskinetik tip, %0,2'sinde hipotonik tip ve %2,9'unda mikst tip tutulum mevcuttu. Etiyolojik faktörler açısından %5 prenatal, %10,6 perinatal, %6,8 postnatal faktörler etkendi. Hastalarımızın %64'ünde birden çok risk faktörü mevcutken, %13,7'sinde risk faktörü saptanmamıştır. Rehabilitasyon merkezine devam süresi 3,05($\pm 2,8$) yıldır. Hastaların %51'inde eşlik eden problem mevcutken %49'unda eşlik eden problem yoktu. Hastalarımızın %9,6'sında antispastik tedavi, %22,6'sında antikonvülzan tedavi, %3,1'inde antispastik ve antikonvülzan tedavi, %8,4'ünde bunların dışında medikal tedavi mevcutken, %56,3'ünde herhangi bir medikal tedavisi yoktu. Hastaların ilk başvuruda %33,1'i ortez, %23,3'ü yardımcı cihaz kullanmaktaydı. KMFKS'ye göre hastaların %18,5'i evre 1, %25,5'i evre 2, %18,4'ü evre 3, %22,7'si evre 4 ve %14,9'u evre 5 idi. En sık ekin yürüyüşü saptandı. Hastalarımızın %42,3'üne botulinum toksin enjeksiyonu, %0,7'sine selektif dorsal rizotomi, %21'ine ortopedik cerrahi uygulanmıştı.**Sonuç:** Serebral palsinin epidemiyolojik karakterinin bilinmesi, hastaların düzenli takibi ve tedavisi çocuğun bağımlılığını en aza indirip topluma uyumunun artmasını sağlayabilir.**Anahtar Sözcükler:** Serebral palsy, demografik ve klinik özellikler, fonksiyonel seviye, risk faktörleri.**Abstract****Aim:** The objective of this study is to identify the demographic and clinical characteristics of our patients who were followed up and treated with cerebral palsy diagnosis.**Materials and Methods:** The information of 577 patients was analyzed.**Results:** 41.9% of patients were female, 58.1% were male, the mean age was 6.57 years. Age of diagnosis was 31.4% in 0-6 months; 36.7% at 6-12 months; 21.9% at 1-2 years and 10.1% after two years of age. There was spastic unilateral type in 23.2%, spastic bilateral type in 72.4%, dyskinetic type in 1.2%, hypotonic type in 0.2% and mixed type in 2.9% of the cases. In terms of etiologic factors, 5% prenatal, 10.6% perinatal, 6.8% postnatal factors were affected. 64% of our patients had more than one risk factor, 13.7% had no risk factor.

Yazışma Adresi: Tuba Erdem Sultanoğlu

Şehitkamil Devlet Hastanesi, FTR, Gaziantep, Türkiye

E-mail: drtubaerdem@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 21.04.2018 Kabul Tarihi: 31.07.2018

The duration of resumption to the rehabilitation center is 3.05 years. In 51% of the patients there was a concomitant problem, in 49% there was no accompanying problem. Antispastic therapy was used in 9,6% of patients, anticonvulsant therapy in 22,6%, both treatment in 3,1%, others medical treatment in 8,4%. In 56,3% of the patients was no medical treatment.33,1% of patients were using orthosis,23,3% were using assistive devices. According to CMFCS,18.5% of the patients were in stage 1,25.5% in stage 2,18.4% in stage 3, 22.7% in stage 4 and 14.9% in stage 5. Pes equinus was detected most frequently. Botulinum toxin injection was applied in 42,3%, selective dorsal rhizotomy in 0,7% and orthopedic surgery in 21% of our patients.

Conclusion: *Knowing the epidemiologic character of cerebral palsy, regular follow-up, treatment of the patients can provide the least dependence on the child, increase the adaptation to the gathering.*

Keywords: *Cerebral palsy, demographic and clinical characteristics, functional level, risk factors.*

Giriş

Serebral palsi (SP), fetal veya infantil dönemde gelişimini tamamlamamış beyin hasarlanması sonrası ortaya çıkan; ilerleyici olmayan, aktivite kısıtlılığına neden olan, motor işlev kaybı, postür ve hareket bozukluğudur. SP çocukluk çağındaki özürüllüğün en yaygın nedeni olup bir hastalık değil ancak farklı etiyoloji ve nörolojik bulguları içine alan tanımlayıcı bir terimdir (1,2). SP'li çocuklarda göz problemleri, işitme bozuklukları, iletişim sorunları, beslenme sorunları, nöbetler, omurga ve kalça sorunları, mental retardasyon, idrar ve gaita inkontinansı eşlik edebilen ikincil problemlerdir (3). Eşlik eden problemler hastanın rehabilitasyon sürecine katılımını olumsuz etkileyebilmekte ve fiziksel bağımlılığını arttırabilmektedir. Prenatal ve pediatrik bakım gelişmelerine bağlı olarak SP'nin nedeni ve sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte prevalans birçok toplumda ortalama olarak 1000 canlı doğumda 2-3 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yaşları 2-16 arasında değişen çocuklarda yapılan epidemiyolojik bir çalışmada prevalans 1000 canlı doğumda 4,4 olduğu bildirilmiştir (4-6). SP'ye neden olan beyin lezyonu prenatal, natal/perinatal veya postnatal dönemde meydana gelebilir. En yaygın etiyolojik faktörler prematürite, iskemi, hipoksemi, hiperbilirubinemi ve travmadır (4). SP'de erken tanı ile birlikte hasta ve ailesi için uygun hedeflerin belirlendiği tedavi yöntemlerinin seçilmesi, hastanın düzenli takibi büyük önem taşır. Çünkü serebral palside beyindeki lezyon statik olmasına rağmen, çocuğun kas iskelet sistemi üzerine etkileri ilerleyicidir. SP vücutta birçok sistemi etkileyebildiği için çeşitli uzmanlık dallarının birbiri ile koordineli çalışması ve hastaların multidisipliner izlenimi büyük önem taşır. Bu multidisipliner izlem amacıyla hastanemizde Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Ortopedi ve Travmatoloji ile Çocuk Nörolojisi

öncülüğünde serebral palsi polikliniği faaliyet göstermektedir.

Çalışmamız polikliniğimize başvuran ve SP tanısı ile düzenli takip ve tedavisi yapılan hastalarımızın demografik ve klinik özelliklerinin tanımlanması amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde SP tanısı ile polikliniğimizde izlenen, yaşları 1-16 arasında değişen, düzenli izlemi olup dosya kayıtları tam olan 577 hastanın bilgileri geriye dönük olarak incelendi. İlerleyici olmayan nörolojik defisiti olan ve SP ayırıcı tanısında yer alan tüm hastalıkların dışlandığı hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar poliklinikte izlem için kullanılan standardize bir form ile izlenmektedir. Bu değerlendirme formunda hastaların yaşı, cinsiyeti, prenatal (konjenital malformasyon, sosyoekonomik faktörler ve akraba evliliği, maternal intrauterin enfeksiyon, reproduktif yetersizlik, toksik veya teratojenik ajan maruziyeti, maternal hipertiroidi, konvülziyon, plasental komplikasyonlar, çoklu doğum), natal/perinatal (prematürite ve düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, çoğul gebelik, intrakraniyal kanama, travma, enfeksiyon, bradikardi, hipoksi, konvülziyon ve hiperbilirubinemi) ve postnatal öyküleri (travma, enfeksiyon, prematürite nedeni ile küvezde bakım, metabolik nedenler ve koagülopati), problemlerin ilk olarak fark edildiği yaş, serebral palsi tipi, kaba motor fonksiyon klasifikasyon sistemi (KMFKS) ile yapılan değerlendirmesi, eşlik eden ikincil problemleri (konuşma problemleri, idrar inkontinansı, gaita inkontinansı ve konstipasyon, görme bozukluğu, strabismus, salya akması, diş sorunları, yutma güçlüğü, işitme bozukluğu, epilepsi, mental retardasyon, kifoza, skolyoz, kalça dislokasyonu), kas iskelet sistemi ve nörolojik

muayene bulguları, rehabilitasyon merkezine başlama yaşı ve düzenli tedavi hizmeti alımı, kullanılan ortezler ve yardımcı cihazlar, medikal tedaviler, uygulanan konservatif ve cerrahi tedavi yaklaşımları ile ilgili bilgiler yer almaktadır. Tüm hastalarda SP'ye neden olabilecek prenatal, perinatal ve postnatal nedenler hasta dosyalarından veya birinci derecede yakınlarından öğrenildi, aile anamnezi alındı.

Kas tonusunu değerlendirmek amacıyla Modifiye Asworth Skalası (MAS) kullanıldı. Üst ekstremitede dirsek fleksörleri, ön kol pronatörleri, el bileği ve parmak fleksörleri; alt ekstremitede kalça fleksör ve adduktörleri, diz fleksörleri, ayak bileği plantar/dorsi fleksörleri, ayak bileği invertör ve evertörleri spastisite açısından değerlendirildi. Kas tonusu ölçümleri, çocuklar sırt üstü pozisyonda yatarken, baş orta pozisyonda alt ve üst ekstremiteler mümkün olduğunca ekstensiyonda ve gövdeye paralel şekilde, değerlendirme yapılacak ekstremitte kıyafetsizken yapıldı. MAS pasif hareket sırasında kasın gösterdiği direnç miktarına göre kasın tonusunun 0 ile 4 arasında derecelendirildiği bir yöntemdir. MAS puanlaması 0: Tonusta artış yok, 1: Kas tonusunda hafif artış, ekstremitte fleksiyon ya da ekstansiyona hareket ettirildiğinde sonunda minimal direnç vardır, 1+:Yakalama akabinde kalan eklem hareket açıklığında (yarısından az) minimal dirençle karakterize hafif tonus artışı, 2: Eklem hareket açıklığının büyük kısmında belirgin tonus artışı ancak hareket tamamlanır, 3: Kas tonusunda belirgin artış vardır ve pasif hareket zordur, 4: Etkilenen ekstremitte fleksiyonda veya ekstensiyonda rijittir, şeklinde skorlanır (7,8).

Selektif hareketlerin değerlendirilmesinde selektif motor kontrol testi kullanıldı. Bu test ayak bileğinin izole dorsifleksiyon hareketini değerlendirmektedir ve uzun oturma pozisyonunda ayak bileği dorsifleksiyonu hareketinin seçiciliğine göre 0-4 arasında puanlanmaktadır. 0: Ayağı dorsifleksiyona getirmesi istendiğinde hiç hareket olmayışı, 1:Esas olarak ekstensör hallusis longus (EHL) ve/veya ekstensör digitorum brevis (EDB) kullanılarak sınırlı dorsifleksiyon, 2:EHL, EDB ve bir miktar tibialis anterior (TA) aktivitesi kullanılarak dorsifleksiyon, 3:Esas olarak TA kullanılarak yapılan ancak kalça ve/veya diz fleksiyonunun da eşlik ettiği dorsifleksiyon, 4:Kalça ve diz fleksiyonu olmaksızın TA aktivitesi ile var olan eklem hareket açıklığı boyunca yapılan izole selektif dorsifleksiyon olarak skorlandı (9-11).

Serebral palsi klinik sınıflaması Hagberg'in sınıflamasına göre yapıldı. Hastalar spastik (hemiplejik, diplejik, tetraplejik), diskinetik (atetoz, distoni), ataksik-hipotonik ve karma tip olarak gruplandı (12). Fonksiyonel durum değerlendirilmesinde kullanılan kaba motor fonksiyon sınıflama sisteminde 5 düzey vardır. Düzey 1: sınırlama olmaksızın yürüyebilme, ileri motor becerilerde sınırlanmayı; Düzey 2: asistif cihaz olmaksızın yürüme, ev dışı yürümede ve toplumsal alanda sınırlamayı; Düzey 3: asistif cihaz ile yürüme, ev dışında ve toplum içi ambulasyonda sınırlanmayı; Düzey 4: kendi kendine mobilitede sınırlanma, transferlerde başkasına bağımlılığı ve Düzey 5: tam bağımlılığı, ifade etmektedir (13).

Tüm velilerden yazılı bilgilendirilmiş onamlar alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri uyarınca gerçekleştirildi.

İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi Windows için SPSS 15.0 versiyon paket programı kullanılarak yapıldı ve tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 577 olgunun %41,9'u kız (n=242), %58,1'i (n=335) erkekti. Hastalarımızın polikliniğimize ilk başvuru sırasındaki yaş dağılımı 1-16 yaş arasındaydı ve yaş ortalaması 6,57 ($\pm 3,17$) yıl idi. Problemin fark edilmesi ve tanı alma yaşı 0-6 ay arasında %31,4 (n=181), 6-12 ay arasında %36,7 (n=212), 1-2 yaş arasında %21,9 (n=126) ve iki yaşından sonra %10,1 (n=58) idi (Tablo-1).

Tablo-1. Serebral palsi hastalarında cinsiyet dağılımı ve tanı alma yaşı.

		Hasta Sayısı (n)	Oran (%)
Cinsiyet	Erkek	335	58,1
	Kız	242	41,9
Problemin fark edilmesi ve tanı alma yaşı	0-6 ay	181	31,4
	6-12 ay	212	36,7
	1-2 yaş	126	21,9
	>2 yaş	58	10,1

Hastalar SP klinik tipleri açısından değerlendirildiğinde; olguların %23,2'sinde spastik unilateral tip, %72,4'ünde spastik bilateral tip, %1,2'sinde diskinetik tip, %0,2'sinde hipotonik tip ve %2,9'unda karma tip tutulum mevcuttu (Tablo-2).

Tablo-2. Hastaların klinik tiplerinin dağılımı

Klinik Tip	Hasta Sayısı (n)	Oran (%)
Spastik Unilateral	134	23,2
Spastik Bilateral	418	72,4
Diskinetik	7	1,2
Hipotonik	1	0,2
Karma Tip	17	2,9
Total	577	100,0

Etiyolojik risk faktörleri sorgulandığında hastalarımızın %5'inde prenatal, %10,6'sında perinatal, %6,8'inde postnatal faktörlerin etken olduğu görüldü. Hastalarımızın %64'ünde birden çok risk faktörü mevcutken, %13,7'sinde herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır. Prenatal risk faktörlerinde en sık akraba evliliği ve sosyoekonomik faktörler (%13,6), perinatal risk faktörlerinde prematürite (%25,2) ve düşük doğum ağırlığı (%33,4), postnatal risk faktörlerinde yoğun bakımda yatış ve küvezde bakım (%58) olarak saptandı (Tablo-3).

Tablo-3. Hastalarda belirlenen SP risk faktörlerinin dağılımı.

Risk faktörleri	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Prenatal		
Sosyoekonomik faktörler, akraba evliliği	81	13,6
Maternal hastalıklar	33	5,5
Toksik veya teratojenik ajan maruziyeti	31	5,3
Perinatal		
Düşük doğum ağırlığı (<2500 gr)	329	33,4
Prematürite (<32 hafta)	249	25,2
Kern ikterus	124	12,5
Postnatal		
Prematürite nedeniyle küvezde bakım	346	58
Enfeksiyon	33	5
Travma	25	4

Hastalarımızın bir rehabilitasyon merkezine düzenli olarak devam süresi ortalama 3,05 ($\pm 2,8$) yıldır. 577 hastanın %51'inde (n=294) eşlik eden problem mevcutken, %49'unda (n=283) eşlik eden problem yoktu. Eşlik eden problemler %8,5 konuşma problemleri, %11,4 idrar inkontinansı, %6,3 gaita inkontinansı ve konstipasyon, %4,6 görme bozukluğu, %11,8 strabismus, %1,5 salya akması, %0,3 diş sorunları, %4 yutma güçlüğü, %1 işitme bozukluğu, %27,5 epilepsi, %15,5 mental retardasyon, %4 skolyoz, %3,6 kalça dislokasyonu olarak dağılmaktaydı. Hastalarımızın %9,6'sında antispastik tedavi, %22,6'ında antikonvülzan tedavi, %3,1'inde antispastik ve antikonvülzan tedavi, %8,4'ünde bunların dışında medikal tedavi mevcutken, %56,3'ünün ise herhangi bir medikal tedavisi yoktu. Hastaların %33,1'i (n=191) polikliniğimize ilk başvuru sırasında ortez ve %23,3'ü (n=114) yardımcı cihaz kullanmaktaydı. 114 hastanın %79,8'i (n=91) tekerlekli sandalye, %15,7'si (n=18) walker, %4,5'i (n=5) tripod kullanmaktaydı.

Hastaların kaba motor fonksiyon seviyesindeki bozukluğu sınıflandırmak için kullanılan kaba motor fonksiyon sınıflama sistemine göre hastaların %18,5'i (n=107) evre 1, %25,5'i (n=147) evre 2, %18,4'ü (n=106) evre 3, %22,7'si (n=131) evre 4 ve %14,9'u (n=86) evre 5 olarak saptandı.

Modifiye Asworth Skalası ile üst ve alt ekstremitelerde spastisitesi skorlandı ve Tablo-4'te gösterildi.

Tablo-4. Modifiye Asworth Skalasına göre üst ve alt ekstremitelerde kas tonusunun dağılımı.

	Modifiye Ashworth Skalası	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Üst ekstremiteler	0	430	74,5
	1	60	10,4
	1+	28	4,9
	2	48	8,3
	3	11	1,9
Alt ekstremiteler	0	86	14,9
	1	106	18,4
	1+	66	11,4
	2	182	31,5
	3	134	23,2
	4	3	0,5

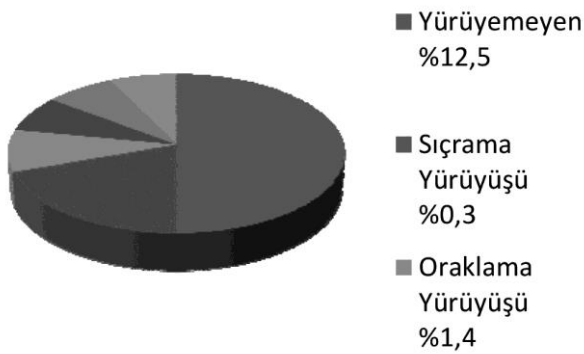
Selektif motor kontrol testi ile selektif hareketler değerlendirildi ve Tablo-5'te dağılımı gösterildi.

Tablo-5. Selektif hareketlerin dağılımı.

Selektif motor kontrol testi	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
0	153	26,5
1	167	28,9
2	118	20,5
3	103	17,9
4	36	6,2
Toplam	577	100,0

Çalışmaya katılan hastaların yürüme şeklinin dağılımı Şekil-1'de gösterildi.

Yürüme Şekilleri



Şekil-1. Hastaların yürüme şeklinin dağılımı.

Hastalarımızın %42,3'üne (n=244) botulinum toksin enjeksiyonu uygulandı. Hastaların %2,9'unda (n=7) üst ekstremité kaslarına, %75'inde (n=183) alt ekstremité kaslarına ve %22,1'inde (n=54) üst ve alt ekstremité kaslarına botulinum toksin enjeksiyonu uygulandığı saptandı. Takip edilen hastalarımızın %0,7'si (n=4) nöroşirurji kliniğine yönlendirildi ve bu hastalara selektif dorsal rizotomi uygulandı. Ortopedi kliniği tarafından cerrahi uygulanan hasta sayısı 121 (%21) idi. Hastaların %54,5' ünde (n=66) kalçaya yönelik cerrahi uygulandı. Olguların %54,5 'inde (n=66) aşıll tendonu ve %23'ünde (n=28) hamstring kaslarına yönelik yumuşak doku cerrahisi uygulanmıştı. Hastaların %1,6'sı (n=2) skolyoz nedeni ile opere olmuştu.

Tartışma

Çocukluk çağındaki özürüllüğün en yaygın nedeni olan serebral palsinin epidemiyolojik karakterinin bilinmesi hastalığın erken tanısında yardımcı olmakla birlikte, değiştirilebilir risk faktörlerinin tespiti ve gerekli önlemlerin alınması, uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından da önem taşır. Eşlik eden ikincil problemlerle birlikte önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olabilen serebral palsy rehabilitasyonunda çocuğun yaşı, fonksiyonel durumu ve ailenin beklentileri göz önünde tutulmalıdır. Çocuğun nörogelişimsel ve muskuloskeletal durumuna, kognitif fonksiyonlarına ve motivasyonuna, ailenin sosyoekonomik düzeyine ve kaynaklarına uygun rehabilitasyon planının yapılması, çocuğun ve ailenin hedeflerinin tespiti, tedaviye erken dönemde başlayıp hastaların multidisipliner ekip çalışması ile düzenli takibi önemlidir.

Çalışmamızda hastaların cinsiyet dağılımında erkek/kız oranı 1,3 olup literatürde bildirilen 1,4-1,9 oranından düşük bulunmuştur (14-15). Ancak Johnson ve arkadaşları çalışmalarında erkek/kız oranını 1,33 olarak bildirmiştir (16).

Serebral palsy tanısı öykü ve klinik bulgularla konur, beyin MRG'si etiyoloji ve lezyonun oluş zamanının belirlemede yardımcı olur. Serebral palsinin erken tanısı ile tedavinin erken dönemde başlaması hem beyin plastisitesinin ve adaptasyonun iyi olması hem de kalıcı deformitelerin oluşumunu önleyebilmek amacıyla gereklidir. Ancak iki yaş altında postür ve tonusta geçici değişiklikler olabildiği için tanı güç olabilir (17,43). Bizim çalışmamızda SP tanısı konduktan sonra polikliniğimize yönlendirilen hastalarımızda tanı konma zamanı sorgulandığında; problemin fark edilmesi ve tanı alma yaşı 0-6 ay arasında %31,4; 6-12 ay arasında %36,7; 1-2 yaş arasında %21,9 ve iki yaşından sonra %10,1 olarak tespit edildi. 6-12 ay arasında tanı alan hasta oranımız fazla olup bu oran literatürde bildirilen 8,2 ay ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürle uyumlu olacak şekilde hastalarımızın %95,6'sı spastik tip SP idi. Hastaların %1,2'sinde diskinetik tip, %0,2'sinde hipotonik tip ve %2,9'unda mikst tip tutulum mevcuttu. Serebral palsinin en sık rastlanan şekli spastik SP olup vakaların yaklaşık %75'ini oluşturur (17,18). Çalışmamızda hastaların %23,2'si spastik hemiplejik, %72,4'ü spastik diplejik tipte idi. Literatürde farklı oranlar bildirilmekle beraber diplejik tip tutulum

hemiplejik tipten daha yüksek oranda bildirilmiştir (5,19,20). Diskinetik SP tipi literatürde bildirilenden (16,20) daha düşük oranda %1,2 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda etiyolojik faktör olarak %5'inde prenatal, %10,6 perinatal, %6,8 postnatal faktörler ve %64 birden çok risk faktörü saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda prenatal ve natal/perinatal risk faktörleri postnatal faktörlerden daha yüksek oranda bulunmuştur (21,22). Bizim çalışmamızda farklı olarak prenatal faktörler düşük oranda bulunmuştur. Birçok etiyolojik faktör rol oynayabildiği halde pek çok vakada esas nedeni bulmak güç olabilir. Çalışmalarda %20-30 oranında etiyolojik neden tam olarak bilinmediği bildirilmiştir (23,26). Hastalarımızın %13,7'sinde etiyolojik neden saptanamamıştır.

Akraba evliliğinin halen yaygın olduğu toplumumuzda akraba evliliğine bağlı SP prevalansının arttığı bilinmektedir (24-26). Ülkemizin farklı bölgelerinden tanı ve tedavi amacıyla polikliniğimize başvuran ve SP tanısı alan hastalarımızda en sık prenatal risk faktörü olarak akraba evliliği saptanmıştır (%13,6); ancak bu oran literatürde bildirilenden daha düşük bulunmuştur (5,26). Akraba evliliğinin önlenmesi amacıyla birinci basamak sağlık kuruluşlarında akraba evliliği ile ilgili eğitimlerin verilmesi önem taşımaktadır.

Perinatal dönemde sebep sıklıkla doğum travması ve asfiksidir; düşük doğum ağırlığı ve prematürite en önemli risk faktörleridir (27). Çalışmamızda da benzer sonuca varılmıştır. Bu nedenle birinci basamak sağlık kuruluşlarında gebelerin düzenli takibi ve eğitimi, doğumların sağlık kuruluşlarında yapılması; ayrıca çoğul gebelik, daha önce ölü doğum veya zor doğum öyküsü olan gebelerin yakın izlemi perinatal risk faktörlerinin azaltılması açısından önem taşır.

Serebral palside santral sinir sistemi hasarı motor alanlarla kısıtlı değildir. Eşlik eden pek çok problem hastanın fonksiyonel durumunu etkileyebilir. Literatürde epilepsinin görülme oranı %15-60 olarak bildirilmiştir ve kontrol altına alınamayan konvülsiyonların özellikle kognitif alanda gelişmeyi daha fazla geciktirdiği bilinmektedir (28). Çalışmamızda eşlik eden problem olarak en sık epilepsi (%27,5) saptanmış olup bu sonuç literatürle uyumlu bulunmuştur. Hastalarımızın %15,5'inde mental retardasyon, %11,8'sinde

strabismus ve %8,5 konuşma problemleri saptanmıştır. Eşlik eden problemlerin dağılımı daha önce bildirilen sonuçlarla uyumlu bulunmuştur (29).

Serebral palsili hastalarda pes ekinus, pes valgus, pes ekinovarus, kalça dislokasyonu, kifoz, skolyoz gibi çeşitli deformiteler olabilir. En sık ayak deformiteleri görülmektedir (30). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık pes ekinus (%49,3) saptanmıştır.

Hastaların hareketlerinde bağımsızlığını ve endüransını arttırmak amacıyla yürümeye yardımcı cihazlar gerekli olabilmektedir. Ayrıca vücut segmentini veya eklemi korumak, kontraktür ve deformiteleri önlemek, stabilizasyonu sağlamak, fonksiyonları düzeltmek ve cerrahi ihtiyacını azaltmak amacıyla ortezler kullanılır (31,32). Hastalarımızın %33,1'i polikliniğimize ilk başvuru sırasında ortez ve %23,3'ü yardımcı cihaz kullanmaktaydı.

Hastalarımızın fonksiyonel durumlarını değerlendirdiğimiz KMFKS'ye göre hastalarımızın en çok evre 2'de (%25,5) olduğunu tespit ettik. Yapılan bir çalışmada erken yaşta başlayan rehabilitasyonun özellikle KMFKS evre 2'de en etkili olduğu gösterilmiştir (33). İki yaşına kadar oturma dengesini kazanan çocukların ambulatuvar hale geldiğini, dört yaşına kadar kazanamayan çocukların ise ambulatuvar olamayacağını bildiren yayınlar mevcuttur (34-36). Bizim çalışmamızda ilk bir yaşta serebral palsy tanısı alan, evre 2 seviyesinde olan ve fizyoterapiye erken dönemde başlayan hasta sayısı fazlaydı.

Serebral palsili hastalarda kas spazmı ve ağrıyı azaltmak, splint kullanımını kolaylaştırmak, deformite gelişimini önlemek veya düzeltmek, fonksiyonel kapasiteyi arttırmak ve kişisel bakımı kolaylaştırmak amacıyla spastisitenin tedavi edilmesi gerekebilir. Spastisite fonksiyonel durumu etkilemiyor veya eklem limitasyonu ve ağrı gibi sekonder komplikasyonlara yol açmıyorsa müdahale edilmemelidir. Tedavide standart bir yaklaşım yoktur. Hasta detaylı değerlendirildikten sonra hedefe yönelik tedavi yaklaşımı gereklidir. Tedavide fizyoterapi (germe ve eklem hareket açıklığı egzersizleri, lokal soğuk ve sıcak uygulamaları, fonksiyonel elektrik stimülasyonu, iş- uğraşı tedavisi), inhibitif alçılama ve splintleme, oral medikal tedaviler (baklofen, dantrolen, benzodiazepinler, tizanidin), nörolitik blok yapan ilaçlar (fenol, botulinum toksin A), ortopedik cerrahi

(nörektomi, tenotomi, artrodesis, osteotomi, tendon transferi, tendon uzatması, fraksiyone kas tendon bileşkesinin uzatılması), intratekal baklofen pompası ve selektif dorsal rizotomi şeklinde gruplandırılabilir (31,37-40).

Çalışmamızda yer alan hastaların %9,6'sı oral antispastik ilaç olarak baklofen kullanmaktaydı. Baklofen kullanan hasta sayımızın az olması ilaca bağlı sedasyon ve kognitif disfonksiyon gibi sistemik yan etkiler nedeniyle ilaç uyumunu azalttığını, aileler tarafından tercih edilmediği sonucunu düşündürmüştür. Kliniğimizde spastisite tedavisinde botulinum toksin enjeksiyonu uygulanmakta ve gerekli ise 3-6 ay ara ile enjeksiyon tekrarlanmaktadır. Spastisitenin yoğun olduğu hastalarda enjeksiyon sonrasında alçılama uygulanmaktadır. Hastalarımızın %42,3'üne enjeksiyon yapılmış olup hastaların %2,9'unda üst ekstremitte kaslarına, %75'inde alt ekstremitte kaslarına ve %22,1'inde üst ve alt ekstremitte kaslarına enjeksiyon uygulanmıştır.

Takip edilen hastalarımızın %0,7'sine spastisite tedavisi için selektif dorsal rizotomi uygulanmıştır.

Serebral palsy olgularında cerrahi tedavinin amacı deformitelerin engellenmesi, mevcut deformitelerin düzeltilmesi, günlük yaşam aktivitelerinin geliştirilmesi, görünümüm düzeltilmesi ve hastanın rehabilitasyon potansiyelini en yüksek seviyeye ulaştırmaktır. Cerrahi tedavi için hasta seçiminde nörolojik bozukluk, selektif motor kontrol, denge, kognitif fonksiyonlar ve görme bozuklukları, duyu ve apraksi dikkate alınmalıdır (31). Hastalarımızın %21'ine ortopedik cerrahi uygulanmıştır. Olguların %54,5'ünde kalçaya yönelik; %54,5'inde aşıl ve %23'ünde hamstringe yönelik yumuşak doku cerrahisi uygulanmıştır. Hastaların %1,6'sı skolyoz

nedeni ile opere olmuştu. Cerrahi sonrası erken dönemde rehabilitasyon programına başlanması ve ilk altı aylık periyotta yoğun tedavinin sürdürülmesinin önemli olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (41,42). Bu nedenle kliniğimizde postoperatif dönemdeki hastalar erken dönemde fizyoterapi programına alınmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamıza 577 hasta dahil edilmiştir; polikliniğimize başvuran hasta sayımız daha fazla olmakla beraber il dışından gelen hastalarımızın düzenli takibe gelememesi veya takipten çıkması dosya kayıtlarımızın eksik kalmasına neden olmuştur ve bu hastalar çalışmaya dahil edilememiştir. Ayrıca hastaların bir kısmı sadece sağlık kurulu raporu almak için polikliniğimize başvurmuş ve takibe alınamayan hastalardan oluşmaktaydı. Bu konuda çok merkezli ve daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Birçok sistemi etkileyebilen, bu nedenle multidisipliner izlem gerektiren serebral palsinin epidemiyolojik karakterinin bilinmesi erken tanı, hastaların düzenli takibi ve tedavisi çocuğun bağımlılığını en aza indirip topluma uyumunun artmasını sağlayabilir.

Çıkar çatışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. Dev Med Child Neurol Suppl 2007; 109: 8-14.
2. Sankar C, Mundkur N. Cerebral palsy, definition, classification, etiology and early diagnosis. Indian J Pediatr 2005; 72: 865-868.
3. Dormans J, Susman M, Ozaras N and Yalcin S. Serebral Palsy Tedavi ve Rehabilitasyon. 1. Baskı. İstanbul:Mas Matbaacılık; 2000: 13-93.
4. Matthews DJ, Wilson P. Cerebral Palsy. In: Molnar G.E, Alexander MA (ed). Pediatric Rehabilitation, 3rd ed. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc; 1999: 193-219.
5. Serdaroğlu A, Cansu A, Özkan S and Tezcan S. Prevalance of Cerebral Palsy in Turkish Children between the Ages of 2 and 16 Years. Developmental Medicine Child Neurology 2006; 48: 413-416.

6. Dursun N. Serebral Palsi. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun, editors. Tıbbi Rehabilitasyon. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004: 957-74.
7. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67 (2): 206-207.
8. Ansari NN, Naghdi S, Younesian P. Interand intrarater reliability of the Modified Modified Ashworth Scale in patients with knee extensor poststroke spasticity. *Physiother Theory Pract* 2008; 24 (3): 205-213.
9. Boyd RN, Graham HK. Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with traumatic brain injury, cerebral palsy and typically developing children. *Dev Neurorehabil* 2009; 12: 100-105.
10. Donker SF, Ledebt A, Roerdink M. Children with cerebral palsy exhibit greater and more regular postural sway than typically developing children. *Exp Brain Res* 2008; 184: 363-370.
11. Liao SF, Yang TF, Hsu TC. Differences in seated postural kontrol in children who are typically developing. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 622-626.
12. Hagberg B, Hagberg G and Olow I. The Changing Panaroma of Cerebralpalsy in Sweden. I. Prevelance and Origin during the Birth Year Period 1983-1986. *Acta Paediatrica* 1993; 82: 387-393.
13. Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT. The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 341-352.
14. Tütüncüoğlu S, Erermiş S, Aydın M, Özkıl Y, Erciyes H. Serebral Felçli Olguların Değerlendirilmesi. *Klinik Bilimler Pediatride Yönelişler* 1995; 3: 28-32.
15. Laisram N, Srivastava VK, Srivastava RK. *Cerebral palsy-an etiological study. Indian J Pediatr* 1992; 59 (6): 723-728.
16. Johnson A. Prevalance and Characteristics of Children with Cerebral Palsy in Europe. *Developmental Medicine Child Neurology*. 2002; 44: 633-640.
17. Bruck I, Antoniuk SA, Spessatto A, De Bem RS, Hausberger R, Pacheco CG. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 35-39.
18. Berker N, Sussman M, Deniz E. Genel Kavramlar. In: Yalçın S, Berker N, Dormans J, Sussman M, editors. Serebral Palsi tedavi ve rehabilitasyon. İstanbul:Mas Matbaacılık; 2000: 15-51.
19. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing Panorama of Cerebral Palsy in Sweeden. 8th Prevalenceand Origin in The Birth Year Period 1991-94. *Acta Pediatr* 2001; 90: 271-7.
20. Ozmen M, Çalışkan M, Apak S, Gökçay G. 8-year clinical experience in cerebral palsy. *J Trop Pediatr* 1993; 39: 52-4.
21. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE); Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:633-40.
22. Oztürk A, Demirci F, Yavuz T, Yıldız S, Değirmenci Y, Döşoğlu M. Antenatal and delivery risk factors and prevalence of cerebral palsy in Düzce (Turkey). *Brain Dev* 2007;29:39-42.
23. Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for Cerebral Palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:425-36.
24. Hamamcı N, Gökçe Kutsal Y, Altıoklar K. Spastik serebral palsili hastalarda yürüme analizi. *Romato Tıp Rehab* 1991; 3: 169-178.
25. Tunçbilek E, İsmet K. Consanguineous Marriage in Turkey and its. Impact on Fertility and Mortality. *Ann. Human Genetics* 1994; 58: 321-329.
26. Aydın G, Caner K, Demir SÖ, Keleş I, Demir M, Orkun S. Serebral palsili 314 olgunun etiyolojik, demografik ve klinik özellikleri ve bu özelliklerin rehabilitasyon sonuçlarına etkisi. *Fiziksel Tıp* 2005; (8): 33-40.
27. Sankar C, Mundkur N. Cerebral Palsy-definition, classification, etiology and early diagnosis. *Indian J Pediatr* 2005; (72): 865-68.
28. Kwong KL, Wong SN, So KT. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 31-6.
29. Fidan F, Baysal Ö. Epidemiologic Characteristics of Patients with Cerebral Palsy. *Journal of Therapy and Rehabilitation* 2014; 2: 126-132.

30. Eriman EO, Icagasioglu A, Demirhan E ve ark. Serebral Palsili 202 Olgunun Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2009; 55: 94-97.
31. Dursun N. Serebral Palsi. In: Oğuz H, Çakırbay H, Yanık B editors. Tıbbi Rehabilitasyon. 3 st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015: 819-836.
32. Kedem P, Scher DM. Foot deformities in children with cerebral palsy. Curr Opin Pediatr 2015; 27: 67-74.
33. Chen YN, Liao SF, Su LF, Huang HY, Lin CC, Wei TS. The effect of long-term conventional physical therapy and independent predictive factors analysis in children with cerebral palsy. Dev Neurorehabil 2013; 16: 357-62.
34. Bleck EE. Locomotor prognosis in cerebral palsy. Develop Med Child Neurol 1975; 17: 18-25.
35. Molnar GE, Gordon SU. Cerebral palsy: Predictive value of selected clinical signs of early prognostication of motor function. Arch Phys Med Rehabil 1976; 57: 153.
36. Sala DA, Grant AD. Prognosis for ambulation in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1995;37:1020.
37. Flett PJ. Rehabilitation of spasticity and related problems in childhood cerebral palsy. J Paediatr Child Health 2003; 39: 6-14.
38. El Ö, Peker Ö, Bozan Ö, Berk H, Koşay C. Serebral palsi hastalarının genel özellikleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 21: 75-80.
39. Davidof RA. Antispasticity drugs: mechanism of action. Ann Neurol 1985; 17: 107-16.
40. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol 2010; 14: 45-66.
41. Berker N, Yalçın S. The HELP Guide to Cerebral Palsy. Washington Global HELP Organisation. 2010; 60-68.
42. Çullu E. Serebral Palsi. In Çullu E (ed): Çocuk Ortopedisi. İstanbul: Bayçınar Tıbbi Yayıncılık; 2012: 365-386.
43. Yakut A. Serebral Palside Yeni Gelişmeler. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2008; 4 (4): 127-38.

Comparison of revised mini nutritional assessment-short form with the three most popular malnutrition screening tools in hospitalized elderly patients

Revize mini nütrisyonel değerlendirme-kısa form ile sık kullanılan üç malnütrisyon tarama aracının hastanede yatan yaşlı hastalarda karşılaştırılması

Sumru Savaş

Section of Geriatrics, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

Abstract

Aim: There is no gold standard to identify nutritional risk (NR) at the hospitals for geriatric population. Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF) is widely used at hospitals where body mass index (BMI) measurements are not applicable for most of patients. Thus, revised MNA-SF (rMNA-SF) including calf circumference (CC) instead of BMI may be an alternative. There are a few studies investigating efficacy of rMNA-SF in this group. The aim of this study was to evaluate nutritional status (NS) in hospitalized elderly patients with MNA-SF and revised form, NR Screening-2002 (NRS-2002), and Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), and to compare the results.

Materials and Methods: Elderly patients hospitalized in Internal Medicine Department were enrolled in the study retrospectively assessing NS-with four nutritional screening tools (NST). from hospital records.

Results: A hundred patients (≥ 65 years) were enrolled in the study. Any NR varied greatly, ranging from 18.4% to 86%. When malnutrition and risk of malnutrition were evaluated together, NSTs showing the highest frequency of NR to the lowest were rMNA-SF, MNA-SF, NRS-2002, and MUST, respectively. While there was strong agreement between MNA-SF and rMNA-SF ($\kappa = 0.861$, $P < 0.001$), agreements between MUST and both NRS-2002 ($\kappa = 0.509$, $P < 0.001$) and rMNA-SF ($\kappa = 0.322$, $P = 0.003$) were moderate-poor.

Conclusions: Nutritional risk was variable depending on the NST, and rMNA-SF may be a practical alternative for bedridden elderly patients and/or when BMI measurements are lacking at hospital. It should be kept in mind that NR might be overestimated.

Keywords: Malnutrition, hospitals, elderly, nutrition assessment.

Öz

Amaç: Geriatrik popülasyonda hastanede nütrisyonel riski (NR) tanımlamak için altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Mini Nütrisyonel Değerlendirme-Kısa Form (MNA-SF) hastanelerde sık olarak kullanılmaktadır, bu gruptaki hastaların çoğunda vücut kitle indeksi (VKI) ölçümleri yapılamamaktadır. Bu yüzden, baldır çevresi (BÇ)'ni VKI yerine kullanan revize MNA-SF (rMNA-SF); pratik bir alternatif olabilir. Revize MNA-SF'un hastanede yaşlı hastalarda etkinliğini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, hastanede yatan yaşlı hastaların nütrisyonel durumlarını (ND) MNA-SF ile revize formu, Nütrisyonel Risk Taraması (NRS-2002) ve Malnütrisyon Universal Tarama Aracı (MUST) ile değerlendirmek ve sonuçları karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem: İç hastalıkları Servisi'nde yatan yaşlı hastalar retrospektif olarak çalışmaya alınarak, ND hastane verilerinden dört nütrisyonel tarama testi (NTT) ile değerlendirildi.

Corresponding Author: Sumru Savaş
Section of Geriatrics, Department of Internal Medicine, Faculty
of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey
E-mail: esumrusavas@yahoo.com
Received: 25.05.2018 Accepted: 09.08.2018

Bulgular: Yüz ≥ 65 yaş ve üzeri hasta çalışmaya alındı. Farklı tanımlarla NR %18.4 ile %86 arasında değişen oranlarda bulundu. Malnütrisyon ve malnütrisyon riski birleştirilerek beraber değerlendirildiğinde, NR oranını en yüksekten en aza doğru gösteren NTT'leri sırasıyla; rMNA-SF, MNA-SF, NRS-2002 ve MUST idi. MNA-SF ve rMNA-SF arasında güçlü bir uyum mevcut iken ($\kappa = 0.861$, $P < 0.001$), MUST ile NRS-2002 ($\kappa = 0.509$, $P < 0.001$) ve rMNA-SF ($\kappa = 0.322$, $P = 0.003$) arasında da orta-zayıf uyum saptandı.

Sonuç: Hastanede yatan yaşlı hastalarda NR kullanılan NTT'e bağlı olarak oldukça değişkendir ve rMNASF; yatağa bağımlılarda ve/veya VKİ ölçümü yapılamayanlarda pratik bir alternatif olabilir. Ancak NR'i yüksek olarak tahmin edebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Malnütrisyon, hastane, yaşlı, nütrisyonel değerlendirme.

Introduction

Elderly patients represent most of the hospitalized adults and nearly more than half of all healthcare costs are spent on hospitalization (1). Older adults are at risk for increased nutritional risk (NR) associated with changes in normal aging. Besides, older patients generally have several comorbid chronic illnesses, a longer length of stay at the hospital and higher malnutrition risk which lead to higher mortality and costs (2,3). In the studies investigating acute hospitalization of elderly patients, it is reported that up to 71 percent are at malnutrition risk or malnourished (4). Inpatient assessment or screening of nutritional status (NS) and identifying nutritional deficiencies in older patients and subsequent nutritional follow-up may decrease mortality (5). There are several nutritional screening tools (NST) which have been developed for identifying NR such as Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF), NR Screening-2002 (NRS-2002), and Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (6-13). Besides, new criteria for the diagnosis of malnutrition have been proposed by American Society for Parenteral and Enteral Nutrition in 2012, and by the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) in 2015 (6-8). However, there is no gold standard to identify NR. Furthermore, the variety of NSTs leads to problems in reproducibility, comparability, and efficacy of the studies. There is need for a valid and reliable NST for use in hospital setting, especially in the elderly population. Among NSTs, MNA-SF is designed and suggested for the elderly population to screen NR (7,8), and it is widely used in clinical practice at the hospitals (10,11). However, this tool has several disadvantages. Possible unavailability of body mass index (BMI) measurements in most of the hospitalized bedridden elderly patients is an

important limiting factor for this tool. Revised MNA-SF (rMNA-SF) which includes calf circumference (CC) instead of BMI may be a practical alternative at hospitals especially for bedridden elderly patients. However, there are a few studies investigating rMNA-SF at the hospitals for the elderly population (12). Besides, to the best of our knowledge, the efficacy of rMNA-SF for Turkish inpatient population is also questionable. So, the aim of this study was to evaluate NS in hospitalized elderly Turkish patients with different NSTs such as rMNA-SF, and the original MNA-SF, NRS-2002 and, MUST, and to compare the results, and the tools.

Material and Methods

Subjects

Patients ≥65-years of age, hospitalized in Internal Medicine Department between May and July 2015 were enrolled in the study retrospectively. Patients with malignancies and nasogastric tube feeding were excluded, if the patient was unable to respond to questions and the information was not eligible from care givers, they were also excluded. Finally, a hundred consecutive elderly patients were enrolled.

Anthropometric measurements and nutrition screening tools

Each patient's anthropometric measurements and assessments of NS with the four NST were performed within the first 24 hours after admission. Measurements of BMI was computed as weight (kg) divided by height (meters squared). Calf circumference values were measured and used to calculate the final rMNA-SF score. The MNA is used to look for undernutrition and the risk of undernutrition for the elderly in home-care programmes, nursing homes and hospitals (9,10).

The MNA-SF uses six questions of full MNA (11), and rMNA-SF includes CC substituted for BMI values. For both rMNA-SF and MNA-SF; points equal to and between 8–11 were determined as 'at risk of malnutrition' and points ≤ 7 were as 'malnourished', and >11 as 'normal NS' (12). The MUST is mainly recommended for the adults in the community by ESPEN to screen NR (10). The tool has been extended to other healthcare settings such as hospitals. Scoring is assessed as low, medium and high risks of NS, and the scores were recorded as 0, 1, and 2 in the present study, with regard to the NST MUST (14). The NRS-2002 system is recommended by ESPEN to screen the presence of undernutrition and the risk of developing undernutrition in the hospital setting (10,13). A score of <3 indicates 'normal NS', ≥ 3 scores point 'nutritionally at risk' patients for NRS-2002 (13).

For three category groups (MNA-SF, rMNA-SF, and MUST); patients were classified into two NS groups as 'normal NS' and 'NR' groups as well. 'NR' group comprised of 'at risk of malnutrition' plus 'malnourished' groups. Low, medium and high risks of NS for MUST were accepted as in 'normal NS, at risk of malnutrition, and malnourished', respectively, and then reclassified into two groups where appropriate.

Statistical analysis

Numeric variables were shown as mean \pm SD or median (interquartile range) where appropriate. Comparison of numeric variables between groups was analyzed with Mann-Whitney-U. Categorical data were compared with Chi-square test. Spearman Correlation analysis was used to analyze correlations among numeric variables. Agreement between the NST was assessed by Cohen's kappa analysis. Results of $P < 0.05$ were accepted as statistically significant. Data were analyzed using the statistical package SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), version 18.0 for Windows.

Results

A hundred consecutive ≥ 65 -year-old patients were enrolled in the study over three months. Sixty-six percent of the patients were younger than 75 years of age and 34% of the patients were 75 years old and over. The patients admitted to hospital for geriatric syndromes were 10% of all, 13% was admitted for endocrinologic problems, 24% for nephrology related, 18% hematologic, 15% rheumatologic, and 20% for other diseases. None of the patients had BMI <20 kg/m², and 58% of the patients had loss of weight within the last 3 months. Characteristics of the patients are shown in Table-1. Patients with normal NS, at risk of malnutrition or malnourished according to MNA-SF, rMNA-SF, MUST and NRS-2002 are shown in Table-2, and Figure-1.

Table-1. Characteristics of the patients. Continuous variables are given as mean \pm standard deviation (range) if not stated.

Parameters	Total (n = 100)
Age, years	72.7 \pm 6.2 (65 – 87)
Age group ≥ 75 , n (%)	34 (34)
Female, n (%)	52 (52)
Weight, kg	71.9 \pm 12.8 (50 – 123)
BMI, kg/m ² *	27.1 \pm 4.7 (20 – 44)
BMI <22 , n (%)	10 (10.2)
BMI ≥ 30 , n (%)	26 (26.5)
Calf circumference, cm	28.8 \pm 4.4 (23 – 45)
Albumin, gr/dL	3.6 \pm 0.5 (2.3 – 5)
hs-CRP, mg/dL	6.5 \pm 8.1 (0.1 – 32.9)
MNA-SF*	8.8 \pm 2.3 (2 – 13)
rMNA-SF	8.7 \pm 2.4 (1 – 14)
MUST*	0.72 \pm 0.75 (0 – 2)
NRS-2002*	3.0 \pm 0.9 (1 – 5)

BMI: body mass index; hs-CRP: high-sensitivity CRP; MNA-SF: Mini Nutritional Assessment Short-Form; rMNA-SF: revised MNA-SF; MUST: Malnutrition Universal Screening Tool; NRS-2002: Nutritional Risk Screening–2002. *Missing value.

Table-2. Nutritional status of the patients with nutritional screening tools.

	NS			NR*, %
	Normal NS, n (%)	At risk of malnutrition, n (%)	Malnourished, n (%)	
MNA-SF [†]	18 (18.4)	50 (51)	30 (30.6)	81.6
rMNA-SF	14 (14)	58 (58)	28 (28)	86
MUST ^{†‡}	44 (44.9)	36 (36.7)	18 (18.4)	55.1
NRS-2002 ^{†§}	26 (30.2)	60 (69.8)		69.8

NS: nutritional status; NR: nutritional risk; MNA-SF: Mini Nutritional Assessment Short-Form; rMNA-SF: revised MNA-SF; MUST: Malnutrition Universal Screening Tool; NRS-2002: Nutritional Risk Screening–2002. *At risk of malnutrition' plus 'malnourished' or medium plus high risks of nutritional status. † Missing value. ‡Low, medium and high risks of nutritional status for MUST were shown in 'normal NS', 'at risk of malnutrition', and 'malnourished' columns, respectively. § NRS-2002 was evaluated in two groups; 'Normal NS' and 'nutritionally at risk' patients, 'nutritionally at risk' group in NRS-2002 was shown in 'at risk of malnutrition' column.

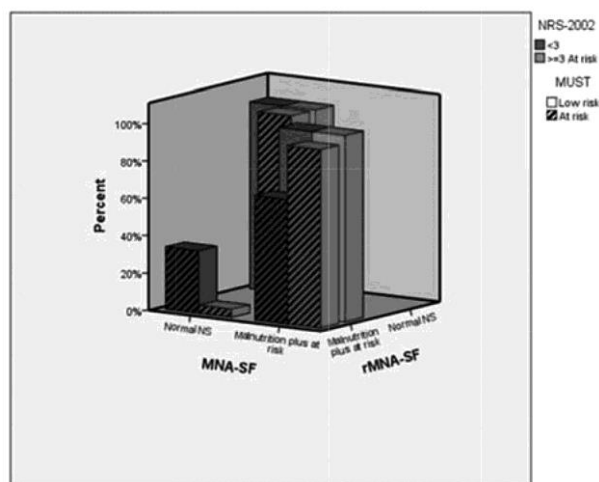


Figure-1. Nutritional status (NS) of the patients with nutritional screening tools classified in two groups as 'normal NS' and 'at risk2' groups ('at risk2 group' comprised of 'at risk' plus 'malnutrition' groups for both MNA-SF and rMNA-SF or 'medium' plus 'high' risk groups for MUST).

We categorized the BMI values into three groups (BMI <22; 22≤BMI<30; and BMI ≥30). As there were pretty few patients with a low BMI of <22, analyses for the percentages of BMI groups in both MNA-SF and rMNA-SF could not be performed. For NRS-2002 and MUST, BMI groups were similar in patients with normal NS and NR groups (P = 0.75, P = 0.18, respectively). According to ESPEN consensus and guidelines, only 4 elderly patients were malnourished which were ≥70 years

of age and with low BMIs <22 kg/m². We also compared the patients with low CC values with the cut-off points of 33, and 31 cm, we report that the percentage of the patients with low CC values of both cut-off points were similar (P > 0.05).

For numeric variables of age, BMI, serum albumin, and hs-CRP levels; those were similar in NR and normal NS groups according to MNA-SF (data not shown). For rMNA-SF; median serum albumin level was lower and median serum hs-CRP level was higher in the NR group than the patients with normal NS (P = 0.01, P <0.0001, respectively). Likewise, the median serum albumin level was lower and median serum hs-CRP level was significantly higher in the NR group than the patients with normal NS with MUST (P = 0.003, P = 0.003, respectively). Only age was significantly higher in the patients with malnutrition risk with NRS-2002 [73 (8) vs. 67 (4), P <0.0001].

When the patients were classified as normal NS and NR groups; there was strong agreement between MNA-SF and rMNA-SF (κ = 0.861, P < 0.001), also other agreements between MUST and both NRS-2002 (κ = 0.509, P < 0.001) and rMNA-SF (κ = 0.322, P = 0.003) were moderate and poor, respectively.

Discussion

The prevalence of malnutrition in the hospitals is high and associated with increased morbidity, mortality, hospital readmissions and length of hospital stay (14). Though there is no gold standard for malnutrition screening and assessment, MNA-SF is widely used in clinical

practice especially for the geriatric patients at the hospitals. Thus, rMNA-SF which uses CC measurements instead of BMI values may be a practical alternative for hospitalized elderly patients which are bedridden or without available BMI measurements. To date, studies investigating the efficacy of rMNA-SF in this special group are insufficient. Furthermore, to the best of our knowledge, validation of rMNA-SF for Turkish geriatric population at the hospitals is also questionable. Therefore, we evaluated NS in hospitalized elderly patients using rMNA-SF, and the original form of MNA-SF, NRS-2002, and MUST, and compared the results, also studied the agreements between the tools. We report that a very high percentage of hospitalized patients were at NR, and NSTs showing the highest frequency of NR to the lowest were rMNA-SF, MNA-SF, NRS-2002, and MUST, respectively. There was an almost perfect agreement between rMNA-SF and MNA-SF, where there was a fair agreement between MUST and rMNA-SF. Besides, there was a moderate agreement between MUST and NRS-2002.

It is well known that malnutrition occurs in 20–60% up to 71% of hospitalized patients (4,6,15-16). The wide range of the prevalence of malnutrition or the risk may be because of the use of different NSTs, and/or differences in the population included (14). In addition, different criteria of 'at risk', and/or malnutrition groups, and different cut off points also complicate the results. Likely, in a study of six NST evaluating malnutrition in the hospitalized elderly, poor NS (risk of malnutrition and/or malnutrition) varied greatly, ranging from 47.2 to 97.6% (17). In another recent study in post acute geriatric care in admission for rehabilitation; all of patients were at risk by MNA-SF where 19 patients fulfilled the ESPEN basic definition of 102 eligible inpatients (18). With a median age of 60 years, in 1146 inpatients comparing the results with ESPEN new criteria; 27.9% and 14.9% of hospitalized patients were found to be at moderate/high risk of malnutrition by NRS-2002, and MUST, respectively; where 11.3 of the patients were malnourished with new ESPEN criteria (14). Consistent with those results, any NR ranged from 18.4% to 86% with different tools, in the present study. Such a wide range shows the necessity of standardization of the methods, and the criteria for malnutrition (6). As, using various NSTs with different criteria leads to hinder the comparison of

studies, and to draw conclusions. In our study group, there was no patient with a low BMI $<20 \text{ kg/m}^2$, and there were pretty few patients with low BMIs of the cut off value 22 for the ≥ 70 age group. Besides, fat-free mass index values were not available. So, the new ESPEN criteria were not applied.

Weight and height measurements may not be applicable in bedridden patients in most of the hospitalized elderly patients which are needed for MNA-SF's components, and for almost all of NSTs. Several formulations such as knee height exist, however, those methods do not take into account factors such as vertebral osteoporotic degenerative changes, and kyphosis. Besides, a screening tool should be easy, quick and practical (19). The use of such formulations might complicate screening procedure. The use of CC instead of BMI in rMNA-SF, may be a practical alternative for such situations. Revised MNA-SF was revised and revalidated in 2009, showing good sensitivity compared with full MNA (12). Values $<31 \text{ cm}$ get no point, and values $31 \geq \text{cm}$ get 3 points for rMNA-SF (12). However, cut-off points may differ among different nations. Using population specific BMIs or CC values for elderly people living in community, and institutions in Taiwan; the authors reported that adoption of population specific BMI cut-off points improved the predictive ability of MNA-SF, whereas replacement of BMI with CC further improved the predictive ability of the scale (20). Besides, recently Bahat et al. suggested that cut-off point specific to Turkish people for CC should be 33 cm for both sexes (21). In this study, the older reference population was recruited from the patients admitting to geriatric outpatient clinic, and the authors have reported that they were not very ill or fragile patients which may have represented the general community-dwelling population to some extent (21). As, the percentage of patients with low CCs were similar with both cut-off points, we made the comparisons with the original suggested criteria. So further investigations with national data should be performed.

The associations of NS with albumin and hs-CRP were widely studied previously which were mostly compatible with our results of higher inflammation and lower albumin levels in poor NS for rMNA-SF and MUST (22). Those associations will not be further discussed, as they are not in the scope of this study.

The almost perfect agreement of MNA-SF and rMNA-SF in our study is in concordance with the study of Kaiser et al. (12). Likewise, in a study of older people living in the community and in nursing homes in Turkey, the correlation between MNA-SFs and full MNA was strong, and both MNA-SFs had similar high sensitivity and selectivity in both settings (23). In another validation study of MNA full form and MNA-SF in Turkish older patients, by Sarikaya et al., the study was carried out in the geriatric medicine outpatient clinic, and CC was used as a determinant of sarcopenia, not as a part of MNA-SF (24). Thus, the data for rMNA-SF is lacking in this study. So, to the best of our knowledge, there is no study evaluating the validity and reliability of rMNA-SF at the hospitals in Turkey. This is more substantial in the presence of recently suggested national cut-off values. In the absence of semi-gold standards of malnutrition, we could not provide those data. This is essential for the Turkish geriatric population, as it is such an important test that is used worldwide where MNA and MNA-SF are considered to be the most appropriate tools for elderly patients (15). Besides, in most of the studies investigating several NSTs, the data about using CC instead of BMI is missing (17,25). Furthermore, there are a few studies investigating validation of rMNA-SF at the hospitals for elderly population in the literature. In a very recent review about the validity of NSTs for older adults in the community and healthcare settings in 2018, including 74 articles, and 119 validation studies of 34 NSTs for the elderly, it was reported that criterion validity of the revised version has been tested in all settings, however for the inpatient population at the hospitals, there seems to be only one study reported (12,19). Finally, in this review, Power et al. reported that; rMNA-SF (MNA-SF-Version 2) was validated against a nutritional assessment tool that contained all components of the screening tool MNA full form; and this standard is not considered appropriate as incorporation bias is introduced. So, this kind of bias is present in most of the studies with MNA-SF (12,19, 23, 26), and in the present study, as well. For MNA-SF, values for sensitivity ranged from 95 to 100% and for specificity from 41 to 79% in the hospital setting in the review by Power et al.; however, only one study had used an accepted reference standard with fair specificity (53%), suggesting that the MNA-SF might overestimate

malnutrition risk in the hospital setting (19). This might be applicable for our study too, in which the highest frequency of any degree of NR was with rMNA-SF and MNA-SF, respectively. So further studies exploring the MNA-SF and rMNA-SF is warranted.

The agreement between MUST and NRS-2002 was moderate, where the agreement with MUST and rMNA-SF was poor in the present study. Likewise, in a multicentre study in which NRS-2002, Subjective Global Assessment (SGA), MUST, and MNA were compared using SGA as the gold standard, NRS-2002 and MUST were found to perform equally well in the hospitalized patients with a mean age of 67.4 (28). In another study by Poulia et al. investigating the efficacy of six NSTs to predict malnutrition in the elderly upon admission to the hospital with a combined index; NRS-2002 had the highest in sensitivity (99.4%), where MNA-SF and MUST seemed to have better validity (17). However, they did not mention neither CC, and the use of it in MNA-SF, nor agreements between the tools. Besides, kappa values were quite low to be considered substantial in the present study for the relations between MUST and both NRS-2002 and rMNA-SF. In a recent systematic review of NSTs for hospital setting, MNA performed fair to good for the elderly, for the adults MUST performed fair to good where SGA, NRS-2002, and MUST performed well in predicting outcomes in approximately half of the studies reviewed in adults, but not in older patients (26). On the other hand, in a recent cross-sectional, multicenter study investigating whether using validated NST associates with better nutritional care in hospitalized patients in a sample of 5255 patients or not, it was reported that nutritional screening with validated tools in hospitalized patients remains poor, yet suggesting that using them leads to better nutritional care and lower malnutrition prevalence rates in hospitalized patients (29). Besides, Power et al. reported that validation results differed significantly between the tools, and studies at different settings. Likewise, in the study by van Bokhorst-de van der Schueren, the authors suggested that the most worthwhile studies are those applying different tools in the same population, because those avoid bias due to different patient populations (26).

Conclusion

Not one single screening/assessment tool is capable of adequate and reliable nutritional screening as well as predicting outcomes. The very first step to fight malnutrition is to screen with any method. In this study, NR was high and variable with the investigated tools in hospitalized elderly Turkish patients, and there was strong agreement between MNA-SF and rMNA-SF. Revised MNA-SF may be a practical alternative for bedridden elderly patients and/or when body weight and height cannot be measured accurately. However, further

studies for validation and reliability of this tool is warranted in all settings, especially for the Turkish elderly patients according to the validated national cut-off points with an appropriate semi-gold standard for malnutrition. Additionally studies applying different tools in the same patient population allowing comparison of the tools is needed in the future.

Acknowledgments

I would like to acknowledge Merve Yilmaz for her contributions to the assessments.

References

1. Healthcare Cost and Utilization Project Facts and Figures 2008. Statistics on Hospital-Based Care in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [cited 23 May 2018]. Available from: http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/factsandfigures/2008/section1_TOC.jsp.
2. Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *Am J Public Health* 2008; 98 (7): 1198-200.
3. Wallace JI, Schwartz RS, LaCroix AZ, Uhlmann RF, Pearlman RA. Involuntary weight loss in older outpatients: incidence and clinical significance. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43 (4): 329-37.
4. de Luis D, Lopez Guzman A. Nutritional status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y Leon, Spain. *Eur J Intern Med* 2006; 17 (8): 556-60.
5. Feldblum I, German L, Castel H, Harman-Boehm I, Shahar DR. Individualized nutritional intervention during and after hospitalization: the nutrition intervention study clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 (1): 10-7.
6. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. A.S.P.E.N. Board of Directors. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36 (3): 275-83.
7. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015; 34 (3): 335-40.
8. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 36 (1): 49-64.
9. Vellas B, Guigoz Y, Garry P J et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999; 15 (2): 116–22.
10. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening. *Clin Nutr* 2003; 22 (4): 415-21.
11. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (6): M366-72.
12. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form(MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2009;13 (9): 782-8.
13. Kondrup J, Rasmussen H H, Hamberg O et al. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22 (3): 321–36.
14. Poulia KA, Klek S, Doundoulakis I, et al. The two most popular malnutrition screening tools in the light of the new ESPEN consensus definition of the diagnostic criteria for malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36(4):1130-5.
15. Kondrup J, Johansen N, Plum L, et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr* 2002; 21 (6): 461-8.

16. Jensen G, Bistran B, Roubenoff R, Heimbürger D. Malnutrition syndromes: a conundrum vs continuum. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (6): 710-6.
17. Poulia KA, Yannakoulia M, Karageorgou D, et al. Evaluation of the efficacy of six nutritional screening tools to predict malnutrition in the elderly. *Clin Nutr* 2012; 31 (3): 378-85.
18. Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Annweiler C, Ronquillo-Moreno N, Tortosa A, Vázquez-Ibar O, et al. Malnutrition in postacute geriatric care: Basic ESPEN diagnosis and etiology based diagnoses analyzed by length of stay, in-hospital mortality, and functional rehabilitation indexes. *Arch Gerontol Geriatr* 2017; 73: 169-76.
19. Power L, Mullally D, Gibney ER, Clarke M, Visser M, Volkert D, et al. A review of the validity of malnutrition screening tools used in older adults in community and healthcare settings - A MaNuEL study. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 24: 1-13.
20. Tsai AC, Chang TL, Wang YC, Liao CY. Population-specific short-form mini nutritional assessment with body mass index or calf circumference can predict risk of malnutrition in community-living or institutionalized elderly people in taiwan. *J Am Diet Assoc* 2010; 110 (9): 1328-34.
21. Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpınar TS, Kose M, et al. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. *Clin Nutr* 2016;35(6):1557-63.
22. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep* 2016; 4 (4): 272-80.
23. Simsek H, Sahin S, Ucku R, Sieber CC, Meseri R, Tosun P, et al. The diagnostic accuracy of the Revised Mini Nutritional Assessment Short Form for older people living in the community and in nursing homes. *J Nutr Health Aging* 2014; 18 (8): 725-9.
24. Sarikaya D, Halil M, Kuyumcu ME, Kilic MK, Yesil Y, Kara O, et al. Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 61 (1): 56-60.
25. Skipper A, Ferguson M, Thompson K, Castellanos VH, Porcari J. Nutrition screening tools: an analysis of the evidence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36 (3): 292-8.
26. van Bokhorst-de van der Schueren MA, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HC. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr* 2014; 33 (1): 39-58.
27. Garcia-Meseguer MJ, Serrano-Urrea R. Validation of the revised mini nutritional assessment short-forms in nursing homes in Spain. *J Nutr Health Aging* 2013; 17 (1): 26-9.
28. Velasco C, García E, Rodríguez V, et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: a multicentre study. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65 (2): 269-74.
29. Eglseer D, Halfens RJ, Lohrmann C. Is the presence of a validated malnutrition screening tool associated with better nutritional care in hospitalized patients? *Nutrition* 2017; 37: 104-11.

Subakut tiroidit tanılı hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verilerinin analizi: tek merkez deneyimi

Demographic characteristics of patients with subacute thyroiditis and analysis of laboratory data: single center experience

Yakup Ergün¹ Alpaslan Kemal Tuzcu²

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Öz

Amaç: Tiroid bezinin inflamatuvar bir hastalığı olan subakut tiroidit tirotoksikozların nadir bir nedenidir. Çalışmamızda endokrinoloji polikliniğimize başvurup subakut tiroidit tanısı alan hastaları retrospektif olarak inceleyip bu hastalarda tanı koymada yeni ipuçlarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2010–2014 yılları arasında polikliniğimize başvurup subakut tiroidit tanısı alan 50 hasta ile tiroid bezi ile ilgili herhangi bir patolojisi olmayan, kontrol amaçlı polikliniğe başvuran 50 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 100 kişi çalışmaya dahil edildi. Hasta verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Subakut tiroiditli hastaların yaş ortalaması 39.9 ± 12.2 yıl olup %72'si (n:36) kadındı. Hastaların %42'si sonbahar, %26'sı ilkbahar, %20'si yaz ve %12'si kış mevsiminde tanı almışlardı. Sedimantasyon hızı ve CRP hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; 53.7 ± 14.22 mm/saat, 7.07 ± 5.64 mg/dl, $p < 0.01$). Lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı ve T4/T3 oranı hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulunurken lenfosit sayısı arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortalama trombosit hacmi (MPV) kontrol grubuna kıyasla hasta grupta anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0.01$). Tiroid otoantikörleri açısından yapılan değerlendirmede anti tiroglobulin (Anti Tg) pozitifliği hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; %46.5 ve %12). Anti tiroid peroksidaz (Anti TPO) pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Subakut tiroidit tanılı hastalarda Anti Tg düzeylerinin yüksek olabileceği gözlenmiş olup, Anti Tg pozitif hastalarda subakut tiroidit tanısı dışlanmamalıdır. Subakut tiroiditli hastalarda T4/T3 oranı ve nötrofil/lenfosit oranının artmış olduğunu, MPV düzeyinin ise düşük olduğunu saptadık. Bu parametrelerin subakut tiroidit ile diğer tirotoksikoz/hipertiroidi nedenleri arasında ayırıcı tanıda kullanılması için başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: subakut tiroidit, mevsimsel ilişki, sedimantasyon, anti tiroglobulin, MPV.

Abstract

Aim: In this study, we aimed to investigate retrospectively the patients diagnosed with subacute thyroiditis who were admitted to our endocrinology outpatient clinic and to search for new clues in diagnosis of these patients.

Materials and Methods: Fifty patients with subacute thyroiditis and 50 patients without any thyroid disease were included in the study. Patient data were analyzed retrospectively.

Yazışma Adresi: Yakup Ergün
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji
Bölümü, Ankara, Türkiye
E-mail: dr.yakupergun@gmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 29.07.2018 Kabul Tarihi: 29.08.2018

Results: The mean age of the patients with subacute thyroiditis was 39.9 ± 12.2 years and 72% (n:36) were female. Subacute thyroiditis was diagnosed in 42% of the patients in autumn, 26% in spring, 20% in summer and 12% in winter. Sedimentation rate and CRP were significantly higher in the patient group (53.7 ± 14.22 mm/h, 7.07 ± 5.64 mg/dl, respectively, $p < 0.01$). Leukocyte count, neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio and T4/T3 ratio were significantly higher in the patient group. Mean platelet volume (MPV) were significantly lower in the patient group compared to the control group ($p < 0.01$). In the evaluation of thyroid autoantibodies, anti-thyroglobulin (Anti Tg) positivity was significantly higher in the patient group (46.5% and 12%, respectively). There was no significant difference in anti-thyroid peroxidase (Anti TPO) positivity.

Conclusion: Anti Tg levels may be elevated in patients with subacute thyroiditis. Subacute thyroiditis should not be excluded in anti Tg positive patients. We found that T4/T3 ratio and neutrophil/lymphocyte ratio were increased and MPV level was low in patients with subacute thyroiditis. In order to use these parameters in the differential diagnosis between subacute thyroiditis and other causes of thyrotoxicosis/hyperthyroidism, should be supported by further studies.

Keywords: subacute thyroiditis, seasonal association, sedimentation, anti-thyroglobulin, MPV.

Giriş

Tiroid bezinin inflamatuvar bir hastalığı olan subakut tiroidit için "subakut nonsüpüratif tiroidit, subakut granülomatöz tiroidit, dev hücreli tiroidit, ağrılı tiroidit ve De Quervan tiroiditi" gibi farklı tanımlamalar mevcuttur. Hipertiroidinin / tirotoksikozun nadir bir nedeni olan bu hastalıkta kadın/erkek oranı 3–5/1'dir (1). Subakut tiroidit, boyun ağrısı ve/veya hassasiyet, tiroid fonksiyonlarında dönemsel değişimler ile karakterizedir. Hastalığın etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, viral bir hastalık olduğu yönünde kuvvetli bulgular mevcut (2). Hastalığın klasik doğal seyri tirotoksikoz-ötiroidi-hipotiroidi ve ardından ötiroididir. Bu dönemler hastaların ancak %40'ı tarafından yaşanmaktadır. %60'ı oluşturan daha hafif olgularda, tirotoksik dönemi takiben hipotiroidi gelişmez, hastalar ötiroid kalırlar. Ancak %5 vakada kalıcı hipotiroidi gelişmektedir (3). Aktif evrede eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) yüksekliği en önemli ipucudur (4). Sedimentasyon yüksekliği ile birlikte artmış serum serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3), azalmış RAIU (radyoaktif iyot uptake) tanı için en tipik kombinasyondur (5). Semptomları hafif seyreden vakalarda tedaviye ihtiyaç olmayabilir. Diğer vakalarda nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar kullanılabilir ancak çoğu vaka kortikosteroidlere ihtiyaç duymaktadır. Kortikosteroidler ile tedaviye yanıt dramatiktir ve kısa süreli düşük doz steroidin yan etkileri çoğu vaka için ihmal edilebilecek kadar düşüktür (6).

Amacımız; hastanemiz endokrinoloji polikliniğine başvurup subakut tiroidit tanısı alan hastaların demografik özelliklerini ve laboratuvar verilerini

inceleyip, ayırıcı tanıda kullanılabilecek parametre tespiti ve erken tanıda hangi özelliklerin dikkate alınması gerektiğini araştırmaktır.

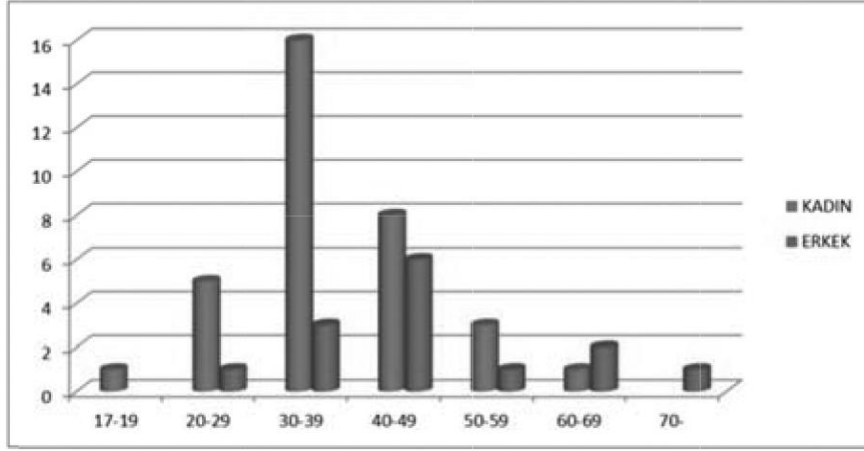
Gereç ve Yöntem

Hasta özellikleri

2010–2014 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve subakut tiroidit tanısı almış olan 50 hasta ile tiroid bezi ile ilgili herhangi bir patolojisi olmadığı tespit edilen kontrol amaçlı polikliniğe başvuran 50 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 100 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı gönüllülerin verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışma için üniversitemizin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alınmıştır (Proje Numarası: 08, Onay tarihi: 26/12/2014).

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı gönüllülerin dosyalarından; tanı yaşı, cinsiyet, geldiği şehir, tanı ayı ve yılı, şikayetleri, ek hastalıkların varlığı, tanı anındaki ve kontrollerdeki serum sT4, sT3, tiroid stimulan hormon (TSH), tiroid otoantikörleri (anti-TPO ve anti-Tg), tiroglobulin (Tg), sedimentasyon, CRP, hemogram, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), hemogram parametreleri, ferritin seviyeleri ile tiroid ultrasonografi ve tiroid sintigrafi bulguları tarandı.

Subakut tiroidit tanısı anamnez, klinik ve laboratuvar/görüntüleme bulguları ile konmuştur. Çalışmaya alınan hastaların tümünün tiroid sintigrafi sonucunun süprese olmasına dikkat edildi. Süprese olmayan vakalar çalışma dışı bırakıldı.



Şekil-1. Cinsiyete göre yaş dağılımı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 18.0 bilgisayar programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. İki grup arasındaki özelliklerin farklılıkları pearson ki-kare testi ile analiz edildi, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Demografik Bulgular

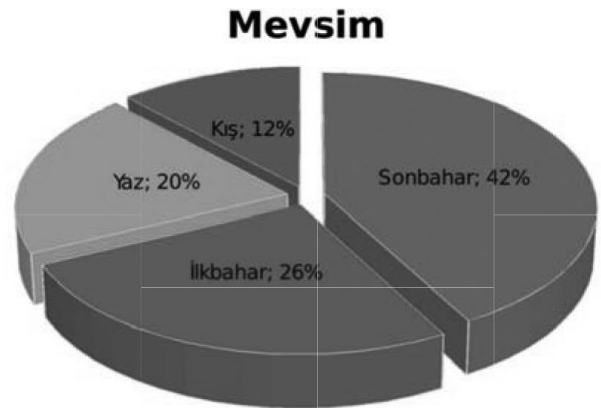
Subakut tiroidit tanılı hastaların ve kontrol grubundaki sağlıklı kişilerin 36'sı (%72) kadın, 14'ü (%28) erkekti (K/E: 2.6:1). Subakut tiroiditli hastaların yaş ortalaması 39.9 ± 12.2 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 37.8 ± 13.6 yıl idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmadı ($p > 0.05$). Subakut tiroiditli kadın hastaların yaş ortalaması 37.6 ± 10.2 yıl, erkek hastaların yaş ortalaması 46.1 ± 15 yıl idi (Şekil-1).

Hastalığın mevsimsel ilişkisi açısından yapılan değerlendirmede olguların %42'si sonbahar, %26'sı ilkbahar, %20'si yaz ve %12'sine kış mevsiminde tanı konduğu tespit edildi (Şekil-2).

Laboratuvar Bulguları

Sedimentasyon hızı ve CRP hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (53.7 ± 14.22 mm/saat, 7.07 ± 5.64 mg/dl sırasıyla, $p < 0.01$). Hastalarımızın %86'sında ESH 40 mm/saat'in

üstünde, %60'ında 50 mm/saat'in üstünde, %26'sında 60 mm/saat'in üstünde bulduk. Lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit sayısı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken lenfosit sayısı açısından fark saptanmadı.



Şekil-2. Mevsimlere göre dağılımı.

Hemoglobin ve hematokrit değerleri hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptandı. Ortalama trombosit hacmi (OTH, MPV) ve trombosit dağılım genişliği (TDG, PDW) kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0.01$). ALT seviyesi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken, AST açısından fark saptanmadı. ST3, sT4 ve sT4/sT3 oranı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken TSH

düşük bulundu ($p<0.01$) (Tablo-1). Hasta grubunda 14 hastada ferritin çalışılmış olup 12'sinde (%85.7) üst sınırdan yüksek çıktı, ortalama ferritin 389.2 ± 313 ng/mL olarak bulundu.

Tiroid otoantikörleri açısından yapılan değerlendirilmede anti tiroglobulin (Anti-Tg)

pozitifliği hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (%46.5, %12 sırasıyla). Anti tiroid peroksidaz pozitifliği açısından fark saptanmadı. Hasta grubunda 11 hastadan tiroglobulin (Tg) çalışılmış olup %72.7 sinde pozitifliği (Tablo-2).

Tablo-1. Laboratuvar bulguları.

Parametre (Normal aralık)	Hasta grubu (n=50) (Ortalama)	Kontrol grubu (n=50) (Ortalama)	p-değeri
Sedimentasyon 8-15 mm/saat)	53.7±14.22 n=50	11±6.9 n=50	0.001
CRP (0-0.8 mg/dl)	7.07±5.64 n=50	0.45±0.37 n=50	0.001
Lökosit (4.6-10.2 K/ µl)	9.94±3.49 n=49	7.86±1.8 n=50	0.002
Nötrofil % (37-80 %)	66.9±9.59 n=49	58.5±9.1 n=50	0.001
Lenfosit % (10-50 %)	23.64±8.29 n=49	31±8.17 n=50	0.001
Nötrofil Lenfosit oranı (NLO)	3.56±2.64 n=49	2.15±1.1 n=50	0.001
Hemoglobin (12.2-18.1 g/dl)	12.12±1.46 n=49	13.83±1.59 n=50	0.001
Trombosit (142-424 K/ µl)	367.63±117.14 n=49	283.3±82 n=50	0.001
MPV (0.00-99.9 fL)	7.81±1.1 n=49	8.8±1.36 n=50	0.001
PDW (0.00-99.9)	17.77±1.19 n=49	20.2±1.1 n=50	0.001
sT3 (3.9-6.7 pmol/L)	11.03±5.45 n=50	4.83±0.49 n=50	0.001
sT4 (12-22 pmol/L)	42.18±17.67 n=50	16.64±2.52 n=50	0.001
sT4 sT3 oranı	4.1±1.32 n=50	3.4±0.6 n=50	0.001
TSH (0.27-4.2 mIU/mL)	0.03±0.05 n=50	1.6±1.25 n=50	0.001
ANTI-Tg (0-115 IU/mL)	216.46±264.09 n=43	60.6±115.7 n=50	0.001
ANTI-TPO (0-35 IU/mL)	19.3±48.49 n=36	17.8±23.4 n=50	0.2
ALT (10-35 U/L)	39.9±56.93 n=50	20.33±10.06 n=50	0.02
AST (10-40 U/L)	25.89±24.55 n=50	18.89±5.02 n=50	0.06

Tablo-2. Tiroid otoantikoru pozitiflik bulguları.

	Hasta grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p-değeri
Anti-Tg	%46.5 (n=43)	%12 (n=50)	0.001
Anti-TPO	%5.6 (n=36)	%10 (n=50)	0.46

Tablo-3. Ultrasonografi bulguları.

Bulgular	n (%)
Nodul	31
Var	14 (%45,1)
Yok	17 (%54,9)
Parankim	31
Heterojen	28 (%90,3)
Homojen	3 (%9,7)
Heterojenite	28
Diffüz	22 (%78,5)
Fokal	6 (%21,5)
Volüm	31
Normal	21 (%67,7)
Artmış	10 (%32,3)
Lenfadenomegali	17
Var	7 (%41,1)
Yok	10 (%58,9)

12 aydan daha uzun süre takip edilen 18 hastanın 2'sinde (%11.1) kalıcı hipotiroidi gelişmiş olup sürekli tiroid replasman tedavisi uygulanmıştır.

Hastaların tiroid ultrasonografi bulguları Tablo-3'te sunulmuştur.

Tartışma

Tiroid bezinin inflamatuvar bir hastalığı olan subakut tiroidit en sık 30–50 yaş aralığında görülmektedir (7). Erdem ve ark. (8) ortalama tanı yaşını 34 ± 17.8 yıl, Assim ve ark. (9) 35 ± 11.2 yıl, Cappelli ve ark. (10) 45.4 ± 9.7 yıl olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda vakaların ortalama yaşı 39.9 ± 12.2 yıl olup literatür ile uyumlu bulundu. Çalışma sonucumuza göre subakut tiroidit 3. ve 4. dekatların hastalığı olduğu söylenebilir.

Subakut tiroidit, kadınlarda 3–5 kat artmış sıklıkta izlenmekte olup (1), yapılan pek çok çalışmada 1.8–14.1 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (7–10). 38 yıl takip süreli bir Minnesota çalışmasında 1960–1998 yılları arasında 94 subakut tiroiditli hasta tespit edilmiş olup 1960'lar, 1970'ler, 1980'ler ve 1990'larda sırasıyla kadın erkek oranı 14.1/1, 9/1, 4.7/1, 4.6/1 olarak bildirilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda kadın/erkek oranı 2.6/1 idi ve kadın dominansı literatür ile uyumlu bulundu.

Mevsimsel ilişki açısından yapılan çalışmalarda, Fatourehci ve ark. (7) 38 yıllık çalışmasında da sıklık sırasına göre ilkbahar (%28.7), sonbahar (%28.1), yaz (%22.5), kış (%21.8), Martino ve ark. (11) yaz aylarında daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da mevsimsel ilişki saptanmış olup bahar aylarında daha sık görülmektedir. Aylara göre incelendiğinde ağustos ve eylül aylarında vaka sayılarındaki artış mevsimsel geçişlerde özellikle yazdan sonbahara geçişte hastalık sıklığının arttığını göstermektedir. Mevsimsel ilişki nedeninin üst solunum yolu enfeksiyonlarının sonbaharda artan insidansı olarak değerlendirilebilir.

ESH ve CRP akut faz yanıtını değerlendirmede sık kullanılan testlerdendir. Bu testler pek çok durumda yükselebildiğinden, tek bir hastalığa özgül olmadığından tanı amaçlı kullanılmayıp, klinik şüpheleri destekleyici veya tanısı konulmuş çeşitli hastalıkların seyrini takip için kullanılır. Subakut tiroiditle ilgili yapılan çalışmalarda, Fatourehci ve ark. (7) ortalama ESH 51 ± 26

mm/saat, Erdem ve ark. (8) 43.42±39.6, Uysal ve ark. (12) 84.7 mm/saat olarak bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortalama ESH'yi 53.7±14.2 mm/saat, ortalama CRP'yi 7.07±5.64 mg/dl olarak bulduk. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde inflamasyonun gerilemesine paralel olarak ESH ve CRP değerlerinde düşme olağandır ancak tirotoksik faz olan aktif dönemde normal değerler tanıya şüpheli yaklaşmayı gerektirir.

İnflamatuvar durumlarda salgılanan çeşitli sitokinler kan hücreleri üzerinde nicelik ve niteliksel olarak bir takım değişikliklere sebep olmaktadır. Bu değişiklikler subakut tiroiditli hastalarda da gözlenmektedir. Viral enfeksiyonların seyri sırasında ön planda lenfositöz beklenir. Subakut tiroidit etiolojisinde de viral ajanlar suçlandığından lenfositöz olması beklenebilir. Ancak çalışma sonuçlarımız nötrofil hakimiyetinin daha ön planda olduğunu göstermektedir. Bu durum etiolojide bakteriyel ajanların veya farklı etmenlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. NLO son yıllarda subklinik inflamasyonu göstermede önem kazanmış ucuz ve elde edilebilirliği kolay bir testtir. Bizim çalışmamızda da NLO hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu, ancak NLO tiroid hastalıkları ile ilişkisine yönelik yeterli çalışma olmadığından bu parametrenin klinik kullanıma girmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Subakut tiroidit ve trombosit fonksiyonu arasındaki ilişki çalışmamızda özellikle incelenmiştir. MPV, eritrositler için kullanılan MCV'ye benzer şekilde trombositlerin dolaşımdaki ortalama büyüklüğünü yansıtır (13). Pek çok hormon ve immün sistemde rol alan mediyatör, trombopoetik hücrelerin olgunlaşması ve trombositlerin dolaşıma salınımında etkiye sahiptir. Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda, aktif trombosit ihtiyacına göre megakaryositopoez yeniden düzenlenmekte ve trombosit indekslerinde zaman bağımlı değişikliklere neden olmaktadır (14). Ancak bu değişikliklerin her zaman doğrusal bir şekilde olmaması, karmaşık immün ve inflamatuvar mekanizmalardan etkilendiğini düşündürmektedir. MPV ile tiroid hastalıkları arasında çok az sayıda çalışma mevcuttur. MPV ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmalardan biri olan Ford ve ark. (15) yirmi sekiz vakalık alt tipi belirlenmemiş tirotoksikoz serisinde MPV'yi artmış olarak bulmuşlardı. Lippi ve ark. (16) TSH ile MPV arasında pozitif korelasyon bulmuşken, Ren ve ark. (17) ise herhangi bir ilişki saptamamışlar. Bizim

çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında trombosit sayısı hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek, MPV ise anlamlı olarak düşük bulundu. Ford HC ve arkadaşlarının alt tipi belirlenmemiş tirotoksikoz hastalarında MPV'yi yüksek bulması, bizim çalışmamızda ise tirotoksikozun bir nedeni olan subakut tiroidit hastalarında MPV'yi düşük bulmamız tirotoksikoz ayırıcı tanısında MPV'nin kullanılabilmesini düşündürmektedir. Tiroid hastalıkları (özellikle hipertiroidi alt tipleri) ve MPV arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısının artması ile MPV'nin tanıda önemli bir yer edineceğini düşünüyoruz.

Subakut tiroiditin ilk aşamasında tiroid hücre harabiyeti nedeniyle tiroid hormon düzeyleri artar. Tirotoksikozla bağlı olarak negatif feed-back ile TSH baskılanır. Bizim bulgularımız da literatür ile uyumluydu. Bir diğer hormonal parametre sT4/sT3'tür. Mortoglou ve ark. (18) 236 hipertiroidi (Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr) hastası ile 69 subakut tiroiditli hasta içeren çalışmalarında sT3, sT4 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulmazken, subakut tiroiditli hastalarda sT4/sT3 oranını anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda sT4/sT3 oranını 4.1±1.32 kontrol grubunda ise 3.43±0.57 olarak bulduk ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01). Subakut tiroiditte sT4'ün daha fazla artması tiroid hormon sentezinden ziyade tiroid folikül harabiyetinden dolayı kana salınan hormonlardan kaynaklandığı muhtemeldir. sT4/sT3 oranının tiroid hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tiroid otoantikörleri subakut tiroiditte genellikle negatif veya düşük titrede pozitif beklenir (19). Ancak yapılan çalışmalar bu durumun net olmadığını göstermektedir. Erdem ve arkadaşlarının (8) yaptıkları çalışmada anti tiroglobulini (Anti Tg) %20 pozitif, anti tiroid peroksidazı (Anti TPO) %5 pozitif, Omori ve ark. (20) Anti Tg'yi %67 pozitif, Qari ve ark. (21) Anti Tg'yi %80 pozitif olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, hasta grubunda Anti Tg 43 hastanın 20'sinde (%46.5) pozitif, Anti TPO'ı 36 hastanın 2'sinde (%5.6) pozitif. Bu veriler doğrultusunda, tiroid antikörleri pozitif olan tirotoksik hastalarda otoimmün tiroid hastalığı düşünülüp subakut tiroidit ekarte edilmemelidir. Görüldüğü gibi vakalarımızın neredeyse yarısında otoantikör pozitif subakut tiroidit mevcut.

Sonuç

Özellikle bahar aylarında boğaz ağrısı ve sedimantasyon yüksekliği olan hastalarda subakut tiroidit ayırıcı tanıda düşünülüp tiroid fonksiyon testleri istenmelidir.

Subakut tiroiditli hastalarda Anti Tg düzeylerinin yüksek olabileceği gözlenmiş olup, Anti Tg pozitif hastalarda subakut tiroidit tanısı dışlanmamalıdır. Otoimmün tiroid hastalıkları ile subakut tiroidit

ayırıcı tanısında Anti Tg'den ziyade Anti TPO negatifliğinin daha değerli olduğu söylenebilir.

Subakut tiroiditli hastalarda T4/T3 oranı ve nötrofil lenfosit oranının artmış olduğu ve MPV düzeyinde düşük olduğu söylenebilir. Özellikle azalmış MPV düzeyinin subakut tiroidit vakalarının diğer hipertiroidi tiplerinden ayırımında yardımcı bir parametre olarak kullanılmasına olanak sağlayabilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Wondisford FE, Radovick S. Clinical Management of Thyroid Disease. 1st Edition. Philadelphia: Saunders; 2009: 191-202.
2. Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. Virol J 2009; 6: 5.
3. Papadakis MA, McPhee SJ. Current Medical Diagnosis & Treatment. 54th Edition. Publisher: McGraw-Hill Education / Medical; 2015: 1110.
4. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E et al. The prevalence of elevated serum Creactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. Thyroid 2003; 13 (7): 643-8.
5. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç hastalıkları. 3. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2012: 1967-2023.
6. Sato J, Uchida T, Komiya K, et al. Comparison of the therapeutic effects of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with subacute thyroiditis. Endocrine 2017; 55 (1): 209-14.
7. Fatourechı V, Aniszewski JP, Fatourechı GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88 (5): 2100-5.
8. Erdem N, Erdogan M, Ozbek M, et al. Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: results of 169 patients from a single university center in Turkey. J Endocrinol Invest 2007; 30 (7): 546-50.
9. Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, AIDhukair H, Alyahya MM. Subacute Thyroiditis: Clinical Presentation and Long Term Outcome. Int J Endocrinol 2014; 2014: 794943.
10. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, Formenti AM, Agosti B, Castellano M. Ultrasound findings of subacute thyroiditis: a single institution retrospective review. Acta Radiologica 2014; 55 (4): 429-33.
11. Martino E, Buratti L et al. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season Italy. J Endocrinol Invest 1987; 10 (3): 321-3.
12. Uysal AR, Çorapçioğlu D, Çetinarslan B, ve ark. Subakut tiroiditli 28 olgunun klinik laboratuvar değerlendirmesi. Ankara Tıp Mecmuası (The journal of the faculty of medicine) 1995; 48: 469-74.
13. Schmoeller D, Picarelli MM, Munhoz TP, Poli de Figueiredo CE, Staub HL. Mean Platelet Volume and Immature Platelet Fraction in Autoimmune Disorders. Front Med (Lausanne) 2017; 4: 146.
14. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. Blood 2008; 111 (3): 981-6
15. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. Am J Hematol 1988; 27 (3): 190-3.
16. Lippi G, Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Meschi T, Borghi L. Mean platelet volume is significantly associated with serum levels of thyroid-stimulating hormone in a cohort of older euthyroid subjects. Endocrine Res 2015; 40 (4): 227-30.
17. Ren X, Meng Z, Liu M, et al. No associations exist between mean platelet volume or platelet distribution width and thyroid function in Chinese. Medicine 2016; 95 (40): e4573.
18. Mortoglou A, Candiloros H. The serum triiodothyronine to thyroxine (T3/T4) ratio in various thyroid disorders and after Levothyroxine replacement therapy. Hormones 2004; 3 (2): 120-6.
19. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26 (10): 1343-421.
20. Omori N, Omori K, Takano K. Association of the Ultrasonographic Findings of Subacute Thyroiditis with Thyroid Pain and Laboratory Findings. Endocr J 2008; 55 (3): 583-8.
21. Qari FA, Maimani AA. Subacute thyroiditis in Western Saudi Arabia. Saudi Med J 2005; 26 (4): 630-3.

Oftalmolojide fotodinamik tedavi

Photodynamic therapy in ophthalmology

Sevinç Şahin Atik¹ Filiz Afrashi² Cezmi Akkın²

¹ Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk EAH, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı (YBMD) sonucu gelişen koroid neovaskülarizasyonlarının farklı tiplerinde, verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin (FDT) sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda YBMD'ye bağlı koroid neovaskülarizasyonlarında FDT uygulanmış 40 hastanın 42 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri, kontrast duyarlılıkları ve floresein anjiyografideki (FA) lezyon özellikleri kaydedildi. FDT uygulanmış hastaların 7. gün, 6. hafta, 12. hafta ve sonrasında ise bir sorun izlenmediği takdirde 1 yıl süre ile 3 ayda bir olan kontrolleri değerlendirildi. Hastaların 3 ay arayla çekilen FA görüntülerinde lezyonun sızdırma özelliklerine göre tedavinin başarısı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 28 erkek, 12 kadın hastanın yaş ortalaması 64.50±12.00 yılı. Lezyonların 18'i (%43) saf klasik, 4'ü (%9) minimal klasik, 15'i (%36) predominant klasik, 5'i ise okkült idi. Bu lezyonlardan 31'i (%74) subfoveal, 11'i (%26) ise juxtafoveal; 18'i (%43) iyi sınırlı, 28'i (%67) ise kötü sınırlıydı. Lezyon türleri açısından predominant klasik grupta başarı oranı daha yüksek bulundu, ancak bu fark anlamlı değildi (p=0.062). Subfoveal yerleşimli 31 gözden 30'unda başarı sağlanırken (%97), juxtafoveal yerleşimli 11 gözün 8'inde (%73) başarı sağlanmıştı (p=0.049). Tedavi öncesi lezyon çapı, görme keskinliği, kontrast duyarlılık ve uygulanan FDT sayısı açısından başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı fark yoktu. Başarılı grupta son muayenede saptanan görme keskinliği düzeyi belirgin olarak yüksekti (p=0.015). Kontrast duyarlılıkta tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (p=0.028).

Sonuç: FDT, YBMD'ye bağlı gelişen özellikle subfoveal koroid neovaskülarizasyonlarında görme kaybı riskini azaltmaktadır. Ancak son yıllarda yaygın kullanılan vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörlerinin başarılı sonuçları nedeniyle FDT'nin YBMD tedavisinde sınırlı bir kullanımı mevcuttur.

Anahtar Sözcükler: Fotodinamik tedavi, Koroid neovaskülarizasyonu, Verteporfin, Yaşa bağlı makula dejeneresansı

Abstract

Aim: To evaluate the results of photodynamic therapy (PDT) using verteporfin in different types of choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: Forty-two eyes of 40 patients were included in the study. Visual acuity, contrast sensitivity and lesion characteristics in fluorescein angiography (FA) of the cases were recorded before and after PDT. The patients were evaluated at the 7th day, 6th week, 12th week, and afterwards, if no problem was observed, every 3 months in a year. We evaluated the success or failure rates of the treatment.

Yazışma Adresi: Sevinç Şahin Atik
Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk EAH, Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: drsevincsahin@yahoo.com
Makalenin Geliş Tarihi: 09.08.2018 Kabul Tarihi: 29.08.2018

Results: Mean age of the patients was 64.50±12.00 years. Eighteen of the lesions (43%) were pure-classical, 4 (9%) minimally-classical, 15 (36%) predominant-classical and 5 occult. Of these lesions, 31 (74%) were subfoveal and 11 (26%) juxtafoveal; 18 (43%) well-defined, and 28 (67%) poorly-defined. When examined in terms of lesion types, success rate was higher in predominant-classical group, but this difference was not statistically significant ($p=0.062$). Success was achieved in 30 of 31 eyes with subfoveal lesions (97%) and in 8 of 11 (73%) eyes with juxtafoveal lesions ($p=0.049$). The visual acuity level determined at the last visit in the successful group was significantly higher than that of the unsuccessful group ($p=0.015$). Statistically significant improvement in contrast sensitivity was achieved after treatment ($p=0.028$).

Conclusion: PDT reliably reduces the risk of visual loss in subfoveal choroidal neovascularization due to AMD. However, the use of PDT in the treatment of AMD is limited because of the higher success of recently used vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors.

Keywords: Photodynamic therapy, Choroid neovascularization, Verteporfin, Age-related macular degeneration

Giriş

Fotodinamik tedavi (FDT) spesifik dalga boyunda bir ışık ile aktive edilen fotosensitizan ajan kullanılarak selektif doku hasarı oluşturan bir tedavi tekniğidir (1). İlk olarak 1980'li yıllarda kanser hücrelerinin selektif yıkımı için kullanılmıştır. FDT günümüzde bazı cilt kanserlerinin tedavisinde topikal tedavi olarak, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, özofagus kanseri ve bazı baş-boyun kanserlerinde sistemik tedavi olarak kullanılmaktadır (2, 3).

Oftalmolojide ilk olarak 1990'lı yıllarda yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) nedeniyle oluşan koroidal neovaskülarizasyonların (KNV) tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Patolojik miyopi, oküler histoplazmozis sendromu ve angioid streaks gibi diğer KNV oluşturan hastalıklarda ve koroidal hemanjiom, santral seröz korioretinopati ve polipoidal koroidal vaskülopati gibi korioretinal hastalıklarda da FDT uygulanmıştır. Verteporfin lipofilik yapıda olması, absorpsiyon spektrumu ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle en uygun fotosensitizan ajan olarak kullanılmıştır (4). Standart FDT protokolü "Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP)" ve "Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP)" çalışmaları ile oluşturulmuştur (5, 6).

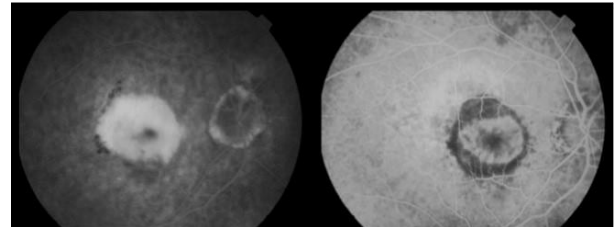
YBMD insan ömrünün uzamasıyla birlikte çağımızın görme kaybı sebepleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Altmış beş yaş üzerindeki hastaların yaklaşık %10'unu ve 75 yaş üzerindeki hastaların yaklaşık %25'ini etkilemektedir (7-9). YBMD temelde kuru ve yaş tip olarak ikiye ayrılmaktadır. Koroid neovaskülarizasyonları ile karakterize yaş tip olguların yaklaşık %10-20'lik kısmını oluşturmalarına rağmen yasal körlüklerin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (10, 11).

Bu çalışmanın amacı YBMD sonucu gelişen koroid neovaskülarizasyonlarının farklı tiplerinde, verteporfin kullanılarak yapılan FDT'nin sonuçlarını değerlendirmektir.

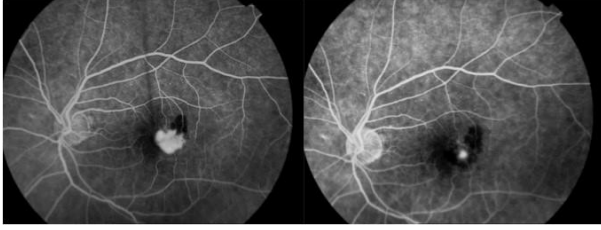
Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde YBMD nedeniyle oluşmuş koroid neovaskülarizasyonlarında FDT uygulanmış 180 olgunun dosyaları retrospektif olarak tarandı. En az bir yıl süreyle takip edilmiş olan 40 hastanın 42 gözü çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya dahil edilen olguların her iki gözlerinin de daha önce ambliyopi gibi görme keskinliğini azaltan hastalık ya da komplikasyonsuz katarakt cerrahisi dışında geçirilmiş göz içi cerrahisi öyküsü olmamasına özen gösterildi. Olguların FDT öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinin "Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 2 numaralı eşeli" ile, kontrast duyarlılıklarının "Cambridge Low Contrast Grating (CLCG) kartları" ile ölçülüp kaydedilmiş olmasına, lezyon tipleri ve lezyon büyüklüklerinin de "Topcon Image Net" ile not edilmiş olmasına dikkat edildi.



Şekil-1: Fotodinamik tedavi öncesi (sol) ve 2 ay sonrası (sağ) lezyonun skara dönüşmüş halini gösteren floresein anjiyografik görüntü.



Şekil-2: Fotodinamik tedavi öncesi (sol) ve tedavi sonrası (sağ) lezyon boyutunun küçüldüğünü ve lezyondan sızıntının azaldığını gösteren floresein anjiyografik görüntü

FDT için uygun olduğu düşünülen olgulara durumları anlatılarak FDT'yi kabul etmeleri halinde yazılı izin belgesi alındıktan sonra uygulanacak FDT için, olguların boyuna ve ağırlığına göre hazırlanmış "Body Surface Area (BSA) kartları" ile olgu için gerekli olan ilaç dozu hesaplanarak bu miktarda Verteporfin (Visudyne, Novartis AG, Bulach, Switzerland) içeren çözelti toplam 30 cc olacak şekilde %5'lik dekstroz içine katıldı. İlaç intravenöz olarak dakikada 3 ml gidecek şekilde infüze edildi. Laser uygulanma aşamasında uygulanacak laserin hedef büyüklüğünün lezyonun en büyük lineer boyutunun kenarlarından 500'er µm kalacak şekilde toplam 1000 µm daha büyük olması sağlandı. Hedef ışının sınırlarının, lezyon sınırları oraya dek ulaşmış olsa bile, optik diskin temporal sınırından 200 µm uzakta sonlanmasına özen gösterildi. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diod laser ışını, 600mW/cm² enerji ve 50 J/cm² doz ile 83 saniye süresince uygulandı. Hastalar tedavi bitiminde direk güneş ışığına maruz kalmamaları için akşam saatlerinde taburcu edildi ve hastalara 24 saat doğrudan güneş ışığına maruz kalmamaları önerildi.

Olgular FDT sonrası 7. gün, 6. hafta, 12. hafta ve sonrasında ise bir sorun izlenmediği takdirde 1 yıl süre ile 3 ayda bir kontrollere çağrıldı. Her kontrolde görme keskinlikleri, kontrast duyarlılıkları ölçüldü ve fundus görüntüleri alındı. Her olgunun 6. hafta, 12. hafta ve daha sonraki 1 yıl boyunca 3 ayda bir yapılan kontrollerinde floresein anjiyografi (FA) ile lezyon durumu görüntülendi. Lezyonda ilk muayenedeki sınırların dışına taşacak şekilde sızdırma olduğunda tedavi tekrarlandı.

İstatistiksel analizlerde ikiden fazla grup karşılaştırılırken Kruskal-Wallis ve Ki-Kare testleri, iki eşleştirilmiş grubu karşılaştırırken Wilcoxon

işaretili sıra testi, iki bağımsız grubu karşılaştırırken Mann-Whitney U ve Ki-Kare testleri kullanıldı.

Bulgular

Olguların 28'i (%70) erkek, 12'si (%30) ise kadındı. Ortalama yaş 64.50±12.00 yıl (23 - 88 yaş) idi. Ortalama takip süresi 20±5.63 ay (12-30 ay) idi. Çalışma grubunu oluşturan gözlerdeki lezyonlardan 18'i (%43) saf klasik, 4'ü (%9) minimal klasik, 15'i (%36) predominant klasik, 5'i ise okkült idi. Bu lezyonlardan 31'i (%74) subfoveal, 11'i (%26) ise jukstafoveal; 18'i (%43) iyi sınırlı, 28'i (%67) ise kötü sınırlı olarak tanımlandı. Olguların 17'sinde kanama, 8'inde ise pigment epitel dekolmanı (PED) izlenmekteydi.

Olguların FDT öncesi ETDRS eşeli ile alınmış ortalama ondalık görme keskinliği 0.17±0.12 (0.03 ile 0.63), logMAR eşdeğeri ise ortalama 0.88 logMAR±3.4 standart sıra olarak belirlendi. Olguların izlem süreci sonucunda görme keskinlikleri ondalık ifadeyle 0.14±0.14 olup, logMAR eşdeğeri olarak ortalama 1.00 logMAR±3.5 standart sıra olarak bulundu. FDT öncesi ve sonrasında son kontrolde ölçülen görme keskinliği arasındaki değişim incelendiğinde 1.2±4.3 standart sıra kayıp olduğu görüldü. Olgulardan 27 tanesinde kayıp 3 sıradan daha az, 15 olguda 3 sıradan daha fazla idi. Olguların 5'inde ise 3 veya daha fazla sıra artış görüldü.

CLCG ile ölçülen kontrast duyarlılık skoru FDT öncesinde ortalama 27±18 iken tedavi sonrasında son ölçülen değer 38±11 olarak bulundu. Bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.028).

FDT öncesinde ölçülen lezyon çapı, jukstafoveal grupta ortalama 2043±927 µm iken subfoveal grupta 2782±1047 µm olarak belirlendi. Lezyon çapı subfoveal KNV bulunan gözlerde jukstafoveal gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.041). Subfoveal ve jukstafoveal yerleşimi olan gruplar uygulanan FDT sayısı açısından karşılaştırıldığında subfoveal grupta ortalama FDT sayısı 2.00±1.13 saptanırken jukstafoveal grupta 1.82±0.98 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.735).

Hastaların 3 ay arayla çekilen FA görüntülerinde lezyonun sızdırma özelliklerine dikkat edildi. KNV'de ilk muayenedeki sınırların dışına çıkacak şekilde sızdırma olduğunda tedavi başarısız kabul edildi ve FDT tekrar uygulandı. Orta derecede sızıntı olması, az sızıntı olması ve sızıntı olmaması

başarı olarak kabul edildi (Şekil-1 ve Şekil-2). Hastaların son muayenelerinde çekilen FA'lerinde 25 gözde (%60) sızıntı olmadığı, 10 gözde (%24) minimal sızıntı olduğu, 3 gözde (%7) orta derecede sızıntı olduğu ve 4 gözde (%9) ilerleme olduğu yani ilk muayenedeki sınırların dışına taşacak şekilde sızdırma olduğu gözlemlendi.

FA'daki sızdırma özelliğine göre başarılı ve başarısız olmak üzere iki grup oluşturuldu. Lezyon türleri açısından incelendiğinde predominant klasik grupta başarı oranı daha yüksek bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.062$).

Subfoveal yerleşimli 31 gözden 30'unda başarı sağlanırken (%97), jukstafoveal yerleşimli 11 gözün 8'inde (%73) başarı sağlanmıştır. Subfoveal yerleşimli KNV bulunan gözlerde başarı oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede jukstafoveal yerleşimli KNV bulunan gözlerden yüksek bulundu ($p=0.049$). Tedavi öncesi lezyon çapı, görme keskinliği ve kontrast duyarlılık açısından ve uygulanan FDT sayısı açısından başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı fark yoktu. Başarılı olarak belirtilen grupta son muayenede saptanan görme keskinliği düzeyi belirgin olarak başarısız gruptan yüksekti ($p=0.015$). İlk muayenede saptanan görme keskinliği düzeyi ile FDT sonrası son muayenede saptanan görme keskinliği arasındaki değişim incelendiğinde başarılı grupta 0.03 ± 3.2 standart sıra artış olurken başarısız grupta 6.7 ± 4.0 standart sıra kayıp meydana gelmiştir. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$).

Tartışma

Yaş tip koroidal neovasküler membran (KNVM) için 1990'lı yıllarda tek tedavi seçeneği olan laser fotokoagülasyonun (LFK), tüm lezyonlarda başarı şansı %15 olarak bildirilmiştir. Ancak en sık yerleşimli tip olan subfoveal tipte geri dönüşsüz fotoreseptör hasarı ve santral skotom oluşabilmektedir (12-14).

FDT ise retina damarlarına hasar vermeden KNV'yi tıkayarak görme keskinliğinde stabilizasyon sağlamaktadır. KNVM'lerin verteporfin ile yapılan fotodinamik tedavisinin, görme keskinliği kaybı riskini plaseboya göre ≥ 3 sıra veya ≥ 6 sıra azalttığı klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. TAP ve VIP çalışmaları bu konu ile ilgili yapılmış en geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalardır. TAP ve VIP çalışma gruplarının beraber sundukları ilk raporda

lezyon tipi ne olursa olsun Verteporfin ile tedavi edilmiş olan gruplarda görme keskinliğinde kontrollere göre daha az düşüş saptandığı bildirilmiştir. Fakat görme keskinliği ele alındığında predominant klasik lezyonlardaki başarı en yüksek bulunmuşken, minimal klasik lezyonlarda ise en düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca, daha küçük lezyonu olan olguların daha büyük lezyonu olan olgulara göre ve başlangıçta daha kötü görme keskinliği olan olguların da daha iyi görme keskinliği olan olgulara göre FDT den daha fazla fayda sağladıkları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da FDT'nin en başarılı olduğu grubun predominant klasik lezyon grubu olduğunu göstermiştir. Ayrıca, çalışmamızda tedavi öncesinde ölçülen lezyon çapının sonuç görme keskinliğini anlamlı ölçüde etkilemediği sonucuna varılmıştır.

FDT uygulamasında elde edilen KNV'deki gerileme ve sızıntıdaki azalma çoğu zaman geçici olabilmektedir (15). Tedavi sonrası KNV'deki nüks nedenleri kesin olarak anlaşılmış değildir. Nüks olgularındaki sızıntı sahalarının tedavi öncesi ile uyum göstermesi, besleyici damar ağının ilk tedavi ile yeterince kapanmadığını ya da kapanan damarların yeniden açıldığını göstermektedir. FDT uygulamasını takiben 3 aylık süre içinde görme keskinliğinin korunduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda ortalama 1.95 ± 1.06 (1-5) kez FDT uygulanmış ve bir sonraki tedavi için en az 3 ay geçmesi beklenmiştir.

Birçok çalışmada FDT'nin kontrast duyarlılıklar üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (16, 17). Dahası TAP grubuna ait bir çalışma, bazı lezyon tiplerinde görme keskinliğinde artış saptanmasa da kontrast duyarlılıkta mutlak bir artış bildirmektedir (17). Görme fonksiyonu ele alındığında, görme keskinliğinin görme fonksiyonunun sadece bir ayağı olduğu, kontrast duyarlılık, renk görme, görme alanı ve hareket tespitinin de görme fonksiyonunun birer parçası olduğu bilinmektedir. Kontrast duyarlılıkta tek başına bir artış sağlanması bile YBMD'li hastaların görme kalitesinde ve buna bağlı olarak da yaşam kalitesinde iyileşmeye yardımcı olmaktadır (18). Biz çalışmamızda tedavi sonrasında kontrast duyarlılıkta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış elde ettik ($p=0.028$).

Son yıllarda ise KNVM'lerin tedavisinde normal retinayı etkilemeden anormal damarların hedef alındığı yeni tedavi modaliteleri üzerinde çalışılmış ve KNVM patogenezinde neovaskülarizasyonla

birlikte vasküler geçirgenlikte artış ile retina ve altında sıvı birikiminde anahtar rol oynadığı bildirilen vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) bloke etme fikri ortaya atılmıştır. Kullanılan diğer tedavilerde görme seviyesini korumak ana amaç, iken anti-VEGF tedavisinde ise olguların görme keskinliğinde artma ve bunun 1-2 yıl boyunca korunması önemli bir avantajdır (19). YBMD tedavisi 2006 yılında yayınlanan MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile yön değiştirmiştir (20-22). Bu çalışmaların sonucunda ranibuzumab ile yapılan anti-VEGF tedavinin subfoveal KNV'lerin hepsinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu tedavinin hastaların çok büyük bir çoğunluğunda görmeyi stabilize ettiği ve %30 kadar hastada da görme artışı sağladığı belirtilmiştir. Anti-VEGF tedavi kısa zamanda YBMD tedavisinde standart tedavi protokolü olarak FDT'nin yerini almıştır. Anti-VEGF enjeksiyon sayısını azaltmak için FDT ve anti-VEGF kombinasyon tedavileri denenmiş ancak beklenen sinerjistik etki elde edilememiştir (MONT BLANC, DENALI) (23, 24). Şu anda FDT'nin YBMD tedavisinde sınırlı da olsa bir kullanımı

mevcuttur, anti-VEGF tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, enjeksiyon tedavisini tolere edemeyen hastalarda ya da çok fazla sayıda enjeksiyon uygulanmış olgularda skar oluşumunu sağlamak amacıyla kullanım endikasyonu vardır (25).

FDT başlangıçta YBMD tedavisi için geliştirilmiş olsa da günümüzde koroidal hemanjiom, santral seröz korioretinopati, polipoidal koroidal vaskülopati ve peripapiller koroidal neovaskülarizasyon gibi korioretinal durumların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (26).

Günümüzde yaş tip YBMD'nin altın standart tedavisi anti-VEGF enjeksiyonu gibi görünmekle birlikte, neredeyse aylık tekrarının gerekmesi, endoftalmi, glokom, submakuler hemoraji, retina dekolmanı gibi komplikasyonlara sahip olması ve ağır ekonomik yükü nedeniyle yeni biyoteknoloji ürünleri ve gen tedavisi dahil birçok farklı tedavi yöntemi arayışı sürmektedir (27). Yeni geliştirilecek tedavi yöntemlerinin FDT ile kombine edilmesi ile daha başarılı sonuçlar elde etme imkânı olabilir.

Kaynaklar

1. Celli, JP, Spring, BQ, Rizvi, I, et al. Imaging and photodynamic therapy: mechanisms, monitoring, and optimization. *Chem Rev* 2010; 110(5): 2795-838.
2. Dougherty, TJ, Gomer, CJ, Henderson, BW, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(12): 889-905.
3. van Straten, D, Mashayekhi, V, de Bruijn, HS, Oliveira, S, and Robinson, DJ. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers (Basel)* 2017; 9(2): 19.
4. Soubrane, G and Bressler, NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(4): 483-95.
5. Bressler, NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2): 198-207.
6. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(5): 541-60.
7. Boyer, DS, Schmidt-Erfurth, U, van Lookeren Campagne, M, Henry, EC, and Brittain, C. The Pathophysiology of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration and the Complement Pathway as a Therapeutic Target. *Retina* 2017; 37(5): 819-835.
8. Ashraf, M, Souka, A, and Adelman, RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(2): 120-133.
9. Van Leeuwen, R, Klaver, CC, Vingerling, JR, Hofman, A, and de Jong, PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(9): 845-54.
10. Bird, AC, Bressler, NM, Bressler, SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39(5): 367-74.

11. Yildirim, S, Akkin, C, Oztas, Z, Nalcaci, S, Afrashi, F, and Menten, J. Direct Treatment Costs of Neovascular Age-related Macular Degeneration and Comparison of Gained and/or Preserved Vision with Expenditure. *Turk J Ophthalmol* 2018; 48(1): 27-32.
12. Messmer, KJ and Abel, SR. Verteporfin for age-related macular degeneration. *Ann Pharmacother* 2001; 35(12): 1593-8.
13. Chakravarthy, U, Soubrane, G, Bandello, F, et al. Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(9): 1188-96.
14. Dundar, H, Altinkaynak, H, Kocasarac, C, Hazar, L, Yuksel, K, and Yazici, AT. Intravitreal Ranibizumab Therapy in Wet Type Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol* 2014; 44(5): 356-360.
15. Karacorlu, M, Karacorlu, S, Burumcek, E, and H., O. A comparison of 6 months results of photodynamic therapy for classic versus classic and occult neovascularization in patient with age-related macular degeneration. *T. Oft. Gaz* 2002; 32: 832-837.
16. Schmidt-Erfurth, U and Hasan, T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45(3): 195-214.
17. Rubin, GS and Bressler, NM. Effects of verteporfin therapy on contrast on sensitivity: Results From the Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) investigation-TAP report No 4. *Retina* 2002; 22(5): 536-44.
18. Sharma, S, Brown, GC, Brown, MM, Hollands, H, and Shah, GK. The cost-effectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001; 108(11): 2051-9.
19. Arias, L, Ruiz-Moreno, JM, Gomez-Ulla, F, Fernandez, M, and Montero, J. A 1-year retrospective review of ranibizumab for naive nonsubfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2009; 29(10): 1444-9.
20. Rosenfeld, PJ, Brown, DM, Heier, JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419-31.
21. Brown, DM, Kaiser, PK, Michels, M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1432-44.
22. Brown, DM, Michels, M, Kaiser, PK, Heier, JS, Sy, JP, and Ianchulev, T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116(1): 57-65 e5.
23. Larsen, M, Schmidt-Erfurth, U, Lanzetta, P, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 992-1000.
24. Kaiser, PK, Boyer, DS, Cruess, AF, Slakter, JS, Pilz, S, and Weisberger, A. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 1001-10.
25. Tozer, K, Roller, AB, Chong, LP, et al. Combination therapy for neovascular age-related macular degeneration refractory to anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology* 2013; 120(10): 2029-34.
26. Newman, DK. Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. *Eye (Lond)* 2016; 30(2): 202-10.
27. Van Asten, F, Michels, CTJ, Hoyng, CB, et al. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration-A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One* 2018; 13(5): e0197670.

Aspirinin insan kaynaklı hepatoma hücrelerinde paraoksonaz enzimlerinin protein düzeylerine ve arilesteraz aktivitesine etkisi

Effect of aspirin on protein levels of paraoxonase enzymes and arylesterase activity in human-derived hepatoma cells

Eray Özgün Gülben Sayılan Özgün

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, aspirinin insan kaynaklı hepatoma hücrelerinde paraoksonaz-1, paraoksonaz-2 ve paraoksonaz-3 protein düzeylerine ve arilesteraz aktivitesine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: HepG2 hücreleri kontrol, 0.25 mM aspirin, 0.5 mM aspirin ve 1 mM aspirin olmak üzere 4 gruba ayrıldı ve hücreler 48 saat boyunca sırasıyla 0, 0.25, 0.5 ve 1 mM aspirin ile inkübe edildi. Hücre canlılığı 3-(4,5-Dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolium bromür testi ile ölçüldü. Paraoksonaz-1, paraoksonaz-2 ve paraoksonaz-3 protein düzeyleri western blot yöntemiyle ölçüldü. Arilesteraz aktivitesi substrat olarak fenilasetat kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Bulgular: 0.5 mM ve 1 mM aspirin hücre canlılığında anlamlı azalmaya yol açtı. Aspirin konsantrasyonları paraoksonaz-1 ve paraoksonaz-2 protein düzeylerini anlamlı olarak değiştirmede. 0.5 ve 1 mM aspirin paraoksonaz-3 protein düzeylerini anlamlı olarak arttırdı. 0.25 mM, 0.5 mM ve 1 mM aspirin, arilesteraz aktivitesini anlamlı olarak arttırdı.

Sonuç: Çalışmamız aspirinin insan kaynaklı hepatoma hücrelerinde paraoksonaz-1 ve paraoksonaz-2 protein düzeylerini değiştirmedeğini, paraoksonaz-3 protein düzeylerini ve arilesteraz aktivitesini arttırdığını gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Aspirin, paraoksonaz-1, paraoksonaz-2, paraoksonaz-3, arilesteraz.

Abstract

Aim: The aim of this study is to investigate the effect of aspirin on paraoxonase-1, paraoxonase-2 and paraoxonase-3 protein levels and arylesterase activity in human-derived hepatoma cells.

Materials and Methods: HepG2 cells were divided into four groups: control, 0.25 mM aspirin, 0.5 mM aspirin and 1 mM aspirin and cells were incubated with 0, 0.25, 0.5 and 1 mM aspirin, respectively. Cell viability was evaluated by 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide assay. Paraoxonase-1, paraoxonase-2 and paraoxonase-3 protein levels were measured by western blotting. Arylesterase activity was measured spectrophotometrically by using phenylacetate as substrate.

Results: 0.5 mM and 1 mM aspirin caused a significant decrease on cell viability. Aspirin concentrations did not significantly change paraoxonase-1 and paraoxonase-2 protein levels. 0.5 mM and 1 mM aspirin significantly increased paraoxonase-3 protein levels. 0.25 mM, 0.5 mM and 1 mM aspirin significantly increased arylesterase activity.

Conclusion: Our study showed that aspirin does not change paraoxonase-1 and paraoxonase-2 protein levels but increases paraoxonase-3 protein levels and arylesterase activity in human-derived hepatoma cells.

Keywords: Aspirin, paraoxonase-1, paraoxonase-2, paraoxonase-3, arylesterase.

Yazışma Adresi: Eray Özgün
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim
Dalı, Edirne, Türkiye
E-mail: drozguna@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 11.10.2018 Kabul Tarihi: 29.11.2018

Giriş

Aspirin -asetilsalisilik asit- bir asırdan daha uzun zamandır kullanılmakta olan ve günümüzde en çok kullanılan ilaçlardan biridir. Yapısında asetil grubu ve salisilat metaboliti olmak üzere iki aktif molekül içeren aspirinin esas olarak ağrı kesici ve anti-inflamatuvar özellikleri iyi bilinmektedir (1). Aspirin, trombositlerde siklooksijenazları asetilleyerek antitrombotik etki göstermesi sebebiyle, günümüzde kardivasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde de kullanılmaktadır (2).

Paraoksonaz enzim ailesi paraoksonaz (PON)1, PON2, PON3 olmak üzere üç üyeden oluşmaktadır. PON1 ve PON3 enzimleri esas olarak karaciğerde sentezlenmekte ve dolaşımında yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'ye bağlı olarak taşınmaktadır. PON2 enzimi ise neredeyse tüm dokularda sentezlenebilen hücre içi bir enzimdir (3). PON enzimlerinin hepsi antioksidan özelliklere sahiptir ve ateroskleroza ve koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkileri bulunmaktadır (4). Aynı enzim ailesinden olmalarına rağmen PON enzimlerinin düzenlenmesi bakımından farklılıklar bulunmaktadır (5), biz de önceki çalışmalarımızda PON1 ve PON3 gen ekspresyonlarının ve protein düzeylerinin farklı moleküller tarafından farklı şekillerde düzenlendiğini göstermiştik (6,7). Literatürde genellikle PON1 enzimi üzerine yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte PON2 ve PON3 ile ilgili olarak ise çok daha az sayıda çalışma vardır ve bu sebeple yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (3-5).

PON enzimleri farklı substratlara karşı farklı aktiviteler gösterebilmektedir. Enzim ailesine adını veren paraoksonun hidrolizi ile karakterize PON aktivitesine sadece PON1 enzimi sahipken PON2 ve PON3 enzimi PON aktivitesi göstermez. Fenilasetatin hidrolizi ile karakterize arilesteraz aktivitesi de en sık bilinen ve ölçülen PON enzimlerine ait aktivitelerdendir. Arilesteraz aktivitesi esas olarak PON1 enzimine ait olmakla birlikte PON3 enzimi az, PON2 enzimi ise daha da az miktarda arilesteraz aktivitesi göstermektedir (8). Özellikle arilesteraz aktivitesi çok düşük enzim konsantrasyonlarında bile ölçülebilmesi sebebiyle özellikle hücre kültürü çalışmalarında ölçümü sıklıkla yapılan enzim aktivitesidir (6,9). PON1 enzimi aynı zamanda esteraz aktivitesi göstermekte olup aspirinin de PON1 enzimi için bir

substrat olduğu ve plazmada PON1 enzimi tarafından hidroliz edildiği gösterilmiştir (10,11).

HepG2 hücreleri ticari olarak satılan insan kaynaklı karaciğer hepatoma hücreleridir ve hepatositlere birçok biyolojik özellikleri benzedikleri için, bu hücreler karaciğer protein sentezinin araştırılması için uygun hücrelerdir (12). Literatürde karaciğerde aspirinin PON1 enzimi üzerine etkisinin araştırılmasında da HepG2 hücreleri kullanılmıştır (9).

Aspirinin insan çalışmalarında serum PON1 düzeylerine ve aktivitesine (13), in vitro olarak karaciğer kaynaklı hücrelerde ise PON1 mRNA ekspresyonlarına ve arilesteraz aktivitesine (9) etkileri gösterilmiş olmasına rağmen literatürde aspirinin karaciğerde PON1 protein düzeylerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Aynı zamanda literatürde aspirinin PON2 ve PON3 enzimleri üzerine etkisini araştıran bir çalışma da bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, aspirinin insan kaynaklı hepatoma hücrelerinde PON1, PON2 ve PON3 protein düzeylerine ve arilesteraz aktivitesine etkisinin araştırılmasıdır. Bu amaçla HepG2 hücrelerine farklı konsantrasyonlarda aspirin uygulanarak, aspirinin hücre canlılığına, PON1, PON2 ve PON3 protein düzeylerine ve arilesteraz aktivitesine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kimyasallar

HepG2 hücreleri, American Type Culture Collection'dan (Middlesex, İngiltere) temin edildi. Çalışmada kullanılan EMEM Wisent (Quebec, Kanada); Fetal Bovine Serum (FBS) ve kemilüminesans (ECL) substrat Thermo Fisher (Waltham, MA, ABD); aspirin, dimetil sülfoksit (DMSO), 3-(4,5-Dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolium bromür (MTT) ve fenilasetat Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, ABD); polivinilidin florür (PVDF) membrane Bio-Rad (Hercules, CA, ABD); Radioimmünopresipitasyon (RIPA) lizis tamponu ve PON1 primer antikoru Santa Cruz (Heidelberg, Almanya); PON2, PON3 ve tübülün primer antikoları ve sekonder antikolar Abcam (Cambridge, İngiltere) markaydı. Diğer tüm kimyasallar Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, ABD) veya Merck (Darmstadt, Almanya) markaydı. Tüm kimyasallar analitik saflıktaydı.

Hücre kültürü ve aspirin uygulaması

Deneysel 11. ile 16. pasajlar arasındaki hücreler kullanıldı. Hücreler %10 FBS içeren EMEM mediumu ile %5 CO₂'li ortamda 37°C'de inkübatörde yaşatıldı. Hücreler tüm deneylerde kontrol (0 mM), 0.25 mM aspirin, 0.5 mM aspirin ve 1 mM aspirin olmak üzere 4 gruba ayrılarak, gruplar 48 saat boyunca sırasıyla 0, 0.25, 0.5 ve 1 mM aspirin ile inkübe edildi. Aspirin, DMSO'da çözüldü, ve tüm hücrelere uygulanan toplam DMSO konsantrasyonu %0.2'di. Aspirin konsantrasyonları; literatürde HepG2 hücrelerinde aspirinin PON1 gen ekspresyonu üzerine etkisini araştıran Jaichander ve ark. (9) çalışmasından seçildi ve aspirinin genellikle kullanılan in vivo tedavi düzeyleri (14) ile uyumluydu.

MTT hücre canlılığı testi

3-(4,5-Dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolium bromür (MTT) testi ile değerlendirildi. 96 kuyucuklu plakaya 10⁴ hücre ekildi ve 24 saat sonra deneysel prosedür gerçekleştirildi. Medium alınarak yerine PBS'de çözünen 10 µl MTT (5 mg/ml) ve 100 µl fenol red içermeyen medium eklendi. 4 saat 37°C'de karbondioksitli inkübatörde inkübe edilen hücrelerden MTT içeren medium alınarak yerine 200 µl DMSO ve 25 µl Sorenson tamponu (0.1 M glisin, 0.1 M sodyum klorür, 0.1 M NaOH ile pH: 10.5 ayarlanır) eklendi. Oluşan renk 570/630 nm'de mikropilaka okuyucuda ölçüldü (15). Sonuçlar, kontrol grubunun ortalamasına oranlanarak kontrol grubuna göre % şeklinde verildi.

Western Blot ile protein düzeyi ölçümü

Deneysel prosedür sonrası hücre RIPA lizis tamponu ile homojenize edildi. Homojenizatlar 15,000 × g'de +4°C'de 10 dakika santrifüj edilerek, supernatantlar ayrıldı ve Lowry metoduna (16) göre total protein düzeyleri ölçüldü. PON1 ve PON3 için 50 µg, PON2 için ise 25 µg total protein SDS-poliakrilamid jel elektroforezi ile ayrıştırılarak yarı ıslak sistem ile PVDF membrana aktarıldı. Bir saat %5 süt tozu ile bloklanmış membranlar, gece boyu primer antikolar (PON1 1:100, PON3 1:1000, PON2: 1:10000 ve tübülün 1:10000) ile inkübe edilerek, 1 saat sekonder antikolar (anti-mouse ya da anti-rabbit; 1:20000 dilüsyon) ile inkübe edildi. Proteinler bandlarının görüntüsü ECL substrat kullanılarak alındı. Image J programı kullanılarak

protein bandı yoğunlukları hesaplandı (17); PON1, PON2 ve PON3 düzeyleri yükleme kontrolü olarak kullanılan tübülüne oranlandı ve her bir aspirin konsantrasyonu aynı deneysel prosedürdeki kontrol değerine oranlanarak kontrolün katı olarak verildi.

Arilesteraz aktivitesi ölçümü

Deneysel prosedür sonrası hücreler yıkanarak, 1 mM fenil asetat, 1 mM CaCl₂ içeren 50 mM Tris-HCl pH:8 tamponu ile 10 dakika 37 °C'de inkübe edildi ve oluşan ürün miktarı 270 nm'de ölçülerek, reaktif körüne göre absorbans artışı hesaplandı (18). Protein ölçümü için hücrelere 0.5 M NaOH eklendi ve total protein düzeyleri Lowry metoduna (16) göre ölçüldü ve sonuçlar protein düzeyine oranlandı. Sonuçlar, kontrol grubunun ortalamasına oranlanarak kontrolün katı olarak verildi.

İstatistiksel analiz

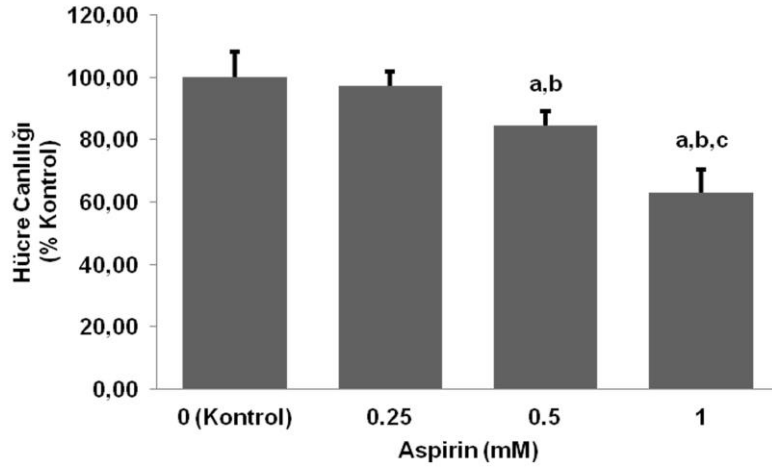
İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak Tek Yönlü Varyans Analizi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tukey ve Tamhane testleri ile yapıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kontrol grubuna göre ortalama hücre canlılığı yüzdesi, 0.25 mM aspirin uygulanan hücrelerde %97±5, 0.5 mM aspirin uygulanan hücrelerde %85±4 ve 1 mM aspirin uygulanan hücrelerde %63±7 idi (Şekil-1). 0.5 mM ve 1 mM aspirin hücre canlılığını, kontrole ve 0.25 mM aspirine göre anlamlı olarak azalttı (tümü için p<0.05). 1 mM aspirin hücre canlılığını, 0.5 mM aspirine göre anlamlı olarak azalttı (p<0.05).

0.25, 0.5 ve 1 mM aspirin uygulanan hücrelerin PON1 protein düzeyleri sırasıyla kontrol grubunun 1.07±0.13, 1.12±0.14 ve 1.14±0.29 katı idi (Şekil-2). PON1 protein düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

0.25, 0.5 ve 1 mM aspirin uygulanan hücrelerin PON2 protein düzeyleri sırasıyla kontrol grubunun 1.05±0.11, 1.06±0.14 ve 1.07±0.14 katı idi (Şekil-2). PON2 protein düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).



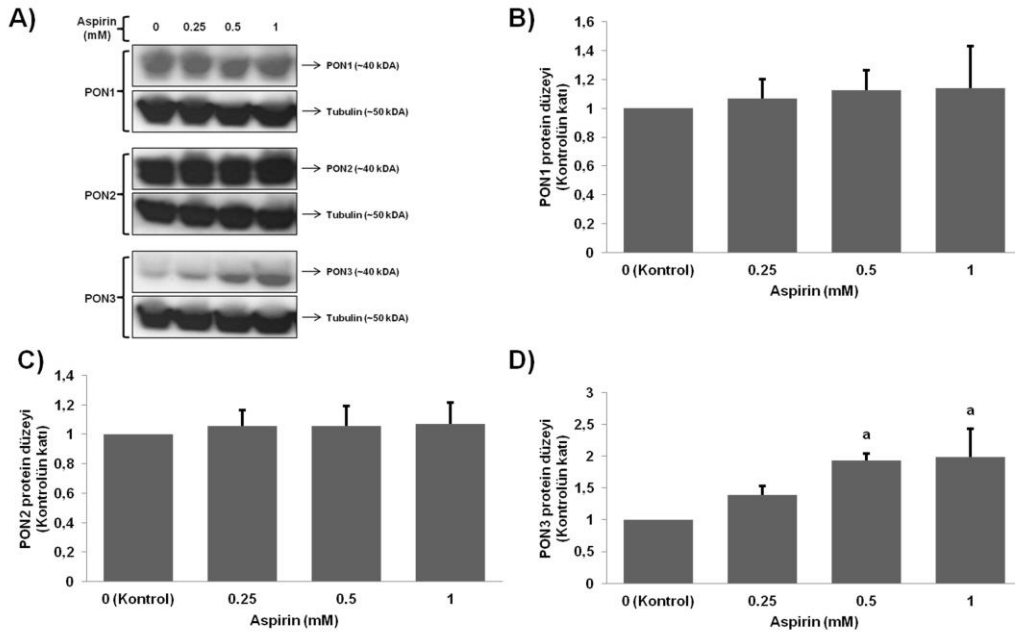
Şekil-1. HepG2 hücrelerine 48 saat süreyle uygulanan aspirinin hücre canlılığına etkisi.

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi (tüm gruplar için n=16). İstatistiksel analiz Tek Yönlü Varyans Analizi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tamhane testi ile yapıldı.

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$.

b: 0.25 mM aspirin ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$.

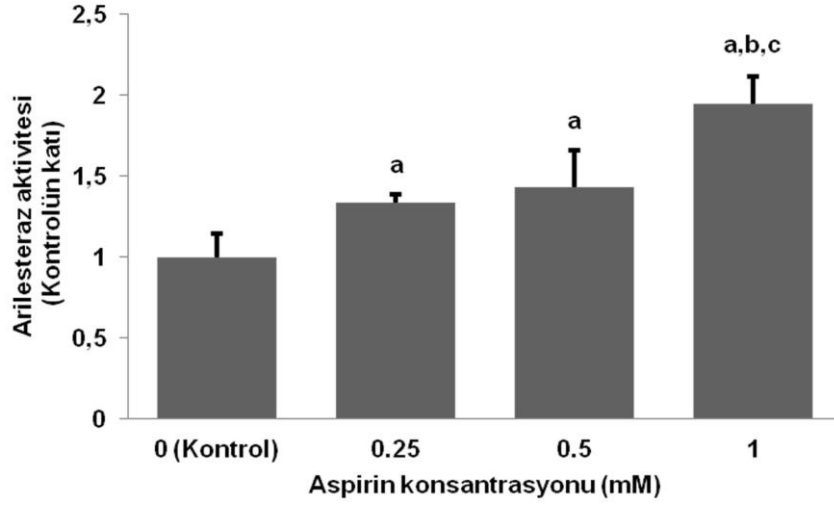
c: 0.5 mM aspirin ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$.



Şekil-2. HepG2 hücrelerine 48 saat süreyle uygulanan aspirinin paraoksonaz enzim düzeylerine etkisi.

A) Grupların paraoksonaz düzeylerine ait ve her bir paraoksonaz proteini için yükleme kontrolü olarak kullanılan tübülüne ait western blot görüntüleri ve gruplara ait **B)** paraoksonaz 1, **C)** paraoksonaz-2 ve **D)** paraoksonaz-3 protein düzeyleri. Üç bağımsız deneysel prosedürün sonuçları ortalama \pm standart sapma olarak verildi (tüm gruplar için n=3). İstatistiksel analiz Tek Yönlü Varyans Analizi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tukey testi ile yapıldı.

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$.



Şekil-3. HepG2 hücrelerine 48 saat süreyle uygulanan aspirinin arylesteraz aktivitesine etkisi.

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi (tüm gruplar için n=4). İstatistiksel analiz Tek Yönlü Varyans Analizi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tukey testi ile yapıldı.

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$.

b: 0.25 mM aspirin ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$.

c: 0.5 mM aspirin ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$.

0.25, 0.5 ve 1 mM aspirin uygulanan hücrelerin PON3 protein düzeyleri sırasıyla kontrol grubunun 1.39 ± 0.14 , 1.93 ± 0.11 ve 1.99 ± 0.44 katıydı (Şekil-2). 0.5 mM ve 1 mM aspirin uygulanan hücrelerde PON3 protein düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (her ikisi için, $p < 0.05$).

0.25, 0.5 ve 1 mM aspirin uygulanan hücrelerin arylesteraz aktiviteleri sırasıyla kontrol grubunun 1.34 ± 0.05 , 1.43 ± 0.23 ve 1.95 ± 0.17 katıydı (Şekil-3). 0.25 mM, 0.5 mM ve 1 mM aspirin uygulanan hücrelerde arylesteraz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (tümü için, $p < 0.05$). 1 mM aspirin uygulanan hücrelerde arylesteraz aktivitesi 0.25 mM ve 0.5 mM aspirin uygulanan hücelere göre anlamlı olarak yüksekti (her ikisi için, $p < 0.05$).

Tartışma

Aspirin bilinen en eski ilaçlardan olmasına rağmen halen farklı endikasyonlarla kullanımı devam etmekte olan ve sürekli yeni çalışmalarla etkileri araştırılmakta olan bir moleküldür. Kardivasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi aspirinin en önemli kullanım endikasyonlarından birisi (1,2) olmasına rağmen vücutta ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişimine karşı mücadele eden

antioksidan PON enzimleri üzerine etkisi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir.

Bu sebeple çalışmamızda aspirinin PON enzimlerinin esas sentez yeri olan karaciğerde PON proteinlerinin düzeylerine ve arylesteraz aktivitesine etkisini araştırmayı amaçladık. Bu çalışma ile aspirinin PON2 ve PON3 enzimlerine ve karaciğerde PON1 protein düzeylerine etkisi ilk kez araştırıldı.

Bu çalışmada literatürde aspirinin karaciğerdeki etkisini araştırmak için sıklıkla kullanılan ve hepatositlere benzer özellikleri nedeniyle karaciğer protein sentezinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği bildirilen HepG2 hücreleri kullanıldı (9,11). Çalışmamızda, 0.5 mM ve 1 mM aspirin uygulanan HepG2 hücrelerinde hücre canlılığı azdı. Sonuçlarımızla benzer şekilde Miao ve ark. (19) 1 mM aspirinin hücre canlılığını azalttığını bildirilmişlerdir. 48 saat sonunda aspirin uygulamasına bağlı olarak görülen bu hücre sayısındaki azalma aspirinin HepG2 hücrelerinde proliferasyonunu inhibe etmesinden dolayı olabilir çünkü Liu ve ark. (20), aspirinin HepG2 hücrelerinin proliferasyonunu glukoz metabolizması aracılığıyla inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda uygulanan aspirin konsantrasyonlarının PON1 protein düzeylerini anlamlı olarak değiştirmedini ve esas olarak PON1 enzimine ait olan arilesteraz aktivitesini arttırdığını bulduk. Çalışmamızla uyumlu olarak, Jaichander ve ark. (9), aspirinin HepG2 hücrelerinde arilesteraz aktivitesini arttırdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki PON1 protein düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen arilesteraz aktivitesinin artması, aspirinin PON1 enziminin substratı olmasından kaynaklanabilir (10,11) ve artan substrat konsantrasyonu enzim aktivitesinde artışa yol açmış olabilir. Ayrıca Kamble ve ark. (21), PON1 enziminin aspirinin hidrolizinde görev almasının yanında oluşan salisilik asitin metabolizması sonucu oluşan hidrojen peroksit ve süperoksitin HepG2 hücrelerinde katalaz, süperoksit dismutaz ve hem oksijenaz gibi major antioksidan enzimler ile birlikte PON1 enzimini de uyardığını bildirmişlerdir. Ayrıca Aviram ve ark. (22), PON1 enziminin peroksidaz benzeri aktivite ile lipoprotein peroksitleri, kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve aynı zamanda direkt olarak hidrojen peroksiti de hidroliz etme kapasitesinin olduğunu göstermişlerdir. Bu sebeplerle aspirinle birlikte metabolizması sonucu oluşan moleküllerin de PON1 enziminin substratı olması da arilesteraz aktivitesindeki bu artışa yol açmış olabilir.

Literatürde, aspirinin PON1 protein düzeyine etkisini araştıran tek bir çalışmaya rastladık ve bu çalışmada Blatter-Garin ve ark. (13) koroner arter hastalığı olan ve aspirin kullanan bireylerde, kullanmayanlara göre serumda PON1 protein düzeylerinin ve aktivitelerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak Blatter-Garin ve ark. (13) bildirdiği serumdaki yüksek PON1 düzeylerinden aspirinin serumda PON1 yıkımını önlemesi sorumlu olabilir. Çünkü PON1 enzimi oksidatif strese karşı tampon görevi görür, oksidatif stresi ortadan kaldırmaya çalışırken yıkılarak miktarı azalır ve antioksidan özellikleri de olan aspirin bu yıkımı engellemiş olabilir (5, 23). Diğer taraftan literatürde aspirinin serumda PON enzim aktivitelerini değiştirmedini de bildiren çalışmalar da bulunmakta olup aspirinin serumdaki PON1 protein düzeyine ve aktivitelerine

etkisinin tam olarak aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (24, 25).

PON2 neredeyse tüm dokularda sentezlenen hücre içi bir enzimdir ve PON1 ve PON3 enzimleri gibi antioksidan ve ateroskleroza karşı koruyucu bir enzimdir (3). Bu çalışma ile aspirinin PON2 enzimi üzerine etkisini ilk kez araştırdık. Çalışmamızda HepG2 hücrelerine uygulanan farklı aspirin konsantrasyonları PON2 düzeylerini değiştirmedir. Bu bulgumuz, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan aspirinin PON2 enzimi üzerinden etkisinin olmayabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışma ile ilk kez aspirinin PON3 protein düzeylerini arttırdığını HepG2 hücrelerinde gösterdik. Aspirinin PON3 protein düzeyini arttırması, bu molekülün kardiyovasküler sistem üzerine yeni olumlu etkilerinden biri olabilir, çünkü PON3 enzimi oksidatif stresi ve inflamasyonu önler ve ateroskleroza karşı savaşır (5). Ayrıca PON1 enzimi ile kıyaslandığında, tavşanlarda PON3 enziminin, PON1 enzime göre dolaşımda daha az bulunmasına rağmen LDL oksidasyonunu önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir (26). Bununla birlikte PON3 enzimi çok az da olsa arilesteraz aktivitesi de göstermektedir ki (8), aspirinin arilesteraz aktivitesini arttırmasında PON3 enziminin de katkısı olabilir.

Çalışmamızda aspirinin PON3 protein düzeylerini arttırmasına rağmen PON1 ve PON2 protein düzeylerini değiştirmemesi özellikle PON3 enziminin PON1 ve PON2 enzimlerinden farklı düzenlendiğini göstermekte olup, önceki çalışmalarımızda (6,7) bulduğumuz PON1 ve PON3 protein düzeylerinin farklı moleküller tarafından farklı değişimler göstermesini de destekler niteliktedir.

Sonuç

Çalışmamız aspirinin insan kaynaklı hepatoma hücrelerinde PON1 ve PON2 protein düzeylerini değiştirmedini, PON3 protein düzeylerini ve arilesteraz aktivitesini arttırdığını gösterdi.

Açıklamalar

Bu çalışma herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmemiştir ve yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Gaglia MA Jr, Clavijo L. Cardiovascular pharmacology core reviews: aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013; 18 (6): 505-13.
2. Schrör K, Rauch BH. Aspirin and lipid mediators in the cardiovascular system. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 121 (Pt A): 17-23.
3. She ZG, Chen HZ, Yan Y, Li H, Liu DP. The human paraoxonase gene cluster as a target in the treatment of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16 (6): 597-632.
4. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, et al. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie* 2017; 132: 19-27.
5. Précourt LP, Amre D, Denis MC, et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis* 2011; 214 (1): 20-36.
6. Ozgun E, Ozgun GS, Tabakcioğlu K, Gokmen SS, Sut N, Eskiocak S. Effect of lipoic acid on paraoxonase-1 and paraoxonase-3 protein levels, mRNA expression and arylesterase activity in liver hepatoma cells. *Gen Physiol Biophys* 2017; 36 (4): 465-70.
7. Sayilan Ozgun G, Ozgun E, Tabakcioğlu K, Suer Gokmen S, Eskiocak S, Cakir E. Caffeine increases apolipoprotein A-1 and paraoxonase-1 but not paraoxonase-3 protein levels in human-derived liver (HepG2) cells. *Balkan Med J* 2017; 34 (6): 534-9.
8. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res* 2005; 46 (6): 1239-47.
9. Jaichander P, Selvarajan K, Garelnabi M, Parthasarathy S. Induction of paraoxonase 1 and apolipoprotein AI gene expression by aspirin. *J Lipid Res* 2008; 49 (10): 2142-48.
10. Santanam N, Parthasarathy S. Aspirin is a substrate for paraoxonase-like activity: implications in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007; 191 (2): 272-75.
11. Bahar FG, Imai T. Aspirin hydrolysis in human and experimental animal plasmas and the effect of metal cations on their hydrolase activities. *Drug Metab Dispos* 2013; 41 (7): 1450-6.
12. Bouma ME, Rogier E, Verthier N, Labarre C, Feldmann G. Further cellular investigation of the human hepatoblastoma-derived cell line HepG2: morphology and immunocytochemical studies of hepatic-secreted proteins. *In Vitro Cell Dev Biol* 1989; 25 (3 Pt 1): 267-75.
13. Blatter-Garin MC, Kalix B, De Pree S, James RW. Aspirin use is associated with higher serum concentrations of the anti-oxidant enzyme, paraoxonase-1. *Diabetologia* 2003; 46 (4): 594-5.
14. Borthwick GM, Johnson AS, Partington M, Burn J, Wilson R, Arthur HM. Therapeutic levels of aspirin and salicylate directly inhibit a model of angiogenesis through a Cox-independent mechanism. *FASEB J* 2006; 20 (12): 2009-16.
15. Ahmadian S, Barar J, Saei AA, Fakhree, MA Omidi Y. Cellular toxicity of nanogenomedicine in MCF-7 cell line: MTT assay. *J Vis Exp* 2009; 26: 1191.
16. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193: 265-75.
17. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods* 2012; 9 (7): 671-5.
18. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991;19(1):100-06.
19. Miao R, Xu X, Wang Z, Liu S, Qu K, Chen W, Liu C. Synergistic effect of nutlin-3 combined with aspirin in hepatocellular carcinoma HepG2 cells through activation of Bcl-2/Bax signaling pathway. *Mol Med Rep* 2018; 17 (3): 3735-43.
20. Liu YX, Feng JY, Sun MM, et al. Aspirin inhibits the proliferation of hepatoma cells through controlling GLUT1-mediated glucose metabolism. *Acta Pharmacol Sin* doi:10.1038/s41401-018-0014-x.
21. Kamble P, Selvarajan K, Aluganti Narasimhulu C, et al. Aspirin may promote mitochondrial biogenesis via the production of hydrogen peroxide and the induction of Sirtuin1/PGC-1 α genes. *Eur J Pharmacol.* 2013 Jan 15; 699 (1-3): 55-61.

22. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraonase. *J Clin Invest* 1998;101(8):1581-90.
23. Shi X, Ding M, Dong Z, et al. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF- κ B activation, and TNF- α production. *Mol Cell Biochem* 1999; 199 (1-2): 93-102.
24. Ames PR, Batuca JR, Muncy IJ, et al. Aspirin insensitive thromboxane generation is associated with oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 2012; 130 (3): 350-4.
25. Kurban S, Mehmetoglu I. Effects of acetylsalicylic acid on serum paraonase activity, Ox-LDL, coenzyme Q10 and other oxidative stress markers in healthy volunteers. *Clin Biochem*. 2010; 43 (3): 287-90.
26. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem* 2000; 275 (43): 33435-42.

Inguinoscrotal bladder hernia detected by SPECT/CT on bone scintigraphy

Kemik sintigrafisinde SPECT/BT ile saptanan inguinokrotal mesane hernisi

Aylin Oral Bülent Yazıcı

Ege University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Izmir, Turkey

Abstract

Inguinal hernia containing bladder is an uncommon and usually asymptomatic condition that occurs at the inguinal canal, scrotal sac or femoral canal. Incidentally detection of inguinal hernia of bladder by bone scintigraphy has been rarely presented in the literature and usually verified by CT or ultrasonography. Single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) is helpful to evaluate and locate precisely an area of abnormal activity that can be present on the planar scintigraphy.

In this report, we aimed to describe a case of inguinoscrotal bladder herniation diagnosed by SPECT/CT that is mimicking pubic bone metastasis on bone scintigraphy in a 65-year-old male patient with prostate cancer.

Keywords: Bone scintigraphy, Tc-99m MDP, bladder hernia, SPECT/CT, prostate cancer

Öz

İnguinal mesane hernisi, mesanenin inguinal kanal, skrotal kese veya femoral kanala fitiklaşması sonucu ortaya çıkan, sık rastlanmayan ve genellikle belirti vermeyen bir durumdur. Kemik sintigrafisinde rastlantısal olarak saptanan inguinal mesane hernisi literatürde nadir olup genellikle tanı ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile doğrulanmıştır. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) tetkiki planar görüntüleme de saptanan anormal aktivitenin net yerleşiminin saptanmasında ve değerlendirilmesinde yararlı olmaktadır.

Bu çalışmada, 65 yaşındaki prostat kanseri tanılı erkek olguda saptanan, kemik sintigrafisinde pubik kemik metastazını taklit eden ve SPECT/BT görüntüleme ile tanı alan inguinokrotal mesane hernisinin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Kemik sintigrafisi, Tc-99m MDP, mesane hernisi, SPECT/BT, prostat kanseri

Introduction

Inguinal hernia containing bladder is a rare and usually asymptomatic condition (1-3% of all inguinal hernias) that occurs when the urinary bladder herniates into the inguinal canal, scrotal sac or femoral canal (1, 2). Inguinal hernia is more frequent in men; on the other hand, femoral herniation occurs almost exclusively in women. The hernia sac may contain any portion of bladder (diverticulum, part of or entire bladder, ureter) (1,

3). Incidentally detection of inguinal hernia of bladder by bone scan has been rarely described in the literature and usually verified by CT or ultrasonography (3-7).

Bone scintigraphy is a highly sensitive diagnostic nuclear medicine imaging technique to evaluate skeletal metastasis in prostate cancer. However, its rather low specificity often requires further radiological imaging.

Corresponding Author: Aylin Oral
Ege University Faculty of Medicine, Department of Nuclear
Medicine, Izmir, Turkey
E-mail: draylinoral@yahoo.com
Received: 11.06.2018 Accepted: 11.07.2018

Single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT), is a hybrid imaging technique that combines a SPECT scan with a CT scan which is helpful to evaluate and locate precisely an area of abnormal activity that may be present on the planar scintigraphic imaging (8). Both sensitivity and specificity of non-invasive diagnostic approach in cancer patients are increased by the usage of SPECT/CT imaging (9).

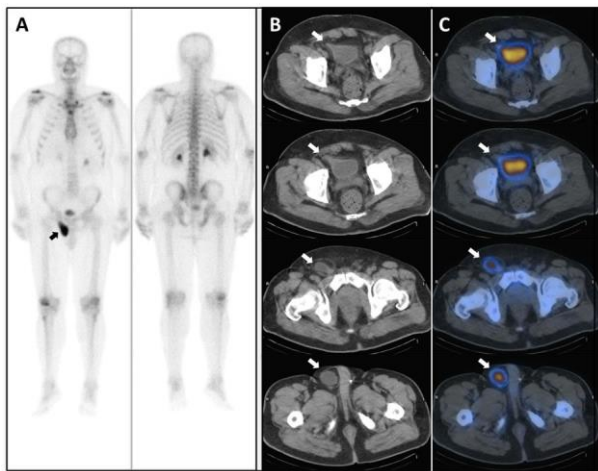


Figure-1A.B.C. On whole body planar images (A), an increased radiotracer uptake was observed over the inferior ramus of pubis on the anterior view (black arrow). Except for this suspicious area, no other pathological finding that can be compatible with metastatic disease of the skeleton was found on WBS. The selected axial CT (B) and fused SPECT/CT (C) images showed that the suspicious area was secondary to the inguinoscrotal hernia sac including bladder (white arrows).

Case Report

A 65-year-old male patient suffering from prostate carcinoma diagnosed by needle biopsy with a Gleason score of 7/10, was referred to department of nuclear medicine for a staging-intended bone scan. Whole body bone scan (WBS) was performed 2 hours after intravenous injection of 740 MBq (20 mCi) of technetium-99m (Tc-99m) methylene diphosphonate (MDP). Planar WBS was performed in both anterior and posterior projections using dual-head gamma-camera (Infinia Hawkeye 4[®], GE Healthcare) with low-

energy, parallel-hole collimators. On whole body images (Figure 1A) an increased radiotracer uptake was observed over the inferior ramus of pubis on the anterior view. Except for this suspicious area, no other pathological finding that can be compatible with metastatic disease of the skeleton was found on WBS. Right after the bone scan, SPECT/CT imaging was performed to evaluate the unusual foci. The selected axial CT and fused SPECT/CT images are included in Figure 1B and 1C. The hernia sac including bladder can be clearly seen on SPECT/CT images.

On inquiry, we found out that the patient is suffering from retention of urine, two-stage voiding for the last 4 years and he had been squeezing his scrotum to empty his bladder. On laboratory tests, his serum urea and creatinine levels were normal.

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

Discussion

Inguinal hernia containing bladder is a rare and usually asymptomatic condition. Inguinal hernia of bladder can be detected by nuclear medicine studies especially when urinary excreted radiopharmaceuticals like Tc-99m MDP or F-18 FDG (Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose) were used (3-7). It has been usually verified by CT or ultrasonography after the nuclear medicine study (3-6).

Bone scintigraphy is a highly sensitive diagnostic nuclear medicine imaging technique that uses Tc-99m labelled phosphate analogues to evaluate skeletal metastasis in prostate cancer. Despite its high sensitivity it has a low specificity that usually requires further radiological imaging (X-ray, CT or magnetic resonance imaging).

SPECT/CT is helpful in evaluating and localizing the abnormal activity that may be present on the planar scintigraphic imaging (8). In nuclear medicine practice, the diagnostic value of planar bone scan is increased by the usage of SPECT/CT in patients with prostate cancer (9). In our patient, on the planar bone scan, inguinoscrotal bladder herniation mimics bone metastasis, so the activity at the pubic bone could be reported as metastasis or further imaging modalities were required after scintigraphic imaging to identify the foci if concomitant pelvic SPECT/CT imaging was not

applied. SPECT/CT overcomes the practical difficulties of planar bone scan by better attenuation correction, higher specificity and precisely localization of abnormal activity. Both sensitivity and specificity of non-invasive diagnostic approach in cancer patients are increased by the usage of hybrid imaging modalities like SPECT/CT and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) (9). CT component of hybrid

imaging gives the ability to fusion the functional data with anatomical information for accurately localizing the abnormal activity on WBS and enables to differentiate between abnormal and physiological structures (9,10).

This case highlights the importance of SPECT/CT imaging to accurately interpret any unusual finding observed on planar scintigraphy.

References

1. Curry NS. Hernias of the urinary tract. In: Pollack HM, McClennan BL (eds). Clinical urography, 3rd edition. Philadelphia: Saunders; 2000; 2981–91.
2. Taskovska M, Janez J. Inguinal hernia containing urinary bladder-A case report. *Int J Surg Case Rep* 2017; 40: 36-8.
3. Iagaru A, Siegel ME. Demonstration of a right inguinal hernia containing urinary bladder diverticulum on whole-body bone scan and pelvic CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33 (2): 234.
4. Ilgan S, Ozguven M, Emer MO, Karacalioglu AO. Massive inguinoscrotal herniation of the bladder with ureter: incidental demonstration on bone scan. *Ann Nucl Med* 2007; 21 (6): 371-3.
5. Sorenson SM, Gentili A. Bladder herniation within the inguinal canal simulating Paget's disease. *Clin Nucl Med* 2001; 26 (10): 864-6.
6. Stewart CA, Hung GL, Olsen B, Bennett C. Urinary bladder herniation into the scrotum. Incidental demonstration on bone scintigraphy. *Clin Nucl Med* 1996; 21 (6): 498.
7. Hinojosa D, Joseph UA, Wan DQ, Barron BJ. Inguinal herniation of a bladder diverticulum on PET/CT and associated complications. *Clin Imaging* 2008; 32 (6): 483-6.
8. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43 (9): 1723-38.
9. Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37 (10): 1959-85.
10. Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, et al. SPECT/CT. *J Nucl Med* 2008; 49 (8): 1305-19.

Akkiz hemofilide intramuskuler enjeksiyona bağlı hematoma

Hematoma due to intramuscular injection in acquired hemophilia

Efser Erbil¹ Ali Zahit Bolaman² İrfan Yavaşoğlu²

¹ Adnan Menderes Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

² Adnan Menderes Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Akkiz hemofili, faktör 8'e karşı otoantikör gelişmesi sonucu oluşan oldukça nadir görülen bir koagülasyon bozukluğudur. Toplumda görülme sıklığı 1-4/1.000.000 olup sıklıkla ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Hastalık 16 yaş altındaki çocuklarda 0.0045/milyon; 85 yaş üzerinde 14.7/milyon/yıl sıklığında görülür. Genellikle otoimmün, romatizmal veya malign hastalıklar, gebelik ve ilaçlar ile ilişkili oluşur. Hastaların yaklaşık yarısında etiyolojik faktör tespit edilemez. Başlıca belirtisi kas içine oluşan spontan kanamaların varlığıdır. Burada akkiz hemofili hastasında gelişen bir hematoma olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Akkiz hemofili, faktör 8 inhibitör, hematoma, intramuskuler enjeksiyon

Abstract

Acquired hemophilia is a rare coagulopathy that results in autoantibody development against factor 8. The incidence in the society is 1-4 / 1.000.000 and it frequently occurs at older ages. The disease occurs in children under 16 years of age with a frequency of 0.0045 / million, and a frequency of 14.7/million/year over 85 years. It is usually associated with autoimmune, rheumatic or malign diseases, pregnancy and medications. Approximately half of the patients cannot be identified with the etiologic factor. The main symptom is the presence of spontaneous hemorrhages in the muscle. Here we present a hematoma in a patient with acquired hemophilia.

Keywords: Acquired hemophilia, hematoma, factor 8 inhibitor, intramuscular injection

Giriş

Akkiz hemofili faktör 8'e karşı otoantikör gelişmesi sonucu oluşan oldukça nadir görülen bir koagülasyon bozukluğudur (1). Toplumda görülme sıklığı 1-4/1.000.000 olup sıklıkla ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Hastalık 16 yaş altındaki çocuklarda 0.0045/milyon; 85 yaş üzerinde 14.7/milyon/yıl sıklığında görülür (2). Genellikle otoimmün, romatizmal veya malign hastalıklar, gebelik ve ilaçlar ile ilişkili oluşur. Hastaların yaklaşık yarısında etiyolojik faktör tespit edilemez. Başlıca belirtisi kas içine oluşan spontan kanamaların varlığıdır (3). Burada akkiz hemofili hastasında gelişen bir hematoma olgusu

sunulmaktadır. Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Olgu sunumu

Elli altı yaşında kadın hasta, sağ ön kol 1/3 proksimalde ağrı, şişme ve hareket kısıtlılığı ile bir sağlık kuruluşunun acil servisine başvurduğunda sağ kalçaya intramuskuler olarak diklofenak uygulanıp eve gönderiliyor. Hasta evinde bir gün sonra ağrısı olan ön kol bölgesinde çürük ortaya çıkması ve kalçasında da enjeksiyon yapılan alanda sertlik, şiddetli ağrı ve morluk gelişmesi üzerine kliniğimize başvurdu.

Yazışma Adresi: Efser Erbil
Adnan Menderes Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Aydın, Türkiye
E-mail: efserbil@gmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 11.06.2018 Kabul Tarihi: 30.07.2018

Yapılan muayenede hastanın sağ ön kol iç yüzde 8 cm genişliğinde uzun ekseni hemen tüm ön kolu kaplayacak büyüklükte ekimoz saptandı. Bu bölge palpasyon ile ağrılı idi. Ayrıca hastanın enjeksiyon yapılan sağ kalçasında 15 cm çapında yaygın ekimoz görüldü ve sertlik palpe edildi (Şekil-1). Diğer sistem muayeneleri olağan idi.

Laboratuvar bulgularında Hb 11.1 gr/dl, Htc %35, lökosit 3420/mm³, nötrofil 2110/mm³, trombosit 170.000/mm³, protrombin zamanı 12.3 sn (INR 0.97) (kontrol 1.4 sn, 0.97), aPTT 47 sn (kontrol 28 sn), miksing testi 39 sn (kontrol 26) olarak bulundu. vWF antijeni %99 (kontrol %96), faktör 8 düzeyi belirgin olarak azalmıştı (1.2; normal değer: 50-150), faktör 9 ve 11 düzeyi normal idi. Faktör 8 inhibitör düzeyi 17.30 Bethesda ünitesi idi. İnhibitör test sonuçları çıkana dek hastaya 1Ü/10 kg olacak şekilde taze donmuş plazma (TDP) verildi. Bu tedaviye iki gün devam edildi. TDP replasmanı seyrinde hastada nefes darlığı oluştu. Fizik muayenede venöz dolgunluk, kalpte S3 ve bilateral akciğer bazallerinde inspiratuvar raller mevcuttu. Kalp yetmezliği olarak değerlendirildi. TDP kesildi. Furosemid periferik venöz basınca göre ayarlandı ve karvedilol 6.25 2x1/2 (beta bloker) ve prednizolon 1 mg/kg, endoksan 1 mg/kg ve aktive protrombin kompleks konsantresi başlandı. Doz günde iki kez 25 Ü/kg idi. aPTT tedavinin dördüncü günü 35 ve yedinci günü 32 sn (normal düzey: 24-32 sn) oldu. Aktive protrombin kompleks konsantresi verilisinin üçüncü günü kol ve kalça ağrısı azaldı. Tedavinin altıncı günü hastanın belirgin bir ağrısı mevcut değildi ve hasta sekizinci günde taburcu edildi.

Tartışma

Akkiz hemofilide üç önemli özellik bulunur: 1- kalıtımsal özellik yoktur; 2- kadın ile erkek cinsiyet eşit oranda etkilenir; 3- konjenital hemofilide olduğu gibi hemartroz ön planda değildir. Hastalık ileri yaş gurubunda gözlenir. Hastalar başlıca yumuşak doku kanamaları ile hekime başvurur (4). Akkiz hemofilide kas içi ve intraserebral kanamalar konjenital hemofiliye göre daha sık gözlenir. Bir diğer önemli özellik ise inhibitör gelişen konjenital hemofilide yaşam süresi çok belirgin etkilenmemişken, akkiz hemofilide yaşam süresi kısalmıştır. Yapılan üç çalışmada akkiz hemofilili hastalarda mortalite oranı %8-22 oranında saptanmıştır (5).

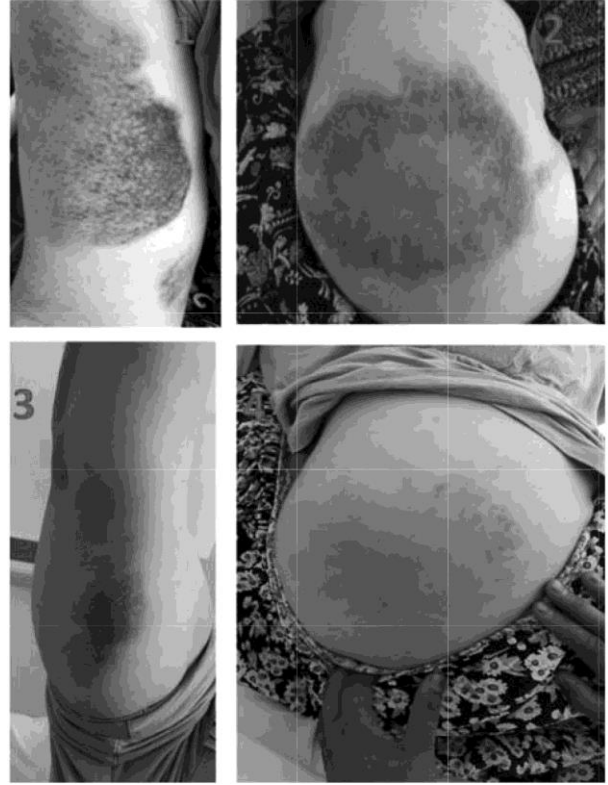
Akkiz hemofili olgularının %50'sinde etioloji saptanamamıştır. Hastaların geri kalanında ise bağ dokusu hastalıkları (romatoid artrit ve Sjogren Sendromu), solid tümörler ve lenfoproliferatif hastalıklar, deri hastalıkları (pemfigus ve epidermiş bülloza gibi), ilaçlar (interferon ve penisilin), enfeksiyonlar, cerrahi ve graft versus host hastalığı rapor edilmiştir. Tanı aPTT de uzama yanında faktör 8'e karşı inhibitör varlığının gösterilmesi ile konulmaktadır. Akkiz hemofilili hastalarında eğer etioloji saptanır ise tedavi ona yöneliktir ancak etioloji tespit edilemeyen olgularda inhibitör varlığını yok etmek için mümkün olduğunca inhibitör varlığına karşı tedavi uygulanmalıdır (6,7).

Akkiz hemofilili hastalarda laboratuvar sonuçları elde edilinceye kadar yaklaşımda 1-deamino-8-D-arginin vazopressin (DDAVP) ve/veya TDP kullanılabilir. DDAVP'nin en büyük komplikasyonlarından bir tanesi hipertansif atakların varlığıdır. TDP kullanımında ise bizim olgumuzda olduğu gibi bilhassa kilolu hastalarda yüksek oranda sıvı yüklenmesine bağlı kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hastalarda inhibitör varlığı nedeniyle faktör 8 tedavisi tek başına etkisizdir. Eğer faktör 8 tedavisi verilecekse inhibitör varlığını ortadan kaldıran immun absorpsiyon veya immunomodülatör ilaçlar ile beraber verilmelidir. Biz olgumuzda faktör ve inhibitör sonuçlarının hemen sonrasında aktive protrombin kompleks konsantresi vermeyi tercih ettik. Burada da ekonomik sebepler nedeniyle tedaviye düşük doz (25 Ü/kg) ile başlandı. Sonuç elde edilmesi üzerine bu dozda devam edildi. Hastaya inhibitör varlığını ortadan kaldırmak için prednizolon 1 mg/kg ve siklofosfamid 1 mg/kg başlandı. Steroid dozu dördüncü haftadan sonra azaltılmaya başlandı. Tedavinin dördüncü ayında prednizolon ve siklofosfamid kesildi. Tedavi başladıktan sonra 6 ay geçen hastada aPTT sonuçları normal idi.

Ağrı nedeni ile hastaneye başvuran olgularda mutlaka ağrılı bölge gözden geçirilmeli ve palpe edilmelidir. Böylelikle hastalarda olası bir kas içi hematoma saptanabilir. Ağrı etiolojisi hakkında fikir sahibi olunmadan hiçbir hastaya bilhassa intramuskuler enjeksiyon yapılmamalıdır. Bizim olgumuzda da ağrı etiolojisi saptanmadan yapılan intramuskuler enjeksiyon hastanın sağ kolunda mevcut olan hematomdan daha fazla olarak kalça bölgesinde hematoma gelişmesine ve ağrıya neden

olmuştur. Daha sonra ön kolda olduğu gibi kalça bölgesinde de hematoma ile ilişkili yaygın ekimoz gelişmiştir (Şekil-1). Kas ağrısı nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda ağrı yapabilecek başka nedenler yanında hemorajik diyatez ilişkili hematomlar da hatırlanmalı ve hasta bu yönden sorgulanmalıdır. Tanıda aPTT'nin uzun olması ve miksing testinin pozitif olması hasta başında yapılabilecek kolay testler olması nedeniyle çok önemlidir.

Sonuç olarak; akkiz hemofili kendini ileri yaşlarda ani oluşan ekimoz ve/veya doku içine kanamalar ile gösterebilen nadir bir hastalıktır. Ani ortaya çıkan, kendini şişlik ile gösteren ve özellikle alınacak kısa bir anamnezle travma öyküsü olmadan oluşan ekimoz ve kas ağrıları varlığında akkiz hemofili de düşünülmelidir.



Şekil-1. Sağ ön kolda ekimoz (1), sol kalça bölgesinde kas içine kanama (2) ve tedavi sonrası sağ ön kol ve sol kalçada ekimozda azalma (3 ve 4).

Kaynaklar

1. Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *ASH Education Book* 2012; 1: 369-74.
2. Franchini M, Manucci PM. Acquired haemophilia: A 2013 update. *Thromb Haemost* 2013; 110 (6): 1114-20.
3. Kessler CM, Knobl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol* 2015; 95 (Suppl 81): 36-44.
4. Huang YW, Saidi P, Philipp C. Acquired factor VIII inhibitors in non-haemophilic patients: clinical experience of 15 cases. *Haemophilia* 2004; 10 (6): 713-21.
5. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94 (4): 566-75.
6. Ma AL and Carrizosa D. Acquired Factor VIII Inhibitors: Pathophysiology and Treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 431-7.
7. Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9 (2): 331-54.

Pediyatrik kraniyofasiyal cerrahi sırasında kan yönetimi

Blood management during pediatric craniofacial surgery

İlkben Günüşen Özlem Yakut Özdemir

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

Öz

Özellikle yüz bölgesini içeren kraniyofasiyal cerrahiler, hem hastaların yaşı ve sendromlu bebek olmaları hem de operasyonun zorluğu dikkate alındığında, anesteziistler açısından komplike girişimler olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda intraoperatif dönemde yaşanacak kan kayıpları transfüzyon gereksiniminde artışa neden olabileceği gibi ani kardiyak arrestlere de yol açabilir. Bu tip komplike cerrahilerde multimodal stratejiler kullanılarak kan kaybının önlenmesi ve gereksiz transfüzyondan kaçınılması önerilmektedir. Bu olgu sunumunda ikinci kez kraniyofasiyal cerrahiye alınan pediyatrik bir vakada güncel bilgiler ışığında perioperatif kan yönetimini tartışmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Kraniyofasiyal cerrahi, kanama, kan transfüzyonu.

Abstract

Craniofacial surgeries, especially in the face region, is considered to be complicated initiatives in terms of anesthesiologists, given both the age of the patients and the presence of syndromic infant and the difficulty of operation. In these patients, blood loss in the intraoperative period may cause an increase in the need for transfusion as well as sudden cardiac arrest. Multimodal strategies are used in this complicated surgery to prevent blood loss and avoid unnecessary transfusions. In this case report, we aimed to discuss the perioperative blood management in a pediatric case who received craniofacial surgery for the second time.

Keywords: Craniofacial surgery, hemorrhage, blood transfusion.

Giriş

Kraniyofasiyal cerrahiler, geniş flep diseksiyonları, multipl osteotomiler, dilüsyonel koagulopati gibi nedenlerle perioperatif dönemde masif kan kayıplarına neden olabilir. Uygulanan kan transfüzyonları ise yara yeri enfeksiyonu, sepsis, pnömoni, hastanede kalış süresinde, maliyet ve mortalite riskinde artışa yol açabilir (1,2). Kanamanın önlenmesi ve transfüzyon komplikasyonlarının en aza indirilmesi akılcı bir perioperatif bakımla mümkündür. Gereksiz transfüzyonlar yerine intraoperatif ve postoperatif dönemde transfüzyon gereksiniminin azaltılmasına

yönelik önlemlerin alınması, hastaların transfüzyon ve koagulasyon yönetimine odaklanması çok daha önemlidir (3,4).

Kraniyofasiyal ve skolyoz cerrahisi gibi ciddi kan kayıpları beklenen komplike girişimlerde, operasyon öncesi demir tedavisi, eritropoetin kullanımı, otolog kan alınması, akut normovolemik hemodilüzyon gibi kan koruyucu yöntemlerin kullanımı önerilmektedir.

Bu olgu sunumumuzda, geçirilmiş kraniyofasiyal cerrahi öyküsü olan, kanama riski yüksek bir vakada perioperatif kan yönetimini tartışmayı amaçladık.

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: 11.07.2018 Kabul Tarihi: 07.08.2018

Olgu Sunumu

Pfeiffer Tip 2 sendromu tanılı, 2,5 yaşında, 14 kg ağırlığında, kraniosinostoz nedeniyle 4 aylıkken operasyona alınan ancak göz ve frontal bölgede daha belirgin olmak üzere kraniyofasiyal deformitelerinin devam etmesi nedeniyle yeniden frontoorbital ilerletme operasyonu planlanan erkek hastanın özgeçmişinde 2 aylıkken hidrosefali nedeniyle ventrikülo-peritoneal şant, 14 aylıkken ise şant değişimi operasyonları mevcuttu (Şekil-1).



Şekil-1. Pfeiffer Tip 2 sendromu tanılı hasta.

Önceki operasyonları sonrası iki kez solunumsal nedenlerle kardiyak arrest öyküsü olan ve yoğun bakımda izlenen hastanın trakeostomisi ve gastrostomisi vardı. Fizik muayenesi normal, operasyon öncesi kan değerleri; Hb: 10,1 g/dL, INR: 0,9, trombosit sayısı 211000/ μ L idi. Operasyon salonunda EKG, noninvaziv kan basıncı ve pulse oksimetre ile oksijen satürasyonu monitörize edildi. Dört numara trakeostomi kanülünden 2-4 MAC sevofluran insüflasyonu sonrası venöz damar yolu açılan hastaya anestezi indüksiyonunda 10 μ g/kg atropin, 0,5 mg/kg atrakuryum ve 1 μ g/kg fentanil, idamede ise sevofluran ve remifentanil infüzyonu kullanıldı. İndüksiyon sonrası sol internal juguler venden ve

sağ femoral venden 5F kateter takıldı. Sol radial arterden 22G branül ile arter kanülasyonu uygulandı. Anestezi indüksiyonuyla birlikte ısıtıcı kullanılarak hastanın vücut ısısının operasyon süresince 36°C'nin altına düşmemesi sağlandı.

Skalp insizyonu öncesi epinefrin içeren lokal anestetik infiltrasyonu uygulanan hastaya kraniyotomi aşamasında kanama nedeniyle 10ml/kg'dan eritrosit süspansiyonu (ERT) başlandı. Yaklaşık bir saat sonra Hb düzeyi 10,4 g/dL olan hastada kanamanın devam etmesi nedeniyle transfüzyona devam edildi. Bu dönemde tromboelastogram ile hastanın koagülasyon durumu değerlendirilerek 1 Ü kriopresipitat infüzyonu ve intravenöz 10 mg/kg traneksamik asit uygulandı. Beyin ödemeine yönelik olarak 20 mL %5 mannitol infüzyonu ve intravenöz 5 mg furosemid yapıldı. Kontrol hemogram sonucunun Hb:15 g/dL ve trombosit sayısının: 242000 / μ L olması üzerine transfüzyon durduruldu. Operasyon süresince alınan arteriyel kan gazında asidoz ya da elektrolit bozukluğu görülmedi. İntraoperatif sıvı açığı, uygulanan transfüzyonlar da dikkate alınarak 4.2.1 kuralına uygun %0,9 NaCl ve %5 dekstroz + 0,45 NaCl solüsyonlarıyla replase edildi. Sekiz saat süren operasyonda toplam 2 pediyatrik ünite ERT (250 mL), 1 ünite kriyopresipitat ve 1100 mL kristaloid verilen hastanın idrar çıkışı 900 mL idi. Hemodinamik açıdan sorun yaşanmayan olgumuz yakın izlem amacıyla yoğun bakıma transfer edildi. Postoperatif 3. saatte alınan kan tetkiklerinde Hb: 12,3 g/dL, INR: 1, trombosit: 286000 / μ L olduğu görüldü. Üç gün sonra servise alınarak şifa ile taburcu edildi.

Hastanın yasal vasisinden operasyon ve tıbbi verilerinin yayınlanabileceğini içeren yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

"Hasta Kan Yönetimi", hasta sonuçlarını iyileştirmek için kanıta dayalı tıbbi ve cerrahi girişimleri zamanında uygulamak, hemogloblin düzeyini korumak, hemostazı optimize etmek ve kan kaybını en aza indirmek için çaba harcanması olarak tanımlanmaktadır (3). Özellikle çocuklarda görülen kardiyak arrestlerin %12'sinde nedenin beklenmeyen kan kayıplarına sekonder gelişen hipovolemi olduğu bildirilmiştir (8). Günümüzde kan koruma ve kanama azaltıcı teknikler arasında tek

bir yöntem yerine birden fazla tekniğin bir arada kullanımını yani multimodal bir yaklaşım önerilmektedir (3,6).

Preoperatif anemi, intraoperatif transfüzyon gereksinimini arttıran faktörlerin başında gelir. Özellikle hemogloblin seviyesinin cerrahi öncesi optimize edilmesi allojenik kan transfüzyonunu azaltma ve gereksiz transfüzyondan kaçınma açısından çok önemlidir. Kraniofasial cerrahi uygulanan yaş grubunda, fizyolojik aneminin ve beslenme alışkanlıklarıyla ilişkili demir eksikliği anemisinin oldukça sık görüldüğü dikkate alındığında, bu hastaların erken dönemde değerlendirilmesi aneminin nedeninin araştırılarak tedavi edilmesine olanak sağlar (2,3). Bu olguda operasyon öncesi dönemde sınırda bir Hb düzeyi olduğu halde preoperatif anestezi değerlendirme iki gün önce yapılabildiği için anemi tedavisine başlanamamıştı. Frontal bölgenin alt kısmında göze ciddi bası olduğu için ve görme kaybı gelişme riski nedeniyle çocuğun fazla zaman kaybetmeden operasyona alınması gerekiyordu. Dolayısıyla aneminin nedeninin araştırılıp tedavi başlanabilmesi için zaman yoktu. Yine kan koruma stratejilerinden biri olan otolog kan alınmasıyla normovolemik hemodilüsyon uygulanması yöntemi 20 kg üzeri çocuklara önerilmektedir. Hastamız hem 14 kg olduğu hem de operasyon öncesi Hb değeri sınırda olduğu için bu yöntem de uygulanamadı. Ancak skalp insizyonu öncesi vazopressör içeren lokal anestezi, operasyon sırasında iv 10 mg/kg traneksamik asit uygulanarak ve hipoksi, hipotermi, asidozdan kaçınılarak kan kaybı azaltılmaya çalışıldı. Traneksamik asit plazminojenin plazmine dönüşümünü inhibe eden lizin amino asidinin sentetik bir analogudur. Kraniofasial cerrahide, 15-50 mg/kg yükleme ve 5-10 mg/kg/saat infüzyon dozunun yararlı olduğu bildirilmektedir (4,5,7). Peroperatif dönemde viskoelastik yöntemlerle

koagülasyonun değerlendirilmesi ve buna göre replasman yapılması da transfüzyon gereksinimini azaltmada önerilen diğer bir yöntemdir (3). Bu vakada, tromboelastogram ile hastanın koagülasyon durumu değerlendirildi ve hipofibrinojenemiye eğilimi olduğu saptandığı için 1 Ü kriyopresipitat verildi. Kraniofasial cerrahi de *cell saver* sisteminin transfüzyon gereksinimini azaltmada etkisi tartışmalıdır. Genellikle skolyoz cerrahisinde daha yaygın kullanıldığı bildirilmiştir. Ayrıca pediatrik vakalara özel daha küçük boyutlarda donanımlara ve eğitilmiş ek personele ihtiyaç olması da dezavantajları arasında sayılmaktadır (9,10).

Bu vakamızda, cilt insizyonu sırasında vazopressör içeren lokal anestezi kullanımı, hipotermi ve asidozdan kaçınılması, traneksamik asit uygulanması ve tromboelastogram ile hipofibrinojeneminin erken dönemde farkedilip kriyopresipitat verilmesi sonucu 2 pediatrik Ü kan transfüzyonu uygulandı. Ancak hasta operasyon öncesi erken dönemde değerlendirilebilseydi sınırda olan Hb değeri tedavi edilebilir ve operasyon sırasında daha az transfüzyon uygulanabilirdi.

Sonuç olarak, yaşamın ilk yıllarında uygulanan kraniofasial operasyonlar özellikle kanama ve koagülasyonun yönetimi, gereksiz transfüzyonlardan kaçınılması açısından oldukça komplike cerrahilerdir. Beyin gelişimi için erken bebeklik döneminde uygulanan bu girişimlerde hastalar çeşitli nedenlerle tekrar operasyona alınabilmekte, kanama ve koagülasyon yönetimi daha da karmaşık hale gelebilmektedir. Özellikle pediatrik vakalarda kan yönetiminin erişkinlere göre çok daha zor, transfüzyon gereksinimi çok daha fazla olduğu dikkate alındığında transfüzyon kılavuzlarının yanı sıra kan koruma yöntemlerinin de iyi bilinmesi, bu konudaki bilgi ve deneyimlerin paylaşılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Meyer P, Renier D, Arnaud E, et al. Blood loss during repair of cranosynostosis. Br J Anaesth 1993; 71 (6): 854-7.
2. Shander A, Javidrooz M, Ozawa S, Hare GM. What is really dangerous: Anaemia or transfusion? Br J Anaesth 2011; 107 (Suppl 1): i41-59.
3. Goobie SM, Haas T. Bleeding management for pediatric craniotomies and craniofacial surgery. Paediatr Anaesth 2014; 24 (7): 678-89.

4. Basta MN, Stricker PA, Taylor JA. A systematic review of the use of antifibrinolytic agents in pediatric surgery and implications for craniofacial use. *Pediatr Surg Int* 2012; 28 (11): 1059-69.
5. Kurnik NM, Pflibsen LR, Bristol RE, Singh DJ. Tranexamic acid reduces blood loss in craniosynostosis surgery. *J Craniofac Surg* 2017; 28 (5): 1325-9.
6. White N, Bayliss S, Moore D. Systematic review of interventions for minimizing perioperative blood transfusion for surgery for craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2015; 26 (1): 26-36.
7. Mogensen S, Lubenow N, Nilsson P, et al. An evaluation of the mixed pediatric unit for blood loss replacement in pediatric craniofacial surgery. *Paediatr Anaesth* 2017;27(7):711-7.
8. Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM, et al. Anesthesia-related cardiac arrest in children: Update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. *Anesth Analg* 2007; 105 (2): 344-50.
9. Dahmani S, Orliaguet GA, Meyer PG, Blanot S, Renier D, Carli PA. Perioperative blood salvage during surgical correction of craniosynostosis in infants. *Br J Anaesth* 2000; 85 (4): 550-5.
10. Bowen RE, Gardner S, Scaduto AA, Eagan M, Beckstead J. Efficacy of intraoperative cell salvage systems in pediatric idiopathic scoliosis patients undergoing posterior spinal fusion with segmental spinal instrumentation. *Spine* 2010; 35 (2): 246-51.

Pelvik inflamatuvar hastalık sonrası gelişen ovaryan ven tromboflebiti: Bir olgu sunumu

Ovarian vein thrombophlebitis after pelvic inflammatory disease: A case report

Ersin Çintesun¹ Ayhan Gül¹ Gözde Şahin¹
Denizhan Bayramoğlu¹ Emine Uysal² Çetin Çelik¹

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

² Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Ovaryan ven tromboflebiti (OVT) pelvik hastalıklara ovaryan damarlarda trombozun eşlik ettiği nadir bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla sezaryen, vaginal doğum, pelvik cerrahi ve enfeksiyonlar ile malignite durumlarında görülmektedir. Cerrahi ile tedavisi mümkün olsa da günümüzde antibiyoterapi ve antikoagulan tedavi kabul görmektedir. Bu olgumuzda pelvik inflamatuvar enfeksiyona sekonder gelişmiş ovaryan ven tromboflebiti olgusunu tartışmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Antikoagulan, pelvik inflamatuvar hastalık, septik tromboflebit,

Abstract

Ovarian venous thrombophlebitis (OVT) is a rare disease in which pelvic diseases are accompanied by thrombosis of ovarian veins. The disease is frequently seen in cesarean section, vaginal delivery, pelvic surgery, infection, and malignancy. Although surgical treatment is possible, antibiotherapy and anticoagulant treatment are accepted nowadays. We aimed to discuss the development of ovarian vein thrombophlebitis that secondary to pelvic inflammatory infection in our case.

Keywords: Anticoagulant, pelvic inflammatory disease, septic thrombophlebitis.

Giriş

Ovaryan ven tromboflebiti (OVT) pelvik hastalıklara ovaryan damarlarda trombozun eşlik ettiği nadir bir hastalıktır. İnsidansı 1/1000 ile 1/3000 arasında görülmektedir (1). Hastalık sıklıkla sezaryen ile doğumlarda görülse de vaginal doğum, pelvik cerrahi ve enfeksiyonlar ile malignite durumlarında da görülmektedir (2). Tanıda görüntüleme yöntemleri öncelikli olmakla birlikte bazı olgularda antikoagulan tedaviye yanıt ile de tanı konulabilmektedir. Cerrahi müdahale ile tromboze venin ligasyonu ve eksizyonu yapılsa da günümüzde antibiyoterapi ve antikoagulan tedavi kabul görmektedir. Bu olgumuzda pelvik inflamatuvar enfeksiyona sekonder gelişmiş OVT olgusunu tartışmayı amaçladık.

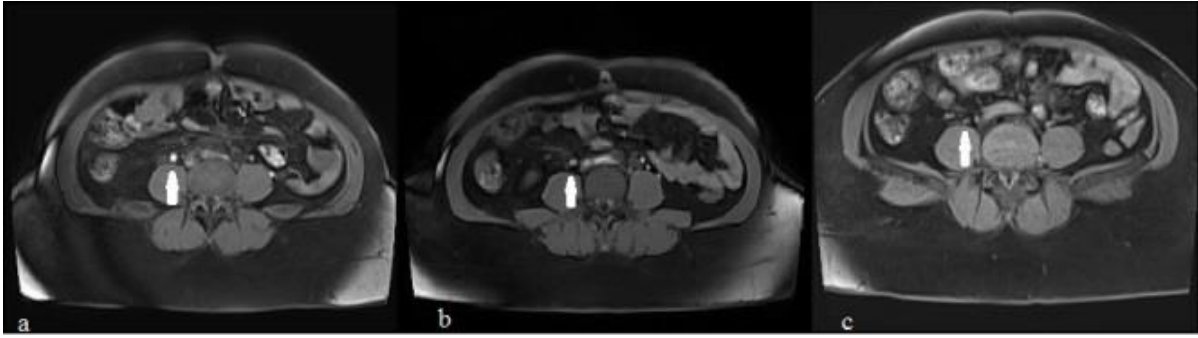
Olgu

46 yaşında, evli hasta ateş, pelvik hassasiyet ve dış merkezde çekilen bilgisayarlı tomografide (BT) pelvik damarlarda trombus saptanması üzerine kliniğimize sevk edilen hasta değerlendirildi. Hastanın hikayesinde hipotroidi, diyabet ve hipertansiyon olduğu öğrenildi. Diyabeti için oral antidiyabetik, hipertansiyonu ve hipotroidi için de düzenli ilaç kullandığı öğrenildi. Hastanın yapılan abdominopelvik muayenesinde yaygın hassasiyet, servikal pürülan akıntı, servikal hassasiyet izlendi. Diğer sistemlerde yapılan muayenelerde patoloji saptanmadı.

Yazışma Adresi: Ersin Çintesun
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum,
Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
E-mail: ersincintesun@gmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 08.08.2018 Kabul Tarihi: 04.09.2018

Başvuru esnasında ateş 38,1 °C, tansiyon 140/90 nabız 92 atım/dakika olarak ölçüldü. Laboratuvar analizinde WBC: 15,4 K/uL, CRP:13,1 mg/dl, prokalsitonin 0,372 mg/ml olarak ölçüldü. Hastadan vajinal serviks kültürü için örnek alındı. Hastanın takibi ve tedavisi amacıyla pelvik MR (Manyetik Resonans) çekildi. MR raporunda pelvik bölgede minimal sıvı, uterus sağında 6cm ebadında myom, 65*50 mm ebadında ödemli görünümde sağ over ve sağ ovaryan vende distalden proksimale kadar uzanan trombus izlendi (Şekil-1a). Hastaya yapılan pelvik doppler ultrasonografisinde (USG) sağ overde kanlanma artışı izlendi. Bilateral alt ekstremitte doppler USG'de ise alt ekstremitelerde trombusla uyumlu görünüm izlenmedi. Hasta servise yatırıldı. Antibiyoterapi (intravenöz [iV] seftriakson 1gr 2x1 ve iV metronidazol 500mg 3x1) ve antikoagulan tedavi (subkutan enoxaparin 6000

IU 2x1) başlandı. Tedavinin 24. saatinden itibaren hastanın genel durumu düzeldi ve tekrar ateşi olmadı. Antibiyoterapi 14 güne tamamlandı. On dördüncü günde çekilen pelvik MR da trombusun oldukça gerilediği ve sağ overdeki yaklaşık 3 cm boyutundaki görüntü kist veya apse şüphesi şeklinde raporlandı (Şekil-1b). Yapılan laboratuvar analizinde WBC ve CRP normal sınırlarda olması ve serviks kültüründe üreme olmaması üzerine hasta oral antibiyoterapi ve antikoagulan tedavi ile taburcu edildi. Ayrıca antikoagulan tedavinin altı haftaya tamamlanması planlandı. Takiplerinde yapılan USG ve pelvik MR görüntüleme overin ve sağ ovaryan venin tamamen normale döndüğü gözlemlendi (Şekil-1c). Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.



Şekil-1a. Aksiyel yağ baskılı kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüde sağ ovaryan ven çapında artış ve lümende hiperintens trombus, **Şekil-1b.** 15 gün sonra alınan kontrol aksiyel yağ baskılı kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüde sağ ovaryan ven çapında azalma ve trombusda subakut dönem ile uyumlu sinyal değişikliği, **Şekil-1c.** 4 ay sonra elde olunan aksiyel yağ baskılı kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüde normale dönmüş sağ ovaryan ven çap ve sinyali.

Tartışma

OVT oldukça nadir görülen ancak ciddi klinik sonuçları olabilen bir hastalıktır. İlk olarak 1800'lü yılların sonunda Von Recklinghausen tarafından tanımlanmış ve daha sonra 1950 yılında yapılan 70 hasta serisi ile hastalık net olarak açıklanabilmiştir (3, 4). OVT'nin patogenezinde Virchow'un triadı olan endotel hasarı, venöz durgunluk ve hiperkoagulabilite rol oynamaktadır. Endotel hasarı; doğum veya cerrahi işlemlere bağlı doğrudan veya enfeksiyona ikincil oluşmaktadır. Venöz durgunluk ise gebeliğe bağlı oluşan venöz dilatasyon ve azalmış venöz basınca bağlı oluşmaktadır. Ayrıca sağ ovaryan venin sol ovaryan venden daha uzun olması, uterusun görece olarak sağ ovaryan vene daha fazla baskı yapması sonucu sol ovaryan venden sağ ovaryan vene doğru retrograd akım meydana gelmektedir. Bu sebeple sağ overde OVT daha sık görülmektedir (5). Literatürde myom yerleşiminin

de suçlandığı OVT bildirimleri de mevcuttur (6). Olgumuzda da gebelik söz konusu olmadan sağ OVT gözlenmiştir. Muhtemelen myom sebebiyle venöz staz zemininde gelişen, enfeksiyöz sebeplere bağlı olan endotel hasarı ve hiperkoagulabilite patogenezinde rol oynamıştır.

OVT çoğunlukla postpartum endometrit ve buna eşlik eden venöz sistemdeki akım değişiklikleri sonucu puerperyum döneminde oluşmaktadır (5). Jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda eşlik eden enfeksiyonlara ek olarak pelvik damarlardaki iatrojenik hasar sonucu oluşmaktadır. Pelvik enfeksiyonlarda ise asendan yolla enfeksiyonun ovaryan damarlardan derin pelvik damarlara kadar yayılması sonucu oluşmaktadır. Olgumuzda muhtemelen tedavi edilmediği takdirde tubo-ovaryan apse ve septik pelvik tromboflebite (SPT) dönüşecek PID ve sağ ovaryan ven trombusu mevcuttu.

OVT hastalarının kan kültürleri genellikle negatiftir. Bu hastalarda çoğunlukla pelvik hastalıklarda sıklıkla üreyen streptokok, enterobakteriace ve anaerobik bakteriler üremektedir (7). Olgumuzda eşlik eden yüksek ateş izlenmediğinden kan kültürü çalışılmamış, serviks kültüründe ise üreme gözlenmemiştir.

OVT, derin SPT ile beraber SPT hastalık grubunun alt grubunu oluşturmaktadır. Bu iki varyasyon klinik presentasyon ve tanısal açısından farklılık göstermektedirler. OVT çoğunlukla doğum veya pelvik cerrahiden yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkmakta, etkilenen over tarafında hassasiyet, akut hastalık hali, hafif gastrointestinal semptomlar gözlenmekte ve görüntüleme yöntemleri ile (CT ve MR) tanı konulabilmektedir. Derin septik pelvik tromboflebit hasta grubunda hastalık doğum veya diğer durumlardan sonra yaklaşık üç hafta kadar sonra ortaya çıkmakta, ateş atakları olmakta ve karında herhangi bir hassasiyet gözlenmemektedir. Bu hastalara tanı koymak zordur. Çünkü görüntüleme yöntemleri ile tanı konulması OVT ye göre düşüktür. Olgumuzda alt kadranda hassasiyet olması ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konması literatür bilgileriyle örtüşmektedir.

OVT hastalarında tanı konulması her zaman kolay olamamaktadır. Doğum sonrası veya postoperatif ateş ve karın ağrısı ile başvuran hastalarda, muayenede ele gelen kordon benzeri bir kitlesi varsa veya görüntüleme pozitifse tanı koymak görece kolay olabilir. Ancak özellikle SPT hastalarında görüntüleme genellikle negatiftir. Bu hastaların tanısı çoğunlukla diğer tanıların

dışlanması ile konmaktadır. Antibiyotik tedavisine rağmen ateşinde düşme olmayan şüpheli olgularda 48 saat antikoagulan sonrası ateş yanıtının alınması tanı için kullanılabilir (8). OVT ve özellikle SPT tanısı, eksploratuar laparotomide palpe edilebilen intravenöz trombus ve seropürülan sıvının bulunmasıyla kesin olarak yapılabilir, ancak bu nadiren kullanılmaktadır.

OVT'nin komplikasyonları çoğunlukla enfekte trombusun pulmoner embolisi, retrograd seyrederek iliofemoral veni tıkanması veya renal veni tıkanması şeklinde bildirilmiştir (2, 9).

Hastalığın tedavisinde, olası bakterileri içine alan geniş spektrumlu antibiyoterapiye antikoagulan tedavinin eklenmesi uygun görülmektedir (10). Antikoagulan tedavinin ne olacağı ve ne kadar süreceği ile ilgili literatürde yerleşmiş bir kullanım olmamakla birlikte sıklıkla unfraksiyone heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. Olgumuzda 1mg/kg dozunda 12 saat arayla düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmış ve radyolojik olarak trombus doğrulandığı için altı hafta tedavi sürdürülerek şifa elde edilmiştir.

OVT radyolojik olarak tanı konulabilen ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. Doğum, pelvik cerrahi ve pelvik enfeksiyonlar sonrası antibiyoterapiye dirençli yüksek ateş olgularında pelvik damarlarda tromboflebit olabileceği akla gelmelidir. Görüntüleme yöntemlerinin her zaman tanıya götürmeyeceği ve bazı olgularda antikoagulan tedavinin de tanıda fayda sağlayabileceğinin bilinmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Wysokinska EM, Hodge D, McBane RD, 2nd. Ovarian vein thrombosis: incidence of recurrent venous thromboembolism and survival. *Thrombosis and haemostasis*. 2006; 96 (2): 126-31.
2. Nezhat C, Farhady P, Lemyre M. Septic pelvic thrombophlebitis following laparoscopic hysterectomy. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2009; 13 (1): 84-6.
3. Garcia J, Aboujaoude R, Apuzzio J, Alvarez JR. Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2006; 2006: 15614.
4. Collins CG, Nelson EW, Collins JH, Weinstein BB, MacCallum EA. Suppurative pelvic thrombophlebitis. *Surgery*. 1951; 30 (2): 311-8.
5. Hodgkinson CP. Physiology of the ovarian veins during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1953; 1 (1): 26-37.
6. Haynes MC, Lu BY, Winkel AF. Ovarian vein thrombophlebitis related to large uterine myoma. *Obstetrics and gynecology*. 2014; 123 (2 Pt 2 Suppl 2): 450-3.
7. Dunnihoo DR, Gallaspy JW, Wise RB, Otterson WN. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: a review. *Obstetrical & gynecological survey*. 1991; 46 (7): 415-27.
8. Witlin AG, Sibai BM. Postpartum ovarian vein thrombosis after vaginal delivery: a report of 11 cases. *Obstetrics and gynecology*. 1995; 85 (5 Pt 1): 775-80.
9. Hassen-Khodja R, Gillet JY, Batt M, Bongain A, Persch M, Libo L, et al. Thrombophlebitis of the ovarian vein with free-floating thrombus in the inferior vena cava. *Annals of vascular surgery*. 1993; 7 (6): 582-6.
10. Josey WE, Staggers SR, Jr. Heparin therapy in septic pelvic thrombophlebitis: a study of 46 cases. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1974; 120 (2): 228-33.

A cardiac tamponade caused by catheter-related sepsis in a preterm infant

Preterm infantta kateter ilişkili sepsisin neden olduğu kardiyak tamponad

Sinem Akbay¹ Özkan İlhan² Berat Kanar³ Seyma Memur⁴
Sümer Sütçüoğlu⁵ Onur Işık⁶ Ali Rahmi Bakiler⁷ Esra Arun Özer⁸

¹ Tokat State Hospital, Department of Neonatology, Tokat, Turkey

² Harran University Medical Faculty, Department of Neonatology, Şanlıurfa, Turkey

³ Mardin State Hospital, Department of Neonatology, Mardin, Turkey

⁴ Van Training and Research Hospital, Department of Neonatology, Van Turkey

⁵ Tepecik Training and Research Hospital, Department of Neonatology, Izmir, Turkey

⁶ Tepecik Training and Research Hospital, Pediatric Cardiac Surgery, Izmir, Turkey

⁷ Tepecik Training and Research Hospital, Department of Pediatric Cardiology, Izmir, Turkey,

⁸ Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Neonatology, Manisa, Turkey

Abstract

Cardiac tamponade due to catheter related sepsis in premature neonate is a rare and life-threatening complication; but prompt diagnosis and intervention can reverse this situation. We report a nine-day-old preterm infant who presented with pericardial effusion and cardiac tamponade secondary to catheter related sepsis. This report highlights two important aspects: occurrence of pericardial effusion in a neonate with peripherally inserted central venous catheter (PICC), with no evidence of composition of hyperosmolar parenteral solution, and awareness of sepsis as a cause for this critical condition.

Keywords: Cardiac tamponade, catheter, newborn, pericardial effusion, sepsis.

Öz

Prematüre yenidoğanda kateter ilişkili sepsise bağlı kardiyak tamponad nadir görülen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Ancak hızlı teşhis ve müdahale bu durumu tersine çevirebilir. Biz, kateterle ilişkili sepsise sekonder perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponad ile karşımıza çıkan dokuz günlük preterm bir bebek sunduk. Bu raporda iki önemli konu vurgulanmaktadır: periferal yerleşimli santral venöz kateteri (PICC) olan bir yenidoğanda, hiperosmolar parenteral solüsyonun bileşimi ile ilgili kanıt bulunmamasına rağmen, perikardiyal efüzyonun ortaya çıkabileceği ve sepsisin bu kritik durum için bir neden olabileceğidir.

Anahtar Sözcükler: Kardiyak tamponad, kateter, yenidoğan, perikardiyal efüzyon, sepsis

Introduction

Pericardial effusion and cardiac tamponade can be seen with unspecific signs. If immediate intervention is not performed, these may result in death (1). This complication should be considered in any neonate who deteriorates suddenly, responds to resuscitation late and has heart beats being heard deeply. It can be confirmed by echocardiography. Prompt

pericardiocentesis should be done as soon as possible (2). We present a preterm infant with pericardial effusion and cardiac tamponade related to sepsis. We would like to draw attention on cardiac tamponade as a reason of sudden deterioration of preterm neonates. In addition, we want to consider that cardiac tamponade might be a complication of sepsis.

Corresponding Author: Sinem Akbay
Tokat State Hospital, Neonatology Clinic, Tokat, Turkey
E-mail: sinemakbay@gmail.com
Received: 06.08.2018 Accepted: 24.09.2018

Case Report

A 28-week gestation female, with a birth weight of 1070 grams, was born 34-year-old preeclamptic mother via cesarean section. She was hospitalized due to prematurity and respiratory distress. Her prenatal history was unremarkable. Her parents were consanguineous, and her ten-year-old and five-year old sisters were healthy. She was on nasal continuous positive airway pressure (CPAP) ventilation with a FiO_2 of 0.3 and a PEEP of 5 cmH_2O due to slight tachypnea on the physical examination. Ampicillin and aminoglycoside were begun due to the possibility of congenital pneumonia. Total parenteral nutrition and minimal enteral nutrition were started. Then a 28 gauge peripherally central venous catheter (PICC) (1 Fr, Premicath, Vygon, Germany) was inserted through the left basilic vein on day two. After insertion, position of catheter was confirmed by chest x-ray and the catheter tip located at the junction of superior vena cava and right atrium. Because of resolution of tachypnea and negative result of C-reactive protein and blood culture, antibiotics were stopped. On the ninth day of postnatal age, sudden desaturation and cardiac arrest occurred. Cardiovascular resuscitation was started immediately, and the patient was intubated. After four minutes, she responded to cardiopulmonary resuscitation, beats of heart per minute became higher than 100 and oxygen saturation was 97%. Catheter was displaced, cultures of blood, urine and catheter tip were taken. Vancomycin and meropenem were started due to possibility of suspected sepsis after samples taken for laboratory investigation. Elevation of C-reactive protein and hyperglycemia were detected, other hematological and biochemical parameters were found to be normal. Additionally, heart sounds were heard deeply, so echocardiography was applied immediately by pediatric cardiologist and it showed the compression of left atrium due to large pericardial effusion (PCE) with cardiac tamponade (Figure-1). Besides, there had been no evidence in the previous echocardiographic examination performed six days ago. Subxiphoid pericardiocentesis was performed and 16 ml translucent fluid was drained. Appearance and biochemical analysis of the obtained pericardial fluid showed no consistency with the composition of the total parenteral nutrition (TPN). Also, no evidence of catheter injury was detected during the operation. Methicillin resistant coagulase negative

staphylococcus (MRCNS) was identified in both blood culture and culture of catheter tip. The patient was extubated on the first postoperative day, follow-up echocardiograms showed no re-accumulation and she was followed up due to her prematurity and discharged from hospital on 51th postnatal day.



Figure-1. Pericardial effusion.

Discussion

Pericardial effusion (PCE), an abnormal fluid collection within the pericardial space, is uncommon but life-threatening condition in the neonatal period. In the intensive care setting, predisposing factors for PCE are hydrops, complication of central venous catheters or cardiac operations, sepsis, thyroid hormone dysfunction and tumors (3). It can be complicated with cardiac tamponade and presented as sudden cardiac collapse and unexplained cardiorespiratory instability (bradycardia, cyanosis and metabolic acidosis) that can be confused with the symptoms of sepsis (4, 5). It is diagnosed with echocardiography if considered. Immediate drainage of the effusion is the mainstay of the treatment of cardiac tamponade (4). Peripherally inserted central venous catheter (PICC) is a suitable intravenous route for administration of antibiotics and TPN in premature neonates. However, occlusion, leakage, phlebitis, catheter related sepsis can be seen as complications of PICCs (4, 6). Catheter related sepsis is defined as clinical deterioration and a positive blood culture with the same microorganism present on the catheter tip and clinical and microbiological absence of any other source of

infection (6). Rate of PICC related sepsis ranged from 0% to 29% of placed catheters, resulting in 0.3 to 16.7 per 1,000 catheter days (7). Also, twenty-eight cases of pericardial effusion or cardiac tamponade were reported by Ohki et al., representing an estimated frequency of 0.07-0.11% of PICC insertions (8). To reduce the risk of catheter related complications, the catheter should be inserted into an appropriate vein in the absence of any clinical sign of infection and the position of the catheters should be confirmed radiographically. Then, the catheters should be secured with sterile adhesive strips and covered with sterile transparent adhesive dressing. Both the sterile adhesive strips and the transparent dressing must change periodically or when necessary (6).

In our case, a sudden unexplained cardiac arrest occurred, and she responded hard to resuscitation. Even though catheter seemed like the precipitating factor, biochemical analysis of the obtained fluid was not consistent with the composition of the hyperosmolar TPN solution. To clarify etiology, other reason of translucent pericardial effusion was investigated. Thyroid hormones, her first echocardiography and abdominal ultrasound examinations were normal. After the fluid aspiration, her status was suddenly ameliorated,

and this deterioration was not seen again. Although we pay attention to aseptic conditions, MRCNS isolation from both blood and catheter tip cultures were related with PICC. In despite of a lot of case reports related to cardiac tamponade associated with catheter perforation and PCE, including TPN fluid composition, Lawrenz-Wolf et al. reported a case with cardiac tamponade from bacterial pericarditis following catheter related sepsis in a neonate similar with our case (4, 9). Similarly, Durao et al. presented two case reports of cardiac tamponade in adult patients, secondary to methicillin resistant staphylococcus aureus pericarditis (10).

In conclusion, cardiac tamponade is rare but emergent clinical situation in neonates. Immediate bedside echocardiography and pericardiocentesis can be lifesaving. Even though perforation associated with catheter is considered primarily as a cause of PCE and cardiac tamponade, other reasons such as sepsis should be kept in mind especially for a case of sudden deterioration of neonates.

Disclosure: Informed consent was obtained from the patient's family.

References

1. Warren M, Thompson KS, Popek EJ, Vogel H, Hicks J. Pericardial effusion and cardiac tamponade in neonates: sudden unexpected death associated with total parenteral nutrition via central venous catheterization. *Ann Clin Lab Sci.* 2013; 43 (2): 163-71.
2. Iyer VH, Sharma DM, Charki S, Mohanty PK. Cardiac tamponade in a neonate: a dreadful condition-need for functional echo. *BMJ Case Rep.* 2014; 1-4.
3. Cartagena AM, Levin TL, Issenberg H, Goldman HS. Pericardial effusion and cardiac hemangioma in the neonate. *Pediatr Radiol.* 1993; 23 (5): 384-5.
4. Pizzuti A, Parodi E, Abbondi P, Frigerio M. Cardiac tamponade and successful pericardiocentesis in an extremely low birth weight neonate with percutaneously inserted central venous line: a case report. *Cases J.* 2010; 3: 15.
5. Nowlen TT, Rosenthal GL, Johnson GL, Tom DJ, Vargo TA. Pericardial Effusion and Tamponade in Infants with Central Catheters. *Pediatrics.* 2002; 110 (1 Pt 1): 137-42.
6. Konjević S, Djukić D, Stanimirović B, Blagojević A, Bobić V, et al. Peripherally inserted central catheter complications in neonates – our experiences. *-Signa Vitae.* 2015; 10 (1): 16-9.
7. Borghesi A, Stronati M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2008; 68 (4): 293-300.
8. Ohki Y, Yoshizawa Y, Watanabe M, Kuwashima M, Morikawa A. Complications of percutaneously inserted central venous catheters in Japanese neonates. *Pediatr Int.* 2008; 50 (5): 636-9.
9. Lawrenz-Wolf B, Hermann B. Pericardial tamponade caused by catheter infection in an extremely small premature infant. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1993; 141 (12): 932-5.
10. Durão D, Fernandes AP, Marum S, Marcelino P, Mourão L. Cardiac tamponade secondary to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pericarditis. *Rev Port Cardiol.* 2008; 27 (7-8): 953-8.

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 yayınlamamak, 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 yayınlamamak, 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 yayımlanması 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. Özette 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 tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra *et al.* veya *ark.* yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

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

Dergilerdeki yazılar

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

Ek sayı (Supplement)

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

Henüz yayınlanmamış online makale

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

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 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

E-posta : egedergisi35@gmail.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
E-mail : egedergisi35@gmail.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 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.

**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>.

