



# Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

## DAHİLİ BİLİMLER / MEDICAL SCIENCES

- Sağlık İletişiminde Paradigma İhtiyacı: Disiplinlerarası İşbirliğine Çağrı
- Risk Factors, Biomarkers, Etiologic Subtypes, Outcome and Prognosis of Posterior Circulation Ischemic Strokes
- Serebral Sinus Venöz Trombozlu Hastaların Değerlendirilmesi
- Iron Overload and Insulin Resistance in a Sample of Turkish Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis
- Yozgat Yöresinde Geriatrik Yaş Grubunda Görülen Deri Hastalıklarının Prevalansı
- Perinatal Asfiksi İle Prezente Olan Nemalin Miyopatisi

## CERRAHİ BİLİMLER / SURGICAL SCIENCES

- Vezikoüreteral Reflüde Antibiyotik Profilaksisi
- Ovarian Sertoliform Endometrioid Adenocarcinoma: A Rare Variant Which Causes Diagnostic Pitfalls
- Künt Travmaya İkincil Gecikmiş Bir Nekrotizan Fasiit Olgusu
- Surgical Approach for Duodenocaval Fistula Secondary to Inferior Vena Caval Graft Penetration

ANKARA TIP





# Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

Journal of Ankara University Faculty of Medicine

## Editör

K. Osman Memikoğlu

## Yardımcı Editör

Ayhan Cömert  
Elif Ünal İnce  
Volkan Genç  
Z. Ceren Karahan

## Yabancı Dil Editörü

Zeynep Zeren Atayurt Fenge

## İstatistik Editörü

Yasemin Yavuz

## Önceki Editörler

Yücel Kanpolat  
Çetin Erol  
Aydın Yağmurlu

## Danışma Kurulu

Gülây Aral Akarsu  
Serdar Aksöyek (Ankara/Türkiye)  
Serap Akyürek  
Neriman Defne Altıntaş  
Aşkın Ateş  
Banu Aygün (New York/USA)  
Pelin Arıbal Ayrıl  
Eren Berber (Cleveland/USA)  
Melih Bozkurt  
Özlem Selvi Can  
Ayten Kayı Cangır  
Vesile Şentürk Cankorur  
Gürol Cantürk  
Koray Ceyhan  
Şevki Çelen (Ankara/Türkiye)  
Metehan Çiçek  
Necmi Değer (Antalya/Türkiye)  
Meral Demirören  
Handan Dinçaslan  
Figen Doğu  
Ruhan Düşünsel (Kayseri/Türkiye)  
Numan Ekim (Ankara/Türkiye)  
Esra Erdemli  
Çetin Erol  
Georg Feigl (Graz/Austria)

Aylin Okçu Heper  
David Kachlik (Prague/Czech Republic)  
Aydın Karaaslan  
Cansın Tulunay Kaya  
Göksal Keskin  
Musa Kazım Onar (Samsun/Türkiye)  
Zeynep Pınar Önen  
Süreyya Özbek (İzmir/Türkiye)  
Çağdaş Özdöl  
Enver Özgencil  
Ozan Özgürsoy  
Enis Özyar (İstanbul/Türkiye)  
Onur Polat  
Mark E. Rosenberg (Minnesota/USA)  
Mustafa F. Sargon (Ankara/Türkiye)  
Şükrü Sindel (Ankara/Türkiye)  
Filiz Şimşek Orhon  
Necmettin Tanrıöver (İstanbul/Türkiye)  
A. Selda Tekiner  
Lale ŞatıroğluTufan  
Nuran Türkçapar  
Serenay Ülkar  
Ali Abbas Yılmaz  
Cabir Yüksel

**Yayın Sahibi:** Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk  
**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü:** Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

**Yazışma Adresi**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara  
Tel : (312) 595 82 07  
Faks : (312) 3106370

E-posta : [tip.fakultesi.mecmuasi@medicine.ankara.edu.tr](mailto:tip.fakultesi.mecmuasi@medicine.ankara.edu.tr)  
[tipdergi@medicine.ankara.edu.tr](mailto:tipdergi@medicine.ankara.edu.tr)

**Abone Adresi**  
Ankara Tıplılar Vakfı İktisadi İşletmesi, Talatpaşa Bulvarı No: 113/46, ANKARA  
Tel.: (312) 310 69 39-40 - E-posta: [anktipvakfi@yahoo.com.tr](mailto:anktipvakfi@yahoo.com.tr)  
Yılda 3 sayı yayımlanır (Nisan, Ağustos, Aralık). Dergide yayımlanan yazıların yazarları dergiye abone olmaya davetlidir.  
Ekbası (Reprint) ücretlidir. Reprint ücreti makalenin sayfa adedi ve reprint adedine göre yazarlara ve makale kabul yazısı ile bildirilir.

**Yönetim Yeri:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

**Yayın Türü:** Yerel süreli yayın

## Baskı Yeri

Ankara Üniversitesi Basımevi  
İncitaşı Sokak No:10 06510 Beşevler / ANKARA  
Tel: 0 (312) 213 66 55  
Basım Tarihi: 04/03/2016

# ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASI YAZI VE YAZIM KURALLARI

## GENEL BİLGİLER

- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası**, temel, dahili, cerrahi tıp bilimleri ve tıp eğitimi alanında yapılmış özgün çalışma, davetli derleme, olgu sunumu, kısa bildiri, editöre mektup, tarihsel ke-sit kategorilerinde yayın kabul etmektedir. Çalışmalar özgün, bilimsel açıdan yüksek nitelikli ve kaynak gösterilebilir özellikle olmalıdır.
- Mecmuamız, yılda üç sayı olarak yayınlanır.
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bünye-sinde düzenlenen veya yayın kurulunun kabul ettiği bilimsel organizasyonlara ait sözlü/poster sunumlarına ait özetler, sayı eki olarak yayınlanabilir.
- Yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Yazılarda bildirilen görüşler ve sonuçlar yazarlara aittir. Daha önce kongrede sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilmiş çalışmalarını herhangi bir nedenle dergiden çekmek isteyenlerin bir yazı ile başvurmaları gerekir. Yayın komisyonu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu maddeye uymayı kabul ettiklerini varsayar.
- Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların telif hakları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'na aittir. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.
- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yazıların Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. (www.tdk.gov.tr) İngilizce gönderilen yazılar İngilizce dil ve yazım kuralları açısından İngilizce dil danışmanı tarafından değerlendirildikten sonra hakemlere gönderilir. Danışmanın dil açısından yetersiz bulunduğu İngilizce yazınlar yayın sahiplerine düzenleme veya Türkçeye çevrilmesi için geri gönderilir.

## YAZIM KURALLARI

- Gönderilen makalelerin içeriği Uluslar arası Tıp Dergileri Editörleri Komitesince yayınlanan ve Aralık 2014 tarihinde güncellenen "Biyomedikal Dergilerde Yayınlanacak Makalelerde Uyulması İstenen Standart Kurallar" başlıklı makalede belirtilen özellikleri taşımaktadır. Bu makalenin orijinaline www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.
- Yayının araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması yazarların sorumluluğundadır. Araştırmanın gerektirdiği

insan/hayvan deneyleri etik kurul onayının makalenin Materyal ve Metod Bölümünde belirtilmesi gereklidir.

- Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.
- Farmösötik ürünler jenerik veya ticari isimleri ile belirtilebilir. Ticari isimler büyük harf ile yazılmalı, ismin arkasından üretici firma adı ve şehir/ülke bilgisi parantez içerisinde yazılmalıdır.
- Tüm yazarların bilimsel makalenin hazırlanmasında katkı sahibi olması gereklidir. Sorumlu yazar, araştırmacılar arasında çıkar çatışması bulunmadığını beyan etmekle yükümlüdür. Araştırmalara yapılan her türlü destek, bu desteği sağlayan kişi/ Kurum/ Kuruluş/ Ticari Firmaların isimleri açık olarak yazılmak suretiyle "Teşekkür" Bölümünde belirtilmelidir.

### Kaynak Yazım Kuralları:

Yayınlanmış veya yayınlanmak üzere kabul edilmiş eserler (DOI numarası belirtilmek koşuluyla) kaynak olarak gösterilebilir.

Kaynaklar, metin içerisinde geçiş sırasına göre [Vancouver Sistemi (Dizisel sayısal sistem) kullanılarak] sıralanmalı; kaynak numaraları metin içerisinde ilgili cümle sonunda noktalama işaretinden önce ve parantez içerisinde yazılmalıdır. Yazar adı verilen cümlelerde kaynak numarası, yazar adından sonra parantez içerisinde yazılmalıdır:

Yapılan bir çalışmanın sonucunda ... bulunmuştur (1).

Karahan ve ark. (1) yaptıkları çalışmada... bulmuşlardır.

Beşe kadar yazarı olan makaleler için tüm yazarların adları yazılmalı; beşten fazla yazarı olan makaleler için ilk üç yazarın ismini takiben Türkçe kaynaklarda "ve ark.", yabancı kaynaklarda "et al." ifadesi kullanılmalıdır. Kaynak yazımında aşağıdaki kurallar ve örnekler dikkate alınmalıdır.

**Makale:** Yazar(lar)ın soyadı, adının baş harfi. Makale başlığı. Dergi adının Index Medicus'a göre kısaltılmış şekli yıl; cilt numarası: ilk sayfa-son sayfa.

Koeleman JG, Stoof J, Van der Bijl MW, Vandebroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR. J Clin Microbiol 2001; 39: 8-13.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995; 33: 2233-9.

**Kabul edilmiş makale:** Yazar(lar)ın soyadı, adının baş harfi. Makale başlığı. Dergi adının Index Medicus'a göre kısaltılmış şekli yıl; doi:numara.

Tüzüner Öncül AM, Uzunoğlu E, Karahan ZC, et al. Detecting gram-positive anaerobic cocci directly from the clinical samples by multiplex PCR in odontogenic infections. J Oral Maxillofac Surg 2014; doi:10.1016/j.joms.2014.08.021.

**Yazara ait kitap:** Yazar(lar)ın soyadı adının baş harfi. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı.

Çakmak M. Ortopedik muayene. 2. baskı. İstanbul: Nobel kitabevi; 1991.

**Editöre ait kitap:** Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı: İlk sayfa-son sayfa.

Richardson MD, Warnock DW, eds. Fungal infection: Diagnosis and management. 2nd ed. London: Blackwell Science Ltd; 1998:20-58.

**Kitapta bölüm:** Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının baş harfi. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kitap adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı. p: İlk sayfa-son sayfa.

Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p:2958-73.

**Kongre bildirisi:** Yazar(lar)ın soyadı adının baş harfi. Konu başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kongre başlığı; yılı ayı günleri; Yapıldığı şehir, ülkeyil. Kitabın basım yeri: Basım evi; Basım yılı. p: İlk sayfa-son sayfa.

Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 1987 Mayıs 17-20; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel;1989. s:494-496.

**Tez:** Tez yazarının soyadı adının baş harfi. Tez başlığı [Tez türü]. Şehir: Tezin yapıldığı kurum; tezin tamamlandığı tarih.

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [thesis]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

**Elektronik materyal:** Tam başlık ve ulaşım bilgisi verilmelidir:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed June 12, 2011.

## MAKALE BÖLÜMLERİ:

### Özgün Makale:

#### **Başlık sayfası**

- Türkçe Başlık,
- İngilizce Başlık,
- Yazar İsimleri
- Yazar Kurumları (Türkçe ve İngilizce)
- Sorumlu yazar (Adı-Soyadı, Adresi, İletişim bilgileri)
- Çalışma daha önce sunulmuş ise ayrı bir satır olarak bu durum açıklanmalıdır.

#### **Türkçe Özet ve Anahtar Sözcükler**

En fazla 300 kelime olacak şekilde aşağıdaki yapılandırmaya dikkat edilerek yazılmalıdır:

- Amaç
- Gereç ve Yöntem
- Bulgular
- Sonuç
- Anahtar sözcükler: Kelime sayısı 3-5 arasında olmalıdır.

#### **İngilizce Özet (Abstract) ve Anahtar Sözcükler (Key Words)**

Türkçe özete karşılık olacak şekilde yazılmalıdır. İngilizce özet en fazla 500 kelime olmalı ve aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Aim
- Material and Method
- Results
- Conclusion
- Key Words: Kelime sayısı 3-5 arasında ve Türkçe anahtar sözcüklerin karşılığı olmalıdır.

#### **Giriş (Introduction)**

Giriş bölümü çalışma konusunun ana hatlarını ve amacını kısaca içermelidir.

#### **Gereç ve Yöntem (Material and Methods)**

Çalışmada kullanılan gereç ve yöntem burada detaylı olarak açıklanmalıdır. Bilinen yöntemlere ait kaynak eklenmeli, yeni geliştirilen/modifiye edilen yöntemler detaylı olarak tanımlanmalıdır. Araştırmanın gerektirdiği insan/hayvan deneyleri etik kurul onayı bu bölümde belirtilmeli, kullanılan istatistiksel yöntemler kısa ve öz bir şekilde açıklanmalıdır.

#### **Bulgular (Results)**

Çalışmadan elde edilen bulgular mantıksal bir düzen içerisinde ve ayrıntılı olarak yazılmalı, şekil, tablo ve grafiklerle desteklenmelidir. Gerektiği sürece şekil/tablo/grafik ile verilen bulgular metin içerisinde tekrarlanmamalıdır.

#### **Tartışma (Discussion)**

Çalışmadan elde edilen bulgular, yerli ve yabancı kaynaklarla desteklenerek tartışılmalıdır. Bu bölümün sonuna çalışmadan elde edilen sonuç ve çıkarımların özetlendiği bir sonuç paragrafı eklenmelidir.

#### **Teşekkür (Acknowledgement)**

Araştırmalara yapılan her türlü destek, bu desteği sağlayan kişi/kurum/kuruluş/ ticari firmaların isimleri açık olarak yazılmak suretiyle bu bölümde belirtilmelidir.

#### **Kaynaklar**

Kaynak yazım kurallarına göre ve en fazla 40 kaynak olacak şekilde yazılmalıdır.

#### **Kısa Bildiri veya Teknik Rapor**

Özgün makalede belirtilen bölümleri içerecek şekilde düzenlenmeli ve tamamı toplam 2000 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 20 ile sınırlandırılmalıdır.

#### **Olgu Sunumu**

Başlık sayfası, Türkçe özet ve Anahtar sözcükler, İngilizce özet ve Anahtar sözcükler, Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Teşekkür ve Kaynaklar bölümlerini içerecek şekilde düzenlenmeli ve toplam 1500 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 20 ile sınırlanmalıdır.

#### **Davetli Derleme**

En fazla üç yazarlık olmalıdır. Başlık sayfası, Türkçe özet ve Anahtar sözcükler, İngilizce özet ve Anahtar sözcükler, Giriş, Uygun alt başlıkları içeren derleme metni, Teşekkür ve Kaynaklar bölümlerini içerecek şekilde düzenlenmelidir. Kaynak sayısı yüzden fazla olmamalıdır.

#### **Editöre Mektup**

Daha önce yayınlanmış eserlere katkı ve eleştiri sağlamak amacıyla yazıldığından özet içermemeli, kısa ve öz olarak biçimlendirilmeli ve toplam 1000 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 10 ile sınırlandırılmalıdır.

#### **MAKALE GÖNDERMEK İÇİN**

##### ***Online Makale Gönderme:***

Makaleler Word dökümanı (\*.doc) olarak hazırlanarak **mecmua.medicine.ankara.edu.tr** adresindeki sistemi kullanarak veya **tipdergi@medicine.ankara.edu.tr** adresine e-mail yoluyla gönderilmelidir.

##### ***Yazışma Adresi:***

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 6100 Sıhhiye, Ankara

**e-posta :** tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

**Tel :** +90 312 595 82 07

**Faks :** +90 312 310 69 39

#### **EK MADDE:**

Ben (Biz), aşağıda imzası olan kişi(ler), aşağıda başlığı belirtilen yazımın, yayına kabul edildiği takdirde, bütün yayın haklarını Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'na devretmeyi kabul ediyorum(z).Yayın hakları yazımın basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikroform, elektronik form( offline, online ) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır. Ben (Biz) yazımı(z)ın orijinal olduğunu, halen başka bir dergide değerlendirmediğini, daha önce başka bir dergi ortamında (bildiri özeti olarak yer almak dışında) yayınlanmadığım taahhüt ederim(z).

# JOURNAL OF ANKARA FACULTY OF MEDICINE – GUIDELINES TO AUTHORS

## GENERAL INFORMATION

1. **The Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University** accepts papers in the following categories: original research, invited papers, case reports, concise reports, letters to the editor, and historical fragments on general, internal, and surgical medicine and medical education. The submissions must be original, scientifically high quality, and of a citable standard.
2. Our Journal is published quarterly per annum.
3. The abstracts for posters or presentations of scientific organizations recognized by the Faculty of Medicine at Ankara University may be published as a supplement of the journal issue.
4. Contributions sent to the Journal should not have been published or sent for consideration elsewhere. The views and results stated in the submissions belong to the author. Papers that were previously presented in a convention, and abstracts which were published may be accepted with the author's acknowledgment. Authors who would like to withdraw their submissions should send a letter regarding their withdrawal request containing their reasons. The editorial board assumes that the authors of works submitted to the Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University have accepted to abide by this condition.
5. The publishing rights of the accepted submissions belong to The Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University. There is no payment for the submissions to the journal.
6. The submissions should be in English or Turkish. The submissions in Turkish should be written in accordance with the Turkish Dictionary the New Style Guide of the Turkish Language Institute ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)). The submissions in English are evaluated as to the use of language and style by the English language editor before sent out for review. The submissions that are found insufficient regarding the use of language are sent back to the author for revision, or for a translation into Turkish.

## THE STYLE GUIDE

1. The content of submissions should be constructed in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" published by the International Committee of Medical Journals Editors revised in December 2014. Please visit [www.icmje.org](http://www.icmje.org) for these requirements.
2. It is the authors' responsibility to prepare their manuscript in accordance with research and publications ethics. The approval of the Ethics Committee for the

(human/animal) experiments required for the research should be stated in the Material and Method section of the submission.

3. If the article consists of previously published material cited from other authors' work such as quoted passages, tables, pictures, etc., the author needs to obtain the copyright for these materials as well as the author's permission to reproduce the original material, and state these in the article.
4. Pharmaceutical products may be referred to by their generic or trade names. Trade names should be capitalized and followed by the name of the producing company, with the city/country of the company in brackets.
5. All authors included in the manuscript should contribute to the preparation of the research. The corresponding author is responsible for acknowledging that there is no conflict of interest between the researchers. All the support given to the research by individuals/institutions/organizations/companies should be openly stated in the "Acknowledgements" part.

### Style for references:

Published manuscripts or manuscripts accepted for publication may be referred to provided that their DOI numbers are stated.

The References should be compiled according to their sequence in the manuscript [Vancouver System (Sequential numbering system)], and the reference numbers should be given in brackets in the relevant sentence before the punctuation. In sentences which contain the name of the author, the reference number should be given in brackets following the author's name:

The results of this study have found ... (1).

In their study, Karahan *et al.* (1) have found that...

When referring to articles written by up to five authors, it is necessary to write the name of all authors, for articles that have more than five authors, the name of the first three authors should be followed by the phrase "ve ark." for Turkish references, and "et al." for international references. For the presentation of the References, the following rules and examples should be considered.

**Article:** Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the article. The abbreviation of the name of the journal in accordance with the Index Medicus publication year; volume: first page-last page.

Koeleman JG, Stoof J, Van der Bijl MW, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Identification of epidemic strains of *Acinetobacterbaumannii* by integrase gene PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 8-13.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, *et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2233-9.

**Article accepted for publication:** Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the article. The abbreviation of the name of the journal in accordance with the Index Medicus publication year; doi: number.

Tüzüner Öncül AM, Uzunoğlu E, Karahan ZC, *et al.* Detecting gram-positive anaerobic cocci directly from the clinical samples by multiplex PCR in odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; doi:10.1016/j.joms.2014.08.021.

**Book by author(s):** Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year.

Çakmak M. Ortopedik muayene. 2. baskı. İstanbul: Nobel kitabevi; 1991.

**Edited book:** Last name of the editor(s) first letter of the editor's name(s), editor Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year: first page-last page.

Richardson MD, Warnock DW, eds. Fungal infection: Diagnosis and management. 2nd ed. London: Blackwell Science Ltd; 1998:20-58.

**Chapter in a book:** Last name of the author(s) of the chapter first letter of the author's name(s). Title of the book chapter. In: Last name of the editor(s), first letter of the editor's name(s), editor. Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year. p: first page-last page.

Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.p:2958-73.

**Conference proceedings:** Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Topic title. In: Last name of the editor(s) first letter of the editor's name(s), editor. Title of the conference; year month date(s); City, country where the Conference was held; year. Place of publication: Publishing house; Publication year. p: first page-last page.

Seyhan F. Kalça eklemünde yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 1987 Mayıs 17-20; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel;1989. s:494-496.

**Thesis:** Last name of the author of the thesis, first letter of the name(s) of the author of the thesis. Title of the thesis [Type of thesis]. City: Institution where the thesis was carried out; completion date of the thesis.

Borkowski MM. Infantsleepandfeeding: a telephonesurvey of HispanicAmericans [thesis]. MountPleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

**Electronic material:** Full title and Access information should be provided:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. EmergInfectDis (serial online) 1995 Jan-Mar. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed June 12, 2011.

## SECTIONS OF AN ARTICLE:

### Original Research:

#### Title page

- i. Title in Turkish,
- ii. Title in English,
- iii. Name of the authors
- iv. Authors' affiliations (Turkish and English)
- v. Corresponding author (Name-Last name, Address, Contact Information)
- vi. If the work has been previously presented, it should be explained in a one-line indented statement.

#### Abstract in Turkish and Keywords

The abstract consisting of max. 300 words should be written in accordance with the following structure:

- Aim
- Material and Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (between 3 and 5 words).

#### Abstract in English and Keywords

The English abstract should be written in such a way that it corresponds to the Turkish abstract exactly. The abstract in English should consist of max. 500 words, and include the following parts:

- Aim
- Material and Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (between 3 and 5 words, corresponding to those in the Turkish abstract)

### Introduction

Introduction should provide an outline and state the aim(s) of the research.

### Material and Methods

The material and methods used in the study should be explained in detail in this section. In the case of the known/existing methods employed in the research, sources relevant to the method should be included. In the case of recently developed/modified methods, sources should be defined in detail. The approval of the Ethics Committee for the (human/animal) experiments required for the research should be stated in this section, and the statistical methods should be explained briefly.

### Results

The results obtained from the study should be presented in detail and within a logical order, supported by figures, tables, and charts. Unless required, the results presented in figure(s)/table(s)/chart(s) should not be repeated in the body of the text.

### Discussion

The results of the study should be explained and supported by national and international sources. A concluding paragraph summarizing the results and inferences of the study should be added to the end of this section.

### Acknowledgments

All the support given to the research by individuals/institutions/organizations/companies should be openly stated in this section.

### References

References should be presented in accordance with the style for references, listing 40 sources at the most.

### Concise Report or Technical Report

Concise or Technical Reports should be organized in such a way that they include all of the sections of an original article, and should not exceed 2,000 words. The number of references should be limited to 20.

### Case Report

Case Reports should include the following: Title page, Abstract in Turkish and

Keywords, Abstract in English and Keywords, Introduction, Case Report, Discussion, Acknowledgments and References. Case Reports should not exceed 1,500 words. The number of references should be limited to 20.

### Invited Paper

Invited Papers should not be written by more than three authors. They should include the following: Title page, Abstract in Turkish and Keywords, Abstract in English and Keywords, Introduction, Text with appropriate subheadings, Acknowledgments and References. The number of references should not be more than 100.

### Letter to the Editor

A letter to the editor seeks to offer a contribution or criticism to an already published work, and therefore it should not include an abstract. It should be brief and to the point, and should not exceed 1,000 words. The number of references should be limited to 10.

## YOU MAY SUBMIT YOUR ARTICLE ONLINE OR BY MAIL

### *Online Submission:*

Articles should be formatted as word documents (\*.doc), and submitted either through the system on [mecmua.medicine.ankara.edu.tr](http://mecmua.medicine.ankara.edu.tr), or sent as an email to [tipdergi@medicine.ankara.edu.tr](mailto:tipdergi@medicine.ankara.edu.tr).

### *Mailing Address:*

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 06100 Sıhhiye, Ankara

Email : [tipdergi@medicine.ankara.edu.tr](mailto:tipdergi@medicine.ankara.edu.tr)

Tel : +90 312 595 82 07

Fax : +90 312 310 69 39





## İçindekiler / Contents

### DAHİLİ BİLİMLER/MEDICAL SCIENCES

- 95 Sağlık İletişiminde Paradigma İhtiyacı: Disiplinlerarası İşbirliğine Çağrı** • *Need for Paradigm in Health Communication: Call for Interdisciplinary Collaboration*  
Deniz Sezgin
- 103 Risk Factors, Biomarkers, Etiologic Subtypes, Outcome and Prognosis of Posterior Circulation Ischemic Strokes** • *Posterior Dolaşım İskemik İnmelerinin Risk Faktörleri, Biyobelirteçleri, Etiyolojik Alt Tipleri, Sonlanımları ve Prognozları*  
Mine Hayriye Sorgun, Seyda Erdoğan, Müge Kuzu, İnci Şule Gül, Hafize Çotur, Çağrı Ulukan, Sefer Rızayev, Volkan Yılmaz, Sabiha Tezcan, Anwar Rawandi, Canan Togay Işıkyay
- 107 Serebral Sinus Venöz Trombozlu Hastaların Değerlendirilmesi** • *Evaluation of Patients with Cerebral Venous Sinus Thrombosis*  
Hesna Bektaş, Gönül Vural, Şadiye Temel, Orhan Deniz
- 111 Iron Overload and Insulin Resistance in a Sample of Turkish Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis** • *Türk Toplumunda Örneklemde Alkolle Bağılı Olmayan Steatohepatit Hastalığının Demir Yüklenmesi ve İnsülin Direnci ile İlişkisi*  
Hale Gökcan, Yasemin H Balaban, Halis Şimşek, Engin Yılmaz, Gökhan Gedikoğlu, Gülsen Hasçelik, Gonca Tatar
- 119 Yozgat Yöresinde Geriatrik Yaş Grubunda Görülen Deri Hastalıklarının Prevalansı** • *Prevalence of Skin Diseases Among Geriatric Patients in The Region of Yozgat*  
Emine Çölgeçen, Elif Börekçi, Çiğdem Kader, Tekin Yıldırım, Kemal Özyurt

- 125 Perinatal Asfiksi ile Prezente Olan Nemalin Miyopatisi** • *A Nemaline Myopathy Presenting with Perinatal Asphyxia*  
Nisa Eda Çullas İlarıslan, Dilek Dilli, Nihan Hilal Hoşagaşı, Beril Talim, Engin Demir, Ayşe Aksoy, Ayşegül Zenciroğlu, Nurullah Okumuş

### CERRAHİ BİLİMLER/SURGICAL SCIENCES

- 129 Veziköüreteral Reflüde Antibiyotik Profilaksisi** • *Antibiotic Prophylaxis in Vesicoureteral Reflux*  
Onur Telli, Barış Esen, Tarkan Soygür, Berk Burgu
- 133 Ovarian Sertoliform Endometrioid Adenocarcinoma: A Rare Variant Which Causes Diagnostic Pitfalls** • *Over Sertoliform Endometrioid Adenokarsinomu: Tanısal Tuzak Oluşturan Nadir Bir Varyant*  
Duygu Kankaya, Korhan Kahraman, Fırat Ortaç, Arzu Ensari
- 137 Künt Travmaya İkincil Gecikmiş Bir Nekrotizan Fasiit Olgusu** • *Necrotizing Fasciitis Secondary to Blunt Trauma*  
Ömer Arda Çetinkaya, Süleyman Utku Çelik, Hakan Uncu
- 143 Surgical Approach for Duodenocaval Fistula Secondary to Inferior Vena Caval Graft Penetration** • *Vena Kava İnförör Greft Penetrasyonuna Sekonder Duodenokaval Fistullerde Cerrahi Yaklaşım*  
Mehmet Akif Türkoğlu, Veli Vural, Mehmet İlker Turan, Mete Akın, Yaşar Tuna, Halil Erbiş
- 147 Konu ve Yazar Dizini**





# Sağlık İletişiminde Paradigma İhtiyacı: Disiplinlerarası İşbirliğine Çağrı

*Need for Paradigm in Health Communication: Call for Interdisciplinary Collaboration*

Deniz Sezgin

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi İletişim Fakültesi Reklamcılık ve Tanıtım Anabilim Dalı Halkla İlişkiler ve Tanıtım Bölümü 06590 Cebeci, Ankara, Türkiye

Sağlık iletişimi, hem halk sağlığı alanında, hem de kâr amacı güden/gütmeyen kuruluşlarda hızla gelişmekte olan ve gittikçe önem kazanan bir alandır. Bu çalışmada gelişmekte olan bir alan olarak sağlık iletişimini tanımlamak, tarihsel arka planı, gelişmesini sağlayan koşullar, çerçevesi, akademik gelişmeler, disiplinlerarası bir alan olarak paradigma gereksinimini ortaya koymak ve gelecekteki çalışmalar için öneriler sunmak amaçlanmıştır. Çalışmada sağlık iletişimi literatürü incelenmiş ve konuya ilişkin bir derleme sunulmuştur. Sağlık iletişimi alanı akademik çalışmalar ve uygulamalarla çok yönlü olarak gelişmektedir. Sağlık iletişiminin sağlık sorunlarını önleme ve kontrol çalışmalarında destek olma niteliği giderek artmaktadır. Sağlık iletişimi alanı genişlerken alana ilişkin paradigmanın genişlemesine katkı sağlamak üzere yapılacak disiplinlerarası işbirliği önemlidir. Aynı alandan araştırmacıların yapacağı çalışmalar alanın paradigmatik ilerleyişini kolaylaştırmaya yeterli olmayacaktır. Tıbbi bakış açısı, sağlık uzmanı olmayanların araştırmalarını zenginleştirecek; beraberinde iletişim uzmanları da tıbbi bakışa katkı sağlayacak ve sağlık iletişimi çalışmalarının çerçevesini geliştirecektir.

**Anahtar Sözcükler:** *Sağlık İletişimi, Disiplinlerarası İşbirliği*

Health communication, both in public health field, as well as in the profit/non-profit organizations, is an area which is rapidly developing and increasingly gaining importance. The aim of the study is to define health communication as a developing field in Turkey; to display the historical background, conditions that support its development, the framework, related studies and the necessity for a paradigm in this interdisciplinary field; and to put forward suggestions for future work. This study examines the literature in health communication and presents a compilation about the subject. Health communication is developing multi-dimensionally both by academic work and practice. Health communication is playing an increasingly important role in disease prevention and control. While the field of health communication expands, an interdisciplinary collaboration is crucial in order to contribute to the expansion of paradigm. The work conducted by the researchers from the same field is not sufficient to facilitate the progress of paradigm. A medical point of view will enrich the research of non-health professionals, whereas communication experts will contribute to the medical point of view in enlarging the framework of health communication studies.

**Key Words:** *Health Communication, Interdisciplinary Collaboration*

Yirminci yüzyıl kamu sağlığı ve sağlık hizmetlerinde büyük gelişmelerin olduğu bir yüzyıldır. Ancak, konu ile ilişkili yapılması gereken pek çok araştırma ve tartışması sonlanmamış pek çok başlık vardır. Hastalıkları önleme, insanları hastalığa karşı koruma ve hastalıkları önlemenin sürekli denetlenmesi çabalarına karşın bugün gelişmiş ülkelerde dahi, sağlık konusunda çeşitli problemler yaşanmaya devam etmektedir. Sağlık iletişimi hem halk sağlığı alanında, hem de kâr amacı güden/gütmeyen kuruluşlarda hızla gelişmekte olan ve gittikçe önem kazanan bir alandır. Ancak sağlık iletişiminin eskiden beri uygulanıyor olması doğru kavramlaştırmanın yapıldığı ve buna dair planlamaların gerçekleştiği anlamına gelmez. Sağlık sorunlarının ele alınmasında hizmetin koruyucu ve kollayıcı olmasında sağlık iletişimi başta gelen gereklilikler-

dendir. Derleme nitelikli bu çalışmada sağlık iletişiminin tarihsel arka planı, gelişmesini sağlayan koşullar, çerçevesi, akademik gelişmeler, disiplinlerarası bir çalışma alanı olarak işlevsel bir paradigma gerekliliği ele alınmış ardından gelecekte alandaki çalışmalara ışık tutabilecek kimi öneriler verilmiştir.

## Sağlık İletişimini Tarihsel Bağlamda Sınırlandırmak

Sağlık iletişiminin kavramsal olarak tanımlanması ve uygulamaların hayata geçmeye başlaması tarihsel olarak ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) gerçekleştiğinden, ABD'ndeki öncü girişimler döneme ait koşullar ve gelişmeler göz önünde bulundurulmalıdır. Kapsamlı bir geri plan bilgisi için ABD'de bu dönem olup biten kısaca ele alınacaktır. Sağ-

Geliş tarihi : 22.06.2015 • Kabul tarihi: 04.10.2015

İletişim

Doç., Dr. Deniz Sezgin

Tel: 0 312 319 77 14/250

Faks: 0312 362 27 17

E-posta: dsezgin@media.ankara.edu.tr

Ankara Üniversitesi İletişim Fakültesi Reklamcılık ve Tanıtım Anabilim Dalı Halkla İlişkiler ve Tanıtım Bölümü 06590 Cebeci, Ankara, Türkiye

lığın önemli bir kişisel endişe olarak ortaya çıkması ve sağlık hizmetlerinin 20. yüzyılın ortalarında ABD'nde giderek büyüyen bir kurum haline gelmesi, sağlık iletişimi alanının gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bu alanda ABD'nde 1970'li yıllarda başlayan gelişme Avrupa'ya da sıçramıştır ve o günden bu yana yaygınlaşmasını sürdürmektedir. Ülkemize gelince, sağlık iletişimi çok yeni bir çalışma alanıdır.

Lupton, 35 yıl öncesine kadar sağlık iletişimi alanında bilimsel çalışma veya uygulamalarının çok sık olmadığını; ancak 1980'ler ve 1990'ların başında araştırma ve uygulamaların artmaya başladığını ifade etmektedir (1). Sağlık Amerikan toplumunda önemli bir değer olarak kavranması sağlık hizmetleri kurumunun ortaya çıkmasında büyük bir gelişmeyi temsil etmektedir. Thomas'a göre (2), II. Dünya Savaşı öncesi Amerikalılar sağlığı bir değer olarak anlamak yerine refah kavramı ile birlikte düşünüyorlardı. Savaştan sonraki yıllarda ne refah ne de kaygı Amerikalılar için sağlık kaygı odağında ele alınır olmuştur. 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra sağlık belli bir takıntının adı olmuştur. Amerikalıların gençlik, güzellik ve kendini gerçekleştirme üzerine yükledikleri değer bu takıntının sonucudur. Beklenmeyen sonuç ise sağlık hizmetlerinin rol ve işlevselliğinin yükselmesidir.

Modern tıbbın ortaya çıkmasından önce sağlık iletişimi ilk olarak, Thomas'ın "halk tıbbının pratisyenleri" olarak tanımladığı bireyler tarafından gayri resmi olarak uygulanmıştır (2). Bireylerin, yalnızca bedensel sınırlarda ele alınması, bireyin işlemekte olan sistemlere, organlara, hatta hücresel yapıları indirgenmesi, hastaların birey olarak değil hasta organ olarak görülmeye başlanması gibi yaşanan süreçler ile hasta ve doktor arasındaki iletişim iyice sınırlı hale gelmiştir. Bazı hekimler hasta ile iletişime önem verirken kurumsallaşmış tıp bunu gereksiz bir tutum olarak görmeye başlamıştır.

1960'lar ve 1970'lerde sağlığa ilişkin iletişim daha da arka plana itilmiştir.

Hekimler, kişisel duyguların tıbbi engel olacağı düşüncesi ile kendilerini hastalardan uzak tutmaya ve iletişim kurmamaya çalışmıştır (2). Ancak, teşhis ve tedavi sırasında hastalar ve onların aileleri ile etkileşimden tamamen kaçınmak imkânsız olduğundan, hekimler konuşmalarını tıbbi jargon ile doldurmaya başlamıştır. Hekim hastasıyla iletişim ve etkileşimini en az düzeyde tutmayı zaman artırmak için gerekli görmekte, iletişim ve etkileşimi vakit kaybı olarak düşünmektedir. Bu nedenle mesleki terimlerin kullanılması işe yarayan bir araç haline gelmiştir. Hastalar ise, doktor-hasta iletişiminin asimetrik doğası gereği hekimin ifadelerini sorguluyor gibi görünmemek için soru sormamayı, konuşmamayı tercih etmiştir. Sonuç itibarıyla, doktor ve hasta arasındaki iletişim iyice zayıflamıştır. Hasta hekim ilişkisindeki bu aksama sağlık iletişiminin önem ve işlevselliğini, sağlık iletişimine yönelik gereksinimi sergilemektedir. Bir başka ifade ile sağlık iletişiminin 1970'lerin sonuna doğru, hekim-hasta ilişkileri yaklaşımına bir tepki olarak ortaya çıkmış olduğu söylenebilir. Hekim ve hasta arasındaki iletişim asimetrik yapısı ile 21. yüzyılda da devam etmekte ve sağlık iletişiminin önemli konuları arasında yer almaktadır.

Alanın gelişmesine neden olan diğer kırılma noktası ise, bireylerin sağlık konusunda farkındalık, bilinç oluşturma ve hastalıktan korunma konusuna giderek artan ilgerileridir. Bir başka ifade ile kamu sağlığının problemleri ve ihtiyaçlarıdır. Başlangıçtaki gelişmeler, gelişigüzel olmasına rağmen, 1971'deki A.B.D'de *Stanford Kalp Hastalıklarından Korunma Programı'nın (SHDPP- Stanford Heart Disease Prevention Programme)* yayınlanması sağlık iletişiminin başlangıcında bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir. SHDPP, kardiyoloji uzmanları ve iletişimcilerin kalp hastalığından korunma amaçlı ve kamu merkezli bir çaba olarak işbirliği yapmaları sonucunda başlamıştır. Bu program ile halkı düzenli egzersiz alışkanlığı edinme, sigarayı bırakma, beslenme değişiklikleri ve stresin azaltılması konularında ikna etmek amaçlanmıştır.

Rogers, *korunma kampanyasına* ait verilerin kalp hastalıklarında azalma başarısını göstermesi sonucu programın 1980'lerde daha da genişletilmesine neden olduğunu ifade etmektedir (3). Kalp hastalığından korunmak için başka girişimler olmuştur; Minnesota, Rhode Island, Finlandiya gibi. Ayrıca kampanyalar başka alanlara (sigara, madde kullanımı ve bağımlılığı vb.) kaydırılarak uygulanmıştır. Yakın zamanda AIDS hastalığı ve bu hastalıktan korunmanın ancak sağlık iletişiminin doğru kullanılması ile olanaklı olduğu saptaması ve bu saptamanın kampanyalar aracılığı uygulanması bir diğer örnektir.

1980'lerde hastaneler, tıbbi bakım ve sağlık hizmetlerinin pazarlaması için ürün ya da hizmet bakış açısıyla düşünmeye başlamıştır. Kısacası tüketicilerle doğrudan iletişim kurduklarında ortaya çıkan faydaların farkına varmışlardır. Sağlık hizmetleri 1990'larda piyasaya dayalı bir hale gelmiştir. Böylece sağlık hizmetleri sunan kurumlarda iletişim daha önemli bir hale gelmiştir. Karar vermeyi uzun süredir belirleyen kurumsal perspektif yerini piyasaya dayalı karar vermeye bırakmıştır. Piyasa koşullarının belirleyici olduğu düzen pek çok sağlık hizmeti sağlayan ve sunan kurumun politika ve prosedürlerini hastanın yararına olmasa da yeniden gözden geçirmesine ve düzenlemesine neden olmuştur (2;4).

1990'lı yıllarda, hastaların "müşterilere" dönüşmesi, sağlık hizmetlerinde pazarlama perspektifinin gelişmesinde bir dönüm noktası olmuştur. Bu süreç içinde müşteri tanımlaması adeta yeniden keşfedilmiştir. 1990'ların müşterileri, bir önceki neslin tüketicilerine göre daha iyi eğitilmiş ve kendi sağlık hizmetleri ihtiyaçları hakkında bilgi ve karar sahibi kişiler haline gelmiştir. İnternetin bir sağlık bilgisi kaynağı olarak ortaya çıkması, tüketiciliğin yükselişini daha ileriye götürmüştür. İnternet aracılığı ile sağlık bilgilerine erişim, tüketicilerin kendilerine sunulan sağlık hizmetini sorgulamalarına ve kontrol etmelerine yol açmıştır.

## Sağlık İletişiminin Tanımlanması

Sağlık iletişimi birden fazla konuyu bünyesinde barındırmakta ve farklı alanlardan destek almaktadır. Her geçen gün gelişmesi ve önem kazanması nedeniyle, sağlık iletişimi kavramı tekrar tekrar tanımlanmaya ve çerçevesi belirlenmeye çalışılmaktadır. Hem farklı alanlardan destek alması hem de yeniden tanımlanması nedeniyle çok sayıda sağlık iletişimi tanımı bulunmakta ve yapılan tanımlar birbirinden farklı gibi görünebilmektedir (5). Tanımlar incelendiğinde sağlık iletişiminin,

- Bireyleri, toplumları, sağlık uzmanlarını ve politika yapımcıları etkileme ve desteklemede,
- Belirli grupların uyum sağlamasını temin etme ve davranışlarını geliştirmede,
- Sağlıkla ilgili sonuçları geliştirmeye yol açacak sosyal ya da idari değişikliklerde oynadığı rolün büyük olduğu görülmektedir.

*Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC-Centers for Disease Control and Prevention)* sağlık iletişimini, sağlığı düzeltme amacıyla, bireysel ve toplumsal kararları etkileyen iletişim stratejilerinin araştırılması ve kullanılması olarak tanımlamaktadır (6). Sağlık iletişiminin başlıca amaçlarından biri, bireyin sağlık konularında bilgilendirilerek bilinçlendirilmesi ve doğru davranışlara yönlendirilmesidir. Bu sayede, sağlıkla ilgili bilgileri paylaşarak, bireyin ve dolayısıyla toplumun sağlığını geliştirmek hedeflenmektedir.

1979'da, ulusal bir korunma programı sağlamak amacıyla hazırlanıp kabul edilen *Healthy People 2010*'nun amaçlarında, ilk kez sağlık iletişimi ile ilgili bir bölüme yer verilmiştir. Yer verilen bu bölümde sağlık iletişimi şu şekilde tanımlanmıştır (7):

Birey, kurum ve toplulukları önemli sağlık konuları hakkında bilgilendirme, etkileme ve motive etme teknik ve sanatı. Sağlık iletişimi kapsamı hastalıktan korunma, sağlığın geliştirilmesi, sağlık hizmet politikası ve sağlık hizmeti faaliyetleri kadar, hayat kalitesini ve toplum içerisindeki birey-

lerin sağlığını geliştirme faaliyetini içermektedir (6).

Böyle kapsayıcı bir tanım özünde iletişim odağına sahiptir. Bu odak, sağlık iletişimi araştırma ve uygulamalarında iletişimin öncelikli olması gerektiğini göstermektedir (8).

Sağlık iletişiminin en belirgin uygulaması sağlığın geliştirilmesi ve hastalıktan korunma alanlarındadır. Sağlık iletişiminin oynayabileceği birçok rol, *Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC)* tarafından da vurgulanmaktadır:

- Bir sağlık konusu, sorunu ve çözümü hakkında bilgiyi ve farkındalığı arttırma;
- Algılamaları, inançları, tutumları ve sosyal normları etkileme;
- Harekete geçirme;
- Becerileri öğretme ve geliştirme;
- Davranış değişikliklerinin yararlarını gösterme;
- Sağlık hizmetlerine olan talebi arttırma;
- Bilgi birikimini, tutumları ve davranış şekillerini güçlendirme;
- Mitleri ve yanlış anlaşılmalara çürütme;
- Kurumsal ilişkilerin birleşmesine yardım etme;
- Bir sağlık sorunu veya bir nüfus grubu için savunuculuk sağlık iletişiminin oynayabileceği rollerden bazılarıdır.

Özetle sağlık iletişimi yeniden tanımlanacak olursa: sağlık ve sağlığı ilgilendiren konularda bireylerin, kurumların, toplumların bilinçlendirilmesi, farkındalık yaratılması, bilgi ihtiyacının giderilmesi, doğru bilgilerin verilmesi, sağlık bilincinin oluşturulması, sağlık okuryazarlığının oluşturulması/ yükseltilmesi, hasta ya da birey olarak sağlık hakkının tanınması ve bu konuda bilinç oluşturulması ve sağlıklı çevrede yaşama hakkının korunması için iletişim strateji ve yöntemlerinin kullanılması olarak ifade edilebilir (9).

## Sağlık İletişiminin Özellikleri

İyi tasarlanmış, planlanmış sağlık iletişimi aktiviteleri, bireylerin kendilerinin ve içinde yaşadıkları toplumun ihtiyaçlarını daha iyi anlamalarına, aynı

zamanda sağlıkları için dikkat etmeleri gereken konular hakkında bilgi sahibi olmalarına yardımcı olmaktadır. Bu sebeple sağlık iletişiminin, kamu sağlığını teşvikte kabul edilmiş bir araç haline geldiği söylenebilir.

Sağlık iletişiminin -kendine özgü olarak tanımlanamayacak- bazı temel özellikleri vardır (8; 9): *Hedef kitle merkezli* olan sağlık iletişiminde amaç sadece hedef kitleye yönelik planlar, kampanyalar yapılması değildir. Yanı sıra sağlık konularının incelenmesi, kültüre uygun ve uygun maliyetli çözümler bulunmasıdır. Sağlık iletişiminde hedef kitle sağlık konulu eylemlere dâhil edilmeye çalışılmakta, davranış değişimi hem bireylerin içinde yaşadığı çevre, hem de onu etkileyenler tarafından belirlenmektedir. Hedef kitlenin belirlenen sağlık konusunu tartışabileceği ve aile fertleri ve sağlık uzmanları gibi önemli kişiler tarafından desteklenerek değiştirilebileceği bir çevre yaratmak, sağlık iletişimi programlarının amaçlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bunun için öncelikle geleneksel *araştırma tekniklerine dayalı*, kapsamlı bir araştırma gerekmektedir. Bu yaklaşım, durum analizi ve hedef kitlenin belirlenmesidir. Sağlık iletişimi programlarında, iyi bir *strateji geliştirilmesi* ve eylem planı hazırlanması gerekmektedir. Geliştirilecek stratejinin araştırmaya dayalı olması, hedef kitlenin ihtiyaçlarına cevap verebilmesi ve planlanan tüm eylemlerin bu stratejiye hizmet edecek şekilde ve iyi bir planlama ile hazırlanması gerekmektedir. Sağlık iletişimi aynı zamanda *süreç yönelimlidir*. Bireyleri ikna etmeye, onları dâhil etmeye ve aralarında fikir birliği oluşturmaya da çalışmaktadır. *Yaratıcılık*, iletişimcilerin, hedef kitleye ulaşmalarında birçok seçeneği, biçimi ve kanalı değerlendirmelerine olanak verdiği için, iletişimciler için çok önemli bir nitelik olarak değerlendirilir. Aynı zamanda sürekliliği ve belirli sağlık iletişimi müdahalelerinin uygun maliyetli olmasını sağlayan çözümler bulmasına yardım eder. Hedef kitleye yönelik, *stratejiye dayalı* bir program hazırlanması gerekliliği önemli bir özellik olarak ifade edilebilir. Birçok sağlık iletişim çalışması stratejiden

yoksun olmasından ötürü sonuca ulaşamamaktadır (10). Mesajların hedef kitleye yönelik olması ve hedef kitleye etkili biçimde ulaşacak kanalları kullanması, her hedef kitle için aynı yaklaşımın kullanılmaması gerekir. "Hedef kitlenizin ne yapmasını istiyorsunuz?" sorusu, sağlık iletişim programları planlanırken sorulması ve mutlak yanıtlanması gereken ilk sorudur (11).

Sağlık iletişiminin rolü ve halk sağlığının farklı açalarına ve genel olarak sağlığa olan potansiyel etkisi düşünüldüğünde, bunun yükselmekte olan alanın sağlık sonuçlarına sağlayacağı katkılardan tam olarak faydalanılması ve çalışanların, program ortaklarının, hedef kitlenin ve diğer paydaşların ulaşabilecekleri gerçekçi hedefler konması gerekmektedir.

### Sağlık İletişiminde Kurumsallaşma ve Araştırma Alanları

İletişimin sağlık hizmetleri ve sağlığın geliştirilmesindeki rolü ile ilgili literatürün çeşitlenip çoğalması sonucunda, iletişimin sağlıktaki rolünü inceleyen akademisyenler 1972 yılında *Uluslararası İletişim Derneği'nin (International Communication Association-ICA) Tedavi Edici İletişim (Therapeutic Communication)* grubunu kurmuşlardır (12). Sağlığın iletişim araştırmaları için meşru bir konu olması ve sağlık ile ilgili uygulamaların dikkate alınmasını teşvik etmesi açısından, bu profesyonel grubun kuruluşu sağlık iletişiminin modern alanının başlangıcındaki etkili olaylardan biri olarak kabul edilmektedir.

1975 yılında gerçekleştirilen yıllık *ICA* toplantısında, sağlık iletişiminin gelişiminde bir diğer önemli dönüm noktası bulunmaktadır. Bu toplantıda *Tedavi Edici İletişim Bölümü* üyeleri bu gruba daha geniş bir kavram olan "Sağlık İletişimi" isminin verilmesini oylamış; iletişimin, sağlık ve sağlık hizmetlerini etkilediği birçok yönü tanımıştır. Bu önemli bir değişiklik olarak kabul edilmektedir. "*Tedavi Edici İletişim*" daha çok kişilerarası alanı içine almaktadır. "Sağlık iletişimi" kişilerarası iletişimin yanı sıra,

ikna, kitle iletişimi, iletişim kampanyaları ve sağlık hizmetleri servisi organizasyonları konularını da içerdiğinden daha geniş bir araştırmacı grubuna hitap etmesinden ötürü önemli bulunmaktadır (12).

Sağlık iletişiminin bireyden gruba, kurumdan topluma uzanan geniş bir çalışma alanı bulunmaktadır. Pek çok açıdan, pek çok farklı araştırma alanı üzerine inşa edilen ve bunları birbirine bağlayan yakınlaştırıcı bir disiplin olarak geniş bir araştırma alanıdır. Krep ve diğerleri, sağlık iletişimi düzey ve araştırmalarını, *kişinin kendi zihninde oluşan, kişilerarası, grup, kurumsal ve toplumsal iletişim* olarak kesin biçimde tanımlamaktadır (12): *Kişinin kendi zihninde oluşan sağlık iletişimi araştırmaları*, sağlık hizmetlerini etkileyen içsel süreçleri inceler. Bireylerin tutumları, inançları, değerleri ve sağlıkla ilgili mesajlar hakkındaki düşünceleri üzerine odaklanır. *Kişilerarası sağlık iletişimi araştırmaları*, temel olarak sağlık sonuçları üzerinde ilişkilerin etkilerini inceler. Bununla beraber tedarikçi/tüketici ilişkisi, sağlık eğitimi ve tedavi edici etkileşimin ikili şekilde sağlanması ve sağlık hizmetleri görüşmelerinde ilgili bilginin değiş tokuşuna odaklanır. Günlük hayattaki ilişkilerin (örneğin aile üyeleri, meslektaşlar ve arkadaşlar) sağlık üzerindeki etkilerini inceler. Hekim-hasta iletişimi konusu sağlık iletişimi araştırmalarında büyük bir yere sahiptir ve hekimlerin sözsüz iletişimleri de araştırma konuları arasında yer alır. *Grup sağlık iletişimi araştırmaları*, iletişimin, sağlık hizmeti çalışanları, destek grupları, etik komiteler ve aileler gibi grupları ele alır. Bu grupların üyelerinin, önemli sağlık hizmetleri kararları almak için ilgili sağlık bilgilerini paylaşırken birbirleriyle koordinasyonlarında oynadığı rolü konu edinir. *Kurumsal sağlık iletişim araştırmaları*, kurumlardaki bilgi akışı ve çalışan-yönetim ilişkileri gibi sağlık kurumlarının özelliklerine odaklanır. Birbirine bağlı grupları koordine etmeyi, farklı uzmanları gerekli yerlere göndermeyi ve sağlık hizmetlerinin verimli şekilde gerçekleşmesini sağlamayı esas alır. İlgili sağlık risklerini önlemek amacıyla, sağlık hizmet-

leri sunum sistemlerinde ilgili sağlık bilgisini paylaşmak için iletişimin kullanımını hedefler. *Toplumsal sağlık iletişimi araştırmaları*, sağlık eğitimi, sağlığın geliştirilmesi ve sağlık hizmetleri uygulamalarını teşvik için, bireyle-re medya aracılığıyla iletilen sağlık bilgisinin üretimi, yayılımı ve uygulamasını inceler. Bunların yanı sıra, sağlığın *kültürlerarası boyutu* üzerine araştırmalar yapan araştırmacılar kültürün, bireylerin sağlık ve hastalığı algılamasında oynadığı rolü ve bununla birlikte, kültürlerarası farklılıkların sağlık hizmetleri ilişkilerine etkisi konularında oynadığı rol üzerine odaklanır. *Medyanın*, sağlıkla ilgili sorunları anlayış şekilleri ile sağlık ve hastalığı, daha genel olarak sağlığa ilişkin algılamayı şekillendirmedeki rolünün incelenmesi de bir başka araştırma alanı olarak ifade edilebilir. Son olarak, *yeni teknolojilerin* sağlık bilgisinin yayımında, benzer sağlık koşullarını paylaşan bireyler arasındaki ilişkileri kolaylaştırmada, tedarikçiler ve hastalar arasında ve sağlık kurumları içerisinde iletişimi geliştirmede oynadığı rol de araştırma konuları arasında sıralanabilir.

### Sağlık İletişimi Eğitimi Alanında Gelişmeler

Sağlık iletişimi üzerine yapılmakta olan, sayıları her geçen artan çalışmalarda, iletişimin, sağlık üzerinde güçlü etkisi olduğu sonucuna varıldığı düşünülmektedir. Sağlık iletişim araştırmalarının gitgide değer kazanmakta ve önemli sosyal sorunları ele almaya doğru yönelmekte olduğu söylenebilir. Schiavo'nun (6) belirttiğine göre, 1990'lı yılların ortasında, sağlık iletişimi uzmanlarına ilişkin artan talep karşısında ABD'nde ve Avrupa'da birçok üniversite sağlık iletişimi konusunda programlar açmaya ve sağlık iletişimi çalışmaları üzerine yoğunlaşmaya, lisans ve yüksek lisans düzeyinde sağlık iletişimi dersleri vermeye başlamıştır. Bu dersler sadece iletişim eğitimi verilen fakültelerin değil tıp fakültelerinin programlarına da girmiştir (12).

İlk sağlık iletişimi dersleri ABD'de Mine-sota Üniversitesi, Pensilvanya Devlet

Üniversitesi, Güney Kaliforniya Üniversitesi gibi büyük araştırma üniversitelerinde, *Sözel İletişim Bölümleri'nde (Departments of Speech Communication)* verilmiştir. Birçok tıp fakültesi de, Illinois Üniversitesi, Güney Illinois Üniversitesi, Kuzey Carolina Üniversitesi, Calgary Üniversitesi'ndeki hekimler için görüşme becerilerine odaklanan sağlık iletişim dersleri programlarında yer almıştır. Bu dersler hem ulusal hem de uluslararası daha birçok lisans ve lisansüstü sağlık iletişim derslerinin gelişiminin habercisi olarak kabul edilmektedir (12). Sağlık iletişimi alanına akademik ilgi arttıkça, araştırmacılar devlet ve özel araştırma fonlarına başvurmuş, önemli araştırma merkezleri kurmuş, bunun yanı sıra, üniversiteler ve araştırma merkezlerinde sağlık iletişimi konusunda uzmanlaşmış eğitmen ve bilim adamlarına artan bir ihtiyaç duyulmaya başlanmıştır. Kreps ve diğerlerine göre, sağlık iletişim alanı sağlık hizmetleri dağıtımı ve kamu sağlığı teşvikinin kalitesini geliştirmeye yardımcı olacağına inanılan uygulamalı araştırmalar için karmaşık ve çok boyutlu bir gündeme doğru ilerlemektedir (13).

Türkiye'de henüz çok az sayıda üniversitede lisans ve yüksek lisans düzeyinde sağlık iletişimi dersleri verilmektedir. Sağlık iletişimi derslerinin sadece iletişim fakültelerinde değil, tıp fakülteleri başta olmak üzere sağlık eğitimi veren eğitim kurumlarının programlarında yer almasının öncelikle kişilerarası düzeyde sağlık iletişiminin geliştirilmesi konusunda önemli katkısı olacağı söylenebilir.

## Sağlık İletişimi ile İlgili Yayınlar

Sağlık iletişimi alanındaki gelişmelerin birçok başlangıç noktası bulunmaktadır. Başlangıç noktalarından biri de, iletişim bilim dalının diğer bilimlere -örneğin sağlık hizmetleri sistemini aktif olarak inceleyen psikoloji ve sosyoloji gibi- öykünmesinden kaynaklanmaktadır. İletişim bilim dalı, bu iki sosyal bilim dallarından kuramları ve metodları adapte etme konusunda uzun bir geçmişe sahiptir. Başlangıçta "iletişim ve psikoloji", "ileti-

şim ve sağlık" gibi kalıplarla atılan temeller, ilerleyen yıllarda "sağlık iletişimi" başlığı altında birleştirilmiştir.

Kreps ve diğerleri, psikoloji ve sosyolojinin, sağlık iletişimi alanının zeminini hazırlayan geniş bir literatür sunduğunu belirtmektedir. Carl Rogers (1951, 1957, 1961, 1962, 1967), Jürgen Ruesch (1957, 1959, 1961, 1963) ve Gregory Bateson'un (Ruesch & Bateson, 1951) liderliğindeki humanistik psikoloji hareketi, psikolojik sağlığı teşvikte tedavi edici iletişimin önemini vurgulamış ve sağlık iletişim araştırması için sağlık hizmetleri dağıtımını bakış açısının gelişiminde oldukça etkili olmuştur.

Sağlıktaki iletişim sorunlarına yapılan sosyal yapısal yaklaşımlara önceki birçok bakış bilim dalının dışından gelmiştir. İletişim araştırmacılarının, sağlık iletişimini bu bilim dalının bir alt alanı olarak kabul etmelerinden önce, Michel Foucault, *Kliniğin Doğuşu* (1963) ve Ivan Illich, *Sağlığın Gaspsı* (1975) kitaplarıyla sağlık, hastalık ve bilimin sosyopolitik ve tarihsel söylemini araştırmıştır. Foucault ve Illich, bireyleri böylelikle toplumu disiplin altına almada tıbbi kuruluşların güçlü etkilerini eleştirmiştir. Yine aynı tarihlerde Susan Sontag (1978), *Metafor Olarak Hastalık* ile hastalık için var olan kültürel metaforların ahlaki yönden değerlendirilmelerini betimlemiştir. Bu öncü yayınlar ve diğerleri iletişim ve sağlık arasındaki ilişkiler üzerine yapılacak ek araştırmalar için yollar açmıştır.

Sağlık iletişimi yeni bir çalışma alanı olduğu için, bu konuda yazılmış eserler de yaklaşık 30-35 yıllık bir geçmişe sahiptir. Sağlık iletişimi kitapları, düzenlenmiş ciltler ve yıllıklar ve hakemli dergilerle literatür gelişip, zenginleşmektedir. Sağlık iletişimi konulu eserleri yer verdikleri konulara göre *kuram, kuram ve uygulamalar, örnek olaylar* olarak sınıflandırmak mümkündür. Sağlık iletişimi alanında en çok hekim-hasta iletişimi konusunda çalışma yer almaktadır.

Sağlık iletişimi yayınlarındaki gelişmeler bilimsel dergilerde de kendini göstermiştir. *ICA Sağlık İletişimi Bölü-*

*mü*, 1973 yılında *ICA Haber Bülteni*'ni yayınlamaya başlamış, sağlık iletişimi araştırmaları, eğitimi, iş ve sosyal hizmetler ile ilgili fırsatlar sunmuştur. 1977'de *ICA*, sağlık iletişimi alanında da önemli bölümlere sahip *İletişim Yıllığı*'ni (*Communication Yearbook*) yayınlamaya başlamıştır (5;13; 14).

Güncel araştırmalar 1989 yılında ilk öncü dergi olan *Health Communication*'dan itibaren sağlık iletişim araştırmalarında büyük bir artış olduğunu ve alanın genişlemekte olduğunu kaydetmektedir (14). Araştırma sayılarında artışa karşın disiplinlerarası araştırma çeşitliğinin tutarlı bir bütüne dönüşmesini sağlayabilecek birleştirici bir çerçevenin hakim olmadığı söylenebilir.

Sağlık iletişimi alanı genişlemeye başladıkça, kitaplar ve dergiler gibi, düzenlenen konferanslar da artmaya ve ilgi çekmeye başlamıştır. Sağlık iletişimi konulu konferanslar, günümüzde sayıları her geçen gün artarak ulusal ve uluslararası nitelikte konferanslarla devam etmektedir.

Alanın bilimsel olarak algılanışı 2000'li yıllarda ciddi ölçüde gelişim göstermiştir. Bu yıllar eleştirel düşünce geleneğinden önemli ölçüde etkilenmiş olan iletişim disiplininden epistemolojik olarak şekli almıştır. Son gelişmeler sağlık iletişimi araştırmalarında güncel bir odak noktası olarak sağlık bilgisi trendinin arttığını göstermektedir. *The Healthy People 2020* hedefleri doğrultusunda özellikle sağlık bilgisi, sağlık bilgi teknolojisi ve sağlık diplomasisinde yeni çalışma alanları belirleyerek şimdi "politika yapıları, iş, sağlık ve kamu sağlığı uzmanlarını ve kamuyu sağlık iletişim stratejilerini ve sağlık bilgi teknolojilerini kullanmak, nüfusu, sağlık sonuçlarını ve sağlık hizmet kalitesini geliştirmek, sağlık eşitliğini gerçekleştirmek üzere" çağırılmaktadır.

Özetle, 1984-1998 yılları arasındaki yayınları alanın sınırlandırılmaya, kuram ve uygulamaların farklı perspektiflerle anlatılmaya çalışıldığı bir dönem olmasından ötürü sağlık iletişiminin gelişme dönemi olarak yorumlamak mümkündür. 2000'li yıllar ise yeni teknolojilerin kullanıldığı,

örnek olayların daha fazla yer aldığı, küresel çalışmalar yapıldığı, alanın 21.yüzyıldaki geleceği ile ilgili analizlerin yapıldığı dönem olması nedeni ile olgunluk dönemi olarak tanımlanabilir.

## Disiplinlerarası İşbirliği İhtiyacı

Sağlık iletişiminin iletişim alt disiplini içinde olduğuna dair iletişim uzmanlarının varsayımları bulunmaktadır. Ancak sağlık iletişimi ile ilgili pek çok öncü çalışma psikologlar, hekimler ve tıbbi sosyologlar tarafından yürütülmüştür. İletişim uzmanlarının sağlık hizmetlerini bir araştırma alanı olarak benimsemeleri ise bu süreçten sonra gerçekleşmiştir.

Sağlık iletişimi araştırmalarının kökeni başka ifadelerle, "aile disiplini" veya "soy ağacı", belirsizliğini sürdürmektedir (15). Diğer bir deyişle alanın ortaya çıkışına katkı sağlayan araştırmacılar çoğunlukla tıp ve iletişim alanından gelmektedir. Alanın ortaya çıkışında büyük role sahip tıp ve iletişim alanlarının disiplinlerarası bir işbirliği içinde olması ihtiyacı açıktır. Bu konuda işbirliği içinde yapılacak çalışmalar alana önemli bir katkı sağlayacaktır.

Her iki alandan sağlık iletişimi ile ilgili mevcut çalışmalara bakıldığında çalışmaların "sağlık bilgisine" ve "sağlık uzmanı olmayan kişilere" özel bir ilgi göstererek sağlık iletişiminin makro düzeyde olmasına önem vermekte olduğu görülmektedir. Yine alanın temel araçları ve faaliyetleri deneysel ve giderek teorik bir doğaya sahip olmaktadır. Özellikle, sağlık iletişim araştırmaları alan araştırmalarının yanı sıra kesitsel anket planlamasını ve niteliksel veri analizini temel almaktadır. Bununla beraber her iki disiplin alanından gelen uzmanlar sağlık iletişiminin aynı konularına, analizlerine ortak bir ilgi gösteriyor gibi gözükmektedir. Ayrıca yine her iki disiplinlerdeki uzmanlar pek çok dergide yalnızca kendileriyle aynı disiplin geçmişine sahip meslektaşlarıyla işbirliği içerisinde yayınlarını yapmaya eğilimlidir; genel olarak iki disiplin arasında paylaşım yapılmamaktadır.

Bilimsel devrimler üzerine yaptığı çalışmasında Kuhn her bir disiplinin paradigmaya ihtiyacı olduğunu ifade eder (16). Paradigma; "söz konusu bir topluluğun üyeleri tarafından paylaşılan inançların, değerlerin, tekniklerin ve benzeri hallerin tamamen gruplaşması" anlamını taşır ve günlük sorunları çözmek veya ele almak için kullanılan araçlar, malzemeler ve yöntemlerin tasarımının bir parçasıdır. Düşünsellik taşıyan bir çevrede paradigma varsa eğer ortak bir anlama, uygulama örüntüsü var demektir. Söz konusu örüntü o alana bilimsellik niteliği katarak gerek araştırmalara gerekse uygulamalara yol gösterir. Sağlık iletişim alanının parçalanmış ve çok disiplinli hali sağlık iletişiminin araştırmalarının mevcut hali itibarıyla paradigma öncesi bir dönemde olduğunu söylemek mümkündür (15). Sağlık iletişimi için böyle bir çerçevelendirme yapmakla birlikte alana katkıda bulunan pek çok disiplinin etkisiyle yeni bir paradigmanın olgunlaşması bu disiplinin gelişmesi açısından bir fırsat yaratmaktadır.

## Değerlendirme

Sağlık gelir, eğitim, sosyo-ekonomik durum, okuryazarlık, coğrafi koşullar veya kültürel farklılıklardan etkilenmektedir. Sağlık koşulları ve sağlıkla ilgili çabalar ülkeden ülkeye farklılık gösterdiği gibi, aynı ülke içinde bölgesel farklılıklar da gösterebilmektedir. Sağlık iletişimi, yaşanan toplumdaki çeşitlilik ya da farklılıkları anlayarak bunlara yönelik çabaları oluşturmayı içermektedir. Bu durum, belirli bir hedefin ihtiyaç duyduğu sağlıkla ilgili bilgilerin, kendi gerçekleri ve kendi koşulları içinde verilmesini gerektirir. Sağlık iletişimi, bireylerin, dolayısıyla toplumların sağlığının geliştirilmesine odaklanmalı; ticari kaygılar toplum sağlığının önüne geçmemelidir. Toplumların sağlığının geliştirilmesi amacıyla yapılan faaliyetler, topluma sağlık hizmeti sunan kurumların da gelişmesine imkân sağlayacaktır. Bireyden kuruma doğru bir işleyiş gibi ifade edilen sağlık konusunun, temelde ülkelerin geliştirdikleri sağlık politikalarıyla, aradaki tüm kademeleri kullanarak bireye ulaşması beklen-

mektedir. Sağlık iletişimi, bireylerin içinde bulunduğu koşullar göz önünde bulundurularak sağlık politikalarının geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Bazı sağlık konularında gündemin sağlık politikası geliştirilmesi yönünde belirlenmesi tüm toplumun yararına olacaktır. Aksi takdirde, sağlık ile ilgili sorunların bireyin sorumluluğunu öne çıkaran bir çerçevede sunulması, halkın ilgisini sosyal koşullar ve çevreden uzaklaştıracak; sunulan bilgiler ve haberler "biyofantezilere" yer verilen medya hikâyelerine dönüşebilecektir. Bireylerin mucizelere inanmaları, sıra dışı tedavi yollarına başvurmaları çok eski zamanlara dayanır. Bireylerin inancına karşın, medyada bu tarz sağlık sunumlarına sık yer verilmesi ile bireylerin sağlığa ilişkin hayal kırıklıkları ve umutsuzluktan kaçışları desteklenmektedir. Aynı zamanda mucize ve sıra dışı tedavilere inanış, durumu kendi lehine kullanacak kişilerin ortaya çıkmasına, bu kişilerin "süper kahraman"a dönüştürülmesine, dolayısıyla mucize beklentisine neden olabilir. Doğru sağlık bilgilerinden daha çok izlenme oranı olan, bahsedilen türde kişi ve programların, ticari olarak da getirisi de yüksek olacaktır. Bu tür önerilere bireylerin yüksek oranda ilgi göstermesi olağan karşılanabilir. Ancak her geçen gün daha abartılı önerilerin yer alması sonucu, basit bir akıl yürütme yoluyla gerçek olmadığını anlaşılabileceği bir durumda bile, her söylenenin mucize konumuna taşınmasına neden olmaktadır. Mucize iksirler, mucize tedaviler her gün farklı formülasyonlarla medyada özellikle televizyonda yerlerini almaktadır (10).

Sağlık iletişimi alanında geçtiğimiz 10 yıl içerisinde sağlığın geliştirilmesi, korunması ve sağlık kampanyalarına devamlı bir ilgi ortaya çıkarmıştır. Alanın bilimsel olarak algılanışı 2000'li yıllarda ciddi ölçüde gelişim göstermiştir. Bu yeni yüzyılda, eleştirel düşünce geleneğinden önemli ölçüde etkilenmiş olan iletişim disiplininden epistemolojik olarak kendi şeklini çizmiştir. The Healthy People 2020 hedefleri doğrultusunda özellikle sağlık bilgisi, sağlık bilgi teknolojisi ve sağlık diplomasisinde yeni çalışma

alanları belirleyerek şimdi "politika yapıcılarını, iş, sağlık ve kamu sağlığı uzmanlarını ve kamuyu sağlık iletişim stratejilerini ve sağlık bilgi teknolojilerini kullanmak, nüfusu, sağlık sonuçlarını ve sağlık hizmet kalitesini geliştirmek, sağlık eşitliğini gerçekleştirmek üzere" çağırılmaktadır (15).

Sağlık iletişiminin sağlık sorunlarını önleme ve kontrol çalışmalarında des-

tek olma niteliği giderek artmaktadır. Bu gelişmede paradigmanın olgunlaşmasına katkı sağlamak üzere disiplinlerarası diyalogun önemli olduğu belirtilmelidir. Aynı alandan araştırmacıların yapacağı çalışmalar paradigmatik ilerleyişi kolaylaştırmaya yeterli değildir. Örneğin, tıbbi bakış açısının sağlık uzmanı olmayan kişilerin araştırmalarını zenginleştirilmesi gibi,

iletişim uzmanlarının tıbbi bakışa katkı sağlaması çalışmaları çeşitlendirecektir. Kuhn'un da belirttiği gibi, "çalışmalarını ortaya çıkan paradigmaya uyarlayamayan veya uyarlamaya isteksiz bulunanlar tek başına kalmaya devam etmek veya kendilerini başka bir gruba dahil etmek zorundadırlar".

## KAYNAKLAR

1. Lupton, D. Toward the development of critical health communication praxis. *Health Comm.* 1994; 6: 55-67.
2. Thomas, R.K. Health Communication. USA: Spr.Sci.+Bus.Media Inc.; 2006: 39-46.
3. Rogers, E.M. The field of health communication today. *American Behav. Scien.* 1994. 38(2), November: 208-214.
4. Wright, K.B., Sparks L., O'Hair H.D. Health Communication in the 21st Century. USA: Blackwell Pub.; 2008: 6-9.
5. Okay, A. Sağlık İletişimi. İstanbul: Farmaskop/MediaCat; 2009: 21-25.
6. Schiavo, R. Health Communication: From Theory to Practice. USA: J.Bass.; 2007: 12-21.
7. Parvanta, C. The strategic health communication plan. in Parvanta C., Nelson D., Parvanta S., Harner R. editors *Essentials of Health Communication*. USA: Jones&Bartlett; 2011:181-204.
8. Çınarlı, İ. Sağlık İletişimi ve Medya. Ankara: Nobel; 2008: 39-59.
9. Parrott, R. Emphasizing communication in health communication. *J. Comm.*, 2004. December: 751-787.
10. Sezgin, D. Tibbileştirilen Yaşam Bireyselleştirilen Sağlık. İstanbul: Ayrıntı; 2011.
11. Corcoran N. Working on Health Communication. UK: Sage; 2011: 7-23.
12. Kreps, G.L., Bonaguro E.W., Query, J.L., The history and development of the field of health communication. in Jackson L.D. ve Duffy B.K. editors *Health Communication Research: A Guide to Developments and Directions*. USA: Greenwood Press. 1998: 1-15.
13. Ratzan, S. C. Health communication grows in significance – The 100th issue. *Journal of Health Comm.*; 2012; 17: 1–3.
14. Kreps, G.L. ve Thornton, B.C. *Health Communication Theory and Practice*. USA: Waveland Press Inc.; 1992: 42-44.
15. Hannawa, A.F., Garcia-Jimenez, L., Rossmann, C., Candrian, C., Schulz P.J., Identifying the Field of Health Communication. *J.Health Com.*; 2015: 20: 521-530.
16. Kuhn T.S. *Bilimsel Devrimlerin Yapısı*. çev. N. Kuyuş. İstanbul: Kırmızı; 2006: 185-206.





# Risk Factors, Biomarkers, Etiologic Subtypes, Outcome and Prognosis of Posterior Circulation Ischemic Strokes

Posterior Dolaşım İskemik İnmelerinin Risk Faktörleri, Biyobelirteçleri, Etiyolojik Alt Tipleri, Sonlanımları ve Prognozları

Mine Hayriye Sorgun, Seyda Erdoğan, Müge Kuzu, İnci Şule Gül, Hafize Çotur, Çağrı Ulukan, Sefer Rızayev, Volkan Yılmaz, Sabiha Tezcan, Anwar Rawandi, Canan Togay Işıkkay

Department of Neurology, Ankara University School of Medicine, İbni Sina Hospital, Samanpazarı, Ankara Turkey.

**Introduction:** Acute infarcts in posterior circulation (AIPC) have been reported 16-39.8% of ischemic stroke patients in previous studies. The most frequent cause of AIPC was embolism from cardio-aortic, vertebra-basilar atherosclerosis or dissection, followed by large-artery atherosclerosis (LAA), small vessel disease and other causes. The aim of this study was to determine the etiologic subtypes of AIPC in our stroke registry.

**Methods:** We reviewed the charts of 554 patients who were admitted with acute ischemic stroke between the dates January 2011 and August 2014. The demographic data, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at admission and detailed investigations to determine etiologic focus of stroke were recorded. We determined etiologic stroke subtypes using the automated Causative Classification System (CCS). The modified Rankin Scale (mRS) scores were recorded in follow-up period.

**Results:** A total of 184 (40.6%) patients with AIPC (89 females [48.4%] and 95 males [51.6%]; mean age, 70.6±12.5 [25-92] years) and 268 (59.3%) patients with acute infarcts in anterior circulation (AIAC) (133 females [49.6%] and 135 males [50.4%]; mean age, 69.3±13.7 [28-103] years) were included in the study. History of diabetes and previous stroke were significantly more common in patients with AIPC compared to the patients with AIAC (p=0.04, p=0.009). The mean admission NIHSS score was 6.4± 4.6 (0-26) in patients with AIPC (Group 1) and 6.7±4.3 (0-23) in patients with AIAC (Group 2) (p=0.96). Cardio-aortic embolism was more common in Group 2 compared to Group 1, but not significant (p = 0.12). There was no significant difference in the mean C-reactive protein (CRP) level between two groups (p=0.23). Mortality in hospital was 14.7% (n=27) in Group 1 and 8.6% (n=23) in group 2 (p = 0.04). The median mRS was 3 (0-6) in patients with AIPC and 2 (0-6) in patients with AIAC during follow up period (p=0.79). Recurrent stroke occurred in 1 (0.5%) patient with AIPC and 8 (3%) patients with AIAC (p=0.07).

**Conclusion:** AIPC was found in 40.6% of patients with acute ischemic stroke in this registry. Cardio-aortic embolism was the most common cause of AIPC group. Diabetes and previous stroke history appear to be the major risk factors for AIPC. Mortality in hospital was significantly higher in AIPC group.

**Key Words:** Acute Infarcts in Posterior Circulation, Risk Factors, Etiologic Subtypes, Outcome, Prognosis

**Giriş:** Önceki çalışmalarda posterior dolaşım da akut infarktların (PDAİ) iskemik inmeli hastaların %16-39.8'inde görüldüğü bildirilmiştir. PDAİ'nin en sık sebepleri kardiyo-aortik sistemden embolizm, vertebrobasiler ateroskleroz ve diseksiyondur. Bunları büyük arter aterosklerozu (BAA), küçük damar hastalığı ve diğer nedenler takip etmektedir. Bu çalışmanın amacı, inme ünitemizde görülen PDAİ'lerin etyolojik alt tiplerinin belirlenmesidir.

**Yöntem:** Bu çalışmada Ocak 2011 ve Ağustos 2014 tarihleri arasında akut iskemik inme nedeni ile hastanemize başvurmış 554 hastanın dosyası incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, başvuru sırasındaki Ulusal İnme Sağlık Ölçeği (NIHSS) skorları, inme etyolojisine yönelik yapılmış olan ayrıntılı tetkikleri kaydedilmiştir. İnme alt tipleri, otomatize Causative Classification System (CCS) kullanılarak belirlenmiştir. İzlem sürecindeki modifiye Rankin Ölçeği (mRS) skorları kaydedilmiştir.

**Sonuçlar:** Çalışmaya 184 (%40.6) PDAİ'li olan hasta (89 kadın [%48.4] ve 95 erkek [%51.6]); ortalama yaş, 70.6±12.5 [25-92] yıl) ve 268 (%59.3) anterior dolaşım da akut infarktı (ADAİ) olan hasta (133 kadın [%49.6] ve 135 erkek [%50.4]; ortalama yaş, 69.3±13.7 [28-103] yıl) çalışmaya dahil edildi. Diyabet ve geçirilmiş inme öyküsü PDAİ'li olan hastalarda, ADAİ'li olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha sık idi (p=0.04, p=0.009). Başvuru sırasındaki ortalama NIHSS skoru PDAİ'li olan hastalarda (Grup 1) 6.4± 4.6 (0-26), ADAİ'li olan hastalarda (Grup 2) 6.7±4.3 (0-23) olarak saptandı (p=0.96). Kardiyo-aortik embolizm Grup 2'de Grup 1'e kıyasla daha sık idi ama anlamlı değildi (p = 0.12). Ortalama C-reaktif protein (CRP) düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktaydı (p=0.23). Hastanede mortalite Grup 1'de % 14.7 (n=27), Grup 2'de ise % 8.6 (n=23) idi (p = 0.04). İzlem sürecinde PDAİ'li olan hastalarda ortalama mRS skoru 3 (0-6) iken ADAİ'li olan hastalarda 2 (0-6) idi (p=0.79). Rekürren inme PDAİ'li olan hastaların 1'inde (%0.5), ADAİ'li olan hastaların 8'inde (%3) saptandı (p=0.07).

**Sonuç:** İnme ünitemizde takip edilen akut iskemik inmeli hastaların %40.6'sında PDAİ saptanmıştır. PDAİ'li olan hastalarda en sık neden kardiyo-aortik embolizm idi. Diyabet ve geçirilmiş inme öyküsü PDAİ için majör risk faktörleri olarak saptandı. Hastanede mortalite PDAİ grubunda anlamlı olarak daha yüksekti.

**Anahtar sözcükler:** Posterior Dolaşım da Akut Infarkt, Risk Faktörleri, Etiyolojik Alt Tipleri, Sonlanım, Prognoz

Received : July 22,2015 • Accepted: Oct 02,2015

Corresponding Author

Mine Hayriye Sorgun MD  
Phone: +90 312 508 34 03  
Fax: +90 312 310 63 71

E-mail: drmsorgun79@hotmail.com

Ankara University School of Medicine, İbni Sina Hospital,  
Department of Neurology, Samanpazarı, Ankara Turkey.

Acute infarcts in posterior circulation (AIPC) have been reported 16-39.8% in previous studies (1,3,5-7,9,10). The most frequent cause of AIPC was embolism from cardio-aortic, vertebra-basilar atherosclerosis or dissection, followed by large-artery atherosclerosis (LAA), small vessel disease and other causes.

The aim of this study was to determine the prevalence, etiologic subtypes, stroke severity and prognosis of patients with AIPC compared to acute infarcts in anterior circulation (AIAC) in our stroke registry.

## Methods

The medical records of 554 consecutive patients who were admitted with acute ischemic stroke from January 2011 to November 2014 were retrospectively evaluated. Approval was obtained from the research ethic committee in advance of the study. Posterior circulation ischemic stroke (PCS) was defined as acute infarcts in isolated posterior circulations (Figure 1). The patients with PCS were selected based on diffusion weighted imaging (DWI). The patients were divided into two groups; group 1 included patients with AIPC and group 2 included patients with AIAC. The patients with acute multiple ischemic lesions located in anterior and posterior circulations and without performed DWI were excluded.

Patient demographics and medical risk factors, including history of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, atrial fibrillation, congestive heart failure, coronary artery disease, previous transient ischemic attack, previous stroke, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at admission and C-reactive protein (CRP) level at admission were collected using a standard data collection form and entered into an institutional database. Hypertension was defined as blood pressure  $\geq 140/90$  mmHg on

repeated measurements or prior use of antihypertensive medication, diabetes mellitus (DM) as fasting blood glucose level  $\geq 126$  mg/dL on repeated measurements or the use of medications to lower blood glucose, atrial fibrillation by previous history or if detected on ECG or Holter. Coronary artery disease included any history of angina, myocardial infarction or coronary revascularization.

A single rater (MHS) determined etiologic stroke subtypes using the automated Causative Classification System (CCS, available at <https://ccs.mgh.harvard.edu>) (11). The CCS subtypes included supra aortic large artery atherosclerosis, cardio-aortic embolism, small artery occlusion, other causes and undetermined causes. Etiologic work-up included vascular imaging studies, such as carotid Doppler ultrasonography, computerized tomography angiography, magnetic resonance angiography or digital subtraction angiography, transthoracic or transesophageal echocardiogram, 24-hour cardiac rhythm monitoring, and laboratory tests for hypercoagulability and vasculitis. The modified Rankin Scale (mRS) scores were recorded according to follow-up visits of the patients.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 version (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Descriptive statistics were expressed as means/standard deviations for normally-distributed continuous variables and median/interquartile range for non-normally distributed variables. Statistical analysis was performed to determine the prevalence and prognosis of the patients with AIPC and AIAS. The group rates were compared using a chi-squared test, and the means were compared using Student's t test;  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

## Results

A total of 184 (40.6%) patients with AIPC (89 females [48.4%] and 95 males [51.6%]; mean age,  $70.6 \pm 12.5$  [25-92] years) and 268 (59.3%) patients with AIAC (133 females [49.6%] and 135 males [50.4%]; mean age,  $69.3 \pm 13.7$  [28-103] years) were included in the study. Patient demographics and vascular risk factors, including history of hypertension ( $n=311$ , 68.8%), diabetes ( $n=129$ , 28.5%), hyperlipidemia ( $n=104$ , 23%), atrial fibrillation ( $n=97$ , 21.5%), congestive heart failure ( $n=56$ , 12.4%), coronary artery disease ( $n=111$ , 24.6%), previous transient ischemic attack ( $n=24$ , 5.3%) and previous stroke ( $n=78$ , 17.3%) are shown in Table 1.

History of hypertension, hyperlipidemia, AF, congestive heart failure, coronary artery disease or previous transient ischemic attack was not different between Group 1 and Group 2 ( $p > 0.05$ ). However, history of diabetes and previous stroke were significantly more common in the patients with AIPC compared to the patients with AIAC ( $p=0.04$ ,  $p=0.009$ ) (Table 1).

The mean admission NIHSS score was  $6.4 \pm 4.6$  (0-26) in the patients with AIPC and  $6.7 \pm 4.3$  (0-23) in the patients with AIAC ( $p=0.96$ ) (Table 1). The mean CRP level was  $21.15 \pm 36.4$  mg/dl in Group 1 and  $24.71 \pm 39.6$  mg/dl in Group 2 at admission ( $p=0.23$ ).

The etiologic stroke subtypes in Group 1 were large-artery atherosclerosis (LAA) in 52 (28.3%) patients, cardio-aortic embolism in 73 (39.7%) patients, small artery occlusion in 12 (6.5%) patients, other causes in nine (4.9%) patients and undetermined causes in 38 (20.7%) patients. The etiologic stroke subtypes in Group 2 were large-artery atherosclerosis (LAA) in 62 (23.1%) patients, cardio-aortic embolism in 124 (46.3%) patients, small artery occlusion in 12 (4.5%) patients, other causes in 15 (5.6%) patients and undetermined

causes in 55 (20.5%) patients. Cardio-aortic embolism was more common in Group 2 compared to Group 1, but not significant ( $p = 0.12$ ) (Table 2).

Mortality in hospital was 14.7% ( $n=27$ ) in Group 1 and 8.6% ( $n=23$ ) in group 2. It was significantly higher in Group 1 compared to Group 2 ( $p =$

0.04). The follow-up information was accessible for 308 patients. The median follow-up time was nine (1-32) months. The median mRS score was 3 (0-6) in patients with AIPC and 2 (0-6) in patients with AIAC during this period ( $p=0.79$ ). Recurrent stroke occurred in one (0.5%) patient

with AIPC and in eight (3%) patients with AIAC. There was no significant difference between the groups ( $p=0.07$ ) (Table 1).

On logistic regression analysis, DM, previous stroke history and mortality in hospital were significantly associated with AIPC, see Table 3.

**Table 1:** Epidemiologic and clinical characteristics of patients with AIPC and AIAC

	AIPC n=184	AIAC n=268	P
Age, year, Mean±SD	70.6±12.5	69.3±13.7	0.34
Sex, n(%)			
Female	89 (48.4)	133 (49.6)	0.79
Male	95 (51.6)	135 (50.4)	
Medical history			
- Hypertension, n(%)	135 (73.4)	176 (65.7)	0.08
- Diabetes mellitus, n(%)	62 (33.7)	67 (25)	<b>0.04</b>
- Atrial fibrillation, n(%)	35 (19)	62 (23.1)	0.29
- Hyperlipidemia, n(%)	36 (19.6)	68 (25.4)	0.15
- CAD, n(%)	26 (14.1)	30 (11.2)	0.35
- CHF, n(%)	51 (27.7)	60 (22.4)	0.19
- Previous TIA history, n(%)	10 (5.4)	14 (5.2)	0.92
- Previous stroke history, n(%)	42 (22.8)	36 (13.4)	<b>0.009</b>
CRP,mg/l	17.9±30.9	23.1±38.5	0.23
Admission NIHSS, Mean±SD	6.4±4.6	6.7±4.3	0.96
Mortality in hospital, n(%)	27 (14.7)	23 (8.6)	<b>0.04</b>
Follow up mRS, Mean±SD	2.7±2.4	2.4±2.3	0.79
Recurrent stroke, n(%)	1 (0.5)	8 (3)	0.07

AIPC; acute infarcts in posterior circulation, AIAC; acute infarcts in posterior circulation, SD; Standard Deviation, CAD; Coronary Artery Disease, CHF; Congestive heart failure, TIA; transient ischemic attack, CRP; C-reactive protein, NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale, mRS; modified Rankin Scale

**Table 2:** Etiologic stroke subtypes of AIPC and AIAC

	AIPC	AIAC	p
CCS classification, (%)			
- Large-artery atherosclerosis	52 (28.3)	62 (23.1)	0.22
- Cardio-aortic embolism	73 (39.7)	124 (46.3)	0.12
- Small artery occlusion	12 (6.5)	12 (4.5)	0.34
- Other rare causes	9 (4.9)	15 (5.6)	0.74
- Undetermined causes	38 (20.7)	55 (20.5)	0.97

AIPC; acute infarcts in posterior circulation, AIAC; acute infarcts in posterior circulation, CCS; Causative Classification System

**Table 3:** Logistic regression analysis of AIPC

	OR	95%, CI	p
DM, n(%)	1.46	1.013 - 2.987	<b>0.037</b>
Previous stroke history, n(%)	1.81	1.003 - 2.997	<b>0.022</b>
Mortality in hospital, n(%)	1.66	1.012 - 2.989	<b>0.044</b>

DM; diabetes mellitus

## Discussion

AIPC were reported 16-39.8% of ischemic stroke patients in previous studies (1, 3, 5, 6, 7, 9, 10). In our registry, AIPC was found in 184 (40.6%) patients. It was higher than the other studies (1, 3, 5, 6, 7, 9, 10).

In some of previous studies, the most common vascular risk factor was

hypertension followed by smoking, DM, hyperlipidemia, cardiac disease and previous stroke history in patients with AIPC, but they did not compare with AIAC group (7, 8).

Miyamoto et al. found that younger age and hyperlipidemia were significantly associated with AIPC group (5). In another study by Tao et al., male

gender and DM was significantly associated with AIPC (3). Otherwise, most of studies showed that AF was higher in patients with AIAC (1, 3, 5). Conversely, Sato et al. did not find any significant difference between patients with AIPC and AIAC (6). In our study, DM and previous stroke history were significantly associated with AIPC.

In previous studies, the most frequent stroke subtype was LAA in AIPC group (5, 6, 7, 8, 9, 10). Otherwise, we found that cardio-aortic embolism was the most frequent stroke subtype in patients with AIPC.

Miyamoto et al. reported that LAA was higher in AIPC group and cardio-aortic embolism (CE) was higher in AIAC group (5). De Marchis et al. showed that small artery disease was significantly more frequent in patients with PCS than patients with anterior circulation ischemic stroke (1). On the other hand, Sato et al. did not find any significant difference between AIPC and AIAC group (6). There was no significant difference between two groups in our study.

Most of previous studies reported that lower NIHSS score at admission was significantly associated with AIAC group (1, 3, 6, 7). In our study, the mean admission NIHSS score was lower in patients with AIPC than patients with AIAC, but the

difference was not statistically significant.

Sato et al. reported that the mRS scores at 3<sup>th</sup> month were lower in patients with AIPC than in patients with AIAC (6). But, De Marchis et al. found no statistically relevant difference in outcome or mortality between patients with AIPC and AIAC (1). Lee et al. did not find any significant difference with regard to the proportion of patients with clinical improvement or clinical worsening during hospitalization and in-hospital mortality between AIPC and AIAC groups, too (7).

Mortality in hospital was significantly higher in AIPC group compared to AIAC group in our study. Otherwise, there was no significant difference in follow up mRS scores and recurrent stroke prevalence between two groups.

There are several limitations of our study, including its retrospective design, unavailable data of clinical

findings and hemodynamic parameters on admission, and a relatively short follow up duration. In addition, this is a restriction of the cohort to a single medical center. However, all of our patients underwent a detailed work-up for determining causative mechanism of ischemic stroke. Acute ischemic lesions were identified with diffusion weighted imaging in all patients. In contrast to the previous studies, etiologic subtypes of AIPC have been determined systematically according to the CCS in our patients.

In conclusion, AIPC was found in 40.6% of patients with acute ischemic stroke in this registry. Cardio-aortic embolism was the most common cause of AIPC group opposite to previous studies. DM and previous stroke history appear to be the major risk factor for AIPC. Mortality in hospital was significantly higher in AIPC group.

## REFERENCES

- De Marchis GM, Kohler A, Renz N et al. Posterior versus anterior circulation strokes: comparison of clinical, radiological and outcome characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:33–37.
- Searls D, Pazdera L, Korbel E, Vysata O, Caplan LR. Symptoms and signs of posterior circulation ischemia in the New England medical center posterior circulation registry. *Arch Neurol* 2012;69:346–351.
- Tao W, Liu M, Fisher M et al. Posterior versus anterior circulation infarction: how different are the neurological deficits? *Stroke* 2012;43:2060–2065.
- Argentino C, De Michele M, Fiorelli M et al. Posterior circulation infarcts simulating anterior circulation stroke: perspective of the acute phase. *Stroke* 1996;27:1306–1309.
- Miyamoto N, Tanaka Y, Ueno Y, et al. Comparison of clinical backgrounds with anterior versus posterior circulation infarcts. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:393–397.
- Sato S, Toyoda K, Uehara T et al. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 2008;70:2371–2377.
- Lee JH, Han SJ, Yun YH, Choi HC, Jung S, et al. Posterior circulation ischemic stroke in Korean population. *Eur J Neurol* 2006; 13: 742–748.
- Mehndiratta M, Pandey S, Nayak R, Alam A. Posterior circulation ischemic stroke-clinical characteristics, risk factors, and subtypes in a north Indian population: a prospective study. *Neurohospitalist* 2012; 2: 46-50.
- Kim SH, Lee JY, Kim do H, et al. Factors related to the initial stroke severity of posterior circulation ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36:62-68.
- Puustjärvi V, Strbian D, Tiainen M, et al. Recognition of posterior circulation stroke. *Acta Neurol Scand.* 2015;131:389-393
- Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58: 688–697.

# Serebral Sinus Venöz Trombozlu Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients with Cerebral Venous Sinus Thrombosis

Hesna Bektaş<sup>1</sup>, Gönül Vural<sup>2</sup>, Şadiye Temel<sup>2</sup>, Orhan Deniz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği  
<sup>2</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

**Amaç:** Sinüsler ve/veya serebral venlerin trombozu genç hastaları etkileyen, bütün inmelerin % 0.5- 1'inden sorumlu olan inmenin yaygın olmayan formudur. Etiyolojide çok sayıda neden saptanmıştır. Çalışmamızın amacı sinus ven trombozu nedeniyle kliniğimizde takip edilmiş hastaları retrospektif olarak incelemek ve altta yatan etiyolojileri, yaş ve cinsiyet dağılımını, klinik ve görüntüleme bulgularını tartışmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2005-Ocak 2015 tarihleri arasında Nöroloji servisinde yatarak etiyolojik araştırılması yapılan 68 hastanın retrospektif olarak hastane kayıtları ve dosyaları incelendi. Geliş şikayetleri, muayene bulguları ve altta yatan etiyolojiye göre bulgular sınıflandırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların 20 'si erkek, 48 'si kadındı. Yaş ortalamaları 41.88±18.68'di. Hastalar en sık baş ağrısı, bulantı, kusma, görmede bulanıklık, nöbet geçirme şikayeti ile başvurmuşlardır. Nörolojik muayenede en sık görülen bulgu papil ödemdir. Manyetik rezonans venografide tromboz, en sık transvers sinus ve sigmoid sinüste görülmüştür. Etiyolojide protein C eksikliği, protein S eksikliği, protein C rezistansı, gebelik, puerperium, oral kontraseptif kullanımı, mastoidit, sinüzit, Behçet hastalığı, akciğer kanseri, beyin tümörü, meme kanseri, kafa travması, beyin cerrahide tümör operasyonu ve hiperhomosistinemi saptanmış olup 17 hastanın sinus ven trombozu etiyolojisi idiopatik olarak değerlendirilmiştir.

**Sonuç:** Özellikle baş ağrısı şikayeti ile gelen genç kadın hastalarda sinus ven trombozu tanısı akla gelmeli, protrombotik durumlar dışındaki etiyolojiler de araştırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: **Sinus Ven Trombozu, Baş ağrısı, Papil Ödem**

**Aim:** Thrombosis of the dural sinus and/or cerebral veins (CVT) is an uncommon form of stroke, usually affecting young individuals and represents 0.5% to 1% of all strokes. Predisposing causes of CVT are multiple. The aim of our study was to evaluate the patients who were diagnosed sinus vein thrombosis at our clinic and discuss the underlying etiology, age and sex distribution, clinical and imaging findings.

**Material and Methods:** Between January 2005 and January 2015, the records of 68 patients who were hospitalized at Neurology clinic for etiological assesment were collected from hospital records and files. Complaints, examination findings and underlying etiologies were classified.

**Results:** A total of 68 patients ( 20 male, 48 female) were enrolled to the study. Mean age was 41.88±18.68. Patients' most commonly complaints were headache, nausea, vomiting, blurred vision and seizures. Papilledema was the most common finding on neurologic examination. Thrombosis was observed most frequently in the transverse sinus and sigmoid sinus on magnetic resonance venography. For the etiology, protein C deficiency, protein S deficiency, protein C resistance, pregnancy, puerperium, oral contraceptive usage, mastoiditis, sinusitis, Behçet's disease, lung cancer, brain tumors, breast cancer, head trauma, brain surgery, tumor surgery and hyperhomocysteinemia were identified. Seventeen patients with sinus venous thrombosis were considered with idiopathic etiology.

**Conclusion:** Especially for the young female patients with headache sinus venous thrombosis should be considered. Beside the protrombotic conditions other etiologies should be investigated.

Key Words: **Sinus Vein Thrombosis, Headache, Papilledema**

Sinüsler ve/veya serebral venlerin trombozu genç hastaları etkileyen, inmenin yaygın olmayan formudur (1). Bütün inmelerin % 0.5- 1'inden sorumludur (2). Serebral ven ve sinüs trombozu, arteriyel inmeye göre daha nadirdir ve genellikle gençlerde görülür(3).

Etiyolojide çok sayıda neden saptanmıştır. Nedenler arasında gebelik, puerperium, oral kontraseptif kullanımı (OKS), koagulopatiler, intrakranial enfeksiyonlar, kranial tümörler, pene-tran kafa travmaları, lomber ponksiyon işlemi, malignte, dehidratasyon, inflamatuvar bağırsak hastalığı, bağ dokusu hastalıkları, Behçet Hastalığı, sarkoidoz, nefrotik sendrom, paren-

teral infüzyonlar ve çeşitli ilaçlar vardır. Tüm araştırmalara rağmen % 20-25 hastada neden saptanamamaktadır (4- 6).

En yaygın semptom baş ağrısıdır (%74-90) (7). Diğer bulgular; nöbet, fokal nörolojik defisit F ( hemiparezi/ hemihipoestezi), papil ödem, görme kaybı, bulantı, baş dönmesi, sersemlik hali, afazi ve hemianopsidir (5). Bu çalışmada, kliniğimizde Ocak 2005-Ocak 2015 tarihleri arasında sinus ven trombozu (SVT) nedeniyle takip edilmiş hastalar sunulmakta, yaş ve cinsiyet dağılımı, etiyoloji, klinik ve görüntüleme bulguları tartışılmaktadır.

Geliş tarihi : 25.05.2015 • Kabul tarihi: 14.10.2015

İletişim

Uz. Dr. Hesna Bektaş

Tel: 0 312 291 25 25

E-posta: hesnabek-1@hotmail.com

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Bilkent Yolu 3. Km. Çankaya, 06800 Ankara, Türkiye

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2005-Ocak 2015 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji servisinde SVT tanısıyla etiyolojik araştırılması yapılan 68 hastanın kayıtları retrospektif olarak hastane kayıtları ve dosyalarından incelendi. Demografik özellikleri, başlangıç semptom ve bulguları, etiyolojik faktörleri, nöroradyolojik bulguları sınıflandırıldı. Serebral venöz trombozun risk faktörleri, SVT olayı öncesine ait etiyolojik kanıtlar, inflamatuvar veya otoimmün koşulların laboratuvar bulguları araştırıldı. Tüm hastaların ilk 24-48 saatte yapılan kan biyokimyası, tam kan sayımı, serolojik incelemeleri, vaskülit tetkikleri, genetik yatkınlık için yapılan Protein C ve S, antitrombin III düzeyleri, Faktör 5 Leiden mutasyonu, aktive protein C rezistansı, homosistein düzeyleri ve beyin Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) - MR venografi sonuçları incelendi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, nominal değişkenler sayı ve yüzdelilerle verildi.

## BULGULAR

Ocak 2005-Ocak 2015 tarihleri arasında kliniğimizde SVT tanısı alan 68 olgunun 20'si erkek (%29.4), 48'i kadındı (%70.6). Yaş ortalaması  $41.88 \pm 18.68$  idi (18-80). Olguların 62'sinde (%91.2) baş ağrısı, 12'sinde (%17.6) bulantı, 10'unda (%14.7) kusma, 14'ünde (%20.6) görmeye bulanıklık, 11'inde (%16.2) çift görme, 8'inde (%11.8) nöbet, 3'ünde (%4.4) kol ve bacakta kuvvetsizlik yakınması vardı.

Nörolojik muayenede 68 olgunun 16'sında (%30.9) papil ödem, 3'ünde (%4.4) kranial sinir felci, 3'ünde (%8.8) hemiparezi ve 1'inde (%1.5) görme alanı defekti saptandı. Geliş şikayetleri ve nörolojik muayene bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir

Manyetik rezonans venografide tromboz, superior sagittal sinüste 14'ünde (%20.6) (Şekil 1); sinus rektusta 1'inde (%1.5), sigmoid sinüste 34'ünde (%50), transvers sinüste 55'inde (%80.9), (Şekil 2), jugularis internada

**Tablo 1:** Sinüs Ven trombozu hastalarının semptomları ve nörolojik muayene bulguları

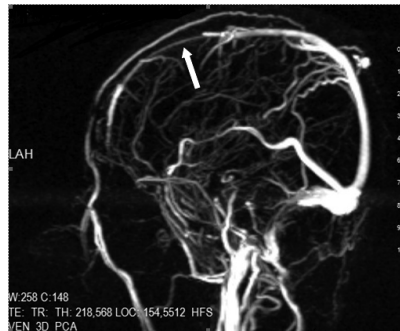
		Hasta sayısı n: 68	Hasta yüzdesi (%)
Başvuru nedeni (semptom)	• Baş ağrısı	62	91.2
	• Bulantı	12	17.6
	• Kusma	10	14.7
	• Görmeye bulanıklık	14	20.6
	• Çift görme	11	16.2
	• Nöbet	8	11.8
	• Kol-bacakta kuvvetsizlik	3	4.4
Nörolojik muayene	• Papil ödem	16	30.9
	• Kranial sinir felci	3	4.4
	• Hemiparezi	3	8.8
	• Görme alanı defekti	1	1.5

**Tablo 2:** Sinüs Ven Trombozu Olgularının Nöroradyolojik Bulguları

MR Venografi bulguları	Hasta sayısı (n: 68)	Hasta yüzdesi (%)
Superior sagittal sinus tutulumu	14	20.6
Sinus rektus tutulumu	1	1.5
Sigmoid sinus tutulumu	34	50.0
• Sağ sigmoid sinus tutulumu	14	20.6
• Sol sigmoid sinus tutulumu	17	25.0
• Sağ ve sol sigmoid sinus tutulumu	3	4.4
Transvers sinus tutulumu	55	80.9
• Sağ transvers sinus tutulumu	17	25.0
• Sol transvers sinus tutulumu	34	50.0
• Sağ ve sol transvers sinus tutulumu	4	5.9
Vena Jugularis interna tutulumu	18	26.5
• Sağ Vena Jugularis interna tutulumu	7	10.3
• Sol Vena Jugularis interna tutulumu	10	14.7
• Sağ ve sol Vena Jugularis interna tutulumu	1	1.5

**Tablo 3:** Sinüs Ven Trombozu Olgularının Etiyolojiye Göre Dağılımı

Etiyoloji	Hasta Sayısı (n: 68)	Hasta yüzdesi (%)
Protein C eksikliği	2	2.9
Protein S eksikliği	4	5.9
Protein C rezistansı	7	10.4
Gebelik	9	13.2
Puerperium	6	8.8
OKS kullanımı	7	10.3
Sinüzit/mastoidit/otitis	8	11.7
Behçet hastalığı	4	5.9
Kanser varlığı	4	5.9
Kafa travması	1	1.5
Hiperhomosistinemisi	17	25.0
İdiopatik	17	25.0



**Şekil 1:** Beyin MRG Venografisi'de superior sagittal sinus trombozu



**Şekil 2:** Beyin MRG Venografisi'de solda transvers sinus trombozu

18'inde (%26.5) saptandı. Nöroradyolojik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Oral kontraseptif kullanımı bildiren 7 hasta (%10.3) varken, 9 hasta (%10.4) gebe olduğu dönemde, 6 hastada (%8.8) postpartum dönemde SVT geçirmişti. SVT nedeni olarak 8 hastada (%11.7) enfeksiyon (sinüzit/ mastoidit/ otitis) saptandı. Özgeçmişinde Behçet hastalığı olan 4 hastaya (%5.9) rastlanıldı. 4 hastada (%5.9) kanser varlığı, 1 hastada (%1.5) kafa travması öyküsü mevcuttu. 68 hastanın 17'sinde (%25.0) homosistein düzeyi 15 mgr/dl'nin üstünde saptandı. Akut dönemde tromboza genetik yatkınlık için yapılan tetkiklerde 68 hastanın hiçbirinde Faktör V Leiden mutasyonuna rastlanmadı. Ancak 2 hastada (%2.9) protein C eksikliği, 4 hastada (%5.9) protein S eksikliği, 7 hastada (%10.4) protein C rezistansı tesbit edildi. Hastaların %25.0'inde (n= 17) olası SVT etiolojisi saptanamadı. Etiyolojik nedenler Tablo 3'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Sinus ven trombozu, yılda milyonda 5 kişiyi etkileyen, tüm inmelere % 0.5-1'ini içeren nadir görülen bir inme tipidir (1). Sıklıkla genç bireyleri etkiler. Uluslararası çalışma grubunun serebral venöz ve dural sinus trombozları ile ilgili çalışmasında hastaların %78'i 50 yaşın altında saptanmıştır (1,8). Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması  $41.88 \pm 18.68$  idi ve kadınlar tüm hasta grubunun 2/3'ünden fazlasını oluşturmaktaydı.

SVT'de klinik bulgular, bozulmuş venöz drenaja bağlı gelişen intrakranial basınç artışı ya da venöz enfarkt veya hemorajiye bağlı oluşan fokal beyin hasarına bağlı gelişir. SVT'nin en sık başvuru nedeni baş ağrısı olup intrakranial basınç artışı gösterir. Baş ağrısı diffuzdur ve günler ve haftalar içinde şiddeti artar (3). Fokal nörolojik bulgu olmadan baş ağrısı veya papil ödem SVT'li hastalarda % 25 oranında bulunmaktadır (9). Bir çalışmada baş ağrısı %75 oranında, papil ödemi ise %27-89 arasında bildirilmiştir (4,10). Türkiye'den Kocatürk ve ark.larının(11) yaptığı çalışmada da baş ağrısı en sık başvuru nedeni olarak

bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların %91.2'si baş ağrısı şikayetiyle kliniğimize başvurmuş, nörolojik muayenede ise papil ödemi %30.9 saptanmıştır. SVT'de nöbet sıklığı % 40 olarak bildirilmiştir (12). Çalışmamızda nöbet öyküsü hastaların sadece %11.8'inde saptandı.

SVT'de klinik bulgular trombozun lokalizasyonuna göre de değişebilir. Superior sagittal sinus tutulumu sıklıkla baş ağrısı, intrakranial basınç artışı bulguları ve papil ödeme yol açarken bazen de motor defisit ve nöbetler gözlemlenir (13,14). Lateral sinus trombozlarında alta yatan neden orta kulak iltihabı ise kulak veya mastoid kemikte ağrı, ateş ve baş ağrısı gözlenir. Hemianopsi, kontralateral güçsüzlük ve afazi kortikal tutulumla ilişkili olarak saptanabilir (15). SVT'li hastaların %16'sında internal serebral ven, Galen veni ve sinus rektus tutulumuna bağlı talamik ve bazal ganglion düzeyinde enfarkt görülebilir (16).

SVT'de sırasıyla en sık etkilenen dural sinüsler sıklık sırasına göre superior sagittal sinüs, transvers ve sigmoid sinüs, kavernoöz sinüs ve sinüs rektustur (17). Manyetik rezonans venografide bizim olgularımızda tromboz lokalizasyonuna göre sıklıkla sırasıyla transvers sinüs, sigmoid sinüs ve jugularis interna şeklindeydi.

SVT'de genetik yatkınlığı ortaya koymak için sıklıkla yapılan testler Protein C ve S, antitrombin III düzeyleri, Faktör 5 Leiden mutasyonu, aktive protein C rezistansı ve homosistein düzeyidir. Çok merkezli, prospektif, 624 hastayı içeren bir çalışmada %34 oranında genetik veya kazanılmış protrombotik durumlar saptanmıştır (3). Çalışmamızda genetik yatkınlığı araştırmak için testler akut dönemde istenmiştir. Ancak genetik koagülopatiler yaklaşık %20 oranında saptanmıştır. Hiperhomosistinemiyi, derin ven trombozları ve inme için risk faktörüdür. Fakat SVT riskini arttırdığıyla ilişkisi net değildir. Milan ve ark. (18) 121 SVT'li hastada hiperhomosistinemiyi %27 oranında bulmuştur. Çalışmamızda olguların %25'inde homosistein yüksekliği mevcuttu.

Gebelik ve puerperal dönem geçici protrombotik durum yaratarak %21 oranında SVT'ye neden olabilir (19). Çalışmamızda %13 hastada gebelik ve %8.8 hastada puerperal dönemde SVT saptandı. Uluslararası çalışma grubunun verilerine göre OKS kullanımını SVT etiolojisinde %50'den fazla olarak rapor edilmiştir (3). Bizim grubumuzda öyküde OKS kullanma oranı olguların sadece %10.3'ünde mevcuttu. Bu da fertil dönemdeki kadınlarda düşük doğum kontrol yöntemlerinin uygulanması ile açıklanabilir.

SVT etiolojisinde rol oynayan bir başka durum kişide malignite varlığıdır. Kanserler tromboza eğilimi artırarak SVT'ye neden olabilir. Özellikle hematolojik malignitelerle birlikteliği siktir. Yapılan bir çalışmada SVT hastalarının % 7.4'ünde kanserle ilişki bildirilmiştir (3). Çalışmamızda literatürün aksine akciğer ve meme kanseri, beyin tümörü gibi solid organ tümörlerle birliktelik mevcuttu. Hematolojik malignite hiçbir hastada saptanmadı.

Behçet hastalığı hem arter hem de venleri etkileyen vaskülitir. SVT, Behçet hastalığının komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir (20). Çalışmamızda hastaların %5.9'unda etiyojide Behçet hastalığı saptanmıştır. Etiyojideki bu çeşitliliğe rağmen olguların %5-20'sinde yapılan incelemelerde etiyojik bir faktör saptanamamaktadır (21). Benzer şekilde bizim vakalarımızın %25'inde etiyojik bir neden bulunamamıştır.

SVT'li hastalara erken tanı konup uygun tedavi başlanmazsa mortalitesi ve morbiditesi olabilmektedir. Son çalışmalarda mortalite oranı % 6-10 bildirilmiştir (22). Yılgör ve ark.larının (23) yaptığı retrospektif çalışmada mortalite oranı % 4 saptanmıştır. Çalışmamızdaki 68 hastanın takibinde mortalite izlenmedi.

Sonuç olarak SVT nadir görülen ancak tanı konulmadığında mortaliteye neden olabilen önemli bir durumdur. Bazen hiçbir özelliği olmayan baş ağrısı bu hastalığın habercisi olabilir. Fokal nörolojik muayene bulguları olmayan baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda eşlik eden papil ödem de varsa bu tanı da akla gelmelidir.



## KAYNAKLAR

1. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6:162-170.
2. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-1798.
3. Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al. Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-70.
4. Allroggen H, Abbott RJ. Cerebral venous sinus thrombosis. *Postgrad Med J* 2000;76:12-15.
5. Kimber J. Cerebral venous sinus thrombosis. *Q J Med* 2002; 95: 137-142.
6. Hamoozegar F, Ronksley PE, Sauve R, et al. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2015 Feb 2;6:7. doi: 10.3389
7. Renowden S. Cerebral venous sinus thrombosis. *European Radiology* 2004 Feb;14(2):215-226.
8. Canhaõ P, Ferro JM, Lindgren AG, et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005;36:1720-1725
9. Crassard I, Bousser MG. Headache in patients with cerebral venous thrombosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2005;161:706-708.
10. Nagaraja D, Sarma GR. Treatment of cerebral sinus/venous thrombosis. *Neurol India* 2002;50:114-116.
11. Kocatürk Ö., Çoşkun Ö., Öcal R., ve ark. Serebral venöz trombozlu hastalarda risk faktörleri ve etyolojik sebeplerin ve tedavi özelliklerinin retrospektif incelenmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 13 (1): 13-18.
12. Gustavo Saposnik, Fernando Barinagarrementeria, Robert D. Brown, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke* 2011;42:1158-1192.
13. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 1999;53:1537-1542.
14. Patronas NJ, Duda EE, Mirfakhraee M, Wollmann RL. Superior sagittal sinus thrombosis diagnosed by computed tomography. *Surg Neurol* 1981;15:11-14.
15. Teichgraeber JF, Per-Lee JH, Turner JS Jr. Lateral sinus thrombosis: a modern perspective. *Laryngoscope* 1982;92(pt 1):744-751.
16. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2006;26(suppl 1):S19-S41.
17. Renowden S. Cerebral venous sinus thrombosis. *Eur Radiol* 2004; 14: 215-26.
18. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003;102: 1363-1366.
19. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002;100:1060-1062.
20. Borhani-Haghighi A, Samangoie S, Ashjzadeh N, Nikseresht A, et al. Neurological manifestations of Behcet's disease. *Saudi Med J* 2006;27:1542-1546.
21. Turhan V, Senol MG, Sonmez G, et al. Cerebral venous thrombosis as a complication of leptospirosis. *Journal of Infection* 2006 53:247-9.
22. Öztürk V. Serebral Venöz Tromboz. *Journal of Neurological Sciences* 2007; 10: 5-6.
23. Abdullah Y, Temel T, Aysel M. Evaluation of patients with cerebral venous sinus thrombosis. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2014; 20 (2): 52-55.

# Iron Overload and Insulin Resistance in a Sample of Turkish Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis

Türk Toplumunu Örnekleminde Alkole Bağlı Olmayan Steatohepatit Hastalığının Demir Yüklenmesi ve İnsülin Direnci ile İlişkisi

Hale Gökcan<sup>1</sup>, Yasemin H Balaban<sup>2</sup>, Halis Şimşek<sup>3</sup>, Engin Yılmaz<sup>4</sup>, Gökhan Gedikoğlu<sup>5</sup>, Gülşen Haşçelik<sup>6</sup>, Gonca Tatar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ankara Yüksek İhtisas Research and Training Hospital, Department of Gastroenterology  
<sup>2</sup> Medipol University Medical School, Department of Gastroenterology  
<sup>3</sup> Hacettepe University Medical School, Department of Gastroenterology  
<sup>4</sup> Hacettepe University Medical School, Department of Medical Biology  
<sup>5</sup> Hacettepe University Medical School, Department of Pathology  
<sup>6</sup> Hacettepe University Medical School, Unit of Microbiology and Clinical Microbiology

**Amaç:** Bu çalışmada alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) tanısı olan hastalarda H63D mutasyonunun demir yüklenmesi ve karaciğer hasarı üzerindeki etkisi; insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkisi araştırıldı.

**Yöntem ve Gereçler:** Hacettepe Üniversitesi, Gastroenteroloji polikliniğinde klinik ve laboratuvar olarak NASH tanısı alan 32 hasta çalışmaya alındı. Hastalar metabolik sendrom açısından sorgulandı. Bel kalça oranı ve vücut kitle indeksleri hesaplandı. H63D gen mutasyonu, serum ve karaciğer dokusunda demir parametreleri ve boyanması; karaciğer histopatolojik özellikleri incelendi. İnsülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olarak açlık ve tokluk kan şekeri, lipid profili, 75-gr oral glukoz tolerans testi ve HOMA insülin direnci hesaplaması yapıldı.

**Sonuç:** Ortalama vücut-kitle indeksi (VKİ)  $28,1 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup> olan 32 hasta çalışmaya alındı. Hipertansiyon (%25), obezite (%37), hiperkolesterolemi (%56), hipertrigliseridemi (%28) ve insülin direnci (%39) oldukça sıkı. İki hasta hariç tüm hastaların ferritin ve transferrin saturasyonu normaldi. Hastaların %41'inde HIC 1600 µg/g'ın üzerinde saptandı. H63D mutasyonu 12 (%40) hastada heterozigot, 1 (%3) hastada ise homozigot saptandı. NASH hastalarında H63D alel frekansı %23,4 idi (%3,3 homozigot, %20 heterozigot). H63D mutasyonu olan hastalarda serum ve doku demir belirteçleri normal idi. H63D mutasyonu ile histopatolojik bulgular arasında ilişki saptanmadı. 2. saat kan şekeri ölçümü evre 2 fibrozisi olan hastalarda evre 1 olan hastalara göre, sınıf 4 hastalarında sınıf ≤3 olan hastalara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı.

**Sonuç:** H63D mutasyonunun serum demir belirteçlerine veya histopatolojiye etkisi saptanmadı. Bununla birlikte non-alkolik steatohepatit hastalarında insülin direnci fibrosis ile ilişkili bulundu.

**Anahtar Sözcükler:** HFE, H63D Mutasyonu, Non-Alkolic Steatohepatit, Demir Yüklenmesi, İnsülin Direnci

**Aim:** We investigated the role of the H63D mutation on the development of hepatic iron overload and hepatic injury in non-alkcoholic steatohepatitis patients and its association with insulin resistance and metabolic alterations.

**Material and Methods:** Thirty-two patients with NASH, who were diagnosed at Hacettepe University Gastroenterology Outpatient Clinic depending on clinic and laboratory findings, were included into study. Metabolic syndrome was sought. Waist hip ratio and body mass index were calculated. H63D gene mutation, iron level at serum and liver biopsy specimens and histopathologic exam on liver biopsy specimens were studied in study group. Fasting and post-prandial blood sugar, lipid profile, 75-gr-glucose tolerance test and HOMA insulin resistance were measured to document the insulin resistance and metabolic syndrome.

**Results:** Thirty-two patients with mean body mass index was  $28.1 \text{ kg/m}^2 \pm 3.3$  were included in study. Hypertension, obesity, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, insulin resistance were found at 25 %, 37 %, 56 %, 28 % and 39 %, respectively. Serum ferritin and transferrin saturation values were within normal limits in all but except 2 patients. Hepatic iron concentration was  $\geq 1600 \mu\text{g}$  in 12 (41%) of patients. H63D mutation was homozygote in 1 (3%) and heterozygote 12 (40%) patients. Therefore the H63D allele frequencies were 3.3% for homozygous, 20% for heterozygous and as total 23.4%. The patients with H63D mutation had normal serum and tissue iron parameters. There was no statistically significant relationship between H63D mutation and histopathological findings. Two hour blood sugar levels were higher in Stage 2 patients than in Stage 1 patients ( $p=0.05$ ), and also higher in Class 4 patients than in Class  $\leq 3$  patients ( $p=0.05$ ).

**Conclusion:** The H63D mutation did not affected either serum iron parameters or histopathology. However, the insulin resistance was related with fibrosis in non-alkcoholic steatohepatitis patients.

**Key Words:** HFE, H63D Mutation, Non-Alkolic Steatohepatitis, Iron Overload, Insulin Resistance

Non-alkcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a necroinflammatory disease of the liver characterized by fat infiltration in the hepatocytes of subjects without excessive alcohol consumption, and may present a wide spectrum reaching from simple steatosis to steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis. Non-alkcoholic

steatohepatitis (NASH) is characterized by macrovesicular steatosis, and lobular inflammation and/or Mallory bodies, fibrosis and cirrhosis. Although NASH was initially described as a benign clinical presentation, it is now acknowledged to potentially progress to fibrosis, cirrhosis and terminal liver disease.

Received : May 03,2015 • Accepted: Sep 07,2015

Corresponding Author

Hale Gökcan, M.D.  
Tel: +90 312 306 10 00  
Fax: +90 312 312 41 20  
E-mail: halesumer@yahoo.com  
Ankara Yüksek İhtisas Research and Training Hospital,  
Department of Gastroenterology  
Atatürk Bulvarı Kızılay Sokak No:4 Sıhhiye - Ankara PC: 06100

The prevalence of NAFLD is uncertain due to the silent progression, the unspecified natural course and the lack of consensus regarding the histological diagnosis. NAFLD is a common disease worldwide, and ethnic prevalence is unclear (1). However, the prevalence of NAFLD, 10-15% in non-obese individuals, may escalate up to 70-80% in obese subjects. The frequency of NASH, on the other hand is 2.7-3% in non-obese and 15-20% in morbidly obese individuals (2). NAFLD is observed in all age groups, including children (3). Its prevalence increases between the ages 40-49 (in the 4<sup>th</sup> decade) (4,5). Initially, NASH was believed to be more prevalent in women (53-85%) (4,6); the current conviction is that prevalence in men and women are similar, or even higher in men (7). NASH may co-exist with diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia, hypertension and obesity. NAFLD may be considered the hepatic component of metabolic syndrome (8,9). The pathogenesis of NASH is considered to be a 2-step process: While there is excessive fat accumulation in the liver in the first step, oxidative stress, hepatocyte necrosis, stellate cell activation dependent fibrosis and cirrhosis develop in the second stage. Insulin resistance and hyperinsulinemia constitute the primary anomaly in NAFLD. Hepatic fibrosis is progressive in some NASH patients, leading to liver failure. In these patients, iron accumulation in the liver and HFE mutations and iron accumulation in the liver are independent risk factors for hepatic fibrosis. Current knowledge about the prevalence of HFE mutation and its effects on hepatic iron accumulation and fibrosis in NASH patients is controversial. In hereditary hemochromatosis (HH) patients, besides studies that demonstrate a higher prevalence of C282Y and H63D mutations that lead to iron overload, tissue destruction and organ failure in NASH patients compared with the normal population, there also exist studies that report no association between

iron overload, HFE mutation and fibrosis (10-12). This study aimed to investigate the prevalence of H63D mutation and iron load of liver in association with insulin resistance and metabolic alterations in NASH patients. Since, we have previously shown that C282Y mutations are sparse in Turkish population, therefore, patients with a diagnosis of NASH were tested for H63D mutations, but not C282Y mutations in this study (13-15).

## MATERIAL AND METHODS

### Clinical Characteristics

The informed consent form was approved by the Hacettepe University Ethics Committee and signed by all the patients prior to study entry. Patients with elevated liver enzymes and presenting to our gastroenterology department were screened. The exclusion criteria were age under 17 years or over 70 years, Diabetes Mellitus, drugs or alcohol consumption, viral hepatitis, autoimmune hepatitis, Wilson disease,  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency, hereditary hemochromatosis, cryptogenic cirrhosis, malignancy, collagen tissue disease, previous gastrointestinal system surgery, obstructive type jaundice. The physical examination included waist and hip circumferences, body height and weight, and blood pressure measurement. The waist to hip ratio (WHR) and body mass index (BMI) were calculated. Cutoff value for WHR was taken as 0.9 (16).

The patients with clinical and laboratory signs of NASH had a diet and exercise program for 3 months. Those patients with normal or less than 1.3 fold increased alanine transaminase (ALT) level following the diet and exercise program, and those unable to attend follow-up visits were also excluded.

Laboratory tests included ALT, aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (GGT), total bilirubin, albumin, cholesterol, triglycerides (TG), high-density

lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), C reactive protein (CRP), fasting blood glucose, serum iron, iron-binding capacity, ferritin, apolipoprotein A1 (apoA1), apolipoprotein B (apoB), lipoprotein a [lp(a)], ceruloplasmin,  $\alpha$ 1 antitrypsin ( $\alpha$ 1AT), and copper (Cu) excretion in 24-hour urine. The AST/ALT ratio and transferrin saturation (TS) (serum iron/total iron-binding capacity) were calculated. A standard 75-gr oral glucose tolerance test (OGTT) was performed on patients during whom the measurement of blood glucose was done at hour 0, 2. Patients with a 2-hour blood sugar of  $\geq$ 140 were considered to have impaired glucose tolerance (IGT). The fasting insulin and C peptide levels were also measured. The homeostatic model assessment (HOMA) index [(fasting insulin ( $\mu$ U/ml)  $\times$  fasting blood sugar (mmol/l) / 22.5] was calculated (17). Different cut off values for HOMA (range 2-3) are defined in various studies. We set the HOMA cut off value as "HOMA > 3" for investigating insulin resistance; as higher cut off value provides higher level of specificity for insulin resistance (18).

### Histopathological Evaluations

Thirty-two patients meeting these criteria underwent liver biopsy for definite diagnosis of NASH and quantitative analysis of liver iron load. The classification system defined by Brunt *et al.* (19) was used for histopathological staging and grading. Liver biopsies were graded between 1 and 3 according to the degree of portal inflammation (none, mild, mild-moderate), type of steatosis (macrovesicular, microvesicular or mixed type), degree of steatosis (<33%, 33-66%, >66%), ballooning (present, absent), and lobular inflammation (present, absent). The liver fibrosis was categorized from Stage 1 to 4. The method of Mac Sween *et al.* (20) was used for iron staining of the liver tissue. Iron concentration was measured in the dry liver tissue (HIC  $\mu$ g/g) and

hepatic iron index (HII) was calculated ( $\mu\text{mol/g/age}$ ) (21). Patient with HIC levels of  $>1600 \mu\text{g/g}$  or HII 1.1-1.9 was accepted to have iron overload (22). Patient with HIC levels of  $>3000 \mu\text{g/g}$  or HII  $>1.9$  was defined as HH and excluded from the study.

## Mutation Analysis

In a previous study we searched the frequency of HFE mutations on HH patients and healthy blood bank donors and we did not find any C282Y mutations, but found a 21,05% allele frequency for H63D mutation in healthy blood bank donors. Therefore only H63D mutation was tested in this study, as C282Y mutation was not shown in Turkish population. The previously calculated H63D allele frequency (21.05%) from 57 healthy blood bank donors was taken as the expected allele frequency for the current study (%21.05) (13).

DNA samples analysis were isolated from the 10-ml peripheral blood obtained from 32 NASH patients by the salt settling method and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until use. Sau 3AI restriction endonuclease enzyme was used for H63D mutation analysis. This enzyme procures DNA cleavage via recognition of the GATC sequence. For the analysis 15  $\mu\text{l}$  DNA, reproduced by PCR, was incubated with 10 units of the enzyme at  $25^{\circ}\text{C}$  for 16-18 hours, and analyzed/ runned in 3% agarose gel.

## Statistical Analysis

The null hypothesis in this study was: "The allele frequency of H63D mutation in HFE gene is no different in NASH patients than controls in Turkish population". Additionally relation of H63D mutation with iron parameters and histopathological findings were sought. Following statistical tests and calculations were carried out:

In the comparison of two groups of numeric variables, the t-test was used for independent groups showing

normal distribution, and the Mann-Whitney U test for those not showing normal distribution. When comparing more than two groups, the Kruskal-Wallis analysis of variance was used. In case of significant difference, the multiple comparison test was used to determine the group(s) that created the difference. For qualitative variables, the Fisher's exact chi-square test was used in  $2 \times 2$  polytomic tables when the anticipated frequency was less than 5, or otherwise, the continuity correction chi-square test was used. For multi-celled tables, when the number of cells with anticipated frequency of  $<5$  exceeded 20% of the total number of cells, the Fisher-Freeman-Holton test was used. The significance of the difference in H63D mutation between NASH patients and the control group was analyzed by the universe ratio significance test; the association between two numeric variables was examined by correlation analysis.

Statistical analyses were performed by the SPSS (ver. 11.5) and StatExact (ver. 3) software packages. The level of significance was set at  $p < 0.05$ . All the values shown on the tables are means and medians for numeric variables with or without normal distribution, respectively.

## RESULTS

### Demographics and Laboratory Characteristics

Of 32 patients with a clinical, laboratory and pathological diagnosis of NASH, 25 (78%) were asymptomatic. The median age of patients was 45 years (ranged between 18-69 years) and 18 (56%) were male (Table 1). The median BMI was  $28.1 \text{ kg/m}^2$  (ranged between  $20.3-35.3 \text{ kg/m}^2$ ). Thirty seven percent of the patients had  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  and 66% had  $\text{WHR} \geq 0.9$ . Those patients with  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  had larger waist and hip circumferences and higher 2-hour blood glucose level ( $p=0.003$ ,  $p=0.000$ , and  $p=0.048$ , respectively).

Median ALT level was 80 U/L. When patients were grouped according median ALT level, patients with  $\text{ALT} > 80 \text{ U/L}$  had greater BMI ( $p=0.036$ ), weight ( $p=0.01$ ), waist circumference ( $p=0.02$ ) and hip circumference ( $p=0.008$ ).

The rate of having hypertension, hypercholesterolemia ( $>200 \text{ mg/dL}$ ), hypertriglyceridemia ( $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ), low HDL levels ( $<35 \text{ mg/dL}$ ), LDL elevation ( $\geq 130 \text{ mg/dL}$ ) were respectively 25%, 56%, 28%, 3% and 47%.

Patients with IGT had greater waist ( $p=0.03$ ) and hip circumference ( $p=0.03$ ), BMI ( $p=0.01$ ) and fasting glucose ( $p=0.007$ ). HOMA resistance was investigated in 28 of the 32 patients and median HOMA value was 2.7 (ranged between 0.3-5.1).  $\text{HOMA} > 3$  defining insulin resistance was 39%; 50% in males and 25% in females. TS, tissue iron parameters (HIC, HII) and H63D mutation were not correlated with fasting glucose, 2-hour blood glucose or HOMA.

Ferritin, HIC, HII levels were statistically higher in males than in females ( $p=0.001$ ,  $p=0.02$ , and  $p=0.01$ , respectively). All the patients had ferritin levels within normal limits and the median was 102 ng/mL. The median TS was 28.4% (ranged between 7-68%). Two patients had TS 45% and 68%. These patients respectively had ferritin 143 and 112 ng/dL, HIC 1566 and 165  $\mu\text{g/g}$ , HII 0.6 and 0.05. The median HIC was 1535  $\mu\text{g/g}$  (ranged between 109- 7005  $\mu\text{g/g}$ ). When  $\text{HIC} \geq 1600 \mu\text{g/g}$  were used for diagnosis of iron overload it was present in 41% (12/29) of patients. Although the mean ferritin levels were higher in iron-overloaded patients ( $132.1 \pm 69.8 \text{ ng/ml}$  vs.  $81.1 \pm 65.9 \text{ ng/ml}$ ,  $p=0.043$ ), there was no statistically significant difference for ALT, TS between the group with or without iron overload ( $p > 0.05$ ). Two patients out of 29 had HII  $> 1.9$ . These patients had HII of 2.46 and 3.79, HIC of 2484 and 7005  $\mu\text{g/g}$ , TS of 33% and 31%, ferritin levels of 203 and 180 ng/ml, respectively. Their grade iron staining disputed a diagnosis of HH.

**Table 1:** Characteristics of Patients According to Sex.

	All patients (n=32)	Men (n=18)	Women (n=14)	p <sup>†</sup>
Age (yr)	45 (18-69)	42 (18-69)	51 (40-64)	0.02
Height (cm)	164 (145-185)	170 (163-185)	155 (145-165)	0.001
Weight (kg)	76 (56-112)	81 (56-112)	69 (58-86)	0.003
Body mass indeks (kg/m <sup>2</sup> )	28.1 (20.3-35.3)	27.9 (20.3-33.8)	28.4 (25.1-35.3)	
<25 n(%)	5 (16%)			>0.05
25-29	15(47%)			
30-34	11(34%)			
≥35	1(3%)			
Waist hip ratio	0.91 (0.81-1.05)	0.93 (0.85-1.05)	0.88 (0.8-1.0)	0.01
WHR ≥0.9		15 (83%)	6(42%)	
CRP	0.55(0.2-3)	0.31 (0.2-3.0)	0.36 (0.2-1.5)	>0.05
ALT (U/L)	80 (42-207)	74 (53-207)	66 (42-102)	>0.05
AST (U/L)	50 (26-112)	41 (31-112)	44 (26-98)	>0.05
AST/ALT	0.65 (0.33-1.29)	0.53 (0.33-1.1)	0.67 (0.4-1.2)	>0.05
Alkaline phosphatase (IU/L)	269 (70-616)	264 (70-433)	270 (167-616)	>0.05
γ-GT (IU/L)	97 (21-345)	55 (25-294)	85 (21-345)	>0.05
Bilirubin (mg/dl)	0.64 (0.1-1.6)	0.68 (0.1-1.6)	0.59 (0.2-1.2)	>0.05
Albumin	4.4 (3.7-5)	4.5 (4.2-5)	4.3 (3.7-4.8)	0.03
Fasting glucose (mg/dL)	93 (46-124)	94 (45-120)	92 (46-124)	>0.05
IFG n(%)	5 (16%)			
Fasting insulin (IU/ml)	11.8 (2.8-23.0)	12.6 (2.8-20.8)	10.7 (3.4-23.0)	>0.05
Fasting C peptide (ng/ml)	3.1 (1.1-6.5)	3.3 (1.2-6.5)	2.8 (1.1-4.6)	>0.05
HOMA score>3	2.7 (0.3-5.1)	3.0(0.7-5.1)	2.3(0.4-5.0)	>0.05
Triglyceride (mg/dL)	155 (64-439)	119 (64-439)	137 (64-284)	>0.05
HDL(mg/dL)	55 (30-126)	47 (30-126)	57 (42-84)	>0.05
LDL(mg/dL)	124 (43-208)	113 (43-166)	138( 52-208)	>0.05
Cholesterol (mg/dL)	205 (119-310)	192 (119-256)	222 (134-310)	0.04
Transferrin saturation (%) TS≥45 n%	28 (7-68)	27(9-39)	29 (7-68)	
Serum ferritin (30-300 ng/ml)	2(6%)	-	-	>0.05
HIC (µg /g dry)	102 (3-243)	137 (26-243)	58 (3-143)	-
≥1600 µg /g n(%)	1535 (109-7005)	1794 (320-7005)	841 (110-1896)	0.001
HII	12(%41)	9 (50%)	3 (21%)	0.02
<1.1	0.7 (0.05-3.79)	0.69 (0.15-3.8)	0.30 (0.05-0.6)	
1.1-1.9	23 (79%)*	10*	13*	0.01
>1.9	4 (14%)*	4*	0*	
	2 (7%)*	2*	0*	

<sup>†</sup>men vs.women. Abbreviations used: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; γ-GT, gama glutamyl transpeptidase; TS, transferrin saturation; HIC, hepatic iron concentration; HII, hepatic iron indeks; IFG, impaired fasting glycemia; IGT, impaired glucose tolerance; HOMA, homeostasis model assessment; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein. (All the values shown on the tables are means and medians for numeric variables with or without normal distribution, respectively)

## Histopathological Findings

Patients' pathological findings were as summarized in Table 2. Most of the patients have mild portal inflammation (81%), macrovesicular steatosis (66%), ballooning degeneration (92%) and grade 1 necroinflammation (44%) and fibrosis (69%). Overall 30 (94%) patients were Class 3 or 4 NAFLD on liver biopsy.

Patients with steatosis of ≥33%, mild to moderate portal inflammation and

Grade 3 necroinflammatory score had higher ALT levels ( $p=0.017$ ,  $p=0.04$  and  $p=0.05$ , respectively). TG levels were higher in patients with macrovesicular steatosis compared to those with microvesicular steatosis ( $164 \pm 83.1$  mg/Dl vs.  $84.5 \pm 23.3$  mg/dL;  $p=0.005$ ). Baseline C-peptide values was higher in patients with steatosis ≥33% compared to those with steatosis <33% ( $p=0.047$ ). Patients with mixed type steatosis had higher HOMA resistance compared to those

with macrovesicular steatosis (3.35 vs. 2.4,  $p=0.035$ ).

2-hour blood sugar levels were higher (128-105 mg/dl) in Stage ≥ 2 patients than in Stage 1 patients ( $p=0.05$ ), and also higher in Class 4 patients than in Class ≤3 patients ( $p=0.05$ ). Stage ≥ 2 patients showed higher levels/values of ALT (73-68IU/L), AST (55-47U/L), triglyceride (172-146mg/dl), height (166-163 cm), weight (75,5-74,5kg), fasting blood glucose (94-92 mg/dl), 2<sup>nd</sup> hour glucose (118-103 mg/dl), fasting C peptide (3,3-

3,0ng/ml), HIC (1854-1240µg/g), HII (0,55-0,43) when compared to Stage 1 patients; that did not reach statistical significance. No significant difference was found in sex, age, TS and ferritin values between Stage 1 and Stage ≥ 2 patients (p> 0.05).

There was no correlation between patients' histopathological findings (fibrosis stage, grade, portal inflammation, steatosis grade and class) and serum and tissue iron parameters (ferritin, TS, HIC, and HII) although, a 41.7% of patients with HIC≥1600µg/g were Stage≥2 (Figure 1). There was Stage 1 and 2 iron staining in 23 (72%) and 9 (28%) patients whereas Stage 3 or Stage 4 staining were not detected.

### H63D Mutation

H63D mutation was tested in 30 patients. Thirteen of 30 (43%) patients had H63D mutation; 12 (40%) heterozygote and 1 (3%) homozygote (Table 3).

In patients with NASH, H63D heterozygous allele frequency was 20% (12/60), H63D homozygous allele frequency was 3.3% (2/60), and total H63D allele frequency was 23.4% (14/60) (Table 3).

Twenty-four were found to be heterozygote for H63D mutation in the control group (20). No significant difference was found in the age of the control and study groups (p>0.05). The allele frequency of H63D mutation for the control group was 21.05% (24/114) (20). There was no statistically significant difference between H63D allele frequencies of patients with NASH (23.4%) and of the control group (21.05%), consisting of blood bank donors representing the healthy Turkish population (p=0.29) (Table 4).

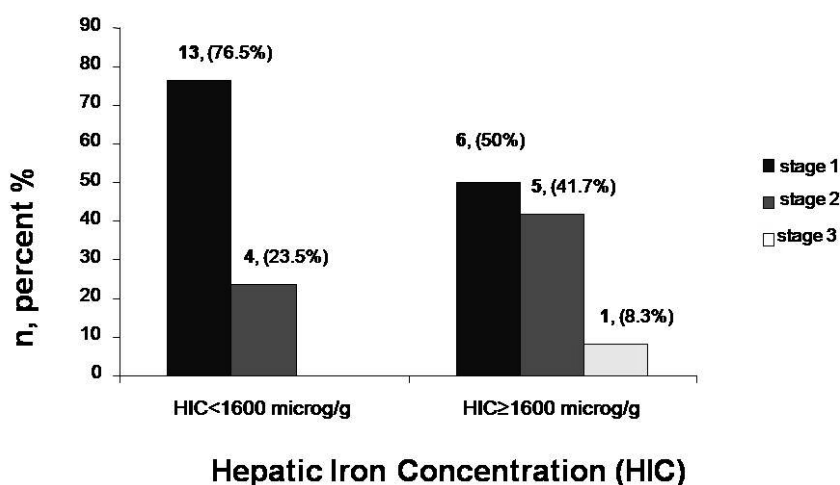
When we look to BMI> 25kg/m<sup>2</sup> status, there was no significant difference between H63D mutation positive (**homozygote and heterozygote**) and negative (**normal**) patients (H63D positive vs. negative: 92 % vs. 82%; p>0.05). Waist circumference >

110cm, hip circumference > 100 cm, waist-hip ratio > 0.9 ratios were 23%, 90% and 62% for H63D mutation positive patients and 29%, 80% and 70% for H63D mutation negative

patients; respectively (p> 0.05). Among H63D mutation positive patients, 8% had fasting blood glucose > 110mg/dl, 20% had 2<sup>nd</sup> hour blood glucose> 140mg/dl.

**Table 2: Histopathological Findings in Liver Biopsies.**

	(n,%)
<b>Portal inflammation</b>	
• Absent	5 (%16)
• Mild	26 (%81)
• Mild-moderate	1 (%3)
<b>Steatosis type</b>	
• Macrovesicular	21 (%66)
• Microvesicular	4 (%12)
• Mixed	7 (%22)
<b>Steatosis grade</b>	
• <%33	17 (%53)
• %33-%66	4 (%12)
• >%66	11 (%35)
<b>Balloning deeneration</b>	
• present	30 (%94)
• absent	2 (%6)
<b>Lobuler inflammation</b>	
• present	32 (%100)
• absent	0 (%0)
<b>Necroinflammatory grade</b>	
• 1	14 (%44)
• 2	7 (%22)
• 3	11 (%34)
	(n,%)
<b>Fibrosis stage</b>	
• 1	22 (%69)
• 2	9 (%28)
• 3	1 (%3)
• 4	0 (%0)
<b>Class</b>	
• 2	2 (%6)
• 3	20 (%62)
• 4	10 (%32)



**Figure 1: Distribution of Stage of NASH According to Hepatic Iron Concentrations**

These rates were 17.6% and 20% for fasting blood glucose and 2<sup>nd</sup> hour blood glucose for mutation negative patients, and there were no significant difference between two groups. Similarly there was no significant difference for fasting insulin, fasting C peptide, HOMA values between two groups.

The patients with H63D mutation had TS, ferritin, HIC and HII values within normal limits. Only one of the 13 patients (7%) in the group with mutations, and likewise, only one of the 17 patients without mutations (6%) had TS  $\geq$ 45% ( $p>0.05$ ). There was no statistically significant relationship between H63D mutation

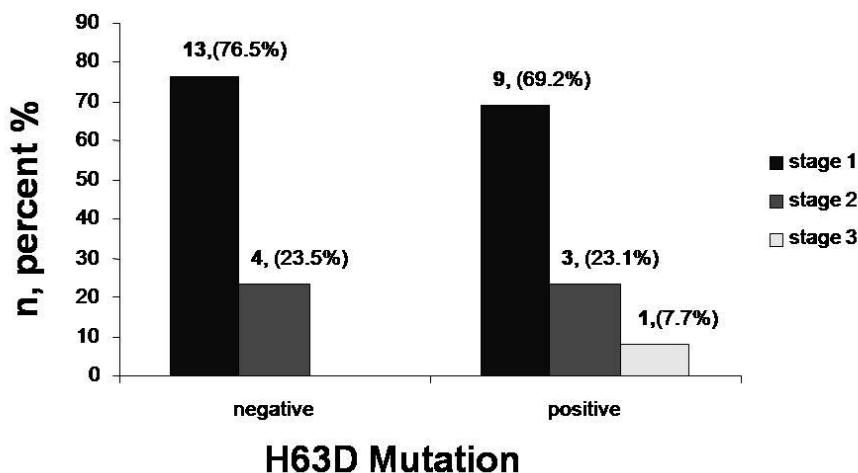
and histopathological findings (fibrosis stage, grade, portal inflammation, steatosis grade and class). Although 1 patient with H63D mutation had Stage 3 NAFLD, there was no statistical significance ( $p=0.7$ ) (Figure 2).

**Table 3:** Distribution of H63D Mutations

H63D mutation	Men (n,%)	Women (n,%)	All patients (n,%)
H63D-/- (normal)	11 (%65)	6 (%35)	17 (%100)
H63D-/+ (heterozygote)	4 (%33)	8 (%67)	12 (%100)
H63D+/+ (homozygote)	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)

**Table 4:** The Distribution of H63D Mutations in NASH and Control Group

	H63D-/-	H63D+/-	H63D+/+	Total	p
NASH (n %)	17 (56.6)	12 (40)	1 (3,4)	30	0.29
Control group (n %)	33 (57.9)	24 (42.1)	0	57	



**Figure 2:** Stage of NASH According to H63D Mutation

## DISCUSSION

The present study had revealed that H63D mutation allele frequency in patients with NASH is similar to the general population. Although there was a slight degree of iron accumulation in NASH, there was no statistical correlation with either H63D mutation or liver fibrosis. Furthermore insulin resistance was related with histopathologic and antropometric parameters, but not with iron parameters in NASH patients.

The obesity prevalence among NASH patients can be as high as 40-100%, but NASH also has been reported in individuals with normal BMI (23,24). The central obesity and insulin resistance are established risk factors for fatty liver (25). In our study, 37% of patients had BMI  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>, thus accepted as obese.

Insulin resistance also has an important role in the pathogenesis of NASH. DM or glucose intolerance is observed in 30-50% of patients with NASH. Although diabetic patients

were excluded from present study, 16%, 22% and 39% of our patients had IFG, IGT and insulin resistance (HOMA>3), respectively. Furthermore the rates of HT, obese, central obesity, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia were respectively 25%, 37%, 66%, 56% and 28%. These findings support the close correlation between NASH and metabolic syndrome. Since histopathological severity of steatosis and the degree of inflammation were positively correlated with weight, but

not with obesity, we suggested that the insulin resistance is related to obesity, whereas steatosis and inflammation are more correlated with increased total body weight. The higher prevalence of IGT in patients with Stage $\geq$ 2 fibrosis suggest a correlation between fibrosis and insulin resistance.

The literature shows that not only ALT levels are not correlated with steatosis and stage, but also elevated ALT levels and AST/ALT ratio of  $>1$  are correlated with higher histological stage and fibrosis in NASH (26). In our study, the patients with elevated ALT had statistical increase in portal inflammation, steatosis and inflammation, but no enhancement in liver fibrosis. There was a statistically significant increase in BMI, central obesity, waist circumference and hip circumference in patients with ALT $\geq$ 80IU/mL.

The previous studies revealed that the allele frequencies of C282Y and H63D mutations are 0% and 21.05% among Turkish healthy blood bank donors (13,27). On the other hand, a subsequent study carried out in Turkey detected C282Y mutations in Turkish patients. (28). Because of absence of C282Y mutation in our population while we were conducting this study, we analyzed here only H63D mutation and its allele frequency was 23.4% in patients with NASH. The allele frequency was statistically similar with healthy blood donors ( $p=0.29$ ). In the literature on HFE mutations in NASH patients, George *et al.*(29) reported an increase in the frequency of C282Y mutation (31%) but a similar rate of H63D mutation with the general population, while Bonkovsky *et al.*(30) reported higher frequency of C282Y and H63D heterozygous mutations (61.1% and 38%, respectively). Duseja *et al.*(31) showed absence of

C282Y mutation and 25% H63D heterozygosity rate in Asian Indians with NASH. Chitturi *et al.* (32) reported increased frequency of C282Y mutation. Zamin *et al.* (33) observed 55.2% rate of C282Y and H63D mutations in their patients Neri *et al.* (34) showed that there was no increase in C282Y and H63D heterozygosities. In a study from Korea, neither C282Y nor S65C gene mutations were detected, however prevalence of H63D mutation was significantly higher in NASH group than controls (34). However the recent metaanalysis by Hernaez *et al.* (35) including 2542 studies (2287 cases, 4275 controls from Caucasian race) revealed no significant association between HFE genetic variants and NASH.

In patients with NASH, ferritin levels are increased in 21-60% of patients, and TS values are increased in 5-22% (6,11,36). Ferritin is a component of IRS. The iron overload is a component of IRS or of insulin resistance-associated hepatic iron overload (IRHIO) as defined by Mendler *et al.* (37). The insulin resistance is held responsible for persistent hyperferritinemia in NASH patients with normal TS and elevated ferritin levels. The abnormalities of iron parameters in NASH are secondary phenomena to the insulin resistance syndrome similar to patients with nonhereditary hemochromatosis. In our study, 2 patients (6%) had increased serum TS values of over 45%, but all ferritin levels were within normal limits. Although there were insulin resistance and mild iron overload, we could not establish a relationship between iron them. Furthermore the serum ferritin, TS, HIC and HII values were similar in NASH patients with or without H63D mutations.

The publications regarding hepatic iron load in NASH are conflicting. George *et al.*(29) determined iron overload in 23% of patients with NASH. Contrary to that Younossi *et al.*(12), Bonkovsky *et al.*(30), and Duseja *et al.*(31) did not demonstrate marked iron overload in patients with NASH. Also Neri *et al.*(10), Bugianesia *et al.*(11), Chitturi *et al.* (32) and Valenti *et al.* (38) did not demonstrate an association between HFE mutation, iron overload and fibrosis.

In our study, all patients had Grade 1-2 normal iron staining levels in consistence with previous literature (19,38). The presence of H63D mutation was not associated with iron overload neither in serum nor in liver of NASH patients. Although the histopathological findings (Grade, Stage and Class) of patients with H63D mutations were more enhanced than the patients without mutations, the differences were not statistically significant.

The allele frequency of minor mutation of HFE gene; namely H63D in patients with NASH was similar to Turkish population. In spite of mild iron accumulation in patients with NASH, there was no correlation between H63D mutation and fibrosis (15). The insulin resistance was related with fibrosis, but not with iron load or H63D mutation. The data of this study confirmed the previous literature showing that H63D mutation plays a minor role in pathogenesis of NASH through the insulin resistance caused by mild iron loading in the liver.

**Acknowledgement:** The authors thank Dr. Erdem Karabulut for expert assistance in statistical analysis of the manuscript.



## REFERENCES

- Santos L, Molina EG, Jeffers L. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis among ethnic groups. *Gastroenterology* 2001;120 Suppl 1:630.
- Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-2009.
- Baldrige A, Perez-Atayde A, Graeme-Cook F, et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: A multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995;127:700-704.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
- Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:733-739.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-1109.
- Sreppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
- Ikai E, Ishizaki M, Suzuki Y, et al. Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperinsulinaemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people. *J Hum Hypertens* 1995;9:101-105.
- Neri S, Pulvirenti D, Santo S, et al. The HFE gene heterozygosity H63D: a cofactor for liver damage in patients with steatohepatitis? Epidemiological and clinical considerations. *Intern Med J* 2008;38(4):254-258.
- Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:179-187.
- Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999;30:847-850.
- Şimşek H, Sümer H, Yılmaz E, et al. Frequency of HFE Mutations among Turkish Blood Donors According To Transferrin Saturation. Genotype screening for hereditary hemochromatosis among voluntary blood donors in Turkey. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:671-675.
- Simsek H, Balaban YH, Yılmaz E, et al. Mutations of the HFE gene among Turkish hereditary hemochromatosis patients. *Ann Hematol* 2005;84:646-649.
- Simsek H, Balaban YH, Sümer H, et al. HFE mutations analysis of Turkish patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2006 ;51:1723-1724.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications—Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999:20-21.
- Haffner MS, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the san Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20:1087-1092.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003 Apr;37(4):917-23.
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histologic lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
- Roderick R.M., MacSween R.N.M., Antony P.P., Scheuer P.J., editors. Pathology of the liver. 2 nd ed..Edinburgh: Churcill Livingstone; 1987.p.185.
- Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology*1986; 6:24.
- Bacon BR, Britton RS. Hemochromatosis. Slesinger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (Ed. M.H. Slesinger, B.F. Scharschmidt ve M Feldman)8th Edition W.B. Saunders Company Press, USA, 2006;1589-1599.
- Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-372.
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-379.
- Kral JG, Schaffner F, Pierson RN Jr, et al. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993;42:548-551.
- Angulo P, Keech JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
- Barut G, Balci H, Bozdayi M, ve ark. Screening for iron overload in the Turkish population. *Dig Dis* 2003; 21:279-285.
- Yönel Ö, Hatırmaz O, Akyüz F, ve ark. HFE gene mutation, chronic liver disease, and iron overload In Turkey. *Dig Dis Sci* 2007;52:3298-3302.
- George DK, Goldwurm S, Macdonald GA, et al. Increased hepatic iron stores on non alcoholic steatohepatitis are associated with the hemochromatosis mutation and increased liver damage. *Gastroenterology* 1998;114:311-318.
- Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:421-429.
- Duseja A, Das R, Nanda M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in Asian Indians is neither associated with iron overload nor with HFE gene mutations. *World J Gastroenterol* 2005;21;11:393-395.
- Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002;36:142-149.
- Zamin I Jr, Mattos AA, Mattos AZ, et al. Prevalence of the hemochromatosis gene mutation in patients with nonalcoholic steatohepatitis and correlation with degree of liver fibrosis. *Arq Gastroenterol* 2006;43:224-228.
- Lee SH, Jeong SH, Lee D, et al. An epidemiologic study on the incidence and significance of HFE mutations in a Korean cohort with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:154-161.
- Herneaz R, Yeung E, Clark JM, et al. Hemochromatosis gene and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J.Hepatol* 2011;55: 1079-1085.
- Sanyal AJ, MBBS. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinical perspectives in *Gastroenterology* 2000;129-139.
- Moirand R, Mendler MH, Guillygomarc'h A., et al. Non-alcoholic steatohepatitis with iron: part of insulin resistance-associated hepatic iron overload? *J Hepatol* 2000;33:1024-1026.
- Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138:905-912.

# Yozgat Yöresinde Geriatrik Yaş Grubunda Görülen Deri Hastalıklarının Prevalansı\*

Prevalence of Skin Diseases Among Geriatric Patients in The Region of Yozgat

Emine Çölgeçen<sup>1</sup>, Elif Börekçi<sup>2</sup>, Çiğdem Kader<sup>3</sup>, Tekin Yıldırım<sup>2</sup>, Kemal Özyurt<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Yozgat

<sup>2</sup> Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Ana Bilim Dalı, Yozgat

<sup>3</sup> Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Yozgat

<sup>4</sup> Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, Kayseri

\* Bu çalışma 21-25 Ekim 2014 tarihlerinde Antalya'da gerçekleştirilen 25. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

**Amaç:** Ülkemizde yaşlı popülasyonun giderek artması ile yaşlanmaya bağlı deri değişiklikleri ve hastalıkları artmıştır. Bu çalışmada bölgemizdeki yaşlı hastalarda görülen deri hastalıkları ve bunların sıklığını tespit etmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Yozgat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne Ekim 2010 - Mayıs 2014 tarihleri arasında başvuran ve yaşları 65 ve daha yukarı olan 1110 hastanın dosyaları yaş, cinsiyet, dermatolojik muayene ve tanı bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların 530'u (%47.7) kadın, 580'i (%52.3) erkekti. Yaş ortalaması 72.3±6.2 olarak saptandı. Tespit edilen deri hastalıkları 11 grupta incelenmiştir. Bunlar sıklık sırasına göre; %31.9 enfeksiyöz dermatozlar, %14.1 enflamatuvar deri hastalıkları, %12.7 pruritus, %9.4 deri tümörleri, %9.3 diğer deri hastalıkları, %9 kserozis, %6.8 immunolojik deri hastalıkları, %3.2 epidermal kalınlaşmalar, %1.4 vasküler değişiklikler, %1.3 deri eki hastalıkları ve %1.1 UV bağlı dermatozlardı.

**Sonuç:** Bölgemizde daha önce benzer bir çalışma yapılmamış olması nedeni ile çalışmamız Yozgat ilinde geriatrik yaş grubunda görülen deri hastalıkları hakkında bilgi vermektedir. Geriatrik hastalarda görülen dermatolojik problemler ve sıklık oranları, Türkiye'nin çeşitli illerindeki merkezler arasında yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde geriatrik yaş grubunda görülen dermatolojik hastalıkları tam olarak tespit etmek ve gerekli önlemleri almak için aynı zaman diliminde yapılacak, prospektif, çok merkezli yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Yaşlı, Deri Yaşlanması, Deri Hastalıkları

**Aim:** With the increasing growth of the elderly population in Turkey, there has also been an increase in age-related skin changes and diseases. The purpose of this study was to identify skin diseases in the elderly population in our region and to determine their prevalence.

**Materials and Methods:** The records of 1110 patients aged over 65 and presenting to the Yozgat University Faculty of Medicine Dermatology Clinic between October 2010 and May 2014 were examined retrospectively in terms of age, gender, dermatological examination and diagnostic data.

**Results:** Five hundred thirty (47.7%) of the patients included in the study were women and 580 (52.3%) were men. Mean age was 72.3±6.2. Skin diseases identified were examined under 11 groups. In order of prevalence, these were 31.9% infectious dermatoses, 14.1% inflammatory skin diseases, 12.7% pruritus, 9.4% skin tumors. 9.3% other skin diseases, 9% xerosis, 6.8% immunological skin diseases, 3.2% epidermal thickening, 1.4% vascular changes, 1.3% cutaneous adnexal diseases and 1.1% UV-related dermatoses.

**Conclusion:** Our study, performed due to the absence of any previous similar research in the region, provides information about skin diseases seen in the geriatric age group in the province of Yozgat. Dermatological problems and the prevalences thereof in geriatric patients vary in studies from different provinces of Turkey. We think that further prospective, multi-center studies performed in the same time period are needed in order to accurately identify dermatological problems seen in the geriatric age group in Turkey, and for appropriate measures to be taken.

**Key Words:** Aged, Skin Aging, Skin Diseases

Geliş tarihi : 08.06.2015 • Kabul tarihi: 23.10.2015

İletişim

Yrd. Doç. Dr. Emine Çölgeçen

Tel: 0 354 2127060

Faks: 0 354 2177150

E-posta: drecolgecen@hotmail.com

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı

66000 Yozgat

Gelişmiş ülkelerin yanı sıra gelişmekte olan ülkelerde de giderek yaşlı nüfus artmaktadır. Bunun sonucu ileri yaşlara bağlı deri değişiklikleri ve hastalıkları artış göstermektedir. Yaşlanma ile beraber derinin epidermis tabakasında hücre sayısı azalır. Dermin yüzeyel yağ tabakasında, hidrasyonunda, elastisitesinde ve kalınlığında azalma olur. Böylece yaşlı hastalarda deri incelenerek travmalara daha açık hale gelir, yağ ve ter bezlerinde, dermal kollajen ve elastik liflerde meydana gelen değişikliklerle daha sarkık ve kırışık bir görünüm alır (1-3). Melanosit ve Langerhans hücrelerinin sayısı azalır. Deride kahverengi lekeler, saçlarda seyrekleşme ve grileşme olur. Tırnaklar incelir ve uzaması yavaşlar (4,5).

Yaşlılarda deri hastalıkları sık görülmekte ve toplumun bu hastalıkların önemi konusunda duyarlılığı da gittikçe artmaktadır. Yaşlılıkta görülen deri hastalıklarının büyük bir kısmı, kişinin yaşamını tehdit etmese de yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (1,6). Ülkemizde yaşlı nüfusta görülen deri hastalıkları ile ilgili az sayıda epidemiyolojik çalışma vardır ve bölgemizde daha önce bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Yozgat yöresindeki yaşlı hastalarda görülen deri hastalıklarını ve bunların görülme sıklığını tespit etmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ekim 2010 - Mayıs 2014 tarihleri arasında Yozgat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri hastalar poliklinik kayıtlarından taranmıştır. Dosyalarına ulaşılabilen ve dosyasında yeterli bilgi bulunan 1110 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. Hastaların yaşları, cinsiyeti, dermatolojik bulguları ve tanıları kaydedilmiştir. Hastalar erken yaş grubu (65-75 y) ve ileri yaş grubu (75 yaş üzeri) olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda saptanan deri hastalıkları; enfeksiyöz dermatozlar, enflamatuvar deri hastalıkları, deri tümörleri, kserozis, pruritus, vasküler

değişiklikler, epidermal kalınlaşmalar, immunolojik deri hastalıkları, ultraviyole (UV)'ye bağlı dermatozlar, deri eki hastalıkları ve çeşitli hastalıklardan oluşan diğerleri olarak 11 ana başlık altında gruplandırılmıştır.

İstatistiksel analizde yaş grupları, cinsiyetler ve hastalıklar arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde "ki-kare" testi uygulandı ve değerlendirme yapılırken  $p < 0.05$  ise anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Yaşları 65 ile 95 arasında değişen toplam 1110 hastanın yaş ortalaması  $72.3 \pm 6.2$  olarak tespit edildi. Hastaların 530'u (%47.7) kadın, 580'i (%52.3) erkekti. Erken yaş grubunda 803 hasta (%72.3), ileri yaş grubunda ise 307 hasta (%27.7) saptandı. Her iki yaş grubundaki cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

Hastalarda tanı koyulmuş sistemik hastalık olarak en sık diabetes mellitus (%23) ve hipertansiyon (%57) olduğu gözlemlendi. Ayrıca %53 oranında en az bir sistemik hastalık ve bu nedenle ilaç kullanımı mevcuttu.

On bir ana başlık altında sınıflandırılan dermatolojik hastalıklar sıklık sırasına göre değerlendirildiğinde; 354 (%31.9)

hastada enfeksiyöz dermatozlar, 156 (%14.1) hastada enflamatuvar deri hastalıkları, 141 (%12.7) hastada pruritus, 104 (%9.4) hastada deri tümörleri, 100 (%9) hastada kserozis, 75 (%6.8) hastada immunolojik deri hastalıkları, 36 (%3.2) hastada epidermal kalınlaşmalar, 15 (%1.4) hastada vasküler değişiklikler, 14 (%1.3) hastada deri eki hastalıkları, 12 (%1.1) hastada UV'ye bağlı dermatozlar ve 103 (%9.3) hastada diğer deri hastalıkları saptandı (Tablo 2).

Çalışmamızda 65 yaş üstü hastalarda en sık görülen hastalık grubu enfeksiyöz dermatozlar olarak belirlendi. En sık saptanan hastalık grubu olan enfeksiyöz dermatozlar; yüzeyel mantar hastalıkları, viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar ve paraziter hastalıklar olarak dört gruba ayrıldı. Bu grup içinde yüzeyel mantar hastalıkları ilk sırada yer alırken, mantar hastalıkları arasında ise hastaların %36.8'inde görülen tinea pedis ve onikomikoz birlikteliği ilk sıradaydı. Tinea pedis ve onikomikoz sıklığı diabetik hastalar ile diabeti olmayan hastalar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gözlemlendi ( $p > 0.05$ ). Cinsiyetlere göre dağılımda da anlamlı fark yoktu. Diğer enfeksiyöz dermatozlardan viral enfeksiyonlar %19.5,

**Tablo 1:** Hastaların yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı

Yaş grupları	Cinsiyet				Toplam	
	Kadın	%	Erkek	%	Sayı	%*
65-75	386	48.1	417	51.9	803	72.3
>75	144	46.9	163	53.1	307	27.7
<b>Toplam</b>	<b>530</b>	<b>47.7</b>	<b>580</b>	<b>52.3</b>	<b>1110</b>	<b>100.0</b>

\*Sütun yüzdesidir, diğerleri satır yüzdesidir.

**Tablo 2:** Hastalık grupları

	Sayı	%
1. Enfeksiyöz dermatozlar	354	31.9
2. Enflamatuvar deri hastalıkları	156	14.1
3. Pruritus	141	12.7
4. Deri tümörleri	104	9.4
5. Kserozis	100	9
6. İmmunolojik deri hastalıkları	75	6.8
7. Epidermal kalınlaşmalar	36	3.2
8. Vasküler değişiklikler	15	1.4
9. Deri eki hastalıkları	14	1.3
10. UV bağlı dermatozlar	12	1.1
11. Diğer deri hastalıkları	103	9.3

**Tablo 3:** Enfeksiyöz dermatozlar

<b>Mantar hastalıkları</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Tinea pedis+Onikomikoz	88	24.9
Tinea pedis	66	18.6
Tinea inguinalis	36	10.2
Onikomikoz	28	7.9
Tinea corporis	10	2.8
Tinea versicolor	6	1.7
Tinea manum	5	1.4
<b>Viral enfeksiyonlar</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Zona zoster	50	14.1
Verruka vulgaris	13	3.7
Anogenital verrü	3	0.8
Herpes simplex	3	0.8
<b>Bakteriyel enfeksiyonlar</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Folikülit	17	4.8
Selülit	14	3.9
Fronkül	11	3.1
<b>Paraziter hastalıklar</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Uyuz	5	1.4

**Tablo 4:** Enflamatuvar deri hastalıkları

<b>Ekzemalar</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Kontakt dermatit	31	19.9
Seboreik dermatit	27	17.3
Kserotik ekzema	26	16.7
Nörodermatit	16	10.3
Atopik dermatit	6	3.8
Numuler dermatit	3	1.9
Staz dermatiti	1	0.6
<b>Papüloskuamöz hastalıklar</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Psöriazis	28	17.9
Liken planus	10	6.4
Pitriazis rozea	4	2.6
Parapsöriazis	2	1.3
Pitriyazis likenoides kronika	2	1.3

**Tablo 5:** Deri tümörleri

<b>Malign deri tümörleri</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Bazal hücreli karsinom	9	8.7
Skuamöz hücreli karsinom	3	2.9
Mikozis fungoides	2	1.9
Kaposi sarkomu	1	0.9
<b>Premalign deri tümörleri</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Aktinik keratoz	42	40.4
<b>Benign deri tümörleri</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Seboreik keratoz	24	23.1
Fibrom	12	11.5
Piyojenik granülom	4	3.8
Lipom	2	1.9
Epidermal kist	1	0.9
Ksantom	1	0.9
Venöz göllenme	1	0.9
Benign sebace hiperplazi	1	0.9
Dermatofibrom	1	0.9

bakteriyel enfeksiyonlar %11.9 ve paraziter hastalıklardan uyuz %1.4 oranında görüldü (Tablo 3).

İkinci sık rastlanan grubu ise 156 (%14.1) hasta ile enflamatuvar deri hastalıkları oluşturdu. Bu grupta ekzemalar %10 ve papüloskuamöz hastalıklar da %4.1 sıklıkta saptanmıştır (Tablo 4).

Hastalarda en sık rastlanan üçüncü hastalık grubu pruritus (%12.7) idi. Dördüncü sırayı alan deri tümörleri (%9.4); malign, premalign ve benign deri tümörleri olarak üç gruba ayrıldı. Malign tümörlerin arasında en sık görülen tümörler 9 (%8.7) hasta ile bazal hücreli karsinomdu. İkinci sırada 3 (%2.9) hasta ile skuamöz hücreli karsinom yer almaktaydı. Premalign hastalık alt grubunda 42 (%40.4) hastada aktinik keratoz tespit edildi. Benign tümörler içinde en sık görülenler seboreik keratoz (%23.1), fibrom (%11.5) ve piyojenik granülom (%3.8) idi (Tablo 5).

Kserozis 100 (%9) hastada gözlemlendi. Kserozis yaş grupları ve cinsiyete göre anlamlı farklılık gösteriyordu. İleri yaş grubunda ve kadın cinsiyette istatistiksel olarak daha fazla oranda kserozis saptandı ( $p<0.05$ ).

İmmünolojik deri hastalıkları 75 (%6.8) hastada tespit edildi. Bunlar; 57 (%5.1) hastada ürtiker, 8 (%0.7) hastada büllü hastalıklar, 8 (%0.7) hastada ilaç reaksiyonları ve 2 (%0.2) hastada kollajen doku hastalıkları şeklinde dağılım göstermekteydi.

Epidermal kahlınlaşmalar (korn, kallus, plantar hiperkeratoz) 36 (%3.2) hastada, vasküler değişiklikler (senil ekimoz, pigmente purpurik dermatoz) 15 (%1.4) hastada saptandı.

Deri eki hastalıkları 14 (%1.3) hastada tespit edildi. Bunlar da; 8 (%0.7) hastada alopesi areata, 2 (%0.2) hastada onikogriroz, 2 (%0.2) hastada miliarya rubra, 1 (%0.1) hastada jeneralize hiperhidroz ve 1 (%0.1) hastada da tırnak batması şeklinde dağılım göstermekteydi.

On iki (%1.1) hastada UV nedeniyle oluşan dermatozlar gözlemlendi. Altı (%0.5) hastada elastoz ve derin kır-

sıklıklar görülürken, 3 (%0.3) hastada polimorf ışık erüpsiyonu, 2 (%0.2) hastada fotokontakt dermatit ve 1 (%0.1) hastada da aktinik retiküloid mevcuttu.

Yüz üç (%9.3) hastada diğer hastalıklar tespit edildi. Bunlar sıklık sırasına göre; 46 (%4.1) hastada rozase, 14 (%1.3) hastada insecbite, 13 (%1.2) hastada coğrafik dil, 12 (%1.1) hastada vitiligo, 10 (%0.9) hastada rekürren aftöz stomatit, 4 (%0.4) hastada ikinci derece yanık, 3 (%0.3) hastada diyabetik ayak ve 1 (%0.1) hastada pellegra saptandı.

Hastaların 320'si (%28.8) sonbahar, 299'u (%26.9) yaz, 291'i (%26.2) ilkbahar, 200'ü (%18) ise kış mevsiminde kliniğimize başvurdu.

## TARTIŞMA

Dünya nüfusunun giderek yaşlanması, tedavi olanaklarının artması, kişinin yaşamını tehdit etmemesine rağmen yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen deri hastalıkları gibi çeşitli sağlık problemlerini ön plana çıkarmıştır.

Geriatric hastalarda sık görülen nörolojik bozukluklar, immün sistemde yetersizlik, şişmanlık, beslenme bozuklukları, epidermiste hücre yenilenmesinde azalma ve kişisel bakımdaki yetersizliklerden dolayı enfeksiyon hastalıklarının görülme sıklığı artmıştır. Bu çalışmada ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda olduğu gibi hastalık grupları içinde en sık enfeksiyöz dermatozlar (%31.9) görüldü (1,7-9). Bu grup içinde yüzeysel mantar hastalıkları ilk sırada yer alırken, mantar hastalıkları arasında ise hastaların %36.8'inde görülen tinea pedis ve onikomikoz birlikteliği ilk sıradaydı. Viral hastalık grubunda ise en sık bulunan zona zoster (%72.5) akut dönemde ağrısıyla yerleştiği bölgeye göre çeşitli hastalıklarla karışabilir. Kronik dönemde postherpetik nevralsi gelişirse bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle yaşlı hastalarda

ilk 72. saat içinde antiviral tedavi başlanması önerilmektedir (7).

Çalışmamızda enflamatuvar deri hastalıkları içerisinde yer alan ekzemalar %10 sıklığında saptandı. Ekzemalar içinde en sık kontakt dermatit, ikinci sıklıkta seboreik dermatit gözlemlendi. Yaşlılıkta kontakt dermatitin sık görülmesinde epidermal bariyer fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak iritan ve alerjen maddelere karşı hassasiyetin artması önemli bir rol oynamaktadır. Seboreik dermatitin görülme sıklığının bu yaş döneminde ikinci bir pik yaptığı bilinmektedir (6). Ülkemizde yapılan çoğu çalışmada ekzemalar yaşlı hastalarda sık görülen hastalık grupları içinde bulunmuştur (1,3,7-11).

Pruritus, yaşlılarda sık görülen problemlerden birisidir. Çok fazla sayıda sistemik ve dermatolojik hastalık kaşıntıya neden olur. Deri yaşlandıkça kuru ve kaşıntılı olmaktadır. Epiderminin su tutma kapasitesinin azalması, sık yapılan sıcak banyolar, düşük çevre ısı, ortam neminin az olması derinin daha çok kurumasına yol açar. Geriatrik hastaların %75'inde kserozisin bulunduğu düşünülmektedir (6,12). Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda pruritus %2.6-23.5 (1,2,7-10), kserozis ise %3.1-%45.1 (2,3,7-10,13) arasında değişen sıklıklarda bulunmuştur. Hastalarımızın %12.7'sinde pruritus, %9'unda da kserozis tespit ettik. Kserozis görülme sıklığını banyo yapma alışkanlığı ve coğrafi koşullar etkileyebilir. Ayrıca retrospektif yapılan çalışmaların çoğunda gözden kaçma olasılığı nedeniyle kserozis düşük bulunmuş olabilir. Türkiye'de yapılan iki prospektif çalışmada kserozis görülme sıklığının %41 ve %45.1 bulunması bu durumu desteklemektedir (2,13).

Deri tümörleri, diğer yaş gruplarına göre yaşlılarda daha sık görülür. Bunlardan bazal hücreli karsinom, aktinik keratoz ve yassı hücreli karsinomun oluşumunda UV ışınlarının etkili olduğu bilinmektedir. Ülkemizde yapılan ça-

lışmalarda deri tümörü sıklığı %4,1 ile %81.5 arasında değişmektedir (1-3,7-11). Aradaki büyük farklılığın nedeni, Türkiye'de UV'ye maruziyet açısından bölgesel farklılıklar olması ve çalışma yöntemi ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada deri tümörü sıklığını %9.4 olarak bulduk. Deri tümörleri içinde de en sık aktinik keratozu gözlemledik.

İmmünolojik deri hastalıklarını %6.8 hastada saptadık. Bu grup içinde ürtiker ilk sırada yer alırken büllü hastalıklar ve ilaç reaksiyonları ikinci sırada yer almaktaydı. İnsanların %15-20'sinin yaşamı boyunca en az bir kez ürtiker atağı geçirdiği bilinmektedir. Büllü hastalıklardan özellikle büllöz pemfigoid daha çok yaşlı kişilerde görülür (1,6,14). Yaşlı hastalarda çok sayıda hastalığın varlığı ve çoklu ilaç kullanılması, ilaç reaksiyonlarının daha çok ortaya çıkmasına neden olur. Akut ürtiker, büllü hastalıklar ve ilaç reaksiyonları yaşamı tehdit edebilecek, dermatolojik acil hastalıklardandır (4,6). Ankara'da ve Elazığ'da yapılan üç ayrı çalışmada ilaç reaksiyonlarının yaşlılarda %1.4-4.8 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (1,8,10). Çalışmamızda ilaç reaksiyonlarını %0.7 sıklığında tespit ettik. Bu oranın diğer çalışmalardan daha düşük bulunmasında hastaların daha sık acil servise başvurmaları rol oynamış olabilir.

Sonuç olarak, bölgemizde daha önce benzer bir çalışma yapılmamış olması nedeni ile çalışmamız Yozgat ilinde geriatrik yaş grubunda görülen deri hastalıkları hakkında bilgi vermektedir. Geriatric hastalarda görülen dermatolojik problemler ve sıklık oranları, Türkiye'nin çeşitli illerindeki merkezler arasında yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde geriatrik yaş grubunda görülen dermatolojik hastalıkları tam olarak tespit etmek ve gerekli önlemleri almak için aynı zaman diliminde yapılacak, prospektif, çok merkezli yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- 1- Kokcam I, Dilek N. Yaşlı hastalarda görülen deri hastalıkları. Turkish Journal of Geriatrics 2007;10:113-116.
- 2- Demirseren DD, Emre S, Ateskan U, ve ark. Geriatri poliklinik hastalarında saptanan deri bulgularının prospektif analizi. Turkish Journal of Geriatrics 2010;13:87-91.
- 3- Bilgili SG, Karadag AS, Ozkol HU, et al. The Prevalence of Skin Diseases among the Geriatric Patients in Eastern Turkey. J Pak Med Assoc 2012;62:535-539.
- 4- Laube S. Skin infections and ageing. Ageing Res Rev 2004;3:69-89.
- 5- Norman RA. Geriatric dermatology. Dermatol Ther 2003;16:260-268.
- 6- Yaar M, Gilchrest BA. Aging of skin. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al., editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. p. 963-973.
- 7- Baş Y, Kalkan G, Seçkin HY, ve ark. Geriatrik hastalarda dermatolojik sorunların analizi. Turk J Dermatol 2014;2:95-100.
- 8- Baykal Y, Karaduman A, Bükülmez G. Yaşlı hastalarda deri sorunları. Turkish Journal of Geriatrics 1999;2:156-159.
- 9- Kılıncı I, Ünal İ, Ceylan C, ve ark. Geriatrik hastalarda deri bulguları. Turkish Journal of Geriatrics 2002;5:103-106.
- 10- Yalcın B, Tamer E, Toy GG, et al. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. Int J Dermatol 2006;45:672-676.
- 11- Şaşmaz S, Çelik M, Kerbiçer HÇ, ve ark. Yaşlılarda deri hastalıkları. Turkish Journal of Geriatrics 2003;6:51-54.
- 12- Davis G, Luggen A. Geriatric nurse practitioner care guidelines: pruritus and xerosis in the elderly person. Geriatr Nurs 2003;24:247-248.
- 13- Kiliç A, Gül U, Aslan E, et al. Dermatological findings in the senior population of nursing homes in Turkey. Arch Gerontol Geriatr 2008;47:93-98.
- 14- Akyol A. Büllöz hastalıklar. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2009;2:30-40.



# Perinatal Asfiksi İle Prezente Olan Nemalin Miyopatisi

*A Nemaline Myopathy Presenting with Perinatal Asphyxia*

Nisa Eda Çullas İlarıslan<sup>1</sup>, Dilek Dilli<sup>2</sup>, Nihan Hilal Hoşagaşı<sup>2</sup>, Beril Talim<sup>3</sup>, Engin Demir<sup>4</sup>, Ayşe Aksoy<sup>5</sup>, Ayşegül Zenciroğlu<sup>2</sup>, Nurullah Okumuş<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Genel Poliklinik

<sup>2</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Bilim Dalı

<sup>3</sup> Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Pediatrik Patoloji Bilim Dalı

<sup>4</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>5</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Nemalin miyopatisi değişik derecelerde ve genellikle ilerleyici olmayan veya yavaş ilerleyici kas güçsüzlüğü ile karakterize, nadir görülen herediter bir nöromusküler hastalıktır. Klinik bulgular esas olarak yaygın kas güçsüzlüğü ve hipotoni ile ilişkilidir. Hastalar ağır hipotoni nedeniyle asfiktik doğabilir. Hemen tamamında zamanla solunum ve beslenme yetersizliği gelişir. Uzun ince yüz görünümü, yüksek damak, pektus ekskavatum, skolyoz, ayak deformiteleri ve eklem kontraktürleri gibi bulgular tabloya eşlik edebilir. Kesin tanı kas biyopsisinde Gomori trikrom boyasıyla kas liflerinde kırmızı-mor "çubuk" benzeri nemalin cisimciklerinin saptanmasıyla konulur. Bu yazıda perinatal asfiksi ile prezente olan ve kas biyopsisi ile nemalin miyopatisi tanısı alan bir yenidoğan olgu literatür bilgileri ışığında sunuldu.

**Anahtar Sözcükler:** *Asfiksi, Hipotoni, Nemalin Miyopatisi, Yenidoğan.*

Nemaline myopathy is a rare hereditary neuromuscular disease characterized by variable degree of non-progressive or slowly progressive generalized muscle weakness. Clinical features are mostly related with muscle weakness and hypotonia. Patients may present with birth asphyxia as a result of severe hypotonia. Respiratory insufficiency and feeding difficulty develop eventually in the majority of cases. Narrow and elongated face, high arched palate, pectus excavatum, scoliosis, foot deformities, and joint contractures may also be present. Definite diagnosis of Nemaline myopathy is possible by a muscle biopsy in which modified Gomori-trichrome stain indicates the presence of purple-red colored rod-like structures called "nemaline bodies" in the muscle fibers. Here a newborn who presented with birth asphyxia and diagnosed as nemaline myopathy with muscle biopsy is reported and discussed in the light of literature.

**Key Words:** *Asphyxia, Hypotonia, Nemaline Myopathy, Newborn.*

Nemalin miyopatisi (diğer adıyla nemalin rod miyopatisi) değişik derecelerde ve genellikle ilerleyici olmayan kas güçsüzlüğü ile karakterize nadir görülen bir konjenital, herediter ve nöromusküler hastalıktır. İlk kez 1963 yılında Shy ve Conen tarafından tanımlanmıştır (1). Hastalığın sıklığının 1/50.000 olduğu tahmin edilmektedir (2).

Konjenital miyopatiler heterojen bir grup nöromusküler hastalık olup sarkomerik proteinleri kodlayan çeşitli genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (3). Nemalin miyopatisi konjenital miyopatilerin sık görülen tiplerinden biridir (4). Bugün hastalık iyi tanımlanan bir antite olup hastalığın patogenezinden sorumlu çok sayıda gen defekti bildirilmiştir.

Klinik bulgular esas olarak yaygın kas güçsüzlüğü ve hipotoni ile ilişkilidir. Hastalar ağır hipotoni nedeniyle asfiktik doğabilir (5). Zamanla solunum

ve beslenme yetersizliği gelişir. Uzun ince yüz görünümü, yüksek damak, pektus ekskavatum, skolyoz, ayak deformiteleri ve eklem kontraktürleri gibi bulgular eşlik edebilir (6). Kas biyopsisinde gomori-trikrom boyasıyla kas liflerinde kırmızı-mor cisimciklerin saptanması tanısaldır (2). Bu yazıda perinatal asfiksi ile prezente olan ve kas biyopsisi ile nemalin miyopatisi tanısı alan bir yenidoğan olgu sunuldu.

## OLGU SUNUMU

Olgunun dış merkezde, 23 yaşındaki gravida 3, parite 2, abortus 1, yaşayan 2 anneden 39. gebelik haftasında vajinal yolla 2500 gr ağırlığında mekonyumlu doğduğu öğrenildi. Bebeğin 1. ve 5. dk APGAR skorlarının sırasıyla 1 ve 5 olduğu bildirildi. Spontan solunumu olmaması nedeniyle doğum salonunda derin trakeal aspirasyon, pozitif basınçlı ventilasyon ve entübasyon uygulandığı öğrenilen hasta,

Geliş tarihi : 09.06.2015 • Kabul tarihi: 23.10.2015

İletişim

Uzm. Dr. Nisa Eda Çullas İlarıslan

Tel: 0 312 595 57 63

Faks: 0 312 319 14 40

E-posta: md.eda@hotmail.com

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Dikimevi/Cebeci- Ankara 06100



postnatal 2. gününde, yenidoğan yoğun bakım ünitemize mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) ve perinatal asfiksi ön tanılarıyla entübe halde kabul edildi. Düzenli gebelik takibi yapılan annenin; rutin ultrasonografide azalmış fetal hareketler, polihidramniyoz ve eklem kontraktürü görülmemiştir. Doğuma kadar fetal kalp hızı monitorizasyonunda fetal bradikardi tesbit edilmemiştir. Doğum esnasında perinatal asfiksiye yol açabilecek uterin rüptür, plasental dekolman veya umbilikal kord prolapsusu gibi bir komplikasyon bildirilmemiştir. Anne doğum sonrasında sorgulandığında gebeliğin son iki gününde bebek hareketlerinin azaldığını fark ettiğini belirtti. Anne-baba arasında üçüncü derece akrabalık olduğu ve ailede bilinen kas hastalığı öyküsü olmadığı öğrenildi.

İlk muayenede yaygın hipotoni, derin tendon reflekslerinde belirgin azalma, her iki elde ulnar deviasyon, göğüs deformitesi ve yüksek damak dikkati çekti. Dilde fasikülasyon izlenmedi.

Hastanın doğduğu merkezde umbilikal kord pH ile yaşamın ilk saatlerinde arter kan gazı ve kas enzimi ölçümlerinin yapılmadığı öğrenildi. Postnatal ikinci günde kliniğimizde yapılan laboratuvar incelemelerinde kas enzimlerinde anlamlı yükseklik saptanmadı. Kreatin kinaz [(CK:550 U/L (N: 87-725 U/L), yaşamın ilk 72-100.saatinde)], laktat dehidrogenaz [(LDH:604 IU/L (N:170-580 U/L)] idi ve değerler günler içerisinde giderek geriledi (postnatal 4. gün CK:221 U/L, LDH: 401 IU/L). Hastanın hipotonisitesinin yanı sıra eşlik eden diğer bulguları nedeniyle yapılan tetkiklerinde; metabolik tarama testleri ve tiroid fonksiyonları normal olarak sonuçlandı. Oftalmolojik muayenede özellik yoktu. Ekokardiyografide dekstrocardi dışında patoloji saptanmadı. Kromozom analizi normal olup, tip 1 spinal musküler atrofi yönünden SMN1 geninde mutasyon saptanmadı.

Hipotonisitesi devam eden ve ventilatörden ayrılmayan hastanın ağzında ters V görünümü ve ekstremitelelerinde yaygın kontraktürler gelişti (Şekil-1). Postnatal yirminci günde sağ bacakta

kontraktüre ikincil femur kırığı oluştu ve atele alındı.

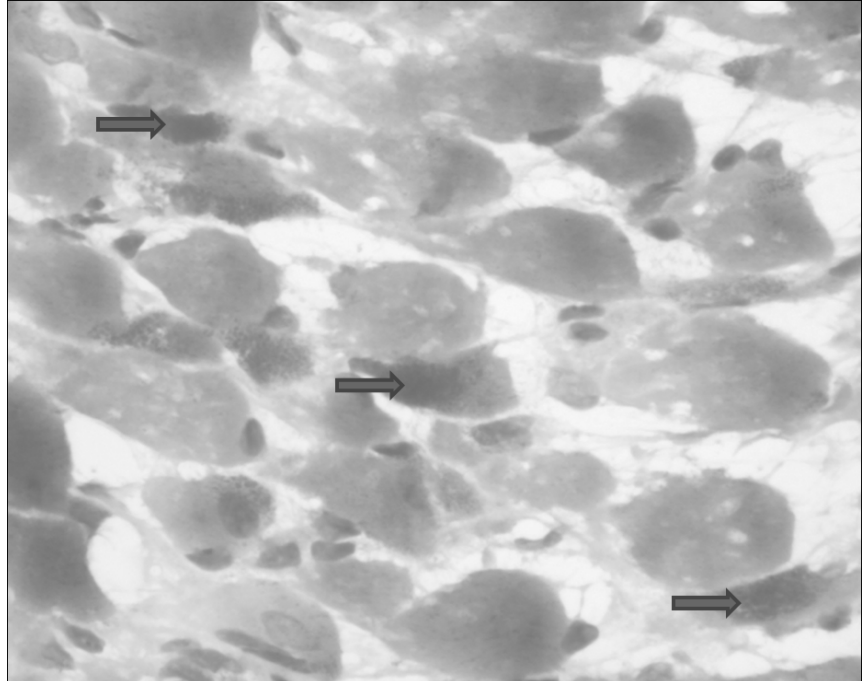
Hipotoni nedeninin aydınlatılmasına yönelik olarak yapılan kas biyopsisinde; kas lifleri arasında çap farkı ve gomori-trikrom boyasında nemalin cisimcikleri ile uyumlu birçok lifte

kırmızı-mor renkli birikimler saptandı (Resim-2). Kas biyopsisiyle nemalin miyopatisi tanısı alan hastadan genetik inceleme için kan örneği alındı ancak teknik nedenlerle test yapılamadı.

Solunum, enfeksiyon kontrolü ve beslenme yönünden destek tedavileri ve-



Şekil-1: Olgunun fiziksel görünümü. Uzun ince yüz, ağızda ters "V" görünümü, kurbağa pozisyonu, ekstremite kontraktürleri görülmekte.



Şekil-2: Kas biyopsisi. Gomori trikrom boyası ile çok sayıda kırmızı-mor renkli birikimler (nemalin rodlar).

rilen hastanın takibinde trakeostomi ve gastrostomi açıldı. Ventilatör bağımlılığı devam eden hasta postnatal yedinci ayda pnömoni ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

## TARTIŞMA

Nemalin miyopatisi; özellikle yüz, boyun ve gövde fleksör kasları, ayak dorsifleksör kasları ve parmak ekstensör kaslarını tutan; yaygın hipotoni ve kas güçsüzlüğü ile karakterize bir konjenital miyopatidir (1,6). Kas güçsüzlüğü her ne kadar yaygın olsa da solunum kasları gibi bazı kaslardaki güçsüzlük daha belirgin olabilmektedir (7). Hastalar hipotoniye bağlı ciddi solunum ve beslenme yetersizliği bulguları gösterirler. Aynı zamanda bizim olgumuzda olduğu gibi uzun ince yüz, yüksek damak, pektus ekskavatum, skolyoz, ayak deformitesi ve eklem kontraktürleri görülebilir (6).

Hastalığın tanısında öncelikle detaylı bir öykü alınmalıdır. Tüm konjenital miyopatilerde olduğu gibi gebelikte azalmış fetal hareketler; fetal ultrasonografide polihidramniyoz, eklem kontraktürleri, fetal bradikardi; prematür doğum, doğum asfiksisi, malprezentasyon, soygeçmişte aile öyküsü ve anne-baba arasında akrabalık sorgulanmalıdır. Fizik incelemede özellikle proksimal kaslarda daha belirgin olan yaygın hipotoni, derin tendon reflekslerinde azalma ve hastalığa ilişkin önceden bahsedilen klinik bulgulara dikkat edilmelidir. Laboratuvar incelemelerinde serum CK düzeyi normal veya hafif yükselmiştir (2,7,8). Ancak, konjenital miyopatili hastalarda perinatal asfiksi riskinin artmış olduğu ve asfiktik yenidoğanlarda yüksek CK düzeyleri ile karşılaşılacağı unutulmamalıdır. Olgumuzda, perinatal asfiksi öyküsü mevcut olmasına rağmen, hipotonisinde düzelme görülmemesi ve ek fizik muayene bulgularının saptanması nedeniyle konjenital miyopati ön tanısı düşünüldü.

Nemalin miyopatili hastalarda elektromiyografi (EMG) bulguları üç yaş öncesinde hafif miyopatik patern göstermekte olup özellikle ilk aylarda uygulanması teknik olarak çoğu kez mümkün değildir (2). Olgumuzda da bu nedenle EMG yapılmadı.

Hipotonik bir yenidoğan bebekte konjenital miyopati tanısı; klinik bulgular ile birlikte; normal ya da hafif yüksek CK düzeyleri ve kas biyopsisindeki karakteristik histopatolojik özellikler ile konulur (9,10). Yunanca “ıplık” anlamına gelen “nema” kelimesinden türeyen nemalin miyopatisi, konjenital miyopatiler içinde patogenezi en iyi anlaşılmış olanıdır. Nemalin miyopati, kas liflerindeki sarkomerik ince filamanların bileşenlerini kodlayan genlerin (alfa ve beta tropomiyozin, troponin T, nebulin ve alfa aktinin) veya sarkomerik ince filamanların yapım ve yıkımından sorumlu olan proteinlerin defektleri sonucunda ortaya çıkar (4). Hastalıkla ilişkili genler ince filamanın kontraktil aparatını kodlamakta olduğu için bir ince filaman hastalığı olarak kabul edilmektedir (10). Çok ağır etkilenen kasların biyopsisinden kaçınılması ve birden fazla örnekleme yapılması önerilmektedir. Işık mikroskopunda gomori-trikrom boyamasında “nemalin rod (çubuk)” cisimcikler görülür (1). Bu boyama ile çubuklar mavi-yeşil olan miyofibriller alanda kırmızı renkte boyanırlar. Bu çubukların miyofibriller arasındaki dağılımı rastgele olmakla birlikte sıklıkla sitoplazma içinde subsarkolemmal alanda ve nükleus etrafında; nadiren de nükleus içinde yer alırlar. Klasik hematoksilin-eozin boyasıyla görülmezler. Biyopside saptanan çubuk sayısı ile klinik şiddet arasında bir korelasyon bulunmamaktadır (11). Bazen, yenidoğanlarda olduğu gibi, liflerin çok küçük olduğu durumlarda ışık mikroskopisinde nemalin rod cisimcikleri fark edilemeyebilirler. Bu gibi durumlarda elektron mikroskopide elektron dens çubuklar şeklinde izlenirler (12). Bu çubuklar Z-diskler ile yapısal devamlılık göstermekte olup disklerin kalınlığında artışa neden olurlar. Aynı zamanda tip 1 lif hakimiyeti ve asit fosfataz aktivitesinde artış görülebilir. Asit fosfataz aktivitesindeki artış, lizozomal enzim aktivasyonu ve hücresel yıkımı tetikleyen bir dejeneratif süreci düşündürür (6). Olgumuzda da hipotoni nedeninin aydınlatılmasına yönelik olarak yapılan kas biyopsisinde kas lifleri arasında çap farkı mevcut olup, gomori-trikrom boyasında birçok lifte nemalin rodla uyumlu kırmızı-mor renkli birikimler saptandı.

Hastalık, ENMC (European Neuromuscular Center) Uluslararası Nemalin Miyopatisi Konsorsiyum'u tarafından altı klinik kategoriye ayrılmıştır (13). Alt gruplar klinik bulguların başlangıç zamanı ve klinik tutulumun derecesi dikkate alınarak tanımlanmıştır: 1) Ağır konjenital form 2) Orta şiddetli konjenital form 3) Tipik form 4) Çocukluk çağında başlayan hafif form (Juvenil Form) 5) Erişkin form (sıklıkla HIV veya monoklonal gammopati ile ilişkili) 6) Diğer formlar (ör: oftalmopleji, kardiyomiyopati).

Ağır konjenital form olguların %16'sını oluşturur ve en ağır tiptir (2). Doğumda spontan hareketler ve solunum yoktur. Kontraktürler ve konjenital kırıklar olabilir. Bu formun diğer önemli özellikleri yüksek damak, kardiyomiyopati ve oftalmoplejidir. Ara konjenital formda (%20) ise doğumda spontan solunum ve hareket mevcuttur. Hastalar erken çocukluk çağında solunum cihazına ihtiyaç duyar, oturamaz, yürüyemezler ve kontraktürler hastalığın erken evresinde oluşmaya başlar. Solunum yetmezliği veya pnömonilere bağlı olarak yaşamın ilk hafta veya aylarında ölüm sıklığıdır (10). Tipik form (%46) en sık görülen formdur. Erken çocukluk çağında boyun fleksörlerinde, bulbar, fasiyal ve solunum kaslarında güçsüzlük ile karakterizedir. Distal kas tutulumu da hastalığın geç döneminde tabloya eklenir ve motor gelişim basamakları gecikir. Juvenil formda ise fasiyal tutulum görülmez, diğer bulgular tipik form ile örtüşür. Hastalığın erişkin dönemde tanımlanmış formunun yanı sıra kardiyomiyopati, oftalmopleji ile seyreden formu da mevcuttur. Bizim olgumuz perinatal asfiksiden etkilenmişti ve doğumdan itibaren belirgin hipotonisi mevcuttu. Takibinde kontraktüre ikincil femur kırığı gelişmesi nedeniyle ağır konjenital form olarak kabul edildi. Bu hastalarda ileri yaşlarda kardiyomiyopati gözlenebilir. Olgumuzda kardiyomiyopati bulgusu yoktu ve saptanan dektrokardinin koinsidental olduğu düşünüldü.

Nemalin miyopatinin moleküler olarak tanımlanmış tüm formları otozomaldır; çoğu kez otozomal

resesif, nadiren de otozomal dominant geçiş göstermektedir. De novo dominant mutasyonlar da bildirilmiştir (4,7). Hastalık ile ilgili olarak şu ana kadar tanımlanmış on adet gen defekti ve bu genler ile ilgili çok sayıda mutasyon bulunmaktadır (14). Gen defektlerinin hepsi sarkomerin ince filamanlarındaki proteinlerde yer almaktadır. Bu genler *TPM3* (alfa-tropomiyozin) (NEM 1), *NEB* (nebulin) (NEM2), *ACTA1* (alfa-aktinin) (NEM3), *TPM2* (beta-tropomiyozin) (NEM4), *TNNT1* (troponin T) (NEM5), *KBTD13* (BTB domain-protein 13) (NEM6), *CFL2* (kofilin 2) (NEM7), *KLHL40* (Kelch-benzeri-40) (NEM8); *KLHL41* (Kelch benzeri-41) (NEM9) ve *LMOD3* (Leiomodin 3) (NEM10)'dur. Genetik olarak test edilen olguların yarısını *NEB* gen mutasyonları, %20'sini *ACTA1* gen mutasyonları oluşturmaktadır (5). Hastalığın genetik heterojenitesi ve

özellikle *NEB* geninin büyük olmasından dolayı olguların tümüyle genetik incelemesi mümkün olmamıştır. Ancak, yeni kuşak teknolojiler ile daha detaylı inceleme imkanı sağlanmaktadır. Literatürde *TPM3* geninde normalde görülen otozomal dominant kalıtım haricinde resesif kalıtılan Türk olgular bildirilmiştir (15). Mutasyon saptanan olguların ailelerinde de genetik tarama ve annenin sonraki gebeliklerinde prenatal tanının yapılması önerilmektedir. Olgumuzun genetik analizi yurtdışına gönderildi ancak teknik nedenler ile yapılamadı.

Hastalığın kesin tedavisi mevcut olmayıp, diğer konjenital miyopatilerde olduğu gibi destek tedavileri söz konusudur (16). Multidisipliner bir yaklaşım ile yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve yaşam süresinin uzatılması amaçlanır. Bu amaçla solunum desteğinin sürdürülmesi, alt solunum yolu

enfeksiyonlarının agresif tedavisi, ağızdan beslenme mümkün değilse nazogastrik sonda ile veya gastrotomi yoluyla yeterli kalori desteğinin verilmesi, skolyoz veya eklem kontraktürü varlığında ortopedi danışımı ve fizik tedavi desteği önerilmektedir. Tüm hastalarda kardiyak değerlendirme yapılması gerekmektedir, çünkü takipte kardiyomiyopati ve kor pulmonale gelişen az sayıda olgu mevcuttur (17). Hastamızda da bu basamakların hepsi uygulandı.

Sunulan olguda başlangıçta MAS ve perinatal asfiksi düşünülmeyle birlikte öykü, klinik bulgular ve kas dokusunun histopatolojik olarak incelenmesi ile nemalin miyopatisi tanısı konuldu. Bu olgu vesilesiyle perinatal asfiksi ön tanısıyla izlenen hastalarda sebat eden yaygın hipotoni varlığında konjenital miyopatilerin de akılda tutulması gerektiği vurgulanmak istendi.

## KAYNAKLAR

- Shy GM, Engel WK, Somers JE et al. Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. Brain. 1963; 86:793-810.
- North KN, Ryan MM, Pagon RA; et al; editors. Nemaline Myopathy. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. 2002 Jun 19 [updated 2014 Sep 18].
- Piteau SJ, Rossiter JP, Smith RG et al. Congenital myopathy with cap-like structures and nemaline rods: case report and literature review. Pediatr Neurol. 2014; 51:192-197.
- Marttila M, Hanif M, Lemola E et al. Nebulin interactions with actin and tropomyosin are altered by disease-causing mutations. Skelet Muscle. 2014;4:15.
- Kawase K, Nishino I, Sugimoto M et al. Hypoxic ischemic encephalopathy in a case of intranuclear rod myopathy without any prenatal sentinel event. Brain Dev. 2015;37:265-269.
- Youssef NC, Scola RH, Lorenzoni PJ et al. Nemaline myopathy: Clinical, histochemical and immunohistochemical features: Arq Neuropsiquiatr. 2009; 67:886-891.
- Wallgren-Pettersson C, Sewry CA, Nowak KJ et al. Nemaline myopathies. Semin Pediatr Neurol. 2011;18:230-238.
- Jain D, Sharma MC, Sarkar C et al. Congenital myopathies: a clinicopathological study of 25 cases. Indian J Pathol Microbiol. 2008;51:474-480.
- Gurgel-Giannetti J, Reed UC, Marie SK et al. Rod distribution and muscle fiber type modification in the progression of nemaline myopathy. J Child Neurol. 2003; 18: 235-240.
- Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM et al. Congenital myopathies: an update. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012; 12:165-74.
- Malfatti E, Lehtokari VL, Böhm J et al. Muscle histopathology in nebulin-related nemaline myopathy: ultrastructural findings correlated to disease severity and genotype. Acta Neuropathol Commun. 2014; 12:2:44.
- Yin X, Pu CQ, Wang Q et al. Clinical and pathological features of patients with nemaline myopathy. Mol Med Rep. 2014;10:175-82.
- Wallgren-Pettersson C, Laing NG. Report of the 83rd ENMC International Workshop: 4th Workshop on Nemaline Myopathy, 22-24 September 2000, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2001;11:589-595.
- Nowak KJ, Davis MR, Wallgren-Pettersson C et al. Clinical utility gene card for: Nemaline myopathy. Eur J Hum Genet. 2015; Feb 25. doi: 10.1038/ejhg.2015.12.
- Lehtokari VL, Pelin K, Donner K et al. Identification of a founder mutation in TPM3 in nemaline myopathy patients of Turkish origin. Eur J Hum Genet. 2008;16:1055-1061.
- Wang CH, Dowling JJ, North K et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. J Child Neurol. 2012;27:363-382.
- Nagata R, Kamimura D, Suzuki Y et al. A case of nemaline myopathy with associated dilated cardiomyopathy and respiratory failure. Int Heart J. 2011;52:401-405.

# Veziköüretal Reflüde Antibiyotik Profilaksisi

Antibiotic Prophylaxis in Vesicoureteral Reflux

Onur Telli<sup>1</sup>, Barış Esen<sup>1</sup>, Tarkan Soygür<sup>1</sup>, Berk Burgu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Primer veziköüretal reflü (VUR) mesane disfonksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu riskinde artışla yakından ilişkili olan çocukluk çağına ait sık ve önemli bir patolojidir. VUR tanısı alan çocukların çoğunda kendiliğinden geçse de, bir kısmında reflü nefropatisi, hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu ve mesane disfonksiyonu gibi olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Antibiyotik profilaksisi VUR'lu hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilirken son çalışmalara bakıldığında kesin bir görüş birliği olmadığı izlenmektedir. Bu derlemede primer VUR'de antibiyotik profilaksisine güncel yaklaşımlar güncel kılavuzlar eşliğinde değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: **Veziköüretal Reflü, Profilaksi, Antibiyotik**

Vesicoureteral reflux (VUR) which is associated with bladder dysfunction and increased risk of urinary tract infection (UTI), is a common and important urinary system abnormality seen in children. Although VUR spontaneously resolves in most of the cases, it might lead to severe complications including reflux nephropathy, hypertension, UTI and bladder dysfunction. The continuous antibiotic prophylaxis (CAP) in the management of VUR is first choice of therapy. However, controversy exists on CAP in the current studies and some questions have not been properly answered yet. In this paper the recent trends of CAP in VUR is reviewed under current guidelines.

Key Words: **Vesicoureteral Reflux, Prophylaxis, Antibiotic**

Primer veziköüretal reflü (VUR), idrarın mesaneden üretere retrograd akımı olarak tanımlanmaktadır (1). Sağlıklı hasta popülasyonunda VUR insidansı <%1 iken, ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda bu insidans çok daha yüksektir. Bu durum, VUR'un rekürren idrar yolu enfeksiyonlarına (İYE), pyeloneritlere ve buna bağlı olarak renal skar oluşumuna neden olduğunu düşündürmüştür (2).

VUR tedavisinde temel amaç pyelonefrit riskini azaltarak renal fonksiyonu mümkün olduğunca korumaktır. Reflünün spontan düzelmeye doğal bir yatkınlığı vardır. Büyümeyle birlikte submukozal üreterin boyu uzar, üreterovezikal bileşke yeniden şekillenip antireflü mekanizma sağlamlaşır ve mesane dinamikleri düzelir. VUR tedavisinde günümüzdeki tedavi seçenekleri; cerrahi tedaviler ya da antibiyotik profilaksi verilmesidir. Konservatif yaklaşım gözlem (yalnızca İYE

geçirdiğinde İYE tedavisi), intermitan ya da devamlı antibiyotik profilaksisini (DAP) ve alt üriner sistem disfonksiyonu olanlarda mesane rehabilitasyonunu içerir. Konstipasyon diyeti, hidrasyon, zamanlı defekasyon ve düzenli işeme ile İYE sıklığı azalır; reflünün düzelmesine yardımcı olur. VUR'de antibiyotik profilaksi verilmesinin amacı; idrarı steril tutarak pyelonefrit riskini azaltmak ve pyelonefrite sekonder yeni renal skar oluşumunun önüne geçmektir. Literatürde antibiyotik profilaksisinin koruyucu etkisi üzerine farklı hasta popülasyonlarında yapılmış ve birbirinden farklı sonuçlar bulunmuş randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Bu derlemede, antibiyotik profilaksisi verilmesinin VUR'da rekürren İYE gelişimi ve yeni renal skar oluşumu üzerine koruyucu etkisi üzerine son 10 yıl içerisinde yapılmış randomize kontrollü çalışmalar sistematik bir şekilde derlenmiştir.

Geliş tarihi : 29.06.2015 • Kabul tarihi: 22.10.2015

İletişim

Uz. Dr. Onur Telli

Tel: 0 312 595 55 64

E-posta: onurtelli@yahoo.com

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı 06590 Cebeci/Ankara

## YAKIN ZAMANDA DEVAMLILIK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR:

DAP ana problemler; etkinliğini gösteren kanıtların olmadığına dair kaygılar, hastanın ilaç kullanımına uyumunun kısıtlı olduğuna dair yapılan bazı çalışmalar, ve bu tedavinin antibiyotik dirençli organizmaların ortaya çıkmasına neden olabileceğine dair kaygılar öne çıkmaktadır (3).

Son 10 yıl içerisinde VUR' da antibiyotik tedavisinin etkinliğini sorgulayan ve farklı sonuçlar bulan çeşitli çok merkezli çalışmalar yapılmıştır. Tablo 1 bu çalışmaları özetlemekte ve bu çalışmalarda alınan hasta popülasyonun özellikleri ve her kriterde buldukları sonuçlardaki farklılıklar vurgulanmaktadır.

VUR' da antibiyotik profilaksisini başarısız bulan çalışmalara bakıldığında görece daha düşük riskli; düşük dereceli reflüsü olan, daha önce sadece 1 kez idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş, ve eğer araştırılmışsa düşük renal hasarı olan hastaların çalışmaya dahil edildi-

ği görülmektedir. İYE tanısı konulmasında kullanılan "poşet" spesmenler kullanılması ve erkek çocukların sünnetsiz olması ya da sünnet durumunun bilinmiyor olması, artan yüksek İYE oranlarına katkıda bulunmuş olabilir.

Roussey-Kesler ve ark.(4) tarafınca yapılan bir çalışmada, antibiyotik profilaksisini başarısız bulan çalışmaların sonuçlarını da sorgulamak amacıyla düşük dereceli reflüsü olan (Grade I-III) 1 ay-3 yaş arası ilk ateşli idrar yolu enfeksiyonu sonrası voiding sistoüretrografi (VCUG) ile tanı konan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada antibiyotik profilaksisi sadece grade III VUR olan erkek hastalarda enfeksiyon riskinde istatistik olarak anlamlı bir azalmayı sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanında İsvec, reflü çalışmasında, yüksek reflülü (Grade III-V) olan, rekürren İYE ve renal skar gelişim riski açısından kız ve erkek cinsiyetler arasındaki farka dikkat çekilmiştir. Bir iki yaş arası II-IV derece reflülü 203 çocuğun katıldığı bu çalışmada DAP, endoskopik enjeksiyon ve yalnızca gözlemin etkinliği

karşılaştırılmıştır. DAP grubundaki 43 kız hastanın 8'inde (% 19), enjeksiyon yapılan 43 kız hastanın 10'unda (% 23) ve gözlem grubundaki 42 kız hastanın 24'ünde (% 57) ateşli İYE gözlenmiştir. DAP grubundaki kızlarda hiç yeni skar oluşumu görülmezken, endoskopi grubundaki 5 hastada ve gözlem grubundaki 8 hastada yeni skar tespit edilmiştir. Erkeklerde ise İYE tekrarı veya renal hasar açısından bir farklılık bulunmamıştır (5). Daha önce en az bir kez ateşli İYE geçiren 576 hastanın alındığı (Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts) PRİVENT çalışmasında en az bir kez İYE geçiren 576 çocuk 12 ay boyunca günlük trimetoprim-sulfamethoksazol veya plasebo almak üzere iki gruba ayrılmış ve hastaların %42'inde VUR izlenmiştir. Plasebo grubunda hastaların %19'unda ve trimetoprim-sulfamethoksazol grubunda ise hastaların %13'ünde İYE geliştiği gözlenmiştir. Fakat antibiyotiklerin ateşli İYE gelişmesini önleyen bu etkisinin yaş, cinsiyet, reflü durumu ve reflü

**Tablo 1:** VUR' da antibiyotik tedavisinin etkinliğini sorgulayan ve farklı sonuçlar bulan çeşitli çok merkezli çalışmalar

Çalışmalar	Antibiyotik profilaksisini başarısız bulan yayımlar				Antibiyotik profilaksisini başarılı bulan yayımlar			
	Garin et al (11)	Montini et al (7)	Pennesi et al (12)	Hari et al (13)	Roussey-Kessler et al (4)	Swedish Reflux Trial (Branström et al (5))	PRİVENT Craig et al (6)	RIVUR (Hoberman et al) (8)
Yıl	2006	2008	2008	2014	2008	2010	2009	2014
Hasta yaşı	3 ay-18 yıl	2 ay-< 7 yaş	< 30 ay	1 – 12 yaş	1 ay-3 yıl	12-24 ay	<18 yaş	2 ay-6 yıl
Kız/Erkek hasta sayısı	128/75	234/104	52/48	31/62	156/69	128/75	369/207	558/49
Takip süresi	1 yıl	1 yıl	2 yıl Ab, 4 yıl takip	5 yıl	1.5 yıl	2 yıl	1 yıl	2 yıl
VUR derecesi	0-III	0-III	II-IV	I-IV	I-III	III-IV	0-V	I-IV
Bazal renal skar varlığı %								
DAP(-)	3.4	27.5	18	13	Bilgi yok	57(kız) 69(erkek)	25	3.1
DAP(+)	9	33.1	22	23.4	Bilgi yok	51(kız) 81(erkek)	25	4.1
Yeni Skar oluşumu %								
DAP(-)	3.4	1.9	36	7	Bilgi yok	19(kız) 4(erkek)	8	8.4
DAP(+)	9	1.1	40	10.8	Bilgi yok	0(kız) 0(erkek)	7	8.2
Rekürren ateşli İYE %								
DAP(-)	1.7	19.6	30	3	26	57(kız) 4(erkek)	12.2	37.4*
DAP(+)	12.9	12.1	36	10	13	19 (kız) 8 (erkek)	20.6	25.4**
Odds Ratio	7.38 (0.88-61.97)	1.62 (0.24-1.64)	1.20 (0.54-2.64)	3.33	0.81 (0.38-1.72)	0.39 (0.18-0.88)	0.58 (0.26-1.32)	0.54 (0.35-0.82)

DAP, Devamlı antibiyotik Profilaksisi; VUR, Vezikoüretal Reflü;

\* 2 yıllık takipte kayıp verisi olup İYE geçirmiş Kabul edilenler

\*\* 2 yıllık takiplerinde kayıp verisi olup İYE geçirmemiş kabul edilenler

derecesi gibi değişkenlerden etkilenmediği ve yeni renal skar oluşumunda 2 grup arası bir fark olmadığı görülmüştür (6). Başka bir kontrollü randomize çalışmada ilk ateşli İYE sonrası profilaksi uygulanmayan ve 12 ay boyunca profilaksi uygulanan iki grup karşılaştırılmış ve profilaksi almayan 46 hastanın 9'unda ve profilaksi alan 82 hastanın 10'unda tekrar eden İYE izlenmiştir (7).

NIH (National Institute of Health) tarafından yapılan çok merkezli, prospektif, randomize bir kontrollü bir çalışma olan RIVUR çalışması (Randomized Intervention for Children with Vesico-Ureteral Reflux) ile grade I-IV reflüsü olan hastalarda 2 ay- 6 yaş arasındaki 607 hastada antibiyotik profilaksisinin etkinliğini araştırılmıştır. İki yıl takip süresi olan bu çalışmada ateşli idrar yolu enfeksiyonu birincil sonuç olarak değerlendirilirken, antibiyotik tedavisini bırakma ve renal skar oluşumu ise ikincil sonuçlar olarak değerlendirilmiştir. Profilaksi grubunda 302 hasta düşük doz trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX) alırken, 305 hasta plasebo ilaç kullanılmıştır. İki yıl sonunda profilaksi grubunda rekürren ateşli enfeksiyon yüzde 50 daha az bulunurken, renal skar oluşumu oranları arası herhangi bir fark görülmemiştir. Antibiyotik profilaksisinin yararı özellikle mesane disfonksiyonu olanlarda daha belirgin olduğu görülmüş ve %63 oranında antibiyotik direnci ile karşılaşmıştır. Bu çalışma değerlendirilmesinin grade IV VUR olan hasta sayısının az olduğu, daha çok düşük grade reflüsü olan hastaların alındığı, ve de hastaların çoğunluğunun kız olduğu (558/607) göz önünde tutulması gerekir (8). RIVUR ve diğer çalışmaların sonucunda İYE riski yüksek olduğu için kız çocuklarında, spontan rezolüsyon oranı düşük olan yüksek dereceli ve büyük çocuklardaki reflülerde renal

hasar ilerleyebileceği için renal skar olan VUR'lu çocuklarda DAP tercih edilebilir.

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar da göstermektedir ki; hasta özellikleri, reflü derecesi ve eşlik eden alt üriner sistem disfonksiyonu gibi durumlar, profilaksi tedavisi ile enfeksiyon rekürrensi arasındaki sonuçların çok farklı çıkmasına neden olmaktadır. Bu da hekimin tedavi planlamasında hastanın bireysel özelliklerini ve kendi deneyimlerini olası sonuçları aile ile tartışarak vermesinin önemini daha da arttırmaktadır.

### Kılavuzlar

Literatürdeki verilerin genelde retrospektif ve düşük kanıt düzeyine sahip veriler olması ve birbiri ile çelişen sonuçlar ortaya koyması nedeni ile kesin hükümler ortaya koyan kılavuzlar ortaya koymak vezikoüreteral reflü açısından zordur. Ancak hekimlere pratik bir yaklaşım geliştirmeleri açısından Amerikan Üroloji kılavuzları (AUA) ve Avrupa Üroloji kılavuzlarının (EAU) vezikoüreteral reflüde antibiyotik profilaksisi üzerine önerilerinden kısa bahsetmek yararlı olacaktır;

### EAU:

EAU kılavuzları antibiyotik profilaksisinin düşük reflü evreli hastalarda etkinliğinin olmadığı ya da çok kısıtlı etkinliği olduğunu söylemekle birlikte, grade III-IV reflüde profilaksinin rekürren enfeksiyonu engellediğini çalışmaların gösterdiği söyler ancak ileri renal hasar oluşumunu engellediği kanıtlanmadığını belirtir.

Antibiyotik profilaksisi gerekmeyen hastaları seçmek risklidir. Karar vermede genç yaş, alt üriner sistem disfonksiyonu varlığı, kız cinsiyet ve sünnet durumu gibi İYE için risk faktörleri

varlığı etkili olabilir. Tuvalet eğitimi tamamlanıp alt üriner sistem disfonksiyonu olmadığı gösterilinceye kadar tüm reflülü çocuklara antibiyotik profilaksisi verilmesini hekimler açısından pratik bir yaklaşım olarak önerir. Ayrıca alt üriner sistem disfonksiyonu olan tüm çocuklara mutlaka verilmesini önerir (9).

### AUA:

AUA kılavuzları <1 yaş, grade I-II reflüsü olan, geçirilmiş ateşli İYE olmayan ve renal kortikal anomalisi olmayan hastalarda antibiyotik profilaksisini uygun bir seçenek olarak vermektedir. Bir yaş üstü çocuklarda ise ateşli İYE öyküsü olmayan, mesane-bağırsak disfonksiyonu olmayan ve renal kortikal anomalisi olmayan hastalar için profilaksi verilmeden takip edilmesi uygun bir seçenek olarak verilmektedir (10).

### SONUÇ

Literatürde yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalar farklı hasta popülasyonları alınarak yapılması nedeniyle antibiyotik profilaksisinde kesin hükümler vermeye yetecek kanıt ortaya koyamamaktadır. Kılavuzlarda da belirttiği üzere; özellikle alt üriner sistem disfonksiyonu olan ve yüksek dereceli reflüsü olan hastalarda antibiyotik profilaksisinin rekürren idrar yolu enfeksiyonu riski azaldığı çalışmalarda görülmesine rağmen düşük dereceli reflüsü olan hastalarda rekürren İYE üzerine ortaya konan çalışmalar tartışmalıdır. Antibiyotik profilaksisinin etkinliği üzerine daha yüksek kanıt düzeyli bilgiler ortaya konabilmesi için daha geniş ve homojen hasta popülasyonlarının alındığı ek prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Lopez PJ, Celis S, Reed F, et al. Vesicoureteral reflux: current management in children. *Curr Urol Rep.* 2014;15: 447.
2. Hollowell JG, Greenfield SP . Screening siblings for vesicoureteral reflux . *J Urol* 2002; 168: 2138 – 41.
3. Baquerizo BV, Peters CA. Antibiotic prophylaxis and reflux: critical review and assessment. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 104.
4. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol.* 2008; 179: 674-9.
5. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, et al. The Swedish reflux trial in children: I. Study design and study population characteristics. *J Urol.* 2010; 184: 274-9.
6. Craig JC , Simpson JM , Williams GJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1748 – 59.
7. Montini G, Rigon L , Zucchetta P, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008 ; 122 : 1064 – 71.
8. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014 19; 370: 2367-76.
9. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol.* 2012; 62: 534-42.
10. Peters CA, Skoog SJ , Arant BS Jr, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children . *J Urol* 2010; 184: 1134 – 44.
11. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics.* 2006; 117: 626-32.
12. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;121:1489-94.
13. Hari P, Hari S, Sinha A, et al. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 479-86.

# Ovarian Sertoliform Endometrioid Adenocarcinoma: A Rare Variant Which Causes Diagnostic Pitfalls

*Over Sertoliform Endometrioid Adenokarsinomu: Tanısal Tuzak Oluşturan Nadir Bir Varyant*

Duygu Kankaya<sup>1</sup>, Korhan Kahraman<sup>2</sup>, Fırat Ortaç<sup>2</sup>, Arzu Ensari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departments of Pathology, and Gynecology, Medical School of Ankara University, Ankara.

<sup>2</sup> Departments of Obstetrics and Gynecology, Medical School of Ankara University, Ankara.

Sertoliform endometrioid carcinoma (SEC) is a rare variant of endometrioid adenocarcinoma, which causes diagnostic pitfalls due to its morphologic resemblance of sex cord stromal tumors. Herein, we report a case of SEC in the ovary almost all of which consisted of sex-cord like areas and was presumed to be a sertoli cell tumour initially. Immunohistochemical features incompatible with sertoli cell tumour were alerting and extensive sampling revealed a focal component of classical endometrioid carcinoma with anastomosing cribriform areas of more columnar cells. The final diagnosis was sertoliform endometrioid adenocarcinoma. This entity should be kept in mind for all the pathologists and gynaecologic oncologists. Sampling such tumours extensively and confirming the diagnosis by immunohistochemistry using a large antibody panel is requisite for the correct diagnosis and preventing the patient from inappropriate therapies.

**Key Words:** *Endometrioid Adenocarcinoma, Ovary, Sertoli Cell Tumour, Differential Diagnosis*

Sertoliform endometrioid karsinoma (SEK), endometrioid adenokarsinomanın nadir görülen bir varyantı olup, seks kord stromal tümöre morfolojik benzerlikleri nedeniyle tanısal tuzak oluşturur. Burada, neredeyse tamamı seks kord benzeri alanlardan oluşan ve başlangıçta sertoli hücreli tümör olarak düşünülen over SEK'sına ait bir olgu sunulmuştur. Sertoli hücreli tümör ile uyumlu olmayan immunohistokimyasal özellikler uyarıcı olmuş ve makroskopik olarak çok geniş örnekleme yapılmıştır. Fokal bir komponent olarak anastomozlaşan kribriform alanlar meydana getiren daha kolumnar özellikte hücrelerle karakterli klasik endometrioid karsinoma alanlarının saptanması üzerine olgu sertoliform endometrioid adenokarsinoma olarak raporlanmıştır. Bu antitenin tüm patoloğlar ve jinekolojik onkoloğlar tarafından akılda tutulması gerekir. Bu tümörlerde doğru tanıya ulaşılabilmesi ve dolayısıyla hastaların yanlış tedavilerden korunabilmesi açısından, geniş makroskopik örneklemeyle inceleme yapılması ve geniş bir antikor paneliyle immunohistokimyasal doğrulama çok önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** *Endometrioid Adenokarsinoma, Over, Sertoli Hücreli Tümör, Ayrıcı Tanı*

Sertoliform endometrioid carcinoma (SEC) is a rare variant of endometrioid carcinoma, which was first described in the ovary by Young et al and Roth et al, separately, in 1982 (1, 2). Then Fox et al defined the first case of endometrium (3) and to date, nearly 80 cases of the ovary (1, 2, 4- 9) and nearly 20 cases of the endometrium (3,10, 11-14) were reported in the literature. Its morphologic similarity to sex cord stromal tumors such as sertoli cell tumor, sertoli- leydig cell tumor or rarely granulosa cell tumor causes diagnostic pitfall for the pathologist. Despite the clinical differences of sex cord stromal tumors with younger age and virilizing signs, patients with

SEC may, however, present with virilizing signs that may also lead to an incorrect clinical diagnosis (4).

Most of the immunohistochemical studies support the epithelial nature of these sex cord-like cells with epithelial membrane antigen (EMA), cytokeratin (CK) positivity and inhibin alpha negativity, however in a case of SEC localized in the endometrium, true sex cord differentiation with inhibin  $\alpha$  positivity has been reported and it has been suggested that endometrial carcinoma, similar to other mullerian tumors, has multipotentiality and can undergo true sex cord differentiation (4-6, 15, 16).

Received : Dec 08,2015 • Accepted: Sep 30,2015

Corresponding Author

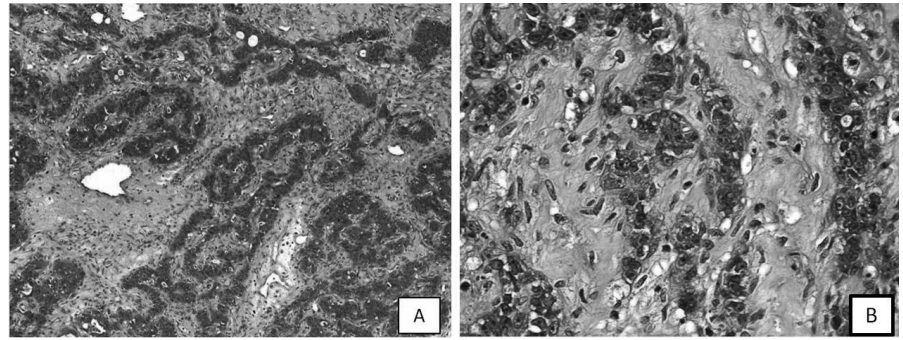
Duygu Kankaya, Asst. Prof.  
Phone: +90 312 595 81 03  
E-mail: duygu.kankaya@gmail.com  
Ankara University, School of Medicine Department of Pathology  
Sihhiye, Ankara, Turkey, 06100.



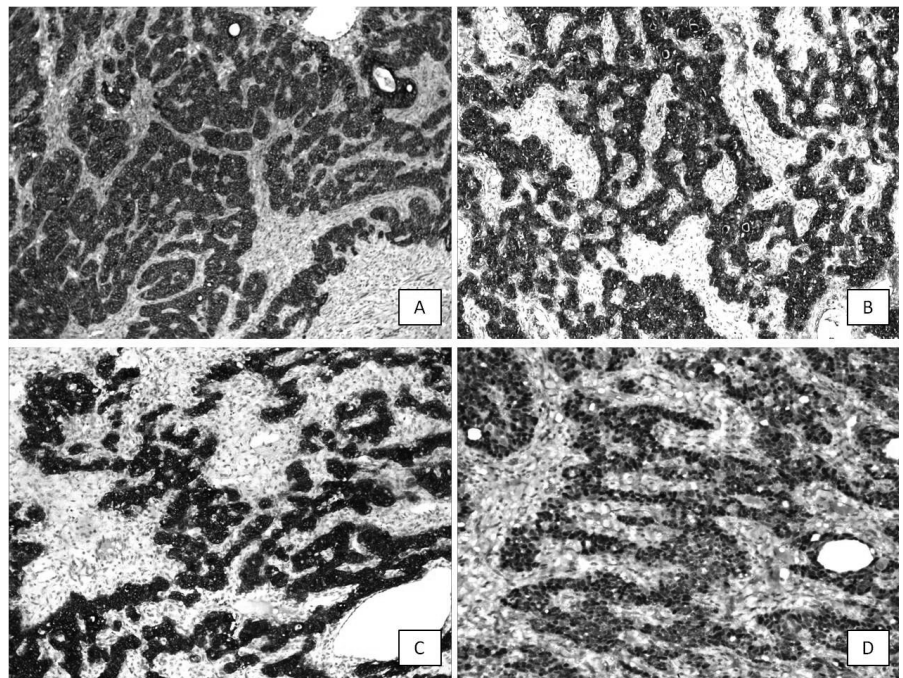
Herein, we report a case of SEC in the ovary almost all of which consisted of sex-cord like areas and was presumed to be a sertoli cell tumour initially. Then the final diagnosis of SEC was reached by the help of immunohistochemical findings and detection of minor typical endometrioid carcinoma foci by extensive sampling.

## Case Report

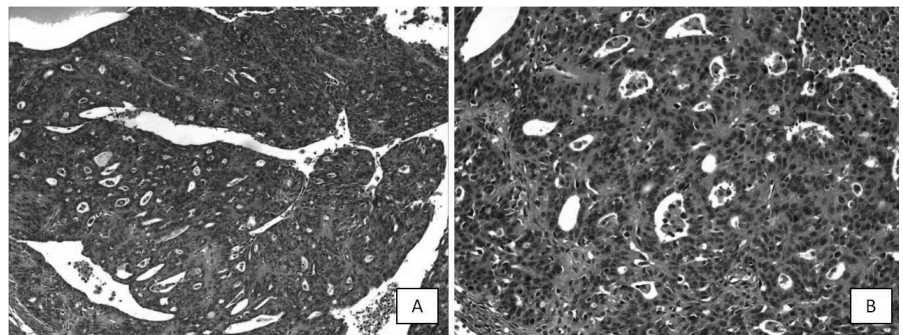
A 62-year-old multiparous woman presented with an unilateral adnexal mass and elevated serum CA-125 level. Surgical staging procedure for ovarian malignancy was performed without an intraoperative frozen section analysis. Macroscopic examination revealed a tumor on the left ovary, 8cm in long diameter. It had an heterogenous appearance with solid and cystic components and foci of necrosis and hemorrhage. There was infiltration of the ovarian capsule extensively. Microscopically, the main architecture of the tumor was anastomosing cords and trabeculae, tightly packed nests and rare solid or hollow tubules of cells with vesicular, oval or rounded nuclei, prominent nucleoli (Fig.1). They showed moderate pleomorphism and high mitotic activity. Extensive necrosis and hemorrhage were detected. Considering morphological properties, it was initially evaluated as a sertoli cell tumor. As some other gynaecologic neoplasms may also show sex cord-like areas, further examination was required for confirmation. An immunohistochemical study including pan-cytokeratin (PANCK) (Novocastra, clone 5D3 and LP34, 1:50), cytokeratin 7 (CK7) (CellMarque, clone OV-TL 12/30, 1:200), cytokeratin 20 (CK20) (CellMarque, clone Ks20.8, 1:200), inhibin  $\alpha$  (Neomarkers, clone R1, 1:10), calretinin (Neomarkers, clone 5A5, 1:75), epithelial membrane antigen (EMA) (Neomarkers, clone GP1.4, 1:1000), estrogen receptor (ER) (Neomarkers, clone SP1, 1:150) and progesterone receptor (PR) (Neomarkers, clone SP2, 1:25) antibodies was performed by using



**Figure 1:** Anastomosing cords and trabeculae of tumour cells (A) with vesicular, oval or rounded nuclei and prominent nucleoli (B) (H&E x10, x40).



**Figure 2:** Tumour cells show strong and diffuse positivity with pancytokeratin (A), epithelial membrane antigen (B), cytokeratin 7 (C) and estrogen receptor (D) (x10, x10, x10, x20).



**Figure 3:** Anastomosing cribriform areas (A) and glands of more columnar cells (B) in compatible with typical endometrioid adenocarcinoma which were focally detected after extensive sampling (H&E x10, x40).

Streptavidin-biotin complex immunodetection system on an automatic immunostainer (Benchmark XT Staining Module, Ventana Medical Systems). Though repeated studies, there was no staining with sex cord stromal markers of inhibin or calretinin. WT-1 antibody could not be involved in the panel, which has been known as another marker of sex cord lineage. In contrast with the initial diagnosis, tumor cells showed diffuse and strong positivity with PANCK, CK7, EMA, ER and PR (Fig. 2). Then, extensive sampling was performed and all sections were re-evaluated. Component of typical endometrioid carcinoma with anastomosing cribriform areas of more columnar cells was detected focally (Fig. 3) and the final diagnosis was sertoliform endometrioid adenocarcinoma. Tumor was graded as FIGO grade II depending on the area of typical endometrioid carcinoma and tumor stage was determined as FIGO stage 3A with microscopic peritoneal involvement. There was no lymph node involvement and right ovary, uterus, bilateral tuba uterinas and parametrial soft tissues were free of tumor. She received adjuvant chemotherapy consisting three cycles of paclitaxel and carboplatin at three-week intervals. Currently, at the seventh postoperative month, the patient was well and disease-free.

## Discussion

SEC is a rare variant of endometrioid adenocarcinoma, most of which were reported in the ovary and rare cases in the endometrium (1- 14). It causes important diagnostic difficulties for the pathologist due to its morphologic resemblance to sex cord stromal tumors, especially sertoli cell tumor and sertoli leydig cell tumor. It may present with virilising signs occasionally, which may result also in clinical misdiagnosis (4).

Immunohistochemical studies showed the epithelial nature of these sex cord-like cells with EMA, CK positivity and inhibin  $\alpha$  negativity, and indicated that this is just a morphologic resemblance in keeping with the present case (4). However dual immunophenotype of these cells with positivity of both epithelial and sex cord markers has been detected in a case of SEC in the endometrium that suggest true sex cord differentiation (16). It has been explained that endometrioid carcinomas, similar to other mullerian tumors, have multipotentiality and can undergo true sex cord differentiation. This dual immunophenotype has not been seen yet in any of the ovarian cases involving the present case (16).

Immunohistochemistry has an important role on the differentiation of these tumors from sex cord stromal tumors, especially when they consist of predominantly sex cord like areas, like the present case. Immunohistochemical markers used for this purpose involve PANCK, LMWCK (CK8/18), CK7, ER, PR, EMA of which positivity were in favour of endometrioid carcinoma and inhibin  $\alpha$ , calretinin, WT-1 to show sex cord lineage (4, 5, 15, 17-19). Inhibin  $\alpha$  and calretinin are highly sensitive and specific markers to show sex cord lineage, being expressed in 82% to 98% and 50% to 60% of ovarian pure Sertoli cell tumors (15, 20). WT-1 has also been suggested for indicating sex cord lineage with high expression rates (96%) of pure sertoli cell tumors despite of limited experience for other sex cord stromal tumor types (15). In addition, there have been reports on the utility of CD10 and CD99 for indicating sex cord lineage, however they have been found to have a limited value due to low rates of specificity and sensitivity (15).

In the present case, negativity of Inhibin and calretinin, diffuse and strong

positivity of epithelial markers and hormone receptors were the findings which were not keeping with our provisional diagnosis of a sex cord stromal tumour. And the detection of typical endometrioid carcinoma areas with anastomosing cribriform areas of more columnar cells in extensive sampling led to the diagnosis of endometrioid carcinoma.

According to current FIGO grading criteria, SEC may be supposed as a high grade tumor due to the solid appearance of cords and lack of gland formation. However histological grade of the classical endometrioid carcinoma component determinates the behavior of these tumors and it does not differ from that of usual type endometrioid carcinomas of similar grade. The main architecture of the present case also may give rise to an appearance of high grade tumor with solid appearance of cords, anastomosing trabeculae and lack of gland formation, however considering only the very limited area of classical endometrioid carcinoma, it has been evaluated as FIGO grade II.

In conclusion, SEC is a rare variant of endometrioid adenocarcinoma, which causes diagnostic pitfalls due to its resemblance of sex cord stromal tumors. This entity should be kept in mind for all the pathologists dealing with gynecopathology. To reach the right diagnosis, we suggest to sample such tumors extensively and to confirm the diagnosis by immunohistochemistry using an antibody panel involving epithelial markers (PANCK, CK7, EMA), sex cord markers (inhibin  $\alpha$ , calretinin, WT-1) and hormone receptors (ER, PR) rather than a limited panel. In addition, FIGO grading should be made carefully considering only areas of the classical endometrioid carcinoma, even if very limited and sex-cord like areas should be excluded on the evaluation of histological grade.

## REFERENCES

1. Young RH, Prat J, Scully RE. Ovarian endometrioid carcinomas resembling sex cord-stromal tumors. A clinicopathological analysis of 13 cases. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6: 513-522
2. Roth LM, Liban E, Czernobilsky B. Ovarian endometrioid tumors mimicking Sertoli and Sertoli-Leydig cell tumors: Sertoliform variant of endometrioid carcinoma. *Cancer.* 1982; 50: 1322-1331
3. Fox H, Brander WL. A sertoliform endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Histopathology.* 1988;13:584-586
4. Ordi J, Schammel DP, Rasekh L, et al. Sertoliform endometrioid carcinomas of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Mod Pathol.* 1999;12:933-940
5. Guerrieri C, Frånlund B, Malmström H, et al. Ovarian endometrioid carcinomas simulating sex cord-stromal tumors: a study using inhibin and cytokeratin 7. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:266-271
6. Pelkey TJ, Frierson HF Jr, Mills SE, et al. The diagnostic utility of inhibin staining in ovarian neoplasms. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:97-105
7. Matadial L, Escoffery CT, Bowen-Chatoor JS. Sertoliform variant of endometrioid carcinoma of the ovary. *West Indian Med J.* 1995;44:72-73
8. Remadi S, Ismail A, Tawil A, et al. Ovarian sertoliform endometrioid carcinoma. *Virchows Arch.* 1995;426:533-536
9. Aguirre P, Thor AD, Scully RE. Ovarian endometrioid carcinomas resembling sex cord-stromal tumors. An immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol.* 1989;8:364-373
10. Irving JA, Carinelli S, Prat J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with true sex cord differentiation. *Mod Pathol.* 2006;19:17-24
11. Murray SK, Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinomas of the uterine corpus with sex cord-like formations, hyalinization, and other unusual morphologic features: a report of 31 cases of a neoplasm that may be confused with carcinosarcoma and other uterine neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:157-166
12. Eichhorn JH, Young RH, Clement PB. Sertoliform endometrial adenocarcinoma: a study of four cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1996;15:119-126
13. Usadi RS, Bentley RC. Endometrioid carcinoma of the endometrium with sertoliform differentiation. *Int J Gynecol Pathol.* 1995; 14: 360-364
14. Clement PB, Scully RE. Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors. A clinicopathologic analysis of fourteen cases. *Am J Clin Pathol.* 1976;66:512-525
15. Zhao C, Bratthauer GL, Barner R, et al. Comparative analysis of alternative and traditional immunohistochemical markers for the distinction of ovarian sertoli cell tumor from endometrioid tumors and carcinoid tumor: A study of 160 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:255-266
16. Liang SX, Patel K, Pearl M, et al. Sertoliform endometrioid carcinoma of the endometrium with dual immunophenotypes for epithelial membrane antigen and inhibin alpha: case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26:291-297
17. Berezowski K, Stastny JF, Kornstein MJ. Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod Pathol.* 1996;9:426-429
18. Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol.* 2000;13:962-972
19. Vang R, Herrmann ME, Tavassoli FA. Comparative immunohistochemical analysis of granulosa and sertoli components in ovarian sex cord-stromal tumors with mixed differentiation: potential implications for derivation of sertoli differentiation in ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23:151-161
20. Oliva E, Alvarez T, Young RH. Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:143-156

# Künt Travmaya İkincil Gecikmiş Bir Nekrotizan Fasiit Olgusu\*

*Necrotizing Fasciitis Secondary to Blunt Trauma*

Ömer Arda Çetinkaya<sup>1</sup>, Süleyman Utku Çelik<sup>2</sup>, Hakan Uncu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Vasküler Cerrahisi Bilim Dalı

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

\* "19. Ulusal Cerrahi Kongresi"nde poster olarak sunulmuştur. (PS-0076, 540, Antalya, 2014)

Nekrotizan fasiit (NF) deri, deri altı doku, fasya ve kas tabakasını tutan, hızla invazyon ve yayılım göstererek yaşamı tehdit eden nadir bir yumuşak doku enfeksiyonudur. Tedavi, klinik olarak erken şüphe ile uygun antibiyoterapi desteğinin sağlanması ve cerrahi müdahalenin hızlı ve agresif olarak yapılmasıyla mümkün olabilmektedir. Ancak bilinmelidir ki, NF tüm müdahalelere, etkili tedavi protokolleri ve hasta bakımına rağmen yönetimi zor olan bir hastalıktır. Olguda, yüksekten düşme ile gluteal bölgeden künt travmaya maruz kalmış ve kliniğimize başvurana kadar bir hafta süre ile perianal ve sağ alt ekstremitte ağrısı için sadece semptomatik tedavi verilmiş bir nekrotizan fasiit olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** *Nekrotizan Fasiit, Künt Travma*

Necrotizing fasciitis is a rare, rapidly progressive, and potentially fatal soft tissue infection of the skin, subcutaneous tissue, fascia, or muscles. Only early clinical suspicion, appropriate antimicrobials, rapid and aggressive surgical debridement can reduce mortality and morbidity. Even with effective treatment and all care interventions, necrotizing fasciitis is a disease that is difficult to manage. In this report, we present a necrotizing fasciitis case of a 48-year-old male with blunt gluteal trauma after falling on stairs.

**Key Words:** *Necrotizing Fasciitis, Blunt Trauma*

Nekrotizan fasiit (NF), nadir görülen fakat ilerleyici ve ölümcül bir yumuşak doku enfeksiyonudur. İlk kez 1764 yılında Baurienne tarafından tanımlanmış ancak "nekrotizan fasiit" terimi ilk olarak 1952'de Wilson tarafından kullanılmıştır (1). Bu ismin yanı sıra Phagadena gangrenosum, Melaney gangreni, hemolitik streptokok gangreni, hastane gangreni ve sinerjistik nekrotizan selülit bu tabloyu tanımlamak için kullanılmış diğer terimlerdir (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1000 yeni NF olgusunun saptandığı bildirilmektedir (2). Nekrotizan fasiit yalnızca ekstremitelerde değil; aynı zamanda baş-boyun, gövde, perine ve skrotumda da ortaya çıkmaktadır. Predispozan faktörler arasında ise diabetes mellitus, alkolizm, karaciğer sirozu, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve malignite yer almaktadır. Erken tanı ve tedaviye rağmen yüksek mortalite ile seyrettiği asla unutulmamalıdır (1).

## Olgu Sunumu

Kırk sekiz yaşında erkek hasta şiddetli perianal ağrı, sağ alt ekstremitte proksimalinde şişlik, kızarıklık, güçsüzlük ve yürüme zorluğu ile acil servise başvurdu. Hastanın anamnezinde acil servise başvurusundan bir hafta önce sağ gluteal ve sakral bölge üzerine 12 saat ara ile iki defa merdiven basamaklarından düşme öyküsü vardı. Hastanın bu dönemde daha hafif olan şikâyetleri için başvurduğu iki farklı merkezin önerisi ile analjezik ve miyorelaksan ilaçlar kullandığı öğrenildi. Muayene bulgularında sağ kalça ve dizde eklem hareketleri ağrılıyken, diz eklemine efüzyon, uyluk ve kalça lateralinde yaygın hassasiyet, ödem, ısı artışı ve krepitasyon mevcuttu. Ayrıca perianal bölge hassas, şiş ve kızarıktı. İncelemede herhangi bir penetran yaralanma, kesi veya yanık bulgusu mevcut değildi (Şekil 1). Özgeçmişinde 20 paket-yıl sigara kullanımı, 4 yıl önce geçirilmiş lomber disk hernisi ameliyatı ve iki yıl önce perianal fissür nedeni ile medikal tedavi dışında özellik yoktu.

Geliş tarihi: 31.05.2015 • Kabul tarihi: 18.06.2015

İletişim

Uzm. Dr. Ömer Arda Çetinkaya

Tel: 0 312 508 28 57

Faks: 0 312 508 36 33

E-posta: omerardacetinkaya@yahoo.com

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim

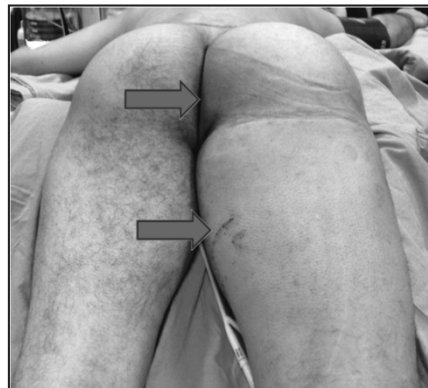
Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bilim Dalı, 06100,

Şişhane/ Ankara/ Türkiye

Hastanın acil servise gelişinde genel durumu orta, kan basıncı: 90/60 mmHg, nabız: 130/dk ve ritmik, ateş: 37,8 C°, solunum sayısı: 20/dk idi. Kan tablosunda lökosit:  $8,2 \times 10^9/L$ , hemoglobin: 14,9 g/dL, C-reaktif protein (CRP): 355 mg/L, sedimentasyon hızı: 52 mm/sa, prokalsitonin: 32 ng/mL, kreatinin: 1,46 mg/dL, Na: 132 mEq/L, K: 4 mEq/L, albumin: 1,9 g/dL, kan şekeri: 183 mg/dL idi. Direkt grafide kemiğe ait patoloji yoktu; ancak şüpheli deri altı hava değerleri görülmekteydi (Şekil 2). Nekrotizan fasiit ön tanısı ile pelvis ve lumbosakral bölgeye yapılan bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde rektum sağ posterolateral komşuluğunda yaklaşık 4,5x3 cm boyutlarında hava içeren koleksiyon, pararektal ve presakral dansite artımları, perineal alanda, sağ uylukta kas planları arasında hava değerleri görüldü (Şekil 3). Hasta, mevcut bulgular ile sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kabul edilerek; nekrotizan fasiit tanısı ile yoğun bakım ünitesine kabul edildi ve oral enteral beslenmesi kesilerek intravenöz hidrasyon ve ampirik antibiyotik tedavisi (seftriakson ve metronidazol) başlandı. Hastanın genel cerrahi ünitesine kabulünde LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) risk skoru 7 (orta risk) idi (Tablo 1).

Yoğun bakıma alınan hastaya zaman kaybetmeden ve gerekli hazırlıkları takiben ameliyathane koşullarında sağ alt ekstremité proksimalinin lateral, medial ve posterioruna fasyatomi yapılarak nekrotize kas ve fasyaya ait dokuların debridmanı yapıldı. Ayrıca perianal bölgede, saat 4-5 yönünde, levator kasları arasındaki apse loju bulunarak boşaltıldı. Kültür için örnekler alındıktan sonra lojlar 10 L serum fizyolojik ile yıkanarak ameliyata son verildi (Şekil 4). Alınan kültürlerde Escherichia coli üremesi üzerine duyarlılık açısından antibiyoterapisi piperasilin-tazobaktam ve metronidazol olacak şekilde düzenlendi. Postoperatif takiplerde ateşi düşmesine rağmen takipneik (35/dk) ve hipotansif olması (90/50 mmHg), daha önceden olmayan lökositozun ( $17,3 \times 10^9/L$ ) tabloya eklenmesi ve ayrıca diz altı seviyesinde krepitasyonlar bulunması üzerine hasta, ilk işlemden

yaklaşık 36 saat sonra debridman genişletilecek şekilde yeniden ameliyata alındı. Baldır seviyesinde medial ve lateral taraflara fasyatomi yapılarak kas planları arasındaki pürülan saha boşaltılarak yıkandı. Sekonder yara iyileşmesi ile takip edilen hastanın pansumanı kavite ve poşların bol miktarda oksijenli su ve takiben serum fizyolojik ile yıkanması şeklinde günde iki defa yapıldı. Takip eden yara bakımlarında aralıklı olarak alınan doku kültüründe Klebsiella pneumoniae (ESBL pozitif) üremesi üzerine piperasilin-tazobaktam kesilerek tedaviye meropenem eklendi. Yoğun enfeksiyon, ödem ve cerrahi işlemlere ikincil immobilizasyon ve nörolojik defisit riski nedeniyle Nöroloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümlerine danışıldı. Motor sinir hasarı saptanmadı. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinin takibi ile egzersizler uygulandı. Eklem hareket kısıtlılığı giderek azalan hasta, postoperatif 20. gününde yatak dışında da mobilize edildi. Septik tablosu, klinik ve laboratuvar olarak gerileyen ve yara alanlarında granülasyon sağlanan hastaya günlük yara bakım tedavisi yapıldı ve doku kültür sonucunun negatif olarak saptanması üzerine VAK (vakum yardımcı kapama) tedavisine geçildi. Bu dönemde hastanın kan tablosu lökosit:  $6,8 \times 10^9/L$ , hemoglobin: 10,5 g/dL, CRP: 58 mg/L, sedimentasyon: 19 mm/sa, prokalsitonin: 0,25 ng/mL, kreatinin: 0,64 mg/dL, Na: 133 mEq/L, K: 4,1 mEq/L ve albumin: 2,9 g/dL şeklindeydi (Tablo 2). Hasta postoperatif 46. gününde şifa ile taburcu edildi (Şekil 5 ve 6).



Şekil 1. Hastanın preoperatif görünümü.



Şekil 2. Direkt grafide subfasial hava dansitesi ile uyumlu görünüm.



Şekil 3. Bilgisayarlı tomografide sağ posterolateral rektum komşuluğunda hava değerleri



Şekil 4. Perianal apse drenajı ve fasyatomi sonrası görünüm.



Şekil 5. Taburculuk öncesi, doku kültürü negatif, granülasyon ve epitelizasyonun izlendiği ekstremitenin görünümü.



Şekil 6. Taburculuktan 14 gün sonra, skatrizasyon ile tam iyileşmiş ekstremitenin görüntüsü.

Tablo 1: LRINEC skor sistemi.

Değişkenler	Skor
C-reaktif protein (mg/L)	
< 150	0
≥ 150	4
Lökosit (10 <sup>9</sup> /L)	
< 15	0
15-25	1
> 25	2
Hemoglobin (g/dL)	
> 13,5	0
11-13,5	1
< 11	2
Sodyum (mEq/L)	
≥ 135	0
< 135	2
Kreatinin (mg/dL)	
≤ 1,6	0
> 1,6	2
Kan glukoz (mg/dL)	
≤ 180	0
> 180	1
<b>Toplam (max)</b>	<b>13</b>

Tablo 2: Hastanın takipleri sırasındaki vital parametreleri ve laboratuvar değerleri

	Başvuru anı	Postoperatif 10. gün	Postoperatif 45. gün
Kan basıncı (mmHg)	90/60	110/70	120/70
Nabız (dk)	130	90-100	75
Ateş (C°)	37,8	38,1	36,4
Solumun sayısı (dk)	20	16	14
Lökosit (10 <sup>9</sup> /L)	8,2	11,2	6,8
Hemoglobin (g/dL)	14,9	11,6	10,5
CRP (mg/dL)	355	102	58
Sedimentasyon hızı (mm/sa)	52	32	19
Prokalsitonin (ng/mL)	32	0,8	0,25
Kreatinin (mg/dL)	1,46	1,6	0,64
Sodyum (Na) (mEq/L)	132	131	133
Potasyum (K) (mEq/L)	4	3,9	4,1
Albumin (g/dL)	1,9	1,7	2,9
Kan şekeri (mg/dL)	183	190	127

## Tartışma

Nekrotizan fasiit (NF), deri, deri altı doku, fasya ve kas tabakasını tutan, hızla invazyon ve progresif yayılım sonucu sistemik toksisite belirti ve bulgularıyla seyreden, mortalitesi yüksek (% 6-76) bir nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonudur (3). Yapılan çalışmalarda 5-6. dekatta ve erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü ortaya konulan NF'nin görülme sıklığı nadir olup 100 binde 0,4 kadardır (4, 5).

NF'te patoloji primer olarak yüzeyel fasya tabakasındadır. Etken mikroor-

ganizma yüzeyel fasyaya ulaşır burada proliferasyon gösterdikten sonra salınan toksin ve endojen sitokinler enfeksiyonun yayılmasına neden olur. Daha sonra bakteriyel anjiyotrombotik invazyon ile oluşan trombüsler hipoksiye ve yüzeyel fasyanın lifefaksiyon nekrozuna yol açar. Patolojinin daha da ilerlemesi ile cildi besleyen penetran vasküler yapılar da etkilenir ve cilt iskemisine bağlı olarak büll formasyonu oluşmaya başlar (6).

Hastalığa neden olarak öncelikle kesi, penetran yaralanmalar, ülserle cilt lez-

yonları, yanık, abrazyon gibi cilt bütünlüğünün bozulduğu durumlar görülmekle beraber nadir de olsa inkarsere fitik, böcek ısırılmaları ve künt travmalar da hastalığa sebep olabilmektedir. Hastaların % 20-30'unda ise herhangi bir deri lezyonu veya eşlik eden yaralanma bulunmamaktadır (7-9). Hastalık tüm vücutta görülebilmesine rağmen en sık görüldüğü yerler alt ekstremiteler, anogenital bölge ve karın duvarıdır. Olguda daha az sıklıkta görülen bir durum olan künt travmaya ikincil bir nekrotizan fasiit hastası sunulmuştur. Lokalizasyon olarak anogenital bölge ve alt

ekstremitesinde yaygın tutulumu olan hastada bilinen anal fissür öyküsünün olması bunun etken mikroorganizma için bir tetikleyici faktör olabileceğini akla getirmektedir.

İmmün sistemin baskılandığı durumlar NF ortaya çıkma riskini arttırır. Diabetes mellitus en sık birlikte görülen hastalıklardan olmakla beraber NF gelişimini kolaylaştıran diğer faktörler, alkol, sigara bağımlılığı, obezite, ileri yaş, kortikosteroid ve parenteral ilaç kullanımı gibi durumlardır (10-11). Altta yatan hastalığın olmadığı olgular ise azımsanmayacak biçimde tüm olguların % 50'sini oluşturur (8).

Nekrotizan fasiitte ciltte meydana gelen değişiklikler hastalığın tanınmasına ve hangi aşamada olduğu hakkında bilgi sahibi olunmasına imkan tanır. Erken evrede erizipel ve selülit gibi bir başlangıç gösteren lezyon kendini ağrı, hassasiyet ve lokal ısı artışı ile gösterirken; ileri safhada ortaya çıkan bülöz lezyonlar meydana gelen iskemiye bağlı olarak cilt nekrozuna kadar ilerler (12). NF, neden olan mikroorganizma türleri göz önüne alındığında iki ayrı grup olarak tanımlanmıştır. Tip 1, daha sık görülen (% 70-80), aerobik ve anaerobik mikroorganizmaların birlikte bulunduğu polimikrobiyal formdur. En az bir anaerobik bakteri (*B. fragilis*, *Clostridium spp*) yanında aerobik mikroorganizmalardan (*S. pyogenes*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*,

*P. aeruginosa*) bir ya da birden fazlası bulunur. Tip 2 ise monomikrobiyal form olup etken çoğunlukla *S. pyogenes* ve *S. Aureus'tur* (13). Hastada ise sırasıyla gram negatif ve fakültatif anaerobik mikroorganizmalar olan *E. coli* ve *K. pneumoniae* üremiştir. Tedavi sürecinde hastalardan sık aralıklarla kültürler alınması ve kültüre uygun olarak antibiyoterapinin düzenlenmesi çok önemlidir. Ayrıca kültür negatifliği sağlanıncaya kadar yara bakımına devam edilmesi ve gerekirse agresif debridmanlar bu hastalık için olmazsa olmazlardır.

Klinik olarak NF, yüksek ateş, halsizlik, genel durum bozukluğu, hipotansiyon ve multiorgan yetmezliğinin tüm sistemik belirti ve bulguları ile karşımıza çıkabilmektedir. Laboratuvar bulguları nonspesifik olmakla birlikte Wall ve ark. (14) lökositoz ( $> 15,4 \times 10^9/L$ ) ve serum sodyum düşüklüğünün ( $< 135$  mEq/L) nekrotizan fasiit ile nekrotizan olmayan yumuşak doku enfeksiyonlarını ayırmada önemli parametreler olabileceğini öne sürmüştür. Başka bir çalışmada ise Wong ve ark. (15) tanılma amaçlı laboratuvar risk belirteci skoru (Laboratory Risk Indicator for NECrotizing fasciitis = LRINEC) ortaya atmışlar ve NF ile ilişkili altı bağımsız laboratuvar parametresi olarak CRP, lökosit, kan şekeri, sodyum düzeyi, kreatinin düzeyi ve hemoglobin düzeyini saptamışlardır. Maksimum puanın 13 olduğu bu skor sis-

teminde 5 puan ve altı: düşük risk, 6-7 puan: orta risk ve 8 puan ve üstü: yüksek risk olarak tanımlanmıştır. Hastanın başvuru sırasındaki LRI-NEC risk skoru 7 olarak hesaplanmış ve orta risk olarak kabul edilmiştir.

Ancak tüm bu bilgilere, skorlama sistemlerine ve klinik tabloya rağmen NF tanısını koydurabilecek noninvaziv bir yöntem bulunmamaktadır. Görüntüleme yöntemleri ise tanıda sadece destekleyici olarak kullanılabilir. Direkt grafilerde cilt altı dokuda hava değerleri, bilgisayarlı tomografide yağ doku incelenmesi ve fasya kalınlaşması, manyetik rezonans incelemesinde ise likefaksiyon nekrozu ve fasyal sıvı toplanması görülebilmektedir (16-18).

Nekrotizan fasiit, nadir görülen, fulminan ilerleyebilen, erken tanı konduğunda tedavisi çok olumlu sonuçlanan bir hastalıktır. Geniş spektrumlu antibiyoterapi, agresif cerrahi debridman ve yoğun bakım ünite desteği tedavide esastır. Hastanın sıvı açığını karşılamak için çoğu zaman agresif sıvı replasmanı da yapmak gerekir. Debridmana tüm deri, deri altı doku ve kasta enfekte doku kalmadığından emin olunana kadar aralıklarla devam edilmelidir. Ayrıca tüm tedavi sürecinde hastanın nutrisyonel desteği de ihmal edilmemelidir.

## KAYNAKLAR

1. Wang JM, Lim HK. Necrotizing fasciitis: eight-year experience and literature review. *Braz J Infect Dis* 2014; 18: 137-143.
2. GA Naqvi, SA Malik, W Jan. Necrotizing Fasciitis of the lower extremity: a case report and current concept of diagnosis and management. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17: 28.
3. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, et al. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg* 1995; 221: 558-563.
4. Trent JT, Kirsner RS. Diagnosing necrotizing fasciitis. *Adv Skin Wound Care* 2002; 15: 135-138.
5. File TM Jr, Tan JS, DiPersio JR. Group A streptococcal necrotizing fasciitis. Diagnosing and treating the "flesh-eating bacteria syndrome". *Cleve Clin J Med* 1998; 65: 241-249.
6. Shimizu T, Tokuda Y. Necrotizing fasciitis. *Inter Med* 2010; 49: 1051-1057.
7. Carter PS, Banwell PE. Necrotising fasciitis: a new management algorithm based on clinical classification. *Int Wound J* 2004; 1: 189-198.
8. Dufel S, Martino M. Simple cellulitis or a more serious infection? *J Fam Pract* 2006; 55: 396-400.
9. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996; 334: 240-245.
10. Lancerotto L, Tocco I, Salmaso R, et al. Necrotizing fasciitis: classification, diagnosis, and management. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 560-566.
11. Machado NO. Necrotizing fasciitis: The importance of early diagnosis, prompt surgical debridement and adjuvant therapy. *North Am J Med Sci* 2011; 3: 107-118.
12. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 1454-1460.
13. Napolitano LM. Severe soft tissue infections. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 571-591.
14. Wall DB, Klein SR, Black S, et al. A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 227-231.
15. Wong CH, Khin LW, Heng KS, et al. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med* 2004; 32: 1535-1541.
16. Zacharias N, Velmahos GC, Salama A, et al. Diagnosis of necrotizing soft tissue infections by computed tomography. *Arch Surg* 2010; 145: 452-455.
17. Arslan A, Pierre-Jerome C, Borthne A. Necrotizing fasciitis: unreliable MRI findings in the preoperative diagnosis. *Eur J Radiol* 2000; 36: 139-143.
18. Young MH, Aronoff DM, Engleberg NC. Necrotizing fasciitis: pathogenesis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3: 279-294.





# Surgical Approach for Duodenocaval Fistula Secondary to Inferior Vena Caval Graft Penetration

*Vena Kava Inferior Greft Penetrasyonuna Sekonder Duodenokaval Fistullerde Cerrahi Yaklaşım*

Mehmet Akif Türkoğlu<sup>1</sup>, Veli Vural<sup>1</sup>, Mehmet İlker Turan<sup>1</sup>, Mete Akın<sup>2</sup>, Yaşar Tuna<sup>2</sup>, Halil Erbiş<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of General Surgery, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey  
<sup>2</sup> Department of Gastroenterology, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey

Fistula formation between the duodenum and inferior vena cava (IVC) is a rare entity. It may be diagnosed after upper gastrointestinal bleeding. Here in, we present a case of IVC graft- duodenal fistula manifesting with hematemesis and melena which was diagnosed by upper gastrointestinal (GI) endoscopy. Abdominal computed tomography (CT) was reported as normal. At laparotomy, an IVC dacron graft with erosion into the adherent duodenum was explored. The graft was removed and the duodenum was repaired by double-layer continuous suture with omental patch application. Surgery is the best therapeutic approach for treatment of duodenocaval fistula. Double-layer continuous suture of duodenum supported by the application of an omental patch can be an option for surgical approach.

**Keywords:** *Inferior Vena Cava, Graft Penetration, Enteric Fistula*

Duodenum ve inferior vena cava (İVK) arasında fistül oluşumu nadir bir durumdur. Üst gastrointestinal kanamalardan sonra tanı konulabilir. Burada, hematemez ve melena ile belirti gösteren, üst gastrointestinal (GI) endoskopi ile tanı konulan İVK greft - duodenal fistül vakasını sunmaktayız. Abdominal bilgisayarlı tomografisi normal olarak rapor edildi. Laparotomide, İVK Dakron greft ile bitişiğindeki duodenumun erozyonu gözlemlendi. Greft çıkarıldı ve duodenum iki kat kontinü sütürlü omental yama uygulanarak onarıldı. Cerrahi, duodenokaval fistülde en iyi tedavi yaklaşımıdır. Duodenumun iki kat kontinü sütür ile omental yama desteği cerrahi yaklaşımda bir seçenek olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** *Inferior Vena Cava, Greft Penetrasyonu, Enterik Fistül*

A fistula is a pathological connection between two epithelial surfaces. Fistula formation may happen between the gastrointestinal tract and many organs such as skin, aorta, biliary system, inferior vena cava (IVC) and pancreas.

There are previously published cases of fistula formation between the duodenum and IVC. Nontraumatic duodenocaval fistula happens rarely and it may result in massive gastrointestinal bleeding which may be associated with fever and sepsis. Foreign body ingestion, peptic ulcer disease, penetrating abdominal injury, migrated IVC filters, liver transplantation and radiation therapy are some of the risk factors for fistula formation (1-15).

In this paper we described a female patient with a IVC graft penetrating into the duodenal lumen.

## Report Of Case

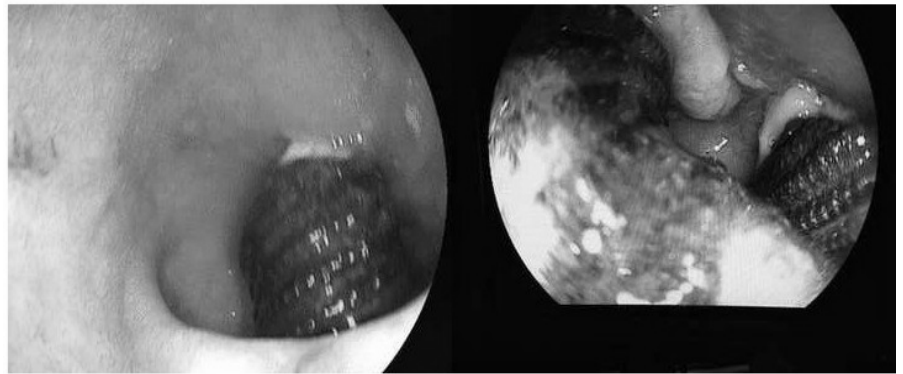
A sixty-four year old female patient was admitted to the emergency room with hematemesis and melena. She has not had fever, nausea or hematochezia on admission. She was hemodynamically stable with a blood pressure of 118/78 mmHg. The clinical examination of abdomen was unremarkable and nontender. She was hospitalized with the prediagnosis of upper gastrointestinal bleeding. At her medical history, she had a right nephrectomy for renal abscess which was performed 12 years ago. At this operation inferior vena cava was injured. The vessel was repaired with a graft application. Upper GI (gastrointestinal) endoscopy confirmed a foreign body penetrating to duodenal lumen without causes bleeding. (**Figure 1**). The foreign body was thought to be the graft of IVC vein protruding through the duodenal lumen. After

Received : June 01,2015 • Accepted: July 15,2015

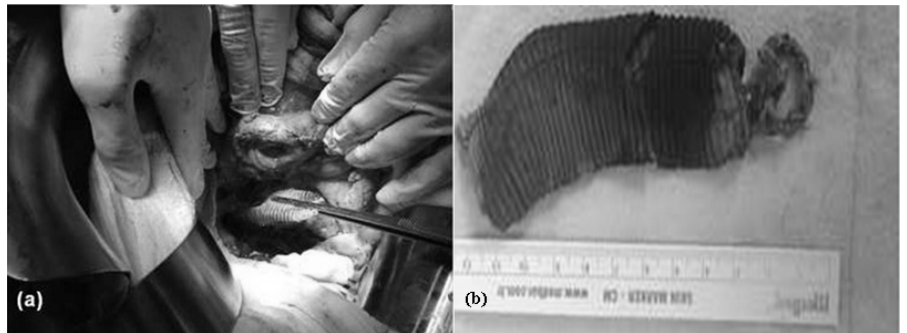
Corresponding Author

Mehmet Akif Türkoğlu  
GSM: +90 506 886 40 03  
Fax: +90 242 227 88 37  
E-mail: makturko@gmail.com, makturko@hotmail.com  
Department of General Surgery, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey

endoscopy procedure, the patient was referred to our clinic. Radiologic investigations were performed and computed tomography (CT) angiography findings were normal. We performed a laparotomy procedure. On inspection there was dense retroperitoneal fibrosis due to previous right nephrectomy operation. After lysis of dense fibrotic adhesions we performed a wide Kocher maneuver and visualized IVC and we were able to sharply dissect the duodenum from the anterior wall of the IVC. We observed that Dacron graft had migrated through posterior medial wall of the second portion of the duodenum and penetrated into the lumen (**Figure 2**). There was no bleeding from IVC due to the dense fibrotic changes around the vessel. The graft was removed and the duodenal wall was repaired with double-layer continuous sutures (**Figure 3**). Between the IVC and duodenal wall an omental flap was placed and the surgery was completed without any complications. She did well postoperatively and she was discharged from the hospital after 12 days.



**Figure 1.** Upper gastrointestinal endoscopy revealed the migrated graft to second portion of duodenum.



**Figure 2.** IVC graft removed from the duodenal penetration site (a). Graft resected from IVC (b).

## Discussion

Duodenocaval fistula (DCF) is a rare entity and usually it is observed in **male gender** between ages 40 to 50 (1, 5). Inferior vena cava (IVC) filters, peptic ulcer disease, penetrating abdominal injury, transmural migration of ingested foreign bodies (including toothpicks, chicken bones etc.) and radiation therapy are the etiologies which can result in duodenocaval fistula formation. In the present case, the etiology of the duodenocaval fistula formation was the IVC graft penetrating to the duodenal lumen which was the first case to be reported in the English medical literature.

DCF formation is a long process. The average time from prior surgery to fistula formation in case with fibrosis was 26 months (range, 6-120 months) (5). The time between caval filter placement and the occurrence of the fistula was 6 years on average



**Figure 3.** Duodenal wall was repaired with double-layer continuous sutures

(range 7 days to 11 years) (7). In our case, the migration of IVC graft into the duodenal lumen has taken place during a period of 12 years.

If a DCF is a suspected diagnosis, it is recommended that CT or Magnetic Resonance Imaging (MRI) should be the first line diagnostic modality (3). However, in a review of 38 cases with DCF, 10 patients had CT analysis but in only 5 of these patients (50%) CT revealed accurate diagnosis (7). CT analysis of DCF patients reported in literature revealed gas or an incarcerated foreign body within the IVC, migrated caval filter or a periduodenal abscess. But these findings are not usually present (1,7,15). In our case, the CT and CT angiography were reported as normal. In the previous review it was also reported that other diagnostic modalities including contrast swallow radiography (38%), cavagraphy (33%), endoscopy (30%) were often nondiagnostic (7).

A duodenal ulcer with an active bleeding in DCF on upper endoscopy may be helpful in the diagnosis but the depth of penetration of the ulcer may not be estimated (7). A case report of air embolism has been reported after upper endoscopy in a patient with DCF (8). If an upper endoscopy is planned in patients with a suspected DCF, air embolism should be kept in mind.

The reported mortality rate for DCF is about 40% (1,7). The postoperative mortality is very high (60%). The skill and experience of the surgeon is important in the prognosis. Although patients may die after surgery due to sepsis or bleeding (16), most of the deaths occur in patients before they could have an operation (12,17).

An emergency laparotomy is usually performed in clinically unstable cases and various surgical techniques are described depending on the mechanism of fistula formation and the presence of IVC thrombosis (18). Most of these techniques involve simple suturing of the duodenum and

IVC. An epiploic or jejunal patch is applied to prevent recurrence as well (1,7). Double-layer continuous suturing with an omental patch application as in our case is proven to be a successful solution. Pancreaticoduodenectomy with gastrojejunostomy and choledochojejunostomy and division or excision of the IVC with graft interposition have also been described (1,7).

## Conclusion

Fistula between IVC and duodenum are rare. Patients usually diagnosed after investigations for upper gastrointestinal bleeding. However, IVC graft migration to duodenum is the first case described in literature. Surgical repair is the best choice of treatment. Results of double-layer continuous suturing with omental patch appliance are satisfactory and safe when performed by surgeons experienced in both vascular and gastrointestinal surgery

## REFERENCES

- Guillem PG, Binot D, Dupuy-Cuny J, Laberrenne JE, Lesage J, Triboulet JP et al. Duodenocaval fistula: A life-threatening condition of various origins. *J Vasc Surg.* 2001;33:643–645.
- Benjamin DS, Ruckle HC, Hadley HR. Local recurrence of renal cell carcinoma causing duodenal-inferior vena caval fistula: case report and review of the literature. *Urology.* 1996;48:636–638.
- Guo Y, Zhang YQ, Lin W. Radiologic diagnosis of duodenocaval fistula: a case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2314–2316.
- Brandão D, Canedo A, Maia M, Ferreira J, Vaz G. Duodenocaval fistula as a result of a fish bone perforation. *J Vasc Surg.* 2010;51:1276–1278.
- Moran EA, Porterfield JR, Jr, Nagorney DM. Duodenocaval fistula after irradiation and resection of a retroperitoneal sarcoma. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:776–778.
- Chan SC, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Toward current standards of donor right hepatectomy for adult-to-adult live donor liver transplantation through the experience of 200 cases. *Ann Surg.* 2007;245:110–117.
- Perera GB, Wilson SE, Barie PS, Butler JA. Duodenocaval fistula: a late complication of retroperitoneal irradiation and vena cava replacement. *Ann Vasc Surg.* 2004;18:52–58.
- Rioux M, Lacourciere L, Langis P, Rouleau M. Sonographic detection of ingested foreign bodies in the inferior vena cava. *Abdom Imaging.* 1997;22:108–110.
- Lesho EP, LeBrun C, Landry FJ, Tsuchida A, Cooper RH. Fatal duodenocaval fistula caused by peptic ulcer. *South Med J.* 1996;89:925–926.
- Miller CA, Melvin WS. Duodenocaval fistula complicating peptic ulcer disease: case report and review of the literature. *Surgery.* 1996;119:718–719.
- Christl SU, Scheppach W, Peters U, Kirchner T. Cerebral air embolism after gastroduodenoscopy: complication of a duodenocaval fistula. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:376–378.
- O'Keefe GE, Procyshyn AW. Duodenocaval fistulas. *Can J Surg.* 1992;35:347–349.
- Geraghty JG, Coveney E, Kennedy TE, O'Dwyer PJ, Murphy JJ. Duodenocaval fistula in peptic ulceration. *Gut.* 1991;32:452–453.
- Schwartz JT, Graham DY. Toothpick perforation of the intestines. *Ann Surg.* 1977;185:64–66.
- Allen B, Krupski WC, Wylie EJ. Toothpick perforation of the inferior vena cava. *West J Med.* 1983;138:727–730.
- deSa LA, Roddie ME, Williamson RC. Fatal duodenocaval fistula resulting from a giant peptic ulcer. *Acta Chir Scand.* 1990;156:647–650.
- Scheppach W, Peters U, Kirchner T. Cerebral air embolism after gastroduodenoscopy: complication of a duodenocaval fistula. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:376–378.
- Hopper J, Browder W. Successful management of acute traumatic duodenocaval fistula. *J Trauma.* 1983;23:1015–1016.



## KONU DİZİNİ / SUBJECT INDEX

<b>A</b>		<b>H</b>		<b>P</b>	
Agenezi	2:87	HFE	3:111	Pasini ve Pierini	1:33
Akut Kalp Yetmezliği	1:37	Hipotoni	3:125	Papil Ödem	3:107
Androjenetik Alopesi	1:9	H63D Mutasyonu	3:111	Posterior Dolaşımında Akut İnfarct	3:103
Anjiyografi	1:15	<b>I</b>		Profilaksi	3:129
Anne Sütü	2:81	Istmus	2:87	Prognoz	3:103
Antibiyotik	3:129	İnfeksiyon Hastalıkları	2:55	<b>R</b>	
Antioksidanlar	1:1	İnfeksiyon	2:71	Rektus Abdominis Kası	2:91
Aortik distensibilite	1:9	İnferior Vena Kava	3:143	Risk Faktörleri	3:103
Aritmi	2:77	İnsülin-Direnci	1:1; 3:111	Rotator Manşet Patolojileri	2:65
Artepiyel sertlik indeksi	1:9	<b>K</b>		<b>S</b>	
Artrit	2:77	Kanser	2:55	Sağlık Bakımı ile İlişkili İnfeksiyonlar	2:71
Asfiksi	3:125	Karaciğer Metastazı	1:45	Sağlık İletişimi	3:95
Ateroskleroz	1:9; 1:15	Kardiyomiyopati	1:37	Senkop	2:77
Atrofoderma	1:33	Karotid İntima Media Kalınlığı	1:9	Seronegatif Spondiloartropati	2:77
Ayırıcı Tanı	3:133	Kasılma Kuvveti	1:1	Sertoli Hücreli Tümör	3:133
<b>B</b>		Kateter Ablasyonu	1:37	Sinus Ven Trombozu	3:107
Başağrısı	3:107	Kolelitiazis	1:41	Sistemik Derleme	2:49
Bilgisayarlı Tomografi	1:15	Koroner Arterler	1:15	Situs Inversus Totalis	1:41
<b>C</b>		Künt Travma	3:137	STARD Kriterleri	2:49
Ca <sup>2+</sup> -Homeostazi	1:1	<b>L</b>		Stenoz	1:15
<b>D</b>		Laparoskopik Kolesistektomi	1:41	Sonlanım	3:103
Demir Yüklenmesi	3:111	<b>M</b>		<b>T</b>	
Deri Hastalıkları	3:119	Maliyet Fayda Endeksi	1:23	Tanı Doğruluğu Çalışmaları	2:49
Deri Yaşlanması	3:119	Maliyet Analizi	2:71	Tıbbi Cihaz	1:23
Disiplinlerarası İşbirliği	3:95	Manyetik Rezonans Görüntüleme	2:65	Tiroid	2:87
D Vitamini	2:55	Metastazektomi	1:45	Tümör Nekroz Faktör Alfa	2:77
Diyabet	1:1	<b>N</b>			
<b>E</b>		Nekrotizan Fasiit	3:137	<b>U</b>	
Ekstrapelvik Endometriozis	2:91	Nemalin Miyopatisi	3:125	Uveal Melanom	1:45
Emzirme	2:81	Non-Alkolik Steatohepatit	3:111	<b>V</b>	
Endometrioid Adenokarsinoma	3:133	Nörolojik Hastalıklar	2:55	Ventriküler Erken Atım	1:37
Enterik Fistül	3:143	<b>O</b>		Vezikoüreteral Reflü	3:129
Epidural Anestezi	2:81	Oksidatif Stres	1:1	<b>Y</b>	
Etyolojik Alt Tipleri	3:103	Omuz Ultrasonu	2:65	Yaşlı	3:119
<b>G</b>		Over	3:133	Yatırım Kararı	1:23
Greft Penetrasyonu	3:143			Yenidoğan	3:125

## YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

<b>A</b>		Demir E.	3:125	Karacabey S.	2:87
Ağırbaş İ.	1:23 ;2:71	Deniz O.	3:107	Karaçavuş S.	2:87
Akay BN.	1:33	Dilli D.	3:125	Koçak AY.	1:33
Akbulut Y.	2:71	Doğanay Payziner P.	2:71	Koçak C.	1:33
Akın M.	3:143	Doğan D.	2:65	Koçak O.	1:33
Aksoy A.	3:125	Doğan M.	1:1	Kuzu M.	3:103
Aksu S.	1:1	Doğan S.	2:91	<b>M</b>	
Akyürek Ö.	1:37	Düşünceli Atman E.	1:15	Mahiroğulları M.	2:65
Akyüz Y.	1:9	<b>E</b>		<b>O-Ö</b>	
Albayrak R.	2:49	Erbiş H.	3:143	Okatan EN.	1:1
Altın AT.	1:37	Ede H.	1:9 ; 1:37	Okumuş N.	3:125
Atasoy Ç.	1:15	Eker T.	1:45	Olgar Y.	1:1
Ateş C.	2:49	Elbay AR.	1:9	Ortaç F.	3:133
Aydın İ.	1:1	Ensari A.	3:133	Önder ÖR.	2:71
Azap A.	2:71	Erdoğan S.	3:103	Örmeci T.	2:65
<b>B</b>		Erkoç MF.	1:9	Özcan C.	1:41
Balaban YH.	3:111	Erok B.	2:65	Özcan ÖU.	2:77
Balkan SM.	2:91	Erol Ç.	1:37 ;2:77	Özdemir ZT.	2:87
Bektaş H.	3:107	Ersöz S.	1:45	Özyurt K.	3:119
Bıçakçı E.	1:1	Esen B.	3:129	Özyüncü N.	2:77
Börekçi E.	3:119	<b>G</b>		<b>P</b>	
Börekçi H.	2:87	Gedikoğlu G.	3:111	Polat CS.	2:77
Bulut Ş.	2:91	Genç A.	2:55	<b>R</b>	
Burgu B.	3:129	Gökcan H.	3:111	Rawandi A.	3:103
		Gömeç M.	2:87	Rızayev S.	3:103
<b>C-Ç</b>		Gönenç İM.	2:81	<b>S-Ş</b>	
Candemir B.	1:37	Gül İŞ.	3:103	Sancak İT.	2:91
Çağlar Atacan S.	2:65	Gülmez Sevim D.	2:55	Sarı K.	2:87
Çaylı E.	1:15	Gündoğdu F.	2:87	Selvi P.	2:49
Çelik SU.	3:137	Gündüz A.	1:1	Sezgin D.	3:95
Çetinkaya ÖA.	3:137	<b>H</b>		Sezgin Özcan D.	2:77
Çiftçi E.	2:71	Hasçelik G.	3:111	Sipahi M.	2:87
Çotur H.	3:103	Hoşagası NH.	3:125	Sorgun MH.	3:103
Çölgeçen E.	1:9 ;3:119	<b>K</b>		Soygür T.	3:129
Çullas İlarıslan NE.	3:125	Kader Ç.	3:119	Soylular B.	1:23
<b>D</b>		Kahraman K.	3:133	Sözener U.	1:45
Değirmenci S.	1:1	Kankaya D.	3:133	Şimşek H.	3:111

<b>T</b>	
Talim B.	3:125
Tatar G.	3:111
Tekindal MA.	2:49
Telli O.	3:129
Temel Ş.	3:107
Tezcan S.	3:103
Togay Işıkay C.	3:103
Tok Özen A.	2:55
Toy A.	1:1
Tuna Y.	3:143
Tuncay E.	1:1

Turan B.	1:1
Turan Mİ.	3:143
Tutar MF.	1:1
Türkoğlu MA.	1:41; 3:143
<b>U</b>	
Ulukan Ç.	3:103
Uncu H.	3:137
Uzun Ç.	1:15
<b>V</b>	
Vural G.	3:107
Vural G.	2:81
Vural V.	3:143

Vurgun VK.	1:37
<b>Y</b>	
Yavuz Y.	2:49
Yıldırım T.	2:87 ; 3:119
Yılmaz A.	2:65
Yılmaz E.	2:65
Yılmaz E.	3:111
Yılmaz G.	2:55
Yılmaz V.	3:103
<b>Z</b>	
Zenciroğlu A.	3:125



