



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 71 • Sayı-Issue: 2 • Ağustos-August 2018

Davetli Derleme / Invited Paper

- Kas-İskelet Sistemi Hastalıklarında Ultrason Elastografinin Yeri
- Kritik Hastada Transfüzyon İlkeleri ve Transfüzyon Reaksiyonları
- *PTEN* Gen Yolağı ve Meme Kanseri Arasındaki İlişki

Özgün Makaleler / Research Articles

- Diz Eklemi Osteoartritinde Eklem Kıkırdağının Değerlendirilmesi ve Diğer Osteoartritik Değişiklikler ile İlişkisi
- T Regulatory Cells in Children with Atopic Dermatitis
- Stent Restenozunu Öngörmeye Potansiyel Bir Belirteç: Platelet Dağılım Aralığı/Platelet Oranı
- Antikoagülan Tedavi Alan Non-valvüler Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Nöron Spesifik Enolaz ile Tespit Edilen Sessiz Serebral İnfarkt
- Akut Pulmoner Tromboembolizm Tanısı ve Şiddetinin Belirlenmesinde Sağ Ventrikülü Gören Prekordiyal Derivasyonlar ve aVR'de İntrinsikoid Defleksiyon Zamanının Rolü
- Sistemik Isotretinoin Kullanan Akne Hastalarında Karaciğer Enzimleri, Hemogram ve Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi
- The Comparison of the Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Acetonide and Methotrexate Injections for the Treatment of Fingernail Psoriasis
- Emergency Department Triage Decisions: Personnel and Parameters
- Total Diz Artroplastisinde Cerrahi Süresince Pnömatik Turnike Kullanımı ile Çimentolama Sırasında Pnömatik Turnike Kullanılmasının Erken Dönem Kan Kaybı Üzerinde Etkisi
- Comparison of Chest Tube and Intrapleural Catheter Applied for Benign Pleural Effusions
- Laparoskopik Sleeve Gastrektominin *Helicobacter pylori* Enfeksiyonuna Etkisi
- Sistemik Hastalıkların Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo Ataklarına Etkisi

Olgu Sunumları / Case Reports

- Kronik Hepatit C Tedavisinde İlaç-İlaç Etkileşimi Yönetimi
- Efficacy of Omalizumab in Treatment of Therapy-Resistant Atopic Dermatitis and Contact Dermatitis
- Biventricular Pacemaker Implantation in an Elderly Patient with Situs Inversus Dextrocardia
- Coexistence of Unstable Angina Pectoris and Wolff-Parkinson-White Syndrome Developed After Consumption of Energy Drink
- Coronary Subclavian Steal Syndrome: Diagnosis by Routine Chest Computed Tomography and Percutaneous Treatment with Subclavian Artery Stenting
- Three Rare Localizations of Intracranial Dermoid Tumors
- Maksiller Sinüste Osteom: Olgu Sunumu



■ **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür**
Owner President – On behalf of Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Prof. Dr. Gülfem Elif Çelik
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Ankara, Türkiye

Yazı İşleri Müdürü/Editorial Manager

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Baş Editör/Editor in Chief

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7206-3552

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7727-3363

Prof. Dr. Elif İnce

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6846-6048

Prof. Dr. Ayhan Cömert

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9309-838X

Prof. Dr. Volkan Genç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3883-4791

Önceki Editörler/Previous Editors

Prof. Dr. Yücel Kanpolat

Prof. Dr. Çetin Erol

Prof. Dr. Aydın Yağmurlu

Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

George Feigl

Gottfried Schatz Araştırma Merkezi, Makroskopik ve Klinik Anatomi Anabilim Dalı, Graz, Austria

David Kachlik

2nd Medical School, Charles University, Prague, Czech Republic

Mustafa Sargon

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Belma Turan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Derya Gökmen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Billur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sinan Özkavukçu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ali Dursun Doğan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aydın Karaaslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gülşay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Erdoğan Devrim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Meral Demirören

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berna Arda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gürol Cantürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Onur Polat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşe Gülsen Ceyhan Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Filiz Şimşek Orhon

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Şebnem Ataman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Çalışkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır.
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is an official journal of the Ankara University Faculty of Medicine.



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/Galenos Publishing House Owner and Publisher
Erkan Mor

Genel Yayın Yönetmeni/Publication Director
Nesrin Çolak

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Soner Yıldırım
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Eda Kolukısa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtəm
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants
Sedanur Sert

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Deniz Slepstov

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayın Tarihi/Publishing Date: Eylül 2018/September 2018

ISSN: 0365-8104 E-ISSN: 1307-5608

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.



Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özgür Demir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Betül Hatipoğlu

Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Cleveland Clinic Main Campus Cleveland, USA

Nuray Yazıhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mehmet Bektaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Murat Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Meltem Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Göksal Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mark E. Rosenberg

American Society of Nephrology, Washington, USA

Şule Şengül

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

N.Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cansın Tulunay Kaya

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

Çağdaş Özdöl

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

Serdar Aksöyek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Çağlar Uzun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Evren Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ebru Düşünceli Atman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nurdan Çay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Vesile Şentürk Cankorur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Seray Çakmak

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Rüştü Güner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Kemal Sayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nüket Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Menekşe Özçelik

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

Taylan Akkaya

Dişkapi Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Gökmen Kahiloğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Necmettin Tanrıöver

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gülnur Göllü Bahadır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Eren Berber

Center for Endocrine Surgery Cleveland Clinic Main Campus, Cleveland, USA

Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cüneyt Köksöy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayten Kayı Cangır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

F. Nilüfer Yalçındağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ş. Esra Çetinkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye

Şevki Çelen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Süha Beton

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ela Cömert

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Gökhan Çakmak

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Bülent Özkurt

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Mehmet Armangil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Burak Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Koray Ceyhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Sitopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

HAKKIMIZDA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayınıdır. Bağımsız, çift-kör hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Yılda 3 sayı olmak üzere Nisan, Ağustos ve Aralık aylarından yayınlanır. Mecmuası; Temel, Dahili ve Cerrahi alanlarda araştırma makaleleri, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlar.

Derginin hedefi, güncel konular üzerine yüksek kaliteli ve değeri olan yazıları tüm araştırmacılar, doktorlar, uzmanlar ve öğrenciler için yayınlamaktır.

Dergi makale başvuru, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/ULAKBİM, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenir.

Açık Erişim

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapeşte Open Access Initiative (BOAI) kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabılır, basılabilir, taranabilir, tam

metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

İzinler

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır, ticari amaçlı kullanım için izin gerekmektedir. İzinler için, İzin Talep Formu'nu kullanın.

Telif Hakları

Yazar(lar) Telif Hakkı Devir Formu'nu imzalayıp belirtilen hususları kabul etmeli, başvuru sırasında diğer dosyalar ile birlikte sisteme yüklemelidirler. Kabul edilen makalelerin telif hakkı Galenos Yayınevi'ne aittir.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

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

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr



ABOUT US

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is the official journal of Ankara University. The journal is an independent, double-blind peer-reviewed, open access publication and is published three times a year (April, August, December). The journal publishes original articles, invited reviews and case reports in Basic, Medical and Surgical Sciences.

The aim of the journal is to publish articles at the highest scientific and clinical value on current topics in medicine for all researchers, physicians, specialists and students.

The journal does not charge any fees for submission, processing or publication of articles.

The editorial policies are based on the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors rules.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI). By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy,

distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Permissions

All published content is under CC BY-NC-ND license and is required permission for any commercial use of articles. For permissions, please use Permission Request Form.

Copyright

All author(s) must accept stated terms and sign Copyright Transfer Form and upload it to the system with other documents during submission. Copyrights of accepted articles belong to Galenos Publishing House.

Editorial Office

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

YAZARLARA BİLGİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından dört ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayınlanır. Temel, Dahili, ve Cerrahi Tıp Bilimleri konusunda yapılmış Araştırma, Davetli Derleme ve Olgu Sunumları yayınlamayı amaçlar.

Derginin kısa adı: J Ankara Univ Fac Med'dir.

Dergi; makale başvurusu, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise Galenos Yayınevi'ne aittir.

Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Telif Hakkı Devir Formu) yazıları ile birlikte göndermelidirler.

Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Daha önce kongrelerde sunulmuş bildiriler, sunulan yerin ve tarihin belirtilmesi koşuluyla, değerlendirme için gönderilebilir.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Makale baş editöre ulaşınca bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirilmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin alıntı kontrolü Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" programı kullanılarak yapılmaktadır. İntihal raporuna göre makale yazara geri gönderilebilir ya da reddedilebilir.

Etik

Dergiye yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Hasta ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar Guide for the Care and Use of Laboratory Animals doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Genel Kurallar

Yazılar sadece çevrim-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına (<http://journalagent.com/atfm/>) kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır.

Sayfa düzeni: Makaleler, A4 sayfasının iki yanında 2.5 cm boşluk bırakacak şekilde, Arial yazı stilinde, 12 font büyüklüğünde, 1.5 satır aralığıyla, Microsoft Word programında yazılmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde ve tüm metin boyunca kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Editöre sunum sayfası: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, var ise çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

Yazı Çeşitleri

Sisteme yüklenen tüm makaleler aşağıdaki kurallara uygun olmalıdır:

Başlık sayfası: Makalenin başlığı, kısa başlık, yazar isimleri ve yazar bilgilerini kapsayan sayfadır. Sırasıyla şu tanımlar yapılmalıdır:

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, kısaltma içermemeli ve 12 kelimeyi aşmamalıdır.

2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.

3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve bağlı bulunduğu kurumlar.

4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.

5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

Özet Makalenin özeti Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Özet 250 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklara atfı yapılmamalıdır. Mümkün olduğunca kısaltmalar kullanılmamalıdır; kullanıldığı halde ana metinden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

Araştırma makalelerinde, özet aşağıdaki başlıklardan oluşmalıdır:

Amaç: Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlanmalı, standart kriterleri, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu ve varsa istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Çalışmanın detaylı sonucu verilmeli, istatistik anlamlılık derecesi belirtilmelidir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarını yansıtmalı, klinik uygulanabilirliği tanımlamalı, olumlu ve olumsuz yönleri gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: En az 3, en çok 5 anahtar kelime özeti sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH)" uygun olarak verilmelidir. Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.



YAZARLARA BİLGİ

Özgün Araştırmalar

Klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar; başlık, öz, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, hasta/gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar/şekiller ve teşekkür bölümlerini içermelidir. Başlık, öz ve anahtar kelimeler hem Türkçe hem İngilizce yazılmalıdır. Yazı yukarıdaki kurallara uygun olarak düzenlenmeli ve 3000 kelimeyi aşmamalıdır.

Giriş: Konu hakkında kısa ve öz bilgi verilmeli, çalışmanın amacı belirtilmeli, bunlar literatür bilgisi ile desteklenmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablolar ve şekiller numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistiksel analiz yöntemine göre değerlendirilmelidir.

Tartışma: Elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalı, çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Teşekkür: Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Kaynaklar: Kaynak sayısı 40'ı aşmamalıdır. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynakların yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Kaynaklar" bölümünde bulunmaktadır.

Olgu Sunumları

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize yenilerini ekleyip, katkı sağlayan olguları içermelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, 250 kelimeyi aşmayan, yapılandırılmamış öz ve anahtar kelimeler ilk sayfada yer almalıdır. Ana metin 1500 kelimeyi aşmamalı ve giriş, olgu sunumu, tartışma ve 20'yi aşmayan kaynaklardan oluşmalıdır.

Derleme

Dergi sadece davetli derleme yayınlar. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır ve güncel bir konuyu, bağımsız, hiçbir farklı görüşü öne çıkarmadan derinlemesine incelemelidir. Yazının ilk sayfasında Türkçe ve İngilizce başlık, yapılandırılmamış öz, anahtar kelimeler bulunmalıdır. Konuda geçen her alıntının kaynağı mutlak gösterilmeli ve 100'ü geçmemelidir. Ana metin 5000 kelimeyi aşmamalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar kaynakların gerçekliğinden ve metin içindeki doğru kullanımından sorumludur. Tüm kaynaklar aşağıdaki kurallara göre düzenlenmelidir:

Metin içinde: Kullanılan kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda noktadan önce parantez içinde belirtilmelidir. Eğer, kullanılan kaynağın yazar/yazarları cümle başında belirtiliyorsa, kaynak isimden hemen sonra gelecek şekilde parantez içinde yazılmalıdır. Türkçe kaynak var ise, belirtilmesine özen gösterilmelidir.

Kaynaklar bölümünde: Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Üçten fazla yazar ismi olduğu durumlarda, üç yazardan sonra Türkçe yayınlarda "ve ark.", yabancı dildeki yayınlarda "et al." kullanılmalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'ta kullanılan stillere göre kısaltılmalıdır.

Kaynak yazılımı için örnekler: Dergi: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemler çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. J Ankara Univ Fac Med. 2004;4:181-185.

Kitap: Çakmak M. Ortopedik muayene. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1991.

Editörlü kitap: Kurt N, editör. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Kitap içinden bir bölüm: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editörler. Anatomical Complications in General Surgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986. s. 103-124.

Bilimsel toplantıda yapılan sunumlar: Seyhan F. Kalça ekleminde yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. s. 494-6 (Yayınlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir)

Bilgisayar programları: StatView SE+Graphics [computer program]. Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Şekil ve Tablolar

Tüm görsel materyaller (resim, grafik ve çizilmiş şekiller) "Şekil" olarak adlandırılmalıdır. Kullanılan tüm şekillere metnin içinde atıf yapılmalıdır. Tüm şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfada metne eklenmelidir. Her şekil ayrı bir dosya olarak ve "jpeg" formatında yüklenmelidir. Tüm şekiller mümkün olan en yüksek kalitede ve çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Tüm şekiller orijinal olmalıdır. Daha önce başka kaynaklarda yayınlanan şekiller, sahibinin yazılı izni ile birlikte yüklenmelidir. Gerekli izinler makale başvuru işleminden önce yazarlar tarafından alınmalıdır. Hastanın kimliğinin anlaşılabilirliği resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli; aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da gözleri bantla kapatılmalıdır. Mikroskobik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar yazının sonuna eklenebilir veya bütünüyle dosya olarak gönderilebilir. Ana metne eklenen tabloların herbiri ayrı sayfaya yerleştirmeli ve açıklayıcı başlıkları tablonun üstünde bulunmalıdır. Tablolar her biri ayrı dosya olarak yüklendiyse, başlıkları ana metinde ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Bilgilendirerek Onay Alma ve Etik Kurallar

İnsanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, bu çalışmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedür(lerin) özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yazarlar, bu tür bir çalışma sözkonusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları Etik Komitesi onayını göndermelidir. Aynı şekilde, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izin alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, Ankara

E-posta: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published quarterly (April, August, December). It aims to publish research articles, invited reviews and case reports on Basic, Medical and Surgical sciences.

The abbreviation of the Journal of Ankara University Faculty of Medicine is J Ankara Univ Fac Med.

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not charge any article submission, processing or publication charges.

The scientific and ethical liability of the manuscripts belongs to the authors and the copyright of the manuscripts belongs to the Galenos Publishing House. Authors are responsible for the contents of the manuscript and accuracy of the references. All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer Form. Once this form, signed by all the authors, is submitted, it is understood that neither the manuscript nor the data it contains have been submitted elsewhere or previously published and authors declare the statement of scientific contributions and responsibilities of all authors. Abstracts presented at congresses are eligible for evaluation.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors.

Peer-Review

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being returned or rejected.

Ethic

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Journal of Ankara University Faculty of Medicine with an ethics committee approval report confirming that the study was conducted in accordance with international agreements and the Declaration of Helsinki. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Patients and Methods section. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and they should obtain animal ethics committee approval.

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies. Authors must provide disclosure/acknowledgment of financial or material support, if any was received, for the current study.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

Guidelines

Manuscripts can only be submitted electronically through the Journal Agent website (<http://journalagent.com/atfm/>) after creating an account.

Manuscripts written in Turkish should be in accordance with the Turkish Dictionary and Writing Guide ("Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu") of the Turkish Language Association.

Format: Manuscripts should be prepared using Microsoft Word, size A4 with 2.5 cm margins on all sides, 12 pt Arial font and 1.5 line spacing.

Abbreviations: Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter. Internationally accepted abbreviations should be used; refer to scientific writing guides as necessary.

Cover letter: The cover letter should include statements about manuscript type, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipment (if applicable), approval of language for articles in English and approval of statistical analysis for original research articles.

Manuscript Types

All submitted articles must be accompanied by following files:

Title Page: This page should include the title of the manuscript, short title, name(s) of the authors and author information. The following descriptions should be stated in the given order:

1. Title of the manuscript (Turkish and English), as concise and explanatory as possible, including no abbreviations, up to 12 words
2. Short title (Turkish and English), up to 60 characters
3. Name(s) and surname(s) of the author(s) (without abbreviations and academic titles) and affiliations
4. Name, address, e-mail, phone and fax number of the corresponding author
5. The place and date of scientific meeting in which the manuscript was presented and its abstract published in the abstract book, if applicable

Abstract: A summary of the manuscript should be written in both Turkish and English. Abstract should not exceed 250 words. References should not be cited in the abstract. Use of abbreviations should be avoided as much as possible; if any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

For original articles, the structured abstract should include the following sub-headings:

Objectives: The aim of the study should be clearly stated.

Materials and Methods: The study and standard criteria used should be defined; it should also be indicated whether the study is randomized or not, whether it



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

is retrospective or prospective, and the statistical methods applied should be indicated, if applicable.

Results: The detailed results of the study should be given and the statistical significance level should be indicated.

Conclusion: Should summarize the results of the study, the clinical applicability of the results should be defined, and the favorable and unfavorable aspects should be declared.

Keywords: A list of minimum 3, but no more than 5 keywords must follow the abstract. Keywords in English should be consistent with "Medical Subject Headings" (MESH). Turkish keywords should be direct translations of the terms in MESH.

Original Articles

Clinical research should comprise clinical observation, new techniques or laboratory studies. Original research articles should include title, structured abstract, keywords relevant to the content of the article, introduction, patients/materials and methods, results, discussion, references, tables/figures and acknowledgement sections. Title, abstract and keywords should be written in both Turkish and English. The manuscript should be formatted in accordance with the above-mentioned guidelines and should not exceed 3000 words.

Introduction: Should consist of a brief explanation of the topic and indicate the objective of the study, supported by information from the literature.

Materials and Methods: The study plan should be clearly described, indicating whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, the number of trials, the characteristics, and the statistical methods used.

Results: The results of the study should be stated, with tables/figures given in numerical order; the results should be evaluated according to the statistical analysis methods applied.

Discussion: The study results should be discussed in terms of their favorable and unfavorable aspects and they should be compared with the literature. The conclusion of the study should be highlighted.

Acknowledgements: Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

References: The number of references should not exceed 40. Authors are responsible for the accuracy of the references. See References Section for details about the usage and formatting required.

Case Reports

Case reports should present cases which are rarely seen, feature novelty in diagnosis and treatment, and contribute to our current knowledge. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract not exceeding 250 words, and keywords. The main text should not exceed 1500 words and consist of introduction, case presentation, discussion and references not exceeding 20.

Review Articles

The journal publishes invited reviews only. Review articles must provide critical analyses of contemporary evidence and provide directions of current or future research. Reviews articles analyze topics in depth, independently and objectively. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract and keywords. Source of all citations should be indicated and references amount should not exceed 100. The main text should not exceed 5000 words.

References

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct in-text citation. All references should be in accordance with following rules:

In-text citations: References should be indicated in the parentheses before the full stop of the relevant sentence. If the author(s) of a reference is/are indicated at the beginning of the sentence, this reference should be written in the parentheses immediately after the author's name. If relevant research has been conducted in Turkey or by Turkish researchers, these studies should be given priority while citing the literature.

References section: References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. If there are more than 3 authors, first 3 authors must be listed followed by "et al". The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus.

Reference Format

Journal: Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:79-94.

Book: Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Editor(s) compiler as author: Kurt N, editor. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Book Chapter: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editors. *Anatomical Complications in General Surgery.* 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co; 1986. p. 103-124.

Conference Paper: Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editor. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. p. 494-6. (Unpublished conference paper should not be used as a reference).

Computer Software: StatView SE+Graphics [computer program] Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Figures and Tables

All visual materials (pictures, graphs and drawn figures) must be named as "Figure". All figures and tables must be cited within the main text consecutively. Legends of all figures must be submitted as separate page of main document. Each figure must be submitted as separate file and in "jpeg" format. All figures should be of the possible highest quality and at a minimum resolution of 300 dpi. All figures must be original. Figures previously published by other sources, must be submitted with a copy of written permission of the owner of figure. All permissions must be obtained by authors prior to submission. For figures involved human studies, written informed consent must be taken from patient or his/her parent and uploaded during submission. Otherwise, patient's names must not be indicated and their eyes must be hidden with black lines to prevent any exposure of identity. Used stain and zoom rate must be indicated in microscopic figures.

All tables should be added to the main document or to the separate file. Tables added within the main document must be placed as each in separate page after the reference list with descriptive title above the table. Titles of tables added to the separate file must be indicated within the main text on separate page.

Informed Consent and Ethics

Manuscript reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement in the Patients and Methods section that the institutional review board has approved the study and the informed consent were obtained from patient or parents. The author(s) should state the accordance to the Declaration of Helsinki and "Regulations in drug research Ministry of Health, Government of Turkey, January 29, 1993". Also, the experimental studies must be approved by the ethics committee for animal use and proper ethics.

Correspondence

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, ANKARA

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Phone: + 90 312 595 82 07

Fax: + 90 312 310 63 70

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Davetli Derleme / Invited Paper

91 Kas-İskelet Sistemi Hastalıklarında Ultrason Elastografinin Yeri

The Role of Ultrasound Elastography in Musculoskeletal Diseases

Aysun Genç, Seçilay Güneş, Şehim Kutlay; Ankara, Türkiye

96 Kritik Hastada Transfüzyon İlkeleri ve Transfüzyon Reaksiyonları

Transfusion Principles in Critically Ill Patients and Transfusion Reactions

Ekin Yiğit Köroğlu, Neriman Defne Altıntaş; Ankara, Türkiye

105 PTEN Gen Yolağı ve Meme Kanseri Arasındaki İlişki

Relationship Between PTEN Gene Pathway and Breast Cancer

Demet Akdeniz, Şeref Buğra Tunçer, Hülya Yazıcı; İstanbul, Türkiye

Özgün Makaleler / Research Articles

111 Diz Eklemi Osteoartritinde Eklem Kıkırdağının Değerlendirilmesi ve Diğer Osteoartritik Değişiklikler ile İlişkisi

Evaluation of Joint Cartilage in Knee Joint Osteoarthritis and Relation with Other Osteoarthritic Changes

Elif Peker, Zehra Akkaya, Gülden Şahin; Ankara, Türkiye

118 T Regulatory Cells in Children with Atopic Dermatitis

Atopik Dermatitli Çocuklarda Regülatör T Hücreleri

Ömer Çiftçi, Zehra Şule Haskoloğlu, Deniz Güloğlu, Funda Çipe, Aylin Çiftçi, Kenan Köse, Figen Doğu, Aydan İkinciogulları; Ankara, Turkey

123 Stent Restenozunu Öngörmede Potansiyel Bir Belirteç: Platelet Dağılım Aralığı/Platelet Oranı

A Potantiel Marker of in-Stent Restenosis: Platelet Distribution Width/Platelet Ratio

Firdevs Aşşenur Ekizler, Serkan Çay; Ankara, Türkiye

130 Antikoagülan Tedavi Alan Non-valvüler Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Nöron Spesifik Enolaz ile Tespit Edilen Sessiz Serebral İnfarkt

Silent Cerebral Infarction in Anticoagulated Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation as Detected with Neuron Specific Enolase

Hüseyin Göksülük, Sadi Güleç; Ankara, Türkiye

135 Akut Pulmoner Tromboembolizm Tanısı ve Şiddetinin Belirlenmesinde Sağ Ventrikülü Gören Prekordiyal Derivasyonlar ve aVR'de İntrinsikoid Defleksiyon Zamanının Rolü

The Role of Intrinsicoid Deflection Time in Precordial Leads Facing Right Ventricle and aVR for Diagnosis of Acute Pulmonary Thromboembolism and Determination Its Severity

Orçun Çiftçi, Suzan Keskin, Kerem Can Yılmaz, Emir Karaçaylar, İbrahim Haldun Müderrisoğlu; Ankara, Türkiye

141 Sistemik İsoetretinoin Kullanan Akne Hastalarında Karaciğer Enzimleri, Hemogram ve Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Liver Enzymes, Hemogram and Lipid Parameters in Acne Patients Using Systemic Isotretinoin

Gül Aslıhan Çakır Akay, Dilsun Yıldırım, Fatma Gülru Erdoğan, Ayşe Bilgihan; Ankara, Şırnak, Türkiye

145 The Comparison of the Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Acetonide and Methotrexate Injections for the Treatment of Fingernail Psoriasis

El Tırnak Psöriasisinin Tedavisinde İntralezyonel Triamsinolon Asetonit ve Metotreksat Enjeksiyonlarının Etkinlik ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması

Pelin Üstüner, Ali Balevi, Mustafa Özdemir; İstanbul, Turkey

152 Emergency Department Triage Decisions: Personel and Parameters

Acil Servis Departmanı Triyaj Kararları: Sağlık Çalışanları ve Parametreler

Onur Polat, Ayça Koca Tanrıverdi, Müge Günalp Eneyli, Serdar Gürlü, Sinan Genç, Ahmet Burak Oğuz, Atilla Halil Elhan; Ankara, Turkey

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 158** **Total Diz Artroplastisinde Cerrahi Süresince Pnömatik Turnike Kullanımı ile Çimentolama Sırasında Pnömatik Turnike Kullanılmasının Erken Dönem Kan Kaybı Üzerinde Etkisi**
Effect of Tourniquet Inflated for All the Surgery Versus Tourniquet Inflated Only at the Time of Cementation on Early Blood Loss at Total Knee Arthroplasty
Hakan Kocaoğlu, Mahmut Kalem, Anıl Özbek, Kerem Başarır, Bülent Erdemli; Ankara, Yozgat, Türkiye
- 162** **Comparison of Chest Tube and Intrapleural Catheter Applied for Benign Pleural Effusions**
Benign Plevral Efüzyonlarda Uygulanan Göğüs Tüpü ve İntraplevral Kataterlerin Karşılaştırılması
Murat Sarıçam; Tekirdağ, Turkey
- 166** **Laparoskopik Sleeve Gastrektominin *Helicobacter pylori* Enfeksiyonuna Etkisi**
The Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Helicobacter pylori Infection
Uğur Doğan, Cemal Özben Ensari, Yaşar Çöpelci, Osman Zekai Öner, Mehmet Tahir Oruç, Nurullah Bülbüller; Antalya, Türkiye
- 170** **Sistemik Hastalıkların Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo Ataklarına Etkisi**
The Effects of Systemic Disease on the Benign Paroxysmal Positional Vertigo Attacks
Özlem Akkoca, Arzu Tüzüner, Ceren Ersöz Ünlü, Emine Aydın, Necmi Arslan; Ankara, Türkiye
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 174** **Kronik Hepatit C Tedavisinde İlaç-İlaç Etkileşimi Yönetimi**
Drug-Drug Interaction Management in Hepatitis C Treatment
İrem Akdemir Kalkan, Güle Çınar, Mustafa Kemal Çelen, K. Osman Memikoğlu; Ankara, Türkiye
- 177** **Efficacy of Omalizumab in Treatment of Therapy-Resistant Atopic Dermatitis and Contact Dermatitis**
Omalizumabin Tedaviye Dirençli Atopik Dermatit ve Kontakt Dermatit Tedavisindeki Etkinliği
Funda Tamer, Fatma Gülrü Erdoğan, Dilsun Yıldırım, Didem Dinçer Rota; Ankara, Şırnak, Turkey
- 181** **Biventricular Pacemaker Implantation in an Elderly Patient with Situs Inversus Dextrocardia**
Situs İnversus Dekstrocardili İleri Yaşlı Bir Hastada Biventriküler Kalp Pili İmplantasyonu
Orçun Çiftçi, Ersin Doğanöz, Mustafa Yılmaz, İlyas Atar, Mehmet Bülent Özün; Ankara, Adana, Turkey
- 184** **Coexistence of Unstable Angina Pectoris and Wolff-Parkinson-White Syndrome Developed After Consumption of Energy Drink**
Enerji İçeceği Tüketimi Sonrası Gelişen Unstabil Anjina Pectoris ve Wolff-Parkinson-White Sendromu Birlikteliği
Vahit Demir, Yunus Çelik, Şiho Hidayet, Hüseyin Ede, Yaşar Turan; Yozgat, Kırıkkale, Turkey
- 188** **Coronary Subclavian Steal Syndrome: Diagnosis by Routine Chest Computed Tomography and Percutaneous Treatment with Subclavian Artery Stenting**
Koroner Subklavyan Çalma Sendromu: Rutin Göğüs Tomografisi ile Tanısı, Subklavyan Arter Stentleme ile Perkütan Tedavisi
Betül Emine Derinkuyu, Çetin Atasoy, Elif Peker, Tanzer Sancak, Remzi Karaoğuz; Ankara, Turkey
- 192** **Three Rare Localizations of Intracranial Dermoid Tumors**
İntrakranyal Dermoid Tümörlerin Üç Nadir Yerleşim Yeri
Onur Özgür, Orkhan Mammadkhanlı, İhsan Doğan, Ümit Eroğlu, Aylin Heper Okçu, Ağahan Ünlü; Ankara, Turkey
- 197** **Maksiller Sinüste Osteom: Olgu Sunumu**
Maxillary Sinus Osteoma: Case Report
Gözde Orhan Kubat, Caner Şahin, Özkan Özen; Antalya, Türkiye

DOI: 10.4274/atfm.21931

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):91-95

Kas-İskelet Sistemi Hastalıklarında Ultrason Elastografinin Yeri

The Role of Ultrasound Elastography in Musculoskeletal Diseases

Aysun Genç, Seçilay Güneş, Şehim Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Ultrason teknolojisindeki yüksek gelişim hızının son basamağı ultrason elastografidir (UE). UE, kas sertliği de dahil olmak üzere dokunun mekanik özelliklerinin doğrudan değerlendirilebildiği bir yöntemdir. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon alanında B-mod ultrason (parlaklık modu) ve Doppler ultrason kullanımı artık rutin muayenenin bir parçası haline gelmiştir. Gerçek zamanlı ve doğrudan yapılan kas sertliği ölçümleri, akut kas-iskelet sistemi yaralanmaları ve kronik miyofasiyal ağrı gibi akut ve kronik kas-iskelet sistemi patolojilerinin teşhis ve tedavisine olanak sağlamaktadır. Bu derlemede, gerilim (kompresyon) elastografi, akustik radyasyon force impuls görüntüleme ve shear wave (makaslama) elastografisi dahil olmak üzere kas sertliğini incelemek için farklı UE tekniklerine değinilecektir. Bu yöntemler ile günümüze kadar yapılan, fizyatristlere ışık tutabilecek araştırmaları derleyip, gelecekte atılabilecek yeni adımlara öncülük yapabilmek hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ultrason, Elastografi, Shear Wave, Kas-İskelet Sistemi

Abstract

Ultrasonic elastography (UE) is the last step of the high rate of development in ultrasound technology. The UE is a new method that can directly evaluate the mechanical properties of the tissue including muscle stiffness. The use of B-mode ultrasound (brightness mode) and Doppler ultrasound have been used as a part of routine examination in the field of Physical Medicine and Rehabilitation. Real-time and direct muscle strength measurements allow the diagnosis and treatment of acute and chronic musculoskeletal pathologies such as acute musculoskeletal injuries and chronic myofascial pain. In this review, different UE techniques will be discussed to examine muscle stiffness, including tension (compression) elastography, acoustic radiation force impulse imaging, and shear wave (shear) elastography. It is aimed to compile researches that can be guide to physiatrists and to lead the new steps that can be taken in the future.

Key Words: Ultrasound, Elastography, Shear Wave, Musculoskeletal System

Giriş

Fiziksel tıp ve rehabilitasyon alanında B-mod ultrason (parlaklık modu – brightness mode) ve Doppler ultrason kullanımı son yıllarda rutin muayenenin bir parçası haline gelmiştir. Ultrasonografi (US) ve Doppler tekniği, gerçek zamanlı, dinamik, yüksek çözünürlüklü incelemelere olanak sağlaması nedeniyle kas-iskelet sistemi için çok güçlü bir tanı yöntemidir (1).

Ultrason teknolojisindeki yüksek gelişim hızının son basamağı ise ultrason elastografidir (UE). UE, kas sertliği de dahil olmak üzere dokunun mekanik özelliklerini doğrudan

ölçebilen teknolojik bir gelişmedir. Elastisite; bir dokunun dışarıdan uygulanan bir güç ile deforme olabilme ve bu güç ortadan kaldırıldığında orijinal şekil ve boyutuna gelebilme yeteneğidir. Dokuların elastik özellikleri, B mod görüntülemeye kullanılan akustik empedanstan ve Doppler görüntülemeye kullanılan akış özelliklerinden farklıdır, dolayısıyla elastografi doku değerlendirmesinde yeni bir yöntemdir (2). Gerçek zamanlı ve doğrudan yapılan kas sertliği ölçümleri, akut kas-iskelet sistemi yaralanmaları, kronik miyofasiyal ağrı gibi akut ve kronik kas-iskelet sistemi patolojileri, cerrahi onarım sonrasında yara iyileşmesine ve buna bağlı dokudaki biyomekanik özellik değişimlerin teşhis ve tedavisine olanak sağlamaktadır (3).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aysun Genç,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 270 41 08 E-posta: draysung@yahoo.co ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2613-4667

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 23.07.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



UE, doku özelliklerinin teşhisi için US merkezli tetkikten US bazlı palpasyona geçişi mümkün kılmaktadır. Bu teknolojinin, fiziksel tıp ve rehabilitasyon alanında ultrason kullanım spektrumunu genişleteceği kesindir ancak klinik uygulamada uygun endikasyonları ve sınırlamaları hakkında daha fazla bilgiye ihtiyacımız vardır. Bu derlemede, gerilim (kompresyon) elastografi, akustik radyasyon force impuls görüntüleme ve makaslama (shear wave) elastografisi dahil olmak üzere kas sertliğini incelemek için farklı ultrason elastografi tekniklerine değinilecektir. Bu alanda günümüze kadar yapılan araştırmalar gözden geçirilerek fiziyatristlere ışık tutabilecek yeni adımlara öncülük yapabilmek hedeflenmiştir.

Palpasyon, hastaların fizik muayenesinde vazgeçilmez bir yöntemdir. Hastalıklı, yaralanmış veya işlevsiz doku genellikle anormal mekanik özellikler gösterir. Bu nedenle iskelet kasının pasif ve aktif özelliklerinin yanı sıra dokunun mekanik özelliklerinin değerlendirilmesi de önemli klinik bilgi sağlar. Dolaylı klinik ve araştırma ölçümleri ile kasın mekanik özellikleri ile ilgili çıkarımlar yapılmıştır. Fizik muayenede dolaylı klinik ölçümler olan, anormal kas tonusu ve eklem hareket açıklığı, kuvvet veya fiziksel işlevlerdeki değişiklikler hakkında bilgi sahibi olunur. Kas özelliklerinin dolaylı ölçüm yöntemleri arasında dinamometri, rampa ve tutuş testleri ve sarkaç testleri yer almaktadır. Bu testler eklem bütünü hakkında değerli bilgiler sağlarlar, ancak kasların izole mekanik özelliklerini, ilişkili tendonların, nörovasküler yapıların veya eklem kapsülünün özelliklerini ayrı ayrı izole edemezler. Kasların mikroskopik ve makroskopik yapıları da iskelet kasının özellikleri hakkında bilgi sağlar. Kas biyopsisi, biyopsi alınan bölgenin mikroskopik kas yapısı hakkında ayrıntılı bilgi verebilir, ancak örneklem büyüklüğünün belirlenmesindeki zorluk nedeni ile çok yararlı bir yöntem değildir (3).

Dokuların elastik özellikleri, B modu görüntüleme kullanılan akustik empedanstan ve Doppler görüntüleme kullanılan akış özelliklerinden farklıdır. Bu nedenle elastografi, problemin B modu görüntüleme tespit edilebilmesinden çok daha önce, farklı doku değerlendirme metodu sayesinde değerlendirilebilmesine olanak sağlar. Bu nedenle geniş doku değişikliği yelpazesi olan kas-iskelet sisteminde özellikle kullanılabilir. Elastografi, strese yanıt olarak bu dokuların gerginliğini (sertliği) farklı yöntemlerle değerlendirir. Tarih boyunca dokulardaki sertliğin palpasyon yoluyla saptanması hastalığın bir göstergesi olarak kullanılmıştır. Genel olarak, malign dokular, benign dokulara göre daha katı veya daha serttir. Bu, elle yapılan basıya karşılık gelen doğrudan palpasyonla ayırt edilebilen bir özelliktir. Bu kavram ultrason alanında genişletilerek, anatomik görüntülerin yanında doku sertliği haritaları oluşturulmaya başlanmıştır (4).

Elastografi İlkeleri

Elastografi, ilk olarak Ophir ve ark. (5) tarafından biyolojik dokuların mekanik özelliklerini belirleme yöntemi olarak tanımlanmıştır. Bir dokunun gerginliği, dokuya hem uzunlamasına hem de makaslama bileşenleriyle uygulanan strese veya basınca verdiği yanıt olarak tanımlanabilir. Uzunlamasına gerilim bir doku sıkıştırıldığında veya gerildiğinde meydana gelirken, makaslama gerilimi, bükme gibi açısız kuvvetlere verilen yanıtıdır. Biyolojik dokular, düzenli olmayan yapıları göz önüne alındığında hem viskoz (sıvı benzeri) hem de elastik özelliklerin olduğu karmaşık bir yapıya sahiptirler. Sıvı içerikli yapılara bir stres uygulandığında, basınç tüm yönlerde aynıdır, dolayısıyla makaslama gerilmesi ve makaslama dalgaları mevcut değildir. Bir dokunun Elastik modülü, uygulanan stres ile gerilimde nasıl bir değişiklik ile tepki verdiği ve stres-gerilme eğrisinin eğimi olarak tanımlanır. Elastik modül, Young's modülü (E) (basınç stresi/basınç gerginliği) veya makaslama modülü (G) (makaslama stresi/makaslama gerilmesi) olarak tanımlanabilir. Young's modülü ve makaslama modülü, biyolojik dokular için kullanılan iki modül olup, aralarında $E \approx 3G$ olarak tanımlanan bir eşitlik vardır. Bir dokunun elastik modülü, katılık ile ters orantılıdır, yani elastik modül ne kadar büyükse, doku katılığı o kadar azdır (2-4).

Medikal uygulamada, elastografi dokulara mekanik bir stres uygulamasından önce ve hemen sonra meydana gelen yer değiştirmenin ölçülmesi temeline dayanır. Organizmadaki yumuşak dokular yüksek su içeriğine sahip ve neredeyse sıkıştırılmaz olduğu için, küçük doku yer değiştirmelerini algılamak için sofistike ekipman gereklidir. Günlük pratikte, genel klinik uygulamada iki ana elastografi yöntemi vardır: sıkıştırma/gerilim elastografisi ve makaslama elastografisi (2,3).

Gerilim Elastografi

Gerilim veya sıkıştırma elastografisinde, tekrarlayıcı manuel basınç ile dönüştürücüden bir kuvvet uygulanır ve yer değiştirme (gerilim), dokuların zamana göre geri dönüş hızlarından hesaplanır. Manuel basınç yerine, aortik pulsasyon gibi intrensek bir stres yaratıcı da kullanılabilir. Ancak bunun yapıların daha yüzeysel olduğu kas-iskelet sisteminde kullanımı sınırlıdır (3,4).

Uygulanan bir kuvvete (stres) sekonder dokuların yer değiştirmesinin (gerilme) ölçülmesi, elastogram olarak adlandırılan elastik modül dağılımının kalitatif bir haritasını verir. Bu elastogram, renk kodludur ve genellikle anatomik lokalizasyon için gri-ölçekli B modu görüntüsüne süperpoze edilir. Uygulanan kuvvet miktarı bilinmediği için, bu elastogramdan gerçek nicel ölçümler alınamaz. Bununla birlikte, ilgilenilen dokunun ve subkutanöz yağ gibi bitişik bir yapının yer değiştirmesinin oranından yarı-kantitatif bir değerlendirme yapılabilir. Gerilim elastografinin, dokuya uygulanan basınç miktarındaki belirsizlik başta olmak üzere birçok potansiyel

dezavantajı vardır. Bu, sıkıştırmanın yeterliliğinin grafiksel gösterimi ile kısmen telafi edilebilir. Bununla birlikte, gözlemciler arası ve aynı gözlemcinin değişik ölçümlerdeki varyasyonu akılda tutulmalıdır (4). Optimum değerlendirme için en az üç sıkıştırma ve dekompresyon döngüsü tavsiye edilir (4,5). Bununla birlikte, tekrarlanan basınç nedeni ile dokularda gelişen basınç yüklemesi doku esnekliğini değiştirebilir. Ayrıca kas-iskelet sisteminde kemik anatomisinden kaynaklanan kısıtlamalar, örneğin ayak bileği etrafındaki gibi, dokunun ilgili bölge boyunca eşit bir şekilde sıkıştırılmasını zorlaştırabilir.

Makaslama (Shear wave) Elastografi

Makaslama elastografisi, dokulara transdüser tarafından üretilen odaklanmış bir ultrason darbesiyle titreşim uygular. Dokular içindeki bu enerji birikimi, itme darbesine dik olan enine dalgaları veya shear wave dalgalarını oluşturur. Shear wave hızları, eş zamanlı olarak iletilen ultrason dalgalarının Doppler frekans modülasyonundan ölçülebilir. Young's modülü daha sonra shear wave hızının bir fonksiyonu olarak ölçülür. Doku sertliği arttıkça, içinde yayılan shear wave hızı da ona paralel olarak artar. Her ne kadar shear wave elastografi standardize edilmiş uygulama stresi olsa da yine de sınırlamaları vardır. Makaslama dalgaları derinlik arttıkça attenüe olur ve bu nedenle çok derin dokular (deride >9 cm uzakta) değerlendirilemez. Tersine, makaslama dalgaları üretmek için yeterli bir doku derinliği gereklidir, dolayısıyla çok yüzeysel yapıların değerlendirilmesi de zordur. Ancak bu kısmen deri üzerinde yoğun bir jel katmanı kullanılarak telafi edilebilir. Makaslama dalgaları sıvılar içinde üretilmez, dolayısıyla kistik yapılar yeterince analiz edilemez. İlgilenilen bölgenin büyüklüğü, shear wave ölçümlerini de potansiyel olarak etkileyebilir. Shear wave üretmek için gerekli olan akustik radyasyon kuvveti, dokularda enerjiyi biriktirir ve kısmen ısınma olarak ortaya çıkar. Bu, ısıtma etkisi ölçümleri değiştirebileceğinden veya potansiyel olarak doku hasarına neden olabileceğinden, bu tekrarlanan ölçümlerde dikkate alınmalıdır. Bazı sistemlerde, herhangi bir potansiyel ısıtmayı azaltmak için birkaç saniye içinde dahili bir soğutma gecikmesine sahiptir, bununla birlikte, uzun süreli kullanım, yine de dokuları ısıtabilir ve üretilen shear wave özelliklerini değiştirebilir. Makaslama dalgalarının ölçülen değerleri, m/s cinsinden veya kPa olarak verilebilir. kPa cinsinden ifade edilen esneklik, $E=3rc^2$ denklemi kullanılarak kesme dalgası hızına yaklaşılabilir; burada E Young modülünü, r yoğunluğu (1000 kg/m^3 olarak tahmin edilir) ve c sesin hızını temsil eder (6).

Tiroid, submandibular bezler, masseter, gastroknemius, supraspinatus kasları ve Aşil tendonu dahil olmak üzere birçok dokuda shear wave elastografi için referans standartlar belirlenmiştir. Gerilim elastografi göreceli sertlik bilgisi sağlarken, shear wave elastografi mutlak sertlik değerleri sağlar (6,7).

Elastografinin Kas-İskelet Sistemi Uygulamaları

Kaslar

İskelet kasları, ultrasonografik değerlendirme için kolayca erişilebilir, yüzeysel bir lokalizasyondadır. Normal iskelet kası sertliği, kas kasılması sonucu oluşan aktif gerilim ile büyük ölçüde konnektif dokunun meydana getirdiği pasif gerilimden kaynaklanır. Fiziksel fonksiyon ortaya çıkmasında hem pasif hem de aktif kas sertliği katkıda bulunur. Aktif bileşendeki bozukluklar günlük işlevlere olumsuz etkileri nedeniyle daha kolayca tanınırken, pasif bileşendeki benzer değişiklikleri belirlemek daha zordur. Bu belirgin bilgi eksikliği, iskelet kaslarının büyümesinde, metabolizmasında veya işlevinde pasif iskelet kas sertliğinin önemli bir rol oynamadığı anlamına gelmemelidir. Yapılan çok sayıda *in vitro* çalışma göstermiştir ki, iskelet kaslarında pasif sertliğe önemli katkı sağlayan ekstraselüler matriks (ECM) içindeki kollajen bağ dokusu ağıdır. ECM'nin, mekanotransdüksiyonun yanı sıra kas büyümesi ve adaptasyonu için hayati olduğu gerçeği giderek daha belirgin hale gelmektedir. Ayrıca yapılan birçok çalışma ile pasif sertliğin kas performansında ve egzersiz uyumunda rol oynadığı gösterilmiştir (8). Artan kollajen içeriği ve sertliği, tipik yaşlanmanın yanı sıra, spastisitedeki kas patolojilerinin de temelini oluşturmaktadır. Kas sertliğinin eklem hareket açıklığında azalma ile yakından ilişkili olduğu açıktır. Kas sertliğinin artması, eklem sertliği ile ilişkilidir. Diğer yandan kas sertliğinin azalması ise eklem subluksasyonuna yol açabilir. İskelet kası sertliğini ölçmek ve izlemek için güvenilir, non-invaziv, kantitatif teknikler, sadece değiştirilmiş iskelet kası sertliğinin mekanizmasını ve etkilerini anlamamıza yardımcı olmakla kalmayıp aynı zamanda yaralanmayı takiben teşhis ve tedaviyi iyileştirmek için de gereklidir. İskelet kası çok dinamik bir doku olduğu için, ideal bir teknik, fonksiyonel aralığı boyunca iskelet kası sertliğini ölçmek için gerçek zamanlı ölçüm yapmalıdır. Böyle bir teknik, sertlikteki küçük değişikliklere karşı hassas olmalı ve fonksiyonel olarak ve karmaşık iskelet kas mimarisine rağmen değişen özelliklerini belirleyebilmelidir. İşte kantitatif UE iskelet kasının mekanik özelliklerini değerlendirmek için umut veren bir tanı aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Gerilim elastografi, kas distrofisi dahil olmak üzere pek çok kas patolojisini değerlendirmek için kullanılmıştır (8,9). Serebral palsili çocuklarda botulinum toksin enjeksiyonlarının yapılacağı kasların belirlenmesinde elastogramda daha sert olarak tanımlanan kaslar belirlenerek enjeksiyonlar yapılmıştır (10). Miyozitli olgularda, patolojik kaslar baskın olarak daha sert görünmüştür (11). Normal kasların egzersiz öncesi ve sonrası elastogramları karşılaştırıldığında egzersiz sonrası biceps braki kasında daha fazla sertlik saptanmıştır. Bunun nedeni, artan kan akışı ve kılcak geçirgenlik ile egzersize fizyolojik yanıt olarak raporlanmıştır. Elastografi ayrıca kas travmalarında da kullanılmaktadır, normal elastogramlardan intra-musküler kanama ve fibrozis nedeni ile değişiklik göstermektedir. UE'si

ile iskelet kasının değerlendirilmesinde tekrarlanabilirlik ile ilgili birçok potansiyel sınırlama vardır. Değerlendirmeler sırasında kasın kasılma veya gevşeme gibi hangi fazda olduğu mutlaka belirtilmelidir. Ayrıca kaslar da anizotropiye maruz kalır, bu yüzden kasları değerlendirirken probun yerleşimi hep aynı düzlemde olmalıdır (8,9).

Tendonlar

Elastografi, konvansiyonel B-mod görüntüleme de belirgin hale gelmeden önce potansiyel olarak mukoid dejenerasyon veya küçük interstisyel yırtıklar için tendonların değerlendirilmesine olanak sağlar. Tendonlar dejenere olduğunda, kollajen lifleri parçalanır ve tendonların daha yumuşak hale geldiği öne sürülür, bu nedenle elastografi ile elastikiyetlerinde değişiklik tespit edilebilir hale gelir. Tersine, eğer bir tendon fibrozis ile tamir edilirse, bu daha sert bir elastografik resim ile tendon yapısının sertleşmesi olarak görülebilir. Aşil tendonu erişilebilirlik kolaylığı, nispeten büyük boyut ve patolojiye yakınlığı nedeniyle elastografi çalışmalarında en fazla çalışılan tendon olmuştur. B-mod ultrasonda hipoekoik olarak görülen, lineer arayüzlerde artan yansıtıcılığa sahip, sıkı paketlenmiş kolajen liflerden oluşur (12).

Semptomatik Aşil tendonlarında, mukoid dejenerasyon bölgelerine karşılık gelen kollajen liflerinin dağılması ve parçalanması söz konusudur ve bunun normal yapı ile karşılaştırıldığında daha yumuşak bir tendon yapısına yol açtığı görülmüştür. Cerrahi olarak onarılmış Aşil tendonlarında, rejeneratif dokunun sağlıklı kontrollerle göre daha sert ve heterojen olduğu gösterilmiştir. Tendinopatik tendonlarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yavaş shear wave hızları gösterilmiştir (13,14).

Fasya ve Ligamentler

Adeziv kapsülitli hastalarda, korakohumeral ligamanın, etkilenmemiş sağlam taraf ile karşılaştırıldığı çalışmada hasarlı tarafta ligamanın daha sert olduğunu gösterilmiştir (15). İlginç bir şekilde, bu çalışma aynı zamanda kolun dış rotasyon derecesine bağlı olarak ligamanın sertliğinde değişim olduğunu göstermiştir. Bu, adeziv kapsülitin US ile görüntülenmesinde korakohumeral ligamanın kalınlığına ek yeni bir kriter olarak kullanılabilecek heyecan verici bir gelişmedir.

Tetik parmağı olan hastalarda A1 pulley sertliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, semptomatik hastalarda B mod görüntülerindeki değişikliklere ek olarak, pulleyin normal ile karşılaştırılmasında daha sert olduğu gösterilmiştir (16).

Eklemler

Eklemlerin değerlendirilmesinde, özellikle sinovyum elastografisine ait çok az bilgi mevcuttur. Az sayıda hasta ile yapılan gerinim elastografisi ile ilgili olgu raporlarında, enfektif sinovit ile karşılaştırıldığında enflamatuvar sinovitin daha yumuşak görünebileceğini bildirmiştir (17,18). Ancak

veriler kesin bir yargıya varmak için yetersizdir. Normal kişiler ile enflamatuvar artropatisi olan kişilerin sinoviyumlarının elastografik görünümüne ait yayınlanmış bir veri yoktur. Elastografi ile enflamatuvar sinovitin değerlendirilmesinde Doppler US gibi yararlı bir yöntem olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırmaya gerek vardır (18).

Sonuç

UE klinik uygulamada heyecan verici yeni bir gelişmedir. Gerilim elastografi ile günümüze kadar B mod ve Doppler özelliklerine ek olarak pek çok doku sertliği haritaları oluşturulmuştur. Shear wave elastografisinin geliştirilmesi elastografi teknolojisine kantitatif bir değerlendirme getirmiş, gerilim elastografi ile karşılaştırıldığında potansiyel olarak daha az uygulayıcı bağımlı bir teknik olarak ortaya konmuştur. Kas-iskelet sisteminde ultrason elastografinin kullanılması yakın gelecekte en az karaciğer, meme ve tiroid uygulamalarında olduğu kadar yaygın ve değerli hale gelecektir. Daha fazla klinik kullanım ve araştırmalar ile güvenilirliği doğrulanacak, onaylanacak ve yaygınlaşacaktır.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: A.G., Ş.K., Veri Toplama veya İşleme: A.G., S.G., Analiz veya Yorumlama: A.G., Ş.K., S.G., Literatür Arama: A.G., Yazan: A.G., Ş.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Wu CH, Chen WS, Park GY, et al. Musculoskeletal sonoelastography: a focused review of its diagnostic applications for evaluating tendons and fascia. J Med Ultrasound 2012;20:79-86.
2. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, et al. Ultrasound elastography: principles and techniques. Diagn Interv Imaging 2013;94:487-495.
3. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. Br J Radiol 2012;85:1435-1445.
4. Taylor LS, Porter BC, Rubens DJ, et al. Three-dimensional sonoelastography: principles and practices. Phys Med Biol 2000;45:1477-1494.
5. Ophir J, Alam SK, Garra BS, et al. Elastography: Imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound. J Med Ultrason (2001) 2002;29:155.
6. Arda K, Ciledag N, Aktas E, et al. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. AJR Am Roentgenol 2011;197:532-536.
7. Elkateb Hachemi M, Callé S, Remenieras JP. Transient displacement induced in shear wave elastography: comparison between analytical results and ultrasound measurements. Ultrasonics 2006;44(Suppl 1):221-225.
8. Eby SF, Song P, Chen S, et al. Validation of shear wave elastography in skeletal muscle. J Biomech 2013;27;46:2381-2387.
9. Chen J, O'dell M, He W, et al. Ultrasound shear wave elastography in the assessment of passive biceps brachii muscle stiffness: influences of sex and elbow position. Clin Imaging 2017;45:26-29.

10. Brandenburg JE, Eby SF, Song P, et al. Quantifying passive muscle stiffness in children with and without cerebral palsy using ultrasound shear wave elastography. *Dev Med Child Neurol* 2016;58:1288-1294.
11. Domire ZJ, McCullough MB, Chen Q, et al. Wave attenuation as a measure of muscle quality as measured by magnetic resonance elastography: initial results. *J Biomech* 2009;42:537-540.
12. Klauser AS, Faschingbauer R, Jaschke WR. Is sonoelastography of value in assessing tendons? *Semin Musculoskelet Radiol* 2010;14:323-333.
13. Kot BC, Zhang ZJ, Lee AW, et al. Elastic modulus of muscle and tendon with shear wave ultrasound elastography: variations with different technical settings. *PLoS One* 2012;7:e44348.
14. Brum J, Bernal M, Gennisson JL, et al. In vivo evaluation of the elastic anisotropy of the human Achilles tendon using shear wave dispersion analysis. *Phys Med Biol* 2014;59:505-523.
15. Wu CH, Chen WS, Wang TG. Elasticity of the Coracohumeral Ligament in Patients with Adhesive Capsulitis of the Shoulder. *Radiology* 2016;278:458-464.
16. Miyamoto H, Miura T, Isayama H, et al. Stiffness of the first annular pulley in normal and trigger fingers. *J Hand Surg Am* 2011;36:1486-1491.
17. Lalitha P, Reddy B. Synovial Sonoelastography: Utility in differentiating between inflammatory and infective synovitis- a comparative study with magnetic resonance imaging. *Eur Soc Radiol* 2011:470.
18. Lalitha P, Reddy MCh, Reddy KJ. Musculoskeletal applications of elastography: a pictorial essay of our initial experience. *Korean J Radiol* 2011;12:365-375.

DOI: 10.4274/atfm.46855

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):96-104

Kritik Hastada Transfüzyon İlkeleri ve Transfüzyon Reaksiyonları

Transfusion Principles in Critically Ill Patients and Transfusion Reactions

© Ekin Yiğit Köroğlu¹, © Neriman Defne Altıntaş²¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Kan ürünlerinin transfüzyonu kritik hastalarda sıklıkla uygulanan işlemlerdir. Başlıca eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma transfüzyonları yapılmaktadır. Hastaların sağkalımına ve iyileşme sürecine olumlu etkileri bulunan bu işlemlerin aynı zamanda yan etkiler oluşturarak, morbiditeyi ve mortaliteyi artırabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, transfüzyon endikasyonlarının doğru belirlenmesi ve hasta özelliklerine göre hedef belirlenmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda yapılmış olan birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda, bazı rehberler oluşturulmuştur. Bu çalışmalar ve bu rehberler aracılığıyla gereksiz transfüzyondan kaçınılması ve transfüzyondan azami fayda sağlanması amaçlanmaktadır. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonunda, genel popülasyonda, hedef hemoglobin eşliğini yüksek tutmanın, eşigi düşük tutmaya bir üstünlüğü gösterilmemiştir. Ayrıca, septik hastalar ve kardiyovasküler komorbiditeli hastalarda hedef hemoglobin düzeylerinin bireyselleştirilmesi daha uygun görünmektedir. Trombosit transfüzyonu için hastanın spontan kanama riski veya yapılacak olası işlemler sırasındaki kanama riski göz önünde bulundurularak transfüzyon kararı verilmelidir. Kanama riski düşük olan veya risk olmayan olgularda transfüzyondan kaçınılmalıdır. Taze donmuş plazma transfüzyonu, doğru endikasyonlarda uygulanmalı ve kanama riskine göre yapılmalıdır. Bütün kan ürünleri transfüzyonları sırasında ve sonrasında transfüzyon reaksiyonları gelişebileceği bilinmeli; bunlara karşı uygun önlemler alınmalı ve gerektiğinde uygun tedavi başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kan Transfüzyonu, Transfüzyon Reaksiyonu, Kritik Hastalık, Eritrosit Transfüzyonu, Platelet Transfüzyonu, Kan Ürünü Transfüzyonu

Abstract

Blood product transfusions are frequently performed during critical illnesses. Primarily; erythrocyte suspension, platelet suspension and fresh frozen plasma transfusions are performed. It should not be forgotten that these procedures, which have positive effects on the survival and healing process of patients, may also cause side effects and increase morbidity and mortality. Therefore, it is necessary to determine the indications of transfusions correctly and determine the goals according to the patient characteristics. There are many studies done in this regard. In light of these studies, several guidelines have been prepared. Through these studies and these guidelines, avoidance of unnecessary transfusions and optimum benefit in transfusions are aimed. Regarding transfusion of erythrocyte suspensions in the general population, higher target hemoglobin levels have not been shown to be superior to lower target levels. In addition, target hemoglobin levels should be individualized in septic patients and the patients with cardiovascular comorbidities. While giving platelet transfusion, the transfusion decision should be made considering the risk of spontaneous bleeding and the risk of bleeding during possible interventions. The transfusion should be avoided in cases of low bleeding risks or non-risk events. Fresh frozen plasma transfusions should be performed with correct indications and the bleeding risk should be taken into account. During and after transfusion of all blood products transfusion reactions may develop; appropriate precautions should be taken and prompt treatment should be given as needed.

Key Words: Blood Transfusion, Transfusion Reaction, Critical Illness, Erythrocyte Transfusion, Platelet Transfusion, Blood Component Transfusion

Giriş

Anemi, trombositopeni ve koagülasyon profilindeki bozukluklar; yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan

sorunlardır. Yapılan çalışmalarda hastaların yoğun bakım yatışları sırasında, %37-45'inin en az 1 ünite eritrosit replasmanı aldığı gösterilmiştir (1). Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bazı çalışmalarda da hastaların en az %10'una,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ekin Yiğit Köroğlu,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 541 875 01 01 E-posta: eyigitkoroglu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3895-5817

Geliş Tarihi/Received: 12.01.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 21.08.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

aktif kanamaya yönelik veya kanamanın önlenmesi amacıyla, trombosit ve taze donmuş plazma (TDP) replasmanları yapıldığı saptanmıştır (1).

Kan ürünleri transfüzyonlarının faydaları yanı sıra, belirli yan etkileri de bulunmaktadır. Gereksiz transfüzyonlardan kaçınmak amacıyla, hastaların sağkalımları, yoğun bakım yatış süreleri ve gelişen yan etki profillerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır (2). Bu çalışmalar, hangi durumlarda kan ürünlerinin kullanılabilirliği, hangi durumlarda kullanılmasına gerek olmadığı konusunda bizleri aydınlatmaktadır. Günümüzde bu çalışmaların bulguları dikkate alınarak, kan ürünlerinin kullanımının kısıtlanması önerilmekte ve bu şekilde hastaların sağkalımında artış, yan etkilerin görülme sıklığında azalma ve kaynakların ekonomik kullanımı hedeflenmektedir.

Bu derlemenin ilk bölümünde sık kullanılan kan ürünleri ile ilgili güncel öneriler paylaşmakta, ikinci bölümünde ise transfüzyon reaksiyonları tartışılmaktadır.

Sık Kullanılan Kan Ürünleri

Eritrosit Transfüzyonu

Anemi, hemoglobin (Hb) düzeylerinin erkeklerde 13 g/dL'den, kadınlarda ise 12 g/dL'den düşük olduğu durumdur. Eritrositlerin ortalama ömrü 120 gündür. Anemi etiyojisinde; yapım azlığı, yıkım fazlalığı, akut veya kronik kayıplar, yapısal defektler ve toksik etkiler bulunmaktadır (3).

Anemi, yoğun bakımda takip edilen kritik hastalarda çok sık karşımıza çıkmaktadır. Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların yaklaşık %60'ında anemi bulunmakta, %20-30'unda ise Hb düzeyleri 9 g/dL'nin altında görülmektedir (3). Bu durumun sık görülen nedenleri arasında kanama, kronik hastalık anemisi, hemodilüsyon, tetkik amacıyla sık örnek alınması sayılabilir (3,4).

Eritrosit süspansiyonu (ES) verilmesi için eşik değerler, uzun yıllardır tartışma konusu olmaktadır. Buna yönelik olarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır (3,5,6). Bu çalışmalarda, Hb eşik değerinin yüksek ve düşük tutulduğu hasta grupları kıyaslanmış; sağkalım ve istenmeyen yan etkiler incelenmiştir.

Günümüze ışık tutan en önemli çalışmalardan biri, 1999 yılında Hébert ve ark. (5) tarafından yapılmış olan "Transfusion Requirements In Critical Care" (TRICC) çalışmasıdır. Bu çalışmada, yoğun bakım yatışları sırasında Hb düzeyleri 9 g/dL'nin altında olan, akut kanaması olmayan 838 hasta; hedef Hb düzeyi 7-9 g/dL ve 10-12 g/dL olacak şekilde iki gruba ayrılarak izlenmiştir. Hedef Hb düzeyi 7-9 g/dL olan grup, çalışma süresince %54 daha az eritrosit transfüzyonu almış, hatta %33'ünde eritrosit transfüzyonu yapılmamıştır. Buna karşın, diğer gruptaki tüm hastalara en az 1 kere eritrosit transfüzyonu uygulanmıştır. Yirmi sekiz günlük izlemin ardından mortalite düzeyleri sırasıyla %18,7 ve %23,3 olarak görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada, 55 yaşın altında

olan ve APACHE II skoru 20'nin altında olan hastalar ayrı bir sub-grup olarak incelendiğinde mortalite sırasıyla %5,7 ve %13,0 olacak şekilde saptanmış ve transfüzyon yapılan grupta mortalite, anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Her iki hasta grubunda "akut solunum sıkıntısı sendromu" (ARDS) sıklığı da araştırılmış olup %7,7'ye karşılık %11,4 olarak görülmüştür. Sonuç olarak, akut miyokard enfarktüsü ya da unstable anjinası olan hastalar dışında, kısıtlı transfüzyon yaklaşımının daha güvenli olabileceği önerilmiştir.

On iki yıl sonra Danimarka'da yapılmış olan "Transfusion Requirements in Septic Shock" (TRISS) çalışmasında ise septik şokta olan anemik hastalarda düşük ve yüksek Hb eşikleri belirlenerek, 998 hastanın 90 gün sonunda mortalite oranları kıyaslanmış ve anlamlı fark bulunamamıştır (7). Uzun dönem sağkalımları (1 yıllık) karşılaştırıldığında da her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (7). Daha sonra TRISS çalışmasının post-hoc analizinde ciddi komorbiditelere sahip (Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı, malignite vb.) hastalar, akut cerrahi uygulanmış hastalar ve septik şoka girmiş olan hastalar ayrı sub-gruplar olarak mortalite farkı açısından incelenmiştir. Çalışma sonunda 90 günlük mortalite açısından hiçbir sub-grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır (8).

British Journal of Hematology (BJH) tarafından yayınlanmış olan rehberde, spesifik bir komorbidite olması ve akut durumlar dışında, hedef Hb düzeyinin 7 g/dL olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Bu eşğin 9 g/dL olarak belirlenmesinin ek bir faydası olmadığı da ayrıca vurgulanmaktadır (3).

Amerikan Kan Bankaları Cemiyeti'nin oluşturmuş olduğu rehberde de, benzer şekilde hedef Hb düzeyinin 7 g/dL olacak şekilde belirlenmesi önerilmektedir. Ayrıca bu rehberde, transfüzyon yapılacağı zaman standart protokolün 2 ünite yerine 1 ünite ES verilmesi şeklinde olması gerektiği vurgulanmaktadır (9).

Özel Hasta Gruplarında Eritrosit Transfüzyonu

Kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda eritrosit transfüzyonu: TRICC çalışması sırasında kardiyovasküler hastalığı bulunan 357 hasta ayrı bir sub-grup olarak incelenmiştir (10). Bu sub-grupta, düşük ve yüksek Hb eşikleri hedef alınan gruplar kıyaslandığında, her iki grupta da 30 gün sonundaki mortalite %23 olmasına rağmen, ciddi iskemik kalp hastalığı olan 257 hastada mortalite oranı %26'ya karşılık %21 olarak görülmüştür. Ancak bu durum istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Yine aynı sub-grupta yapılan incelemelerde, takip süresince miyokard enfarktüsü geçiren hastaların oranı düşük Hb eşığı kullanılan grupta %0,7 olarak görülmüşken, yüksek Hb eşığı kullanılan grupta %2,9 olarak görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (10).

Kardiyovasküler hastalığı bulunan, yaşlı ve kalça kırığı operasyonu geçirmiş hastalarda yapılan bir çalışmada ise

Hb hedef değerleri 8 g/dL ve 10 g/dL olacak şekilde hastalar izlenmiş ve izlem sonunda mortalite açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (11). Elektif kardiyak cerrahi geçirmiş hastalarda, Hajjar ve ark. (12) tarafından 2010 yılında yapılan "Transfusion requirements after cardiac surgery" çalışmasında da 30 günlük mortalite ve morbidite açısından, iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. 2001 yılında yapılmış olan başka bir çalışmada ise ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) ve non-STEMI geçirmiş olan hastalar kıyaslanmış, STEMI grubunda aneminin artmış mortaliteyle ilişkili olduğu ve eritrosit transfüzyonunun mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak, non-STEMI grubunda aneminin mortaliteyi arttırması ile birlikte eritrosit transfüzyonunun da bu riski arttırdığı gösterilmiştir (3). Yakın zamanlı çok merkezli bir başka çalışmada ise, kardiyak cerrahi uygulanmış olan 5243 hasta, düşük Hb hedef değeri (7,5 g/dL) ve yüksek Hb hedef değeri (9,5 g/dL) belirlenecek şekilde gruplara ayrılarak kıyaslanmıştır. Ancak gruplar arasında ölüm, miyokard iskemisi, inme veya yeni böbrek yetmezliği gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (13).

BJH rehberinde; stabil anjinası olan hastalarda hedef Hb değeri 7 g/dL olarak önerilirken akut koroner sendromu olan hastalarda hedef düzeyin 8-9 g/dL olarak belirlenmesi önerilmektedir (3).

Septik hastalarda eritrosit transfüzyonu: Sepsis, sık karşılaşılan ve ölümcül seyredabilen bir enfeksiyon komplikasyonudur (14). Doku perfüzyonunun bozulması ile birlikte organ disfonksiyonlarının gelişebildiği, erken tanı ve hızlı tedavi gerektiren bir durumdur.

Sepsisin, doku oksijenlenmesinin bozulduğu klinik bir durum olmasından dolayı; sepsisli hastalarda aneminin önemi daha da artmaktadır. Sepsiste tedavi hedefinin, doku oksijenlenmesinin sağlanması olması nedeniyle; sepsiste eritrosit transfüzyonunun yeri ve endikasyonlarına yönelik birçok çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda, sepsisin erken ve geç döneminde ayrı transfüzyon stratejileri uygulanması gerektiği açığa çıkmıştır (3).

2001 yılında Rivers ve ark. (15) yapmış olduğu bir çalışmada, hedef santral venöz basıncı ≥ 8 cm H₂O ve ortalama arteriyel basıncı ≥ 65 mmHg olacak şekilde sıvı ve vazopresör desteği alan hastalar, sepsis tedavisinin ilk 6 saati boyunca santral venöz oksijen düzeyleri (ScvO₂) ile izlenmişlerdir. Bir gruba ScvO₂ < 70 olduğunda, hedef hematokrit %30 olacak şekilde eritrosit transfüzyonları yapılırken, diğer gruba yapılmamıştır. Her iki grup arasında kan ürünü kullanım oranı %64,1'e karşılık %18,5 olarak görülmüştür. Mortalite kıyaslandığında ise sırasıyla %30,5 vs %46,5 olarak hesaplanmıştır. Ancak, tüm hastaların klinik durumunun aynı olmaması, çalışma hastalarına erken sıvı desteği de uygulanması, bazı hastalara gerekli durumda dobutamin desteği verilmiş olması nedeniyle; bu farkın sadece eritrosit transfüzyonuna bağlanması mümkün olmamaktadır.

Sepsisin erken evresinden sonra ise transfüzyon hedefi tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda; sepsisin erken evresini geçirmiş olan ve organ yetmezliği gelişmiş olan bir hastada, Hb düzeyinin 7-9 g/dL üzerinde tutulmasının klinik olarak bir yararı gösterilememiştir. TRICC çalışmasında, ciddi enfeksiyonu bulunan hastalardan oluşan bir sub-grup incelendiğinde; 30 gün sonundaki mortalite oranları kıyaslandığında, düşük Hb hedefi ile izlenen grupta %22,6 olurken, yüksek Hb hedefi ile izlenen grupta mortalite oranı %29,7 olarak hesaplanmıştır (5). TRISS çalışmasında da septik şoktaki anemik hastalarda kısıtlı transfüzyon yaklaşımının sağkalımı olumsuz etkilemezken, transfüzyon sayısını azalttığı gösterilmiştir (7).

"Sepsiste Sağkalım" kılavuzunda akut kanama, miyokard iskemisi ve ciddi hipoksemi olmadığı takdirde, eritrosit transfüzyonu eşiği olarak Hb 7 g/dL kabul edilmesi önerilmektedir (14).

BJH'nin yayınlamış olduğu rehberde ise sepsisin erken resüsitasyon evresinde, yetersiz doku oksijenlenmesi düşünülüyorsa hedef Hb değerinin 9-10 g/dL olacak şekilde transfüzyon yapılması önerilmektedir. Ancak, diğer tedavilere rağmen dirençli laktat yüksekliğinin devam ettiği sepsisin ilerleyen evrelerinde, hedef Hb düzeyinin 7-9 g/dL olarak tutulabileceği belirtilmektedir (3).

Kritik hastalarda eritrosit transfüzyonu açısından, BJH rehberinde yer alan Şekil 1'deki algoritma kullanılabilir (3).

Trombosit Transfüzyonu

Tam kan sayımında trombosit sayımının 150,000/mm³ altında olması, trombositopeni olarak kabul edilmektedir. Kritik hastalarda; birincil hastalığa bağlı olarak, eşlik eden diğer hastalıkların komplikasyonu olarak veya uygulanan tedavilerin yan etkileri olarak görülebilmektedir. Trombositopeni, yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan hematolojik bir durumdur (16). Bu durumun etiyojisi genelde birden fazla nedene bağlı olmakla birlikte altta yatan tek bir nedenin düzeltilmesi, trombosit sayısının yükselmesi için yetersiz kalabilmektedir. Trombositopeniye neden olan durumun anlaşılabilmesi için Thachil ve Warkentin (16) tarafından önerilmiş olan, Şekil 2'deki algoritma kullanılabilir.

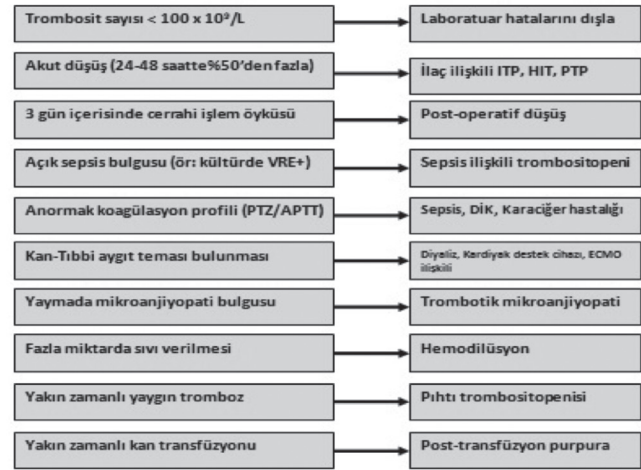
Trombositopeniye yaklaşımda ilk olarak yapılması gereken, altta yatan nedenin belirlenmesi ve onun ortadan kaldırılmaya çalışılması olmalıdır. Dikkat edilmesi gereken önemli bir diğer nokta ise; trombosit düşüşünü takiben hastada mikrovasküler yetmezlik ve mikroanjyopatik hemolitik anemi düşündürülen bulgular (ekstremiteler uç bölgelerinde iske mi, renal yetmezlik, serebrovasküler bulgular vb.) olması durumunda trombosit replasmanı yapmaktan kaçınılması ve anti-trombotik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerektiğidir (16). Bu hastalarda trombotik trombositopenik purpura (TTP), acilen dışlanması gereken bir tanıdır.

Yoğun bakımda takip edilen trombositopenik hastaların %15-30'una trombosit transfüzyonu yapılmaktadır (1). Stanworth ve ark. (17) 2013 yılında yapmış olduğu bir çalışmada trombosit transfüzyonlarının, kanama tedavisinden daha çok kanamayı önleme amacıyla verildiği gösterilmiştir.

Eldeki verilere göre oluşmuş olan genel kanı, trombosit sayısı 50,000/mm³'ün üzerinde iken kanama riskinin minimal olduğu ve 10,000/mm³'ün altında şiddetli kanama riski olduğu yönündedir (16). Trombositopeniye neden olan durum, hastaların klinik özellikleri ve kanamaya neden olabilecek diğer nedenlerin varlığına göre transfüzyon için önerilen eşik değerler değişmektedir.

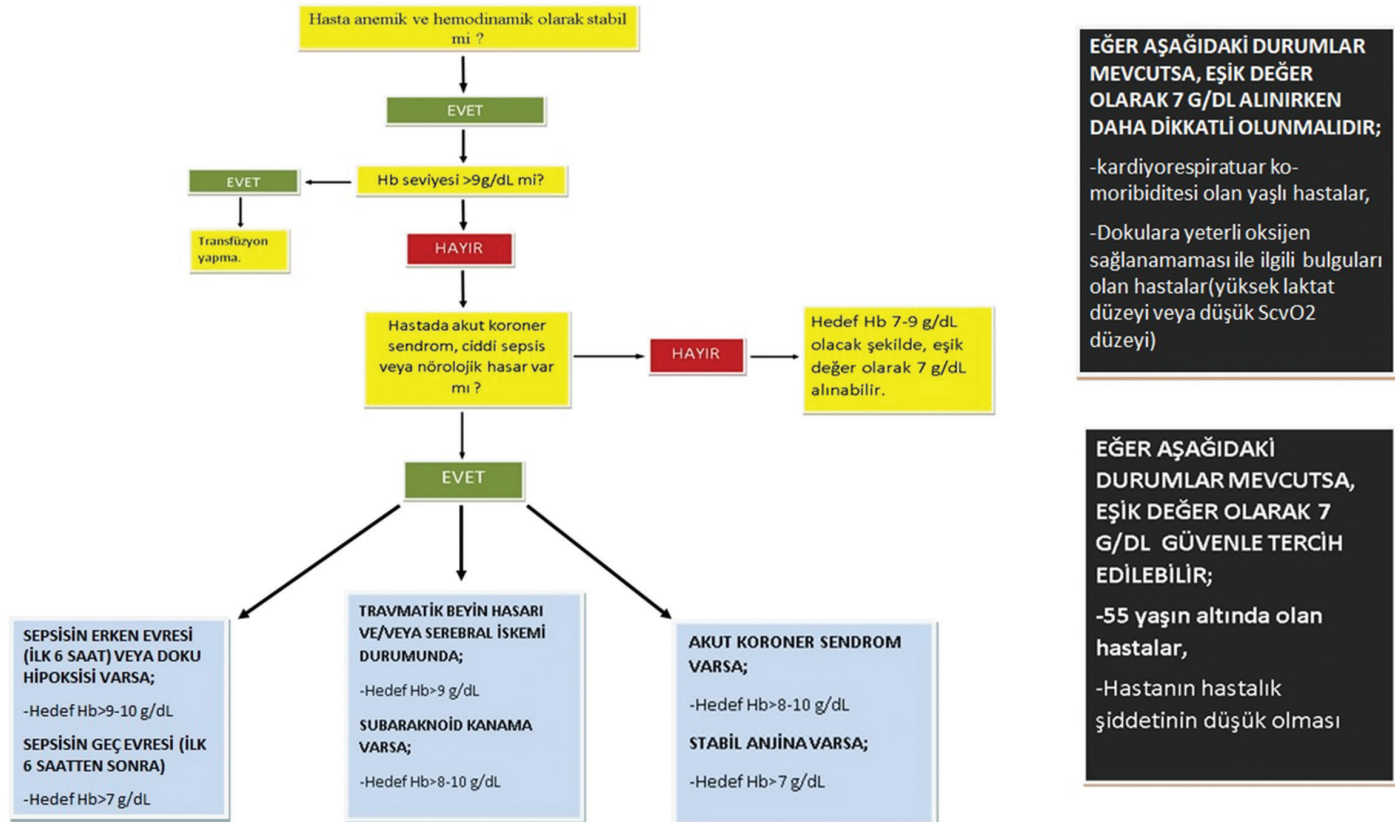
Kanamaya için risk faktörü olmayan hastalarda 10,000/mm³ eşik değer olarak alınabilirken; dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu olan, ileri hepatik veya renal yetmezliği olan hastalarda eşik değer 20,000/mm³ olarak belirlenebilmektedir (16). Trombositopeninin sık görüldüğü, hematolojik malignitesi olan hastalarda ise enfeksiyon durumuna göre bir eşik değer belirlenmesi önerilmektedir (1). Aktif enfeksiyonu olmayan ve ek hemostaz sorunu olmayan hastalarda 10,000/mm³ eşik değer olarak kullanılırken, aktif enfeksiyonu olan ya da hemostazı bozan ek bir sorunu olan hastalarda 20,000/mm³ eşik değer olarak kabul edilmektedir (1).

Masif kanaması olan veya girişimsel işlem yapılacak olan hastalarda 50,000/mm³ trombosit değeri hedef olarak alınmaktadır. Ancak, 2011 yılında yapılmış olan retrospektif bir çalışmada; akut lösemisi olan ve santral venöz kateter



Şekil 2: Trombositopeni etiyojisine yaklaşımda önerilen algoritma. (Şekil, 16 numaralı kaynaktan izin ile uyarlanmıştır)

ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura, HIT: Heparin ilişkili trombositopeni, PTP: Post-transfüzyon purpura, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyon



Şekil 1: Anemiye yaklaşımda önerilen algoritma. (Şekil, 3 numaralı kaynaktan izin ile uyarlanmıştır)

Hb: Hemoglobin, ScvO₂: Santral venöz oksijen satürasyonu

takılan hastalardan, sadece trombosit sayısı $20,000/mm^3$ altında olanlarda ciddi kanama riski ve profilaktik trombosit transfüzyonu ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir (18).

Yoğun bakım takibi sırasında kafa içi kanama şüphesi olan hastalarda hedef trombosit düzeyi $100,000/mm^3$ olarak belirlenmiştir (16). Yine nöroşirurjik girişim veya oftalmolojik işlem planlanan hastalarda da eşik değer $100,000/mm^3$ olarak kabul edilmiştir (16).

Trombosit sayısı $150,000/mm^3$ altında olmasına rağmen yukarıdaki kriterler dışında kalan hastalarda Şekil 3'deki algoritmadan faydalanılabilir (16). Trombosit sayısı $150,000/mm^3$ altında olan olgularda, hastada organ disfonksiyonu olup olmadığı ve hastanın kanama durumu değerlendirilmelidir. Her iki durumun da olmadığı olgularda izlem yeterli olacaktır. Eğer hastada kanama bulgusu varsa; öncelikle kanamanın nedeninin trombositopeni olduğu doğrulanmalı ve trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır. Kanama nedeni olarak trombositopeni değil, trombosit disfonksiyonu düşünülüyorsa yine transfüzyon ihtiyacı doğabilmektedir. Aksi durumlarda izlem önerilmektedir. Hastanın organ yetmezliği bulguları göstermesi ise alternatif etiyolojiler açısından yol göstericidir. Organ disfonksiyonu olan ve trombosit sayısında hızlı bir düşüş gözlenen hastalarda; yaygın trombozlar, tüketime ikincil olarak gelişen trombositopeni ve trombozlara ikincil gelişen organ disfonksiyonları ile seyreden TTP, DİK, heparin ilişkili trombositopeni vb. klinik tabloları akla getirmelidir. Bu klinik tablolarda trombositopeni olmasına rağmen, tanıya göre trombosit transfüzyonundan kaçınılması, anti-trombotik tedavi başlanması ve tanıya özel tedavi gerekebileceği bilinmelidir (16).

Taze Donmuş Plazma (TDP) Replasmanı

TDP, tüm pıhtılaşma faktörlerinin bileşimini içeren bir kan ürünüdür. Kan alındıktan kısa süre sonra dondurulması ve -20 derecede saklanmasıyla ötürü albümin ve globulinin yanı

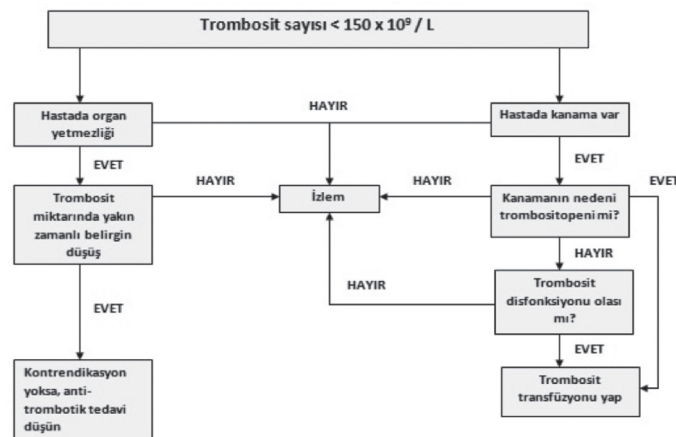
sıra başta faktör 5 ve faktör 8 olmak üzere tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir.

Yoğun bakım hastalarında, uzamış veya anormal koagülasyon testleri bulunması durumunda, kanamayı önlemek veya kanama tedavisi amacıyla sıklıkla TDP transfüzyonu yapılmaktadır. Birleşik Krallık'ta yapılmış olan bir çalışmaya göre, kritik hastaların %11,2'sinde TDP kullanılırken; uzamış koagülasyon testi olan kritik hastaların ise %24,8'inde TDP transfüzyonu yapıldığı gözlenmiştir (19). Bu hastaların %46'sına kanama nedeniyle, %17'sine girişimsel işlemler öncesinde, %37'sine ise kanama veya işlem planı olmamasına rağmen TDP verilmiştir.

ABD'de TDP kullanımının en sık nedeni, girişimsel işlemler öncesi Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) düzeyinin düzeltilmesi amacıyla verilmesi olarak görülmektedir (2). Ancak, koagülasyon testlerindeki hafif yükselmelerde TDP verilmesinin etkili olmadığı, Holland ve Brooks (20) 2006 yılında yapmış olduğu bir çalışmada gösterilmiştir. Daha da ötesinde, TDP transfüzyonunun akut akciğer hasarı, hastane enfeksiyonları ve transfüzyon ilişkili dolaşimsal yük/sıvı yüklenmesi (TACO) görülme sıklığında artış yaptığı birçok retrospektif çalışmada gösterilmiştir. Watson ve ark. (21) 2009 yılında yapmış olduğu bir çalışmada da hemorajik şoktaki hastalarda, ARDS ve çoklu organ yetmezliği gelişimi ile TDP transfüzyonu arasında bağımsız bir ilişki olduğu görülmüştür. TDP transfüzyonunun bu şekilde istenmeyen etkilere neden olabilmesi ve de yaygın olarak kullanıldığı her durumda istenen etkiyi göstermemesi nedeniyle doğru endikasyonların belirlenmesi önemli hale gelmektedir.

Pıhtılaşma faktörlerindeki eksilmenin, kanama riski doğurabilmesi için hemostatik eşik düzeyinin %30'una kadar gerilemesi gerekmektedir. Bu da INR değeri olarak 1,7'ye denk gelmektedir (1). Ayrıca, anormal koagülasyon testleri ile kanama riski arasında zayıf bir ilişki bulunmaktadır. Yirmi beş çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, anormal ve normal koagülasyon testi olan hastalarda kanama riski ile doğrudan bir ilişki gösterilememiştir (22). Hafif koagülasyon bozukluğu olan ve perkutan dilatasyonel trakeotomi açılacak olan 72 hastada yapılan bir çalışmada ise, hastalar transfüzyon alan ve almayan olmak üzere 2 gruba ayrılarak izlenmiştir. İşlemler sonrasında her iki grup arasında, ortalama kanama miktarı ve ciddi kanama oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (23). Tromboelastografi, geleneksel koagülasyon testlerine kıyasla, *in vivo* pıhtılaşma aktivitesini daha sağlıklı olarak gösteren bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (2). 2016 yılında Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada, kardiyovasküler cerrahide koagülasyon değerlendirilmesinin tromboelastografi ile yapılmasının, daha az kan transfüzyonu yapılmasını sağladığı gösterilmiştir (24).

TDP replasmanı, pıhtılaşma faktörlerini yükseltmektedir ancak aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve INR düzeyleri üzerindeki etkisi 2 faktöre bağlıdır: Koagülopatinin derecesi



Şekil 3: Trombositopeniye yaklaşımda önerilen algoritma. (Şekil, 16 numaralı kaynaktan izin ile uyarlanmıştır)

ve transfüze edilen TDP miktarı (25). INR düzeyindeki hafif yükselmelerde verilecek olan TDP, INR düzeyini çok az düşürmektedir. Birleşik Krallık'ta yapılmış olan bir çalışmada TDP etkinliği INR düzeylerine göre değerlendirilmiştir. INR düzeyi 1,0-1,5; 1,6-2,5; 2,6-3,5 ve 3,6 üzeri olmak üzere hastalar gruplandırılmış; transfüzyon sonrası INR düzeylerindeki ortalama düşüş sırasıyla 0,1; 0,4; 1,0 ve 2,5 olarak hesaplanmıştır (24). 2014 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, acil servislere INR düzeyi yüksekliği nedeniyle TDP verilen hastalarda; daha yüksek INR değerlerinde, replasman sonrası daha etkin INR düşüşü gözlenmiştir (26).

TDP kullanımı için yaygın olarak kabul edilmiş endikasyonlar şunlardır (2):

1. Kanama veya DİK durumundaki hastalardaki çoklu pıhtılaşma faktörü eksiklikleri.
2. Kalıtsal olarak tek bir pıhtılaşma faktörü eksikliği durumunda faktör konsantrisi kullanılamıyorsa/temin edilemiyorsa.
3. TTP tanısı olan ve plazmaferez planlanan hastalarda, plazmaferez bileşeni olarak.
4. Varfarin kullanan hastalarda, ciddi kanama gelişmesi durumunda.
5. Majör travması olan veya masif kanaması olan hastalarda dilüsyonel koagülopatiyi önlemek amacıyla (1.1.1 oranında ES, TDP ve TS önerilmektedir).
6. Koagülasyon testleri bozulmuş hastalarda girişimsel işlemler öncesi.
7. C1-esteraz inhibitörü eksikliği gibi spesifik protein eksikliklerinde yerine koyma amacıyla (herediter anjionörotik ödem).

Yukarıda belirtilmiş olan endikasyonlarda TDP kullanımı öncesi bazı durumlar göz önüne alınarak transfüzyon kararı verilmelidir. Tek faktör eksikliği olan hastalarda, eğer uygun faktör konsantrisi bulunuyorsa, tercih edilecek ürün o olmalıdır (2). K vitamini eksikliği ya da varfarin kullanımına bağlı koagülasyon testi bozuk olan hastalarda kanama olmaması durumunda veya acil yüksek riskli işlem yapılması gerektiğinde; K vitamini kullanımı öncelikli olarak seçilmesi gereken tedavi olmalıdır (2). Varfarin etkisinin geri döndürülmesi amacıyla TDP kullanımı, sadece hayatı tehdit eden kanama olması durumunda, tercih edilmelidir (2). Ayrıca, elde protrombin kompleks konsantrisi bulunuyorsa; ilk tercih olarak o tercih edilmelidir. Ciddi kanaması olan veya cerrahi işlem uygulanan hastalarda, verilecek TDP miktarı; sıkı koagülasyon testi takiplerine göre karar verilmelidir. K vitamini eksikliği olanlarda, TDP yanı sıra K vitamini desteği verilmesi de unutulmamalıdır (2).

Kriyopresipitat: TDP'nin 1-6 derecede eritilmesi ve sonrasında santrifüj edilerek çökeltinin üstündeki kısmın uzaklaştırılarak,

kalan çökeltinin plazmayla karıştırılması ve -18°C ya da daha düşük ısılarda tekrar dondurulması ile elde edilir (27). Patojen inaktivasyonu olmaması nedeniyle diğer yan etkiler yanı sıra enfeksiyon riski de yüksektir. İçeriğinde fibrinojen, fibronektin, faktör 8, faktör 13 ve vWF bulunan bir kan ürünüdür.

Endikasyonları

1. Von Willebrand'lı hastalarda akut kanama durumunda; desmopressin veya vWF içeren faktör 8 konsantrisi bulunamadığında,
2. Hemofili A hastalarında faktör 8 konsantrisi bulunamadığında,
3. Akkiz hipofibrinojenemi durumlarında/fibrinojen düzeyinin 100 mg/dL'nin altına indiği durumlarda kanama ya kanama riski varlığında,
4. Fibrinin yapıştırıcı etkisinden dolayı, cerrahi adezyonlarda (28).

Transfüzyon Reaksiyonları

Yazının daha önceki kısımlarında belirtilen kriterlerin oluşturulmasının en önemli nedenlerinden biri, transfüzyon reaksiyonlarından kaçınmaktır. Ortalama olarak her 100 transfüzyonda bir yan etki gelişebilirken; 200,000-420,000 transfüzyonda bir oranında ölüm ile sonuçlanabilen ciddi bir olay meydana gelebilmektedir (29).

Tüm transfüzyon reaksiyonlarına yönelik genel yaklaşım transfüzyonun durdurulması ve kardiyak, renal ve solunumsal fonksiyonların korunması amacıyla destek tedavisi ve semptomatik tedavi verilmesidir. Kan ürünü üzerindeki etiketle, hasta bilgileri mutlaka karşılaştırılmalı ve ilgili kan bankasına mutlaka haber verilmelidir (29).

Transfüzyon reaksiyonları Tablo 1'de gösterildiği şekilde sınıflandırılabilir.

Febril non-hemolitik reaksiyon: Febril non-hemolitik reaksiyon (FNHR) transfüzyon işlemlerinin yaklaşık %1'inde görülebilmektedir (29). Bu durumun gelişmesinin nedeni; pro-enflamatuvar sitokinler ve alıcının donör antijenlerine karşı vermiş olduğu tepkidir. Klinik olarak, vücut sıcaklığında en az 1 derecelik artışın yanında üşüme, titreme, baş ağrısı, bulantı-kusma ile görülür. Bu semptom ve bulgular transfüzyonu takip eden 1 saat içerisinde gelişirler (29).

Transfüzyon sırasında ateş gelişen bir hastada hemen transfüzyon durdurulmalıdır. FNHR bir dışlama tanısı olmasından dolayı, ilk olarak enfeksiyon ve hemoliz araştırılmalıdır. Özellikle trombosit transfüzyonları sonrası gelişen ateşte, septik transfüzyon reaksiyonu açısından hastalar mutlaka değerlendirilmelidir. Ateş, genellikle ilk 15-30 dakika içerisinde görülmektedir. FNHR geliştiğinden emin olduktan sonra, anti-piretik tedavi uygulanabilir (29).

Tablo 1: Transfüzyon reaksiyonları

	İmmün	Febril non-hemolitik reaksiyon Akut hemolitik reaksiyon Hafif alerjik reaksiyon Anafilaktik reaksiyon Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı	
Akut	Non-immün	Bakteriyel kontaminasyon Transfüzyon ilişkili dolaşimsal sıvı/yük yüklenmesi Hipotansiyon Non-immün hemoliz Hipotermi Elektrolit imbalansı (hipokalsemi, hiperkalemi, hipokalemi)	
	Gecikmiş	İmmün	Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu Transfüzyon ilişkili graft versus host disease Post-transfüzyon purpura Alloimmünizasyon İmmünmodülasyon
		Non-immün	Demir yüklenmesi Transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonlar - HIV, HBV, HCV, HTLV, sifiliz vb.

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik virüsü, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HTLV: İnsan T hücreli Lenfotropik virüsü

Filtrelenmiş kan ürünleri ile yapılan transfüzyonlarda febril reaksiyon daha az gözlenmektedir. Transfüzyon öncesi anti-piretikler ile premedikasyon, reaksiyon gelişmesini anlamlı olarak azaltmamaktadır. Ancak, altta yatan hastalığına bağlı olarak febril olan hastalarda, transfüzyon öncesinde de anti-piretik verilebilmektedir (29).

Akut hemolitik reaksiyon: Transfüzyon sonrası akut hemoliz antikor ilişkili (immün) veya antikor ilişkili olmayan (non-immün) olarak iki türlü gelişebilmektedir. En sık eritrosit replasmanları sonrasında görülmektedir. Bu durumun gelişmesindeki en sık etken, ABO uyumsuzluğu veya diğer eritrosit antikorlarına karşı gelişen uyumsuzluktur. Eritrosit replasmanları sonrası görülme sıklığı 1:40,000 olarak bilinmektedir. Hastalarda gelişen bu antijen-antikor uyumsuzluğu, intravasküler veya ekstravasküler hemolize neden olarak ani başlangıçlı ateş (en sık semptom %80), hipotansiyon ve nefes darlığı ile kendisini göstermektedir. İdrar renginde koyulaşma (hemoglobinüri) önemli bir bulgudur. DİK'yi tetikleme ile yaygın sızıntı şeklinde kanamalar da görülebilir (29).

Hemolitik reaksiyon gelişen hastaların yakın izlemi gerekir. Transfüzyon durdurulduktan sonra izlemde kardiyovasküler, renal ve solunum destek tedavisi verilmesi gerekebilir. Böbrek fonksiyonlarını korumak için hidrasyon önemlidir. DİK bulguları

açısından hasta izlenmelidir. DİK'ye bağlı kanama olması halinde TDP veya kriyopresipitat verilmesi gerekebilir. ABO uyumsuz kan nakli sonrasında özel bir tedavi olmamakla birlikte, bazı olgu raporlarında eritrosit replasmanı veya plazmaferezin, intravenöz immünglobülin (IVIG) veya kompleman inhibitörü ilaçların kullanılabileceği belirtilmiştir (30-32).

Hemolitik reaksiyonların önlenmesinde en önemli müdahale, transfüzyon öncesi gerekli önlemlerin uygulanması, kan ürünlerinin uygun koşullarda saklanması, kan alınırken ve verilirken kimlik doğrulaması ve ürün etiket kontrolünün mutlaka yapılmasıdır (29).

Alerjik ve anafilaktik reaksiyon: Alerjik reaksiyonlar sıklıkla transfüzyonun ilk 4 saati içerisinde gelişmektedir. Trombosit transfüzyonları sonrası daha sık görülmektedir. Yüz transfüzyonda bir ürtikeryal reaksiyon görülürken, 40,000 transfüzyonda bir anafilaktik reaksiyon görülmektedir (1). Bu reaksiyonların geliştiği hastalarda ilk bulgular genellikle kızarıklık, kaşıntı ve ürtikeryal döküntü olmaktadır. Anafilaksi geliştiğinde ise ciddi bronkospazm, solunum yetmezliği ve hipotansiyon gibi daha ciddi semptomlar meydana gelmektedir (29).

Hafif alerjik reaksiyon gelişmesi durumunda anti-histaminik tedavi (örneğin; difenhidramin) verilerek, transfüzyona daha düşük bir hızda devam edilebilir. Ancak bulguların tekrarlaması veya daha şiddetli olması durumunda transfüzyon tamamen durdurulmalıdır (29).

Anafilaksi durumunda ise transfüzyon durdurularak, hızlı bir şekilde intramusküler adrenalin uygulanmalıdır. Adrenalin dozu tekrarlanabilir. Ağır olgularda bronkodilatör tedavi, intravenöz glukokortikoid ve intravenöz anti-histaminik tedavi seçenekleri de değerlendirilmelidir (29).

Alerjik veya anafilaktik reaksiyon sonrası hastalar detaylı olarak bilgilendirilmelidir. Hafif alerjik reaksiyon hastalarında, daha sonraki transfüzyonlarda pre-medikasyon uygulanmasının etkisi gösterilememişken; daha ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalarda anti-histaminikler ile pre-medikasyon önerilmektedir. Yıkanmış kan ürünü kullanımının da alerjik reaksiyon görülme sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (29).

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı: Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon sonrası 6 saat içerisinde gelişen akut non-kardiyojenik pulmoner ödem olarak tanımlanmaktadır. Hastalarda nefes darlığı, hipoksemi, ateş ile beraber, akciğer grafisinde yeni gelişimli veya ilerlemiş pulmoner ödem görülmektedir. Bu durumun nedeni olarak, anti-human lökosit antijen (HLA) ve anti-human nötrofil antijeni (HNA) antikorlarına karşı akciğerlerde meydana gelen reaksiyonun olduğu düşünülmektedir (29). TRALI riskinin azaltılması için mümkün olduğunca erkek donör kullanılması ve kadın donörlerin hamilelik sonrası HLA/HNA antikorları gelişim riski açısından, verdikleri kan ürünlerinin taranması önerilmektedir (29).

TRALI gelişmesi durumunda, oksijen desteğine ve mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulabileceği bilinmelidir (29).

Transfüzyon ilişkili dolaşım sal yük/sıvı yüklenmesi: TACO, genelde gözden kaçırılan, transfüzyon yapılmış hastaların %1-8'inde görülen bir reaksiyondur (29). TACO tanısı, transfüzyon sonrası 6 saat içerisinde yeni başlangıçlı olarak, belirtilen kriterlerden 3 tanesinin olmasıyla koyulmaktadır: Solunum sıkıntısı, beyin natriüretik peptid düzeyinde artış, sol kalp yetmezliği, pozitif sıvı dengesi veya pulmoner ödem. Bu durumun en sık nedeni olarak fazla miktarda kan ürünü transfüze edilmesi olarak görülmekle beraber; hastada kalp veya böbrek yetmezliği olması, daha önceden hastada sıvı yüklenmesi bulunması ve kan ürününün hızlı bir şekilde verilmesi de riski arttıran diğer faktörler olarak göze çarpmaktadır. TACO gelişiminin önlenmesi açısından, ES replasmanlarının 4 saatlik bir süre içerisinde verilmesi önerilmektedir (29).

TACO gelişen bir hastada, transfüzyon durdurulmalı, hasta oturur pozisyona alınmalı, oksijen desteği başlanmalı ve kontraendikasyon yoksa diüretik tedavi başlanmalıdır. Daha önce TACO öyküsü olan veya TACO riski yüksek olan hastalarda, transfüzyon öncesi veya transfüzyon sırasında diüretik verilmesi faydalı olabilmektedir (29).

Septik transfüzyon reaksiyonları ve bakteriyel kontaminasyon: Bakteriyel kontaminasyon, eritrosit replasmanlarında 50,000 Ü'de 1 defa görülürken; trombosit replasmanlarında 1000 Ü'de 1 defa görülmektedir. Sepsis ise 250,000 Ü kan ürünü transfüzyonunda 1 görülmektedir (1). Septik reaksiyon genelde transfüzyon sonrası ilk 4 saat içerisinde gözükmektedir. Ateş ve hipotansiyon en sık görülen bulgularıdır. En kesin tanısı, kan ürünü ve hastadan alınan kültürlerde aynı etkenin izole edilmesidir. Ancak klinik şüphe durumunda, hasta kültüründe üreme olmasa bile; kan ürünüde etkenin saptanması sepsis düşünmek için yeterlidir (29).

Septik reaksiyon sonrası transfüzyon durdurulmalı ve hasta ile kan ürünü kültürleri alınmalıdır. Gönderilen örneklerin yaymalarında mikroorganizma görülmesi anlamlıdır. Kültürler alındıktan sonra hızlı bir şekilde, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Eritrosit replasmanı sonrası reaksiyon geliştirse, hastadan ve kan ürünüden kültürler alındıktan sonra mutlaka anti-*psödomonal* etkinliği olan bir antibiyotik intravenöz yolla tercih edilmelidir (29).

Bakteriyel bulaşın önlenmesi için donörler iyi bir şekilde taranmalı, kan alımı öncesi deri dezenfeksiyonu sağlanmalı ve alınan ilk 10-50 cc kan atılmalıdır. Ultraviyole ışınlardan faydalanılarak kullanılan patojen redüksiyon sistemleri üzerinde yapılan çalışmalarda, bu işlemin septik transfüzyon reaksiyonlarını ciddi anlamda azalttığı gözlenmiştir (29).

Post-transfüzyon purpura: Post-transfüzyon purpura, eritrosit veya trombosit transfüzyonundan 5-12 gün sonra

gelişen trombositopeni ile karakterize, nadir bir durumdur. Lokalize purpura, yaygın purpura, mukokutanöz kanama hatta intrakraniyal kanama ve ölümlerle kendini gösterebilmektedir. Transfüzyon sonrası insan trombosit antijenine (HPA) karşı gelişmiş olan bir immün yanıt olduğu düşünülmektedir. Post-transfüzyon purpura, genelde hamilelik sonrası alloimmünize olmuş olan HPA-1a-negatif bireyleri etkilemektedir (29).

Tedavi seçenekleri olarak destek tedavinin yanı sıra IVIG, steroid ve plazmaferez de kullanılmaktadır. Yıkanmış kan ürünü vermenin bu reaksiyonu azalttığı görülmüştür. Hasta ve sağlık ekibi bu reaksiyon hakkında bilgilendirilmeli ve ileriki transfüzyonlarda yıkanmış ürünler tercih edilmelidir (29).

Transfüzyon ilişkili Graft versus Host Hastalığı: Transfüzyon ilişkili transfüzyon ilişkili Graft versus Host Hastalığı (GVHD), nadir görülen ancak mortalitesi yüksek bir reaksiyondur. Edinsel veya doğumsal olarak bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalar risk grubunu oluşturmaktadır. Semptom ve bulgular, transfüzyondan 5-10 gün sonra kendini göstermeye başlar. Bunlar; eritematöz döküntüler, ateş, karın ağrısı, ishal, pansitopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir. Deri biyopsisi alınması tanıya yardımcı olabilmektedir (29,33).

Transfüzyon ilişkili GVHD gelişmiş olan bir hastaya sadece destek tedavisi verilebilmektedir. Mortalite %80'lerde seyretmektedir. GVHD önlenmesi için kan ürününün ışınlanması en etkili yöntem olarak görülmektedir (29,33).

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.Y.K., N.D.A., Literatür Arama: E.Y.K., Yazan: E.Y.K., N.D.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- McIntyre L, Timmouth AT, Fergusson DA. Blood component transfusion in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:326-333.
- Kor DJ, Gajic O. Blood product transfusion in the critical care setting. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:309-316.
- Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013;160:445-464.
- Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and Blood Transfusion in Critically ill Patients. *JAMA* 2002;288:1499-1507.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-417.
- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1381-1391.

7. Rygard SL, Holst LB, Wetterslev J, et al. Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2016;42:1685-1694.
8. Rygard SL, Holst LB, Wetterslev J, et al. Higher vs. lower haemoglobin threshold for transfusion in septic shock: subgroup analyses of the TRISS trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:166-175.
9. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* 2016;316:2025-2035.
10. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29:227-234.
11. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 2011;365:2453-2462.
12. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1559-1567.
13. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017;377:2133-2144.
14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-377.
15. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
16. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *Br J Haematol* 2017;177:27-38.
17. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2013;368:1771-1780.
18. Zeidler K, Arn K, Senn O, et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2011;51:2269-2276.
19. Walsh TS, Stanworth SJ, Prescott RJ, et al. Prevalence, management, and outcomes of critically ill patients with prothrombin time prolongation in United Kingdom intensive care units. *Crit Care Med* 2010;38:1939-1946.
20. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: the effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol* 2006;126:133-139.
21. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009;67:221-227.
22. Segal JB, Dzik WH; Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005;45:1413-1425.
23. Veelo DP, Vlaar AP, Dongelmans DA, et al. Correction of subclinical coagulation disorders before percutaneous dilatational tracheotomy. *Blood Transfus* 2012;10:213-220.
24. Yildirim F, Tuncer B, Ozbakkaloglu A, et al. Thromboelastogram reduces blood use by inspecting coagulation in heart surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016;24:441-444.
25. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011;15:108.
26. Sezik S, Aksay E, Kılıç TY. The effect of fresh frozen plasma transfusion on international normalized ratio in emergency department patients. *J Emerg Med* 2014;47:596-600.
27. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth* 2014;113:922-934.
28. Pantanowitz L, Kruskall MS, Uhl L. Cryoprecipitate. Patterns of use. *Am J Clin Pathol* 2003;119:874-881.
29. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2016;388:2825-2836.
30. Weinstock C, Möhle R, Dorn C, et al. Successful use of eculizumab for treatment of an acute hemolytic reaction after ABO-incompatible red blood cell transfusion. *Transfusion* 2015;55:605-610.
31. Fredlund H, Berséus O, Björnell-Ostling E, et al. A retrospective study of acute plasma exchange in severe intravascular hemolysis. *Eur J Haematol* 1989;43:259-261.
32. Kohan AI, Niborski RC, Rey JA, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in non-ABO transfusion incompatibility. *Vox Sang* 1994;67:195-198.
33. Agbaht K, Altintas ND, Topeli A, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. *Transfusion* 2007;47:1405-1411.

DOI: 10.4274/atfm.83997

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):105-110

PTEN Gen Yolağı ve Meme Kanseri Arasındaki İlişki

Relationship Between *PTEN* Gene Pathway and Breast Cancer

© Demet Akdeniz, © Şeref Buğra Tunçer, © Hülya Yazıcı

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Kanser Genetiği Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Dünya genelinde meme kanseri kadınlarda en yaygın görülen ve en yüksek mortalite oranına sahip kanserdir. Protein tirozin fosfat ve tensin homologu (*PTEN*) geni hücre büyümesi, proliferasyon ve migrasyon gibi birçok hücre fonksiyonu düzenleyen kromozomun 10q23 bölgesinde lokalize tümör baskılayıcı bir genidir. *PTEN* gen mutasyonları ve somatik delesyonları meme kanseri de dahil birçok kanserde görülmektedir. Sporadik meme kanserlerinin %5'inde *PTEN* mutasyonlarına rastlanmıştır. Ayrıca *PTEN* genindeki kalıtsal mutasyonlar Cowden hastalığı olarak bilinen ve tüm yaşam boyunca meme kanseri gelişme riski %25-50 arasında olan nadir, otozomal dominant, ailesel kanser sendromları ile de ilişkilidir. Cowden sendromu taşıyan ailelerin %80'inde *PTEN* germline mutasyonları mevcuttur. 10q23 bölgesindeki yüksek heterozigot kaybı frekansı ve mutasyon durumu bulunmayan protein ekspresyon kaybı *PTEN* geninde başka inaktivasyon mekanizmalarının da etkili olduğu sonucunu desteklemektedir. Promotor bölge içindeki sitozin-guanin (CpG) bölgelerindeki hipermetilasyonlar gibi epigenetik olayların bu mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmüştür. *PTEN*, fosfatidilinositol 3-kinaz/protein kinaz B yolağını inhibe ederek hücre büyümesi ve hücre proliferasyonunu azaltır. *PTEN* kaybı *BRCA1* mutasyonlu meme kanserleri ile ilişkilidir ve homozigot delesyonlar, DNA çift zincir kırıklarının kapsayan genom instabilitesi ile sonuçlanabilir. *PTEN*'in DNA tamiri ve farklı dokulardaki DNA hasar tepkisinin anlaşılması *PTEN*'in genomik stabiliteyi dengelemesini sağlayan moleküler mekanizmaların anlaşılmasını sağlayacaktır. Tümör baskılayıcı gen olan *BRCA1* ve *PTEN* arasındaki bağlantının anlaşılması kansere karşı daha iyi tedavi stratejilerinin oluşturulması ve etkili ajanların keşfedilmesine olanak sağlayacaktır. Bu derlemeyi hazırlamamızdaki temel amaç; *PTEN* geninin meme kanserindeki önemini vurgulamak ve *PTEN* yolağı ve bu yolağın diğer yollarla ilişkilerini açıklayarak meme kanserinde yeni hedef tedavilerin geliştirilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, *PTEN* Geni, *BRCA1* Geni

Abstract

Breast cancer is the most common malignancy with a high mortality in females worldwide. *Phosphatase and tensin homolog (PTEN)* is a tumor suppressor gene located on chromosomal band 10q23 and regulates many cellular functions including cell growth, proliferation, and migration. Somatic deletions and/or mutations of *PTEN* gene is commonly seen in several cancers including breast cancer. *PTEN* mutations have been found in only 5% of sporadic breast cancers. Germline mutations of the *PTEN* gene are associated with a rare, autosomal-dominant, familial cancer syndrome known as Cowden disease, which is associated with a 25 to 50% lifetime risk of developing breast cancer. In families with Cowden syndrome, 80% have *PTEN* germline mutations. The high frequency of loss of heterozygosity in 10q23 and the loss of protein expression without a comparable mutational status suggest there should be other inactivation mechanisms of the *PTEN* gene. Epigenetic events, such as hypermethylation of cytosine-guanine (CpG) sites in the promoter region, could be one mechanism. *PTEN* inhibits the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway, whose inhibition eventually reduces cell growth and cell proliferation. *PTEN* loss is highly associated with *BRCA1* breast cancers, which could result from genome instability involving homozygous deletions, DNA double-strand breaks and so on. Further detailed mechanistic understanding of the roles of *PTEN* in DNA repair and DNA damage response in different tissues and cell types will help us fully understand the pre-cise molecular mechanisms by which *PTEN* maintains genomic stability and contributes to tumor suppression and therapeutic efficacy. Understanding the connection between tumor suppressor *BRCA1* and *PTEN* would facilitate the development of effective agents and strategies to better treatment against cancer. The main purpose of our preparation of this review to emphasize the importance of *PTEN* gene in breast cancer and *PTEN* pathway and the development of new targeted therapies in breast cancer by explaining the relationship between this pathway and other pathways.

Key Words: Breast Cancer, *PTEN* Gene, *BRCA1* Gene

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Demet Akdeniz,
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Kanser Genetiği Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 543 513 63 24 E-posta: akdenizdemet@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2271-8481

Geliş Tarihi/Received: 14.02.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 25.07.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en yüksek mortalite oranı ile en yaygın malignitedir. Kadınlardaki tüm malignitelerinin %30'unu oluşturmaktadır ve kanserle ilişkili ölümlerin %16'sından sorumludur (1). Son yıllarda bu hastalığın insidansında bir düşüş olmadığı gibi kadın popülasyonlarında morbidite ve mortalitelerin ana sebebinin oluşturmaktadır (1). Triple negatif meme kanseri meme kanserinin agresif bir alt tipidir ve östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve human epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER-2) ekspresyonlarındaki eksikliğe göre tanımlanmıştır. Triple negatif kanserler özellikle tanıdan sonraki ilk üç yıl içerisinde yüksek rekürrens oranı ve kötü genel sağkalım ile ilişkilidir (2). Claudin-7'nin yüksek ve c-kit ve protein p63'ün düşük ifadesi, daha yüksek tümör derecesi ile ilişkilidir. Bu bulgular, bu biyobelirteçlerin, yeni tedaviler için olası belirteç olmalarının yanı sıra, prognostik veya prediktif göstergeler olarak yararlı olabileceğini de düşündürmektedir (3).

Protein tirozin *fosfat* ve *tensin homoloğu* (PTEN), hücre büyümesi, proliferasyon ve migrasyon gibi birçok hücrel fonksiyonu düzenleyen kromozomun 10q23 bölgesinde lokalize tümör baskılayıcı bir genidir. PTEN gen mutasyonları ve somatik delesyonları meme kanseri de dahil birçok kanserde görülmektedir. PTEN lokusundaki genetik değişiklikler endometriyal karsinomlar, merkezi sinir sistemi, meme, prosta, mesane tümörleri ve hodgkin-dışı lenfoma gibi çeşitli neoplazilerde tanımlanmıştır. PTEN geni meme tümör oluşumunda ve progresyonunda etkili bilinen bir genidir. Ayrıca PTEN genindeki kalıtsal mutasyonlar Cowden hastalığı olarak bilinen ve tüm yaşam boyunca meme kanseri gelişme riski %25-50 arasında olan nadir, otozomal dominant, ailesel kanser sendromları ile de ilişkilidir. Cowden hastalarında meme tümör oluşumu ile PTEN mutasyonlarının ilişkili olduğunu savunan çalışmalar olmasına rağmen, bazı araştırmacılar böyle bir ilişki olmadığı görüşündedir (1). Sporadik meme kanserinin oluşumunda PTEN geninin rolünün araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Bu sınırlı çalışmalarda ise olguların çok az kısmında PTEN gen mutasyonu saptanmıştır ve bu oran yaklaşık %5 civarındadır (4). Zhang ve ark. (5) 2013 yılında yaptıkları çalışmada, PTEN geninin meme karsinomasındaki ekspresyonunu ve önemini araştırmayı, sporadik meme karsinoma dokularında PTEN mutasyon frekansını saptamayı ve PTEN promotör metilasyonu ve gen ekspresyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamayı amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda PTEN gen ekspresyonu meme kanserli hastalarda %57,5 oranında görülürken normal örneklerde bu oran %100 bulunmuştur. Ayrıca PTEN gen ekspresyonu tümör çapı, patolojik evre, ER ve PR ekspresyon durumu ile negatif korele olarak bulunmuştur. Kırk beş meme kanserli hastanın 1'inde PTEN geninin 2. ekzonunda bir missense mutasyon saptanmıştır. PTEN promotör

metilasyonu hastaların %31,1'inde tanımlanırken bunların %64,3'ü PTEN ekspresyon kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak PTEN geninin meme kanserinde anormal ekspresyonu olduğunu, PTEN mutasyonlarının daha önceki çalışmalarda analizlere kıyasla sporadik meme kanserli hastalarda daha düşük oranında bulunduğunu, PTEN promotör metilasyonunun PTEN ekspresyonunun düşmesinde ana mekanizma olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu sonuçların PTEN'in meme kanserinde tümör oluşumu, gelişimi ve progresyonunda önemli role sahip olduğunu kanıtladığıdır. Ghosh ve ark. (6) ise yaptıkları çalışmada PTEN'in transkripsiyonel baskılayıcı rolü olduğunu, hücre tarafından yürütülen yaşam sinyal yollarını inhibe ettiğini ve meme karsinoma hücre büyümesini negatif yönde düzenlediğini göstermişlerdir. PTEN protein ekspresyon kaybının meme kanserindeki prognostik önemi üzerine yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Depowski ve ark. (1) yaptıkları çalışmada meme kanserinde PTEN protein ekspresyon kaybının görüldüğünü ve bunun hastalık ilişkili ölümler, lenf nodu metastazları ve ER kaybı ile de ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Xu ve ark. (7) 4343 meme kanserli hasta ile yapmış oldukları meta-analiz çalışmalarında; PTEN kaybı bulunan meme kanseri ile 2 cm'den büyük tümör çapı, ER negatif ekspresyonu, PR negatif ekspresyonu, ileri evre, aksillar lenf nodu metastazı pozitifitesi ve lokal nüks arasında önemli bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. HER-2 durumu ya da metastaz uzaklığı gibi klinikopatolojik parametrelerin hiçbiri ise PTEN kaybı ile ilişkili görülmemiştir. Azalmış PTEN ekspresyonu hastanın genel sağkalımı (OS) ve hastalıksız sağkalımı (DFS) ile ilişkili bulunmuştur. Li ve ark. (8) yapmış oldukları meta-analiz çalışmasında yine benzer sonuçlar bulmuşlardır. Bu meta-analizler, PTEN kaybının meme kanseri agresifliğini ve kötü prognozu öngörmede özellikle önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle PTEN, meme kanseri hastalarında bireyselleştirilmiş tedavi gelişimi için potansiyel bir ilaç hedefidir.

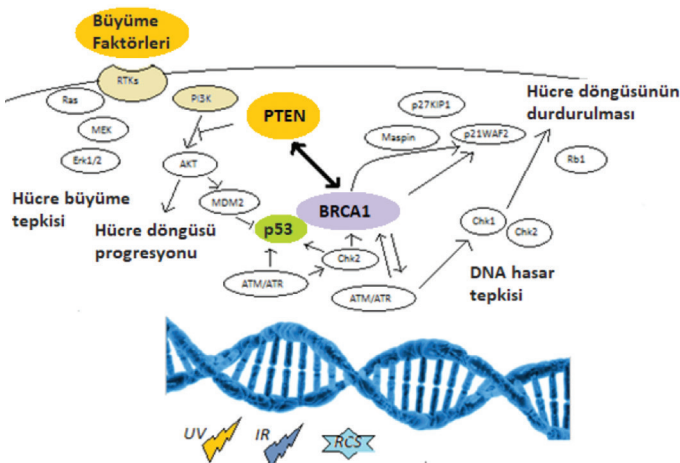
Sinyal Yolları ve PTEN Geni Arasındaki İlişki

PTEN tümör baskılayıcı geni birçok kanserde delesyon ya da mutasyona uğramıştır. Kanserlerdeki PTEN somatik mutasyonu ve heterozigotluk kaybı (LOH), PTEN'in çeşitli kanserlerin etiolojisinde anahtar role sahip olduğunu göstermektedir (9). PTEN tüm memelilerde erken embriyogenez aşamasında eksprese olan bir genidir (10). PTEN proteini fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (AKT) sinyal yolağının inhibisyonunu da içeren tümör baskılayıcı özelliği olan bir lipid fosfatadır. PTEN genindeki inaktive edici mutasyonlar ya da delesyonlar PI3K/AKT sinyal yolağının hiper aktivasyonu ile sonuçlanır ve bu durum meme kanserini de içeren birçok malignitede de gösterilmiş ve kötü prognoz, kemoterapi ve hormon terapiye direnç ile de ilişkilendirilmiştir (11). PTEN enzimi asidik fosfolipit substratlarından olan trifosfat (PIP3) tercih eder. PIP3, PI3K yolağının ikinci temel aracı molekülüdür. PI3K reseptör tirozin kinaz sinyalini survival kinazı olan AKT'ye iletir (Şekil 1). PTEN,

PIP3'ü bisfosfata dönüştürerek PI3K/AKT sinyal aktivitesini düzenler. *PTEN* sinyal yolağı aktivasyonu için basal PIP3 düzeyini eşik şiddetinin altında tutarak düzenleyebilir. *PTEN* inaktivasyonu bazı kanserlerin karsinogenezine neden olur ve bu da hücrel PIP3 düzeyinde bir artışa yol açar (12). *PTEN*/PI3K/AKT sinyal yolağının aktivasyonu tümör gelişimi açısından kritik öneme sahip hücre büyümesi, hücre yaşamı, apoptoz ve hücre migrasyonunda görev alan genlerin ekspresyonlarında artışa sebep olur. Bu fonksiyonlar göz önüne alındığında, *PTEN* anormal kaybının kanser hastalarında tümör oluşumu ve agresif tümör davranışı ile sıkı bir şekilde bağlantılı olduğu gözlenmiştir. *PTEN*'in silinmesi, glioma, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat tümörleri ve meme kanseri dahil olmak üzere bazı insan malignitelerinde rol oynar. Çeşitli *in vivo* çalışmalar *PTEN* genindeki delesyonların çok sayıda tümör tipine karşı aşırı duyarlılığı arttırdığını göstermiştir (7). Sonuç olarak, mevcut meta-analiz, *PTEN* down-regülasyonunun, istenmeyen meme kanseri prognozunu ve agresif tümör davranışını öngörebildiğine dair istatistiksel kanıt sağlamıştır.

PTEN ve Meme Kanseri Tedavisindeki İlaçlarla Direnç Mekanizmaları Arasındaki İlişki

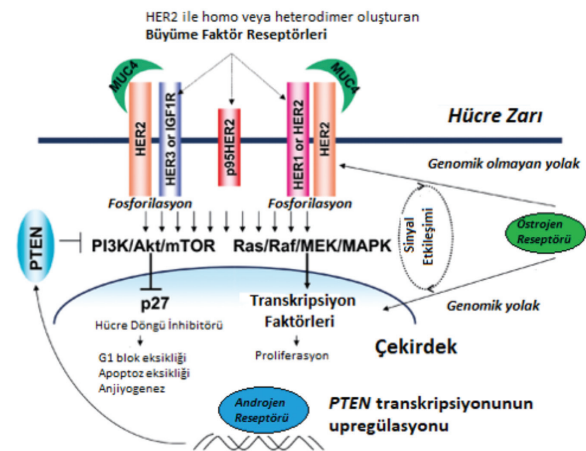
HER-2'nin aşırı ekspresyonu invaziv meme kanseri olgularının %20-25'inde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. Bugüne kadar yayınlanan klinik çalışmalar, trastuzumabın hastalığın doğal seyirini değiştirdiğini ve hastalısız ve genelsağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. Şu anda, trastuzumab adjuvan olarak tedavi edilen HER-2 aşırı ekspresyon eden meme kanseri hastaları için standart bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, ileri evre meme kanseri olan hastaların sadece %10-34'ünün monoterapide trastuzumaba yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu, bazı hastalarda bu ilaca karşı hassasiyetin azaldığını gösterir. HER-2 aşırı ekspresyonu olan



Şekil 1: *PTEN* ve *BRCA1*'i içeren tümör baskılayıcı sinyallerinin birleştirilmiş modelinin şematik gösterimi. DNA hasar tepkisi, hücre proliferasyonu ve hücre döngüsünde düzenleyici yollar yoluyla etki eden molekül örnekleri görülmektedir

AKT: Protein kinaz B, Ras: GTPase-aktif edici proteinler

meme kanseri hastalarında trastuzumaba direnç, daha yüksek progresyon veya kanser ölüm riski ile ilişkilidir. Trastuzumab, HER-2 proteininin hücre dışı alanını hedef alan ve HER-2 [PI3K/AKT/rapamisinine memeli hedefi (mTOR) ve GTPase-aktif edici proteinler/Serin/Treonine özgü protein kinaz ailesi (Ras/Raf) aktif edilen protein kinazlar (MAPK)] tarafından tetiklenen sinyal kaskadlarını bloke eden bir monoklonal antikordur, bu kaskat, diğer taraftan p27'ye bağlı hücre döngüsü durdurmasını ve apoptozu bloke eder (Şekil 2). Ek olarak, yukarıda bahsedilen kaskat *PTEN* proteini ile kontrol edilir. Adamczyk ve ark. (13) yapmış oldukları ön çalışmada, adjuvan ortamda trastuzumab ile tedavi edilen HER-2-pozitif meme kanserli hastalarda PIK3CA mutasyonunun, *PTEN* ve androjen reseptör ekspresyonunun metastazsız sağkalım için prognostik değerini analiz etmişlerdir. Sonuç olarak; *PTEN* ve PIK3CA'nın etkisi ile ilgili verilerin kesin olmadığını, bununla birlikte, *PTEN* ve PIK3CA'nın, trastuzumaba karşı dirençten sorumlu olabilecek HER-2 (PI3K/AKT/mTOR ve/veya Ras/Raf/MAPK) tarafından aktif edilen sinyal kaskadlarında, diğer birçok noktadan sadece ikisi olduğunu belirtmişlerdir. PIK3CA mutasyonunun metastatik hastalar ve neoadjuvan trastuzumab tedavisi için bir belirleyici faktör olarak daha değerli olduğu görülmüştür. *PTEN* yetmezliği, metastazlı meme kanseri hastalarında yaygın olarak bulunur. Chiang ve ark. (14) *PTEN*'in meme kanseri metastatik davranışını etkilediği mekanizmaları araştırdıkları bir çalışma yapmışlar. *PTEN* yetmezliğinin insan meme kanseri hücre serileri "MCF-7" hücre migrasyonu ve invazyonunda artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular, *PTEN* yetmezliği olan meme kanseri hastaları için yeni tedavi hedeflerine dikkat çekmektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda



Şekil 2: Human epidermal büyüme faktör reseptörü-2 tarafından aktif edilen sinyal kaskadları ve trastuzumab direncinin potansiyel mekanizmaları olarak kontrollerinde rol alan mekanizmalar

PI3K: Fosfatidilinositol 3-kinaz, mTOR: Rapamisinine memeli hedefi, MAPK: Aktif edilen protein kinazlar, HER2: Human epidermal büyüme faktör reseptörü-2, AKT: Protein kinaz B, p95HER2: Truncated human epidermal büyüme faktör reseptörü-2, IGF1R: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

PI3K yolunun anormal aktivasyonu, HER-2-hedefli tedaviye dirençle ilişkilendirilmiştir, ancak klinik çalışmaların sonuçları, kemoterapinin birlikte uygulanması nedeni ile karıştırılmıştır. Rimawi ve ark. (15) *PTEN*/PI3K/AKT yolağının meme kanseri üzerindeki etkilerini, neoadjuvan anti-HER-2-hedefli tedaviyle kemoterapi olmaksızın tedavi edilen hastalarda araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda bu yolağın aktivasyonunun, kemoterapi olmaksızın meme kanserlerinde lapatinib ve trastuzumaba direnç ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu biyobelirteçlerin kemoterapi olmaksızın tek başına anti-HER-2'ye cevap verebilen ön-hastaları tanımlamak için nasıl kullanılacağını araştırmak amacıyla daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Ayrıca *PTEN*, meme kanseri hastalarında bireyselleştirilmiş tedavi gelişimi için potansiyel bir ilaç hedefidir. Ancak meme kanseri hedef tedavisi için *PTEN* uygulamasını değerlendirmek amacıyla iyi tasarlanmış başka prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Meme kanserinde bir diğer ilaç direnci olan gemisitabin direncinin kazanımı tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Wu ve ark. (16) yapmış oldukları çalışmada meme kanseri hastalarında *PTEN*/AKT yolağı ile gemisitabin direncini araştırmışlardır. Sonuç olarak miRNA'ların solid tümörlerde kemoterapi için önemli olduğunu ve miR-21'in gemisitabin direncinin gelişiminde rol oynadığını doğrulamışlardır. Bu direnç için de epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) ve AKT yolağı aktivasyonunun önemli olduğunu belirtmişlerdir. MiR-21'in doğrudan hedef geni olan *PTEN*, gemisitabine dirençli meme kanseri hücrelerinde belirgin bir şekilde azalmış ve *PTEN* ekspresyonunun restorasyonu, miR-21 ile indüklenen EMT ve gemisitabin direncini bloke etmiştir. Bu veriler meme kanserinde gemisitabin direncine yeni bir bakış açısı getirmektedir ve miR-21'in optimal meme kanseri tedavisini öngörmede kullanılabileceğini ve gemisitabin direncini tersine çevirmek için potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğini düşündürmektedir.

Cowden Sendromunda *PTEN* Gen Mutasyonlarının Rolü

PTEN tümör baskılayıcı genindeki kalıtsal mutasyonlar Cowden hastalığının sebebidir (17). Cowden sendromu tiroid, meme ve endometriyum gibi benign ve malign yüksek riskli tümörler ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır (18). Cowden sendromu taşıyan ailelerin %80'inde *PTEN* germline mutasyonları mevcuttur. Cowden sendromu taşıyan bireylerde *PTEN* germline mutasyonları tüm yaşamları boyunca %50 oranında meme kanseri, %10 oranında tiroid kanseri ve %5-10 oranında ise endometriyal tümörlere yakalanma riskinde artışa neden olmaktadır. Bu durum da *PTEN* mutasyonu ile meme kanseri riski arasında indirekt bir ilişki olduğunu desteklemektedir (19-22). Yapılan analizlerde 10q23 içerisindeki tek bir lokusun Cowden sendromundan sorumlu olduğunu göstermiştir (23). Birbirlerinden bağımsız yapılmış çalışmalarda bu bölgede *PTEN* olarak adlandırılan yeni bir tümör baskılayıcı gen tanımlanmıştır (24,25). *PTEN* gen mutasyonları Cowden

hastalığının yanı sıra Lhermitte-Duclos hastalığı (26), Bannayan Zonana sendromu (27) gibi otozomal dominant hastalıklar ile de ilişkilidir. Ayrıca glioblastoma, meme, akciğer, böbrek, testiküler, kolon, baş-boyun kanserleri, malign melanom ve lenfoma gibi sporadik kanserlerle de ilişkisi gösterilmiştir (21,25,28). Sporadik meme kanserindeki düşük mutasyon frekansına rağmen, 10q23 bölgesi %29-48 oranında LOH frekansına sahiptir (25,29) ve 10q23 kaybı kötü prognoz ve tümör progresyonu ile ilişkilidir (30). Meme kanser hücrelerinde *PTEN* tarafından kodlanan proteinin hücre döngüsünün durdurulması, apoptoz ya da anoikise neden olur (31). Ayrıca memenin primer duktal adenokarsinomunda *PTEN* ekspresyon kaybı tanımlanmıştır (30).

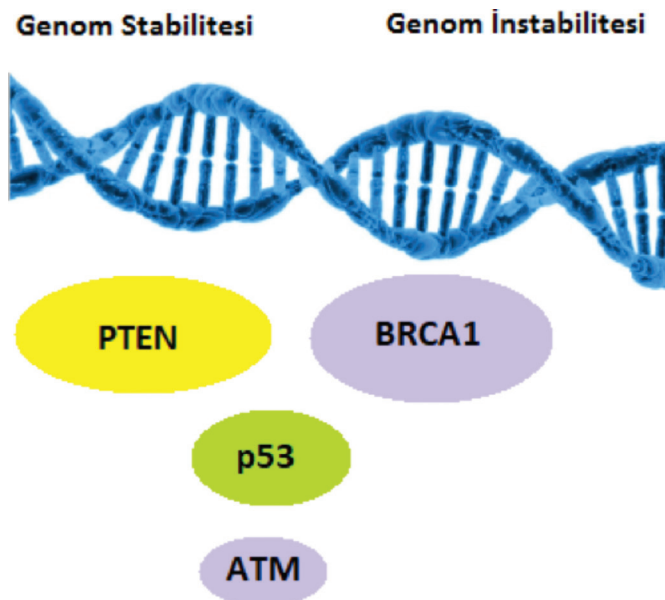
***PTEN* Promotör Hipermetilasyonu**

Genetik değişikliklerin yanı sıra anormal DNA metilasyonu tümör oluşumu ve kanser progresyonu ile ilişkili genlerin epigenetik susturulmasından sorumludur. Yapılan çalışmalar *PTEN* inaktivasyonunun meme kanserinde promotör hipermetilasyondan kaynaklandığını göstermiş olmasına rağmen bu çalışmalardaki heterojen sonuçlar ek çalışmalara ihtiyaç doğurmuştur. Luo ve ark. (32) meta-analiz metodları kullanarak yaptıkları çalışmada literatürdeki bu karmaşaya açıklık getirmek amacıyla *PTEN* promotör metilasyonu ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Araştırma sonucunda *PTEN* promotörünün *in situ* duktal karsinom (DCSI) ve invaziv duktal karsinomlu (IDC) meme kanserli hastalarda normal meme dokularına göre daha sık hipermetile olduğunu bulmuş ve *PTEN*'in meme kanserinin tanısında değerli bir biyomarker olduğunu göstermişlerdir. Hem DCSI hem de IDC'li hastalarda benzer promotör hipermetilasyonunun görülmesi *PTEN*'in evreye bağımlı metilasyon paterni göstermediğinin kanıtı olarak sunulmuştur. Ayrıca yapılan çalışma sonucunda *PTEN* promotör hipermetilasyonunun meme kanserli hastalarda ER ya da HER-2 durumu ile de ilişkili olmadığı görülmüştür (32). 10q23 bölgesindeki yüksek LOH frekansı ve mutasyon durumu bulunmayan protein ekspresyon kaybı *PTEN* geninde başka inaktivasyon mekanizmalarının da etkili olduğu sonucunu desteklemektedir. Promotör bölge içindeki sitozin-guanin bölgelerindeki hipermetilasyonlar gibi epigenetik olayların bu mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmüştür. Ancak gerçekte, endometrial, gastrik ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde promotör bölgelerinde *PTEN*'in metile olduğu bulunmuştur (33-35). Promotör hipermetilasyonları, tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunda alternatif bir mekanizma olarak tanımlanmış ve sporadik meme kanserinde *PTEN* promotör metilasyonunun *PTEN* susturulmasından sorumlu bir mekanizma olduğu da görülmüştür (36).

Meme Kanserinde *BRCA1* ve *PTEN* Arasındaki Fonksiyonel Etkileşim

PI3K/AKT yolağı *BRCA1* fonksiyonları ile ilişkili malign tümör hücrelerinin proliferasyonunda önemli role sahiptir. *BRCA1*

direkt fiziksel etkileşim yoluyla AKT'yi down-regüle edebilir. AKT aktivasyonu meme kanserlerinde *BRCA1* ekspresyonu ile ters ilişkilidir. *BRCA1* meme kanser hücrelerinde PI3K/AKT yolağını negatif yönde düzenler. *BRCA1* mutasyonlu bazı meme kanserlerinde yüksek oranda *PTEN* mutasyonu görülür. Bu mutasyon PI3K/AKT aktivasyonu ile bu kanserlerde büyümeye neden olur. *PTEN*, PI3K/AKT yolağını inhibe ederek hücre büyümesi ve hücre proliferasyonunu azaltır. *PTEN* birçok kanserde kötü prognozdan koruyan tümör baskılayıcı bir genidir. *PTEN* kaybı *BRCA1* mutasyonlu meme kanserleri ile ilişkilidir ve homozigot delesyonlar, DNA çift zincir kırıklarının kapsayan genom instabilitesi ile sonuçlanabilir. *PTEN* ekspresyon kaybı *BRCA1* ilişkili kanserlerde başlatıcı olay olabilir. Nükleer *PTEN* birçok biyolojik fonksiyonları etkiler ve *BRCA1* ile birlikte DNA tamirinde, hücre döngüsünün durdurulmasında ve genom stabilitesinde rol alır (Şekil 3) (37). Kanser hücrelerinde *PTEN* ilişkili PI3K/AKT/mTOR yolağınının inhibisyonunu hedefleyen terapötik yaklaşımlar ile tümör oluşumu ve progresyonu önlenmiştir. *PTEN*'in DNA tamiri ve farklı dokulardaki DNA hasar tepkisinin anlaşılması *PTEN*'in genomik stabilizeyi dengelemesini sağlayan moleküler mekanizmaların anlaşılmasını sağlayacaktır. *PTEN* ve *BRCA1* transkripsiyon, protein modülasyonu, protein stabilitesi gibi birçok aşamada birbiri ile düzenlenir ve etkileşir. Tümör baskılayıcı gen olan *BRCA1* ve *PTEN* arasındaki bağlantının anlaşılması kansere karşı daha iyi tedavi stratejilerinin oluşturulması ve etkili ajanların keşfedilmesine olanak sağlayacaktır. *PTEN/BRCA1* sinyal değişimleri ile etkili kanser tedavileri açısından gerekli moleküler mekanizmaları anlamak için yeni klinik ve moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 3: Tümör baskılayıcı genler tarafından devam ettirilen genom stabilitesinin şematik gösterimi

Bu yolak içinde yer alan hedefler *PTEN/BRCA1* proteinlerinin değişimlerine olanak sağlayacak ve böylece meme, over ve prostat kanserleri açısından terapötik fayda sağlayacaktır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.Y., D.A., Dizayn: H.Y., D.A., Veri Toplama veya İşleme: D.A., Ş.B.T., Analiz veya Yorumlama: H.Y., Literatür Arama: D.A., Ş.B.T., Yazan: D.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer. *Mod Pathol* 2001;14:672-676.
2. Inanc M, Ozkan M, Karaca H, et al. Cytokeratin 5/6, c-Met expressions, and PTEN loss prognostic indicators in triple-negative breast cancer. *Med Oncol* 2014;31:801.
3. Constantinou C, Papadopoulos S, Karyda E, et al. Expression and Clinical Significance of Claudin-7, PDL-1, PTEN, c-Kit, c-Met, c-Myc, ALK, CK5/6, CK17, p53, EGFR, Ki67, p63 in Triple-negative Breast Cancer-A Single Centre Prospective Observational Study. *In Vivo* 2018;32:303-311.
4. Rhei E, Kang L, Bogomolny F, et al. Mutation analysis of the putative tumor suppressor gene PTEN/MMAC1 in primary breast carcinomas. *Cancer Res* 1997;57:3657-3659.
5. Zhang HY, Liang F, Jia ZL, et al. PTEN mutation, methylation and expression in breast cancer patients. *Oncol Lett* 2013;6:161-168.
6. Ghosh AK, Grigorieva I, Steele R, et al. PTEN transcriptionally modulates c-myc gene expression in human breast carcinoma cells and is involved in cell growth regulation. *Gene* 1999;235:85-91.
7. Xu F, Zhang C, Cui J, et al. The prognostic value and potential drug target of phosphatase and tensin homolog in breast cancer patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8000.
8. Li S, Shen Y, Wang M, et al. Loss of PTEN expression in breast cancer: association with clinicopathological characteristics and prognosis. *Oncotarget* 2017;8:32043-32054.
9. Kechagioglou P, Papi RM, Provatopoulou X, et al. Tumor suppressor PTEN in breast cancer: heterozygosity, mutations and protein expression. *Anticancer Res* 2014;34:1387-1400.
10. Kim J, Coffey DM, Creighton CJ, et al. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:3921-3926.
11. DeGraffenried LA, Fulcher L, Friedrichs WE, et al. Reduced PTEN expression in breast cancer cells confers susceptibility to inhibitors of the PI3 kinase/Akt pathway. *Ann Oncol* 2004;15:1510-1516.
12. Li YL, Tian Z, Wu DY, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of tumor suppressor gene PTEN in gastric cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2005;11:285-288.
13. Adamczyk A, Niemiec J, Janecka A, et al. Prognostic value of PIK3CA mutation status, PTEN and androgen receptor expression for metastasis-free survival in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab in adjuvant setting. *Pol J Pathol* 2015;66:p. 133-141.
14. Chiang KC, Hsu SY, Lin SJ, et al. PTEN Insufficiency Increases Breast Cancer Cell Metastasis In Vitro and In Vivo in a Xenograft Zebrafish Model. *Anticancer Res* 2016;36:3997-4005.
15. Rimawi MF, De Angelis C, Contreras A, et al. Low PTEN levels and PIK3CA mutations predict resistance to neoadjuvant lapatinib and trastuzumab

- without chemotherapy in patients with HER2 over-expressing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:731-740.
16. Wu ZH, Tao ZH, Zhang J, et al. MiRNA-21 induces epithelial to mesenchymal transition and gemcitabine resistance via the PTEN/AKT pathway in breast cancer. *Tumour Biol* 2016;37:7245-7254.
 17. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013;2013:747318.
 18. Garcia JM, Silva J, Peña C, et al. Promoter methylation of the PTEN gene is a common molecular change in breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;41:117-124.
 19. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828-830.
 20. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986;29:222-233.
 21. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997;275:1943-1947.
 22. Eng C. Role of PTEN, a lipid phosphatase upstream effector of protein kinase B, in epithelial thyroid carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;968:213-221.
 23. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996;13:114-116.
 24. Li DM, Sun H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res* 1997;57:2124-2129.
 25. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997;15:356-362.
 26. Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64-67.
 27. Marsh DJ, Dahia PL, Zheng Z, et al. Germline mutations in PTEN are present in Bannayan-Zonana syndrome. *Nat Genet* 1997;16:333-334.
 28. Guanti G, Resta N, Simone C, et al. Involvement of PTEN mutations in the genetic pathways of colorectal cancerogenesis. *Hum Mol Genet* 2000;9:283-287.
 29. Garcia JM, Silva JM, Dominguez G, et al. Allelic loss of the PTEN region (10q23) in breast carcinomas of poor pathophenotype. *Breast Cancer Res Treat* 1999;57:237-243.
 30. Bose S, Crane A, Hibshoosh H, et al. Reduced expression of PTEN correlates with breast cancer progression. *Hum Pathol* 2002;33:405-409.
 31. Lu Y, Lin YZ, LaPushin R, et al. The PTEN/MMAC1/TEP tumor suppressor gene decreases cell growth and induces apoptosis and anoikis in breast cancer cells. *Oncogene* 1999;18:7034-7045.
 32. Luo S, Chen J, Mo X. The association of PTEN hypermethylation and breast cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:5643-5650.
 33. Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, et al. PTEN methylation is associated with advanced stage and microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 2001;91:22-26.
 34. Kang YH, Lee HS, Kim WH. Promoter methylation and silencing of PTEN in gastric carcinoma. *Lab Invest* 2002;82:285-291.
 35. Soria JC, Lee HY, Lee JI, et al. Lack of PTEN expression in non-small cell lung cancer could be related to promoter methylation. *Clin Cancer Res* 2002;8:1178-1184.
 36. Siddiqui S, Akhter N, Deo SV, et al. A study on promoter methylation of PTEN in sporadic breast cancer patients from North India. *Breast Cancer* 2016;23:922-931.
 37. Minami A, Nakanishi A, Ogura Y, et al. Connection between Tumor Suppressor BRCA1 and PTEN in Damaged DNA Repair. *Front Oncol* 2014;4:318.

DOI: 10.4274/atfm.32042

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):111-117

Diz Eklemi Osteoartritinde Eklem Kıkırdağının Değerlendirilmesi ve Diğer Osteoartritik Değişiklikler ile İlişkisi

Evaluation of Joint Cartilage in Knee Joint Osteoarthritis and Relation with Other Osteoarthritic Changes

Elif Peker, Zehra Akkaya, Gülден Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Osteoartriti (OA) olan hastalarda "Tüm Organ Manyetik Rezonans Görüntüleme skoru" kullanılarak OA'nın diz eklemine olan etkilerini ve kıkırdak patolojisi ile eklemi oluşturan diğer komponentlerin arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Diz eklemine OA'ya bağlı ağrı yakınmaları olan 53 hasta 1.5 tesla manyetik rezonans (MR) cihazında görüntülenmiştir. Diz eklemi anatomik ayırt ettirici noktalara göre 15 bölüme ayrılmıştır. Görüntüler değerlendirilirken 9 özelliğe skor verilmiştir. Bunlar; kartilaj sinyali ve morfolojisi, subartiküler kemik iliği anormalliği ve kistler, subartiküler kemikte düzleşme ve depresyon, marjinal osteofitler, ön ve yan bağlar, menisküs patolojileri, sinovyal kalınlaşma-eklem sıvısı ve eklem faresidir. Üç diz kompartmanından elde edilen değerlerin her biri ayrı ayrı hesaplanmıştır. Her bir kompartman için eklem yüzünü ilgilendiren özelliklerin kümülatif skorları ve her bir özelliğin dizin tüm kesimlerindeki toplam skorları elde edilmiştir. Tüm diz için tüm özelliklerin skorları toplanarak toplam skor elde edilmiştir.

Bulgular: Dizlerin %85'inde kıkırdak patolojisi saptanmıştır. Kıkırdak patolojilerinden en sık etkilenen bölge patellofemoral eklem, en az etkilenen bölge lateral femorotibial eklem olmuştur. Medial ve lateral femorotibial eklemden sık ve yoğunluk bakımından kıkırdak kaybından en fazla etkilenen bölgeler santral kesimlerdir. Tüm bölgeler arasında kıkırdak patolojisinden en sık etkilenen alan patella medial faset, en az etkilenen alan ise tibia lateral ön kesim olmuştur. Kıkırdak değerleri ile kemik iliği anormalliği, subartiküler kistler, osteofit formasyonları, subartiküler kemikte düzleşme ve depresyon, menisküs skorları ve eklem sıvısı arasında korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: OA'lı hastalarda, MR'de kıkırdak defektlerine eşlik eden osseöz, sinovyal, meniskal, ligamentöz patolojiler görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, Diz, Kıkırdak

Abstract

Objectives: To assess the relationship between cartilage lesions and the other components of the knee by using a scoring system called "Whole Organ Magnetic Resonance Imaging score" with magnetic resonance (MR) in the patients with osteoarthritis (OA).

Materials and Methods: Fifty-three patients with symptomatic OA of the knee were recruited from the rheumatology clinic. MR studies of the knees were acquired with a 1.5 Tesla whole-body scanner using a commercial circumferential knee coil. Taking anatomical landmarks, the knee joints were evaluated in 15 different subregions and findings were scored for each region in fully extended position. Images were scored with respect to 9 independent articular features: cartilage signal and morphology, subarticular bone marrow abnormality, subarticular cysts, subarticular bone attrition, marginal osteophytes, medial and lateral meniscal integrity, anterior and posterior cruciate ligament integrity, medial and lateral collateral ligament integrity, synovitis and effusion and loose bodies. The final scores were tabulated as independent values for each feature in each of the three compartments of the knee, cumulative surface (cartilage, marrow abnormality, subarticular cysts, bone attrition, osteophytes) feature scores for each compartment, cumulative scores for each feature throughout the knee, and a total combined score for the entire knee.

Results: Eighty-five percent of knees showed cartilage abnormalities. This was most frequent in the patellofemoral joint, but involvement of the lateral femorotibial joint was the least common. Among many of the individual features, particularly cartilage, bone cysts, bone attrition, osteophyte, effusion and meniscus were relatively strongly associated.

Conclusion: Osseous, sinovial, meniscal and ligamentous pathologies may associate cartilage defects.

Key Words: Osteoarthritis, Knee, Cartilage

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elif Peker,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 319 11 99 E-posta: elifozyurek0@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3585-6848

Geliş Tarihi/Received: 21.02.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 12.06.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Osteoartrit (OA) esas olarak 50 yaş üstü erişkinleri etkileyen, sıklıkla diz eklemi tutan bir hastalıktır. OA'nın esas bulgusu kıkırdak dejenerasyonudur. Komşu kemiklerde kartilaj dejenerasyonuna ikincil değişiklikler görülebilir (1).

OA tedavisindeki gelişmeler, OA'da erken değişiklikleri saptayabilecek yeni görüntüleme protokollerinin kullanılmasını gerektirmiştir. Manyetik rezonans (MR) incelemesi kartilajın yanı sıra, OA patogenezine etki eden eklemün tüm komponentlerini görüntüleme deki üstünlüğü ve non-invaziv olması sebebiyle diz eklemi için tüm kompartmanlarının değerlendirilmesinde seçilecek görüntüleme yöntemidir (2,3). MR kartilaj patolojilerinin saptanmasında, medikal veya cerrahi tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerine göre üstündür (4).

Bu çalışmanın amacı, OA hastalarında Tüm Organ Manyetik Rezonans Görüntüleme skoru "Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging score" (WORMS) sistemiyle OA'nın diz eklemine olan etkilerini ve kıkırdak patolojisi ile eklemi oluşturan diğer komponentler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

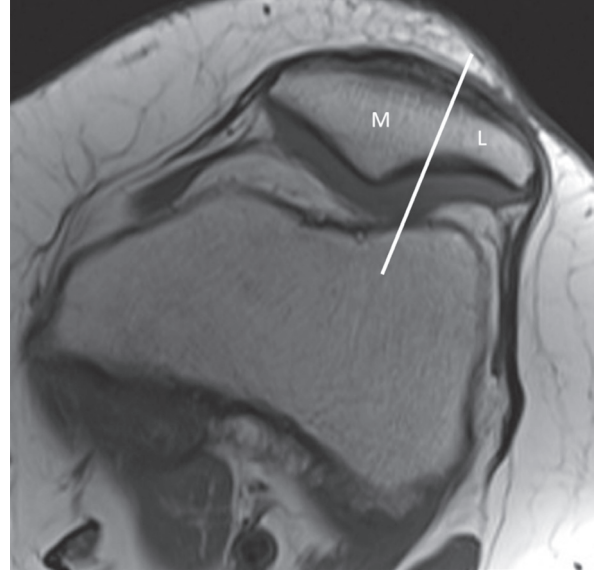
Gereç ve Yöntem

Diz eklemünde OA'ya bağlı yakınmaları olan 66 hasta 1.5 Tesla MR cihazında (GE Healthcare, Amerika) görüntülenmiştir. Travma, cerrahi hikayesi olan, görüntüleri hareket artefaktları sebebiyle değerlendirilemeyen 13 hasta çalışmadan çıkartılmıştır.

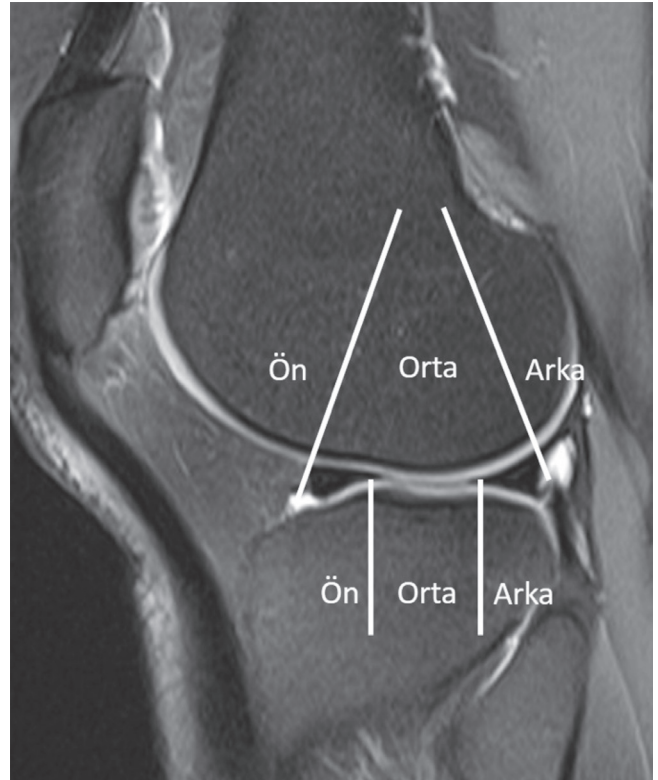
Bütün olgularda koronal planda T1-A SE (600/11, 16 cm FOV, 4 mm/0 mm, 256x192, FE superior-inferior, NEX: 2), sagittal planda T2-A FSE [FSE: 2500/90, echo train length (ETL) : 8, 16 cm FOV, 4 mm/0 mm, 256x192, FE superior-inferior, NEX: 2, yağ baskılı], sagittal planda yağ baskılı T1-A 3D-SPGR (yağ baskılı-3DSPGR: 40/7, flip angle: 40, FOV: 14, NEX: 0.75, 60 diz eklemi için tüm artiküler yüzlerini içine alan 1 mm kesit kalınlıklı devamlı kesitler), koronal planda T2-A FSE (FSE: 3400/68, ETL: 8, 16 cm FOV, 4 mm/0 mm, 256x256, NEX: 2, FE superior-inferior, yağ baskılı), sagittal planda PD/T2-A FSE (FSE: 1500/45, ETL: 6, 16 cm FOV, 4 mm/0 mm, 256x256, NEX: 2), aksiyel planda PD/T2-A (FSE: 3900/32, ETL: 10, 18 cm FOV, 4 mm/0.5 mm, 512x256, NEX: 2) görüntüler elde edilmiştir.

Görüntüler iş istasyonunda iki ayrı gözlemci tarafından konsensusla değerlendirilmiş olup, kıkırdağa ait 3D görüntüler için üç planda görüntü elde edilmiştir.

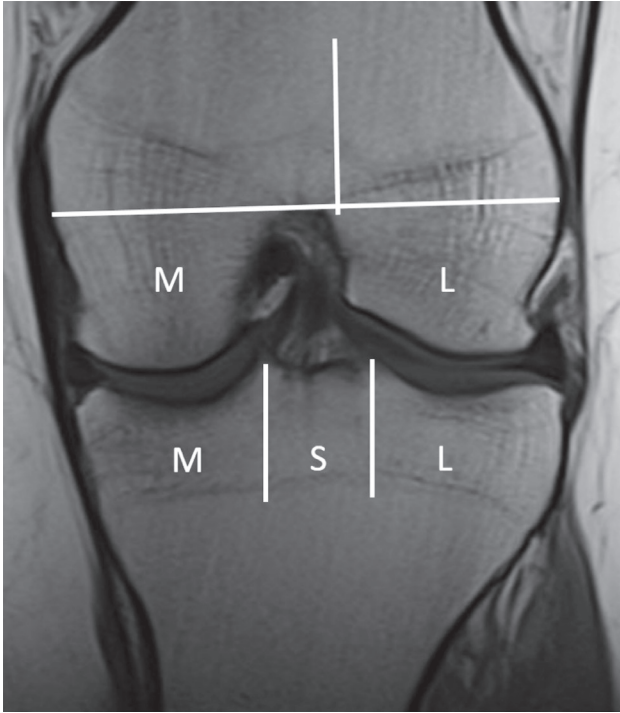
Diz eklemi anatomik ayırt edici noktalara göre 15 bölüme ayrılmıştır (Şekil 1, 2, 3). Medial patellofemoral (PMF), lateral patellofemoral (PLF), femur medial anterior (FMA) ve femur lateral anterior (FLA) patellofemoral eklemi (PFE); femur medial santral (FMS), femur medial posterior (FMP), tibia medial anterior



Şekil 1: Patella, patellar tepe noktası sınır kabul edilerek medial (M) faset ve lateral (L) fasete ayrılmış, patella medial faset ve patella lateral faset olarak isimlendirilmiştir



Şekil 2: Femur medial ve femur lateral kondil, ön, orta ve arka olmak üzere üç bölgeye ayrılmıştır: 1) Ön (A): Ön-üst osteokondral bileşkeden menisküs ön boynuz ön kenarına uzanır, 2) Orta (S): Menisküs ön boynuz ön kenarı ile menisküs arka boynuz arka kenarı arası bölgedir, 3) Arka (P): Arka-üst osteokondral bileşkeden menisküs arka boynuz arka kenarına uzanır. Medial tibial plato ve lateral tibial plato üç bölüme ayrılmıştır: 1) Ön (A): Menisküs ön boynuz serbest ucu ile anterior osteokondral bileşke arası kesim, 2) Santral (S): Menisküs ön ve arka boynuz serbest uçları arasında kalan kesim, 3) Arka (P): Menisküs arka boynuz serbest ucu ile posterior osteokondral bileşke arasındaki kesim



Şekil 3: Troklear oluk medial fasetin komponenti olarak kabul edilecek şekilde femurun artiküler yüzeyi medial (M) ve lateral kondile (L) ayrılmıştır. Tibia end-platosu medial (M) ve lateral (L) plato ve tibia spinöz sürecin altında kalan alan (S) şeklinde isimlendirilmiştir

(TMA), tibia medial santral (TMS) ve tibia medial posterior (TMP) medial femorotibial eklemi (MFTE); femur lateral santral (FLS), femur lateral posterior (FLP), tibia lateral anterior (TLA), tibia lateral santral (TLS) ve tibia lateral posterior (TLP) ise lateral femorotibial eklemi (LFTE) oluşturmaktadır.

Görüntüler değerlendirilirken kartilaj sinyal ve morfolojisi, subartiküler kemik iliği anormalliği, subartiküler kistler, subartiküler kemikte düzleşme ve depresyon, marjinal osteofitler, ön ve yan çapraz bağlar, medial ve lateral menisküs patolojileri, sinovyal kalınlaşma-eklem sıvısı ve eklem faresine puan verilmiştir (Tablo 1).

Kartilaj sinyal ve morfolojisi 3D SPGR görüntülerde S bölgesi haricindeki 14 bölge için ayrı ayrı 8 puanlı skalaya göre değerlendirilmiştir. Subartiküler kemik iliği anormalliği 15 alanda değerlendirilmiş, değişikliklerin yaygınlığına göre 0'dan 3'e kadar sınıflandırılmıştır. Subartiküler kistler yağ baskılı T2 ağırlıklı FSE imajlarda subartiküler kemikte keskin sınırlı, yuvarlak konturlu, içerisinde kemik dokusu ve trabekülasyon içermeyen lezyonlar olarak tanımlanabilir. Kemik kistleri 15 bölgede değerlendirilmiştir. Subartiküler kistlerin yaygınlığına göre 0'dan 3'e kadar puan verilmiştir. Subartiküler kemikte düzleşme ve depresyon normal kemik konturundaki değişikliğin derecesine göre medial ve lateral kompartmanda tibia subkondral bölgesi 0'dan 2'ye kadar derecelendirilerek değerlendirilmiştir. Osteofitler subspinöz bölge haricindeki 14 bölgede değerlendirilmiştir. Değerlendirme 0 ile 7 arasında

derecelendirilerek yapılmıştır. Ön (ACL) ve arka (PCL) çapraz bağlar sagittal T2 ağırlıklı FSE imajlarda bütünlük açısından değerlendirilmiştir. Ligaman intakt ise 0, bütünlüğü bozulmuşsa 1 puan verilmiştir. ACL ve PCL skorlarının toplamı MCL ve LCL skorlarının toplamının yarısı ile toplanarak $\{(ACL + PCL) + [(MCL + LCL)/2]\}$ toplam bağ skoru elde edilmiştir. İç ve dış menisküslerin ön, arka boynuzları ve gövdeleri sagittal ve koronal imajlarda 0'dan 4'e kadar ayrı ayrı derecelendirilmiştir. Total menisküs skorunu belirlemek için kullanılan kriterler tabloda belirtilmiştir. Sinovyal kalınlaşma ve effüzyon birbirlerinden ayrı olarak değerlendirilmemiştir. Sinovyal kavitedeki distansiyonun derecesine göre 0'dan 3'e kadar skorlama yapılmıştır. Sinovyal kavitedeki eklem fareleri varlıklarına göre skorlanmıştır. Tüm skorlama sistemi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Üç diz kompartmanından (PFE, MFTE, LFTE) elde edilen değerlerin her biri ayrı ayrı hesaplanmıştır. Her bir kompartman için eklem yüzünü ilgilendiren özelliklerin (kartilaj, kemik iliği anormalliği, subartiküler kistler, kemik yüzeyinde düzleşme ve osteofitler) kümülatif skorları elde edilmiştir. Her bir özellik tüm hastalarda değerlendirildikten sonra hastaların o özellik için aldıkları puanlar toplanarak, tüm hastalar için toplam skor elde edilmiştir. Son olarak da tüm diz için tüm özelliklerin skorları toplanarak toplam skor elde edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 40-75 arasında değişen, ortalama yaşları 52 ± 18 olan 53 hasta dahil edilmiştir.

Dizlerin %85'inde (n=45) kıkırdak patolojisi saptanmıştır. Kıkırdak patolojisinin en sık ve en yoğun olarak saptandığı bölge PFE'dir (%83, toplam skor: 296) (Tablo 2). PFE'de en sık PMF etkilenmiştir (Tablo 3). Toplam kartilaj skoru ligaman skoru hariç tüm diğer toplam skorlar ile pozitif korelasyon göstermektedir. En yüksek korelasyon osteofit skoru ile arasında görülmektedir ($r=0,777$, $p<0,001$).

Dizlerin %88,6'sında (n=47) subartiküler kemik iliğinde anormallik saptanmıştır. Subartiküler kemik iliğinden en sık ve en yoğun olarak etkilenen bölge MFTE'dir (%66, toplam skor: 165) (Tablo 2). MFTE'de en sık etkilenen bölge FMS'dir (Tablo 3). Toplam kemik iliğinde anormallik skoru ligaman skoru hariç tüm diğer toplam skorlar ile pozitif korelasyon göstermektedir. En yüksek korelasyon toplam kartilaj skoru ile arasında görülmektedir ($r=0,712$, $p<0,001$).

Dizlerin %77'sinde subartiküler alanda kist saptanmıştır. En sık ve en yoğun etkilenen bölge PFE'dir (%48, toplam skor: 93) (Tablo 2, 3). Toplam kist skoru ligaman skoru hariç tüm diğer toplam skorlar ile pozitif korelasyon göstermektedir. En yüksek korelasyon toplam kemik iliğinde anormallik skoru ile arasında görülmektedir ($r=0,682$, $p<0,001$).

Tablo 1: Her bir parametre için skorlama sistemini gösteren tablo

	0	1	2	3	4	5	6
Kartilaj sinyal ve morfolojisi	Normal kalınlık ve sinyal	Normal kalınlık fakat T2 ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal intensitesi	En geniş çapı 1 cm'nin altında olan parsiyel kalınlık defekti	Arada normal alanların da bulunduğu multipl parsiyel kalınlık defektleri veya 1 cm'den geniş fakat tüm alanın %75'inden küçük parsiyel kalınlık defekti	Diffüz (tüm alanın %75 fazlası) parsiyel kalınlık kaybı	Birden çok tam kat kalınlık kaybı veya 1 cm'den geniş fakat tüm alanın %75'inden küçük tam kat kalınlık kaybı	Diffüz (tüm alanın %75 veya daha fazlası) tam kat kalınlık kaybı
Subartiküler kemik iliği anormallığı	Normal	Alanın %25'ten az kısmı etkilenmiş	Alanın %25-50'si etkilenmiş	Alanın %50'sinden fazlası etkilenmiş			
Subartiküler kistler	Normal	Alanın %25'ten az kısmı etkilenmiş	Alanın %25-50'si etkilenmiş	Alanın %50'sinden fazlası etkilenmiş			
Subartiküler kemikte düzleşme ve depresyon	Normal	Orta	Ciddi				
Osteofitler	Osteofit yok	Çok küçük (1 mm veya <1 mm)	Küçük (2 mm veya 1-2 mm)	Küçük-ılımlı (3 mm veya 2-3 mm)	İlimlı (4 mm veya 3-4 mm)	İlimlı-büyük (5 mm veya 4-5 mm)	Büyük (6 mm veya 5-6 mm) veya 6-7 mm
Bağlar	Sağlam	Yırtık					
Menisküs	Sağlam	Küçük yırtık	Komplet yırtık	Yer değişikliği olan yırtık veya parsiyel rezeksiyon	Tamamen maserasyon veya rezeksiyon		
Total menisküs skoru	Hepsi 0	En az 1 tane 1. derece değişiklik fakat 1. dereceden yüksek değişiklik yok	Sadece 1 bölgede 2. derece lezyon	1'den fazla bölgede 2. derece değişiklik	1 veya 1'den fazla bölgede 3. derece değişiklik	1 bölgede 4. derece değişiklik	1'den fazla bölgede 4. derece değişiklik
Sinovyal kalınlık ve effüzyon	Normal	Maksimum distansiyonun üçte birinden az	Maksimum distansiyonun 1/3-2/3'ü kadar	Maksimum distansiyonun 2/3'ünden fazla			
Eklemler faresi	Yok	Var					

Tablo 2: Eklem yüzeyini ilgilendiren değişikliklerin, bölgelere göre tüm hastaların dizlerinden elde edilen kümülatif skorları ve tüm bölgelerden elde edilen kümülatif skorlara göre yüzdesi (%)

	Kıkırdak patolojisi	Kemik iliği anormalliği	Subartiküler kistler	Osteofit	Subartiküler kemikte düzleşme ve depresyon
PFE	296 (%52)	104 (%32)	93 (%48)	429 (%31)	20 (%12)
MFTE	234 (%42)	165 (%51)	60 (%31)	542 (%39)	116 (%69)
LFTE	29 (%0,05)	28 (%9)	19 (%9)	414 (%30)	31 (%19)
Spinöz	-	29 (%9)	20 (%10)	-	-
Tüm bölgeler	565 (%100)	326 (%100)	192 (%100)	1385 (%100)	167 (%100)

PFE: Patellofemoral eklemi, MFTE: Medial femorotibial eklemi, LFTE: Lateral femorotibial eklemi

Tablo 3. Eklem yüzeyini ilgilendiren değişikliklerin, bölgelere göre tutulma yüzdesi ve etkilenen hasta sayısı (n)

	Kıkırdak patolojisi (n)	Kemik iliği anormalliği	Subartiküler kistler	Osteofit	Kemikte düzleşme ve depresyon
PFE	%83 (45)	%62 (33)	%57 (30)	%87 (46)	%44 (23)
PMF	%63 (33)	%34 (28)	%34 (18)	%72 (38)	%41 (22)
PLF	%36 (19)	%40 (21)	%38 (20)	%70 (37)	%2 (1)
FLA	%29 (15)	%23 (12)	%25 (13)	%62 (33)	%4 (2)
FMA	%46 (24)	%19 (10)	%11 (6)	%74 (39)	%4 (2)
MFTE	%51 (27)	%66 (35)	%44 (23)	%89 (47)	%85 (45)
FMS	%49 (26)	%53 (28)	%30 (16)	%70 (37)	%24 (13)
FMP	%13 (7)	%30 (16)	%9 (5)	%70 (37)	%4 (2)
TMA	%6 (3)	%26 (14)	%6 (3)	%62 (33)	%9 (5)
TMS	%34 (18)	%40 (21)	%21 (11)	%55 (29)	%83 (44)
TMP	%6 (3)	%17 (9)	%7 (4)	%57 (30)	%13 (7)
LFTE	%15 (8)	%23 (12)	%15 (8)	%85 (45)	%28 (15)
FLS	%10 (5)	%11 (6)	%4 (2)	%66 (35)	%13 (7)
FLP	%4 (2)	%4 (2)	%6 (3)	%64 (34)	0
TLA	0	%2 (1)	0	%43 (23)	0
TLS	%2 (1)	%9 (5)	%4 (2)	%66 (35)	%17 (9)
TLP	%4 (2)	%9 (5)	%7 (4)	%62 (33)	%2 (1)
Spinöz	-	%30 (16)	%25 (13)	-	-

PFE: Patellofemoral eklemi, PMF: Medial patellofemoral, PLF: Lateral patellofemoral, FLA: Femur lateral anterior, FMA: Femur medial anterior, MFTE: Medial femorotibial eklemi, FMS: Femur medial santral, FMP: Femur medial posterior, TMA: Tibia medial anterior, TMS: Tibia medial santral, TMP: Tibia medial posterior, LFTE: Lateral femorotibial eklemi, FLS: Femur lateral santral, FLP: Femur lateral posterior, TLA: Tibia lateral anterior, TLS: Tibia lateral santral, TLP: Tibia lateral posterior

Dizlerin %89'unda (n=47) subartiküler kemikte düzleşme ve depresyon saptanmıştır. Düzleşmenin en sık ve yoğun görüldüğü bölge MFTE'dir (%85, toplam skor: 116) (Tablo 2). MFTE'de kemikte düzleşme ve depresyonun en sık görüldüğü bölge TMS'dir (Tablo 3). Toplam subartiküler kemikte düzleşme ve depresyon skoru ligaman skoru hariç tüm diğer toplam skorlar ile pozitif korelasyon göstermektedir. En yüksek korelasyon toplam kartilaj skoru ile arasında görülmektedir (r=0,587, p<0,001).

Dizlerin %92,4'ünde (n=49) osteofit formasyonu saptanmıştır. Osteofitlerin en sık ve en yoğun görüldüğü bölge MFTE'dir (%89 ve toplam skor: 542) (Tablo 2, 3). Toplam osteofit skoru ligaman skoru hariç tüm diğer toplam skorlar ile pozitif

korelasyon göstermektedir. En yüksek korelasyon toplam kartilaj skoru ile arasında görülmektedir (r=0,777, p<0,001).

Dört olguda (%7,5) ACL yırtığı saptanmıştır. Toplam ligaman skoru 4'tür. Ligaman skoru sadece toplam sinovyal kalınlaşma ve sıvı skoru ile pozitif yönde zayıf ilişki göstermiştir (r=0,301, p=0,029).

Olguların %51'inde (n=27) menisküs lezyonu saptanmıştır. Toplam menisküs skoru ortalaması 1,7±2,2'dir.

Olguların %83'ünde (n=44) eklem sıvısında artış ve distansiyon saptanmıştır. Toplam sinovyal kalınlaşma ve sıvı skoru ortalaması 1,2±0,9'dur. Etkilenen olguların %63'ü (n=28) evre 1, %18,1'i (n=8) evre 2 ve %18,1'i de (n=8) evre 3

düzeyindedir. Toplam sinovyal kalınlaşma ve sıvı skoru tüm diğer toplam skorlar ile pozitif korelasyon göstermektedir. En yüksek korelasyon toplam kartilaj skoru ile arasında görülmektedir ($r=0,561$, $p<0,001$).

Olguların %15'inde ($n=8$) eklem faresi saptanmıştır.

Tüm bakılan bulgulardan en sık görüleni osteofit formasyonlarıdır (%92). Daha sonra sıklık sırasına göre subartiküler kemik iliği anormalliği (%89), eklem yüzeyinde düzleşme ve depresyon (%89), kıkırdak patolojisi (%85), sinovyal kalınlaşma ve eklem sıvı (%83), subartiküler kist formasyonu (%83), menisküs patolojisi (%51), eklem faresi (%15) ve ligaman patolojisi (%7,5) gelmektedir.

Tartışma

Bu çalışmada diz eklemi oluşturan tüm komponentlerin MR ile değerlendirilmesi ve semikantitatif olarak skorlanmasına yönelik olarak geliştirilmiş olan "WORMS" metodu temel alınmıştır (2).

Fokal kıkırdak defektlerinin saptanmasında MR'nin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (2,5,6). WORMS'ta kıkırdak kaybının derecelendirilmesi etkilenen yüzeyin genişliğinin ve bölgesel kıkırdak kaybının derecelendirilmesine olanak verecek şekilde 8 puanlı skalaya göre yapılmaktadır (2). Kıkırdak skorunun daha geniş skala ile değerlendirilmesi toplam diz skoruna kıkırdak skorunun katkısını arttırmıştır (2). Kıkırdak defektinin OA patofizyolojisindeki yeri gözönüne alındığında bu şekilde skora daha uygun olabilir. Çalışmamıza dahil olan hastalarda kıkırdak kaybından sıklık ve yoğunluk bakımından en fazla etkilenen bölgeler santral kesimlerdir. Santral kesimler ayakta durma ve yürüyüş sırasında yük binen kıkırdak sahaları olup, kıkırdak dejenerasyonunun santral kesimde yoğunlaşması beklenen bir değişikliklerdir (3). OA hastalarının yaklaşık yarısında patellar kartilaj kaybı izlenmektedir (7). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da PFE kartilaj kaybından yüksek oranda etkilenmiştir.

WORMS skora sisteminde kullanılan osteofit skora sistemi esas olarak "Osteoarthritis Research Society International" tarafından belirlenen 4 puanlı skora sistemine dayanmaktadır (2). Ancak WORMS skora sistemi 8 puanlıdır. Bu da OA osteofit skorlarının toplam diz skorlamasına daha fazla katkıda bulunmasını sağlar. Osteofit formasyonları bu çalışmaya katılan hastalarda en sık rastlanılan özelliktir. Osteofitler, kıkırdak kaybı ile birlikte OA'nın en belirgin özelliğidir (2). MR'de saptanan osteofit formasyonlarının kıkırdak kaybı için risk oluşturduğu bildirilmiştir (8). Çalışmamızda da kıkırdak kaybı derecesi ile en belirgin korelasyonu osteofit formasyonları göstermiştir.

OA'da subartiküler kemik iliğinde anormal sinyal intensitesinde alanlar izlenebilir (9). Bu alanlar travma,

enfeksiyon, inflamasyon ve akut iskemik nekrozda izlenen patolojik sinyal değişikliklerine benzediği için, sıklıkla "kemik iliği ödemi" şeklinde tariflenmektedir (2). Ancak yapılan çalışmalarda histolojik olarak bu değişikliklerin ödemle uyumlu olmadıkları belirtilmiştir (10-13). Bu sebeple bu değişikliklere "anormallik" denilmesinin daha uygun olacağı düşünülmüştür. Diz ağrısı olan hastaların %78'inde, ağrı olmayan hastaların ise sadece %30'unda kemik iliği anormalliği saptandığı ve daha geniş alanı tutan subartiküler kemik iliği anormalliğinin hemen tamamen ağrısı olan hastalarda olduğu bildirilmiştir (9). Bunun aksine Link ve ark. (14) diz ağrısı ve fonksiyon kaybı ile kemik iliği ödemi varlığı ve derecesi ile arasında ilişki saptamamıştır (14). Subartiküler kemik iliği anormalliğinin kıkırdak kaybı için yüksek prediktif değere sahip olduğu ve bu olgularda progresyon riskinin arttığı öne sürülmüştür (9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde subkondral kemik iliği ödemi derecesi ile kıkırdak defekti derecesi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (15).

Diz eklemde menisküslerin yükü dağıtıcı, stabilizeyi arttırıcı ve lubrikasyon sağlayıcı etkileri vardır (16). Menisküsün yer değişikliğine bağlı olarak eklem yüzeyini kaplamadığı ya da yırtık sebebiyle yüklenmeye karşı koyamaz hale geldiği durumlarda fonksiyon görmediği ve fonksiyon görmeyen menisküsün medial kompartmanda pik ve ortalama temas etkilerini yaklaşık %40-70 oranında arttırdığı bilinmektedir (16). Menisektomi sonrasında eklem kıkırdağına ve subkondral kemiğe binen yük sebebiyle OA gelişebileceği ve menisküs fonksiyonlarının kaybının OA için risk faktörü olduğunu bildirmektedir (16-18). Bizim çalışmamızda olguların %51'inde menisküs lezyonu saptanmıştır. Fernandez-Madrid ve ark. (19) OA tanısı olan hastaların %52'sinde menisküs patolojisi saptamıştır. Link ve ark. (14) tüm ilerlemiş OA'lı hastalarda ciddi menisküs lezyonları saptanmıştır.

Ligamanlarda fonksiyon bozukluğu meniskal yırtık, kıkırdak kaybı ve OA gelişiminin nedenlerinden biridir (2). Literatürde OA'lı hastalarda ACL yırtığı %20-35 oranında bildirilmiştir (14,17,20). Literatür ile benzer şekilde çalışmamızda ligaman patolojisi olguların %7,5'inde görülmüş olup, hepsi ACL yırtığıdır (2). Komplet ACL yırtığının dizin medial tibiofemoral kompartmanında kıkırdak kaybı için risk oluşturduğu bildirilmiştir (21). Ligaman skoru ile sinovyal kalınlaşma ve effüzyon arasında düşük pozitif korelasyon olmakla birlikte kıkırdak harabiyeti ile ligaman skoru arasında ilişki bulunmamıştır. ACL rüptürü için literatürde OA ile ilişki bildirilse de bizim çalışmamızda bu ilişki bulunmamıştır (21).

Sinovyal kalınlaşma OA'da sıklıkla görülmektedir. Ancak sinovitin direk olarak artıklar kıkırdak hasarına mı ya da başka bir sebeple kıkırdak hasarı sonrası kopan parçalara karşı oluşan reaksiyon sonrası mı olduğu tartışmalıdır (2). Sinovit OA semptomlarına ve fonksiyonel yetersizliğe yol açabilmesi

sebebiyle önemlidir ve basit kırıkta koruyucu tedaviden ziyade başka yöntemler ile tedaviyi gerektirir (2). OA'da eklemde effüzyon görülme sıklığı %60-76 arasında değişmektedir (2,14,19) Bizim olgularımızda literatüre göre daha fazla sayıda hastada (%83) eklem sıvısında artış ve distansiyon saptanmıştır. Etkilenen olguların yarısından fazlasında evre 1 düzeyinde eklem sıvısında artış ve distansiyon mevcuttur.

Eklem faresi varlığı cerrahi girişim gerektiren klinik yakınmalara sebep olabilir (16). Çalışmamızda dizlerin sadece %15'inde eklem faresi saptanmıştır.

Sonuç

Sonuç olarak, OA'lı hastalarda, MR'de kırıkta defektlerine eşlik eden osseöz, sinovyal, meniskal, ligamentöz patolojiler görülebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik Kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.Ş., Dizayn: G.Ş., Veri Toplama veya İşleme: E.P., Analiz veya Yorumlama: E.P., Z.A., Literatür Arama: E.P., Yazan: E.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Burns DK, Kumar V. Kas-İskelet Patolojisi, Temel Patoloji. İçinde: Kumar V, Cotran D, Robbins P, editörler. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.; 2003.p. 755-789.
- Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:177-190.
- Karachalios T, Zibis A, Papanagiotou P, et al. MR imaging findings in early osteoarthritis of the knee. *Eur J Radiol* 2004;50:225-230.
- Eckstein F, Cicuttini F, Raynauld JP, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(Suppl A):46-75.
- Disler DG. Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-recalled MR imaging: assessment of articular and physal hyaline cartilage. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1117-1123.
- Recht MP, Piraino DW, Paletta GA, et al. Accuracy of fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo FLASH MR imaging in the detection of patellofemoral articular cartilage abnormalities. *Radiology* 1996;198:209-212.
- Kim YM, Joo YB. Patellofemoral osteoarthritis. *Knee Surg Relat Res* 2012;24:193-200.
- Zhu Z, Laslett LL, Han W, et al. Associations between MRI-detected early osteophytes and knee structure in older adults: a population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25:2055-2062.
- Felson DT, Chaisson C, Hill C, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2001;134:541-549.
- Reinus WR, Fischer KC, Ritter JH. Painful transient tibial edema. *Radiology* 1994;192:195-199.
- Zanetti M, Bruder E, Romero J, et al. Bone Marrow Edema Pattern in Osteoarthritic Knees: Correlation between MR Imaging and Histologic Findings. *Radiology* 2000;215:835-840.
- Neuhold A, Hofmann S, Engel A, et al. Bone marrow edema of the hip: MR findings after core decompression. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:951-955.
- Plenk H JR, Hofmann S, Eschberger J, et al. Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1997;73-84.
- Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, et al. Osteoarthritis: MR Imaging Findings in Different Stages of Disease and Correlation with Clinical Findings. *Radiology* 2003;226:373-381.
- Kijowski R, Stanton P, Fine J, et al. Subchondral Bone Marrow Edema in Patients with Degeneration of the Articular Cartilage of the Knee Joint. *Radiology* 2006;238:943-949.
- Hunter DJ, Zhang YQ, Niu JB, et al. The Association of Meniscal Pathologic Changes With Cartilage Loss in Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:795-801.
- Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998;41:1343-1355.
- Hart HF, Crossley KM, Felson D, et al. Relation of meniscus pathology to prevalence and worsening of patellofemoral joint osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study. *Osteoarthritis Cartilage* 2018;26:912-919.
- Fernandez-Madrid F, Karvonen RL, Teitge RA, et al. MR features of osteoarthritis of the knee. *Magn Reson Imaging* 1994;12:703-709.
- Chan WP, Lang P, Stevens MP, et al. Osteoarthritis of the knee: comparison of radiography, CT and MR imaging to assess extent and severity. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:799-806.
- Amin S, Guermazi A, LaValley MP, et al. Complete anterior cruciate ligament tear and the risk for cartilage loss and progression of symptoms in men and women with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:897-902.

DOI: 10.4274/atfm.87597

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(2):118-122

T Regulatory Cells in Children with Atopic Dermatitis

Atopik Dermatitli Çocuklarda Regülatör T Hücreleri

Ömer Çiftçi¹, Zehra Şule Haskoloğlu², Deniz Güloğlu², Funda Çipe², Aysin Çiftçi¹, Kenan Köse³, Figen Doğu², Aydan İkinçioğulları²

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Immunology and Allergy, Ankara, Turkey

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: The aim of this study was to examine peripheral blood CD4+CD25^{high}+FOXP3+ regulatory T (Treg) cell levels in children with atopic dermatitis (AD) and to evaluate their effects on the pathogenesis of the disease.

Materials and Methods: Forty one patients (age between 1-60 months) satisfied the criteria for AD (Hanifin and Rajka criteria) and 20 healthy children were included into the study. Intracytoplasmic FOXP3 expression in CD4+CD25+ cells was measured by flow cytometry (Beckman Coulter FC500, USA, Software CXP 1.2). The change in mean fluorescence intensity (MFI) of the FOXP3 molecule relative to the MFI of the isotypic control was based on evaluation.

Results: Children with atopic dermatitis have significantly lower levels of peripheral blood CD4+CD25^{high}+FOXP3+ regulatory T cells and higher levels of CD4+CD25^{high}+FOXP3+ regulatory T cell MFI than the control group (p<0.001).

Conclusion: Low levels of CD4+CD25^{high}+FOXP3+Treg cells in atopic dermatitis might be due to the accumulation of these cells on the skin. While the CD4+CD25^{high}+FOXP3+Treg cell levels were low, the high MFI levels of these cells suggests an attempt by Treg cells to regulate the immune response. Therefore, CD4+CD25^{high}+FOXP3+Treg cells might play a role in the pathogenesis of atopic dermatitis.

Key Words: Atopic Dermatitis, Regulatory T, FOXP3 Expression, Flow Cytometry, Mean Fluorescence Intensity Levels

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, atopik dermatitli (AD) çocuklarda periferik kanda CD4+CD25^{high}+FOXP3+ regülatör T (Treg) hücreleri ve bu hücrelerin hastalığın patogenezi üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: AD kriterlerini (Hanifin ve Rajka kriterlerini) karşılayan 41 AD'li hasta (yaş aralığı: 1-60 ay) ve 20 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. CD4+CD25 + hücrelerde intrasitoplazmik FOXP3 ekspresyonu akım sitometrisi (Beckman Coulter FC500, USA, Software CXP 1.2) ile ölçüldü. Değerlendirmede FOXP3 molekülünün ortalama floresan yoğunluğunun (MFI) izotipik kontrolün MFI'ya göre değişimi esas alındı.

Bulgular: AD'li çocukların kontrol grubuna göre; periferik kan Treg hücre seviyeleri düşük ve CD4+CD25^{high}+FOXP3+Treg hücre MFI'ı daha yüksek bulundu (p<0,001).

Sonuç: AD'de düşük CD4+CD25^{high}+FOXP3+Treg hücre seviyeleri, bu hücrelerin deride birikmesine bağlı olabilir. CD4+CD25^{high}+FOXP3+Treg hücre sayıları düşük iken, bu hücrelerin yüksek MFI seviyelerinin olması Treg hücrelerinin immün yanıtlarını düzenlemek için bir girişim olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle CD4+CD25^{high}+FOXP3+Treg hücreleri AD patogenezinde rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Atopik Dermatit, Regülatör T, FOXP3 İfadesi, Akım Sitometri, Ortalama Floresan Yoğunluğu Düzeyleri

Introduction

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, recurring inflammatory skin disease characterized by severe itching. AD primarily begins

in childhood; it occurs in the first year of life in 60% of cases, and before age 5 in 85%. The disease affects 8%-12% of the population in industrialized countries, and, as with asthma, there has been an increase in AD frequency over the last 30 years (1-3).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Şule Haskoloğlu MD, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Immunology and Allergy, Ankara, Turkey
Phone: +90 505 941 29 71 E-mail: zsiireci@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2668-0441

Received/Geliş Tarihi: 15.11.2016 Accepted/Kabul Tarihi: 15.05.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



To date, several factors have been implicated in the pathogenesis of AD. The combination of genetic and acquired skin barrier dysfunctions, as well as distorted innate and adaptive immune responses, lead to the development of the characteristic clinical picture. In the last few years, a cellular immune response, particularly regulatory T cells (Treg cells), have been thought to play a key role in the pathogenesis of AD (4).

Treg cells are divided into three subgroups as follows: transforming growth factor- β (TGF- β) producing Th3 cells (adaptive Treg cells); Tr1 cells (adaptive Treg cells) which exert their activity through interleukin (IL)-10; and CD4+CD25+forkhead box P3 (FOXP3)+ Treg cells (natural Treg cells) that play a more prominent role in self-tolerance, prevention of autoimmunity, and regulation of immune response (4). The interactions between the subgroups of Treg cells and the nature of the regulatory process have not yet been fully elucidated. Differently from Th3 and Tr1 cells (adaptive Treg cells, effector T cells), and independently from the inhibitory effects of cytokines such IL-10 and TGF- β , CD4+CD25+FOXP3+Treg cells are believed to exert their effect through a cell-to-cell contact-dependent manner during the regulatory process.

CD4+CD25+ cells express FOXP3, which is a transcriptional regulatory protein. This protein is also the main regulator of development and function in Treg cells (5). A deficiency or insufficiency in FOXP3 expression leads to the developed of the IPEX syndrome (6,7).

The aim of this study was to evaluate whether natural Treg cells are involved in the development and pathogenesis of AD, a common condition among children, by measuring Treg cells levels in the peripheral blood during the active stage of the disease prior to treatment.

Materials and Methods

Selection of the Study Group

Forty-one children who were newly admitted to and/or were under follow-up at the our Department of Pediatric Immunology and Allergy, Ankara University Faculty of Medicine, between March 2009 and April 2010 were included in the study. The control group consisted of 20 healthy age- and sex-matched children.

The Hanifin and Rajka diagnostic criteria were used for AD diagnosis. Patients with active AD were not receiving local or systemic treatment (especially steroids) at the time of the study or at least 3 months prior to the study. Data collected during the study included gender, symptoms, physical examination findings, information regarding past medical and family history, exposure to cigarette smoke, complete blood count, total neutrophil

count, lymphocyte and eosinophil counts, total immunoglobulin E (IgE) levels, Phadiatop values, skin prick test results (if previously performed), and specific IgE, and Treg cell levels.

Sample Collection

The study was initiated following its approval by the local ethics committee of Ankara University Faculty of Medicine. Written parental consents were obtained from the parents of all children. To evaluate the FOXP3 expression on T helper cells, peripheral blood samples initially obtained for complete blood cell count were utilized.

Methods

Three color flow cytometric analyses were performed on the whole blood samples collected in ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) containing tubes. Following this, 100 μ L of whole blood with EDTA was added to each tube, and surface staining was performed using the CD4 (Beckman Coulter, Marseille, France) and CD25 (Beckman Coulter, Marseille, France) antibodies. The samples were then washed with Flow Cytometry Staining Buffer (eBioscience, Cat. 00-4222) or cold phosphate buffered saline. The cell pellets were resuspended with pulse vortex, and freshly prepared fixation/permeabilization working solution (eBioscience, Cat. 00-5123) was added to each sample.

Samples were incubated at 4 °C for 45 minutes in the dark. Samples were washed with 1x permeabilization buffer (eBioscience, Cat. 00-8333) and then centrifuged, after which the supernatant was decanted. This step was repeated once again, with cells being washed in 1x permeabilization buffer and centrifuged again, and the supernatant being decanted. Recommended volume of fluorochrome conjugated anti-human FOXP3 antibody (eBioscience, Cat. 12-4776.) or isotype control was added to 1x permeabilization buffer, and samples were incubated at 4 °C for at least 30 minutes in the dark. Cells were again washed in 1x permeabilization buffer and centrifuged, and the supernatant was decanted. Cells were resuspended in appropriate volume of Flow Cytometry Staining Buffer, and analyzed using a cytometer.

Three subsets of CD4+ T cells were defined according to CD25 staining: CD25-, CD25^{low} and CD25^{high}.

Cells expressing CD25^{high} were chosen and gated for the detection of FOXP3+ T cells. Beckman Coulter Cytomics FC500 (three-color flow cytometry with CXP software version 2.2) was used for analysis. All flow experiments and analysis were performed by the same staff of the laboratory to avoid inter-individual differences in technique.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed at the Biostatistics Department of Ankara University Faculty of Medicine using the

Statistical Package for the Social Sciences (version 15. SPSS Inc. Chicago, IL, USA). The nonparametric Mann-Whitney U test used for comparing FOXP3 levels and mean fluorescence intensity (MFI) values on CD4+CD25+ cells between the two groups. For comparing T regulatory cells with respect to age, gender, symptoms on admission, physical examination, laboratory findings and exposure to cigarette smoke; a non-parametric correlation test, the Spearman's rho, was used. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

The patient group consisted of 16 girls and 25 boys with ages ranging between 6 months and 36 months, and a median age of 7 months. The male/female ratio was 1.56. The control group, on the other hand, consisted of 8 girls and 12 boys with a median age of 12 months.

Evaluation of the patient complaints on admission revealed that dry skin was present in all patients. Erythema on the cheeks was observed in 21 (51.2%) of the patients. The IgE levels ranged between 0 and 324 kU/L (median, 36 kU/L), and the IgE levels were found to be higher compared to the same age group in 36% of the patients (Table 1).

CD4+CD25+FOXP3+Treg cells in the peripheral blood of the patient and control groups were measured as 2.89±0.95% and

6.97±1.57%, respectively. MFI of CD4+CD25+FOXP3+ expressing Treg cells was found to be 13.6±7.2 in the patient group (median, 11.9), and 6.1±2.0 (median, 5.8) in the control group. A significant difference was found between the two groups with respect to the CD4+CD25+FOXP3+Treg cells (%) and MFI of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells (p<0.001) (Table 2). No significant relation was identified between the levels and MFI values of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells, on one hand, and the parameters of age, gender, exposure to cigarette smoke, complaints on admission, physical examination findings, SCORAD scores white blood cell counts, total lymphocyte counts, total neutrophil counts, total eosinophil counts, total IgE levels and specific IgE levels, on the other (p>0.05). Only MFI values were found to be lower in the cigarette smoke exposed group compared to the non-exposed group (p<0.05, r=-0.35).

Table 2: The percentage of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells and the CD4+CD25+FOXP3+Treg cell mean fluorescence intensity values in the patient and control groups

	AD group (n=41)	Control group (n=20)
CD4+CD25+FOXP3+Treg cells levels in the peripheral blood (%) (mean ± SD)	2.89±0.95 p<0.001	6.97±1.57
Expression of FOXP3 on the CD4+CD25 ^{high} cells (%) (mean ± SD)	43.7±8.2 p<0.001	92.2±4.4
MFI values of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells (%) (mean ± SD)	13.6±7.2 p<0.001	6.1±2.0

Treg: Regulatory T, FOXP3: Forkhead box P3, AD: Atopic dermatitis, MFI: Mean fluorescence intensity, SD: Standard deviation

Table 1: Demographic, clinical and laboratory features of the patients and control groups

	AD group (n=41)	Control group (n=20)
Male/female-ratio	25/16-1.56	12/8-1.5
Age [min-max/median] (months)	1-60 (med: 7)	1-60 (med: 12)
Symptoms		
Dry skin	100%	
Erythema on the cheeks	51.2%	
Debris on the skin	24.4%	
Itching	22%	
No symptom	4%	
SCORAD index points	21-62 (med: 36)	
White blood cell count (mm ³)	6400-17500 (med: 11400)	
Total lymphocyte count (mm ³)	2600-13000 (med: 6200)	
Total eosinophil count (mm ³)	0-1300 (med: 400)	
Phadiotop (n=37)	11% positive	
IgE levels	0-360 (med: 42 kIU/L)	
Specific IgE levels (n=36) [fx (5)]	36.6% positive	
Prick test results (n=17)	27.7% positive	

min: Minimum, max: Maximum, IgE: Immunoglobulin E

Discussion

AD is a frequently encountered chronic inflammatory disease in children. Despite the identification of the factors causing the disease and the increase in treatment options, the frequency of AD is gradually increasing around the world. Due to the costs associated with its treatment and follow-up, great efforts are being made to elucidate the etiopathogenesis of the disease and to seek new treatment options.

The main cause of inflammation in AD has not yet been determined and is still being investigated. Currently, the cellular immune response, and particularly Treg cells are thought to play a key role in AD pathogenesis.

There are many studies investigating the relationship between asthma and Treg levels. On the other hand, the number of studies evaluating Treg levels in AD is somewhat limited. In these studies, different subsets of Treg cells have generally been evaluated without making any distinction between pediatric/adult patients and Treg cells subsets in AD patients. To the best of our knowledge, there is no study in the literature evaluating

natural Treg levels solely in pediatric AD patients. Furthermore, the levels of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells have been expressed as percent ages in all existing studies, and it is noteworthy that no evaluations have been performed regarding the MFI values.

In a study performed by Ito et al. (8) on 35 patients with AD with a mean age of 27.1 ± 7.5 years and 36 controls with a mean age of 27.5 ± 10.0 years, the levels of circulating CD4+CD25+FOXP3+Treg cells (%) were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group (8). However, in the patients whose samples were analyzed after 1 month and 2 months, the levels of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells (%) decreased as the patients skin lesions improved, regardless of medications used. The authors suggested that this dynamic change in Treg cell compartments in the peripheral blood and skin might play a role in the pathogenesis of AD. In the study of Ito et al. (8), FOXP3 expression was measured in all CD4+CD25+ cells (in other words, in high, medium and low CD4+CD25+ cells without making any distinction). FOXP3 expression in effector T cells was also measured (9). In the present study, Treg cell levels (of the CD4+CD25+FOXP3+ phenotype) were measured in the peripheral blood and in pediatric patients. Differently from the results of this study, we observed markedly lower percentages of FOXP3 and FOXP3 expression on CD4+CD25+Treg cells in the patient group. Along with these parameters, the MFI of natural Treg cells were also measured in the present study, which were determined to be significantly higher in the patient group compared to the control group.

A study of Szegedi et al. (9) investigating the number of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells and Tr1 cells in the peripheral blood samples of AD patients was performed with 31 AD patients comprising both of children and adults with a mean age of 22.2 years (range: 6-46 years) and 40 healthy controls. In the said study, significantly elevated numbers of Tr1 cells were identified in the peripheral blood samples of the AD patients. However, no significant difference was found between the two groups with respect to the percentage of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells. Moreover, biopsy specimens were obtained from AD patients with skin lesions, and when the measurements were performed following the separation process, increased number of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells were found in the skin of patients with AD. In the current study, however, the levels of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells were only measured in the peripheral blood of children with AD and found to be low as compared to the control group (9). This finding is not consistent with the results of the study conducted by Szegedi et al. (9) according to Szegedi et al. (9), an increased number of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells were found in the skin of patients with AD, and there was no significant difference between the patient and control groups with respect to the number of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells in the peripheral blood to the

accumulation of these cells in the skin. In the present study, aside from the fact that the levels of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells were not evaluated at the tissue level, lower percentages of FOXP3 and lower FOXP3 expression on CD4+CD25+ Treg cells in the peripheral blood of patients with AD might have resulted from the accumulation of these cells in the tissue. Therefore, the increased MFI value of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells in our study might be a reflection of the functional activation of these cells to compensate the disorganized inflammatory response.

In a study of Ou et al. (10) the authors included 15 patients with AD, 14 healthy control subjects and 12 asthmatic patients. The patients with AD were found to have significantly higher number of CD4+CD25+ Treg cells as compared to the asthmatic patients and healthy control subjects. In that study, Treg cells were evaluated as cells expressing only CD4 and CD25. However, nowadays, this is no longer considered sufficient for describing Treg cells, since it is also necessary to detect intracytoplasmic FOXP3 expression in addition to cell-surface expression of CD4 and CD25. Moreover, in the abovementioned study, adult and pediatric patients were evaluated together, and the levels of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells were not measured (10). In the present study, on the other hand, only pediatric patients were evaluated, and a different definition was used for the natural Treg cells.

In a study conducted by Verhagen et al. (11) on 15 healthy volunteers and 24 patients with AD aged 19-45 years, skin biopsy samples were obtained for the evaluation of Treg cells levels. Although Tr1 and IL-10 levels were higher in the patient group, no CD4+CD25+FOXP3+Treg cells were detected (11). This is because adaptive Treg cells (Tr1 and Th3) are known to express FOXP3, although to a lower extent than natural Treg cells (of the CD4+CD25+FOXP3+ phenotype). Verhagen et al. (11) concluded that the lack of Treg cells of the CD4+CD25+FOXP3+ phenotype might be a factor that plays a role in the development of AD. The findings of our study are not consistent with the results of the study conducted by Verhagen et al. (11) As we mentioned previously, there are important methodological and contextual differences between Verhagen et al.'s (11) study and our own.

One common feature of these studies is the high Tr1 levels observed in the peripheral blood or skin. However, this condition still seems to be insufficient in explaining the pathogenesis of AD, since it is known that natural Treg cells (of the CD4+CD25+FOXP3+ phenotype), and particularly FOXP3, play a more prominent role in the regulation of immune response and inflammation, and that FOXP3 sometimes mediates this process by regulating the adaptive Treg cell compartments (12). Furthermore, in the above-mentioned study as well as similar studies, the MFIs of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells have not been investigated.

The gold standard of precise analysis of human Tregs is the measurement of the DNA methylation status TSDR (Treg specific demethylated region) in the FOXP3 locus. Using this method Roesner et al. (13) have not found the differences concerning the Tregs number between AD patients and controls. However, Treg density correlated with the severity of the disease defined by SCORAD. A high number of Treg cells could be observed only in severely affected patients, similar to our study (13). A study by Stelmaszczyk-Emmel et al. (14) in children with AD indicated that Tregs defined as CD4+CD25^{high}CD127⁻CD71⁺ were significantly less frequent in comparison to healthy controls. The frequency of Tregs in patients with symptoms of AD and/or food allergy was lower than in patients without these symptoms (14).

A study performed by Hinz et al. (15) reported that maternal cytokines (IL-13, IL-17E and interferon- γ) and maternal smoking/exposure to tobacco smoke during pregnancy were also associated with decreased cord blood Treg numbers. Children with lower Treg numbers at birth had a higher risk to develop AD and sensitization to food allergens during the first year of life. We could not find a correlation between exposure to cigarette smoke with Treg cells but MFI values were found lower in the cigarette smoke exposed group than non-exposed group. We did not ask for prenatal cigarette exposure and did not measure tokine levels. There is a need for further study in this issue.

Conclusion

In the current study, lower percentages of FOXP3 in lymphocytes and lower levels of FOXP3 expression in CD4+CD25⁺ Treg cells in peripheral blood might have resulted from the accumulation of these cells in the skin of AD patients. On the other hand, it is possible that the accumulation of these cells in the skin might also have resulted from lower levels or decreased functions of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells. In this context, the higher MFI values observed despite the lower percentage of CD4+CD25+FOXP3+Treg cells might be due to these cells exhibiting an active function in the peripheral blood in an effort to regulate the immune response. These findings suggest that CD4+CD25+FOXP3+Treg cells play a role in the pathogenesis of AD.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was initiated following its approval by the local ethics committee of Ankara University Faculty of Medicine.

Informed Consent: We obtained written informed consent from the family members and controls.

Authorship Contributions

Concept: Ö.Ç., A.İ., Design: Ö.Ç., A.İ., Data Collection or Processing: Ö.Ç., Z.Ş.H., D.G., F.Ç., A.Ç., Analysis or Interpretation: D.G., F.D., A.İ., K.K., Literature Search: Ö.Ç., Z.Ş.H., Writing: Ö.Ç.

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

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

References

1. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children: an update. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:877-895.
2. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-1494.
3. Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy [Internet]* 2014;354250 [cited 2014 September 01]; [about 7 p.]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/354250/>
4. Romagnani S. Regulation of the T cell response. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1357-1366.
5. Stock P, DeKruyff RH, Umetsu DT. Inhibition of the allergic response by regulatory T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;1:12-16.
6. Baud O, Goulet O, Canioni D, et al. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogenic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 2001;344:1758-1762.
7. Owen CJ, Jennings CE, Imrie H, et al. Mutational analysis of the FOXP3 gene and evidence for genetic heterogeneity in the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:6034-6039.
8. Ito Y, Adachi Y, Makino T, et al. Expansion of FOXP3-positive CD4+CD25+ T cells associated with disease activity in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:160-165.
9. Szegedi A, Barath S, Nagy G, et al. Regulatory T cells in atopic dermatitis: epidermal dendritic cell clusters may contribute to their local expansion. *Br J Dermatol* 2009;160:984-993.
10. Ou LS, Goleva E, Hall C, et al. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:756-763.
11. Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, et al. Absence of T regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:176-183.
12. Nakamura K, Kitani A, Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4+CD25+ regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J Exp Med* 2001;194:629-644.
13. Roesner LM, Floess S, Witte T, et al. Foxp3(+) regulatory T cells are expanded in severe atopic dermatitis patients. *Allergy* 2015;70:1656-1660.
14. Stelmaszczyk-Emmel A, Zawadzka-Krajewska A, Szypowska A, et al. Frequency and activation of CD4+CD25 FoxP3+ regulatory T cells in peripheral blood from children with atopic allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:16-24.
15. Hinz D, Bauer M, Röder S, et al. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy* 2012;67:380-389.

DOI: 10.4274/atfm.76476

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):123-129

Stent Restenozunu Öngörmede Potansiyel Bir Belirteç: Platelet Dağılım Aralığı/Platelet Oranı

A Potantiel Marker of in-Stent Restenosis: Platelet Distribution Width/Platelet Ratio

© Firdevs Ayşenur Ekizler, © Serkan Çay

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Plateletlerin in-stent restenoz (İSR) patogeneğinde önemli rolleri vardır. Platelet dağılım aralığının platelet sayısına oranı (PDW/platelet) yakın zaman önce ortaya çıkan bir belirteçtir. Bu oranın koroner arter hastalığında stent restenozunu öngörmedeki prediktif değeriyle ilgili veri yoktur. Çalışmamızda bu nedenle kararlı veya kararsız anjina nedeniyle çıplak metal stent takılan hastalarda prosedür öncesi bakılan PDW/platelet oranının İSR'nin öngörmedeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda elektif çıplak metal stent takılan ve anjina ya da iskemi nedeniyle nedeniyle kontrol anjiyografileri yapılan toplam 763 ardışık hastanın [ortalama yaş $60,3 \pm 10,2$ yıl, 546 (%71) erkek]; klinik, biyokimyasal ve anjiyografik verilerini retrospektif olarak inceledik.

Bulgular: Stent implantasyonu ve kontrol koroner anjiyografi arasındaki zaman periyodu ortalama $15,3 \pm 8,7$ aydı. Prosedür öncesi bakılan PDW/platelet oranı İSR olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (odds ratio, 3,43; %95 güven aralığı, 2,02-5,83; $p < 0,001$). Sigara içme, ürik asit düzeyi, C-reaktif protein seviyeleri ve PDW/platelet oranları İSR'nin bağımsız öngördürücüleri olarak saptandı.

Sonuç: Kararlı ve kararsız anjinası olup çıplak metal stent takılan hastalarda PDW/platelet oranı İSR'nin bağımsız ve güçlü bir prediktördür.

Anahtar Kelimeler: Belirteç, İn-stent Restenoz, Platelet Dağılım Aralığının Platelet Sayısına Oranı

Abstract

Objectives: Platelets play significant role in the pathogenesis of in-stent restenosis (ISR). Platelet distribution width to platelet count ratio (PDW/platelet) is a new marker. There are no data available regarding the predictive role of PDW/platelet ratio for ISR in patients with coronary artery disease. The present study aimed to search the predictive value of preprocedural PDW/platelet ratio on in-stent restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris undergoing coronary bare-metal stent implantation.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed clinical, biochemical, and angiographic data from 763 consecutive patients [mean age 60.3 ± 10.2 years, 546 (71%) male]; all patients had undergone elective bare-metal stent implantation and further control coronary angiography owing to angina pectoris or ischemia.

Results: The mean period between stent implantation and control coronary angiography procedures was 15.3 ± 8.7 months. The preprocedural PDW/platelet ratios were significantly higher in patients that had ISR (odds ratio, 3.43; 95% confidence interval, 2.02-5.83; $p < 0.001$). Smoking, uric acid, C-reactive protein levels and PDW/platelet levels identified as independent predictors of ISR.

Conclusion: Our results demonstrate that higher PDW/platelet ratio is an independent and powerful predictor of ISR in patients with stable or unstable angina pectoris who underwent successful bare-metal stent implantation.

Key Words: Marker, In-stent Restenosis, Platelet Distribution Width to Platelet Count Ratio

Giriş

Perkütan koroner girişimlerdeki (PKG) kayda değer teknolojik gelişmeler ve yeni ilaçlara rağmen platelet in-stent restenoz

(İSR) hala prosedürün etkinliğini sınırlayan majör bir problemdir (1,2). Perkütan girişimleri takiben, enflamasyon, granülasyon, ekstra sellüler matris remodelingi, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu gibi bir dizi olay, neointimal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Firdevs Ayşenur Ekizler, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 501 92 51 E-posta: firdevs_bsk@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3988-6828

Geliş Tarihi/Received: 18.07.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 17.08.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



hiperplazi ve restenozla sonuçlanacak vasküler hasara sebep olur (3,4). Plateletler kanın majör ve esansiyel bileşenlerindendir ve koagülasyon, tromboz, enflamasyon ve vasküler endotel hücrelerinin bütünlüğünün sağlanmasıyla ilgili hem fizyolojik hem de patolojik rolleri vardır (5-7). Plateletlerin neointimal proliferasyon ve restenoz sürecinde de önemli rolleri vardır (8). PKG sonrası platelet aktivasyonu kalıcıdır ve buna bir dizi morfolojik değişiklikler de eşlik eder (9). Morfolojik olarak daha büyük plateletler daha adeziv ve agregasyona daha eğilimlidirler (10). Ortalama platelet hacmi (MPV) ve platelet dağılım aralığı (PDW) platelet aktivasyon süresince artan basit parametrelerdir. MPV'nin PKG takiben İSR'yi de içeren pek çok komplikasyon ve istenmeyen olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11,12). PDW, platelet boyutundaki değişkenliği (anizositozu) yansıtan bir parametredir ve plateletlerin basit fizyolojik genişlemesi gibi durumlarda artmadığı için platelet aktivasyonunun daha spesifik bir belirteci olarak kabul edilir (13,14). Aterosklerozda plateletlerin sayısı ve boyutu arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (15). Bu ilişkiden yola çıkarak iki parametrenin kombine edilip tek basit bir oran şeklinde hesaplanması altta yatan platelet aktivasyonunu daha iyi yansıtabilir. Buna istinaden son zamanlarda PDW/platelet oranı yeni bir prognostik gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır (16,17). Yaptığımız literatür taramasına göre daha önce bu oranın perkütan koroner işlemler sonrası sonuçlanımlara etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda hastaların bazal PDW/platelet sayısı oranının kararlı ve kararsız anjina ile başvuran ve çıplak metal stent takılan hastalarda İSR ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi

Bu çalışma tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olup, merkezimizde Mayıs 2010-Aralık 2013 tarihleri arasında başarılı çıplak metal stent takılan ardışık 763 hasta analiz edilmiştir. Çalışmaya; a) kararlı ve kararsız anjinası olan, b) çıplak metal stent takılan, c) daha önceden PKG öyküsü olmaksızın koroner anjiyografide yeni lezyon saptanan hastalar dahil edilmiştir. Ciddi karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı (glomerular filtrasyon hızı <60 mL/dk/1,73 m²), kalp yetmezliği, kronik bağırsak hastalığı, kanser, otoimmün hastalık, tiroid hastalığı ve aktif enfeksiyonu olan hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır (tarih: 09.07.2018, no: 7806).

Hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara içme durumu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, kullandığı ilaçlar gibi bazal özellikleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Ayrıca, açlık kan şekeri, serum kreatinin, lipit paneli, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), albümin, ürik asit ve tam kan sayımı

parametreleri ayrıntılı olarak kayıt edilmiştir. Hipertansiyon; en az iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanılması olarak tanımlanmıştır. Diyabet tanısı açlık kan şekeri düzeyinin ≥ 126 mg/dL olması veya antidiyabetik tedavi altında olmak olarak belirtilmiştir. Hiperlipidemi; açlık total kolesterol düzeyinin ≥ 200 mg/dL veya trigliserit düzeyinin ≥ 150 mg/dL'nin üzerinde olması ya da lipit düşürücü ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır. Son 6 ay içerisinde sigara kullanımı sigara içicisi olarak kabul edilmiştir.

Merkezimizde, rutin protokol olarak tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve tiroit hormonlarını da içeren kan parametreleri tüm hastaların dosyalarında prosedür öncesi hazır bulunmaktadır. Biyokimyasal analiz için kuru tüpler, hematolojik testler için EDTA'lı tüpler kullanılmıştır. Beyaz hücre sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerleri otomatik hematoloji cihazı Coulter Counter LH Series (Beckman Coulter Inc, Hialeah, Florida) ile ölçülmüştür. Biyokimyasal ölçümler ise otomatize biyokimya analizörü (Abbott Aeroset, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois) ile ölçülmüştür.

Koroner Anjiyografi ve Perkütan Koroner Girişim Prosedürü

Tüm koroner anjiyografi ve PKG prosedürleri güncel kılavuzlara göre yapıp analiz edilmek üzere dijital ortamlarda saklanmıştır. Koroner darlıkların derecesi deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından görsel olarak belirlenmiştir. Bir majör epikardiyal koroner arterde (sol ön inen arter, sağ koroner arter, sol sirkumfleks arter) ≥ 50 lüminal daralma ciddi darlık olarak değerlendirilmiştir. Paslanmaz-çelik ve ince-strut çıplak metal stentler kullanılmıştır. Her hastaya işlem öncesi veya sırasında 300 mg asetilsalisilik asit ve 300 veya 600 mg klopidogrel verilmiştir. Hastalara girişim öncesi kiloya göre ayarlanmış heparin (100 U/kg) yapılmıştır. Femoral ya da radyal yol kullanımı operatörün tercihine bırakılmıştır. Yine glikoprotein 2b3a kullanımı ve lezyona pre ve post dilatasyon uygulanması operatörün kararına bırakılmıştır. Başarılı PKG; yan dal kaybı, akımı sınırlayıcı diseksiyon ya da anjiyografik trombüs olmaksızın minimum darlık çapının < 50 olması ve miyokard enfarktüsünde tromboliz (TIMI) akımının 3 olması olarak tanımlanmıştır. Stent implantasyonundan sonra Klopidogrel 1 ay süreyle, aspirin süresiz olarak kullanılacak şekilde verilmiştir. Hastaların rutin klinik takibinde koroner anjiyografi kararı, kararlı veya kararsız anjinası olan hastalarda klinik endikasyonlardan ötürü yapılmıştır. Kontrol koroner anjiyografiler Judkins tekniğiyle yapıp anjiyografik analiz deneyimli girişimsel kardiyolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Stent restenozu; daha önceden takılan stentin içinde ya da 5 mm alt veya üstünde yeni revaskülarizasyon prosedürü gerektiren ≥ 50 'den fazla daralma kanıtının olması olarak belirtilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veri analizinde SPSS 15.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Normal dağılımı test etmek için Shapiro-Wilk test kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılıma sahipse; ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma sahip değilse; ortanca ve %25-75 aralık olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ve normal dağılanlar için t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için χ^2 veya Fisher's exact test kullanıldı. Pearson korelasyon testi, korelasyon analizi için kullanıldı. Stent restenozunun prediktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi ve Youden indeksi ile işlem öncesi PDW/platelet değerinin stent restenozunu predikte etmedeki optimum cut-off değeri belirlendi. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma popülasyonunda ortalama yaş $60,3 \pm 10,2$ yıl ve erkekler %71,6'sını oluşturmaktaydı. İSR olanlar ve olmayanların ($n=393$ ve $n=370$) klinik ve anjiyografik özelliklerine göre karşılaştırması Tablo 1'de görülmektedir. Lezyon özellikleri ve prosedürel değişiklikler takılan stentin çapı hariç iki grup arasında benzerdi. İSR grubunda stent çapı, İSR olmayan gruba göre daha dardı ($2,8 \pm 0,36$ ve $2,9 \pm 0,35$ sırasıyla) ($p=0,009$). Stent implantasyonundan re-anjiyografiye kadar geçen süre ortalama $15,3 \pm 8,7$ aydı ve iki grup arasında benzerdi. Çalışmada tüm hastalar 1 ay süreyle klopidogrel kullandı ve kontrol anjiyografi için kabulde aspirin kullanımı İSR olan ve olmayan gruplar arasında benzerdi (%94,9 ve %96,5, sırasıyla) ($p=0,285$).

Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırması Tablo 2'de gösterilmiştir. Biyokimyasal parametreler; CRP, glukoz, ürik asit, kreatinin ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) hariç iki grup arasında benzerdi. CRP seviyeleri İSR olan grupta olmayana göre anlamlı olarak daha yüksekti [$3,3$ ($0,9-8,6$ ve $1,7$ ($0,8-4,8$), sırasıyla) ($p<0,001$). Yine glukoz seviyeleri de İSR olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı [110 ($95-144$) ve 104 ($92-133$), sırasıyla] ($p<0,001$). HDL kolesterol düzeyi ise İSR olan grupta olmayana göre anlamlı olarak düşük saptandı [38 ($31-44$) ve 41 ($34-48$) sırasıyla] ($p<0,001$). PDW/platelet oranı İSR olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı [$0,054$ ($0,045-0,064$) ve $0,045$ ($0,036-0,055$), sırasıyla] ($p<0,001$) (Şekil 1).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde PDW/platelet oranı, diabetes mellitus (DM), sigara, stentin çapı, platelet sayısı, PDW, MPV, kreatinin, ürik asit, glukoz, ve CRP İSR ile ilişkili saptandı (Tablo 3). Bu değişkenler çok değişkenli analize dahil edildiğinde ise PDW/platelet oranı, CRP, ürik asit ve

sigara İSR için bağımsız prediktörler olarak saptandı (Tablo 4). ROC analizinde PDW/platelet oranı için cut-off değeri $>0,04$ alındığında; İSR'si %75,6 duyarlılık ve %48,9 özgüllük değeri ile öngörebildiği saptandı. ROC eğrisi ile eğri altında kalan alan ise 0,68 olarak saptandı (Şekil 2). Pearson korelasyon analizi sonucunda; enflamatuvar bir belirteç olan CRP düzeyi ile PDW/platelet arasında da anlamlı ve pozitif bir korelasyon gözlemlendi.

Tartışma

Çalışmamız, kararlı ve kararsız anjina nedeniyle çıplak metal stent takılan hastalarda PDW/platelet oranıyla ilgili yapılmış

Tablo 1: Bazal klinik, demografik ve anjiyografik özellikler

	Non-İSR grup (n=370)	İSR Grup (n=393)	p
Yaş (yıl, ortalama \pm SD)	60,4 \pm 10,1	60,2 \pm 10,2	0,752
Cinsiyet, n (%)	252 (74,8)	294 (68,1)	0,024
Hipertansiyon, n (%)	233 (63,0)	229 (58,3)	0,105
Hiperlipidemi, n (%)	219 (59,2)	258 (65,6)	0,039
Sigara, n (%)	151 (40,8)	207 (52,7)	0,001
DM, n (%)	118 (31,9)	156 (39,7)	0,015
Sol ventrikül EF (%), ortanca	55 (52-60)	55 (51-60)	0,412
Hedef koroner arter, n (%)			<0,001
LAD	174 (47,0)	196 (49,9)	
Cx	121 (32,7)	82 (20,9)	
RCA	75 (20,3)	115 (29,3)	
Stent implantasyon nedeni, n (%)			0,054
Kararsız anjina	107 (28,9)	136 (34,6)	
Kararlı anjina	263 (71,1)	257 (65,4)	
Daralan koroner arter sayısı, n (%)			0,269
1 damar	75 (20,3)	98 (24,9)	
2 damar	258 (69,7)	262 (66,7)	
3 damar	37 (10,0)	33 (8,4)	
Stent uzunluğu, ortanca	15 (14-18)	15 (12-18)	0,962
Stent çapı, ortanca	3,0 (2,7-3,2)	3,0 (2,5-3,0)	0,022
2 KAG arasındaki süre, ortalama \pm SD	15,1 \pm 8,4	15,7 \pm 9,0	0,512
ACE inhibitörü, n (%)	337 (91,1)	368 (95,1)	0,021
ARB, n (%)	13 (3,5)	9 (2,3)	0,214
Beta bloker, n (%)	363 (98,1)	363 (92,4)	0,011
Statin, n (%)	333 (90,0)	336 (85,5)	0,037
Aspirin, n (%)	357 (96,5)	373 (94,9)	0,285

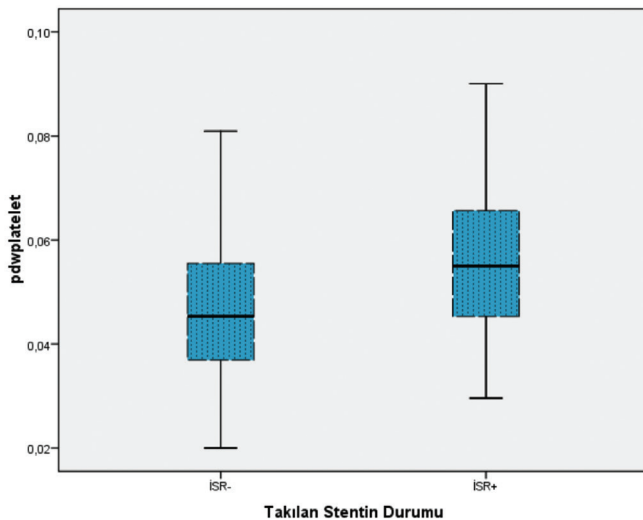
İSR: İn-stent restenoz, Non-İSR: Grup non-in-stent restenoz, DM: Diabetes mellitus, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkümfleks arter, RCA: Sağ koroner arter, KAG: Koroner anjiyografi, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, SD: Standart deviasyon
Koyu vurgulanmış veriler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir ($p<0,05$)

ilk çalışmadır ve üç önemli sonuca ulaşılmıştır. Bunlardan ilki prosedür öncesi bakılan PDW/platelet oranları İSR olan grupta anlamlı olarak daha yüksektir. İkincisi enflamatuvar belirteç olan CRP ile PDW/platelet oranları arasında anlamlı bir korelasyon

Tablo 2: İSR olan ve olmayan grupta biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Non-İSR grup (n=35)	İSR grup (n=29)	p
Glukoz, mg/dL, ortanca	104 (92-133)	110 (95-144)	0,004
Kreatinin, mg/dL, ortanca	0,8 (0,7-1,0)	0,9 (0,8-1,1)	0,004
Total kolesterol, mg/dL, ortanca	170 (144-199)	173 (142-200)	0,935
Trigliserit, mg/dL, ortanca	138 (100-180)	144 (102-195)	0,08
LDL, mg/dL, ortanca	106 (82-130)	100 (79-130)	0,379
HDL, mg/dL, ortanca	41 (34-48)	38 (31-44)	<0,001
Ürik asit, mg/dL, ortalama \pm SD	5,4 \pm 1,2	5,7 \pm 1,4	0,001
Hemoglobin, gr/dL, ortanca	14 (13-15)	14 (12-15)	0,022
CRP, mg/dL, ortanca	1,7 (0,8-4,8)	3,3 (0,9-8,6)	<0,001
WBC ($\times 10^3 \mu$ L), ortanca	7,6 (6,3-9,3)	9,5 (7,7-10,8)	0,021
Platelet sayısı ($\times 10^3 \mu$ L), ortanca	270 (227-350)	260 (216-305)	<0,001
PDW, fl, ortanca	13,0 (11,0-14,3)	14,3 (12,5-15,8)	<0,001
PDW/platelet sayısı	0,045 (0,036-0,055)	0,054 (0,045-0,064)	<0,001

İSR: İn-stent restenoz, Non-İSR: Grup non-in-stent restenoz, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, PDW: Platelet dağılım genişliği, SD: Standart sapma
Koyu vurgulanmış veriler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (p<0,05)



Şekil 1: İn-stent restenoz olan ve olmayanlarda ortanca platelet dağılım aralığı/platelet oranları

saptanmıştır. Son olarak PDW/platelet oranı; CRP, stent çapı, DM, sigara, ürik asit düzeyi gibi değişkenler dikkate alındığında bile İSR için bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır. Pre-prosedürel PDW/platelet oranı >0,04 olması; İSR'si 75,6 sensitivite ve 48,9 spesifite ile öngörebilmiştir.

İlaç ve stent teknolojisindeki gelişmelere rağmen İSR hala girişimsel kardiyologlar için çok büyük bir sorundur ve bunun önlenmesi için yoğun araştırmalar devam etmektedir (1,18). PKG sonrası koroner duvar hasarında, işlemle ilişkili teknik nedenlerin yanı sıra çeşitli moleküler ve hücre yolaklar da sorumludur (2,19). Stent implantasyonu sırasında mekanik vasküler hasar oluşur ve bu erken dönemde platelet aktivasyonu ve enflamasyonu tetikler. Daha sonra vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu granülasyon dokusu oluşumuna yol açar. Geç fazda ise neo-intimal proliferasyonu ve sonuç olarak İSR gelişir (19). Tam etiopatogenezi net olarak aydınlatılamamakla birlikte olası risk faktörleri belirlenmiştir. Diyabet bu risk faktörleri arasında en çok kabul görmüş klinik parametredir (20). Aterosklerozun geleneksel risk faktörlerinden kabul edilen sigara da İSR için çalışmalarda tutarlı olarak ilişkili bulunmuş bir klinik parametredir (21,22). Lezyon ile ilişkili faktörlerden ise stent uzunluğu ve çapı çalışmalarda İSR

Tablo 3: Tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	%95 GA	p
Yaş	0,998	0,984-1,012	0,752
Cinsiyet	1,391	1,014-1,907	0,041
Diyabet	1,406	1,044-1,893	0,025
Dislipidemi	1,318	0,982-1,768	0,066
Sigara içme durumu	1,614	1,212-2,150	0,001
Stent uzunluğu	0,987	0,955-1,020	0,426
Stent çapı	0,590	0,397-0,877	0,009
İki KAG arasındaki süre	0,923	0,90-0,942	0,521
Aspirin kullanımı	0,679	0,333-1,386	0,288
Glukoz	1,005	1,002-1,008	<0,001
Kreatinin	2,170	1,287-3,659	0,004
HDL	0,976	0,963-0,990	0,001
LDL	1,000	0,996-1,003	0,842
Trigliserit	1,001	1,000-1,003	0,109
Hemoglobin	0,963	0,899-1,032	0,286
Ürikasit	1,195	0,077-1,326	0,011
CRP	1,092	1,048-1,139	<0,001
Platelet sayısı	0,994	0,992-0,996	<0,001
PDW	1,430	1,322-1,547	<0,001
PDW/platelet	5,676	4,327-7,444	<0,001

KAG: Koroner anjiyografi, HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, PDW: Platelet dağılım genişliği, PDW/platelet: Platelet dağılım genişliğinin platelet sayısına oranı, OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı
Koyu vurgulanmış veriler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (p<0,05)

prediktörleri olarak sıklıkla bulunmuştur (23). Literatürle paralel olarak çalışmamızda da, diyabet, sigara içme ve stent çapı tek değişkenli analizde öngördürücü olarak bulunmuş ama tüm faktörler dikkate alındığında klinik değişkenlerden sadece sigara İSR'nin bağımsız öngördürücüsü olarak saptanmıştır.

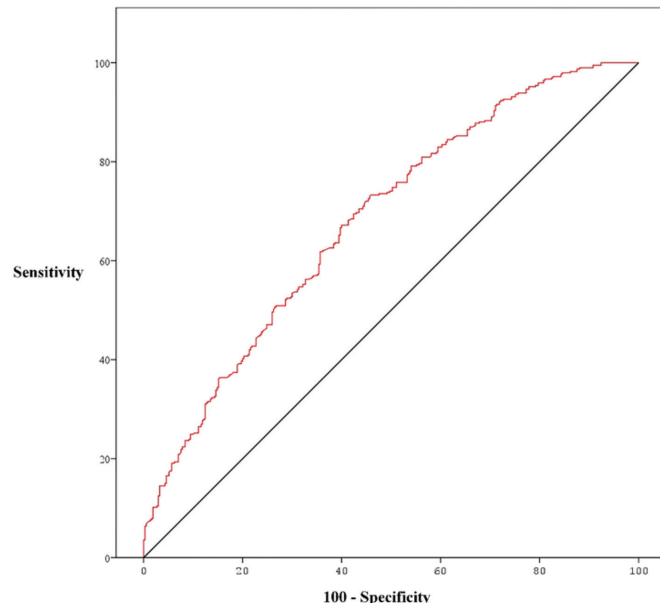
Platelet aktivasyonunun restenoz gelişim sürecinde önemli rolü vardır (8). Bireysel olarak plateletlerin hem şekil hem de boyutları değişkenlik gösterir. Dolaşımdaki platelet havuzu, plateletlerin üretimi ve tüketimi aracılığıyla dengede tutulur. Platelet döngüsünün (turnover) arttığı hastalarda periferik kanda büyük oranda genç plateletler saptanır. Bu yeni oluşan plateletlere sıklıkla "retiküle" ya da "immatür" plateletler denir (24). Üstelik bu retiküle plateletler daha fazla sayıda dens granüle sahiptir ve platelet volümleri de daha fazladır (25). Sonuç olarak

Table 4: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	%95 GA	p
Cinsiyet	0,767	0,408-1,442	0,411
Diyabet	1,148	0,707-1,865	0,576
Sigara içme durumu	1,870	1,087-3,218	0,024
Stent çapı	0,865	0,479-1,559	0,629
MPV	1,200	0,995-1,447	0,057
Kreatinin	1,665	0,722-3,841	0,232
HDL	0,986	0,966-1,007	0,190
CRP	1,084	1,036-1,135	0,001
Ürikasit	1,217	1,011-1,465	0,038
PDW/platelet oranı	3,435	2,023-5,834	<0,001

MPV: Ortalama platelet hacmi, CRP: C-reaktif protein, HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı, PDW/platelet: Platelet dağılım genişliğinin platelet sayısına oranı

Koyu vurgulanmış veriler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (p<0,05)



Şekil 2: Alıcı işletim karakteristiği eğrisi ile pre-prosedürel platelet dağılım aralığı/platelet oranı ve in-stent restenoz ilişkisi

daha büyük olan bu plateletlerin enzimatik ve metabolik olarak da daha aktif olduğu ve daha yüksek trombotik potansiyele sahip oldukları gösterilmiştir (26-28).

Akut koroner sendromlu hastalarla ilgili yapılmış olan çeşitli çalışmalarda bu daha büyük immatür plateletlerin artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,29,30). Hatta stabil koroner arter hastalığında da yüksek oranda immatür platelet saptanması, anti platelet tedavi alan hastalarda artmış rezidüel platelet agregasyonu ile ilişkili bulunmuştur (31-33). PDW; platelet aktivasyon sürecinde artan, platelet boyutlarındaki değişkenliği ölçen bir parametredir. Platelet reaktivitesinin MPV ye göre daha spesifik bir göstergesi olarak kabul edilir. Kern ve ark.'nın (34) yapmış olduğu bir çalışmada artan PDW'nin stent takılarak tedavi edilen bifurkasyon lezyonlarında 1 yıllık majör istenmeyen kardiyak olayları ve hedef damar revaskülarizasyonunu öngördüğü bulunmuştur. Daha yakın tarihli başka bir çalışmada ise cerrahi olarak revaskülarize edilen hastalarda safen ven greft oklüzyonlarını öngörmeye artan PDW anlamlı bulunmuştur (35).

Koroner aterosklerozda platelet tüketiminde artış olduğu bilinmektedir ve bu durumun aterosklerotik damarlarla plateletler arasındaki patofizyolojik etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir (36). Koroner plak bölgelerindeki artmış platelet tüketimi, kemik iliğinden genç ve daha büyük plateletlerin salınımına yol açar (37). Total platelet sayısı ve platelet şeklindeki değişkenlik arasındaki bu ters ilişkiyi yola çıkarak PDW/platelet oranı yeni bir parametre olarak gündeme gelmiştir. İki ayrı çalışmada artmış PDW/platelet oranının yoğun bakım hastalarında hastalığın ciddiyetiyle doğru orantılı olduğu ve artmış mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Bu hasta grubunda belirledikleri cut-off değer 0,07 için duyarlılık ve özgüllük %77 olarak bulunmuştur (16,17).

Bizim çalışmamız koroner arter hastalığında bu yeni parametrenin araştırıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamızda PDW/platelet oranıyla CRP düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bilindiği gibi CRP aterosklerozla yakından ilişkili bir enflamatuvar belirteçtir ve yapılmış olan bir meta-analizde de preprosedürel CRP değerlerinin İSR'nin önemli bir göstergesi olduğu bulunmuştur (38). Platelet indeksleri ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin enflamasyonla açıklanabileceği son zamanlarda artan bir şekilde kabul görmeye başlamıştır. Enflamasyon kemik iliğinden platelet üretimini uyarıp sonuç olarak dolaşımdaki plateletlerin heterojenitesinde artışa yol açıyor olabilir (6,39).

Günümüzde rezidüel platelet reaktivitesinin bir göstergesi olan farmakolojik rezistans potent antiplatelet ajanlara rağmen önemli miktarda hasta grubunda tanımlanmıştır. Bu direncin üstesinden gelebilmek için platelet fonksiyon testleri aracılığıyla antiplatelet tedavinin bireyselleştirilmesine dair çalışmalarda sonuçların düzeldiği gösterilememiştir (40,41). Günümüzde basit, hızlı ve ek maliyet gerektirmeyecek şekilde hemen

hemen tüm laboratuvarlarda platelet indekslerinin paneline bakılabilmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlardan yola çıkarak; PDW/platelet oranının, restenozu öngörebilmesi nedeniyle, bu oranın artmış olduğu hastalarda ikili antiplatelet tedavinin uzatılması ya da daha potent bir ajanla değiştirilmesi gibi antiplatelet tedavinin bireyselleştirilmesine yönelik faydalar sağlayabileceği öne sürülebilir. Ancak bu sonucun çok merkezli, daha geniş ölçekli prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Hasta sayısı nispeten düşüktür. Stent restenozu tanısında intravasküler ultrason ya da optik koherans tomografi gibi yöntemlerle kantitatif değerlendirme yapmak yerine görsel değerlendirme kullanılmıştır. PDW/platelet oranının stent restenozunu saptamadaki sensitivite ve spesifitesi nispeten düşüktür. Bu çalışma sadece çıplak metal stentleri içerdiği için sonuçları ilaç kaplı stentler engellenemez. Bu nedenle, tüm bu kısıtlıların üstesinden gelebilmek için daha geniş ölçekli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Çalışmamız, kararlı ve kararsız anjina nedeniyle çıplak metal stent takılan hastalarda prosedür öncesi PDW/platelet oranıyla İSR ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Sonuç olarak yüksek PDW/platelet seviyeleri İSR'nin bağımsız bir prediktörüdür ve enflamasyon belirteci olan CRP ile de pozitif korelasyon göstermiştir. Ekstra bir maliyet gerektirmemesi ve kolay ölçülebilmesi nedeniyle preprosedürel PDW/platelet oranı İSR için yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabilir ve bizim klinik yaklaşımımızı değiştirebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (tarih: 09.07.2018, no: 7806).

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onayı alınmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.A.E., S.Ç., Dizayn: F.A.E., S.Ç., Veri Toplama veya İşleme: F.A.E., Analiz veya Yorumlama: F.A.E., S.Ç., Literatür Arama: F.A.E., Yazan: F.A.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Jukema JW, Ahmed TA, Verschuren JJ, et al. Restenosis after PCI. Part 2: prevention and therapy. *Nat Rev Cardiol* 2011;9:79-90.
2. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, et al. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol* 2011;9:53-62.
3. Liu MW, Roubin GS, King SB 3rd. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989;79:1374-1387.
4. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1769-1776.
5. Gardiner EE, Andrews RK. Structure and function of platelet receptors initiating blood clotting. *Adv Exp Med Biol* 2014;844:263-275.
6. Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mikhailidis DP, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
7. Golebiewska EM, Poole A. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev* 2015;29:153-162.
8. Chandrasekar B, Tanguay JF. Platelets and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:555-562.
9. Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, et al. Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;86:1057-1062.
10. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study. *Thromb Res* 2010;125:406-412.
11. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:284-290.
12. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, et al. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol* 2004;59:391-395.
13. Ranjith MP, Divya R, Mehta VK, et al. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *J Clin Pathol* 2009;62:830-833.
14. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14:28-32.
15. Korovesis S, Fredericks S, Holt D, et al. Release of platelet activation markers during coronary angioplasty. *Coron Artery Dis* 2000;11:391-398.
16. Purbiya P, Golwala ZM, Manchanda A, et al. Platelet Distribution Width to Platelet Count Ratio as an Index of Severity of Illness. *Indian J Pediatr* 2018;85:10-14.
17. Golwala ZM, Shah H, Gupta N, et al. Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Platelet Count and Plateletcrit (PCT) as predictors of in-hospital paediatric mortality: a case-control Study. *Afr Health Sci* 2016;16:356-362.
18. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-948.
19. Inoue T, Croce K, Morooka T, et al. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1057-1066.
20. Gilbert J, Raboud J, Zinman B. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. *Diabetes Care* 2004;27:990-994.
21. Hong SJ, Kim MH, Ahn TH, et al. Multiple predictors of coronary restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes. *Heart* 2006;92:1119-1124.
22. Hu RT, Liu J, Zhou Y, et al. Association of smoking with restenosis and major adverse cardiac events after coronary stenting: A meta-analysis. *Pak J Med Sci* 2015;31:1002-1008.

23. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004;109:2727-2731.
24. Italiano JE Jr, Shivdasani RA. Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J Thromb Haemost* 2003;1:1174-1182.
25. Ault KA, Rinder HM, Mitchell J, et al. The significance of platelets with increased RNA content (reticulated platelets). A measure of the rate of thrombopoiesis. *Am J Clin Pathol* 1992;98:637-646.
26. Brown AS, Martin JF. The megakaryocyte platelet system and vascular disease. *Eur J Clin Invest* 1994;24(Suppl 1):9-15.
27. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, et al. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443-460.
28. T Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, et al. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982;50:509-519.
29. Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2009;101:151-156.
30. Martin JF, Kristensen SD, Mathur A, et al. The causal role of megakaryocyte-platelet hyperactivity in acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:658-670.
31. Freynhofer MK, Bruno V, Brozovic I, et al. Is increased platelet turnover responsible for low responsiveness to different thienopyridines? A case report of recurrent stent thromboses. *Thromb Haemost* 2011;106:182-184.
32. Grove EL, Hvas AM, Mortensen SB, et al. Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost* 2011;9:185-191.
33. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, et al. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:272-275.
34. Kern A, Gil RJ, Bojko K, et al. Platelet distribution width as the prognostic marker in coronary bifurcation treatment. *Eur J Clin Invest* 2017;47:524-530.
35. Ege MR, Guray U, Guray Y, et al. Platelet distribution width and saphenous vein disease in patients after CABG. Association with graft occlusion. *Herz* 2013;38:197-201.
36. Ritchie JL, Harker LA. Platelet and fibrinogen survival in coronary atherosclerosis. Response to medical and surgical therapy. *Am J Cardiol* 1977;39:595-598.
37. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006;59:146-149.
38. Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, et al. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. *Cardiovasc Revasc Med* 2008;9:156-165.
39. Schoos MM, Kelbæk H, Kofoed KF, et al. Usefulness of preprocedure high-sensitivity C-reactive protein to predict death, recurrent myocardial infarction, and stent thrombosis according to stent type in patients with ST-segment elevation myocardial infarction randomized to bare metal or drug-eluting stenting during primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011;107:1597-1603.
40. Carlquist JF, Knight S, Horne BD, et al. Cardiovascular risk among patients on clopidogrel anti-platelet therapy after placement of drug-eluting stents is modified by genetic variants in both the CYP2C19 and ABCB1 genes. *Thromb Haemost* 2013;109:744-754.
41. Mao L, Jian C, Changzhi L, et al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:517-527.

DOI: 10.4274/atfm.16362

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):130-134

Antikoagulan Tedavi Alan Non-valvüler Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Nöron Spesifik Enolaz ile Tespit Edilen Sessiz Serebral İnfarkt

Silent Cerebral Infarction in Anticoagulated Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation as Detected with Neuron Specific Enolase

© Hüseyin Göksülük, © Sadi Güleç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda serebral infarkt, klinik olarak sessiz infarktten katastrofik sonuçları olan duruma kadar, geniş bir yelpazede görülebilir. Klinik olarak belirgin inme veya geçici iskemik atak (GİA) yokluğunda, nöron spesifik enolazın (NSE) yükselmesi, sessiz serebral infarkt (SSİ) olarak adlandırılır ve nörolojik defisitler, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve hatta mortalite artışı ile ilişkili olabilir. Oral antikoagulan almakta olan non-valvüler AF'li hastalarda SSİ prevalansını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kan örnekleri, polikliniğe başvuran non-valvüler AF'li ardışık 100 hastadan toplandı. NSE seviyesinde 12 ng/mL'den fazla artış olması SSİ olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 70 idi ve çoğunlukla kadındı. Kırk dokuz hasta (%49) warfarin kullanıyordu. Ortalama uluslararası normleştirilmiş oran düzeyi $2,3 \pm 1,1$ idi. Elli bir hasta (%51) direkt oral antikoagulan (DOAC) tedavisi [dabigatran (n=7), rivaroksaban (n=13) ve apiksaban (n=31)] alıyordu. Çalışma popülasyonunun ortalama CHA₂DS₂-VASC skoru $3,8 \pm 1,5$ idi. Kırk üç hastada (%43) NSE yükselmesi saptandı. Bu hastalar daha yaşlıydılar, kronik kalp yetmezliği ve geçirilmiş inme/GİA öyküsü daha yüksekti. Artmış sol atriyum çapı, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve yüksek CHA₂DS₂-VASC skoru, SSİ ile ilişkili diğer faktörlerdi. DOAC alan hastalar ve oral antikoagulan tedaviye ilave aspirin alan hastalarda SSİ görülme prevalansı daha düşüktü. Çok değişkenli analiz, yüksek CHA₂DS₂-VASC skorunu [odds oranı (OR): 2,6; %95 güven aralığı (GA): 1,3-5,1; p=0,007] ve warfarinin kullanımını (OR: 3,8; %95 GA: 1,2-11,9; p=0,02) SSİ'nin bağımsız öngördürücüleri olarak göstermiştir.

Sonuç: Sessiz beyin hasarı, oral antikoagulan tedaviye rağmen nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda oldukça yaygındır.

Anahtar Kelimeler: Atriyal Fibrilasyon, Sessiz Serebral İnfarkt, Nöron Spesifik Enolaz, Oral Antikoagülasyon

Abstract

Objectives: Cerebral infarction in patients with atrial fibrillation (AF) may vary from being clinically silent to catastrophic. Elevation of neuron-specific enolase (NSE) in the absence of any clinically apparent stroke or transient ischemic attack (TIA), so-called silent cerebral infarction (SCI), may be associated with neurologic deficits, cognitive decline and even increased mortality. We aim to evaluate the prevalence of SCI in patients with non-valvular AF who are taking oral anticoagulants.

Materials and Methods: Blood samples were collected from 100 consecutive patients with non-valvular AF admitted to outpatient clinic. NSE levels of greater than 12 ng/mL was considered as SCI.

Results: Patients were mainly female with a mean age of 70 years. Forty-nine of them (49%) were taking warfarin. Mean international normalized rate level was 2.3 ± 1.1 . Fifty-one patients (51%) were on direct oral anticoagulant (DOAC) treatment [dabigatran (n=7), rivaroxaban (n=13) and apixaban (n=31)]. Mean CHA₂DS₂-VASC score of the study population was 3.8 ± 1.5 . Forty-three patients (43%) were found to have NSE elevation. They were older and more likely to have history of chronic heart failure and previous stroke/TIA. Increased left atrial diameter, reduced glomerular filtration rate, and higher CHA₂DS₂-VASC score were other factors associated with SCI. Patients taking DOACs and patients who were taking aspirin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin Göksülük,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 548 61 23 E-posta: asklepion2009@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0700-8155

Geliş Tarihi/Received: 09.08.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 24.08.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



on top of oral anticoagulant treatment were less likely to have SCl. Multivariate analysis demonstrated higher CHA₂DS₂-VASc score [odds ratio (OR): 2.6; 95% confidence interval (CI): 1.3-5.1; p=0.007] and use of warfarin (OR: 3.8; 95% CI: 1.2-11.9; p=0.02) as independent predictors of SCl.

Conclusion: Silent brain injury is highly prevalent among patients with non-valvular AF despite the use of oral anticoagulant therapy.

Key Words: Atrial Fibrillation, Silent Cerebral Infarction, Neuron Specific Enolase, Oral Anticoagulation

Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF) prevalansı yaş ile artan, toplumun %1'ini etkileyen, en sık görülen kardiyak aritmidir (1). Prevalansı yaş ile birlikte artar; 55 yaşın altında prevalansı %0,1 oranında görülürken, 80 yaş üstünde %8'e kadar çıkmaktadır (1). Tüm inmelerin 1/3 AF'den kaynaklanır ve bunların prognozu daha kötüdür. AF olan hastalarda inme riski 3-5 kat artmaktadır. İnme, geçici iskemik atak (GİA) gibi herhangi bir klinik olmaksızın serebral hasarın olması sessiz serebral infarkt (SSİ) olarak tanımlanır ve uzun dönemde nörolojik defisit (2,3), kognitif bozukluk (4,5), psikiyatrik bozukluk (depresyon gibi) (3,6) ve klinik olarak ortaya çıkan inme (7,8) ve hatta artmış mortalite (7,9) ile ilişkilidir. AF'li hastalarda SSİ prevalansını değerlendiren çalışmalarda ise heterojen sonuçlar rapor edilmiştir. Bu heterojenitenin nedeni SSİ tanı yöntemine bağlıdır. AF ve SSİ birlikteliğini değerlendiren çalışmalarda, otopsi (10,11), bilgisayarlı tomografi taraması (12-14), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (15,16) kullanılmıştır. Nöron spesifik enolaz (NSE) nöron ve nöroendokrin hücrelerde bulunan intrasitoplazmik glikolitik bir enzimdir. Çalışmamızda SSİ nörolojik klinik olmaksızın NSE seviyesinde artış olarak tanımlanmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda non-valvüler AF ve SSİ birlikteliği araştırılmış, serebral mikroembolilerin olabileceği gösterilmiştir. Biz çalışmamızda oral antikoagulan alan hastalarda, SSİ prevalansını ve bağımsız öngördürücülerini biyobelirteç ile değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, CHA₂DS₂-VASc skoru ve SSİ arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Hasta Grubu

Kliniğimizde, Temmuz 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında poliklinik kontrollerinde persistan AF olan 100 ardışık hasta dahil edildi. AF kılavuzu (2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS) tanımına göre paroksizmal ve persistan AF tanısı alan 20 yaş üstü hastalar çalışmaya alındı (17). Hastalar poliklinik kontrolü sırasında SSİ varlığı açısından biyobelirteç (NSE) ile değerlendirildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri: 1) akut inme olan hastalar, 2) 1 hafta içerisinde enfeksiyon hikayesi olan hastalar, 3) steroid ya da immünosüpresan ilaç kullanım hikayesi olan hastalar, 4) 4 hafta içerisinde akut koroner sendrom ya da koroner arter by-pass greftleme yapılan hastalar, 3) sol ventrikül

sistolik disfonksiyonu olan hastalar (EF < %50), 5) intrakranial kanama, kafa travması geçiren hastalar, 6) valvüler AF (ciddi mitral darlığı), 7) replase mekanik kapak. Tüm hastalar yazılı onam formu verdiler ve çalışma protokolü Ankara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: 15-756-16).

Laboratuvar Analizi

NSE düzeyi poliklinik kontrolü sırasında alınan kan örneklerinden ölçüldü. NSE ölçümü ELISA yöntemi (Diametra, Foligno, Italy) ile yapıldı. NSE için laboratuvar üst sınırı 0,12 µg/L idi. SSİ, NSE seviyesinde, 0,12 µg/L'den fazla artış olması şeklinde tanımlandı. ATRIA risk skoru hesaplanması için idrarda proteinüri bakıldı ve çalışmaya alındıkları andaki tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate, eGFR) değeri hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS programı (Windows için 16.0 sürüm, SPSS Inc. Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler açısından gruplar karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler için veriler normal dağılıma uyuyorsa ortalama ± standart sapma ile, normal dağılıma uymuyorsa ortanca olarak verildi. Nitel veriler ise olgu sayısı ve yüzdesi olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırma sürekli değişkenler için verilerin dağılımına göre Student t-testi veya Mann-Whitney U testi ile kategorik değişkenler için ise ki-kare testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerde "Fisher's exact" testi, sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Yaş, cinsiyet ve istatistiksel analizde p<0,1 olan değişkenler çok değişkenli analize alındı. Test sonucunda p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 70 idi ve çoğunlukla kadındı. Hastalar SSİ varlığına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1: SSİ olan 43 hasta, grup 2: SSİ olmayan 57 hasta. Hastaların bazal klinik verileri Tablo 1'de, aldıkları medikal tedaviler Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların 43'ünde (%43) SSİ gelişmiştir. Kırk dokuz hasta (%49) warfarin kullanıyordu. Ortalama uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) düzeyi 2,3±1,1 idi. Elli bir hasta (%51) direkt oral antikoagulan (DOAK) tedavisi [dabigatran (n=7), rivaroksaban (n=13) ve apiksaban (n=31)] alıyordu. Çalışma popülasyonunun ortalama CHA₂DS₂-VASc skoru 3,8±1,5 idi. Kırk üç hastada (%43) NSE yükselmesi saptandı. Bu hastalar daha yaşlıydılar, kronik kalp yetmezliği ve geçirilmiş inme/GİA öyküsü daha yüksekti. Artmış sol atriyum çapı, azalmış GFR ve

yüksek CHA₂DS₂-VASc skoru, SSİ ile ilişkili diğer faktörlerdi. DOAK alan hastalar ve oral antikoagülan tedaviye ilave aspirin alan hastalarda SSİ görülme prevalansı daha düşüktü. Çok değişkenli analiz, yüksek CHA₂DS₂-VASc skorunu [odds oranı (OR): 2,6; %95 güven aralığı (GA): 1,3-5,1; p=0,007] ve warfarin kullanımını (OR: 3,8; %95 GA: 1,2-11,9; p=0,02) SSİ'nin bağımsız öngördürücüleri olarak göstermiştir (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada, oral antikoagülan tedavi altında olan non-valvüler AF'li hastalarda NSE ile bakılan SSİ, warfarin tedavisi alan hastalarda DOAK tedavisi alan hastalara göre daha yüksek tespit edildi. Ayrıca, warfarin tedavisi alan hastalarda, INR efektif seviyede olsa da SSİ olan hastaların INR seviyesinin daha düşük olduğu ve SSİ olmayan hastaların INR seviyesi ile istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edildi (SSİ olan hastalarda

2 ve SSİ olmayan hastalarda 2,7, p=0,035). Bu çalışma AF olan hastalarda, oral antikoagülan tedavinin SSİ insidansı üzerine etkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

AF nedeniyle oluşan sol atriyal trombus, tromboembolik inmenin en sık nedenidir ve kardiyojenik tromboembolinin %45'inden sorumludur (18). Paroksizmal ya da kronik AF inme insidansında iki kat artışla ilişkilidir (19). Ayrıca yapılan nüfus tabanlı, büyük bir post-mortem çalışmada (n=966), AF SSİ'nin bağımsız bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır (OR 2,46, %95 GA 1,07-5,68) (20). Framingham çalışmasında (21), AF'nin, MRG ile saptanan SSİ'de, risk artışı ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca pek çok çalışmada AF olan hastalarda SSİ varlığı görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmiş ve uzun dönemde kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu gösterilmiştir (22,23). AF hastalarının çoğu oral antikoagülan kullanmaktadır (warfarin, DOAK'lar). Bizim çalışmamızda, direkt etkili oral antikoagülan kullanan hastalarda SSİ insidansı vitamin-K antagonisti kullanan

Tablo 1: Sessiz serebral infarkt durumuna göre hastaların klinik özellikleri

	Sessiz serebral infarkt (+) (n=43)	Sessiz serebral infarkt (-) (n=57)	p değeri
Yaş, ortalama ± SD, (yıl)	74±12	67±10	0,002
Kadın	23 (%54)	29 (%51)	0,8
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28±5	29±6	0,5
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	4,7±1,4	3,2±1,2	<0,001
ATRIA skoru	8,2±2,7	5,2±2,2	<0,001
Hipertansiyon	37 (%86)	49 (%86)	1
Diyabetes mellitus	20 (%47)	24 (%42)	0,7
Kalp yetmezliği (DEF)	24 (%55)	20 (%46)	0,04
Geçirilmiş inme/GİA	12 (%28)	2 (%4)	<0,001
Sigara öyküsü	4 (%9)	4 (%7)	0,7
Hiperlipidemi	23 (%54)	32 (%58)	0,8
Kronik renal yetmezlik	12 (%28)	11 (%19)	0,3
Geçirilmiş miyokart infarktüsü	8 (%19)	8 (%14)	0,5
Geçirilmiş koroner by-pass	6 (%14)	8 (%14)	1
Perkütan koroner girişim	14 (%33)	23 (%40)	0,5
Kreatinin, mg/dL	1,3±0,5	1,2±0,6	0,4
eGFR, mL/min/1,73 m ²	57±20	64±22	0,09
Total kolesterol, mg/dL	149±46	153±42	0,6
DYL-kolesterol, mg/dL	84±36	92±30	0,3
YYL- kolesterol, mg/dL	45±19	41±18	0,3
Trigliserit, mg/dL	113±62	109±63	0,8
Proteinüri	17 (%40)	18 (%32)	0,4
Sol atriyum çapı	5,3±0,9	4,9±0,6	0,04

DYL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, DEF: Düşük ejsiyon fraksiyonlu, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hız, GİA: Geçici iskemik atak, YYL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, SD: Standart deviasyon

Tablo 2: Sessiz serebral infarkt olan ve olmayan hastalardaki medikal tedavi durumu

	Sessiz serebral infarkt (+) (n=43)	Sessiz serebral infarkt (-) (n=57)	p değeri
Asetil salisilik asit	14 (%33)	32 (%56)	0,02
Beta-blokör	39 (%91)	53 (%93)	0,7
Statin	31 (%72)	40 (%70)	0,8
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	25 (%58)	42 (%74)	0,1
Warfarin	26 (%61)	23 (%40)	0,046
INR değeri	2,01±0,93	2,67±1,19	0,035
Direkt oral antikoagülan	17 (%40)	34 (%60)	0,046
Dabigatran	4 (%9)	3 (%5)	-
Rivaroksaban	3 (%7)	10 (%18)	-
Apiksaban	10 (%23)	21 (%37)	-

INR: Uluslararası normleştirilmiş oran

Tablo 3: Atriyal fibrilasyon hastalarında sessiz serebral infarktın bağımsız öngördürücüleri

	OR (%95, GA)	p değeri
İleri yaş	1,019 (0,952-1,091)	0,1
Erkek cinsiyet	2,05 (0,57-7,35)	0,3
CHA ₂ DS ₂ -VASc puanı	2,57 (1,29-5,11)	0,007
Kalp yetmezliği (DEF)	0,89 (0,25-3,15)	0,9
Geçirilmiş inme/GİA	0,21 (0,02-2,2)	0,2
eGFR	1 (0,98-1,03)	0,8
Asetil salisilik asit	1,79 (0,59-5,46)	0,3
Warfarin kullanımı*	3,84 (1,24-11,87)	0,019

GİA: Geçirilmiş iskemik atak, DEF: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu, GA: Güven aralığı, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, OR: Odds oranı, *: Direkt oral antikoagülan tedaviye göre

hastalara göre daha düşüktür. Ayrıca vitamin-K antagonisti kullanan hastalarda, SSİ olan grupta INR seviyesi terapötik sınırlarda olup daha düşük tespit edilmiştir. Bu da etkin oral antikoagülan tedaviye rağmen serebral mikroembolizasyonun olabileceğini göstermektedir.

Daha önce aspirin tedavisinin, non-valvüler AF'li hastalarda SSİ'lerin azalması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (24). Bizim çalışmamızda da, oral antikoagülan tedaviye ilave olarak aspirin kullanan hastalarda SSİ'nin daha az görüldüğü gösterilmiştir.

AF'de trombus oluşumunu tetikleyecek pek çok patofizyolojik mekanizma vardır: Endotelial hasar ve endotel disfonksiyonu (25,26), trombosit ve endotel hücre aktivasyonu (27,28), endotelial hasarın tetiklediği subendokardiyal doku

faktörü salınımı ve koagülasyon kaskat aktivasyonu gibi. Ayrıca kalp atımındaki düzensizlik, kan akışında türbülansa yol açar ve vasküler endotelial hücre hasarı oluşur, ve antitrombotik etkili nitrik oksit üretimi azalır (29). Trombosit adezyon moleküllü P-selectin ekspresyonunda artış ve trombosit aktivasyonu rapor edilmiştir (30,31). Bu mekanizmalar ile AF'de intrakardiyak ve *in situ* intraserebral trombus oluşumu tetiklenir ve etkin oral antikoagülan tedaviye rağmen, trombus oluşumuna neden olabilecek pek çok faktör olduğu için sessiz serebral hasar görülebilir.

CHA₂DS₂-VASc ve ATRIA skoru, non-valvüler AF hastalarında serebral infarkt için bağımsız bir prognostik faktördür (32,33). Çalışmamızda, SSİ olan hastalarda, her iki risk skorunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu da, CHA₂DS₂-VASc ve ATRIA skorumun sadece inme riskinde değil, aynı zamanda SSİ riskini belirlemede de etkili olabileceğini göstermiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma nispeten küçük örneklem büyüklüğüne sahip ve tek merkezli bir çalışmadır. Sessiz serebral hasarın değerlendirildiği çalışmalarda mikroemboli varlığı MRG ya da transkranyal Doppler ile yapılmıştır. MRG ile 2x1,8 mm² piksel ölçüsünden küçük olan lezyonlar tespit edilemeyebilir ve görüntüleme ile tespit edilen lezyonlar yeni olmayabilir. Biyobelirteç ile yapılan ölçüm yeni lezyonları göstermesi açısından daha fazla bilgi verebilir.

Sonuç

Non-valvüler AF'li poliklinik hastalarında SSİ oral antikoagülan tedaviye rağmen yüksek oranda görülebilir. CHA₂DS₂-VASc skoru, inme riskini değerlendirmek için kullanılan yararlı bir skorlama sistemidir ve SSİ riskini de değerlendirmek için yararlı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay numarası: 15-756-16).

Hasta Onayı: Tüm hastalar yazılı onam formunu onaylamıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.G., S.G., Dizayn: H.G., S.G., Veri Toplama veya İşleme: H.G., Analiz veya Yorumlama: H.G., S.G., Literatür Arama: H.G., Yazan: H.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and

- stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
2. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, et al. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340-2344.
 3. Guidotti M, Tadeo G, Zanasi S, et al. Silent cerebral ischemia in patients with chronic atrial fibrillation--a case-control study. *Ir J Med Sci* 1990;159:96-97.
 4. Petersen P, Pedersen F, Johnsen A, et al. Cerebral computed tomography in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Neurol Scand* 1989;79:482-486.
 5. Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, et al. Brief episodes of silent atrial fibrillation predict clinical vascular brain disease in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:525-530.
 6. Kim MH, Moon JS, Park SY, et al. Different risk factor profiles between silent brain infarction and symptomatic lacunar infarction. *Eur Neurol* 2011;65:250-256.
 7. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:57-63.
 8. Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997;28:1932-1939.
 9. Liebetrau M, Steen B, Hamann GF, et al. Silent and symptomatic infarcts on cranial computerized tomography in relation to dementia and mortality: a population-based study in 85-year-old subjects. *Stroke* 2004;35:1816-1820.
 10. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke* 1995;26:380-385.
 11. Yamanouchi H, Nagura H, Mizutani T, et al. Embolic brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation: a clinicopathologic study in the elderly. *Neurology* 1997;48:1593-1597.
 12. Price TR, Manolio TA, Kronn RA, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1997;28:1158-1164.
 13. Avdibegovic E, Becirovic E, Salimbasic Z, et al. Cerebral cortical atrophy and silent brain infarcts in psychiatric patients. *Psychiatr Danub* 2007;19:49-55.
 14. Wright CB, Festa JR, Paik MC, et al. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke* 2008;39:800-805.
 15. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-1222.
 16. Yamashita H, Fujikawa T, Yanai I, et al. Cognitive dysfunction in recovered depressive patients with silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology* 2002;45:12-18.
 17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
 18. Kelley RE, Minagar A. Cardioembolic stroke: an update. *South Med J* 2003;96:343-349.
 19. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-975.
 20. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan: the Hisayama Study. *Stroke* 1995;26:380-385.
 21. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2008;39:2929-2935.
 22. Shea S, Di Tullio M. Atrial fibrillation, silent cerebral ischemia, and cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1998-1999.
 23. Cao L, Pokorney SD, Hayden K, et al. Cognitive Function: Is There More to Anticoagulation in Atrial Fibrillation Than Stroke? *J Am Heart Assoc* 2015;4:001573.
 24. Sato H, Koretsune Y, Fukunami M, et al. Aspirin attenuates the incidence of silent brain lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2004;68:410-416.
 25. Shin SY, Na JO, Lim HE, et al. Improved endothelial function in patients with atrial fibrillation through maintenance of sinus rhythm by successful catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:376-382.
 26. Wieberdink RG, van Schie MC, Koudstaal PJ, et al. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke: The Rotterdam study. *Stroke* 2010;41:2151-2156.
 27. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: Impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:852-860.
 28. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, et al. Successful catheter ablation decreases platelet activation and improves endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;11:1912-1918.
 29. Kamiyama N, Koyama Y, Saito Y, et al. Pulse dispersion due to atrial fibrillation causes arterial thrombosis in a rabbit experimental model. *Jpn Circ J* 2000;64:516-519.
 30. Minamino T, Kitakaze M, Sanada S, et al. Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: Role of nitric oxide. *Circulation* 1998;98:1721-1727.
 31. Kumagai K, Fukunami M, Kitabatake A, et al. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:377-380.
 32. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
 33. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000250.

DOI: 10.4274/atfm.44153

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):135-140

Akut Pulmoner Tromboembolizm Tanısı ve Şiddetinin Belirlenmesinde Sağ Ventrikülü Gören Prekordiyal Derivasyonlar ve aVR'de İntrinsikoid Defleksiyon Zamanının Rolü

The Role of Intrinsicoid Deflection Time in Precordial Leads Facing Right Ventricle and aVR for Diagnosis of Acute Pulmonary Thromboembolism and Determination Its Severity

Orçun Çiftçi, Suzan Keskin, Kerem Can Yılmaz, Emir Karaçağlar, İbrahim Haldun Müderrisoğlu

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

Öz

Amaç: Pulmoner tromboemboli (PTE), yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Masif ve submasif PTE'nin tanınması tedavinin yönlendirilmesi için önemlidir. İntrinsikoid defleksiyon zamanı, QRS kompleksinin başlangıcından R dalgası pikine kadar geçen süreyi ifade eder ve endokarddan epikarda olan iletinin yayılmasına karşılık gelir. Akut PTE tanısı ve ciddiyetinin sınıflandırılmasında henüz kullanılmamıştır. Bu çalışmada, intrinsikoid defleksiyon zamanının (İDZ) akut PTE tanısı ve ciddiyetinin sınıflandırılmasında kullanımı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2012 ile Ocak 2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi'ne akut pulmoner embolizm ön tanısı ile başvurmuş 89 hasta retrospektif olarak alındı. Otuz (%33,7) hastada pulmoner emboli yoktu, 30 (%33,7) hastada anjiyografik olarak masif olmayan ve 29 (%32,6) hastada masif pulmoner emboli vardı. Klinik ciddiyet olarak 22 (%24,7) hafif pulmoner emboli, 31 (%34,8) submasif pulmoner emboli ve 6 (%6,7) masif pulmoner emboli vardı. On iki derivasyonlu elektrokardiyografide (EKG) V1, V2 ve VR'de İDZ emboli grubu ile olmayanlar arasında ve pulmoner emboli şiddetine göre karşılaştırıldı. İDZ ile klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal parametreler korele edildi.

Bulgular: PTE olmayan gruba göre, pulmoner emboli olan hastalarda, anjiyografik olarak masif ve non-masif PTE grubunda ve klinik olarak masif ve submasif gruplarında V2 derivasyonunda İDZ anlamlı şekilde daha uzundu. Korelasyon analizlerinde V2 İDZ, PTE varlığı, anjiyografik ve klinik ciddiyet, sağ ventrikül sistolik fonksiyonu ve sağ dal bloğu ile anlamlı ilişkiliydi.

Sonuç: EKG'de V2 derivasyonunda uzamış İDZ PTE varlığı, sağ ventrikül disfonksiyonu, masif ve submasif PTE'nin göstergesidir. Bu parametrenin prospektif ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarla incelenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner Tromboemboli, Elektrokardiyografi, İntrinsikoid Defleksiyon Zamanı

Abstract

Objectives: Pulmonary thromboembolism (PTE) is associated with high morbidity and mortality. Recognition of massive and submassive PTE is important for management guidance. Intrinsicoid deflection time refers to the time from QRS onset to the peak of the R wave and corresponds to the spread of conduction from endocardium to epicardium. It has not been used for diagnosis and severity assessment of acute PTE. In this study the role of intrinsicoid deflection times (IDT) in the diagnosis and classification of prognosis of acute PTE.

Materials and Methods: This study retrospectively included 89 patients who presented to Başkent University Hospital with symptoms compatible with PTE between January 2012 and January 2017. Thirty (33.7%) patients had no PTE, 30 (33.7%) had non-massive and 29 (32.6%) had massive PTE. Twenty (24.7%) patients had clinically mild PTE, 31 (34.8%) had submassive PTE, and 6 (6.7%) had massive PTE. IDT on V1, V2, and aVR of 12-lead electrocardiogram (ECG) were compared between those with and without PTE and between PTE severity groups. IDT on ECG was correlated with clinical, echocardiographic, and biochemical parameters.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Orçun Çiftçi,

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

Tel.: +90 532 595 68 22 E-posta: ociftci@baskent.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8926-9142

Geliş Tarihi/Received: 07.01.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 17.04.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Results: Compared to PTE-negative subjects, IDT on lead V2 of ECG was significantly prolonged in PTE-positive patients, angiographically massive and non-massive PTE groups, and clinically massive and submassive groups. On correlation analyses, IDT on lead V2 was significantly correlated with the presence of PTE, angiographic and clinical severity, right ventricular systolic function, and right bundle branch block.

Conclusion: Prolonged IDT on lead V2 is indicative of the presence of PTE, right ventricular dysfunction, and massive and submassive PTE. This parameter should be further studied in future large-scale prospective studies.

Key Words: Pulmonary Embolism, Electrocardiography, Intrinsicoid Deflection Time

Giriş

Pulmoner tromboemboli (PTE) yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır (1,2). Geç dönemde pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül (RV) yetersizliğine yol açması (3) dışında erken dönemde mortalite de önemli bir sorundur (4). Erken dönem mortaliteyi belirlemede RV disfonksiyonunun önemi daha önceden bildirilmiştir (5). Buna göre, klinik olarak masif pulmoner emboli, RV debisinin ani düşüşü ile birlikte persistan hipotansiyon ve/veya bradikardi birlikte senkop ya da ani kardiyovasküler arrest şeklinde kendini belli eder. Submasif PTE ise persistan hipotansiyon ve şok, ölüm olmaksızın RV sistolik disfonksiyonu, dilatasyonu ya da her ikisinin birlikte olduğu "RV zorlanması (strain)" durumunu ifade eder. Bu iki durumun da tanınması tedavinin yönlendirilmesi için önemlidir, çünkü ilkinde kesin ve ikincisinde tartışmalı fibrinolitik endikasyonu mevcuttur. Bu nedenle, bu durumların tanınması önemlidir. Bu durumların tanınmasında klinik başvuru, öykü ve fizik muayene yanında elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve troponin 1 ve beyin natriüretik peptidi gibi kardiyak hasar belirteçlerinden yararlanılır. Bunlardan en sık kullanılan ve karar verdirici olanı EKO olup RV dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyon gelişimi önemli kriterlerdir. Ne var ki, acil serviste, özellikle de gece şartlarında EKO inceleme her zaman mümkün olmamaktadır. Masif ve submasif PTE ayrımı için varolan elektrokardiyografik bulguların duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür. Bu nedenle, acil servis şartlarında kullanılabilecek yeni elektrokardiyografik parametrelere ihtiyaç vardır. İntrinsikoid defleksiyon zamanı (R dalgası pik zamanı) (İDZ), QRS'in başlangıcından R dalgası pikine kadar geçen süreyi ifade eder ve endokarddan epikarda olan iletinin yayılmasına karşılık gelir. Miyokardiyal hipertrofi, disfonksiyon, iletim yavaşlaması ve dal bloklarında uzadığı gösterilmiştir (6-8). Pulmoner hipertansiyon sonucu RV hipertrofisinde uzadığı saptanan bu parametre akut pulmoner emboli tanısı ve ciddiyetinin sınıflandırılmasında kullanılmamıştır. Biz bu çalışmada, görece kolay ölçülen bir parametre olan İDZ'nin acile başvuran hastalarda akut pulmoner emboli tanısı ve ciddiyetinin sınıflandırılmasında kullanımını amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış (proje no: KA17/254) ve Başkent

Üniversitesi Araştırma Fonu'nca desteklenmiştir. Bu çalışma için Ocak 2012 ile Ocak 2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi acil servisine göğüs veya yan ağrısı, dispne, hemoptizi, senkop, genel durum bozukluğu vb. şikayetleri ile başvuran ve akut pulmoner embolizm ön tanısı ile pulmoner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi yapılmış, fibrinolitik tedavi verilmeden transtorasik EKO'ları yapılmış ve acil servise başvuru anında troponin 1 düzeyleri görülen hastalar retrospektif dosya tarama ve elektronik kayıtların taranması yoluyla dahil edildi. Dışlanma kriterleri yaş <18 yıl, hastanın elektrokardiyogramın olmaması ya da kötü kalitede olması, ekokardiyografik inceleme hiç yapılmamış ya da eksik veri olması, troponin değerlerinin olmaması olarak belirlendi. Bu kriterlerin uygulanmasını takiben kriterleri karşılayan toplam 89 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunların toplam 30 adedinde pulmoner BT anjiyografide pulmoner emboli yoktu, kalan 60 hastanın 30'unda anjiyografik olarak masif olmayan (non-masif) ve diğer 29'unda anjiyografik olarak masif pulmoner emboli vardı. Pulmoner emboli grubu kendi içinde klinik, laboratuvar ve EKO bulgularla hemodinamik non-masif, submasif ve masif olarak 3 gruba ayrıldı. Masif PTE, akut PTE ile birlikte süregelen hipotansiyon (PTE'ye bağlı olduğu kesin olmak kaydıyla, en az 15 dakika süreyle ya da inotropik destek gerektirecek şekilde sistolik kan basıncı <90 mmHg olması, nabız alınamaması, ya da persistan ciddi bradikardi (kalp hızı <40/dakika) ile birlikte şokun ise semptom ve bulguları olması olarak tanımlandı. Submasif PTE ise sistemik hipotansiyon olmadan, ancak RV disfonksiyonu (transtorasik EKO'da apikal dört boşluk görüntüde RV dilatasyonu apikal dört boşluktan bazal RV çapı >41 mm) ve/veya RV sistolik disfonksiyonu [triküspit anüler düzlem sistolik hareketi- (TAPSE) <17 mm] ve/veya yeni tam veya inkomplet sağ dal bloğu, anteroseptal ST elevasyonu ya da depresyonu ya da anteroseptal T inversiyonu ya da miyokard nekrozu (başvuru sırasında troponin 1 elevasyonu) olması olarak değerlendirildi. Diğer olgular hafif PTE olguları olarak adlandırıldı.

Elektrokardiyografik Parametreler

Tüm hastaların acil serviste çekilen standard 12-derivasyonlu EKG'leri (25 mm/saniye süpürme hızı, voltaj 10 mm/mV, low-pass filtre 0,05-20 Hz ve high-pass filtre 150 Hz) incelemeye alındı. Tüm EKG'ler iki bağımsız gözlemci (O.Ç., S.K.) tarafından büyüteç kullanılarak incelendi ve iki gözlemci arasında ölçümlerde anlaşmazlık olması durumunda üçüncü bir gözlemci (K.Y.) tarafından bir inceleme daha yapıldı. İncelenen elektrokardiyografik parametreler, RV gören prekordiyal

derivasyonlar olan V1 ve V2'de ve RV çıkımıyolu ve septumun bazal kısmını gören (9) augmented ekstremite derivasyonu aVR'de İDZ (QRS başlangıcından R pikine kadar geçen süre) idi ve yüzey EKG'de V1, V2 ve aVR derivasyonlarında QRS kompleksi bileşenlerinden birisi R dalgası (qR, rsR', monofazik R, qRs vb.) olan hastalarda QRS kompleksinin başından R dalga pikine kadar olan süre olarak milisaniye (ms) cinsinden ölçüldü (Şekil 1).

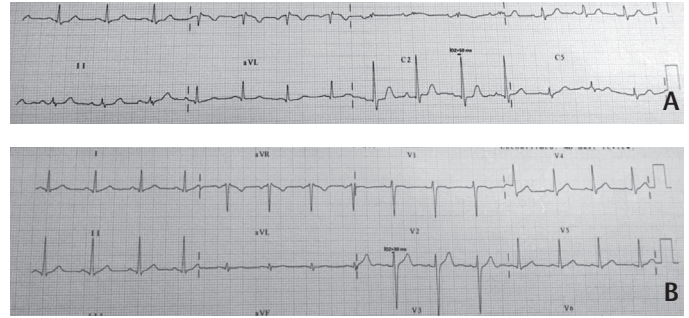
İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri IBM SPSS v. 21.0 yazılımı ile analiz edildi. Çalışma verilerinden kantitatif olanların dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım kantitatif veriler ortalama \pm standart sapma ile ifade edilirken normal dağılım göstermeyen kantitatif veriler ortanca (çeyrekler arası aralık-interkuartil aralık) olarak ifade edildiler. Elektrokardiyografik parametreler PTE ve kontrol grubu arasında, BT anjiyografik PTE ciddiyet grupları (normal, non-masif PTE, masif PTE) arasında ve hemodinamik PTE ciddiyet grupları (normal, hemodinamik olarak önemsiz PTE, submasif PTE ve masif PTE) arasında yapıldı. Normal dağılım kantitatif verilerin analizinde, iki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda Student's t-testi, ikiden fazla grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Tukey'in post-hoc analizini içeren tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanıldı. Normal dağılmayan kantitatif verilerin iki grup arasında karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi; ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi ve anlamlı çiftlerin belirlenmesi için ikili grupların Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanılarak yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık derecesi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Toplamda 89 hasta son analize dahil edildiler. Toplamda 30 (%33,7) hastada BT anjiyografide PTE yokken, 30 (%33,7) hastada BT ile submasif PTE ve 29 (%32,6) hastada masif PTE mevcuttu. Klinik ciddiyet bakımından 30 (%33,7) hastada PTE yoktu, 22 (%24,7) hastada hafif PTE, 31 (%34,8) hastada submasif PTE ve 6 (%6,7) hastada masif PTE vardı. Masif pulmoner emboli ile gelen hastaların tamamı acile senkop ve sonrasında hipotansiyon ve şok bulguları ile yatırılmış ve yoğun bakım servisine yatırılmıştı. PTE saptanmayan 30 hastanın acil servis tanıları 14 (%46,7) hastada pnömoni, 8 (%26,7) hastada plörezi/plevral efüzyon, 4 (%13,3) hastada patoloji yok, 2 (%6,6) hastada diğer tanılar ve 1 (%3,3) hastada akciğer kanseri idi. PTE etiyolojisi 15 (%25,4) hastada saptanmıştı. PTE etiyolojilerinden 10 (%16,9) adedi postoperatif erken dönem (1 aylık süre), 1 (%0,02) adedi yolculuk sonrası ve 4 (%6,8) adedi genetik nedenlere bağlı olup rekürren PTE şeklinde olmuştu. Toplam 7 (%8,9) hasta indeks hospitalizasyon sırasında öldü. Ölen hastaların 4'ünün submasif PTE'si, 2'sinin hafif PTE'si varken 1'inin PTE'si yoktu. PTE olan ve olmayan grupların

demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de ve elektrokardiyografik, biyokimyasal ve EKO özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Hastaların 81'inde (%91,0) V1'de R dalgası, 48'inde (%53,9) V2'de R dalgası ve 42'sinde (%47,2) aVR'de R dalgası mevcuttu; V2'de diğer iki derivasyona oranla anlamlı oranda daha fazla sayıda hastada R dalgası vardı ($p < 0,05$). PTE olmayan hastalara göre, PTE hastalarında V2 derivasyonunda anlamlı oranda daha uzun İDZ tespit edilirken V1 ve aVR derivasyonlarında fark yoktu (V2 İDZ için sırasıyla 27,7 (11,6) ms ve 36,6 (17,6) ms; $p < 0,05$) (Tablo 3). Anjiyografik ciddiyet grupları karşılaştırıldığında masif ve non-masif PTE grubunda V2'de İDZ PTE olmayan gruba göre anlamlı olarak uzamıştı ancak kendi aralarında fark yoktu [masif PTE V2 İDZ 35 (37,5) ms; non-masif PTE V2 İDZ 40 (30) ms; PTE olmayan grupta V2 İDZ 20 (31,5) ms; masif ve non-masif PTE gruplarında PTE olmayan gruba karşı $p < 0,05$], ancak V1 ve aVR'de gruplar arası farklılık yoktu (Tablo 4). Klinik PTE ciddiyeti grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise masif ve submasif gruplarının PTE olmayan gruba göre ve masif PTE grubunun



Şekil 1: Pulmoner tromboembolisi (PTE) olan a) ve olmayan b) iki ayrı hastada V2 derivasyonunda intrinsikoid defleksiyon zamanının (İDZ) ölçülmesi. İntrinsikoid defleksiyon zamanı QRS başlangıcından dominant R dalgası pikine kadar olan süreyi temsil eder. PTE olan hastada intrinsikoid defleksiyon zamanının 50 ms olduğu görülmekte. PTE olmayan hastada İDZ 30 ms olarak ölçülmüştür

Tablo 1: Pulmoner tromboemboli olan ve olmayan grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	PTE var (n, %)	PTE yok (n, %)	p*
Cinsiyet (erkek)	24 (40,7)	15 (50,0)	NS
Yaş	59,9 (19,7)	72,2 (11,6)	NS
HT	23 (38,9)	22 (73,3)	<0,05
KY	3 (5,1)	3 (10)	NS
KAH	8 (13,6)	9 (30)	NS
KOAH	5 (8,5)	7 (23,3)	NS
Kanser	11 (18,6)	3 (10)	NS
Sigara	14 (23,7)	13 (43,3)	NS
Yakın zamanlı operasyon/immobilizasyon	10 (16,9)	0 (0)	<0,01
PTE öyküsü	4 (6,8)	0 (0)	NS

HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PTE: Pulmoner tromboemboli, NS: Not applicable, *Ki-kare testi

Tablo 2: Pulmoner tromboemboli olan ve olmayan grupların elektrokardiyografik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre (Ort ± SS veya medyan-IQR)	PTE var	PTE yok	p
Sağ dal bloğu	22±37,3	5±16,7	<0,05*
Sağ ventrikül TAPSE (mm)	18,8 (4,4)	19,5 (3,1)	<0,001**
sPAP (mmHg)	47,0 (14,9)	48,3 (16,5)	NS**
Sağ ventrikül bazal çap (AP4B) (mm)	38,0 (10,3)	35,0 (2,0)	<0,01**
Triküspit yetersizlik derecesi (1-4)	2 (1)	2 (2)	NS***
Troponin I	0,16 (0,35)	0,07 (0,12)	NS**
D-dimer	8,8 (10,8)	5,1 (7,5)	NS**

PTE: Pulmoner tromboemboli, sPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı, AP4B: Apikal dört boşluk görüntü, SS: Standart sapma, IQR: Çeyrekler açıklığı, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, Ort: Ortalama

*Ki-kare testi, **Bağımsız örneklemde t-testi, ***Mann-Whitney U testi

Tablo 3: Pulmoner tromboemboli olan ve olmayan gruplarda intrinsikoid defleksiyon zamanı sürelerinin karşılaştırılması

Parametre	PTE var Ort ± SS	PTE yok Ort ± SS	p*
V1 İDZ (ms)	38,7 (21,6)	42,8 (23,1)	NS
V2 İDZ (ms)	36,6 (17,6)	27,7 (11,6)	<0,05
aVR İDZ (ms)	51,2 (14,6)	51,5 (17,9)	NS

PTE: Pulmoner tromboemboli, SS: Standart sapma, NS: Non significant, İDZ: İntrinsikoid defleksiyon zamanı, Ort: Ortalama

*Bağımsız örneklemde t-testi

Tablo 4: Anjiyografik ciddiyete göre oluşturulan gruplarda intrinsikoid defleksiyon zamanı sürelerinin karşılaştırılması

Parametre	PTE yok medyan (IQR)	Non-masif PTE medyan (IQR)	Masif PTE medyan (IQR)	p*
V1 İDZ (ms)	50 (45)	30 (40)	45(40)	NS
V2 İDZ (ms)	20 (31,5)	40 (30)**	35 (37,5)**	<0,05
aVR İDZ (ms)	60 (40)	50 (30)	60 (17,5)	NS

IQR: Çeyrekler açıklığı, PTE: Pulmoner tromboemboli, NS: Non significant, İDZ: İntrinsikoid defleksiyon zamanı, *Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri

**Pulmoner tromboemboli olmayan gruba karşı

hafif PTE grubuna karşı anlamlı şekilde daha uzun V2 İDZ'sine sahip oldukları, ancak masif ve submasif ve submasif ve hafif PTE grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (PTE olmayan grupta V2 İDZ 20±31,5 ms, hafif PTE grubunda 30±7,5 ms, submasif PTE grubunda 42,5±45 ms ve masif PTE grubunda 50±17,5 ms; masif grupta PTE olmayan ve hafif PTE gruplarına karşı ve submasif grupta PTE olmayan gruba karşı p<0,05) (Tablo 5). Sağ dal bloklü hastalar çıkarıldığında V2 İDZ'nin masif ve submasif PTE'de PTE olmayan göre anlamlı uzamış olduğu (masif PTE'de V2 İDZ 46±14,5 ms ve submasif grupta 38,5±8,5, kontroller V2 İDZ 18±22,5; kontrollere göre sırasıyla p=0,046 ve 0,019), masif PTE grubunun hafif PTE grubuna göre anlamlı V2

Tablo 5: Klinik ciddiyete göre oluşturulan gruplarda intrinsikoid defleksiyon zaman sürelerinin karşılaştırılması

Parametre	PTE yok medyan (IQR)	Hafif PTE medyan (IQR)	Submasif PTE medyan (IQR)	Masif PTE medyan (IQR)	p*
V1 İDZ (ms)	50 (45)	20 (7,5)	52,5 (37,5)	45 (18,5)	NS
V2 İDZ (ms)	20 (31,5)	30 (7,5)	42,5 (45)**	50 (17,5)**, [†]	<0,05
aVR İDZ (ms)	60 (40)	50 (46)	57,5 (21,5)	55 (30)	NS

IQR: Çeyrekler açıklığı, İDZ: İntrinsikoid defleksiyon zamanı, PTE: Pulmoner tromboemboli, NS: Non significant, *Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testleri

**Pulmoner tromboemboli olmayan gruba karşı, [†]Hafif pulmoner tromboemboli grubuna karşı

Tablo 6: V2 intrinsikoid defleksiyon zamanı ile çeşitli demografik, ekokardiyografik, anjiyografik ve klinik parametreler arasındaki korelasyon katsayıları

Parametre	V2 İDZ (r; p*)
PTE varlığı	(0,282; <0,05)
Anjiyografik ciddiyet	(0,291; <0,05)
Klinik ciddiyet	(0,363; <0,01)
Hastane içi ölüm	(0,140; >0,05)
Sağ ventrikül TAPSE (mm)	(-0,242; <0,05)
Sağ dal bloğu varlığı	(0,389; <0,01)
sPAP (mmHg)	(0,191; >0,05)
RV bazal çap (AP4B) (mm)	(0,059; >0,05)
Triküspit yetersizlik derecesi (1-4)	(0,158; >0,05)

PTE: Pulmoner tromboemboli, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, sPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı, RV: Sağ ventrikül, İDZ: İntrinsikoid defleksiyon zamanı, AP4B: Apikal dört boşluk görüntü, *Pearson ve Spearman korelasyon testleri

İDZ uzaması gösterdiği (sırasıyla V2 İDZ 46±14,5 ms ve hafif PTE grubunda V2 İDZ 25±14,5 ms p=0,048), ancak masif ve submasif grupların kendi içlerinde farklılık göstermediği (masif grupta V2 İDZ 46±14,5 ms ve submasif grupta V2 İDZ 38,5±8,5; p>0,05) tespit edildi. Korelasyon analizlerinde V2 İDZ'nin PTE varlığı (r=0,282; p<0,05), anjiyografik (r=0,291; p<0,05) ve klinik (r=0,363; p<0,01) ciddiyet, RV TAPSE (r=-0,242; p<0,05) ve sağ dal bloğu varlığı (r=0,389; p<0,01) ile anlamlı ilişkili olduğu, buna karşılık hastane içi ölüm, sistolik pulmoner arter basıncı, apikal dört boşluktan bakılan RV bazal çapı, triküspit yetersizlik derecesi ile anlamlı şekilde korele olmadığı görüldü (Tablo 6).

Tartışma

Acil serviste PTE'de gerek tanının doğru konulması, gerekse de submasif ve masif PTE olgularının atlanmaması hayati önemdedir. Tanının atlanması tedavinin tümünden atanmasına yol açtığı gibi, ciddiyetin yanlış değerlendirilmesi de yetersiz tedavi verilmesine ve fibrinolitik tedavinin atlanmasına yol açabilir. Bu bakımdan, bu hastaların hikaye, fizik muayene, EKG, kardiyak biomarkerler, kan gazı, D-dimer, BT anjiyografi ve transtorasik EKO gibi çok çeşitli tanı yöntemleri ile değerlendirilmesi gerekir.

Ne var ki, acil serviste hasta yoğunluğu ve zaman kısıtlılığı gibi nedenlerle tümünün yapılamaması, özellikle EKO gecikmesi tanı ve tedavisinde gecikmelere yol açmaktadır. Çalışmamız, PTE ile uyumlu semptom ve bulgularla başvuran hastalarda 12 derivasyonlu EKG'de bakılan İDZ'nin pulmoner embolizm tanı ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermiştir. V2 derivasyonunda bakılan İDZ hem PTE'li hastalarda kontrollere göre, hem de submasif ve masif PTE'li hastalarda hafif PTE'lilere oranla anlamlı şekilde daha uzundu. Çalışmamızda V1 derivasyonunda ve aVR'de İDZ zamanının kontroller ve PTE ciddiyetleri arasında farklı olmadığını saptadık. Bunun nedeni bu iki derivasyonda V2'ye göre anlamlı oranda daha az dominant R dalgası olması olabilir. Bu nedenle, hastada ciddi RV hipertrofisi olmadan V1 derivasyonunda dominant R dalgası olmayabileceği ve bu nedenle V1 derivasyonunun RV İDZ değerlendirmesi için uygun olmayabileceği sonucu çıkarılabilir. İDZ, endokardiyumdan epikardiyuma iletinin yayılması sırasında geçen zamanı temsil etmektedir ve ince duvarlı RV için bu rakamın düşük olması beklenir (<35 ms) (6). Beklendiği üzere, ventrikül kalınlığını artıran durumlar, özellikle ventrikül hipertrofisi, İDZ'nin artışıyla sonuçlanır. Bunun dışında, dal ve şube blokları da İDZ'nin artışı ile sonuçlanır. İDZ'nin ventrikül disfonksiyonunda uzadığına dair veriler sınırlıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada İDZ'nin miyokardiyal disfonksiyon ile ilişkili olduğu ve KY gelişimini tahmin ettiği ve ayrıca ani ölümü öngörebildiği gösterilmiştir (7,8). Yakın zamanda, CRT implante edilen hastalarda sol ventrikül tersine yeniden biçimlenmesini tahmin etmede kullanılmıştır (10). RV disfonksiyonunda İDZ'nin kullanımına dair şu ana kadar bir çalışmaya rastlanmamıştır. RV disfonksiyonu ile elektriksel uyarının endokardiyumdan epikardiyuma iletilmesinin gecikeceği hipotezi üzerine çalışmamızı yaptık. Disfonksiyone miyokardiyumda iletimin yavaşlayabildiği gösterilmiştir (11,12). Dal bloklarının da İDZ'yi etkileyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, PTE'de inkomplet ve komplet RBB gelişimi RV disfonksiyonu göstergesidir. Bu nedenle, PTE'de V2'de İDZ uzaması hem miyokardiyal disfonksiyonun kendisinden hem de dal bloğundan olabilir. Marcus ve ark. (13) RV disfonksiyonu ve iletim gecikmesinin interventriküler septumun sola bombeleşmesine ve sol ventrikül doluşunun ve atım hacminin bozulmasına yol açtığını bildirmişlerdir. Vonk-Noordegraaf ve ark. (14) ve López-Candales ve ark. (15), disfonksiyonu RV'de RV pik kasılmasının geciktiğini ve sol ventrikül doluşunu kısıtladığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda sağ dal blokları ve hastalar da mevcuttu. Yaptığımız analizde, bunlar çıkarılsa bile İDZ'nin ciddi PTE'de sınırda anlamlı da olsa daha uzun olduğunu gösterdik. Bu da, İDZ'nin yalnızca dal bloğuna bağlı değil, bu olmaksızın da miyokardiyal disfonksiyon sonucu uzuyor olabileceğini göstermektedir. Buna ek olarak, bazı PTE hastalarının önceden PTE hikayesinin olması da, bu PTE episodlarına bağlı RV hipertrofisi sonucu İDZ'nin uzamış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda İDZ'nin PHT tanı

ve ciddiyeti ile ciddi anlamlı korele olduğunu gördük. Bu da, bu parametrenin, acil serviste hastaların ilk değerlendirmesinde kullanılabileceğini göstermektedir. EKG, acil serviste tüm hastalara süratle uygulanabilen bir tetkik olup maliyeti düşüktür ve hastaya ilave bir morbidite riski getirmez. Daha önceki çalışmalarda her ne kadar EKG'nin PTE tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü düşük olsa da, bizim çalışmamızda İDZ'nin bu açıdan umut vaat ettiği gösterilmiştir. Bu konuda prospektif, sağkalım analizi yapılan randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmamızda PTE olmayan hastalarda pulmoner arter basıncı >45 mm Hg olup yüksekti ve PTE olan hastalarla arasında anlamlı farklılık yoktu. Bunun sebebinin, hastalardan, kliniği PTE ile uyumlu olanların ve EKO'da pulmoner basıncı yüksek olanların BT anjiyografiye yönlendirilmiş olup bu nedenle hatırı sayılır bir oranda non-PTE hastasının da pulmoner basınçlarının yüksek olması olasıdır. PTE olmayan hastaların pulmoner arter basınçları yüksekken RV sistolik işlevlerinin bozuk olmasının nedeninin, akut RV basınç yüklenmesinin ani afterload mismatch yaparak akut RV strain, dilatasyon ve stunning (aptallaşma) yapması olduğu düşünülmüştür. Buna karşılık, PTE olmayan hastalarda diğer sebeplere bağlı görece yavaş gelişen pulmoner hipertansiyonun RV sistolik işlevlerinin görece korunmasına ve kompensatuvar hipertrofi yoluyla dilatasyonun sınırlandırılmasına yol açması olasıdır. Son olarak, EKO ile ölçülen pulmoner arter basınçlarının görüntü kalitesi, TY jeti, sağ atriyal basınç hesaplaması gibi çeşitli handikapları olduğu göz önüne alınmalıdır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlarda birincisi çalışmamızın retrospektif olmasıdır. İkinci kısıtlılık, görece az sayıdaki hasta sayısıdır. Bunun nedeni, EKG, troponin I ve EKO verileri tam olan hastaların seçilmiş olması ve bu nedenle dışlama kriterlerine çok sayıda hastanın takılmış olmasıdır. Bir başka kısıtlılık hastaların hastane içi ve uzun dönemli EKG takiplerinin olmayışındır. Bu nedenle, tedavi sonrası çalışma parametresinde meydana gelen değişim belgelenememiştir. Çalışmanın güçlü yanı ise, kontrol hastaları olarak benzer şikayetlerle acile gelen ve benzer tanı sürecinden geçmiş hastalardan BT anjiyografisi normal olan hastaların seçilmiş olmasıdır. Bu da, kontrollerin de benzer klinik başvuru özelliklerine sahip olmalarını beraberinde getirmiş ve klinik yönden çalışma gruplarının daha homojen olmasına yol açmıştır.

Sonuç

Acil Servise PTE ile uyumlu belirti ve semptomlarla başvuran hastalarda, başvuru EKG'sinde V2 derivasyonunda uzamış İDZ PTE varlığı, RV disfonksiyonu, masif ve submasif PTE'nin göstergesidir. Bu parametrenin prospektif ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarda ileri incelenmesi gereklidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (proje no: KA17/254).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif olup, dosya ve veri taramasını içerdiğinden, hasta onamı aranmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.Ç., S.K., Konsept: O.Ç., Dizayn: O.Ç., Veri Toplama veya İşleme: O.Ç., S.K., K.C.Y., E.K., Analiz veya Yorumlama: O.Ç., İ.H.M., Literatür Arama: O.Ç., S.K., K.C.Y., E.K., İ.H.M., Yazan: O.Ç., S.K., K.C.Y., E.K., İ.H.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu Çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu'nca desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Acute Pulmonary Embolism. *Chest* 2010;138:1432-1440.
2. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2009;33:332-338.
3. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26:143.
4. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-1716.
5. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-3069.
6. Pérez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R, et al. R-Peak Time: An Electrocardiographic Parameter with Multiple Clinical Applications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016;21:10-19.
7. O'Neal WT, Qureshi WT, Nazarian S, et al. Electrocardiographic Time to Intrinsicoid Deflection and Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2016;39:531-536.
8. Darouian N, Narayanan K, Aro AL, et al. Delayed Intrinsicoid Deflection of the QRS Complex is Associated with Sudden Cardiac Arrest. *Heart Rhythm* 2016;13:927-932.
9. George A, Arumugham PS, Figueredo VM. aVR – the forgotten lead. *Exp Clin Cardiol* 2010;15:36-44.
10. Del-Carpio Munoz F, Powell BD, Cha YM, et al. Delayed intrinsicoid deflection onset in surface ECG lateral leads predicts left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2013;10:979-987.
11. King JH, Huang CL, Fraser JA. Determinants of myocardial conduction velocity: implications for arrhythmogenesis. *Front Physiol* 2013;4:154.
12. De Groot JR, Coronel R. Acute ischemia- induced gap junctional uncoupling and arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 2004;62:323-334.
13. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular Mechanical Asynchrony in Pulmonary Arterial Hypertension: Left-to-Right Delay in Peak Shortening Is Related to Right Ventricular Overload and Left Ventricular Underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750-757.
14. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Gan CT, et al. Interventricular mechanical asynchrony due to right ventricular pressure overload in pulmonary hypertension plays an important role in impaired left ventricular filling. *Chest* 2005;128(Suppl 6):628-630.
15. López-Candales A, Dohi K, Bazaz R, et al. Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2005;96:602-606.

DOI: 10.4274/atfm.07108

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):141-144

Sistemik İsoetretinoin Kullanan Akne Hastalarında Karaciğer Enzimleri, Hemogram ve Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi*

Evaluation of Liver Enzymes, Hemogram and Lipid Parameters in Acne Patients Using Systemic Isotretinoin

© Gül Aslıhan Çakır Akay¹, © Dilsun Yıldırım², © Fatma Gülru Erdoğan¹, © Ayşe Bilgihan³¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye²Şırnak Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Şırnak, Türkiye³Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye

*Bu çalışmanın bir kısmı XXIII. Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu'nda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç: Sistemik isotretinoin (SI), dirençli akne vulgaris tedavisinde, patogenezindeki dört faktöre de etki eden en etkin ajan olarak yerini korumaktadır. Bununla birlikte yol açtığı laboratuvar bozuklukları uzun yıllardır bildirilmektedir. Güncel çalışmalar bu bozuklukların anlık, geçici değişiklikler olabileceğini ve bu yüzden rutinde SI tedavisi sırasında laboratuvar parametrelerinin aylık izleminin gerekmediğine dikkati çekmektedir. Bu çalışmada SI tedavisi alan akne hastalarında hemogram, lipid parametreleri ve karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza şiddetli, skar bırakan nodüloistik akne ve 4 aylık sistemik antibiyotik tedavisine dirençli akne tanısı ile 0,5-1 mg/kg dozunda, 120-150 mg total kümülatif dozda SI tedavisi alan, 18-35 yaş arası 52 hasta dahil edildi. Tedavi başlangıcındaki, 3 aylık tedavi sonundaki ve 6 aylık tedavi sonundaki hemogram, karaciğer enzim ve lipid parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayındaki laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında; gama glutamil transferaz, total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış, beyaz küre değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı.

Sonuç: Çalışma bulgularımıza göre SI tedavisi beyaz küre, gama glutamil transferaz, total kolesterol, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein parametreleri üzerinde değişikliklere yol açmaktadır. Bununla birlikte tüm değişiklikler normal referans değeri aralığındadır. Bu nedenle tedavi süresince rutin aylık izlem yerine uygun bir diyet eşliğinde daha aralıklı takip önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akne, İsoetretinoin, Hemogram Parametreleri

Abstract

Objectives: Systemic isotretinoin (SI) is the most effective agent in the treatment of resistant acne vulgaris, affecting all four pathogenetic factors. However, laboratory abnormalities caused by SI have been reported for many years. Current studies indicate that these disorders may be temporary transient changes, so that monthly monitoring of laboratory parameters is not required during routine SI therapy. In this study, it was aimed to evaluate changes in hemogram, lipid parameters and liver function tests in acne patients who received SI treatment.

Materials and Methods: This study consisted of 52 patients (18-35 years old) diagnosed with severe, nodular acne that leaves scars and resistant to 4 months systematic antibiotics treatment. Patients received SI treatment with 0.5-1 mg/kg dose, in total 120-150 mg cumulative dose. Hemogram, liver enzyme and lipid parameters are recorded before treatment and 3- and 6-month visits.

Results: When the results of before treatment, 3- and 6-month visits are statistically compared, a significant increase is observed in the values of gamma glutamyl transferase, total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein values and a significant decrease is observed in white sphere values.

Conclusion: According to our study findings, the treatment of SI causes changes the white sphere, gamma glutamyl transferase, total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein levels. At the same time all these changes are within the normal reference value limits. Therefore, during treatment, instead of routine monthly observation, we propose a proper diet and a more intermittent follow-up.

Key Words: Acne, Isotretinoin, Hemogram Parameters

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gül Aslıhan Çakır Akay,
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 204 41 79 E-posta: aslihancakir@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2310-1763

Geliş Tarihi/Received: 21.05.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 25.07.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Akne vulgaris pilosebase üniteyi etkileyen multifaktöriyel, enflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Sistemik isotretinoin (Sİ) tedaviye dirençli ve şiddetli skar bırakan nodüloistik akne tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi ajanıdır (2). Bununla birlikte çeşitli sistemlere ait yan etkilere ve pek çok laboratuvar anormalliklerine yol açabilmektedir (3,4). Pratikte uzun yıllardır kullanımı, klinisyenlere Sİ tedavisine bağlı yan etkilerle nasıl başa çıkabilecekleri konusunda deneyim kazandırmıştır. Bu kapsamda hastalar sıklıkla ayda bir kez kontrole çağrılarak rutin laboratuvar tetkikleri ile takip edilmektedir. Hangi parametrelerin takipte kullanıldığı pratikte çoğunlukla standardize olmayıp klinisyene göre farklılıklar gösterebilmektedir. Her ne kadar Sİ'nin karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni gibi laboratuvar bozukluklarına yol açtığı uzun yıllardır bildirilmekte ise de; güncel çalışmalar Sİ tedavisi sırasında aylık laboratuvar takibinin rutinde gerekli olmadığını ileri sürmektedir (5). Bu çalışmada Sİ tedavisi alan akne hastalarında hemogram, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid parametrelerindeki değişikliklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (20171101-3). Çalışmamıza son 2 yıldır polikliniğimizde şiddetli skar bırakan nodüloistik akne ve 4 aylık sistemik antibiyotik tedavisine dirençli akne tanısı ile 0,5-1 mg/kg dozunda, 120-150 mg total kümülatif dozda Sİ tedavisi alan, 18-35 yaş arası 52 hasta dahil edildi. Sigara, alkol kullanan, anemisi olan, aktif enfeksiyon, malignensi, karaciğer, böbrek ve hematolojik hastalığı olan ve hemogram parametrelerini etkileyen ilaç kullanımı olan, 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların venöz kanları etilen diamin tetra asetik asitli tüplere alındı. Tam kan ölçümleri Cell- Dyn Ruby (Abbott Diagnostics, USA) cihazı ile gerçekleştirildi. Aynı hastalardan alınan açlık kan örneklerinde total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserit düzeyleri ve aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve gama-glutamil transferaz (GGT) enzim aktiviteleri C-systems, C-8000 (Abbott Diagnostics, USA) otoanalizatöründe çalışıldı. Hastaların tedavi öncesi, 3 aylık tedavi sonunda ve 6 aylık tedavi sonundaki AST, ALT, GGT, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, beyaz küre (WBC), kırmızı kan hücreleri, ortalama eritrosit hacmi, hemoglobin (Hb), platelet (Plt), ortalama Plt hacmi parametreleri retrospektif olarak incelendi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Packages for Social Analysis) 25.0 versiyon programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılan veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Sürekli değişkenler tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi veya Friedman testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için LSD veya Conover testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 52 kişinin 39'u (%75) kadın 13'ü (%25) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $22,81 \pm 5,10$ idi. Tedavi başlangıcında tüm hastaların bazal laboratuvar değerleri normaldi. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayındaki laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında; GGT, total kolesterol, trigliserit, LDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanırken, WBC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı (Tablo 1). Bu parametrelerin ikili karşılaştırmalarında, yüksekliklerin tedavi öncesi ile 3. ay arasında ve tedavi öncesi ile 6. ay arasında anlamlı fark gösterdiği saptandı (Tablo 1). Hiçbir hastada tedaviyi sonlandırmayı gerektiren laboratuvar bozukluğu saptanmadı.

Tartışma

Sİ tedavisinin karaciğer enzimleri ve serum lipid seviyelerinde değişikliklere neden olabileceği uzun zamandır bilinmektedir (3,6), Sİ tedavisi alan bazı hastalarda pankreatit, hepatotoksisite, lökopeni ve trombositopeni gibi pek çok sistemik komplikasyonlar bildirildiğinden Sİ tedavisi başlanan hastalar laboratuvar testleri ile takip edilmektedir. Tedavi başlangıcında açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, AST, ALT, tam kan tetkiki ve gebelik testi önerilirken, takip süresince ayda bir kez trigliserit, AST ve ALT tetkiklerinin tekrarlanması gerektiği savunulmaktadır (7,8). Literatüre bakıldığında Sİ tedavisinin laboratuvar parametrelerine etkisi ile ilişkili çalışmalar değişken sonuçlar bildirmektedir. Beş yıllık 3525 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada; %3,11 hastada serum total kolesterol ve trigliserit artışı, %2,09 hastada karaciğer enzimlerinde artış bildirilmiştir (9). Karadağ ve ark. (10) çalışmasında ise tüm lipid profilinde tedavi öncesine göre anlamlı istatistiksel artış bildirilirken, AST, ALT değerlerinde değişiklik bildirilmemektedir. Yine Kızılyel ve ark. (11) çalışmasında da karaciğer enzimlerinde anlamlı değişim saptanmazken, lipid parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu iki çalışma ile uyumlu olmak üzere AST ve ALT değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmezken GGT değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Ahmadvand ve ark. (12) çalışmasında da bizim çalışma bulgularımızla uyumlu olmak

Tablo 1: Sistemik isotretinoin tedavisi öncesi, tedavinin 3. ayı ve 6. ayındaki laboratuvar parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	3 ay tedavi sonrası	6 ay tedavi sonrası	p	İkili karşılaştırma
WBC	6,43±1,61	5,88±1,38	5,71±1,16	0,003	p1=0,020 p2=0,003 p3=0,334
RBC	4,68 (4,09-6,10)	4,68 (4,06-6,05)	4,80 (4,00-8,84)	0,056	-
Hb	13,80±1,36	13,66±1,44	14,03±1,32	0,120	-
MPV	7,64±1,99	8,08±1,79	8,10±1,58	0,126	-
MCV	85,88±5,46	85,60±11,99	88,48±4,36	0,111	-
Plt	256,557,69±55,808,64	256269,23±52133,98	257,884,62±61,575,60	0,963	-
AST	17,65 (11,00-35,00)	19,30 (3,00-52,00)	19,80 (8,30-40,66)	0,084	-
ALT	14,60 (5,50-67,00)	15,00 (5,50-68,00)	15,00 (4,90-48,00)	0,860	-
GGT	12,00 (7,00-47,40)	15,75 (6,00-62,40)	15,50 (6,70-49,00)	<0,001	p1≤0,001 p2≤0,001 p3=1,000
Kolesterol	162,30±24,35	178,21±37,16	182,34 ± 31,89	<0,001	p1≤0,001 p2≤0,001 p3=0,257
Trigliserid	75,50 (43,00-266,00)	97,50 (44,00-270,50)	99,00 (11,80-239,50)	<0,001	p1≤0,001 p2≤0,001 p3=1,000
LDL	89,48±21,29 ^a	103,98±31,64	112,43±30,28	<0,001	p1≤0,001 p2≤0,001 p3=0,051
HDL	53,50 (30,00-86,00)	52,45 (33,00-80,10)	53,20 (29,65-82,00)	0,06	-

Ölçümler karşılaştırılırken normal dağılan verilerde tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi kullanılırken normal dağılmayan verilerde Friedman testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda LSD yöntemi kullanılmıştır. p1: Tedavi öncesi vs 3. ay, p2: Tedavi öncesi vs 6. ay, p3: 3. ay vs 6. ay. anlamlı farklılık çikanlar koyu renk ile belirtilmiştir. AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, WBC: Beyaz küre, RBC: Kırmızı kan hücreleri, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, Plt: Platelet, MPV: Ortalama platelet hacmi

üzere AST ve ALT değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmazken, sadece GGT, trigliserit ve total kolesterol değerlerinde istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. Sİ'nin lipit profiline etki mekanizması halen bilinmemekle birlikte hidrosimetil glutaril redüktaz gibi lipit metabolizmasında anahtar role sahip enzimlerle etkileşime girerek etki ettiği savunulmaktadır (13). Sİ tedavisi ile GGT artışı arasındaki ilişki de net olmamakla birlikte reaktif oksijen türlerinin oluşumu suçlanmaktadır (14). Sİ tedavisi sırasında antioksidan kullanımının lipit ve GGT yüksekliğine karşı koruyuculuğu ileri tartışma konusudur. Güncel bir çalışmada ALT ve AST'nin Sİ tedavisi süresince uygun takip parametreleri olmadığı, GGT ve kreatin kinazın daha değerli olduğu vurgulanmıştır (15).

Sİ'nin biyokimya parametrelerine etkisi dışında güncel çalışmalar ilacın trombositopeni ve lökopeni gibi hemogram değişikliklerine de dikkati çekmektedir (16). Bununla birlikte literatürde, WBC'de değişikliğe yol açmadan Plt seviyesinde anlamlı artışın saptandığı birbirini destekleyen çalışmalar da mevcuttur (17-20). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda

Plt seviyesinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken WBC seviyelerinde anlamlı düşme saptanmıştır. WBC ve Plt değerlerinde herhangi bir değişikliğin saptanmadığı ve tedavi sırasında bu parametrelerin takip edilmesine gerek olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (21,22). Gencoglan ve ark.'nın (23) 2017 yılına ait yayınlarında, çalışma bulgularımızı destekler nitelikte WBC değerinde tedavi öncesine göre anlamlı düşüklük saptanmamış ve değerlerin normal referans aralığında olduğu bildirilmiştir. Toplum tabanlı 13.772 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada tedavi süresince düşük WBC ve Hb insidansının fazla olduğunu saptanmış. Buna rağmen yazarlar tarafından, tedavi esnasında rutin olarak hemogram takibinin klinik şüphede olmadıkça gerekmediği sonucuna varılmıştır (24).

Sonuç

Çalışma bulgularımız, her ne kadar Sİ tedavisi ile WBC, GGT ve lipit parametrelerinde değişikliklere işaret etmekteyse de bu değişiklikler referans aralığı içerisinde. Bu nedenle klinik

şüphe olmadıkça, rutin aylık laboratuvar takibinin ek katkısı olmayacağı görüşündeyiz. Çalışma bulgularımıza dayanarak, karaciğer enzimi takibinde GGT'nin daha değerli olacağı görüşündeyiz. Ayrıca tam kan parametrelerinin de takipte karaciğer enzimleri ve lipid profili kadar akılda tutulması faydalı olacaktır. Uzun takip süreli geniş popülasyonlu ileri çalışmalar, güncel takip algoritması oluşturulması açısından daha faydalı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (20171101-3).

Hasta Onayı: Hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.A.Ç.A., D.Y., Konsept: G.A.Ç.A., F.G.E., A.B., Dizayn: G.A.Ç.A., F.G.E., Veri Toplama veya İşleme: G.A.Ç.A., D.Y., Analiz veya Yorumlama: G.A.Ç.A., F.G.E., A.B., Literatür Arama: G.A.Ç.A., D.Y., Yazan: G.A.Ç.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012;379:361-372.
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:945-973.
- Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:119-129.
- McLane J, Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:188-194.
- Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, et al. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 2016;72:323-328.
- Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:197-206.
- Bugdayci G, Polat M, Oguzman H, et al. Interpretation of biochemical tests using the refence change value in monitoring adverse effects of oral isotretinoin in 102 ethnic Turkish patients. *Lab Med* 2016;47:213-219.
- Zane LT, Leyden WA, Marquelling AL, et al. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:1016-1022.
- Brezinski P, Borowska K, Chiriack A, et al. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther* 2017:30.
- Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N. İzotretinoin kullanan 150 akne vulgaris hastasında yan etkilerin değerlendirilmesi. *Turkderm* 2011;45:37-42.
- Kızılyel O, Metin MS, Elmas ÖF, et al. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis* 2014;94:234-238.
- Ahmadvand H, Majdaldin A, Javanbakht A, et al. Effects of oral isotretinoin on serum lipids and gama glutamyl transpeptidase activity in acne vulgaris patients. *Afr J Pharm Pharmacol* 2011;5:1338-1341.
- Pushpavalli G, Veeramani C, Pugalendi KV. Influence of chrysin on hepatic marker enzymes and lipid profile against D-galactosamine-induced hepatotoxicity rats. *Food Chem Toxicol* 2010;48:1654-1659.
- Holt M, Ju C. Drug-induced liver injury. *Handb Exp Pharmacol* 2010;196:3-27.
- Webster GF, Webster TG, Grimes LR. Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST and ALT to predict liver abnormality. *Dermatol Online J* 2017:23.
- Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother* 2003;37:1622-1624.
- Karadağ AS, Ertugrul DT, Takci Z. Isotretinoin modestly increases platelet count in acne patients. *J Dermatol Treat* 2013;24:139-140.
- Yeşilova Y, Turan E, Şavik E, ve ark. Sistemik isotretinoin tedavisi alan orta ve şiddetli akne vulgarisli hastalarda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2014;11:98-101.
- Ataseven A, Ugur Bilgin A. Effects of isotretinoin on the platelet counts and the mean platelet volume in patients with acne vulgaris. *Scientific World Journal* 2014;2014:156464.
- Seçkin HY, Baş Y, Takci Z, et al. Effects of isotretinoin on the inflammatory markers and the platelet counts in patients with acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35:89-91.
- Ertam I, Alper S, Unal I. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat* 2006;17:214-216.
- Özüğuz P, Doğruk Kaçar S, Polat S, ve ark. İzotretinoin tedavisinin nötrofil/lenfosit oranı ve diğer hemogram parametreleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg* 2013;4:9-14.
- Gencoglan G, İnandır I, Miskioglu M, et al. Evaluation of sequential effect of isotretinoin on the hematological parameters in patients with acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2018;37:139-142.
- Zane LT, Leyden WA, Marquelin AL, et al. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:1016-1022.

DOI: 10.4274/atfm.43534

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(2):145-151

The Comparison of the Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Acetonide and Methotrexate Injections for the Treatment of Fingernail Psoriasis

El Tırnak Psöriasisinin Tedavisinde İntralezyonel Triamsinolon Asetonit ve Metotreksat Enjeksiyonlarının Etkinlik ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması

© Pelin Üstüner, © Ali Balevi, © Mustafa Özdemir

Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Istanbul, Turkey

Abstract

Objectives: Studies have demonstrated that the clinical efficacy and remission duration of intralesional corticosteroids in nail psoriasis are highly variable. Moreover, good clinical results have been reported after methotrexate injection in a case study with nail psoriasis. This study aimed to investigate the efficacy and safety of intralesional injection of triamcinolone acetonide and methotrexate in patients with fingernail psoriasis.

Materials and Methods: Thirty-two patients diagnosed with fingernail psoriasis with at least three affected nails were included. Diluted triamcinolone acetonide, methotrexate and serum physiologic solution were randomly injected into three different fingernails having similar nail area psoriasis severity index (NAPSI) scores for four sessions. We compared the signs of nail matrix and nail bed involvement. The severity of fingernail psoriasis was investigated using NAPSI and modified NAPSI.

Results: The responses evaluated by the NAPSI scores were similar in nails treated with methotrexate and triamcinolone acetonide. The improvement of the signs of nail matrix involvement was significantly higher in nails treated with methotrexate, but the improvement of the signs of nail bed involvement was similar in all groups. The improvement of onycholysis was significant only in nails treated with triamcinolone. On the other hand, the improvement of pitting and leukonychia were significant only in nails treated with methotrexate.

Conclusion: Methotrexate injection might be a better treatment choice for fingernail psoriasis with the signs of nail matrix involvement and triamcinolone acetonide injection for the fingernail psoriasis with the signs of nail bed involvement.

Key Words: Methotrexate, Psoriasis, Steroid

Öz

Amaç: Çalışmalar tırnak psöriasisinde intralezyonel kortikosteroidlerin klinik etkinliği ve remisyon süresinin oldukça değişken olduğunu göstermektedir. Ayrıca, tırnak psöriasisli bir olgu raporunda metotreksat enjeksiyonundan sonra iyi klinik sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışma el tırnak psöriasisli hastalarda intralezyonel triamsinolon asetonit ve metotreksat enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: En az üç tırnak tutulumu olan el tırnaklarında psöriasis tanısı olan otuz iki hasta çalışmaya dahil edildi. Benzer tırnak alan psoriasis şiddet indeksi (NAPSI) skorları olan üç farklı el tırnağına sulandırılmış triamsinolon asetonit, metotreksat ve serum fizyolojik dört seans süresince rastgele enjekte edildi. Tırnak matriks ve tırnak yatak tutulum bulgularını karşılaştırdık. El tırnaklarının psoriasis şiddeti NAPSI ve modifiye NAPSI kullanılarak araştırıldı.

Bulgular: Metotreksat ve triamsinolon asetonit ile tedavi alan tırnaklarda NAPSI skorları ile değerlendirilen yanıtlar benzer idi. Tırnak matriks tutulumu bulgularının iyileşmesi metotreksat ile tedavi edilen tırnaklarda anlamlı oranda daha fazla idi, ancak tırnak yatak tutulumu bulgularının iyileşmesi tüm gruplarda benzer idi. Onikolizin iyileşmesi yalnızca triamsinolon ile tedavi gören tırnaklarda anlamlı idi. Diğer yandan, pitting ve lökonişinin iyileşmeleri yalnızca metotreksat tedavisi alan tırnaklarda anlamlı idi.

Sonuç: Metotreksat enjeksiyonu tırnak matriks tutulumu bulguları olan el tırnak psöriasisinde ve triamsinolon asetonit enjeksiyonu ise tırnak yatak tutulumu bulguları olan el tırnak psöriasisinde daha iyi bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: Metotreksat, Psöriasis, Steroid

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Pelin Üstüner MD,
Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Istanbul, Turkey
Phone: +90 212 444 70 44 E-mail: pelindogaustuner@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7885-0537

Received/Geliş Tarihi: 04.01.2018 Accepted/Kabul Tarihi: 27.04.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

Patients with psoriasis may present with pitting, leukonychia, red lunula (erythema) and onychorrhexis in nail matrix and oil spots or salmon patches that show yellowish or reddish discoloration of nail plates, splinter hemorrhage, onycholysis and subungual hyperkeratosis in nail bed (1). Almost 50% of patients with psoriasis vulgaris and up to 80% of patients with psoriatic arthritis are afflicted with nail lesions. Most psoriatic nail disease occurs in patients with clinically evident psoriasis; it only occurs in less than 5% of patients with no other cutaneous findings of psoriasis (1). In clinical studies, different scoring methods such as nail area psoriasis severity index (NAPSI), target-NAPSI and modified-NAPSI have been used (1). To date, topical and intralesional corticosteroids, topical vitamin D derivatives such as calcipotriol, tacalcitol, calcitriol, topical tazarotene, anthralin, 5-fluorouracil and indigo naturalis oil extract have been used as topical treatments for nail psoriasis (2). As the nail psoriasis is more resistant to conventional anti-psoriatic drugs than other parts of skin psoriasis, there is no established treatment protocol nor satisfied therapy (1). There are only few randomized comparative clinical studies on intralesional nail treatments due to the difficulty of nail matrix injection methods (3-6). Among intralesional treatment options, triamcinolone acetonide (TA) is one of the most commonly used agents; however, the intralesional application has certain disadvantages such as pain (4). The clinical efficacy and remission duration of intralesional TA are highly variable (3-8). The subcutaneous injection of methotrexate has also been proven to be effective for the treatment of nail psoriasis (9). In a 26-year old female diagnosed with nail psoriasis that was resistant to conventional treatments, a weekly injection of 2.5 mg methotrexate into the nail matrix for six sessions was reported to achieve an almost complete clinical improvement of subungual hyperkeratosis and pitting (10). To our knowledge, the efficacy of intralesional methotrexate has only been reported in one case study including 30 psoriatic fingernails of four patients; however, the comparison of the efficacy of intralesional TA and methotrexate for the treatment of fingernail psoriasis has not been reported (11). In this study, we aimed to fill this gap in the literature as well as examine the signs of nail matrix and nail bed involvements separately after both treatments. This can also guide clinicians for the intralesional treatment choice in patients with nail matrix or nail bed involvement or both.

Materials and Methods

We initially planned to conduct the study with 35 patients aged 18-60 years diagnosed with nail psoriasis with at least three affected fingernails who had not been taking any previous topical or systemic anti-psoriasis drugs for three months.

However, three patients refused to undergo treatment; thus, the total number of patients included in the study was 32. The study was approved by the local ethics committee (66291034-604.01.01-E.2043), and all the patients provided written informed consent. The written informed consent was obtained from all the patients before the commencement of the study. Exclusion criteria included fungal infection in all patients via direct microscopic examination and fungal culture. The patients under systemic treatment, those with occupations involving a continuous exogenous exposure to irritants such as hair dressers, housekeepers and cooks, those with systemic diseases such as diabetes mellitus, those that had undergone phototherapy, systemic or topical treatments for psoriasis within the last three months and those who had allergy to lidocaine or prilocaine were also excluded from the study. Nail matrix abnormalities such as pitting, leukonychia, red lunula, onychorrhexis, and nail bed abnormalities including splinter hemorrhage, onycholysis, subungual hyperkeratosis, oil spots and salmon patches were separately recorded. The type and duration of psoriasis, presence of arthritis, previous anti-psoriatic nail treatments, the signs of nail matrix and nail bed involvements were also recorded. We compared the rate of these signs both before the study and one month after the last injection session. Diluted TA (Sinacort®) in 10 mg/dL, methotrexate (Metoart®) in 10 mg/dL and serum physiologic (SP) solution (0.9% solution of sodium chloride and water) were randomly injected either into the distal nail folds or into the nail matrices or both of three different fingernails having similar NAPSI scores in each patient. Before the injection, we applied topical lidocaine (Emla®) under occlusion or digital nerve anesthesia and cooling with ice cubes for the patients that did not tolerate pain. We made a total of four injections of 0.1 mL into four different possible points; two into the proximal nail fold at a tangential plane and advanced to the nail bed through the lateral and medial nail matrices and two in distal medial and lateral nail folds through the distal nail bed until loss of resistance was felt (Figure 1) (10,11). Intralesional TA injection was performed either into the nail matrix by using modified De Berker's technique that has been shown to improve both nail matrix and nail bed disease or into the nail beds through the distal nail folds (12,13). Besides, methotrexate was also injected into either the nail bed or the nail matrix or both according to the presence of the subject's signs of nail involvements. The injection into the proximal nail folds was performed as previously performed by Daulatabad et al. (11) in a previous study. An insulin syringe with 30G needle was used to reduce pain. Four injections were made at three-week intervals. We photographed all the fingernails by a standard camera before the study, at each session and one month after the last injection. Nail injections and evaluation of nail psoriasis severity were undertaken by two independent dermatologists (P.U., A.B.). The severity of nail psoriasis was

investigated by modified-NAPSI scores before the study and at each visit with a blinded evaluation (1,14-16). We classified the clinical improvement into four categories depending on the change in the modified NAPSI scores as follows: mild improvement (<25% decrease), moderate improvement (25-49% decrease), marked or high improvement (50-75% decrease) and almost complete improvement (>75% decrease). Based on the clinician's assessment, the clinical response of the patients was classified as very bad (<30% improvement), bad (30-50% improvement), good (50-75% improvement) and very good (>75% improvement). Patient satisfaction was scored on a four-point scale from 1 least satisfied to 4 very satisfied. The pain intensity during injection via Visual Analog scale (VAS) and the adverse effects were recorded. After a six-month follow-up, at least 50% or more increase in the modified-NAPSI scores was considered as clinical relapse.

Statistical Analysis

The Number Cruncher Statistical System (NCSS 2007, Kaysville, Utah, USA) was used for statistical analysis. In the examination of the study data, in addition to qualitative statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, rate, minimum, and maximum), the Kruskal-Wallis test was used for the comparison of three or more groups with abnormal distribution and the Mann-Whitney U Test was used for paired comparisons. The Pearson chi-square, Fisher-Freeman-Halton and McNemar tests were used for the comparisons of quantitative data. The Wilcoxon signed-rank test was conducted for the intra-group comparison of quantitative data

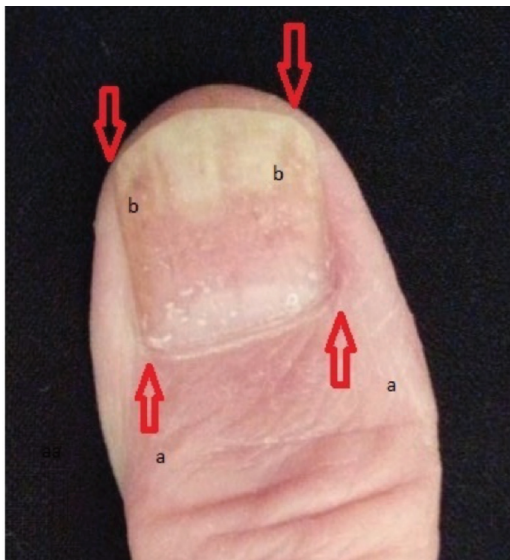


Figure 1: The nail injection technique via an insulin syringe a) ↑ (upper arrows) Two injection points for the nail matrix (into the proximal nail fold at a tangential plane and advanced to the nail bed through the lateral and medial nail matrices) b) ↓ (down arrows) Two injection points for the nail bed (into the distal medial and lateral nail folds through the distal nail bed) (10,11)

with abnormal distribution. Furthermore, the Friedman test was undertaken for the evaluation of 3 or more follow-up data of the variables with abnormal distribution. The significance was evaluated at $p < 0.05$.

Results

The study was conducted with a total of 96 nails with psoriasis in 32 patients, 15 females (46.9%) and 17 males (53.1%), diagnosed with fingernail psoriasis and admitted to our university dermatology department between January 2015 and January 2017. The patients were aged 24 and 57 years with a mean of 41.37 ± 9.31 years. The clinical type of psoriasis was plaque-type in 18.8% of patients ($n=6$), localized plaque-type in 28.1% ($n=9$), palmoplantar hyperkeratotic-type in 18.8% ($n=6$), palmoplantar pustular-type in 31.3% ($n=10$) and scalp psoriasis in 3.1% ($n=1$). Arthritis was present only in 5 patients (15.6%).

Modified-nail Area Psoriasis Severity Index Scores

The modified-NAPSI scores were similar in methotrexate and TA treatments at months 0 ($p=0.860$) and 4 ($p=0.126$). At month 4, the decrease in the modified-NAPSI scores was statistically significant for both groups ($p=0.001$ and 0.001 , respectively). At month 4, the increase in the modified-NAPSI scores of the nails treated with SP was also significant ($p=0.039$).

Signs of Nail Bed Involvement

The signs of nail bed involvement were statistically similar in different treatment groups at months 0 ($p=0.924$) and 4 ($p=0.171$) (Table 1). At month 4, the ratio of the signs of nail bed involvement did not statistically significantly change in methotrexate ($p=0.250$), TA ($p=0.063$) and SP ($p=1.000$) groups. At month 4, subungual hyperkeratosis ($p=0.003$) and onycholysis were significantly lower after TA treatment than SP at month 4 (Table 1). At month 4, onycholysis statistically significantly decreased only in nails treated with TA (Figure 2a and 2b) ($p=0.039$) (Table 1). Subungual hyperkeratosis statistically significantly decreased in both TA ($p=0.004$) and methotrexate ($p=0.016$) groups at month 4.

Signs of Nail Matrix Involvement

The ratios of the signs of nail matrix involvement were statistically similar in different treatment groups at month 0 ($p=0.869$). However, at month 4, they were significantly lower in nails treated with methotrexate than those treated with TA ($p=0.030$) and SP ($p=0.003$). The ratios of nail matrix signs were similar at month 4 for both TA and SP treatments ($p=0.613$). At month 4, a statistically significant decrease was only seen in nails treated with methotrexate ($p=0.008$) (Table 2). At month 4, the percentages of leukonychia and onychorrhexis ($p=0.019$) were significantly lower in nails treated with methotrexate than those treated with SP. At month 4, a statistically significant

decrease in pitting ($p=0.001$) and leukonychia ($p=0.002$) was only seen in the nails treated with methotrexate (Figure 2c and 2d) (Table 2). At month 4, red lunula and onychorrhexis statistically significantly decreased in nails treated with methotrexate ($p=0.001$, $p=0.008$ respectively) and TA ($p=0.001$, $p=0.016$ respectively).

Clinician's Assessment and Patient Satisfaction

The ratio of good clinical response was significantly higher in nails treated with methotrexate than those treated with SP at month 1 ($p=0.001$) (Table 3). The patient satisfaction scores significantly varied depending on the treatment groups of methotrexate and TA at months 1 and 4 ($p=0.001$, $p=0.001$ respectively). At month 1, the ratio of 'very satisfied' was

Table 1: The assessment of the signs of nail bed involvement according to different treatments

		Treatment			p
		Mtx (n=32)	TA (n=32)	SP (n=32)	
Sign of nail bed involvement					
Month 0	Absent	3 (9.4)	5 (15.6)	4 (12.5)	^d 0.924
	Present	29 (90.6)	27 (84.4)	28 (87.5)	
Month 4	Absent	6 (18.8)	10 (31.3)	4 (12.5)	^c 0.171
	Present	26 (81.3)	22 (68.8)	28 (87.5)	
		^c p	0.250	0.063	1.000
Oil/salmon patch					
Month 0	Absent	10 (31.3)	8 (25.0)	9 (28.1)	^c 0.857
	Present	22 (68.8)	24 (75.0)	23 (71.9)	
Month 4	Absent	17 (53.1)	21 (65.6)	9 (28.1)	^c 0.009**
	Present	15 (46.9)	11 (34.4)	23 (71.9)	
		^c p	0.016*	0.001**	1.000
Splinter hemorrhage					
Month 0	Absent	12 (37.5)	12 (37.5)	14 (43.8)	^c 0.840
	Present	20 (62.5)	20 (62.5)	18 (56.3)	
Month 4	Absent	21 (65.6)	24 (75.0)	13 (40.6)	^c 0.015*
	Present	11 (34.4)	8 (25.0)	19 (59.4)	
		^c p	0.004**	0.002**	1.000
Onycholysis					
Month 0	Absent	13 (40.6)	13 (40.6)	11 (34.4)	^c 0.839
	Present	19 (59.4)	19 (59.4)	21 (65.6)	
Month 4	Absent	16 (50.0)	20 (62.5)	11 (34.4)	^c 0.079
	Present	16 (50.0)	12 (37.5)	21 (65.6)	
		^c p	0.250	0.039*	1.000
Subungual hyperkeratosis					
Month 0	Absent	16 (50.0)	18 (56.3)	16 (50.0)	^c 0.846
	Present	16 (50.0)	14 (43.8)	16 (50.0)	
Month 4	Absent	23 (71.9)	27 (84.4)	16 (50.0)	^c 0.011*
	Present	9 (28.1)	5 (15.6)	16 (50.0)	
		^c p	0.016*	0.004**	1.000

^cPearson chi-square test, ^dFisher- Freeman-Halton test, ^eMcNemar test, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, Mtx: Methotrexate, TA: Triamcinolone acetonide, SP: Serum physiologic

significantly higher in nails treated with methotrexate than the nails treated with TA and SP. At month 4, this percentage was similar in nails treated with methotrexate and TA which was higher than those treated with SP (Table 4). Besides, 50% or more clinical improvement was seen in 62.5% ($n=20$) and 46.8% ($n=15$) of the patients after methotrexate and TA treatments, respectively. The clinical photograph of a nail (thumb) treated with methotrexate before the study and at month 4 is given in Figure 3a and b.

Visual Analog Scale Scores

The VAS pain scores were statistically similar in different treatment groups at months 1 ($p=0.780$) and 4 ($p=0.393$). At month 4, the decrease in the VAS scores was not statistically significant only in nails treated with methotrexate ($p=0.330$).

Adverse Effects and Relapse Ratios

The rate of adverse effects statistically significantly differed between the treatment groups at month 1 ($p=0.001$). However, adverse effects were similar at month 4 ($p=0.075$). At month 1, the ratio of crust formation was significantly higher in nails treated with methotrexate than the other groups. At month 1, in the methotrexate group, erythema was seen in 1 patient, crust formation in 5 patients, and petechiae in 2 patients whereas in

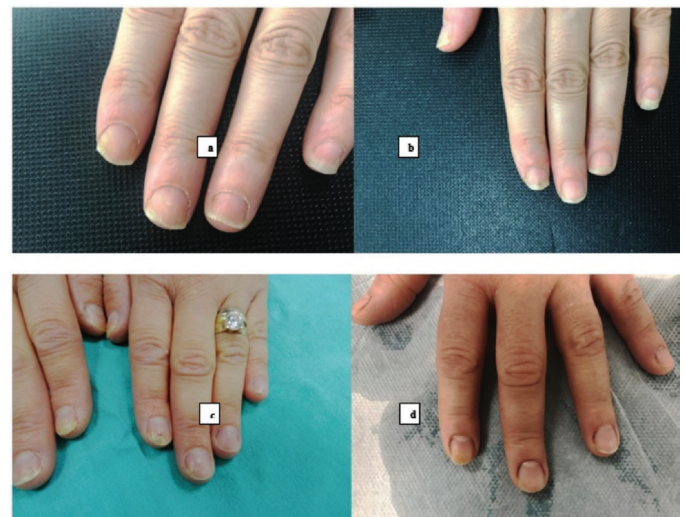


Figure 2: The pre-treatment a) and post-treatment b) photographs of three nails having similar nail area psoriasis severity index scores and signs of nail bed involvement (onycholysis, oil/salmon patches and splinter hemorrhage). The index, middle and ring fingers were randomly assigned to the triamcinolone acetonide (TA), methotrexate and serum physiologic (SP) groups, respectively. Onycholysis significantly decreased in the nail treated with TA and similar signs of oil/salmon patches and splinter hemorrhage in the nails treated with methotrexate and TA at month 4th the pre-treatment c) and post-treatment d) photographs of three nails with similar nail area psoriasis severity index scores and signs of nail matrix involvement (pitting). The index, third and ring fingers were randomly assigned to the methotrexate, TA and SP groups, respectively. Pitting significantly decreased only in the nail treated with methotrexate

the TA group, atrophy was seen in 2 patients and petechiae in 1 patient. At month 4, erythema (2 patients) and petechiae (1 patient) were recorded in the methotrexate group and atrophy was observed in 2 patients in the TA group. The relapse ratios after methotrexate and TA treatments were similar ($p=0.230$).

Follow-up Modified Nail Area Psoriasis Severity Index Scores

At the end of the 6 month follow-up 10 patients were lost. After the examination of the 66 nails of the 22 patients the clinical relapse rates were 15%, 25% and 60% for methotrexate, TA and SP treatment groups.

Table 2: The assessment of the signs of nail matrix involvement according to different treatments

		Treatment			p
		Mtx (n=32)	TA (n=32)	SP (n=32)	
Sign of the nail matrix involvement					
Month 0	Absent	2 (6.3)	3 (9.4)	1 (3.1)	^d 0.869
	Present	30 (93.8)	29 (90.6)	31 (96.9)	
Month 4	Absent	10 (31.3)	3 (9.4)	1 (3.1)	^d 0.008**
	Present	22 (68.8)	29 (90.6)	31 (96.9)	
	^c p	0.008**	1.000	1.000	
Pitting					
Month 0	Absent	12 (37.5)	12 (37.5)	8 (25.0)	^c 0.472
	Present	20 (62.5)	20 (62.5)	24 (75.0)	
Month 4	Absent	24 (75.0)	14 (43.8)	8 (25.0)	^c 0.001**
	Present	8 (25.0)	18 (56.3)	24 (75.0)	
	^c p	0.001**	0.500	1.000	
Leukonychia					
Month 0	Absent	10 (31.3)	12 (37.5)	11 (34.4)	^c 0.871
	Present	22 (68.8)	20 (62.5)	21 (65.6)	
Month 4	Absent	20 (62.5)	17 (53.1)	11 (34.4)	^c 0.072
	Present	12 (37.5)	15 (46.9)	21 (65.6)	
	^c p	0.002**	0.063	1.000	
Red lunula					
Month 0	Absent	8 (25.0)	9 (28.1)	9 (28.1)	^c 0.949
	Present	24 (75.0)	23 (71.9)	23 (71.9)	
Month 4	Absent	26 (81.3)	21 (65.6)	10 (31.3)	^c 0.001**
	Present	6 (18.8)	11 (34.4)	22 (68.8)	
	^c p	0.001**	0.001**	1.000	
Onychorrhexis					
Month 0	Absent	17 (53.1)	16 (50.0)	16 (50.0)	^c 0.959
	Present	15 (46.9)	16 (50.0)	16 (50.0)	
Month 4	Absent	25 (78.1)	23 (71.9)	16 (50.0)	^c 0.043*
	Present	7 (21.9)	9 (28.1)	16 (50.0)	
	^c p	0.008**	0.016*	1.000	

^cPearson chi-square test, ^dFisher-Freeman-Halton test, ^eMcNemar test, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, Mtx: Methotrexate, TA: Triamcinolone acetonide, SP: Serum physiologic

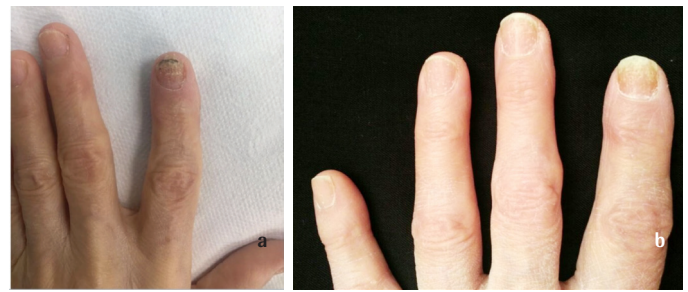


Figure 3: The clinical photograph of a nail (thumb) treated with methotrexate a-before the study and b-at month 4

Discussion

Today, it is generally recommended to consider nail psoriasis separately for nail matrix and nail bed abnormalities (1,17). When the signs of nail matrix psoriasis are evident, topical or intralesional treatment should be applied to the proximal nail folds and if the nail bed is involved, it should be ensured that the drug is absorbed into the inflamed nail bed tissue (1). This study also showed the changes in the clinical signs of the nail matrix and nail bed involvements separately to discuss the individual efficacy of each treatment in an objective manner. In our study, we performed the injection into four separate points; two into the nail fold (just above the nail matrix) and two into the distal medial and lateral nail folds to allow the absorption of the drug into both the nail matrix and bed. Studies have demonstrated that the clinical efficacy and remission duration of intralesional corticosteroids are highly variable (3-8). Intralesional injection of corticosteroids into the nail bed and matrix has been shown to be effective especially for the signs of nail matrix involvement accompanied with partial or moderate responses in the signs of nail bed involvement (2). However, the injection technique targeting the nail matrix has no effect on the signs of nail bed involvement. Higher concentrations of TA (10 mg/mL) is commonly recommended for 6-12 injections at one-month intervals followed by further sessions at longer (two-month) intervals (17). This modified regimen also includes injection into four periungual sites and is able to symmetrically deliver the steroid into the nail matrix and nail bed. In recent clinical studies, better clinical results have also been reported for nail bed psoriasis (2,17). In our study, the number of the sessions was lower compared to previous studies but a higher concentration of TA was used and the interval between each session was three weeks. The clinical studies on intralesional corticosteroids for nail psoriasis have revealed similar results. For example, Saleem and Azim (8) reported clinical improvement especially in the signs of nail matrix involvement after 0.1 mL of 10 mg/mL TA was injected into four points of the nail matrix and bed once or twice in 35 patients. Remarkable clinical improvements were 71% in pitting, 58% in ridging and 18% in thickening. Among

the signs of nail bed involvement, relatively lower improvement was observed; 37% in onycholysis and 57% in subungual hyperkeratosis (8). In another study conducted with 17 patients

Table 3: Clinician's assessment scores according to different treatment groups

		Treatment			p
		Mtx (n=32)	TA (n=32)	SP (n=32)	
Clinician's assessment					
Month 1	Very bad	15 (46.9)	23 (71.9)	30 (93.8)	0.001**
	Bad	10 (31.3)	7 (21.9)	1 (3.1)	
	Good	5 (15.6)	2 (6.3)	0 (0)	
	Very good	2 (6.3)	0 (0)	1 (3.1)	
	Min-Max (Median)	1-4 (2)	1-3 (1)	1-4 (1)	
Month 4	Very bad	4 (12.5)	3 (9.4)	30 (93.8)	0.001**
	Bad	4 (12.5)	7 (21.9)	0 (0)	
	Good	9 (28.1)	9 (28.1)	1 (3.1)	
	Very good	15 (46.9)	13 (40.6)	1 (3.1)	
	Min-Max (Median)	1-4 (3)	1-4 (3)	1-4 (1)	
p		0.001**	0.001**	1.000	

**p<0.01, Mtx: Methotrexate, TA: Triamcinolone acetonite, SP: Serum physiologic

Table 4: Patient satisfaction scores according to different treatments

		Treatment			p
		Mtx (n=32)	TA (n=32)	SP (n=32)	
Patient satisfaction					
Month 1	Least satisfied	8 (25.0)	11 (34.4)	26 (81.3)	0.001**
	Slightly satisfied	8 (25.0)	15 (46.9)	4 (12.5)	
	Satisfied	12 (37.5)	5 (15.6)	1 (3.1)	
	Very satisfied	4 (12.5)	1 (3.1)	1 (3.1)	
	Min-Max (Median)	1-4 (2.5)	1-4 (2)	1-4 (1)	
Month 4	Least satisfied	3 (9.4)	2 (6.3)	28 (87.5)	0.001**
	Slightly satisfied	3 (9.4)	4 (12.5)	2 (6.3)	
	Satisfied	5 (15.6)	5 (15.6)	1 (3.1)	
	Very satisfied	21 (65.6)	21 (65.6)	1 (3.1)	
	Min-Max (Median)	1-4 (4)	1-4 (4)	1-4 (1)	
p		0.001**	0.001**	0.680	

**p<0.01, Mtx: Methotrexate, TA: Triamcinolone acetonite, SP: Serum physiologic

with nail psoriasis, 0.07 mL of 8 mg/mL TA was administered into the proximal nail folds every four weeks and 46% reduction was noted in the mean target-NAPSI scores (5). While the nail matrix target-NAPSI score decreased by 50%, the nail bed target-NAPSI score decreased only by 38% (5). Onycholysis was also previously reported to be the most treatment-resistant nail finding in contrast to the results obtained from the current study (18). Methotrexate is a folic acid analog that combines dihydrofolate reductase and reduces the synthesis of thymidylate, purine and cell proliferation (19). It has also anti-inflammatory effects, as it decreases the production of inflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1, interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha and it inhibits neutrophil chemotaxis (20). Methotrexate has also anti-mitotic activities and it causes a decrease in the epidermal proliferation of the abnormal nail matrix cells (19,20). We believe that methotrexate mostly acts on the nail matrix and has an inhibitory role on the reproduction of the matrix tissue. In previous studies comparing the efficacy of the systemic forms of methotrexate and cyclosporine, the methotrexate group showed a significant improvement only in the nail matrix scores while the cyclosporine group showed significant improvement only in the nail bed scores (9). The intralesional use of methotrexate may reduce the side effects by limiting the dose but is not a generally accepted treatment for nail psoriasis. In our study, we used a notably higher concentration of methotrexate than a previously reported case treated with 2.5 mg/mL methotrexate (10). Similar to the current study, in the previously reported case, both pitting and subungual hyperkeratosis improved after six weekly treatments (10). There is only one published article, which has shown significant clinical improvement of nail psoriasis after intralesional methotrexate injection (11). In that study, 0.1 mL of 25 mg/mL methotrexate was injected into 30 nail beds of four patients with psoriasis at three-week intervals (11). The decline in the mean NAPSI (from 4.87 to 2.17) was statistically significant. The authors concluded that the injection of methotrexate into the nail bed was effective for the management of nail psoriasis (11). In the current study, we used a lower concentration of methotrexate (10 mg/mL) and made injections either into the the nail matrix via the proximal nail folds or into the nail bed through the distal nail folds or both. To our knowledge, this is the first study that compared the efficacy of intralesional injection of conventional anti-psoriatic drugs, methotrexate and TA, for fingernail psoriasis. Side effects reported after the intralesional steroid procedures include short-term paresthesia, focal pain, hematoma formation, loss of the nail plate, reversible nail-fold atrophy and rupture of the extensor tendon (3-7). In our study, in addition to the two patients that developed temporary atrophy of the proximal nail fold after TA treatment, petechia, erythema and crusting were seen in nails treated with methotrexate, which all improved in a

few months after the injection. Although we did not encounter any serious or irreversible adverse effects such as necrosis or persistent atrophy, the periungual petechiae were similar to nail bed hemorrhages that were previously reported (11).

Conclusion

In this study, 3 nails in the methotrexate group and 6 nails in TA showed no change or worsened whereas 8 nails in the methotrexate group and 2 nails in TA showed an almost complete or complete improvement. Furthermore, 50% or more clinical improvement was seen in 62.5% (n=20) and 46.8% (n=15) of the patients after methotrexate and TA treatments, respectively. We conclude that methotrexate has a beneficial role, especially in the improvement of the signs of nail matrix involvement; such as pitting, leukonychia and onychorrhexis, and corticosteroids improve the signs of the nail bed involvement including subungual hyperkeratosis and onycholysis. Methotrexate may be a better choice for nail psoriasis with the signs of nail matrix involvement and TA for the signs of both nail matrix and nail bed involvements. The most important treatment limitation of intralesional application is the pain especially seen during the distal nail fold injection. Thus, it is mainly indicated for patients with mild to moderate nail psoriasis and in cases where only a few nails are involved. We believe that further randomized comparative clinical studies including different combinations of intralesional treatments such as methotrexate, corticosteroids, cyclosporine, and biological agents via different techniques are needed to reveal evidence-based clinical data on the intralesional treatment of nail psoriasis.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the İstanbul Medipol University Faculty of Medicine Ethics Committee (66291034-604.01.01-E.2043).

Informed Consent: All patients were given written informed consent before the study.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: P.Ü., Concept: Pelin Üstüner, A.B., Design: P.Ü., Data Collection or Processing: P.Ü., A.B., Analysis or Interpretation: P.Ü., A.B., M.Ö., Literature Search: P.Ü., A.B., Writing: P.Ü.

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

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

References

1. Tan ES, Chong WS, Tey HL. Nail psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:375-388.
2. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Bastiaens MT, et al. Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1061-1066.
3. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs* 2016;76:675-705.
4. de Berker DA, Lawrence CM. A simplified protocol of steroid injection for psoriatic nail dystrophy. *Br J Dermatol* 1998;138:90-95.
5. Nantel-Battista M, Richer V, Marcil I, et al. Treatment of nail psoriasis with intralesional triamcinolone acetonide using a needle-free jet injector: a prospective trial. *J Cutan Med Surg* 2014;18:38-42.
6. Grover C, Bansal S, Nanda S, et al. Efficacy of triamcinolone acetonide in various acquired nail dystrophies. *J Dermatol* 2005;32:963-968.
7. Khoo BP, Giam YC. A pilot study on the role of intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of pitted nails in children. *Singapore Med J* 2000;41:66-68.
8. Saleem K, Azim W. Treatment of nail psoriasis with a modified regimen of steroid injections. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18:78-81.
9. Gümüşel M, Özdemir M, Mevlitoğlu I, et al. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1080-1084.
10. Sarıcaoglu H, Oz A, Turan H. Nail psoriasis successfully treated with intralesional methotrexate: case report. *Dermatology* 2011;222:5-7.
11. Daulatabad D, Grover C, Singal A. Role of nail bed methotrexate injections in isolated nail psoriasis: conventional drug via an unconventional route. *Clin Exp Dermatol* 2017.
12. Grover C, Bansal S, Nanda S, et al. Efficacy of triamcinolone acetonide in various acquired nail dystrophies. *J Dermatol* 2005;32:963-968.
13. de Berker D. Management of psoriatic nail disease. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:39-43.
14. Garzitto A, Ricceri F, Tripo L, et al. Possible reconsideration of the Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) score. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1053-1054.
15. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:206-212.
16. Parrish CA, Sobera JO, Elewski BE. Modification of the Nail Psoriasis Severity Index. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:745-746.
17. Oram Y, Akkaya AD. Treatment of nail psoriasis: common concepts and new trends. *Dermatol Res Pract* 2013;2013:180496.
18. Peachey RD, Pye RJ, Harman RR. The treatment of psoriatic nail dystrophy with intradermal steroid injections. *Br J Dermatol* 1976;95:75-78.
19. Hagner N, Joerger M. Cancer chemotherapy: targeting folic acid synthesis. *Cancer Manag Res* 2010;2:293-301.
20. Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate--how does it really work? *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:175-178.

DOI: 10.4274/atfm.03522

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(2):152-157

Emergency Department Triage Decisions: Personnel and Parameters

Acil Servis Departmanı Triyaj Kararları: Sağlık Çalışanları ve Parametreler

Onur Polat¹, Ayça Koca Tanrıverdi², Müge Günalp Eneyli¹, Serdar Gürler¹, Sinan Genç¹, Ahmet Burak Oğuz¹, Atilla Halil Elhan³

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

²Ankara Yıldırım Beyazıt University, Yenimahalle Training and Research Hospital, Clinic of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Triage aims to determine the clinical priority of patients based on their presenting features. Scoring systems—including physiological parameters—to predict mortality have been described, but in most triage methods used in emergency departments, vital signs or laboratory parameters are not included as standard assessments. The objective of this study was to measure agreement and acuity on the urgency of an emergency department patient between the points of views of healthcare professionals. We also sought to determine which vital signs and parameters affect triage decision by creating several mods with different parameters.

Materials and Methods: This prospective study was carried out on 550 patients referred to an academic emergency department. The patients triage levels were determined by nurses, intern doctors, residents and emergency physicians. Eleven mods were defined with several components, for each mod 50 patients were selected. To evaluate the agreement between raters triage decisions, the chance-adjusted measure of agreement kappa was calculated.

Results: Of the 550 patients included in the study, agreement for nurses was 0.374, kappa value between interns and physician was 0.257, and a value of 0.311 was found for residents.

Conclusion: In emergency medicine, there is a strong need for sensitive tools to identify and characterize patients at admission to the emergency department. According to our results, the most important parameters affecting triage decision were found to be oxygen saturation and Glasgow Coma scale.

Key Words: Agreement, Emergency Department, Reliability Triage, Vital Signs

Öz

Amaç: Triyaj acil tıbbi bakımı bekleyebilecek olanlar ile bekleyemeyecek olanların ayrılması için yapılan uygulamadır. Mortaliteyi öngörmek için fizyolojik parametreler de dahil olmak üzere skorlama sistemleri tanımlanmıştır, ancak acil servislerde kullanılan çoğu triyaj yönteminde, vital bulgular veya laboratuvar parametreler standart değerlendirmeler olarak dahil edilmemiştir. Bu çalışmanın amacı, acil servise başvuran hastaların triyaj kararını farklı sağlık çalışanları arasındaki uyumlarını ölçmektir. Ayrıca, farklı parametrelerle modlar oluşturularak hangi vital bulguların ve parametrelerin triyaj kararını etkilediğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışma, bir akademik acil servise başvuran 550 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların triyaj düzeyleri hemşireler, stajyer doktorlar, asistanlar ve acil tıp uzmanları tarafından belirlendi. Farklı parametreler içeren 11 mod belirlenmiştir ve her mod için 50 hasta tanımlanmıştır. Uygulayıcıların triyaj kararları arasındaki anlaşmayı değerlendirmek için, kappa uyumluluk testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 550 hasta için, kappa uyumluluk değeri hemşireler için 0,374, intörn doktorların; 257, asistanlar için 0,311 bulunmuştur.

Sonuç: Acil tıpta, acil servise kabul edilen hastaları tanımlamak için hassas araçlara güçlü bir ihtiyaç vardır. Sonuçlarımıza göre triyaj kararını etkileyen en önemli parametreler oksijen saturasyonu ve Glasgow Koma skalası olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uyumluluk, Acil Servis, Güvenilir Triyaj, Vital Bulgular

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ayça Koca Tanrıverdi MD,
Ankara Yıldırım Beyazıt University, Yenimahalle Training and Research Hospital, Clinic of Emergency Medicine, Ankara, Turkey
Phone: +90 541 326 14 65 E-mail: aycakoca@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1546-3150

Received/Geliş Tarihi: 16.05.2018 Accepted/Kabul Tarihi: 01.06.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

Triage is a way to determine medical priorities of patients using different decision making process at admission in an emergency department (ED). An adapted triage system has to assure that all patients requiring emergency evaluation are identified according to their clinical condition. It has been described as the sorting of medical conditions into different categories to achieve a true priority of care. Standard triage scales have been developed but a universal accurate interpretation has not yet been established. The Manchester Triage system, the Canadian Triage and Acuity scale and the Emergency Severity index, and the Australian Triage scales are the most commonly used triage systems in EDs (1). The Emergency Nurse Association triage manual describes several triage systems including 3-, 4-, and 5-level systems (2). In Turkey, in 2009, the Ministry of Health mandated a three-level emergency triage scale coded with the colours red, yellow and green in descending order of acuity (3). It has been noticed that there is little agreement on triage protocols despite its widespread use. A valid and reliable triage instrument would serve precious values like health care resources, fairness in distributions and values of human life (4). Triage acuity rating systems have been based solely on the acuity of the patient, determined through the nurse's assessment of vital signs, subjective and objective information, past medical history, allergies, and medications. Such systems require the nurse to assign an acuity level by making a judgment about how sick the patient is and how long the patient can wait to be seen by a provider. ED patient triage is a complex interaction between two persons in which verbal information (the patient history), visual cues (nonverbal communication), physical findings (limited physical examination), and vital signs all inform the decision making process. Each component likely plays an important part in accurate triage, with the relative importance of each element varying on a case-by-case basis. Vital signs have been reported to be of importance in triage decisions. For certain individuals, a triage process that does not account for these parameters may fail to recognize the actual urgency of the patient's presentation (5). In an ideal situation it is expected that if different people perform triage on same patients with same triage system, they would arrive at the same triage category. But the situation is not always like this and sometimes there seems disagreement about the triage category of the patient (6). The objective of this study was to measure agreement and acuity on the urgency of an ED patient between the points of views of triage nurses, ED residents, intern doctors (last year medical students), and ED physicians by using several parameters. Second, we sought to determine which vital parameters affect triage decision by creating several mods with different parameters and measure the duration of triage decision for each rater.

Materials and Methods

This study was conducted prospectively in an academic ED, which is a tertiary medical center ED in Turkey. This study was approved by the Ankara University Faculty of Medicine Ethics Committee (approval number: 13-629-16). A total of 550 patients were enrolled, patients were chosen in different hours of the day for varied complaints. Patients who were 17 years of age or younger were excluded from the study due to the different emergency criteria for pediatric patients. Triage categories were determined by triage nurses, intern doctors (last year medical students), senior ED residents and three attending emergency physicians. Emergency attending physicians were all five-year experts, triage nurses had at least two years of experience in the ED, all residents were at least in their third year of residency, and only intern doctors had no experience of the ED. In order to improve uniformity, all raters attended 16 hours training lectures in which triage and its categories and also basic life support and trauma life support were defined.

Eleven mods were defined with several components, for each mod 50 patients were selected, the mods contents were as followed.

Mod 1: vital signs (temperature, pulse, blood pressure, respiratory rate)

Mod 2: vital signs + Glasgow Coma scale (GCS)

Mod 3: vital signs + blood sugar

Mod 4: vital signs + pain

Mod 5: vital signs + oxygen saturation

Mod 6: vital signs + GCS + pain

Mod 7: vital signs + oxygen saturation + blood sugar

Mod 8: vital signs + blood sugar + GCS

Mod 9: vital signs + oxygen saturation + pain

Mod 10: vital signs + blood sugar + pain

Mod 11: vital signs + oxygen saturation + GCS

In order to assess urgency in a short period of time, and reduce triage decision disagreement, a three-level triage system was adopted accordingly to Content of the Ministry of Health of Turkey's emergency triage instrument (3). Triage categories were defined as follows:

Level 1: Emergent; patients assigned to triage level 1 required immediate medical attention with potentially life threatening conditions.

Level 2: Urgent; patients should receive attention within 30 minutes with no threat to life or limb.

Level 3: Non-urgent; assignment to triage level 3 meant that the condition with which the patient present is non-urgent and medical care can be delayed.

A nurse in charge of vital signs required for each mod, had to register the values according to the mod chosen. The healthcare professional that had to decide final triage level of the patient saw the patient after the data were collected and registered.

In cases accepted level 1 of urgency, tests and necessary critical procedures were began because emergency of patient. During this study, there was no interruption in the normal order and functioning of the ED.

Each rater had to independently categorize patient's status according to determined components. The triage judgments made by emergency physicians were considered a gold standard. The time for triage decision of all raters was also measured except emergency physicians, because the 3 attending emergency physicians made a common decision on patient's triage level considering admission and outcomes. They saw the patients, and then were able to consider laboratory results and final diagnosis.

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS for Windows Version 15.0 program. To evaluate the agreement between raters triage decisions, the chance-adjusted measure of agreement kappa (K) was calculated. Kappa is a measure that is frequently used in reliability studies. A kappa value of 0 represents the amount of agreement that can be expected from random chance, and 1 represents perfect agreement between the raters. Cohen suggested the Kappa result be interpreted as follows: values ≤ 0 as indicating no agreement and 0.01–0.20 as none to slight, 0.21–0.40 as fair, 0.41–0.60 as moderate, 0.61–0.80 as substantial, and 0.81–1.00 as almost perfect agreement (7).

Results

Triage data were collected for 550 patients. From the 550 patients, 43.5% (n=239) were male, 56.5% (n=311) were female.

The mean age of the 550 patients who were enrolled into the study was 49.9 (standard deviation ± 20.149) years. The demographic characteristics of the study population are presented in Table 1. Our emergency physicians evaluations, considered as gold standard attributed level 1 to 30.7 % of the patients, gave 23.5% a level 2 of triage and 45.8% were considered as non-urgent (level 3) (Table 2). Of the 550 patients included in the study, agreement for nurses was 0.374, kappa value between interns and physician was 0.257, and a value of 0.311 was found for residents (Table 3).

When considering kappa value for each mod, we noticed that except for one mod, nurses-physician agreements were

at least considered fair. Nurses' evaluations were observed to be moderate for 5 mods. The highest kappa value was found in mod 5, which contained vital signs and oxygen saturation.

Intern doctors had the lowest kappa value for overall patients, the highest value was observed in mod 11 with a moderate score of 0.405, whereas in this mod, both nurses and residents had only a fair agreement with the physician.

Besides kappa between raters, generalized kappa was considered (Table 4). Among 4 raters, the highest level of agreement was found using mods 5 and 6. Of 11 modes, we noticed a generalized kappa score higher than 0.4 in 5 mods

Table 1: Demographics of the study

	Gender				Age (Mean)
	Female		Male		
	n	%	n	%	
Mod 1	31	62	19	38	39.52
Mod 2	32	64	18	36	51.04
Mod 3	32	64	18	36	54.24
Mod 4	27	54	23	46	45.72
Mod 5	24	48	26	52	52
Mod 6	30	60	20	40	51.78
Mod 7	25	50	25	50	53.36
Mod 8	26	52	24	48	54.82
Mod 9	28	56	22	44	42.98
Mod 10	33	66	17	34	52.6
Mod 11	23	46	27	54	51.66
Total	311	56.5	239	43.5	49.97

Table 2: Emergency physician decision: percentage of patients for each triage level and each mod

Mod	Triage level		
	1	2	3
Mod 1 (VS)	8	28	64
Mod 2 (VS+GCS)	28	16	56
Mod 3 (VS+BS)	42	22	36
Mod 4 (VS+pain)	26	28	46
Mod 5 (VS+O ₂ sat)	26	24	50
Mod 6 (VS+pain+GCS)	28	20	52
Mod 7 (VS+O ₂ sat+BS)	38	18	44
Mod 8 (VS+BS+GCS)	44	22	34
Mod 9 (VS+O ₂ sat+pain)	28	18	54
Mod 10 (VS+BS+pain)	28	42	30
Mod 11 (VS+ O ₂ sat+GCS)	42	20	38
Total	30.7	23.5	45.8

VS: Vital signs (body temperature, pulse, blood pressure, respiratory rate), GCS: Glasgow Coma scale, BS: Blood sugar, O₂sat: Oxygen saturation

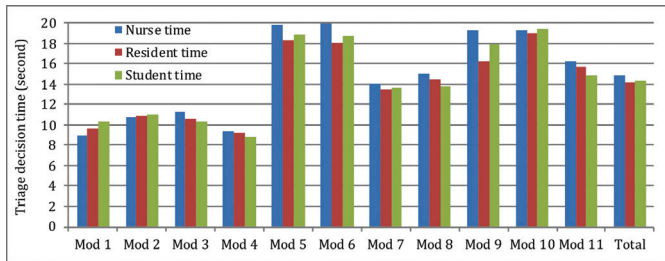


Figure 1: Triage decision time of raters for each mod

Table 3: Agreement between raters in each mod for different levels of triage

	Nurses	Intern doctors	Residents
Mod 1 (VS)	0.131	0.089	0.246
Mod 2 (VS+GCS)	0.420	0.258	0.452
Mod 3 (VS+BS)	0.328	0.144	0.292
Mod 4 (VS+pain)	0.274	0.343	0.209
Mod 5 (VS+O ₂ sat)	0.558	0.311	0.444
Mod 6 (VS+pain+GCS)	0.513	0.298	0.612
Mod 7 (VS+O ₂ sat+BS)	0.492	0.281	0.413
Mod 8 (VS+BS+GCS)	0.333	0.252	0.136
Mod 9 (VS+O ₂ sat+pain)	0.415	0.179	0.179
Mod 10 (VS+BS+pain)	0.204	0.097	0.138
Mod 11 (VS+O ₂ sat+GCS)	0.277	0.405	0.297
Total	0.374	0.257	0.311

VS: Vital signs (body temperature, pulse, blood pressure, respiratory rate), GCS: Glasgow Coma scale, BS: Blood sugar, O₂sat: Oxygen saturation

Table 4: Generalized kappa results for all raters

	Generalized kappa (4 raters)
Mod 1 (VS)	0.313
Mod 2 (VS+GCS)	0.408
Mod 3 (VS+BS)	0.266
Mod 4 (VS+pain)	0.386
Mod 5 (VS+O ₂ sat)	0.466
Mod 6 (VS+pain+GCS)	0.458
Mod 7 (VS+O ₂ sat+BS)	0.404
Mod 8 (VS+BS+GCS)	0.327
Mod 9 (VS+O ₂ sat+pain)	0.387
Mod 10 (VS+BS+pain)	0.242
Mod 11 (VS+ O ₂ sat+GCS)	0.433
Total	0.384

VS: Vital signs (body temperature, pulse, blood pressure, respiratory rate), GCS: Glasgow coma scale, BS: Blood sugar, O₂sat: Oxygen saturation

(modes 2, 5, 6, 7, and 11). Mod 2 evaluated vital signs and GCS, mod 5 gave along with vital signs oxygen saturation, in mod 6, pain and GCS were registered, mod 7 contained oxygen saturation and blood sugar, and finally mod 11 components were oxygen saturation and GCS. The highest agreement was found in mode 5 with a score considered moderate of 0.466.

In order to evaluate triage decision time, each rater's time to decision for a triage code was measured (Figure 1). According to our findings, except mod 9 there was no statistically significant difference between all raters. Mod 9 parameters were vital signs, oxygen saturation and pain, although triage nurses time decision was longer in this mod than residents and interns, their level of agreement was moderate whereas residents and interns gave a poor level of agreement in this mod.

Discussion

Triage is a complex decision-making process and several triage scales have been designed as decision-support system to guide correct decision. The triagists must be experienced with clinical features of patients presenting at the ED and well trained for the particular triage tool. Furthermore, the triage system must be to match the broad spectrum of patients visiting the ED.

Triage studies have stated important principles in the application of triage criteria. It remains essential that patients be assessed appropriately and assigned a triage acuity that accurately reflects their severity of illness so they receive safe and timely care (8).

Previously, scoring systems-including physiological parameters-to predict mortality have been described, but in most triage methods used in EDs, vital signs or laboratory parameters are not included as standard assessments. However, vital signs have been reported to be of importance and superior for predicting mortality and stratifying level of urgency (2, 9,10,11).

Our study shows a moderate level of agreement between triage nurses, intern doctors, residents and emergency physicians in decision to categorize patient's urgency. This finding corroborates with the results of previous studies of Durand et al. (6), Brillman et al. (12), and Caterino et al. (13).

Findings of a study conducted by Pourasghar showed that there is little agreement between the triage nurses and ED physicians on the triage category of the patients. Kappa, which was used as a measure for inter-rater reliability of triages performed by the ETS, was in the range of poor to moderate agreement.

To our literature investigation, our study is the first to compare triage agreement between different health care

professionals with and without triage experience by conducting real-life settings.

Despite most of triage studies that are based on fictitious cases rather than real-life settings, our study is a prospective one in which all raters have seen all patients (14). According to Farrokhinia's systematic review, most triage scales present insufficient scientific evidence for assessing inter-rater agreement (14).

Brillman et al. (12) found only moderate levels of nurse and physician agreement in the categorization of patients according to a 4-level scale of urgency and similar results for triage on presentation have been obtained for urgent versus non-urgent assignment (15).

This study shows that the level of inter-observer agreement was not uniform across all mods. According to the mod analyzed, agreement was not uniform. Parameters assigned in each mod affected the level of agreement between observers. It seemed that mods 5, 6 and 7 showed better harmony. Mod 5 gave oxygen saturation along with vital signs, in mod 6, pain and GCS were registered, and mod 7 contained oxygen saturation and blood sugar. According to our results, oxygen saturation and GCS were the components that gave better agreement with gold standard. Since the rapidity of assessment and the accuracy of the judgments are often critical for patient safety, triage decisions can mark a profound effect on the outcomes of patients admitted. Although a variety of triage methods are in use, internationally no consensus has been reached on the functions that should be measured. The accuracy of triage decisions is also contingent upon the nature and quality of the data obtained by the nurse to decide acuity (16).

With this study, we have been able to distinguish different triage decisions considering combination of several parameters accompanied to vital signs. Mods 5 and 6 in which oxygen saturation, pain and GCS were considered seemed to be the parameters that resulted with better level of agreement between health care professionals. Knowing patient's oxygen saturation which is a non-invasive, easy to evaluate parameter revealed amelioration of agreement. In two studies which aimed to predict acute mortality after ED arrival, oxygen saturation was found to be one of the three variables, along with age and level of consciousness that best predict mortality during hospitalization (10,17). According to Widgren and Jourak (11) study, a protocol that includes physiological parameters could be a sensitive tool to find those critically ill. This confirms that a standardized clinical triage including vital signs as a standard assessment and not only chief complaints in the triage decision, is of importance to increase the sensitivity to find those at medical risk on admission to the ED.

The benefits claimed for triage include a reduction in waiting times, especially for more urgent patients. In order to evaluate triage decision time, each rater's time to decision for a triage code was measured by the software. According to our findings, except mod 9 there was no statistically significant difference between all raters. Mod 9 parameters were vital signs, oxygen saturation and pain, although triage nurses time decision was longer in this mod than residents and interns, their level of agreement was moderate whereas residents and interns gave a poor level of agreement in this mod. We could conclude that nurses, interns, residents gave the triage decision in a same range of time.

Of our 550 patients, emergency physicians gave 169 patients level 1 of triage urgency, whereas nurses gave level 1 to only 78, interns to 76 and residents to 59. However other studies show that nurses prefer to err on the side of safety and consistently give higher priorities than doctors (18), in our findings all raters tend to under-triage. If under-triage occurs, potentially seriously ill patients may be triaged as non-urgent, resulting in an increase risk of adverse outcomes for these patients. A decision that under-estimates a person's level of clinical urgency may impede time critical intervention. Despite all raters did undertriage, nurses were the least to do it.

Conclusion

In emergency medicine, there is a strong need for sensitive tools to identify and characterize patients at admission to the ED. Therefore, it is important that ED triage and management be more standardized to minimize the inter-rater disagreement, since vital signs and assessment of important physiological parameters are of major importance in all adult patients admitted to the ED.

The findings in our study suggest that anyone who decides on triage level will need a decision support system. This will increase accuracy and quality and will shorten the duration of triage decision; further investigations should be done in this regard. Our study shows that the nurses were able to give as accurate and quick triage decision as the doctors, and the most important parameters in triage decision are oxygen saturation and GCS. Stronger scientific evidence is needed to determine which of the vital signs have the greatest prognostic value in triage.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ankara University Faculty of Medicine Ethics Committee (approval number: 13-629-16).

Informed Consent: Written informed consent form was signed by all participants for our study.

Authorship Contributions

Concept: O.P., A.K.T., M.G.E., S.G., A.B.O., A.H.E., S.G., Design: O.P., M.G.E., A.K.T., S.G., A.B.O., Data Collection or Processing: O.P., S.G., M.G.E., A.K.T., S.G., Analysis or Interpretation: O.P., A.K.T., M.G.E., S.G., A.B.O., A.H.E., S.G., Literature Search: A.K.T., S.G., A.B.O., Writing: O.P., A.K.T., M.G.E., S.G., A.B.O., A.H.E., S.G.

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

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

References

- Moll HA. Challenges in the validation of triage systems at emergency departments. *J Clin Epidemiol* 2010;63:384-388.
- Travers DA, Wller AE, Bowling JM, et al. Five-level triage system more effective than three-level in tertiary emergency department. *J Emerg Nurs* 2002;28:395-400.
- Erimşah ME, Yaka E, Yilmaz S, et al. Inter-rater reliability and validity of the Ministry of Health of Turkey's mandatory emergency triage instrument. *Emerg Med Australas* 2015;27:210-215.
- Alquraini M, Awad E, Hijazi R. Reliability of Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale (CTAS) in Saudi Arabia. *Int J Emerg Med* 2015;8:80.
- Cooper RJ, Schriger DL, Flaherty HL, et al. Effect of vital signs on triage decisions. *Ann Emerg Med* 2002;39:223-232.
- Durand AC, Gentile S, Gerbeaux P, et al. Be careful with triage in emergency departments: interobserver agreement on 1,578 patients in France. *BMC Emerg Med* 2011;11:19.
- McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22:276-282.
- Garbez R, Carrieri-Kohlman V, Stotts N, et al. Factors influencing patient assignment to level 2 and level 3 within the 5-level ESI triage system. *J Emerg Nurs* 2011;37:526-532.
- Baumann MR, Strout TD. Evaluation of the Emergency Severity Index (version 3) triage algorithm in pediatric patients. *Acad Emerg Med* 2005;12:219-224.
- Olsson T, Terent A, Lind L. Rapid Emergency Medicine score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients. *J Intern Med* 2004;255:579-587.
- Widgren BR, Jourak M. Medical Emergency Triage and Treatment System (METTS): a new protocol in primary triage and secondary priority decision in emergency medicine. *J Emerg Med* 2011;40:623-628.
- Brillman JC, Doezema D, Tandberg D, et al. Triage: limitations in predicting need for emergent care and hospital admission. *Ann Emerg Med* 1996;27:493-500.
- Caterino JM, Holliman CJ, Kunselman AR. Underestimation of case severity by emergency department patients: implications for managed care. *Am J Emerg Med* 2000;18:254-256.
- Farrohknia N, Castrén M, Ehrenberg A, et al. Emergency department triage scales and their components: a systematic review of the scientific evidence. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:42.
- Read S, George S, Westlake L, et al. Piloting an evaluation of triage. *Int J Nurs Stud* 1992;29:275-288.
- Gerdtz MF, Bucknall TK. Triage nurses' clinical decision making. An observational study of urgency assessment. *J Adv Nurs* 2001;35:550-561.
- Goodacre S, Turner J, Nicholl J. Prediction of mortality among emergency medical admissions. *Emerg Med J* 2006;23:372-375.
- George S, Read S, Westlake L, et al. Differences in priorities assigned to patients by triage nurses and by consultant physicians in accident and emergency departments. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:312-315.

DOI: 10.4274/atfm.22931

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):158-161

Total Diz Artroplastisinde Cerrahi Süresince Pnömatik Turnike Kullanımı ile Çimentolama Sırasında Pnömatik Turnike Kullanılmasının Erken Dönem Kan Kaybı Üzerinde Etkisi

Effect of Tourniquet Inflated for All the Surgery Versus Tourniquet Inflated Only at the Time of Cementation on Early Blood Loss at Total Knee Arthroplasty

İD Hakan Kocaoğlu¹, İD Mahmut Kalem¹, İD Anıl Özbek², İD Kerem Başarır¹, İD Bülent Erdemli¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Yozgat Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Yozgat, Türkiye

Öz

Amaç: Total diz protezi (TDP) cerrahisi sırasında turnike kullanımı intraoperatif kan kaybını ve cerrahi saha görünümünü artırmak için kullanılmaktadır. Ancak güncel literatürde turnike kullanım teknikleri ile değişik sonuçlar bulunmaktadır. Retrospektif olarak planladığımız çalışmamızın amacı; TDP cerrahisi süresi boyunca turnike kullanılmış hastalar ile, yalnızca çimentolama esnasında turnike kullanılmış hastaların postoperatif kan kaybı ve kan transfüzyon ihtiyaçlarını belirleyerek intraoperatif turnike kullanım süresinin postoperatif kan kaybına etkisini irdelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 407 hasta dahil edilmiş olup 153 hastanın (grup 1) tüm TDP cerrahisi süresinde turnike kullanılmış, 254 hastanın ise cerrahi içerisinde sadece çimentolama aşamasında turnike kullanılmıştır. Hastaların preoperatif ve postoperatif hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), trombosit (Plt), beyaz küre ve postoperatif kan transfüzyon ihtiyaçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamız sonucunda her iki grup içinde postoperatif Hb, Htc, Plt değerleri açısından anlamlı düşüş saptanır ($p<0,05$) iken iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde, iki grup arasında postoperatif kan transfüzyon ihtiyacı açısından da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler ışığında; intraoperatif kullanılan transamin ve diğer kanama azaltıcı yöntemler ile beraber sadece çimentolama sırasında kullanılan turnike uygulaması postoperatif kan kaybı ve kan transfüzyon ihtiyacı için, tüm cerrahi süresince kullanılan turnike yöntemi kadar etkili bir yöntemdir. Buna ek olarak turnike bağlı gelişen postoperatif komplikasyonları azaltıcı bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diz Artroplastisi, Turnike, Kan Kaybı

Abstract

Objectives: Tourniquet is used at total knee arthroplasty (TKA) for decreasing intra-operative blood loss and to provide a blood free exposure. However, there are many discrepancies for the ideal tourniquet technique. Our study aims to compare two tourniquet using techniques, throughout the surgery vs. only at the time of cementing components, by means of early blood loss retrospectively at TKA.

Materials and Methods: Four hundred and seven patients were enrolled to our study where 153 of them were operated with tourniquet inflated for all the TKA surgery while 254 of them operated with the tourniquet inflated only at the time of cementation. Hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc), platelet (Plt), white blood cell counts for pre-operative and postoperative period and early postoperative need for blood transfusion data were extracted.

Results: Results revealed that for both groups Hb, Htc and Plt levels drop postoperatively while there was no difference in-between groups. Also, the need for blood transfusion was not significantly different.

Conclusion: Our results confirm with the help of supplementary measures like tranexamic acid and hypotensive anesthesia tourniquet use for only cementing the components is effective as prolonged usage of tourniquet by means of early blood loss at TKA. We also believe this kind of tourniquet regimen will reduce complications.

Key Words: Knee Arthroplasty, Tourniquet, Blood Loss

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hakan Kocaoğlu,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 302 45 12 E-posta: kocaoğlu@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1421-3555

Geliş Tarihi/Received: 06.02.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 17.04.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Elektif total diz protezi (TDP) cerrahisi esnasında; cerrahi alanda görünürlüğü artırmak ve intraoperatif kan kaybından kaçınmak için uzun yıllardır pnömotik turnike kullanılmaktadır (1-3). Ortopedi cerrahlarının birçoğu hala TDP cerrahi süresi boyunca sistolik kan basıncı üzerinde şişirilmiş pnömotik turnike kullanmaktadır (4-7). Pnömotik turnike kullanımının potansiyel avantajları; kansız cerrahi alanı, çimento-kemik interdijitasyonunun artırılması ve cerrahi süresini kısaltmak olarak bildirilmiştir (3,4,7). Bununla birlikte turnike kullanımın dezavantajları ise; sinir felci, vasküler hasar, kas hasarı, postoperatif ödem ve sertlik olarak bildirilmiştir (8,9). Literatürde intraoperatif turnike şişirme ve indirmenin, kardiyorespiratuvar fonksiyonlara etki ederek kardiyak arrestte yol açabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur ve yüksek oranda derin ven trombozuna yol açabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (10-16). Buna ek olarak intraoperatif turnike kullanımına alternatif yöntemlerde mevcuttur. Bu yöntemlerden bazıları; tamamen turnikesiz yöntem, intraoperatif hipotansif anestezi ve sadece çimentolama esnasında şişirilen pnömotik turnike yöntemi olarak literatürde yer almaktadır (17). Bizim çalışmamızın hipotezi ise; postoperatif kan kaybı ve kan transfüzyon ihtiyacı açısından, TDP cerrahisi içerisinde yalnızca çimentolama aşamasında turnike kullanımının, tüm cerrahi boyunca turnike kullanımı kadar, kan kaybı ve kan transfüzyonu açısından etkili olduğu ve daha az turnikeye bağlı komplikasyona yol açacağı yönündedir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onayı alınmış (10-432-16, 23.05.2016) ve hastanemizin ortopedi ve travmatoloji anabilim dalı tarafından 2014 ile 2015 yılları arasında gonartroz tanısı ile TDP ameliyatı yapılmış 407 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız retrospektif olarak planlanmış olup hasta kayıtlarına hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşılmıştır. Kırk beş yaşından küçük, bilinen kanama bozukluğu olan ya da International Normalized Ratio değeri 2'den büyük olan, antikoagülan ilaç kullanımı olan, anemisi olan [hemogloblin (Hb) <10 mg/dL], romatolojik hastalıkları olan, eş zamanlı bilateral TDP cerrahi uygulanan

ve revizyon TDP yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamıza dahil olan 407 hasta hastaneye başvuru tarihlerine göre rastgele olarak kliniğimizde öğretim üyesi olan iki ortopedi cerrah tarafından ameliyat edilmiştir. Cerrahlardan biri rutin olarak tüm cerrahi süresince turnike kullanırken diğeri de rutin olarak sadece çimentolama sırasında turnike kullanmaktadır. Bu sayede hastalar turnike kullanımı açısından rastgele olarak iki gruba ayrılmışlardır. Grup 1'in (n=153) tüm ameliyatı boyunca turnike kullanmış olup, grup 2'nin (n=254) ameliyatında ise sadece çimentolama aşamasında turnike kullanmıştır. Her iki grup için preoperatif ve postoperatif olarak Hb, hematokrit (Htc), trombosit, beyaz küre (BK) çalışılmıştır. Tüm hastalarımıza uygulanan anestezi yöntemi aynı olup spino-epidural rejyonel anestezi tercih edilmiştir. Kanama kontrolü amacıyla tüm hastalara cerrahi öncesinde 1,5 gram traneksemik asit intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Cerrahi girişim olarak; medial parapatellar yolla yapılmıştır. Rutin olarak intraoperatif Ranawat periartiküler enjeksiyon solüsyonu (18) uygulanmış ve hiçbir hastada dren kullanılmamıştır. Hastalar postoperatif ilk 24 saat kompresif pansuman ile takip edilmiştir. Yirmi dördüncü saat sonunda tüm hastaların tekrar Hb, Htc, trombosit, BK değerleri ve kan transfüzyon ihtiyaçları kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analiz aşamasında birden fazla istatistiksel yöntem kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun testi için; Paired t testi kullanıldı. Eşleştirilmiş gruplara ilişkin farkların boyutlarını analiz etmek için, Wilcoxon testi kullanıldı. Verilerin iki ya da çok yönlü çapraz tablo biçiminde karşılaştırılması için, ki-kare testi istatistiksel analiz yöntemi olarak kullanılmıştır. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza dahil olan 407 hasta randomize olarak iki gruba ayrılmıştır; grup 1 (n=153, %37,6), grup 2 (n=254,

Tablo 1: Grupların demografik bilgileri

	Yaş	Cinsiyet (K/E)
Grup 1 (n=153)	67,86	124/29
Grup 2 (n=254)	68,78	224/30

K: Kadın, E: Erkek

Tablo 2: Grupların cerrahi öncesi ve sonrası hemogloblin, hematokrit, platelet ve beyaz küre değerleri

		Hemogloblin (g/dL)	Hematokrit (%)	Platelet (x1000/ μ L)	Beyaz küre (x1000/ μ L)
Grup 1 (n=153)	Cerrahi öncesi	12,67	38,72	232,85	8,92
	Cerrahi sonrası	10,89	33,19	209,56	10,1
Grup 2 (n=254)	Cerrahi öncesi	12,27	37,63	248,56	9,35
	Cerrahi sonrası	10,66	32,45	229,11	11,2

%62,4). Hastaların yaş ortalaması; 68,4 (46-89) yaş, cinsiyet dağılımları ise; %85,5 kadın, %14,5 erkek olarak belirlenmiştir ve bu iki değişken açısından her iki grup arasındaki dağılım açısından fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 1). Çalışmamıza dahil olan gruplar için; Hb, Htc, trombosit ve BK preoperatif ve postoperatif değerleri karşılaştırılmıştır. Postoperatif 24. saat; Hb, Htc ve trombosit değerleri açısından her iki grupta da preoperatif değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,05$); fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Postoperatif 24. saat BK değerleri açısından her iki grupta da preoperatif değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,05$) fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Çalışmamıza dahil olan tüm hastalar için postoperatif ilk 24 saatte kan transfüzyonu ihtiyacı olan hastalar belirlenmiştir. Bu hastaların gruplar arasında dağılımı; grup 1 için %2,6 (n=4), grup 2 için %4,3 (n=11) olarak saptanmıştır ve gruplar arasında kan transfüzyon ihtiyacı olan hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$). Hastalarımızın, hastanede yatış süreleri 4,88 (1-18) gün olarak saptanmıştır. Bu sürelerin gruplar arasındaki dağılımı ise grup 1 için ortalama 4,66 (1-6) gün, grup 2 için ise 5,02 (3-18) gün olarak saptanmıştır. Hastanede yatış süresi olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamıza dahil olan 407 hastanın hiçbirinde turnikeye bağlı olarak gelişen postoperatif komplikasyon gözlenmemiştir.

Tartışma

Bu çalışmada total diz artroplastisi sırasında iki farklı turnike uygulaması (tüm cerrahi oyunca ve sadece çimentolama sırasında) ile opere edilmiş hastaların postoperatif kan kaybı, kan transfüzyon miktarlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Traneksamik asit kullanımı ve hipotansif reyonel anestezi varlığında kullanılan her iki turnike yöntemi arasında erken dönemde kan kaybı miktarı ve komplikasyonlar açısından fark saptanmamıştır. Literatürde, TDP cerrahisi sırasında pnömotik turnike kullanımının potansiyel birçok avantaj ve dezavantajları bildirilmiştir (19,20). Lee ve ark. (21) 55 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında intraoperatif kullanılan pnömotik turnikenin ameliyat sonunda yapılan kompresif pansumana kadar kullanılmasını ve bu sayede perioperatif kan kaybının daha az olacağını bildirmektedir. Bununla birlikte, TDP cerrahisinde turnike kullanımı sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle rutin kullanımları hakkında tartışmalar mevcuttur (22,23). Turnike kullanımı ile ilgili en sık görülen komplikasyonlar postoperatif erken dönemde görülür ve kısa sürede sorunsuz olarak düzelirler (24,25). Bu komplikasyonlar çalışmamızın araştırma konusu olmamak ile birlikte; uzun süreli turnike ile ameliyat edilen dizlerde nispeten daha yüksek ağrı

skorunun, iskemi ve ağrıya neden olan yüzeysel sinirlerin ve damarların sıkışmasına neden olan yüksek basınçlı bir turnike kullanılması olabileceği sonucuna varmış yayınlar mevcuttur (17). Bu çalışmalara ek olarak güncel literatürde TDP cerrahisi içerisinde pnömotik turnike kullanımının postoperatif kan kaybı ve kan transfüzyon ihtiyacı arasında anlamlı birliktelik olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (26,27). Smith ve Hing (27) yaptıkları meta-analizde değişik oranlarda komplikasyona yol açabilen tüm cerrahi süresince pnömotik turnike kullanımının postoperatif kan kaybı, kan transfüzyon ihtiyacı ve hastanede yatış süresi açısından istatistiksel anlamlı bir yararının bulunmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz sonuçlar Smith ve Hing (27) çalışmalarında vardıkları sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızın belli başlı zayıflıkları bulunmaktadır. Hastalarımızın cerrahileri sırasında aynı cerrahi yaklaşımın kullanılmış olmasına rağmen her iki cerrah intraoperatif olarak farklı implantlar tercih etmiştir. Literatürde intraoperatif kan kaybının simultene olarak ölçüldüğü prospektif çalışmalar bulunmaktadır fakat çalışmamız retrospektif olarak planlanmış olması nedeniyle çalışmamızda bu kriter değerlendirilememiştir.

Sonuç

Sonuç olarak; intraoperatif kullanılan transamin ve diğer kanama azaltıcı yöntemler ile beraber sadece çimentolama sırasında kullanılan turnike uygulaması postoperatif kan kaybı ve kan transfüzyon ihtiyacı için, tüm cerrahi süresince kullanılan turnike yöntemi kadar etkili bir yöntemdir. Buna ek olarak turnike bağlı gelişen postoperatif komplikasyonları kaçınmak adına uygun bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onayı alınmıştır (10-432-16, 23.05.2016).

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.K., K.B., B.E., Konsept: H.K., B.E., Dizayn: H.K., K.B., Veri Toplama veya İşleme: A.Ö., M.K. Analiz veya Yorumlama: A.Ö., M.K., H.K., Literatür Arama: A.Ö., Yazan: H.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Abdel-Salam A, Eyres KS. Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. A prospective randomised study. J Bone Joint Surg Br 1995;77:250-253.

2. Tetro AM, Rudan JF. The effects of a pneumatic tourniquet on blood loss in total knee arthroplasty. *Can J Surg* 2001;44:33-38.
3. Fukuda A, Hasegawa M, Kato K, et al. Effect of tourniquet application on deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127:671-675.
4. Aglietti P, Baldini A, Vena LM, et al. Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res* 2000;371:169-177.
5. Lee YH, Wei FC, Lee J, et al. Effect of post-ischaemic reperfusion on microcirculation and lipid metabolism of skeletal muscle. *Microsurgery* 1995;16:522-527.
6. Harvey EJ, Leclerc J, Brooks CE, et al. Effect of tourniquet use of blood loss and incidence of deep vein thrombosis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1997;12:291-296.
7. Wakankar HM, Nicholl JE, Koka R, et al. The tourniquet in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:30-33.
8. Palmer SH, Graham G. Tourniquet-induced rhabdomyolysis after total knee replacement. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:416-417.
9. Silver R, de la Garza J, Rang M, et al. Limb swelling after release of a tourniquet. *Clin Orthop Relat Res* 1986;206:86-89.
10. Klenerman L. The tourniquet in surgery. *J Bone Joint Surg Br* 1962;44:937-943.
11. Klenerman L, Crawley J. Limb blood flow in the presence of a tourniquet. *Acta Orthop Scand* 1977;48:291-295.
12. Klenerman L. The tourniquet in operations on the knee: a review. *J R Soc Med* 1982;75:31-32.
13. Padala PR, Rouholamin E, Mehta RL. The role of drains and tourniquets in primary total knee replacement: a comparative study of TKR performed with drains and tourniquet versus no drains and adrenaline and saline infiltration. *J Knee Surg* 2004;17:24-27.
14. McGrath BJ, Hsia J, Epstein B. Massive pulmonary embolism following tourniquet deflation. *Anaesthesiology* 1991;74:618-620.
15. Patterson S, Klenerman L. The effect of pneumatic tourniquet on the ultrastructure of skeletal muscle. *J Bone Joint Surg Br* 1979;61:178-183.
16. Shenton DW, Spitzer SA, Mulrennan BM. Tourniquet-induced rhabdomyolysis: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:1405-1406.
17. Vaishya R, Agarwal AK, Vijay V, et al. Short term outcomes of long duration versus short duration tourniquet in primary total knee arthroplasty: A randomized controlled trial. *J Clin Orthop Trauma* 2018;9:46-50.
18. Connelly JO, Edwards PK, Mears SC, et al. Technique for Periarticular Local Infiltrative Anesthesia Delivery Using Liposomal Bupivacaine in Total Knee Arthroplasty. *J Surg Orthop Adv* 2015;24:263-266.
19. Ishii Y, Matsuda Y. Effect of the timing of tourniquet release on perioperative blood loss associated with cementless total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J Arthroplasty* 2005;20:977-983.
20. Saunders KC, Louis DL, Weingarden SL, et al. Effect of tourniquet time on post-operative quadriceps function. *Clin Orthop* 1979;143:194-197.
21. Lee YH, Wei FC, Lee J, et al. Effect of postischaemic reperfusion on microcirculation and lipid metabolism of skeletal muscle. *Microsurgery* 1995;16:522-527.
22. Lotke PA, Faralli VJ, Orenstein EM, et al. Blood loss after total knee replacement: effects of tourniquet release and continuous passive motion. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:1037-1040.
23. Tai TW, Lin CJ, Jou IM, et al. Tourniquet use in total knee arthroplasty: a meta- analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19:1121-1130.
24. Jarolem KL, Scott DF, Jaffe WL, et al. A comparison of blood loss and transfusion requirements in total knee arthroplasty with and without arterial tourniquet. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1995;12:906-908.
25. Wauke K, Nagashima M, Kato N, et al. Comparative study between thromboembolism and total knee arthroplasty with or without tourniquet in rheumatoid arthritis patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002;122:442-446.
26. Jiang FZ, Zhong HM, Hong YC, et al. Use of a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Sci* 2015;20:110-123.
27. Smith TO, Hing CB. Is a tourniquet beneficial in total knee replacement surgery? A meta-analysis and systematic review. *Knee* 2010;17:141-147.

DOI: 10.4274/atfm.65375

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(2):162-165

Comparison of Chest Tube and Intrapleural Catheter Applied for Benign Pleural Effusions

Benign Plevral Efüzyonlarda Uygulanan Göğüs Tüpü ve İntraplevral Kataterlerin Karşılaştırılması

Murat Sarıçam

Tekirdağ Namık Kemal University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Tekirdağ, Turkey

Abstract

Objectives: The aim of our current study was to compare the chest tube and intrapleural catheter applied for non-malignant pleural effusions.

Materials and Methods: Between March 2016 and April 2017, 33 patients with pleural effusion but bearing no history of malignancy were accepted to the study. After pathological examination of the effusions, the cases diagnosed as malignant pleural effusion were excluded. Twenty eight French chest tubes and 8 French intrapleural catheters (B. Braun, Melsungen, Germany) were applied for drainage. The patients were evaluated in terms of age, gender, the etiology of the effusion, the side of the procedure, the amount of drainage, length of in-hospital stay, the level of pain and complications. The pain level was calculated using Visual Analogue scale (VAS). The data was evaluated statistically by Mann-Whitney U test. A p value <0.05 was accepted as being statistically significant.

Results: Among 20 male (61%) and 13 female (39%) patients, we applied chest tube in 14 (42%) and intrapleural catheter in 19 (58%) cases. Mean age of our patients was calculated as 66.8 (range: 28-93) years. The procedures were performed at right side in 20 (61%) and at left side in 13 (39%) cases. The mean drainage amount was calculated as 2219 (range: 500-4700) mL. Fourteen cases (42%) had parapneumonic effusions while the cause of the effusions were heart failure in 15 (45%) and renal failure in 4 (13%) cases. The mean duration of in-hospital stay was 4.93 days after chest tube application and 3.05 days for the patients treated with intrapleural catheter. The mean pain level calculated by VAS was 6.21 in chest tube group and 3.94 in intrapleural catheter group, respectively. One patient treated with chest tube suffered intercostal artery injury. When two groups were statistically analysed, significant difference was calculated for time of in-hospital stay ($p=0.0013$) and level of pain ($p<0.00001$) in favour of pleural catheters.

Conclusion: The application of intrapleural catheter is may be preferred as a safe and comfortable treatment method in benign pleural effusions because it causes less pain and shortens in-hospital stay.

Key Words: Benign Pleural Effusion, Tube Thoracostomy, Chest Tube, Intrapleural Catheter

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı malign olmayan plevral efüzyonlarda uygulanan göğüs tüpü ve intraplevral kataterlerin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Mart 2016 ve Nisan 2017 tarihleri arasında yapılan çalışmaya plevral efüzyon tanısı olan ancak öncesinde malignite hikayesi bulunmayan 33 hasta kabul edildi. Plevral efüzyonlarının patolojik incelemesi malign plevral efüzyon olarak raporlanan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Drenaj amacıyla 28 French göğüs tüpleri ve 8 French intraplevral kataterler (B. Braun, Melsungen, Almanya) kullanıldı. Çalışmaya katılan hastalar yaş, cinsiyet, efüzyonun etiyojisi, işlem uygulanan taraf, drenaj miktarı, hastanede kalış süresi, ağrı düzeyi ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Ağrı düzeyi Visual Analog skala (VAS) ile hesaplandı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. 0,05 sayısından küçük olan p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 20 erkek (%61) ve 13 kadın (%39) hastadan 14 tanesine (%42) göğüs tüpü, 19 tanesine (%58) intraplevral katater takıldı. Hastaların yaş ortalaması 66,8 (28-93) yıl olarak hesaplandı. İşlemler 20 hastada (%61) sağ, 13 hastada (%39) ise sol taraftan uygulandı. Ortalama drenaj miktarı 2219 (500-4700) mL olarak ölçüldü. On dört olguda (%42) parapnömonik efüzyon saptanırken, plevral efüzyonun nedeni 15 hastada (%45) kalp yetmezliği ve 4 hastada (%13) ise böbrek yetmezliği idi. Hastanede ortalama kalış süresi göğüs tüpü takılan hastalarda 4,93 gün iken

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Murat Sarıçam MD,
Tekirdağ Namık Kemal University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Tekirdağ, Turkey
Phone: +90 533 696 12 99 E-mail: drsaricam@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3469-5798

Received/Geliş Tarihi: 02.08.2017 Accepted/Kabul Tarihi: 07.03.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



intrapleural katater ile tedavi edilen hastalarda bu değer 3,94 gün olarak hesaplandı. Sadece göğüs tüpü takılan bir hastada interkostal arter yaralanması gelişti. İki grup istatistiksel olarak analiz edildiğinde hastanede kalış süresi ($p=0,0013$) ve ağrı düzeyi ($p<0,00001$) açısından anlamlı fark saptandı.

Sonuç: İntrapleural kataterler, benign pleural efüzyonlarda, daha az ağrıya sebep olması ve hastanede kalış süresini azaltması nedeniyle güvenli ve konforlu bir tedavi yöntemi olarak tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Benign Pleural Efüzyon, Tüp Torakostomi, Göğüs Tüpü, İntrapleural Katater

Introduction

Pleural fluid is produced by parietal pleura and interstitial tissue of the lungs. Pleural effusions occur as a result of an imbalance between the flow and absorption of the pleural fluid (1). The cause for the collection of the effusion depends on the primary disease. The increase in the production of pleural fluid, the decrease in the lymphatic absorption or both of the situations together cause pleural effusion gather in the pleural cavity. The increased systemic venous pressure in Superior vena cava syndrome, hypoalbuminemia in cirrhosis, the intra-abdominal fluid passing through diaphragma or the increased levels of pleural fluid production in malignant intra-thoracic diseases may be examples for the collection of pleural effusions (2).

Pleural effusions may be assessed with clinical and radiological methods. A small amount of fluid is completely asymptomatic. However, as the amount of effusion increases, the patients suffer reduced exercise tolerance or shortness of breath. Chest X-rays require 200-500 mL of fluid to be evident. The features of a chest X-ray include blunting of the costophrenic angle, a meniscus seen laterally and sloping medially and in large effusions; mediastinal shift occurring away from the effusion (Figure 1). Ultrasound detects small amounts of fluid that cannot be identified by X-rays while it is also effective in guiding thoracentesis even in small collections. Computerized tomography (CT) is successful in detecting small amounts of fluid, also in identifying underlying intra-thoracic causes and subdiaphragmatic diseases (Figure 2).

Although tube thoracostomy has been accepted as the standard method of treatment for pleural effusions, small-bore intrapleural catheters may be preferred for their low potential of complications and morbidity (3).

Herein, we aim to compare chest tubes and intrapleural catheters applied for benign pleural effusions.

Materials and Methods

Our study is a retrospective evaluation of patients who had chest tubes and intrapleural catheters between March 2016 and April 2017 in our institution.

The patients with pleural effusions who had chest drainage were included in the study. After checking out pathological



Figure 1: Chest X-ray of a left-sided pleural effusion



Figure 2: Computed tomography demonstrating a pleural effusion in the right hemithorax

examination reports, cases reported as malignant effusions and the patients with radiologic and clinical evidence of loculated effusions or empyema were excluded.

Diagnosis of pleural effusions was based on clinical, chest X-ray and CT scan findings. Medical examination and coagulation profile were done to all patients. The diagnosis was confirmed by thoracentesis. All interventions were made bedside under

local anesthesia with 10 mL lidocaine 2%. The site of insertion was decided by thoracocentesis.

Twenty eight French chest tubes and 8 French intrapleural catheters (B. Braun, Melsungen, Germany) were applied for drainage.

The samples of thoracocentesis material were delivered for distinction of exudate and transudate characteristic of the fluid, also microbial culture studies and pathological examination.

All the patients were evaluated by daily chest X-rays. The decision to remove chest tubes and catheters was made upon the clearance of the opacity on chest radiographs and the daily drainage amount less than 100 mL.

The patients were examined in terms of age, gender, the etiology of the effusion, the side of the procedure, the amount of the drainage, time of in-hospital stay, the level of pain and complications. The pain level was calculated with Visual Analogue scale (VAS). The data was evaluated statistically by Mann-Whitney U test.

Results

Thirty three patients had chest tubes and intrapleural catheters for the treatment of benign pleural effusion over one-year period in our clinic. Chest tubes were inserted in 14 patients while 19 patients had intrapleural catheters. Twenty patients were male and 13 patients were female. The mean age was 66.8 years (range: 20–93 years). Fourteen patients had parapneumonic effusion while the effusion developed upon heart failure in 15 patients and renal failure in 5 cases, respectively. The procedures were applied at right side for 20 and at left side for 13 cases.

Mean amount of drainage was 2478 mL in chest tube and 2028 mL in the catheter group. Mean duration in-hospital stay was 4.93 days and 3.05 days for the patients who had chest tubes and catheters, respectively. Average of pain score was calculated as 3.94 in cases with catheters and 6.21 in patients with chest tubes. Data concerning demographic and clinical analysis of the patients is given in Table 1.

Only one patient suffered intercostal artery injury during chest tube insertion. Thoracotomy was performed and he was discharged on the fourth day following surgery.

Discussion

The interest for this study has raised because of the aim to compare chest tubes and seemingly less invasive and more comfortable intrapleural catheters applied for benign pleural effusions. The literature mainly consists of data which compares these two treatment methods for malignant pleural effusions.

Table 1: Demographic and clinical data of the patients who had pleural drainage

Parameters	Tube thoracostomy	Intrapleural catheter	Total
Number of patients	14	19	33
Age (mean, years)	63.3	71.5	66.8
Gender (n)			
Male	8	12	20
Female	6	7	13
Side of procedure (n)			
Right	12	8	20
Left	2	11	13
Amount of drainage (mean, mL)	2478	2028	2219
In-hospital stay (mean, days)	4.93	3.05	3.84
Pain score (average calculated by VAS)	6.21	3.94	4.91
Complications	1	0	1

VAS: Visual Analogue scale

Mean amount of drainage for chest tubes and catheters were 2478 and 2028 mL, respectively. When statistically examined, there is no significant difference between these two groups ($p=0.05705$). Clementsen et al. (4) also reported that they found no significant difference in the amount of pleural fluid when they applied large-bore chest tubes or small percutaneous catheter in the manner of draining pleural effusions.

The average duration of in-hospital stay was 4.93 days in chest tube group and 3.05 days for the catheter group. This data reveals a statistically significant difference between two groups of patients ($p=0.00013$). Among some recent studies discussing the duration of pleural fluid drainage via pleural catheters Bediwy and Amer (5) calculated 5.8 days and Parulekar et al. (6) reported six days of drainage time.

Mean score of pain calculated by VAS was 3.94 for catheter and 6.21 for chest tube groups. We realized significant difference comparing these two groups in terms of pain level ($p<0.00001$). However, recent papers in the literature covers insufficient data with regards to calculating pain score in numeric expressions.

Among both of the study groups, only one patient with chest tube suffered a complication of intercostal artery injury. Kesieme et al. (7) report the complications of tube thoracostomy as tube malposition; reexpansion pulmonary edema; subcutaneous emphysema; cardiac ve vascular injuries. Reviewing the literature, it may be noticed that catheter insertion carries out a little risk for complications. Roberts et al. (8) reported 5% and Liu et al. (9) announced 3% of the patients developed serious complications as hemothorax, pneumothorax, solid organ perforation or vascular injuries due to procedure.

Gammie et al. (10) demonstrated that the success rate was 86% without any complications when they applied intrapleural catheters for drainage.

Conclusion

As a result, insertion of intrapleural catheters for the treatment of benign pleural effusions does not bring out any disadvantage in draining the pleural fluid but shortens the length of in-hospital stay, also developing less pain and fewer complications to patients. With both high success level and low complication rates, intrapleural catheters may be used safely and effectively for benign pleural effusions.

Ethics

Ethics Committee Approval: This was study Tekirdağ Namık Kemal University Ethics Committee approved (project no: 2017/123-001).

Informed Consent: It was taken.

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

References

1. Gotsman I, Fridlender Z, Meirovitz A, et al. The Evaluation Of Pleural Effusions In Patients With Heart Failure. *Am J Med* 2001;111:375-378.
2. Kurkuoglu C, Karaoglanoglu N, Eroglu A, et al. Videothoracoscopy For Pleural Effusion: A Review Of 47 Cases. *Turkish J Thorac and Cardiovasc Surg* 2000;8:712-714.
3. Munnell ER. Thoracic Drainage. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1497-1502.
4. Clementsen P, Evald T, Grode G, et al. Treatment Of Malignant Pleural Effusion: Pleurodesis Using A Small Percutaneous Catheter. A Prospective Randomized Study. *Respir Med* 1998;92:593-596.
5. Bediwy AS, Amer HG. Pigtail Catheter Use For Draining Pleural Effusions Of Various Etiologies. *Pulmonology* 2012;1-6.
6. Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, et al. Use Of Small-bore vs Large-bore Chest Tubes For Treatment Of Malignant Pleural Effusions. *Chest* 2001;120:19-25.
7. Kesieme E, Dongo A, Ezemba N, et al. Tube Thoracostomy: Complications And Its Management. *Pulm Med* 2012;2012:256878.
8. Roberts JS, Bratton SL, Brogan TV. Efficacy And Complications Of Percutaneous Pigtail Catheters For Thoracostomy In Pediatric Patients. *Chest* 1998;114:1116-1121.
9. Liu YH, Lin YC, Liang SJ, et al. Ultrasound-guided Pigtail Catheters For Drainage Of Various Pleural Diseases. *Am J Emerg Med* 2010;28:915-921.
10. Gammie JS, Banks MC, Fuhrman CR, et al. The Pigtail Catheter For Pleural Drainage: A Less Invasive Alternative To Tube Thoracostomy. *JSL* 1999;3:57-61.

DOI: 10.4274/atfm.77486

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):166-169

Laparoskopik Sleeve Gastrektominin *Helicobacter pylori* Enfeksiyonuna Etkisi

The Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on *Helicobacter pylori* Infection

© Uğur Doğan¹, © Cemal Özben Ensari¹, © Yaşar Çöpelci¹, © Osman Zekai Öner¹, © Mehmet Tahir Oruç¹, © Nurullah Bülbüller²¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Antalya, Türkiye²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

*Çalışmamız 12-15 Ekim 2017 tarihleri arasında Antalya'da gerçekleştirilen 5. Ulusal ve 3. Akdeniz Morbid Obezite ve Metabolik Hastalıklar Cerrahisi Kongresi'nde "sözel bildiri" olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç: *Helicobacter pylori*, birçok benign veya malign hastalığa neden olabilen çok yaygın bir patojendir. *H. pylori* tarafından kolonize edilen bireylerin çoğunluğu asemptomatiktir. *H. pylori*, obez hastalarda da yaygın şekilde saptanmıştır. Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG), obezitenin tedavisinde en çok tercih edilen cerrahi seçeneklerden biridir. Bu çalışmada obez hastalarda LSG'nin *H. pylori* enfeksiyonuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya morbid obezite nedeniyle LSG planlanan ve operasyon öncesinde Karbon-14 üre nefes testi (ÜNT) ile *H. pylori* pozitifliği tesbit edilen toplam 36 hasta dahil edildi. Tüm hastalar postoperatif üçüncü ayda tekrar ÜNT yapılarak değerlendirildi. Hastaların asemptomatik olması sebebiyle ve de oluşabilecek yanlış negatif sonuçların önlenmesi amacıyla hiçbir hastaya hem preoperatif hem de postoperatif dönemde antibiyotik ve proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisi verilmedi.

Bulgular: Hastaların 29'u (%80) kadın, 7'si (%20) erkekti. Ortalama yaş 36 ve ortalama preoperatif vücut kitle indeksi 44 idi. Otuz altı hastanın postoperatif ÜNT değerlendirmesi sonucunda 20 (%55) hastada *H. pylori* negatif bulundu. Bunlardan 4'ü erkek, 16'sı kadındı. Tüm hastalar *H. pylori* enfeksiyonu açısından postoperatif dönemde de asemptomatik seyretti.

Sonuç: Hem obezite hem de *H. pylori* enfeksiyonu genel olarak halk sağlığını etkilemektedir ve ilgili komorbiditeleri önlemek için tedavi gereklidir. Bu çalışmada, LSG öncesi *H. pylori* enfeksiyonu olan 36 hastanın %55'inin postoperatif üçüncü ayda *H. pylori* enfeksiyonu açısından negatif olduğunu gördük. Sonuç olarak, LSG'nin *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, Laparoskopik Sleeve Gastrektomi, Obezite

Abstract

Objectives: *Helicobacter pylori* is a very common pathogen that can causes many benign or malign diseases. The majority of individuals colonized by *H. pylori* are asymptomatic although they have gastritis. *H. pylori* is also commonly detected in obese patients. Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) is one of the most preferred surgical option in treatment of obesity. In this study, we aimed to evaluate the effect of LSG on *H. pylori* infection in obese patients.

Materials and Methods: Totally 36 patients were included who were asymptomatic and had diagnosed with *H. pylori* infection positive by using Carbon-14 urea breathing test (UBT) before undergoing LSG. All of the patients were evaluated again by using same test in the postoperative third month. To prevent false negative results, and because the patients are asymptomatic, no antibiotics and proton pump inhibitors were given both in preoperative and postoperative period.

Results: Twenty nine patients (80%) were female where 7 (20%) were male. Mean age was 36 and mean preoperative body mass index was Postoperative UBT was negative in 20 of 36 patients (55%). Four of these were male and 16 of these were female. Where 7 (20%) were male. All of the patients maintained asymptomatic postoperatively in terms of *H. pylori* infection.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cemal Özben Ensari,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Antalya, Türkiye
Tel.: +90 505 502 51 78 E-posta: cemalensari@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3607-0807

Geliş Tarihi/Received: 18.12.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 07.03.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: Both obesity and *H. pylori* infection commonly affect public health and should be treated in order to prevent related comorbidities. In this study we have seen that 55% of 36 patients that had *H. pylori* infection before LSG, became negative in terms of *H. pylori* infection in postoperative third month. In conclusion, LSG is thought to be effective in the treatment of *H. pylori* infection.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Laparoscopic Sleeve Gastrectomy, Obesity

Giriş

Helicobacter pylori, insanlarda en sık görülen patojenlerden olup epidemiyolojik olarak dünya nüfusunun yarısından fazlasına bulaştığı düşünülen gram (-), mikroaerofilik bir bakteridir. Çalışmalar, *H. pylori* enfeksiyonunun hijyenik koşulların kötü olduğu kalabalık yerlerde yaşayan sosyo-ekonomik olarak yoksun popülasyonlarda halen daha sık görülmekte olduğunu ve bunun tersine yüksek sosyo-ekonomik statüye sahip insanlarda daha düşük prevalansa sahip olduğunu göstermektedir (1). Bununla ilişkili olarak da *H. pylori* prevalansında son dekatlarda azalma görülmektedir (2).

H. pylori, midede ülser, gastrit, adenokanser ve lenfoma gibi birçok benign veya malign hastalıktan sorumlu tutulmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonunun patofizyolojisinde mide mukozası ile bakteri arasında meydana gelen bir takım kompleks etkileşimler ile birlikte çevresel faktörler de rol almaktadır. Bu kompleks etkileşimler epiteliyal hücre hasarı, rejenerasyon, mukozal epitelde enflamasyon, mukozal lenfoid dokuda enflamasyon, kronik gastrit, ülser, atrofi, metaplazi, displazi olarak sıralanabilir (3). Her ne kadar gastrik lenfoma ile ilişkisi (4,5) kadar kuvvetli değilse de *H. pylori*'nin, gastrik adenokanserde (6,7) daha belirgin olmak üzere kolon kanseri (8), pankreas kanseri (9) ve hepatobiliyer kanser (10) ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.

H. pylori tespitinde birçok yöntem tanımlanmıştır. Karbon-14 (C14) üre nefes testi (ÜNT), *H. pylori* varlığını göstermede histolojik değerlendirme yöntemine yakın doğrulukta sonuç veren noninvaziv bir yöntemdir. C14 atomu yüklenmiş ürenin mide *H. pylori* tarafından üreaz enzimi ile parçalanması sonucu açığa çıkan C14'lü karbondioksitin, ekspirasyon havasında tespit edilmesi prensibine dayanan ÜNT, yüksek sensitivite (%96) ve spesifite (%93) değerlerine sahiptir (11). Ancak altın standart hala histolojik değerlendirme olarak kabul edilir (12,13). ÜNT'nin doğru sonuç verebilmesi için hastanın son 1 ay içinde eradikasyon amaçlı antibiyotik ve proton pompa inhibitörü almamış olması gerekmektedir (14).

H. pylori tarafından kolonize edilen bireylerin çoğunluğu gastrit olduğu halde asemptomatiktir (15). Asemptomatik *H. pylori* (+) hastaların tedavi edilmesi gerektiği ile ilgili literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Hem maliyet açısından, hem antibiyotiğe direnç gelişimi açısından hem de antibiyotik yan etkileri açısından asemptomatik hastaların tedavi edilmesine gerek olmadığı yönünde bir eğilim mevcuttur (16).

Obezite dünyada mortalite ve morbiditesi giderek artan kompleks endokrin ve metabolizma bozukluğudur. Enerji alım ve harcanması arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkan tedavisi zorunlu bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Efektif kilo kaybı ve uzun dönem idamesinde bariyatrik cerrahi yöntemler önem kazanmıştır. Günümüzde obezitenin cerrahi tedavisinde en çok tercih edilen seçeneklerden biri laparoskopik sleeve gastrektomidir (LSG). Bu prosedürde midenin büyük kurvatura yakın olan yaklaşık %80'lik kısmı vertikal olarak rezeke edilmektedir (17).

H. pylori'nin, obez hastalardaki prevalansı ile ilgili çalışmalarda, vücut kitle indeksi (VKİ) artışının *H. pylori* pozitifliği ile korele olmadığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir (18).

Bu çalışmada LSG'nin, *H. pylori* pozitif asemptomatik obez hastalarda, *H. pylori* enfeksiyonuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hazırlanan çalışma protokolü, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (no: 2014-249) tarafından onaylandı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü ve hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya hastanemizde 2015-2016 yılları arasında morbid obezite nedeniyle LSG yapılan ve preoperatif yapılan ÜNT'de *H. pylori* pozitif tespit edilen asemptomatik 36 hasta dahil edildi ve hastaların yaş, cinsiyet, VKİ bilgileri kaydedildi. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyon gelişen, öncesinde başka gastrointestinal sistem cerrahisi geçirmiş, ilaç-alkol bağımlılığı olan ve malignite gibi sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara asemptomatik olduklarından dolayı hem preoperatif dönemde hem de postoperatif dönemde herhangi bir *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilmedi. Tüm hastalara kliniğimizde görevli aynı cerrahi ekip tarafından LSG operasyonu uygulandı. Her hastaya preoperatif intravenöz antibiyotik profilaksisi (sefazolin 1 gr/12 saat) uygulandı. LSG uygulanan hastalara postoperatif 3. ayda tekrar ÜNT yapılarak, sonuçlar McNemar istatistiksel analiz yöntemi değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 36 hastanın 29'u (%80) kadın, 7'si (%20) erkek idi. Ortalama yaş 36 (18-52 yaş arası) olarak hesaplandı. Ortalama preoperatif VKİ 44 (36-53 arası) kg/m² idi. Hastaların tümü herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin

ortalama 5,7 günde (4-9 gün arası) oral gıdalarını alır vaziyette taburcu edildi (Tablo 1). Hiçbir hastada re-hospitalizasyon gerektirecek erken ya da geç postoperatif komplikasyon yaşanmadı.

Otuz altı hastanın postoperatif 3. ay kontrollerinde ÜNT değerlendirmesi sonucunda 20 (%55) hastada *H. pylori* negatif bulundu ($p<0,001$). Bunlardan 4'ü erkek, 16'sı kadındı. Postoperatif yapılan ÜNT'de *H. pylori* pozitif olmaya devam ettiği tespit edilen 16 (%45) hastanın 3'ü erkek 13'ü kadındı (Tablo 2). Tüm hastaların postoperatif takiplerinde *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı gelişebilecek semptomlar açısından değerlendirildiklerinde, postoperatif dönemde de asemptomatik oldukları görüldü.

Tartışma

Ülkemizde 2014 sağlık araştırmasına göre obezite oranı %19,9 olarak bildirilmiştir. Bu oranın yaklaşık 2 katı kadarı da kilo fazlası birey olduğu saptanmıştır. Birçok çalışmada *H. pylori*'nin de ülkemizde yaygın görüldüğü bildirilmiştir. Nitekim bu oran ülkemiz için literatürde %85-90 arasındadır (19). Birçok klinik ve epidemiyolojik çalışma çeşitli enfeksiyonların obez hastalarda daha fazla gözlemlendiğini ortaya koymuştur. Obez hastalardaki immün fonksiyonlardaki bozukluklar, T hücre cevabını düzenleyen leptin hormon direnci enfeksiyonlara atkinliklerden sorumlu tutulmaktadır (20).

H. pylori'nin bir kısmı tam açıklığa kavuşmamış olsa da, çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla midede benign ve malign birçok hastalığa yol açtığı düşünülmektedir. Akut ve kronik gastrit, gastrik ülser gibi hastalıkların *H. pylori* eradikasyonu ile tedavi edildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (21-24). *H. pylori* nin neden-sonuç ilişkisinin en belirgin açıklığa kavuştuğu malign hastalık gastrik lenfomadır. Nitekim yapılan çalışmalarda sadece gastrik lenfomalarda *H. pylori*'nin yüksek prevalansı değil ayrıca *H. pylori* eradikasyonu ile gastrik lenfoma hastalığının

Tablo 1: Çalışmada yer alan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta sayısı	36 (29 kadın, 5 erkek)
Ortalama yaş	36 (18-52 arası)
Ortalama vücut kitle indeksi (kg/m ²)	44 (36-53 arası)
Ortalama hastanede kalış süresi (gün)	5,7 (4-9 arası)

Tablo 2: Çalışmaya ait bulgular

	Postoperatif 3. ay <i>Helicobacter pylori</i> (+)	Postoperatif 3. ay <i>Helicobacter pylori</i> (-)	Toplam
Preoperatif <i>Helicobacter pylori</i> (+)	16 (%45)	20 (%55)	36
Kadın	13	16	29
Erkek	3	4	7

da tedavi edilebildiği gösterilmiştir (4,5). Bu bilgilere ek olarak Ramaswamy ve ark.'nın (25) yaptığı çalışmada da *H. pylori*'nin bariatrik cerrahi sonrasında üst gastrointestinal sistem semptomlarına sebep olduğu ve preoperatif tedavi edilmesi önerilmiştir. Yine Schirmer ve ark.'nın (26) yaptığı bir başka çalışmada, bariatrik cerrahi planlanan hastalarda *H. pylori*'nin preoperatif tespit ve tedavi edilmesi ile postoperatif marjinal ülser gelişiminin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Tüm bu literatür bilgileri ışığında halen tartışmalı noktalar olsa da, *H. pylori*'nin tedavisinin gerekli olduğu söylenebilir.

H. pylori enfeksiyonunun tespitinde birçok tetkik tanımlanmıştır. Endoskopik biyopsi materyalinin histopatolojik inceleme, kültür ve hızlı üreaz testi gibi yöntemler kullanılarak tespit edildiği invaziv girişimlerin yanı sıra ÜNT, dışkı antijen testi ve seroloji gibi noninvaziv yöntemler de tanımlanmıştır (27). Biz bu çalışmada *H. pylori* tespitinde hem invaziv olmayan hem de sensitivite ve spesifite oranları yüksek düzeyde olan C14 ÜNT'yi kullandık.

Literatürde çalışmamıza hipotez ve metod açısından tespit ettiğimiz en yakın çalışma Keren ve ark.'nın (28) yaptığı çalışma olduğunu gördük. Sonuç kısmında LSG'nin *H. pylori* eradikasyonuna yol açtığı belirtilen bu çalışmada LSG planlanan 40 hasta incelenmiş. Bunlardan asemptomatik olan 19 hastanın 4'ünde preoperatif *H. pylori* pozitif iken bu 4 hastanın 3'ünün (%75) postoperatif dönemde *H. pylori* negatif olduğu tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda LSG'nin tek başına etkinliğini değerlendirmek adına herhangi bir eradikasyon tedavisi almamış olan, dolayısı ile asemptomatik olan *H. pylori* pozitif hastaların incelenmesi planlanmıştır. Hastaların asemptomatik olması ve dolayısı ile PPI kullanmamasının, aynı zamanda ÜNT sonuçlarının güvenilirliğine de olumlu katkı sağladığı düşünülebilir.

Çalışmamızın bulguları irdelendiğinde, *H. pylori* pozitif 36 hastanın yarısından fazlasının (%55) LSG sonrasında *H. pylori* negatif olması anlamlı bir sonuç düşünülebilir. Bunda birçok fizyopatolojik mekanizma etkili olabilir. LSG'de midenin yaklaşık %80'inin rezeke edildiği göz önüne alınacak olursa bu sonuçta en önemli faktörün rezeksiyonun genişliği olduğu söylenebilir. Ayrıca gastrik boşalma zamanının hızlanması, cerrahi rezeksiyon sonrası mide vasküler beslenme ağındaki değişiklikler, postoperatif erken dönemdeki beslenme rejimindeki köklü değişikliklerin de *H. pylori* negatif olmasında etkili olduğu düşünülebilir (29,30).

Sonuç

Hem obezite hem de *H. pylori* enfeksiyonu genel olarak halk sağlığını etkileyen ve ilgili komorbiditeleri önlemek için tedavileri gerekli olan hastalıklardır. Bu çalışmada, LSG öncesi *H. pylori* enfeksiyonu olan 36 hastanın %55'inin postoperatif üçüncü ayda *H. pylori* enfeksiyonu açısından negatif olduğunu

gördük. Sonuç olarak, benign ve malign birçok komorbiditelere neden olduğu düşünülen *H. pylori*'nin tedavisinde LSG'nin, önemli etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (no: 2014/249).

Hasta Onayı: Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde planlandı ve tüm hastalardan çalışmaya katılmadan önce aydınlatılmış onam alındı.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: U.D. C.Ö.E., Konsept: U.D. C.Ö.E., N.B., Dizayn: U.D., C.Ö.E. O.Z.Ö, Veri Toplama veya İşleme: U.D. C.Ö.E., Analiz veya Yorumlama: U.D. C.Ö.E., M.T.O., N.B., Literatür Arama: U.D. C.Ö.E., Y.Ç, Yazan: U.D. C.Ö.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2010;362:1597-1604.
2. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of helicobacter pylori infection. Helicobacter 2014;19(Suppl 1):1-5.
3. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
4. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. Helicobacter pylori- associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338:1175-1176.
5. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994;330:1267-1271.
6. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, et al. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 1998;114:1169-1179.
7. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ 1991;302:1302-1305.
8. Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, et al. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. Am J Epidemiol 2012;175:441-450.
9. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, et al. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 2001;93:937-941.
10. Pandey M, Shukla M. Helicobacter species are associated with possible increase in risk of hepatobiliary tract cancers. Surg Oncol 2009;18:51-56.
11. Zhou Q, Li L, Ai Y, et al. Diagnostic accuracy of the 14C-urea breath test in Helicobacter pylori infections: a meta-analysis. Wien Klin Wochenschr 2017;129:38-45.
12. Sheu BS, Lee SC, Lin PW, et al. Carbon urea breath test is not as accurate as endoscopy to detect Helicobacter pylori after gastrectomy. Gastrointest Endosc 2000;51:670-675.
13. Schilling D, Jakobs R, Peitz U, et al. Diagnostic accuracy of 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with partial gastric resection due to peptic ulcer diseases: a prospective multicenter study. Digestion 2001;63:8-13.
14. Kopanski Z, Jung A, Wasilewska-Radwanska M, et al. Comparative diagnostic value of the breath test and the urine test with 14C-urea in the detection of the Helicobacter pylori infection. Nucl Med Rev Cent East Eur 2002;5:21-24.
15. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev 2006;19:449-490.
16. Lee SY. Future candidates for indications of Helicobacter pylori eradication: do the indications need to be revised? J Gastroenterol Hepatol 2012;27:200-211.
17. Torres-Landa S, Kannan U, Guajardo I, et al. Surgical management of obesity. Minerva Chir 2018;73:41-54.
18. Carabotti M, D'Ercole C, Iossa A, et al. Helicobacter pylori infection in obesity and its clinical outcome after bariatric surgery. World J Gastroenterol 2014;20:647-653.
19. Uzunismail H. Türkiye'de Helicobacter Pylori Sorunu Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2004;38:33-41.
20. Marti A, Marcos A, Martinez JA. Obesity and immune function relationships. Obes Rev 2001;2:131-140.
21. Genta RM, Lew GM, Graham DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of Helicobacter pylori. Mod Pathol 1993;6:281-289.
22. van der Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. Gastroenterology 1997;113:25-30.
23. Kawai T, Moriyasu F, Tsuchida A. Key Issues Associated with Helicobacter pylori Eradication. Digestion 2016;93:19-23.
24. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: a prospective, randomized study. Gastroenterology 2000;119:7-14.
25. Ramaswamy A, Lin E, Ramshaw BJ, et al. Early effects of Helicobacter pylori infection in patients undergoing bariatric surgery. Arch Surg 2004;139:1094-1096.
26. Schirmer B, Erenoglu C, Miller A. Flexible endoscopy in the management of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg 2002;12:634-638.
27. Mégraud F, Floch P, Labenz J, et al. Diagnostic of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2016;21(Suppl 1):8-13.
28. Keren D, Matter I, Rainis T, et al. Sleeve gastrectomy leads to Helicobacter pylori eradication. Obes Surg 2009;19:751-756.
29. Jackson SJ, Leahy FE, McGowan AA, et al. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (13)C-octanoic acid breath test. Diabetes Obes Metab 2004;6:264-270.
30. Maddox A, Horowitz M, Wishart J, et al. Gastric and oesophageal emptying in obesity. Scand J Gastroenterol 1989;24:593-598.

DOI: 10.4274/atfm.69875

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):170-173

Sistemik Hastalıkların Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo Ataklarına Etkisi

The Effects of Systemic Disease on the Benign Paroxysmal Positional Vertigo Attacks

Özlem Akkoca¹, Arzu Tüzüner¹, Ceren Ersöz Ünlü², Emine Aydın¹, Necmi Arslan¹¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı en sık gördüğümüz periferik vertigo nedeni olan posterior kanal benign paroksizmal pozisyonel vertigo (Pc BPPV) hastalığının yaş ve cinsiyetlere göre dağılımını belirlemektir. Ayrıca bu hasta grubunda sistemik hastalıkların görülme sıklığı ve bu risk gruplarının tekrarlayan ataklar üzerine etkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızı kliniğimize baş dönmesi şikayeti ile başvuran 21-83 yaş arası Dix-Hallpike testi ile Pc BPPV'si tanısı konulan toplam 72 hasta ile gerçekleştirdik. Hastalığın yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı, hastalığın başlangıç zamanı son 30 gün içerisinde olanlar ve 30 günden daha uzun olanlar, tek atak geçirenler ve birden fazla atak geçirenler, geçirilmiş kafa travması ve eşlik eden sistemik hastalık öyküsü olanlar kaydedildi.

Bulgular: Hastalığın kadınlarda %68,1 erkeklerde ise %31,9, 40 yaş üzerinde %76,4, 40 yaş altında ise %23,6 oranında görüldüğü bulundu. Birden fazla atak geçiren hastalarda eşlik eden hipertansiyon öyküsünün tek atak geçirenlere oranla daha fazla görüldüğü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p=0,002). Bununla birlikte diyabet ve diğer eşlik eden diğer hastalıklar açısından anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç: Pc BPPV semisirküler kanalları etkileyen, periferik vertigonun en sık görülen nedenidir. Hastalık 40 yaş üzerinde ve kadınlarda daha sık olarak görülmektedir. Sağ kulak tutulumu sol tarafa göre daha yaygındır. Çalışmamız Pc BPPV'si tanısı alan hastalarda hipertansiyonu olan olgularda tekrarlayan atakların daha sık olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo, Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Rekürrens

Abstract

Objectives: The aim of this study was to investigate the distribution of posterior canal benign paroxysmal positional vertigo (Pc BPPV) according to age and genders, which is the most common cause of peripheric vertigo. And also, to reveal the frequency of accompanying systemic diseases in this patient group and the any relationship of these systemic diseases on recurrent attacks.

Materials and Methods: The present study is performed with 72 patients aged 21-83 years who applied to our clinic complain of peripheric vertigo and diagnosed as Pc BPPV with Dix-Hallpike maneuver. Age and gender distribution, time onset of the disease regarding less than thirty days and longer than thirty days, number of vertigo attacks regarding one attack and more than one attacks, history of head trauma and accompanying systemic disorders were recorded.

Results: We determined that Pc BPPV was seen at the rate of 68.1% in females, 31.9% in males, 76.4% under the age of 40, and 23.6% over the age of 40. History of accompanying hypertension was found more frequent in patients with multiple attacks than patients with single attack, and this difference was statistically significant (p=0.002). However, there were statistically difference was not found with diabetes mellitus and other systemic diseases.

Conclusion: Pc BPPV is the most common cause of peripheric vertigo which effects semicircular canals. It is more common in females and the age over forty years. Right ear is affected more than left side. The present study showed that cases with hypertensive patients more prone to recurrent attacks who diagnosed with Pc BPPV.

Key Words: Benign Paroxysmal Positional Vertigo, Hypertension, Diabetes Mellitus, Recurrence

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem Akkoca,

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 535 326 26 39 E-posta: o.ozturkakkoca@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1030-3692

Geliş Tarihi/Received: 14.06.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 19.07.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV) utriküler makuladan göç eden otolitlerin semisirküler kanallardaki serbest hareketine bağlı olarak meydana gelen endolenf akımı sonucu oluşmaktadır. Hastalık yatakta sağa-sola dönme, öne eğilme, ayakkabı bağlama gibi belli pozisyonlarla ortaya çıkan vertigo ve nistagmus ile karakterizedir (1,2). Prevalansı kadınlarda %3,2 erkeklerde %1,6 olmak üzere genel popülasyon içinde %2,4 olarak bildirilmiştir (3-5). Tüm BPPV olgularının %60-90'ında posterior semisirküler kanalın etkilendiği bildirilmiştir (6). Hastalığın belirtileri son zamanlarda ya da uzun yıllar boyunca tekrarlayan semptomlar şeklinde olabilir (7).

BPPV çoğunlukla idiyopatik gelişmeyle birlikte kafa travmaları, vertebrobaziler yetmezlik, stapedektomi, kohlear implant gibi cerrahi prosedürler ve orta kulak rahatsızlıklarından da kaynaklanabilmektedir (8,9). BPPV ayrıca migren, vestibüler nörit, meniere, ani işitme kaybı, diabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit gibi rahatsızlıklarla da ilişkilendirilmiştir (7). İdiyopatik BPPV genellikle yaşlı hastalarda görülmektedir (10).

Hastalık vestibüler end organlar arasında dengesizlik yaratan vertigo, dizines, sersemlik, solukluk, terleme, bulantı, kusma ve karakteristik nistagmus gibi klinik belirtilerle karakterizedir (5). Posterior kanal BPPV (Pc BPPV) tanısı Dix-Hallpike manevrası ile pozisyonel nistagmusun görülmesi ile doğrulanır (1). Ancak bu manevra boynun ekstansiyon ve rotasyon hareketlerini gerektirdiği için boyun cerrahi öyküsü, servikal radikülopati ve damar diseksiyon sendromları tarifleyen hastalarda dikkatle yapılmalıdır (8).

Çalışmamızın amacı Pc BPPV tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet, etkilenen kulak tarafına göre dağılımını incelemek, hastalığı ve atak sayısını provoke edebilecek sistemik hastalıkları ve Pc BPPV ataklarının öngörülebilmesi açısından risk gruplarını tanımlamak ve bu faktörlerin hastalığına ilişkin nüks oranları ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızı kliniğimize baş dönmesi şikayetiyle başvuran ve Dix-Hallpike testi yapılarak Pc BPPV tanısı konulan 21-83 yaş arası 49 kadın, 23 erkek olmak üzere toplam 72 hasta ile retrospektif olarak gerçekleştirdik. Çalışma öncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı (no: 5407) ve her hastadan çalışmaya katılmak istediğine dair yazılı onam formu alındı. Her hastanın öncelikli olarak otorinolaringolojik muayenesi yapıldı. Otoskopik muayenede kulak zarı perforasyonu ve enfeksiyöz patolojisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaş, cinsiyet, etkilenen taraf, hastalığa bağlı şikayetlerin başlangıç zamanı ve atak sayısı kaydedildi. Her hastadan eşlik eden sistemik hastalık öyküsünün

var olup olmadığına dair anamnez alındı. Hipertansiyon (HT), DM, geçirilmiş kafa travması, hipotiroidi, hipertiroidi, anemi, boyun fıtığı, akromegali tanısı olan hastalar ve sigara kullanım öyküsü olanlar kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki-kare testi veya Fisher kesin test ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Tüm Pc BPPV tanısı alanların %68,1'i kadın, %31,9'u erkek hastalardan oluşmaktaydı (Tablo 1). Hastaların %61,1'inde baş dönmesi şikayetlerinin son bir ay içerisinde, %38,9'unda bir aydan daha uzun süre önce başladığı görüldü. Hastaların %84,7'sinde tek atak sayısı, %15,3'ünde ise geçirilmiş birden fazla atak sayısı mevcuttu. Taraf açısından bakıldığında %58,3 oranla sağ kulak dominansı mevcuttu. Sadece 2 hastada bilateral Pc BPPV hastalığı saptandı. Altı hastada HT, 17 hastada DM, 6 hastada kafa travması, 7 hastada hipotiroidi, 4 hastada anemi, 2 hastada hipertiroidi, 1 hastada akromegali, 3 hastada boyun fıtığı, 23 hastada sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hastalığa eşlik eden faktörler olarak HT açısından tek atak geçiren hastalarla birden fazla atak öyküsü olanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$). DM, travma öyküsü, hipotiroidi, boyun fıtığı, akromegali, anemi açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 2). Hastalığın başlangıç zamanı, 30 günden daha kısa olanlara göre, 30 gün ve üzeri olanlarda daha fazla HT ve DM eşlik ettiği görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sigara içme öyküsü şikayetleri bir aydan daha uzun süredir mevcut olan hastalarda daha sık olarak görülmekle birlikte, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Tablo 3).

Tartışma

2008 yılında yapılan dünya sağlık anketinde 65 yaş üzeri 7 milyondan fazla kişinin denge problemlerinden şikayetçi olduğu

Tablo 1: Yaş ve cinsiyetle ilgili veriler

		Sayı	Yüzde	p
Cinsiyet	Kadın	49	68,1	p<0,001
	Erkek	23	31,9	
Yaş	<40	17	-	p<0,001
	≥40	55	-	
Tarf	Sağ	42	58,3	p<0,001
	Sol	28	38,9	

Tablo 2: Eşlik eden sistemik hastalıkların atak sayısı ile olan ilişkisi

	Atak sayısı 1 (n=44)	Atak sayısı >1 (n=28)	p
Hipertansiyon	9 (%14,8)	7 (%63,6)	0,002
Diyabet	15 (%24,6)	2 (%18,2)	1,000
Travma	4 (%6,6)	2 (%18,2)	0,226
Hipotiroidi	6 (%9,8)	1 (%9,1)	1,000
Hipertiroidi	2 (%3,3)	-	1,000
Anemi	4 (%6,6)	-	1,000
Boyun fıtığı	2 (%3,3)	1 (%9,1)	0,397
Sigara	16 (%26,2)	7 (%63,6)	0,030

Tablo 3: Eşlik eden sistemik hastalıklarla benign paroksizmal pozisyonel vertigo başlangıç zamanı arasındaki ilişki

	Süre <30 gün (n=61)	Süre ≥30 gün (n=11)	p
Hipertansiyon	6 (%13,6)	10 (%35,7)	0,057
Diyabet	7 (%15,9)	10 (%35,7)	0,100
Travma	5 (%11,4)	1 (%3,6)	0,394
Hipotiroidi	5 (%11,4)	2 (%7,1)	0,698
Hipertiroidi	1 (%2,3)	1 (%3,6)	1,000
Anemi	3 (%6,8)	1 (%3,6)	1,000
Boyun fıtığı	-	3 (%10,7)	0,055
Sigara	15 (%34,1)	8 (%28,6)	0,818

saptanmıştır (10). Kulak burun boğaz hekimine denge bozukluğu nedeniyle başvuran özellikle de yaşlı hastalarda BPPV denge bozukluğunun en yaygın sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. BPPV atakları olan bireylerin 1 yıllık prevalansı yaşla artmaktadır. 18-39 yaş arası %0,5, 60 yaş ve üzeri %3,4 olan oranlar 80 yaşlarında %10'lara kadar ulaşabilmektedir (10). On üç ülkede 28 ay boyunca vertigosu olan 4294 hastanın verilerinin toplandığı çok uluslu gözlemsel çalışmada %26,9 oranında hastanın BPPV tanısı aldığı ve çoğunluğunun 40 yaş üstü kadın ve neredeyse yarısında eşlik eden kardiyovasküler hastalık öyküsü olduğu bildirilmiştir (11). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yaş ortalaması 52,7±15,7 olarak bulundu. Kırk yaş üzerinde hastalık, 40 yaş altına göre daha fazla oranda görülmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Kadınlarda erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık olarak görüldüğü bulundu (p=0,002).

Günümüzde BPPV'nin başarılı ve etkin bir şekilde tedavisi sonrası 5 yıllık izlemde rekürrens oranının %40-50 olduğu bildirilmiştir (1). Silva ve ark. (5) 101 hasta ile gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmada BPPV'ye en sık eşlik eden hastalığın HT olduğunu, ancak HT'nin rekürrens oranlarını etkilemediğini bildirmişlerdir. 2014 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada HT ve DM'nin artmış rekürrens riski ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada rekürrens

riski en sık Pc BPPV ile ilişkilendirilmiştir (12). HT ve BPPV ilişkisini araştıran 41 HT'li BPPV hastası ve 47 idiyopatik BPPV'li hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada yaş, cinsiyet ve taraf açısından anlamlı fark saptanmamış olup HT'li BPPV'de 13, HT'siz BPPV'de ise 6 hastada nüks görülmüştür (13). Çalışmamızda en sık eşlik eden sistemik hastalıklar %22,2 ile HT, %23,6 ile de DM'ydı. Geçirdiği atak sayısı birden fazla olan hastalara bir kez atak geçirenlere göre daha fazla oranda HT (p=0,002) eşlik etmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu HT'ye bağlı sistemik değişikliklerin iç kulaktaki vasküler yapılar üzerine etkisi olabileceğini veya kullanılan antihipertansif ilaçların BPPV üzerine tetikleyici etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bir aydan daha uzun zaman önce Pc PBBV tanısı alan hastalarda bir aydan kısa süre önce tanı alan hastalara göre daha yüksek oranda HT ve DM eşlik etmekteydi.

Coksuer ve ark. (14) 32 adet yaş ortalaması 50,8 olan postmenopozal hastanın dahil edildiği çalışmada, 7 hastada postmenopozal dönemde mevcut olan vertigo şikayetlerinin hormon replasman tedavisiyle tamamen düzeldiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda da özellikle hastalığın kadınlarda ve kadınlar arasında da 40 yaş üzeri daha sık olarak görüldüğü saptandı. Kırk yaş üstü yaş ortalamasına bakıldığında 53,8 olduğu tespit edildi. Bu östrojen hormonunun vertigo üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini, postmenopozal dönemde östrojen hormonu eksikliğinin vertigoyu tetikleyebileceğini düşündürmektedir.

Batuecas-Caletrio ve ark. (15) BPPV tanısı alan 211 tane 70 yaş üstü ve 193 tane 70 yaş altı yetişkin hasta ile gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmada yaş ortalamasını yaşlı grupta 77,7 yetişkin grupta ise 53,82 olarak belirlemişlerdir. Cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığını, fakat sağ tarafın sol taraftan anlamlı düzeyde daha fazla etkilendiğini bildirmişlerdir (p=0,01). Çalışmamızda sağ taraf tutulumunun sol tarafa oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu bulundu (p<0,001). BPPV'de vertigonun pozisyonel ilişkisinin göz önünde bulundurulması, hastanın yatış pozisyonu ile etkilenen kulak arasında ilişki olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Literatürde hastalığın sol kulak tutulumuna daha sık sebep olduğunu veya sağ/sol farkı olmadığını gösteren çalışmalar var olsada, çoğu çalışma sağ kulak tutulumunun, sol kulağa oranla daha yaygın olduğunu desteklemektedir (3,8,13,15,16).

Sunami ve ark. (17) 156 BPPV'li ve 155 kontrol grubu hasta ile sigara ve alkol kullanımının BPPV, nüks oranları ve hastalığın iyileşme zamanı üzerine etkisini araştırmışlar ve sigara tüketiminin BPPV'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde az, alkol tüketiminin fazla olduğunu bulmuşlardır. Sigara ve alkol kullanımının nüks oranları ve iyileşme süresi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Sigara içmenin vertigo tedavisi üzerine olan etkisini araştıran bir çalışmada sigara içen vertigo hastalarında sigara içmeyenlere

göre tedavi etkinliğinin çok daha yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir (18). Çalışmamızda atak sayısı birden fazla olan hastalarda sigara içme oranının (%28,6) bir kez atak geçiren hastalardan (%34,1) daha düşük olduğu görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vertigo süresi bir aydan daha uzun olan hastalarda ise son bir aydır vertigo tarifleyenlere göre sigara içme oranlarının daha yüksek olduğu bulundu, ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç

Pc BPPV hastalığı posterior semisirküler kanalları etkileyen ve şiddetli vertigo ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. Genel popülasyonda yaygın olarak gördüğümüz HT'nin BPPV ataklarının tekrarlamasına sebep olabildiği düşünülmektedir. Vertigo tedavisine başlamadan önce özellikle de atak sayısının öngörülmesinde ve bu konuda hastanın bilgilendirilmesinde özellikle HT olmak üzere sistemik hastalık öyküsünün varlığı yol gösterici olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (no: 5407).

Hasta Onayı: Her hastadan çalışmaya katılmak istediğine dair yazılı onam formu alındı.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.A., A.T., Konsept: C.E.Ü., Dizayn: E.A., Veri Toplama veya İşleme: Ö.A., C.Ü. Analiz veya Yorumlama: A.T., Literatür Arama: N.A., E.A., Yazan: Ö.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Hornibrook J. Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV): History, Pathophysiology, Office Treatment and Future Directions. *Int J Otolaryngol* 2011;2011:835671.
- Caldas MA, Ganaça CF, Ganaça FF, et al. Clinical features of benign paroxysmal positional vertigo. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75:502-506.
- Xiang-Dong G. Benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurosci Rural Pract* 2011;2:109-110.
- Lee SH, Kim JS. Benign paroxysmal positional vertigo. *J Clin Neurol* 2010;6:51-63.
- Silva C, Amorim AM, Paiva A. Benign paroxysmal positional vertigo--a review of 101 cases. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2015;66:205-209.
- Maranhão ET, Maranhão Filho P. Horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo: diagnosis and treatment of 37 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:487-492.
- Kerrigan MA, Costigan MF, Blatt KJ, et al. Prevalence of benign paroxysmal positional vertigo in the young adult population. *PM R* 2013;5:778-785.
- Noda K, Kusaka M, Ohira Y, et al. Predictors for benign paroxysmal positional vertigo with positive Dix-Hallpike test. *Int J Gen Med* 2011;4:809-14.
- Gaur S, Awasthi SK, Bhadouriya SK, et al. Efficacy of Epley's Maneuver in Treating BPPV Patients: A Prospective Observational Study. *Int J Otolaryngol* 2015;2015:487160.
- Parham K, Kuchel GA. A Geriatric Perspective on Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:378-385.
- Agus S, Benecke H, Thum C, et al. Clinical and Demographic Features of Vertigo: Findings from the REVERT Registry. *Front Neurol* 2013;4:48.
- De Stefano A, Dispenza F, Suarez H, et al. A multicenter observational study on the role of comorbidities in the recurrent episodes of benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larynx* 2014;41:31-36.
- Tan J, Deng Y, Zhang T, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes for benign paroxysmal positional vertigo comorbid with hypertension. *Acta Otolaryngol* 2017;137:482-484.
- Coksuer H, Koplay M, Oghan F, et al. Effects of estradiol-drospirenone hormone treatment on carotid artery intima-media thickness and vertigo/dizziness in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:1045-1051.
- Batuecas-Caletrio A, Trinidad-Ruiz G, Zschaek C, et al. Benign paroxysmal positional vertigo in the elderly. *Gerontology* 2013;59:408-412.
- Kao CL, Hsieh WL, Chern CM, et al. Clinical features of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) in Taiwan: differences between young and senior age groups. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49(Suppl 2):50-54.
- Sunami K, Tochino R, Tokuhara Y, et al. Effects of cigarettes and alcohol consumption in benign paroxysmal positioning vertigo. *Acta Otolaryngol* 2006;126:834-838.
- Lin CY, Young YH. Effect of smoking on the treatment of vertigo. *Otol Neurotol* 2001;22:369-372.

DOI: 10.4274/atfm.54264

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):174-176

Kronik Hepatit C Tedavisinde İlaç-İlaç Etkileşimi Yönetimi

Drug-Drug Interaction Management in Hepatitis C Treatment

İrem Akdemir Kalkan¹, Güle Çınar¹, Mustafa Kemal Çelen², K. Osman Memikoğlu¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Öz

Hepatit C tedavisinde yakın zamanda çığır açan tedavi yöntemleri olarak direkt etkili antiviraller hastalığın seyrinde %99'un üzerinde kür sağlamaktadır. Ancak olası ilaç-ilaç etkileşimi durumları göz ardı edilmemelidir. Bu olgumuzda ledipasvir/sofosbuvir kullanması planlanan bir hastamızda valproik asit ile gelişebilecek olası bir etkileşimi nasıl yönettiğimizi paylaşmayı amaçladık. Direkt etkili antivirallerin kullanıma girmesi hepatit C tedavisinde çok önemli bir noktadır. İlaçların etkileşimi açısından iyi bir anamnez ve sonrasında multidisipliner yaklaşım gereklidir. Bu şekilde hepatit C tedavisinde başarılı ve güvenli şekilde devam etmiş olur.

Anahtar Kelimeler: Antiviral Tedavi, Hepatit C, İlaç-ilaç Etkileşimi

Abstract

"Direct acting antivirals" cure over 99% in the course of the disease as a recent breakthrough treatment method in hepatitis C treatment. Possible drug-drug interactions should not be overlooked. In this case report we aimed to share how we managed the interaction in a patient who was planned to use sofosbuvir-ledipasvir. The use of direct antiviral drugs is a very important point in Hepatitis C treatment. A good patient history and a multidisciplinary approach are necessary for the interaction of drugs. These are necessary for successful and safe treatment of hepatitis C.

Key Words: Antiviral Treatment, Hepatitis C, Drug-drug Interactions

Giriş

Hepatit C tedavisinde yakın zamanda çığır açan tedavi yöntemleri olarak direkt etkili antiviraller hastalığın seyrinde %99'un üzerinde kür sağlamaktadır. Bu ilaçlar kullanım kolaylığı yanı sıra kolay tolere edilmeleri, düşük yan etki profilleri ile hastalığın takibinde çok yüz güldürücü sonuçlar alınmasını sağlamaktadır (1,2). Bununla birlikte bu ilaçların dikkatli olunması gereken bir ilaç-ilaç etkileşimi durumları vardır ve bu gözden kaçırılmamalıdır. Özellikle terapötik indeksi oldukça dar olan bazı ilaçların kullanımını kısıtlayan bir durum dahi olabilen bu etkileşimler önceden bilinerek hastalar yakından izlenmeli, multidisipliner bir tavır sergilenmelidir (3,4). Bu olgumuzda ledipasvir/sofosbuvir kullanması planlanan bir hastamızda etkileşimi nasıl yönettiğimizi paylaşmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Otuz yedi yaşında Suriye vatandaşı/mülteci erkek hasta nöroloji kliniği tarafından epilepsi ile izlenirken gelişen karaciğer enzim yüksekliği ile dahiliye polikliniğine yönlendirilmiştir. Hastanın bu dönemde alanin aminotransferaz: 156 IU/mL, aspartat aminotransferaz: 100 IU/mL olarak saptanmış olup bakılan hepatit serolojisinde anti-HCV: 15 olarak pozitif saptanmıştır. Bu noktada enfeksiyon polikliniğine yönlendirilen hastanın tetkiklerinde HCV-RNA: 2050000 IU/mL olarak ölçülmüş ve virüs genotipi ise tip 1b olarak tespit edilmiştir. Hasta Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre ilaç temin edilememesi nedeni ile kendi imkanları ile ledipasvir/sofosbuvir temin etmiştir. İlacın başlanması amacı ile değerlendirilen hastanın dirençli epilepsi nedeni ile karbamazepin/sodyum valproik asit/tegetrol etken

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İrem Akdemir Kalkan,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: iremakd@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5136-9148

Geliş Tarihi/Received: 26.03.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 25.07.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



maddeli ilaçları üçlü kombinasyon olarak aldığı görülmüştür. İlaç etkileşim sitesi: <https://www.hep-druginteractions.org/> adresinden yapılan karşılaştırmada karbamazepin ve ledipasvir/sofosbuvir beraber verilmemesi gereken ilaçlar olarak belirtilmiş olup bu noktada hastada tedavi revizyonu gerekliliği düşünülmüştür (5). Yapılan nöroloji konsültasyonu ile takip eden hekime bu durum iletilmiştir. Hastanın nöroloji takibinde karbamazepinin kesilerek valproik asit dozunun artırılması amacı ile yatışı yapılmıştır. Karbamazepinin terapötik aralığı 4-12 mikro gr/mL olup; hastanın yatışında değer 7 mikro gr/mL ile terapötik aralıkta idi (3). Karbamazepin kesilerek hastanın sodyum valproat dozu artırıldı. Hasta 5 gün boyunca gözlemlendi. Nöbeti olmaması üzerine karbamazepin düzeyi tekrar ölçüldü. Tedavi kesilmesi ardından bakılan 4. gün düzeyi 3 mikro gr/mL olarak saptandı. Bu noktada hastanın ledipasvir/sofosbuvir tedavisi başlandı. Hastaya ilacı her gün aynı saatte alması ve hekime danışmadan farklı hiçbir ilaç kullanmaması konusunda bilgi verildi. Beş günlük yatışın ardından ledipasvir/sofosbuvir tedavisinin ikinci gününde hasta taburcu edildi. Hastanın bir ay süren poliklinik takibinde nöbet geçirmedi ve ilaç-ilaç etkileşimi lehine bulgu saptanmadı. Tedavinin 4. haftasında HCV-RNA değeri negatif olan; karaciğer enzimleri normale dönen hastanın takibi devam etmektedir.

Tartışma

Direkt etkili antivirallerin kullanıma girmesi hepatit C tedavisinde çok önemli bir noktadır. Bu ilaçların başarısı çok yüksek olmakla birlikte kullanıma girmeleri bilinmesi gereken farmakolojik detayları da gündeme getirmiştir (1,2).

İlaç etkileşimlerinin olasılıkları; bir arada verilmemesi gerekenler, potansiyel olarak etkileşmesi beklenenler ve ilaç-ilaç etkileşimi beklenmeyenler şeklinde üç ana grupta incelenir (5). Bizim olgumuzda hastanın kronik hastalığı nedeni ile almış olduğu antiepileptik ajanlardan karbamazepin zaten terapötik aralığı çok dar ve etkileşimleri de fazla bir ilaç olup hastanın ledipasvir/sofosbuvir tedavisi ile bir arada verilmemesi gereken bir molekül olarak bildirilmiştir. Moleküller arası etkileşim, direkt etkili antivirallerin çoğunlukla neden olduğu etkileşim mekanizması olan sitokrom P450 enzim mekanizmasından kaynaklanmaktadır (6).

Bu enzim yolağı pek çok molekülün etki ve yan etki mekanizmasında rol oynayabilmektedir. Bu nedenle direkt etkili oral antiviraller ile tedavi planlanmadan önce ilaç-ilaç etkileşimleri her zaman akılda tutulmalıdır.

İlaç etkileşimleri aslında genel tıp pratiğinde sıklıkla gözden kaçabilmektedir. Kullandığımız moleküllerden beklenen farmakolojik yanıtı alabilmek için ilaçlar doğru dozda, uygun

süre ile kullanılmalıdır. İlaçların etki mekanizmalarını bloke edecek, etkinliklerinin kontrolüz şekilde artmasına neden olabilecek ya da azalmasına neden olabilecek her türlü etkileşimden kaçınmak gereklidir. Hatta bu etkileşimlerin verilen ilaçların potansiyel etkilerinden çok daha farklı klinik tablolara da yol açabileceği, özellikle de kardiyovasküler ve santral sinir sisteminin etkilenmesi ile hayatı tehdit eden durumlarla da karşılaşılacağı akılda tutulmalıdır (7).

Bu olguda da olası etkileşim önceden öngörülerek hastanın tedavisinde nöroloji birimi ile bir yol haritası çizilmiş, hastanın tedavisi değiştirilmiş ve diğer antiepileptik ilaçlarından valproik asitin dozu artırılmıştır. Valproik asit, ledipasvir/sofosbuvir ile etkileşmesi beklenmeyen bir molekül olarak bilinmektedir (5). Aynı zamanda bu tedavi daha önceden nöbetlerinin çok zor kontrol altına alındığı bilinen hastada nöbet kontrolünü de sağlamış gözükmektedir.

Sonuç olarak; ilaçların etkileşim yapabileceği moleküller hastaların alabileceği herhangi bir ilaç olabileceği gibi kullanmaları zaruri olan ilaçları da olabilir. Bu noktada hasta yönetiminin başarılı yapılabilmesi için detaylı bir anamnez ve sonrasında multidisipliner yaklaşım gereklidir. Bu şekilde hem olası etkileşim ve buna bağlı komplikasyonlardan hasta korunmuş olup hem de hepatit C tedavisi başarı ile yürütülmüş olur.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamız olgu sunumu şeklinde olup, hastaya dair kimliğini belli edecek veya lezyon olarak gösterilecek herhangi bir imaj kullanılmamış, bu nedenle onay alınmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: İ.A.K., M.K.Ç., Konsept: G.Ç., Dizayn: G.Ç., K.O.M., Veri Toplama veya İşleme: İ.A.K., Analiz veya Yorumlama: K.O.M., Literatür Arama: M.K.Ç., Yazan: İ.A.K., G.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Initial Treatment of HCV Infection | HCV Guidance [Internet]. [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive>
2. Aygen B, Üniversitesi E, Fakültesi T, et al. Kronik Hepatit C Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017 Güncellemesi. [cited 2018 Mar 12]; Available from: <http://www.klimikdergisi.org/sayilar/104/buyuk/2-362.pdf>
3. Carbamazepine Level: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels [Internet]. [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2089796-overview>

4. Aşçı Songül Özkula Süleyman Demirel Üniversitesi H, Fakültesi T, Yazışma Adresi I, Doç Halil Aşçı Y. Terapötik indeksi dar olan ilaçlarda etkileşimler Drug interactions with narrow therapeutic index. [cited 2018 Mar 12]; Available from: <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/227753>
5. Liverpool HEP Interactions [Internet]. [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://www.hep-druginteractions.org/>
6. Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, et al. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2018 Mar 12];83(2):269–93. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13095>
7. Odds FC. Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2003 Jun 12 [cited 2018 Mar 21];52(1):1–1. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkg301>

DOI: 10.4274/atfm.09709

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(2):177-180

Efficacy of Omalizumab in Treatment of Therapy-Resistant Atopic Dermatitis and Contact Dermatitis

Omalizumabin Tedaviye Dirençli Atopik Dermatit ve Kontakt Dermatit Tedavisindeki Etkinliği

© Funda Tamer¹, © Fatma Gülrü Erdoğan¹, © Dilsun Yıldırım², © Didem Dinçer Rota¹

¹Ufuk University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Ankara, Turkey

²Şırnak State Hospital, Clinic of Dermatology, Şırnak, Turkey

Abstract

Omalizumab selectively binds to immunoglobulin E antibodies and is approved for treatment of allergic asthma. However, its use in dermatologic diseases is increasing. Here, we report three treatment resistant cases, one with atopic dermatitis the other two with contact dermatitis successfully treated with omalizumab with no side effect.

Key Words: Atopic Dermatitis, Contact Dermatitis, Omalizumab

Öz

Omalizumab selektif olarak immünoglobulin E antikorlarına bağlanır ve alerjik astım tedavisi için onaylanmıştır. Bununla birlikte dermatolojik hastalıklarda kullanımı giderek artmaktadır. Bu makalede, omalizumab ile başarılı bir şekilde ve yan etki görülmeden tedavi edilmiş biri atopik dermatitli, diğer ikisi kontakt dermatitli olmak üzere tedaviye direnç gösteren üç olgu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Atopik Dermatit, Kontakt Dermatit, Omalizumab

Introduction

Omalizumab is a recombinant immunoglobulin (Ig) IgG1 monoclonal antibody binding to serum free IgE, leading to down-regulation of IgE receptors and thus mediator release of basophils and mast cells (1).

Although mostly used for chronic idiopathic urticaria, uses in atopic dermatitis, bullous pemphigoid, hyper-IgE syndrome, and toxic epidermal necrolysis are recently reported (2).

Case Reports

Case 1

A 28-year-old Caucasian male with atopic dermatitis since the age of two had been treated with systemic cyclosporine (5 g/kg/day for three years), azathioprine (100 mg/day for

six months), mycophenolate mofetil (2 g/day for one year); narrow-band ultraviolet B (NB-UVB) and psoralen plus UV a phototherapy (PUVA) without benefit. To assist these agents he also received systemic corticosteroid injections at least four times a year together with topical corticosteroids, tacrolimus, emollients and systemic antihistamines. However, none of these reached even near-complete healing. He also had allergic rhinitis, conjunctivitis and asthma. His mother, uncle and younger sister had atopic dermatitis too. He had widespread erythematous lesions on the chest, back, inguinal region, arms, popliteal fossae, face, neck and sacral area (Figure 1a, b). The patient's SCORAD index was 46. Total serum IgE level was 5335.6 IU/mL (normal range: 0-100), total serum eosinophil count was 230/mm³ (normal range: 40-400). Omalizumab 300 mg/month subcutaneously is started. Patient had partial response after five months. However, he did not need any systemic corticosteroid injections. Therefore, dose of omalizumab is increased to 450

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Funda Tamer MD,

Ufuk University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 204 41 79 E-mail: fundatmr@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4157-5583

Received/Geliş Tarihi: 08.05.2018 Accepted/Kabul Tarihi: 07.08.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



mg/month. After three more months, a better clinical response was achieved (Figure 2a, b). Total IgE level was 677.4 IU/mL, eosinophil count was 99/mm³ and SCORAD index was 18 at the end of the 24-month-therapy. Patient never received steroid injections and was clear of symptoms of allergic rhinitis and asthma.

Case 2

A 64-year-old Caucasian male had pruritic rash on arms and legs with a diagnosis of contact dermatitis for seven years. He also had systemic hypertension and Familial Mediterranean Fever and was receiving oral colchicine 1 g/day for the last ten years. The patient was treated with topical and systemic steroids, tacrolimus, pimecrolimus, and NB-UVB. Nevertheless, no satisfactory clinical response was achieved. Patch test was positive to cobalt, nickel sulfate, potassium dichromate and formaldehyde. He had erythematous lesions on arms, legs, gluteal region and bilateral palmar regions (Figure 3a). Meanwhile, serum total IgE level was 25 IU/mL and total serum eosinophil count was 231/mm³. Omalizumab 300 mg was

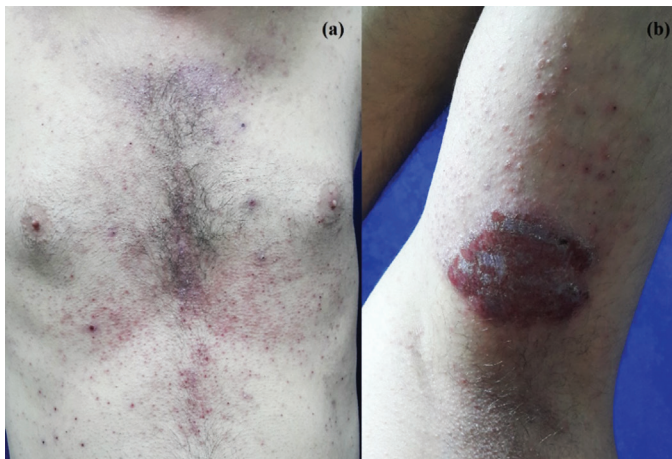


Figure 1: a) Erythematous squamous papules and plaques on the trunk before therapy, b) Erythematous infiltrated annular plaque on the flexural surface of the left arm before therapy

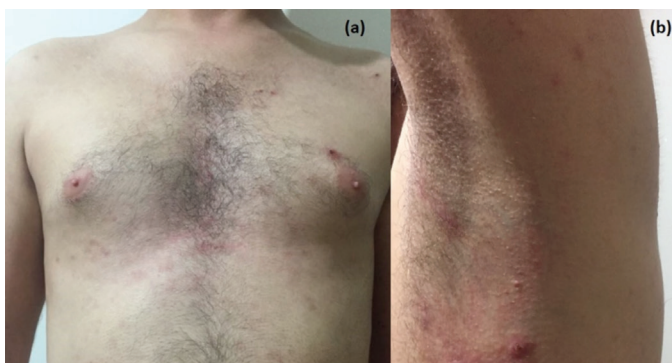


Figure 2: Erythematous lesions on the trunk a) and left arm b) were regressed after therapy

started every four weeks. Lesions healed completely after first injection (Figure 3b). On eighth month total serum IgE level was 17 IU/mL and total serum eosinophil count was 243/mm³. No side effect was observed.

Case 3

A 57-year-old Caucasian male presented with a ten-month history of pruritic lesions on his arms. Patient stated exposure to garden chemicals for a few weeks after which the lesions started. Past medical history revealed gout, hypertension and coronary artery disease. He had erythema on the extensor surfaces of hands and forearms (Figure 4a). Prick test was positive for aspergillus mould, peach, walnut, orange, banana, tea, paprica, onion, cocoa, mosquito, secale cereale, composite and chicken meat. Patch test was positive for formaldehyde and mercaptobenzothiazole. Skin biopsy supported the diagnosis of allergic contact dermatitis. Serum total IgE level was 10.1

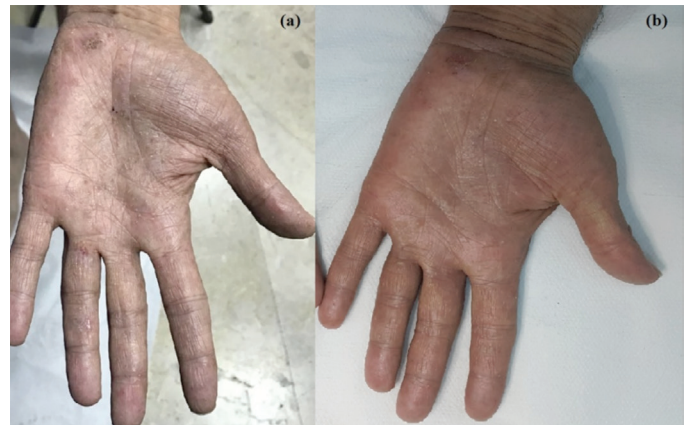


Figure 3: a) Erythematous papules on the palmar region before therapy, b) after therapy



Figure 4: a) Erythematous plaques on the dorsal surface of the hands, b) Lesions disappeared after therapy

IU/mL and total serum eosinophil count was 316/mm³ Patient received topical and systemic steroid plus local PUVA three times a week (0.5-1.7 j/cm²) for seven weeks with no improvement. Omalizumab 300 mg is started every four weeks. Lesions healed completely following first injection (Figure 4b). After three injections, serum total IgE level and total serum eosinophil count were 43.8 IU/mL and 199/mm³, respectively.

Discussion

Atopic dermatitis is a chronic condition affecting 1-3% of adults usually coexisting with allergic asthma, rhinitis and food allergy (3). Expression of high affinity IgE receptors on the surface of dendritic cells aggravates atopic dermatitis lesions (4,5). Increased number of eosinophils is shown in skin lesions which play role in inflammation and immune cell interactions (3). Conventional drugs such as systemic corticosteroids, antihistamines and cyclosporine usually don't achieve complete healing in severe cases (6). Omalizumab, being a recombinant anti-IgE antibody, is also used in atopic dermatitis with controversial results (7). In two randomized controlled studies and 13 case series a total of 103 patients were evaluated, 60.5% of these with severe disease; and 43.4% with serum IgE levels greater than 5000 IU/mL. Most patients (66.7%) needed 600 mg or higher doses every four weeks still, treatment failed in 30.1%. There was a better clinical response in patients with serum IgE levels lower than 700 IU/mL (8). Zink et al. (9) treated ten patients with severe and recalcitrant atopic dermatitis with a combination of immunoadsorption and omalizumab. They suggest that immunoadsorption decreasing highly elevated serum IgE concentration before omalizumab injection may increase clinical response (9). We experienced excellent clinical outcome with our atopic dermatitis patient. Serum IgE level was elevated and total eosinophil count was in normal limits at the start. However, patient showed a gradual but marked decrease in serum IgE level and total eosinophil counts. Omalizumab may be effective in atopic dermatitis, with both its anti-IgE, and eosinophil apoptosis effects.

Allergic contact dermatitis, on the other hand; is a common disease caused by chronic antigenic stimulation. It is a type 4 hypersensitivity reaction mediated mainly by T lymphocytes. It is important to determine the allergen(s) for effective treatment (10,11). However, it is not always easy to isolate and/or to avoid allergens. Therefore, allergic contact dermatitis is usually recurrent, chronic and treatment resistant. Systemic and topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, NB-UVB, PUVA, cyclosporine, azathioprine, mycophenolate and acitretin are treatment options. Lately, efficacy of biologic agents like dupilumab [interleukin (IL)-4/IL-13 antagonist] or tocilizumab (IL-6 antagonist) is debated (11). Another off-label use of omalizumab is in contact dermatitis. Mur

Gimeno et al. (12) reported a 38-year-old male patient with widespread occupational wheat contact dermatitis lesions treated with 225 mg of omalizumab every two weeks. Clinical improvement was observed at the first month of therapy with complete clearance in 4 months (12). Clinical experience with omalizumab in treatment of allergic contact dermatitis is still insufficient. Mechanism of action is also not well understood. However, it is suggested that omalizumab can induce eosinophil apoptosis, reduce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production from lymphocytes, inhibit the release of pro-inflammatory mediators from mast cells or basophils and inhibit allergen-induced lymphocyte differentiation (13). It also inhibits differentiation of T lymphocytes to T-helper 2 (T_H2) by reducing IgE receptors on these cells. It results in reduced T_H2 cell differentiation to inhibit the allergic immune response. Downregulation of IgE receptor expression on dendritic cells also inhibits antigen presentation to T lymphocytes (13,14,15). Our patients with chronic systemic contact dermatitis had normal IgE levels and eosinophil counts allthrough their treatments which does not seem to be associated with clinical improvement. Therefore, we may suggest that omalizumab shows its effect through reduced dendritic cell and lymphocyte activation and reduced T helper action in patients with chronic systemic contact dermatitis.

Ethics

Informed Consent: Written consent was obtained from all patients.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: F.G.E., D.D.R., F.T., D.Y., Concept: F.G.E., Design: F.G.E., F.T., Data Collection or Processing: F.T., D.Y., Analysis or Interpretation: F.G.E., D.D.R., Literature Search: F.G.E., F.T., Writing: F.G.E., F.T.

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

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

References

1. El-Qutob D. Off-label uses of omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:84-96.
2. Chia JC, Mydlarski PR. Dermatologic uses of omalizumab. *J Dermatolog Treat* 2017;28:332-337.
3. Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2015;45:566-574.
4. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:879-886.
5. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1615-1625.

6. Kim DH, Park KY, Kim BJ, et al. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:496-500.
7. Park SY, Choi MR, Na JI, et al. Recalcitrant atopic dermatitis treated with omalizumab. *Ann Dermatol* 2010;22:349-352.
8. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1719-1722.
9. Zink A, Gensbaur A, Zirbs M, et al. Targeting IgE in severe atopic dermatitis with a combination of immunoadsorption and omalizumab. *Acta Derm Venereol* 2016;96:72-76.
10. Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, et al. Allergic contact dermatitis: Patient management and education. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1043-1054.
11. Kostner L, Anzengruber F, Guillod C, et al. Allergic contact dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:141-152.
12. Mur Gimeno P, Martín Iglesias A, Lombardero Vega M, et al. Occupational wheat contact dermatitis and treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:287-288.
13. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, et al. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med* 2010;104:188-196.
14. Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:459-465.
15. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεpsilonRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1147-1154.

DOI: 10.4274/atfm.09719

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(2):181-183

Biventricular Pacemaker Implantation in an Elderly Patient with Situs Inversus Dextrocardia

Situs Inversus Dekstrokardili İleri Yaşlı Bir Hastada Biventriküler Kalp Pili İmplantasyonu

Orçun Çiftçi¹, Ersin Doğanöz¹, Mustafa Yılmaz², İlyas Atar³, Mehmet Bülent Özün¹¹Başkent University, Ankara Hospital, Clinic of Cardiology, Ankara, Turkey²Başkent University, Adana Hospital, Clinic of Cardiology, Adana, Turkey³Private Güven Hospital, Clinic of Cardiology, Ankara, Turkey

Abstract

Dextrocardia is a rare anomaly. Although other congenital defects may accompany this anomaly, many patients have normally functioning hearts, and when they get old, they face common cardiac disorders, namely coronary heart disease and heart failure and may require pacemaker implantation. The number of papers reporting biventricular pacemaker implantation in these patients is limited. We report a woman of advanced age with dextrocardia who underwent biventricular cardiac pacemaker implantation for advanced heart failure.

Key Words: Dextrocardia, Heart failure, Cardiac Resynchronization Therapy, Biventricular Pacemaker, Elderly

Öz

Dekstrokardi nadir bir anomalidir. Bu anomaliye başka konjenital defektler eşlik edebilse de, birçok hastanın normal fonksiyon gösteren bir kalbi vardır ve bu hastalar yaşlandıklarında koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği gibi sık karşılaşılan kalp hastalıkları ile karşılaşmakta ve bu nedenlerle kalp pili takmak gerekebilmektedir. Dekstrokardili hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisi amaçlı biventriküler kalp pil takılmasına ilişkin bildiri sayısı azdır. Biz bu olgu sunumunda ileri kalp yetersizliği için biventriküler kalp pili takılan dekstrokardili ileri yaşta bir kadın hasta bildirmektediriz.

Anahtar Kelimeler: Dekstrokardi, Kalp Yetersizliği, Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi, Biventriküler Kalp Pili, Yaşlı

Introduction

Dextrocardia is a rare anomaly having an incidence of 0.83/10.000 (1). Approximately one-third of dextrocardia cases have situs inversus dextrocardia (SID), where cardiac chambers are located in the mirror image of their usual locations. Although other congenital defects may accompany this anomaly, many patients have normally functioning hearts, and when they age, they face common cardiac disorders, namely coronary heart disease and heart failure and require pacemaker implantation. The number of papers reporting biventricular pacemaker implantation in these patients is limited (2). We report a woman

with SID who underwent biventricular cardiac pacemaker implantation for advanced heart failure.

Case Report

A 76-year-old woman with SID presented with New York Heart Association Class 3 heart failure with difficulty performing smallest tasks, and getting dizzy at upright position but without syncope. She had undergone stent implantation 17 years earlier, and no ischemia was detected by a myocardial perfusion scan performed for severely reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) (28%) three years ago. She was taking moderate doses of heart failure medications. She had no anemia, thyroid

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Orçun Çiftçi MD,
Başkent University, Ankara Hospital, Clinic of Cardiology, Ankara, Turkey
Phone: +90 532 594 68 22 E-mail: orucun@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8926-9142

Received/Geliş Tarihi: 07.14.2018 Accepted/Kabul Tarihi: 09.09.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



dysfunction, or kidney dysfunction. She had a pulse rate of 56 bpm, blood pressure of 96/58 mmHg, basal pulmonary crackles, and 2+ edema. Her electrocardiogram (ECG) showed left bundle branch block with a QRS duration of 132 msec (Figure 1a). Her echocardiography demonstrated SID without other defects, severe global left ventricular (LV) hypokinesis and dilatation (LVEF of 33%, LV end-systolic and end-diastolic volumes of 114 mL and 169 mL, respectively). Since she had developed no effort or rest angina since her myocardial perfusion scintigraphy three years earlier had shown no ischemia, and since her ejection fraction had remained almost unchanged compared to her LVEF measured three years earlier (33% vs 28%, respectively), no active ischemia was considered in the patient, and thus coronary angiography was not scheduled. Hence, biventricular pacemaker implantation with defibrillation capability cardiac resynchronization therapy defibrillator was scheduled to reduce morbidity and mortality. Under local anesthesia a pacemaker pocket was opened in right pectoral area and the right subclavian vein was accessed. Coronary sinus was cannulized and its angiography was performed, revealing a suitable posterolateral branch into which the coronary sinus lead was placed in right anterior oblique (RAO) 40° projection with the following parameters: R wave 15 mV, pacing threshold 1 V at 0.5 msec, lead impedance 890 ohm, no diaphragmatic stimulation at maximum output. The right ventricular electrode with pace-sense and defibrillator leads was placed into right ventricular apex in anteroposterior (AP) projection and its position was verified in the left anterior oblique (LAO) 30° projection with the following parameters: R wave 20 mV, pacing threshold 0.6 V at 0.5 msec, pacing impedance 620 ohm, shock impedances 39 and 54 ohms. The right atrial electrode was placed in AP projection

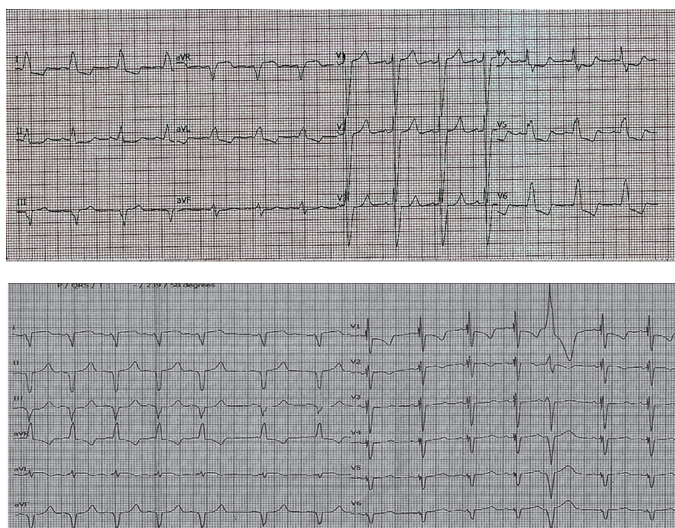


Figure 1: Preimplant electrocardiogram (ECG) with right-sided chest electrodes and reversed arm electrodes showing left bundle branch block morphology and prolonged total QRS duration (132 msec), b) postimplant ECG with right-sided chest electrodes and reversed arm electrodes showing narrow QRS (114 msn)

with the following parameters: p wave 2.5 mV, pacing threshold 0.4 V at 0.5 msec, lead impedance 430 ohm. The pulse generator was placed into the pocket and the procedure was completed uneventfully. The final view of the PM leads was shown in Figure 2a, b. A postimplant ECG showed a narrowed QRS duration of 114 msec (Figure 1b). The patient was lost to follow-up after discharge, therefore we could not document the expected improvement in LV systolic function or symptoms.

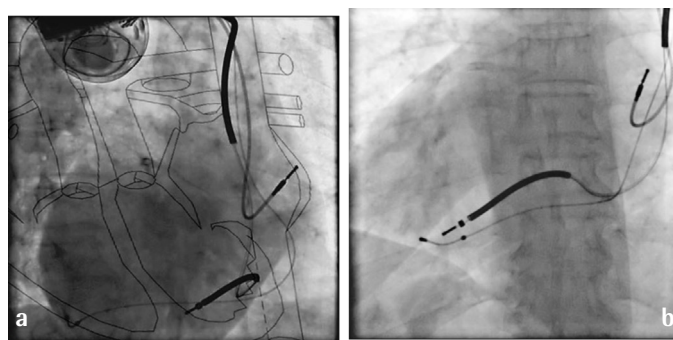


Figure 2: a) Anteroposterior view of the final position of the pacemaker leads, b) right anterior oblique view of the final position of the pacemaker leads, with a schematic drawing of dextrocardia anatomy superimposed on the fluoroscopic image

Discussion

Dextrocardia is a rare cardiac anomaly (3). Only a few cases of biventricular pacemaker implantation in SID have been reported (4–8). Among the only two cases reported from our country, our patient is the oldest one, with the other one being a 75-year-old man with non-ischemic cardiomyopathy (9). Pacemaker lead placement, particularly left one, may pose challenges in SID, although standard equipment may usually suffice for most cases, especially when there is no other complex anomaly. In these patients, right-sided approach is usually recommended for the ease of coronary venous lead placement, and it also has the theoretical advantage of the containment of the heart by the shock vector of the ICD coils (10). When placing the LV lead into coronary circulation, RAO projection is used, which is the mirror-image analogue of the LAO projection (6). We also implanted the LV lead in RAO projection. Similarly, we verified the position of the right ventricular lead in LAO position which is the analogue of the RAO projection in dextrocardia. The absence of any additional cardiac or venous anomaly facilitated our procedure. Given the normal life expectancy of many patients with dextrocardia, more patients with SID will need biventricular pacemaker implantation in the future. Therefore, cardiologists and interventional electrophysiologists should be familiar with pacemaker implantation in this anomaly.

Ethics

Informed Consent: Since this paper is a case report written retrospectively, an informed consent of the patient was not requested. No information about the identity of the patient was provided.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: O.Ç., E.D., M.Y., İ.A., M.B.Ö.,
Concept: O.Ç., İ.A., Design: O.Ç., E.D., Data Collection or
Processing: O.Ç., E.D., Analysis or Interpretation: O.Ç., E.D., M.Y.,
İ.A., M.B.Ö., Literature Search: O.Ç., Writing: O.Ç.

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

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

References

1. Bohun CM, Potts JE, Casey BM, et al. A population-based study of cardiac malformations and outcomes associated with dextrocardia. *Am J Cardiol* 2007;100:305-309.
2. Shenthar J, Rai MK, Walia R, et al. Transvenous permanent pacemaker implantation in dextrocardia: technique, challenges, outcome, and a brief reprojectionof literature. *Europace* 2014;16:1327-1333.
3. Garg N, Agarwal BL, Modi N, et al. Dextrocardia: an analysis of cardiac structures in 125 patients. *Int J Cardiol* 2003;88:143-155.
4. Doshi AA, Cook SC, Hummel JD. Implantation of a bi-ventricular pacing system in the setting of dextrocardia with situs inversus totalis. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2010;10:58-61.
5. Al Fagih A, Al Najashi K, Dagriri K, et al. Feasibility of Cardiac Resynchronization Therapy in a Patient with Complex Congenital Heart Disease and Dextrocardia, Facilitated by Cardiac Computed Tomography and Coronary Sinus Venography. *Hellenic J cardiol* 2010;51:178-182.
6. Zartner PA, Wiebe W, Volkmer M, et al. Transvenous cardiac resynchronization therapy in complex congenital heart diseases: dextrocardia with transposition of the great arteries after Mustard operation. *Europace* 2009;11:530-532.
7. Scott PA, Roberts PR. Cardiac resynchronization therapy upgrade in a patient with dextrocardia and situs inversus. *Europace* 2009;11:1562-1563.
8. Matecka B, Bednarek J, Tomkiewicz-Pajak L, et al. Resynchronization therapy transvenous approach in dextrocardia and congenitally corrected transposition of great arteries. *Cardiol J* 2010;17:503-508.
9. Gold MR, Shih HT, Herre J, et al. Comparison of defibrillation efficacy and survival associated with right versus left pectoral placement for implantable defibrillators. *Am J Cardiol* 2007;100:243-246.
10. Vurgun VK, Gerede M, Altın AT, et al. Implantation of a biventricular ICD in a patient with dextrocardia with situs inversus. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2015;43:89-92.

DOI: 10.4274/atfm.00710

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(2):184-187

Coexistence of Unstable Angina Pectoris and Wolff-Parkinson-White Syndrome Developed After Consumption of Energy Drink

Enerji İçeceği Tüketimi Sonrası Gelişen Unstabil Anjina Pektoris ve Wolff-Parkinson-White Sendromu Birlikteliği

© Vahit Demir¹, © Yunus Çelik², © Şiho Hidayet¹, © Hüseyin Ede¹, © Yaşar Turan¹

¹Bozok University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Yozgat, Turkey

²Kırıkkale Yüksek İhtisas Hospital, Clinic of Cardiology, Kırıkkale, Turkey

Abstract

Interest in energy drinks and their consumption are increasing in recent years. The underlying motivation for the users is mostly enjoyment or enhancement of performance and attentiveness. However; energy drinks also have unwanted side effects such as cardiac symptoms. A small amount of data is available about the cardiac problems caused by energy drinks. Wolff-Parkinson-White syndrome is a congenital heart disease, causing tachycardia and very rarely sudden death. In this case, we aimed to represent a young case diagnosed with unstable angina pectoris and intermittent Wolf-Parkinson-White syndrome, developed after consumption of energy drink.

Key Words: Angina, Energy Drink, Caffeine, Wolf-Parkinson-White Syndrome

Öz

Enerji içeceklerine ilgi her geçen gün artmakta ve enerji içeceği tüketimi de buna paralel olarak artmaktadır. Kullanıcılar çoğunlukla keyif almak, performans ve dikkati artırmak amacıyla enerji içeceklerini kullanmaktadır. Ancak enerji içecekleri istenmeyen kardiyolojik olaylara neden olabilirler. Literatürde enerji içeceklerinin yol açtığı kardiyolojik sorunlar az da olsa yayınlanmaktadır. Wolff-Parkinson-White sendromu taşikardilere neden olan, seyrek olarak ani ölümün görülebilebileceği doğumsal bir kalp hastalığıdır. Bu olguda enerji içeceği tüketilmesi sonrası unstabil anjina pektoris ve intermitant Wolf-Parkinson-White sendromu saptanan genç bir olguyu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Anjina, Enerji içeceği, Kafein, Wolf-Parkinson-White Sendromu

Introduction

Consumption of energy drinks (ED) in the world and in our country is increasing every year. The companies rely on allegations that consumption of ED is enhancing physical and emotional stability and concentration and increase their market shares. However relation of ED with cardiovascular diseases has been started to be discussed almost on the day it was started to be consumed. It is used especially by young and adolescent people as a support to boost their physical and mental performance. Although ED contains many ingredients, the substance that was

heavily accused of causing an increase in the sympathomimetic activity in cardiac events was caffeine (1,2). In spite of the fact that; exact mechanism operating in the diseases developing from cardiovascular problems related to consumption of ED cannot be explained fully, various cases had been reported, including Acute Coronary syndrome, cardiovascular arrest, supra-ventricular and ventricular arrhythmia (3-6). Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome is identified by short PR interval and delta wave in electrocardiography (ECG) and may cause paroxysmal tachycardia including death in rare cases. In this study, we aimed to present a case of 34-year-old male patient, admitted to the emergency department because of

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Vahit Demir MD,
Bozok University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Yozgat, Turkey
Phone: +90 507 231 81 82 E-mail: dr.vdemir@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8349-6651

Received/Geliş Tarihi: 23.12.2017 Accepted/Kabul Tarihi: 03.05.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



tachycardia and chest pain after consumption of ED (Redbull®) containing high level of caffeine and on whom a percutaneous coronary intervention was performed with the diagnoses of unstable angina pectoris and intermittent WPW.

Case Report

Thirty four -year-old male patient admitted to the emergency department of our hospital with the complaint of tachycardia and feeling of a burning sensation in the chest. He was living abroad and was visiting Turkey for summer holiday. Two weeks before, he admitted to cardiology outpatient clinic with a complaint of atypical chest pain. Nothing suspicious was detected in the ECG, transthoracic echocardiography (TTE), and laboratory tests performed on the patient and no additional cardiac intervention was planned. Three hours after drinking two boxes of ED containing high amount of caffeine, tachycardia, shortness of breath, and chest pain has been started. These symptoms were continued, he admitted to the emergency department. Patient's past medical history was positive for only smoking and ED consumption. On initial evaluation, blood pressure was 90/60 mmHg, heart rate was 180 bpm, body temperature was 36.7 °C, respiratory rate was 18/minute, and peripheral pulses were clear. No additional sound or murmur was heard in cardiovascular examination. Systemic and neurological examinations revealed normal results. No pathology was detected as a result of biochemical analyses, hemogram, and thyroid function tests. In the patient's ECG with 12 derivations (Figure 1a), was consistent with wide QRS tachycardia. The patient was hemodynamically stable, 300 mg intravenous amiodarone infusion was administered. In a short time, sinus rhythm was achieved in ECG. However, a careful examination of ECG revealed small delta waves (Figure 1b) and so old ECGs were examined more carefully once again. Then

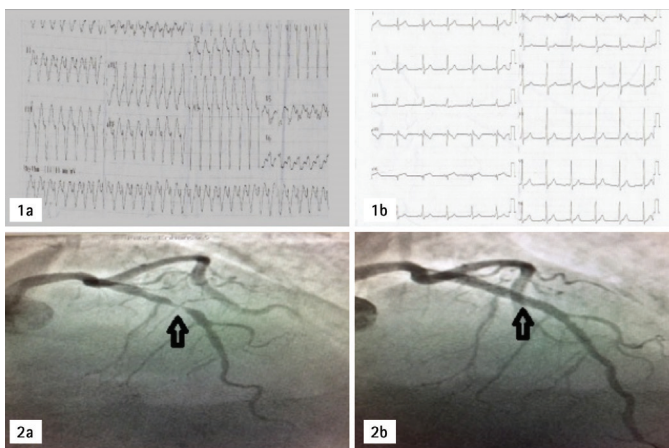


Figure 1, 2: 1a) Observance of tachycardia with expanded QRS in the patient's electrocardiography taken with 12 derivations 1b) emergence of delta waves, 2a) in coronary angiography, 95% obstruction was detected in left front artery body, 2b) final view taken after stent implantation

no delta waves were determined in previous ECGs. Thus, it was decided that these symptoms may be caused by intermittent WPW syndrome manifesting after consumption of ED. But the patient was still suffering chest pain, although normal sinus rhythm was achieved in ECG. The patient was complaining about a chest pain felt as a pressure and on TTE an apical hypokinesia was detected. Consequently, the patient was hospitalized in coronary intensive care unit, and coronary angiography was planned for the diagnosis of unstable angina pectoris. 95% obstruction was detected in the left anterior descending (LAD) artery body in the coronary angiography (Figure 2a). 200 µg intracoronary nitroglycerin was administered several times and coronary vasospasm was eliminated. After repeating the image from different angles, the lesion was finally decided to be serious. Through a direct stent method, one 3.0x16 mm sirolimus eluting coronary stent (Cre8 coronary stent system, CID/Alvimedica, Saluggia, Italy) was implanted (Figure 2b). In the follow-up, no chest pain and tachycardia was detected. But intermittent WPW syndrome was sometimes monitored in later ECGs. It was concluded that reason for tachycardia with wide QRS complex was intermittent WPW syndrome triggered by ED and an electrophysiological study (EPS) was performed on the patient before he was discharged from the hospital. Upon a detailed examination of ECG, it was thought that accessory path was the left posterolateral pathway. As a result of coronary sinus cannulation, it was proven that problem was related to posterolateral accessory path. On this zone, radiofrequency ablation was performed with a degree of 50 w/60 by using retrograde aortic method. On the 3rd second of ablation, continue atrium and ventricular wave records were started. After applying ablation for 60 seconds on this zone, the patient was kept on the stretcher for 30 minutes. As no delta wave occurred again, the procedure was successfully completed (Figure 3). The patient was discharged with a prescription of acetylsalicylic acid 100 mg/day, atorvastatin 40 mg/day and ticagrelor 90 mg twice daily. He was advised not to consume any ED. As a result of follow-up treatment for 3 months, rhythm Holter analysis of 72 hours was repeated for 2 times with no diagnosis of preexcitation syndrome.

Discussion

ED contain caffeine, taurine, vitamin B, sugar, and artificial sweeteners. These drinks contain caffeine in different levels from 80 mg up to 150 mg provided by various brands. Negative cardiac effects of ED were initially stated to be related to caffeine. Due to its inherent characteristic, increasing caffeine levels in the drink makes it more enjoyable to consume. Consuming only one box of ED daily does not mean caffeine overdose. However, if two or more boxes are consumed, caffeine overdose will be the natural result (1). Since most of the packing

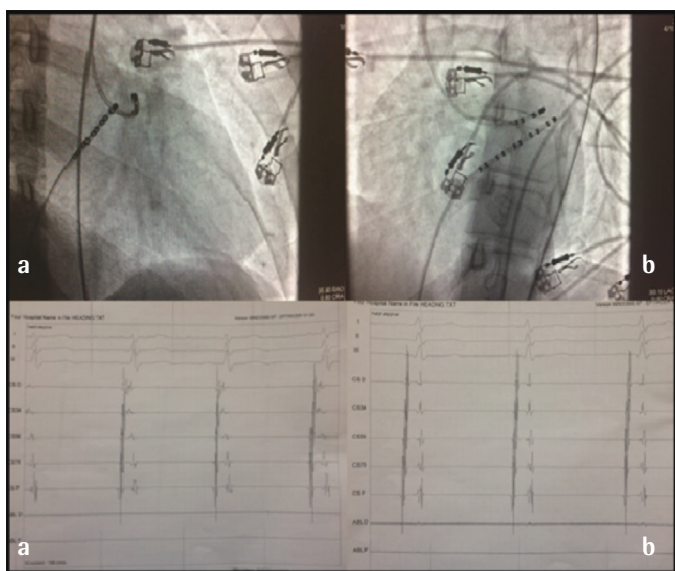


Figure 3: Elimination of right anterior oblique (a) and left anterior oblique (b) images respectively and of continuum AV record during electrophysiological study performed on the patient.

contains 2 servings, caffeine amount consumed can reach to 300 mg. And if it is consumed with alcohol and stimulants, the problem gets more complex. Caffeine absorption is completed 1–2 hours after it is taken in drinks. Caffeine increases calcium levels in the cell. These effects result in positive inotropic and chronotropic effects, an increase in sensitivity of the myofilaments to calcium, and potential susceptibility to cardiac arrhythmias. They increase flow rate of the heart and oxygen consumption (1,2). Like in addictive drugs, caffeine cause release of excessive amounts of dopamine, serotonin, noradrenalin and adrenalin and also prolonged effects. In an invasive electrophysiology study performed on humans, the researchers correlated shortening of refracting period of right atrium, atrio-ventricular node and right ventricular by caffeine to the catecholamine discharge (1). In short, a high dose of caffeine may increase work burden of the heart and arterial tension levels and cause supraventricular/ventricular arrhythmias and cardiac incidents (3,4,5). It is also stated that certain people may be more sensitive and genetically more susceptible to arrhythmias than others. Coronary vasospasm (3), ST elevation myocardial infarction (5), aortic aneurysm dissection (6), cardiac arrest (4), cardiomyopathy, prolonged QT interval incidents are reported in connection with consumption of ED (7). The probable mechanism involved in the development of myocardial infarction after ED consumption is endothelial dysfunction and platelet aggression caused by arachidonic acid (7,8,9). Especially after consumption of two or more boxes of ED, a male patient aged seventeen suffered from coronary artery spasm and another patient suffered from cardiac arrest (3). Berger and Alford (4) reported a young patient who suffered anteroseptal myocardial infarction after consuming seven or eight boxes of ED. In a similar case,

a 24 year old patient who suffered ST segment elevation after drinking 20 boxes of ED was reported dead after entering into ventricular fibrillation during a primary percutaneous coronary attempt (5). There are case presentations mentioning about secondary ventricular arrhythmias and sudden cardiac deaths caused by consumption of ED. In a case reported by Nagajothi et al. (10) a 23 years old male applied to the hospital with tension in the chest developing after consumption of ED, and ECG revealed tachycardia with QRS complex in 219 bpm ventricular speed. Since carotid sinus massage and valsalva maneuver was unsuccessful, tachycardia was resolved by administration of adenosine. In another case reported by Goldfarb et al. (11) after a cardioversion applied in the emergency service due to ventricular fibrillation, the patient told that he smoked marijuana and consumed ED rich in caffeine but no pathology was detected in the cardiac magnetic resonance imaging, coronary angiography and EPS. Rutledge et al. (12) reported a young adult male who was brought to the emergency service because of ventricular fibrillation after consuming ED with alcohol. Following the resuscitation, ECG revealed type 1 Brugada (12). In our case, although the patient was not diagnosed for cardiac pathology in his examination made in the outpatient clinic two weeks ago, angina and tachycardia attacks started after consumption of ED with high caffeine level. In the emergency department, tachycardia with a wide QRS complex was detected and then resolved with antiarrhythmic drug. Although initially ventricular tachycardia was suspected due to a severe lesion in the patient's LAD artery and wide QRS tachycardia, an examination of ECG revealed supraventricular tachycardia. Even long RP tachycardia was detected and a concern was disclosed about potential concealed transmitted accessory path and resulting antidromic atrioventricular reentrant tachycardia or aberrant transmitted atrial tachycardia. As a matter of fact, observance of manifested WPW symptoms in sinus rhythm after amiodarone infusion supported our preliminary diagnosis of antidromic transmitted tachycardia. Social position and habits of the patient forced us to finally decide to perform accessory path ablation on the patient and thus WPW ablation was made. Consumption of ED with high caffeine levels caused unstable angina pectoris and then resulted first in antidromic transmitted tachycardia and later WPW manifest in the sinus rhythm ECG. It also facilitated antegrade and retrograde transmission in accessory path. As distinct with the cases presented in the literature, we came to conclude that ED consumption triggered WPW syndrome causing both unstable angina and antidromic tachycardia.

With an increase in the consumption of ED in the society, such cases may be seen more frequently. ED consumption seems to increase as sufficient data could not be gathered yet about the negative effects of ED on human health although consumption levels increased recently. Therefore, comprehensive experimental and clinical studies on ED consumption could

serve as a proper tool to remedy for lack of enough information about this subject. In this process, it is the duty of the physicians to warn people about potential side effects of ED and the risks arising from its consumption and mention the deadly diseases that could be triggered by ED.

Ethics

Informed Consent: It was taken.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: V.D., Y.Ç., Y.T., Concept: V.D., Y.Ç., Ş.H., H.E., Design: V.D., Y.Ç., Ş.H., Data Collection or Processing: V.D., Y.Ç., Analysis or Interpretation: Y.T., V.D., H.E., Literature Search: V.D., Y.Ç., Ş.H., Writing: V.D., Y.Ç., H.E.

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

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

References

1. Enriquez A, Frankel DS. Arrhythmogenic effects of energy drinks. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:711-717.
2. Dobmeyer DJ, Stine RA, Leier CV, et al. The arrhythmogenic effects of caffeine in human beings. *N Engl J Med* 1983;308:814-816.
3. Wilson RE, Kado HS, Samson R, Miller AB. A Case of Caffeine-Induced Coronary Artery Vasospasm of a 17-Year Old Male. *Cardiovasc Toxicol* 2012;12:175-179.
4. Berger AJ, Alford K. Cardiac arrest in a young man following excess consumption of caffeinated "energy drinks". *Med J Aust* 2009;190:41-43.
5. Hanan Israelit S, Strizevsky A, Raviv B. ST elevation myocardial infarction in a young patient after ingestion of caffeinated energy drink and ecstasy. *World J Emerg Med* 2012;3:305-307.
6. Jonjev ZS, Bala G. High-energy drinks may provoke aortic dissection. *Coll Antropol* 2013;37(Suppl 2):227-229.
7. Mangi MA, Rehman H, Rafique M, et al. Energy Drinks and the Risk of Cardiovascular Disease: A Review of Current Literature. *Cureus* 2017;9:e1322.
8. Worthley MI, Prabhu A, De Sciscio P, et al. Detrimental effects of energy drink consumption on platelet and endothelial function. *Am J Med* 2010;123:184-187.
9. Sattari M, Sattari A, Kazory A. Energy Drink Consumption and Cardiac Complications: A Case for Caution. *J Addict Med* 2016;10:280-282.
10. Nagajothi N, Khraisat A, Velazquez-Cecena JL, et al. Energy drink-related supraventricular tachycardia. *Am J Med* 2008;121:3-4.
11. Goldfarb M, Tellier C, Thanassoulis G. Review of published cases of adverse cardiovascular events after ingestion of energy drinks. *Am J Cardiol* 2014;113:168-172.
12. Rutledge M, Witthed A, Khouzam RN. It took a RedBull to unmask Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 2012;161:14-15.

DOI: 10.4274/atfm.30502

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(2):188-191

Coronary Subclavian Steal Syndrome: Diagnosis by Routine Chest Computed Tomography and Percutaneous Treatment with Subclavian Artery Stenting

Koroner Subklavyan Çalma Sendromu: Rutin Göğüs Tomografisi ile Tanısı, Subklavyan Arter Stentleme ile Perkütan Tedavisi

© Betül Emine Derinkuyu¹, © Çetin Atasoy¹, © Elif Peker¹, © Tanzer Sancak¹, © Remzi Karaoğuz²

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

Abstract

The present case is a 51-year-old woman with complaints of chest and left shoulder pain during physical activity for the last two months. She had a coronary artery bypass grafting one year ago. Chest computed tomography and angiographic examination demonstrated significant stenosis on the left subclavian artery. Percutaneous transluminal angioplasty and stent implantation was successfully achieved to the left subclavian artery, resulted with restoration of myocardial perfusion.

Key Words: Subclavian Steal, Computed Tomography, Angioplasty, Coronary Artery

Öz

Bu yazıda son 2 aydır fiziksel aktivite ile ortaya çıkan göğüs ve sol omuz ağrısı tarifleyen 51 yaşındaki kadın hasta sunulmaktadır. Hastamız 1 yıl önce koroner arter bypass ameliyatı geçirmiştir. Şikayetleri üzerine yapılan göğüs tomografisinde ve anjiyografik incelemede sol subklavyan arterde darlık saptanmıştır. Sol subklavyan arterdeki darlık düzeyine perkütan translüminal anjiyoplasti ile stent yerleştirilmiştir. İşlem sonrasında miyokardiyal perfüzyon normale dönmüştür.

Anahtar Kelimeler: Subklavyan Çalma, Bilgisayarlı Tomografi, Anjiyoplasti, Koroner Arter

Introduction

The left internal mammary artery (LIMA) is the most desired arterial bypass graft for myocardial revascularization. LIMA is anastomosed to the left anterior descending artery (LAD) more often (1,2). The coronary subclavian steal syndrome (CSSS) is an infrequent but severe source of postoperative recurrent angina which is caused by significant stenosis or total occlusion of the left subclavian artery before the LIMA ostium (3,4). The blood flow through LIMA decreases in time and occasionally reverses leading to myocardial ischemia (5). We report a case of CSSS

diagnosed by a chest computed tomography (CT) and treated with subclavian artery stenting.

Case Report

A 51-year-old female presented with a two-month history of paresthesia of the left upper extremity, exertional chest and left shoulder pain, and breathlessness. She had several risk factors for ischemic heart disease including a positive family history, type 2 diabetes mellitus, and hypercholesterolemia. Fourteen months ago she had been diagnosed as an acute coronary syndrome, and a stenosis of the proximal LAD, had

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Betül Emine Derinkuyu MD,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey
Phone: +90 505 351 49 94 E-mail: betulemineyildiz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2434-1398

Received/Geliş Tarihi: 19.07.2017 Accepted/Kabul Tarihi: 27.04.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



been treated by an endovascular stent. Four months later, a recurrent stenosis occurred in the same artery and the stent was totally occluded. A LIMA-LAD bypass grafting was performed. Ten months after this operation, the same symptoms recurred, but coronary angiography showed a patent LAD-LIMA graft and normal left circumflex and right coronary arteries. A contrast-enhanced chest CT was ordered to explain the patient's symptoms. CT examination was done with an 8-MDCT scanner (LightSpeed Ultra, GE Healthcare). The findings were normal except for a discernible stenosis in the proximal portion of the left subclavian artery (Figure 1a). The degree of stenosis was estimated to be 60-70% on the sagittal and coronal reformatted images (Figure 1b).

An exertional technetium-99m MIBI myocardial perfusion radionuclide study showed a focal ischemic area in the apicolateral part of the left ventricle which was in the territory of the LAD-LIMA graft. A selective left subclavian arteriography confirmed the stenosis in the proximal portion of the left subclavian artery (Figure 2). Although the LIMA was patent, its flow was noticeably reduced. A ϕ 7 mm x 40 mm balloon-expandable stent (Express Vascular LD, premounted stent system, Boston Scientific Ballybrit Business Park, Galway, Ireland) was placed into the stenotic area. A control angiogram showed no residual stenosis and improved flow in LIMA (Figure 2). Patient's symptoms resolved soon after this therapy. Six days after stent insertion, repeat exertional technetium-99m MIBI myocardial perfusion study showed restoration of the normal perfusion in the previously ischemic apicolateral part of the left ventricle.

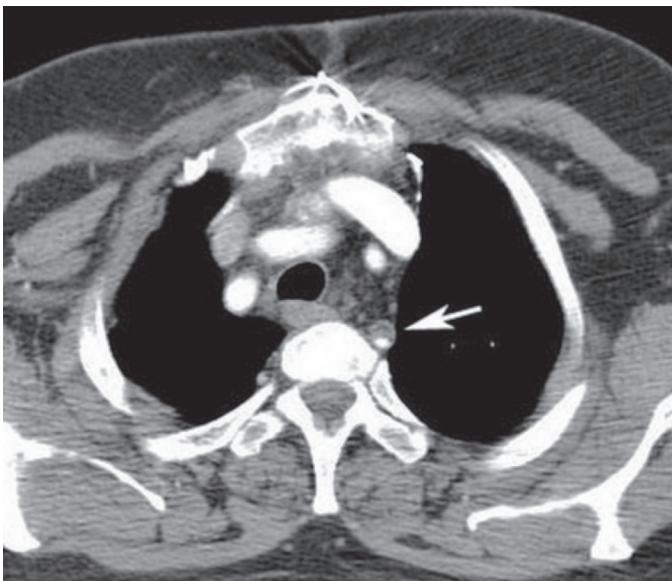


Figure 1a: Contrast-enhanced chest computed tomography, axial image, shows stenosis at the proximal part of the left subclavian artery (arrow). Note also the sternal wires and metallic clips in the mediastinum

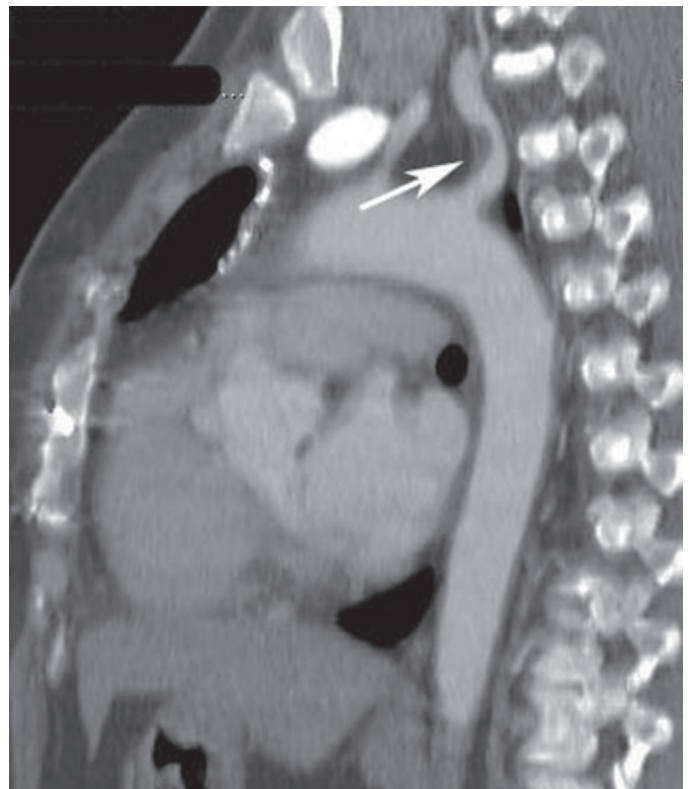


Figure 1b: Sagittal reformatted image of contrast enhanced chest computed tomography, confirms the presence of significant stenosis (arrow) in the proximal left subclavian artery



Figure 2: Selective left subclavian arteriography after the stent placement shows fully expanded stent with no residual stenosis in proximal left subclavian artery lumen and restored flow in left internal mammary artery

Discussion

The brachiocephalic and subclavian artery obstructions have received increased attention due to the use of internal mammary conduits for coronary bypass surgery (6). The well-known vertebral subclavian steal syndrome arises due to reverseflow in the vertebral artery as blood is shunted into the brachial circulation (5,6). CSSS, which is much rarer, is caused by reversal of flow within LIMA because of a proximal left subclavian artery stenosis (5,6). After LIMA graft surgery to the coronary artery, the vascular segment between the origin of the subclavian artery and the coronary artery functionally turns out to be a part of the coronary circulation and therefore stenosis in every part of this segment could straightforwardly precipitate myocardial ischemia (5,6).

The frequency of the CSSS has been reported to range from 0.4–2% in coronary artery bypass graft patients (3). Most patients present with recurrent angina pectoris after a variable asymptomatic period. An early presentation of the syndrome as in this case is probably due to the existence of the subclavian stenosis at the time of coronary revascularization, which raises the question of whether a subclavian aortogram should be obtained in every surgical patient involving the use of the internal mammary artery (5). Most authors recommend that all candidates for coronary artery bypass surgery need blood pressure measurements obtained in both arms and auscultation for subclavian bruits (7). If there is a positive clinical finding, an arch aortography or CT angiography should be ordered. In older patients with diffuse atherosclerosis in whom the possibility of subclavian atherosclerosis is high, the subclavian artery and LIMA should be routinely imaged before the surgery (5). If the subclavian artery and LIMA flows are inadequate, endovascular intervention to get better the flow should be done before using the LIMA as a graft.

Although the diagnosis of CSSS relies upon demonstration of reversed flow in the LIMA on angiography (5), it may be suspected on other imaging methods. CT is commonly employed in patients with chest pain. This case illustrates the need to scrutinize the proximal subclavian artery for possible stenosis or occlusion in coronary artery bypass patients undergoing chest CT for unexplained chest pain. The same recommendation holds for the more common situation where a CT angiography has been ordered for the noninvasive follow-up of the coronary artery bypass grafts. Particularly in symptomatic patients, patency of the grafts may not guarantee normality of the coronary circulation, unless the parent subclavian artery has also been evaluated.

The various treatment modalities of CSSS are all directed towards treating the subclavian artery stenosis. Early reports

on the treatment of CSSS focused on the role of surgery with carotid- subclavian or carotid- axillary bypass grafting as the preferred procedure (3,6). Thereafter, the use of percutaneous transluminal angioplasty has been advocated (5,6,8). Balloon angioplasty for subclavian artery stenosis was initially explained in the early 1980s as an alternative to surgical management and subsequent reports show that both early and long-term patency rates were comparable to surgery (5,8,9,10). Since then percutaneous transluminal angioplasty has become more common as a choice to surgery. The introduction of stenting techniques has further developed the results of angioplasty (5,10).

To conclude, in patients with recurrent angina following LIMA-LAD grafting, left subclavian artery stenosis should be thought as a possible cause for recurrent myocardial ischemia, particularly in patients with peripheral vascular disease. Awareness of this possibility may lead to a straight-forward diagnosis on contrast-enhanced multidetector CT of the chest, which has been increasingly used in patients with chest pain.

Ethics

Informed Consent: It was taken.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: T.S., R.K., Concept: B.E.D., Ç.A., Design: B.E.D., Ç.A., Data Collection or Processing: B.E.D., E.P., Analysis or Interpretation: B.E.D., Ç.A., Literature Search: B.E.D., E.P., Writing: B.E.D., Ç.A.

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

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

References

1. Demir I, Yilmaz H, Sancaktar O. Coronary subclavian steal syndrome: treatment by stenting of the left subclavian artery. *Jpn Heart J* 2002;43:79-84.
2. Vranic M, Vaughn PL, Lobato AC, et al. Intraoperative subclavian artery stenting to salvage a LIMA graft. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2333-2334.
3. Tan JW, Johan BA, Cheah FK, et al. Coronary subclavian steal syndrome: a rare cause of acute myocardial infarction. *Singapore Med J* 2007;48:5-8.
4. Chavan A, Mügge A, Hohmann C, et al. Recurrent angina pectoris in patients with internal mammary artery to coronary artery bypass: treatment with coil embolization of unligated side branches. *Radiology* 1996;200:433-436.
5. Elian D, Gerniak A, Guetta V, et al. Subclavian coronary steal syndrome: an obligatory common fate between subclavian artery, internal mammary graft and coronary circulation. *Cardiology* 2002;97:175-179.
6. Douglas P. Braunwald's heart disease. In: Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors. 7th ed. Endovascular treatment of noncoronary obstructive vascular disease; 2005.p. 1474-1477.
7. Oslen CO, Dunton RF, Maggs PR, et al. Review of the coronary-subclavian steal following internal mammary artery coronary artery by-pass surgery. *Ann Thorac Surg* 1988;46:675-678.

8. Wright IA, Laing AD, Buckenham TM. Coronary subclavian steal syndrome: non-invasive imaging and percutaneous repair. *Br J Radiol* 2004;77:441-444.
9. Filippo F, Francesco M, Francesco R, et al. Percutaneous angioplasty and stenting of left subclavian artery lesions for the treatment of patients with concomitant vertebral and coronary subclavian steal syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:348-353.
10. Georges NP, Ferreti JA. Percutaneous transluminal angioplasty of subclavian artery occlusion for treatment of coronary subclavian steal. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:399-400.

DOI: 10.4274/atfm.36855

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(2):192-196

Three Rare Localizations of Intracranial Dermoid Tumors

Intrakraniyal Dermoid Tümörlerin Üç Nadir Yerleşim Yeri

Onur Özgür, Orkhan Mammadkhanlı, İhsan Doğan, Ümit Eroğlu, Aylin Heper Okçu Ağahan Ünlü

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Turkey

Abstract

Intracranial dermoid tumors are extracerebral congenital cysts. Dermoid cysts have two types as intradural and extradural. Intradural dermoid cysts are originated from the intracranial cerebrospinal fluid space. However, calvarium-originated extradural lesions increase in size with a slow growth in cyst volume, but the cause of active growth is unknown. Dermoid cysts act like slow-growing cerebral tumors. Differential diagnosis includes other cysts and cystic tumors. Their radiologic appearance looks like polycystic lesions which is associated with a wide expansion in the cerebrospinal fluid areas and cause brain translocation. In the cranial tomography and magnetic resonance imaging assessment, high-cholesterol-containing dermoids demonstrate cerebrospinal fluid characteristics. The present study based on the review of central nervous system patients with highly rare dermoid localizations such as calvarial bone, temporal lobe and lateral ventricle.

Key Words: Dermoid Tumor, Cyst, Atypic, Extradural-Intradural Lesion

Öz

Intrakraniyal dermoid tümörler ekstraserebral konjenital kistlerdir. Dermoid kistler intradural ve ekstradural olarak iki tipte incelenir. Intradural dermoid kistler intrakraniyal beyin-omurilik sıvısı boşluğundan köken alırlar. Ancak, kalvaryum kaynaklı ekstradural lezyonlar kistik hacim olarak yavaş büyürler, fakat bunun nedeni bilinmemektedir. Dermoid kistler yavaş büyüyen beyin tümörleri gibi davranırlar. Ayrıntılı tanıda diğer kist ve kistik tümörler bulunur. Radyolojik olarak polikistik lezyonlara benzer, beyin translokasyonuna neden olan beyin omurilik sıvı alanlarında genişlemelerle ilişkilidir. Bilgisayar tomografi ve manyetik rezonans değerlendirmede, yüksek kolesterol içeren dermoidler serebrospinal sıvı karakteristiği gösterir. Bu çalışmada kalvarial kemik, temporal lob ve lateral ventrikül gibi dermoid lokalizasyonları için oldukça nadir olan santral sinir sistemi hastaları değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dermoid Tümör, Kist, Atipik, Ekstradural-Intradural Lezyon

Introduction

Intracranial dermoid cysts are rare tumors accounting for 0.04-0.7% of intracranial tumors (1). Intracranial dermoid cysts typically occur in the midline and 67% of these cysts are located in posterior fossa (2,3). Dermoid is often present in parasellar and frontobasal regions in the midline, particularly in the intradural parts of these regions (1). The dermoid cysts may be present in several different locations, these locations were reported to be frontal lobe, frontal base, parasellar, suprasellar, middle base, Sylvian fissure, hypothalamus, temporal lobe, pineal, posterior

fossa, cerebellopontine angle, fourth ventricle and clivus (5). However, it is sometimes extradural-located and there are rare cases reported up to the present. Extradural-located dermoid cysts are intradiploic in approximately 25% of the dermoid cyst cases. Supratentorial localization is quite often. However, cysts can occur in different locations. When occurs in posterior fossa, dermoid cysts may expand and push intracranial nerves or result in hydrocephalus through pressure on the fourth ventricle. The current article presents three dermoid tumor cases with different and rare localizations as accompanied with the literature.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Orkhan Mammadkhanlı MD,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Turkey
Phone: +90 532 468 47 54 E-mail: dr.mammadkhanli@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3299-4196

Received/Geliş Tarihi: 10.06.2018 Accepted/Kabul Tarihi: 08.08.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



Case Reports

Case 1

A 38-year-old male patient presented at our clinic with headache, nausea and vomiting. Neurological examination did not reveal any deficits. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) revealed a mass in size of 4.2*4.2*5.2 cm in right temporal lobe, with low and equal intensity in T2 sequence but without gadolinium retention in T1 sequence. There was no spread in the cerebrospinal fluid (CSF) spaces around the tumor (Figure 1a, b). Diffusion MRI demonstrated limited diffusion intensity (Figure 2). Cranial computer tomography (CT) showed bone destruction (Figure 3). Right parietotemporal craniotomy was performed and although the mass seemed intradural radiologically, it was extradural intraoperatively and originated from diploic space. The mass was totally removed. There was no postoperative additional neurological deficit. Pathology report was consistent with dermoid tumor (Figure 4).

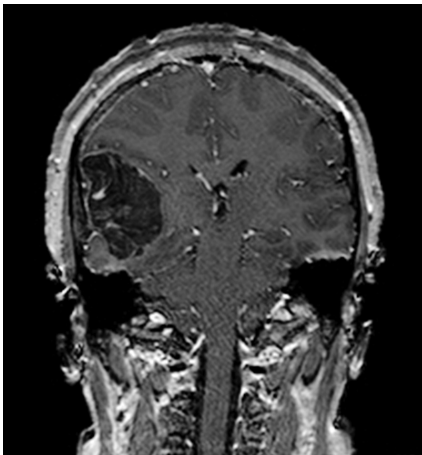


Figure 1a: T1 sequence high signal intensity was found with no gadolinium enhancement

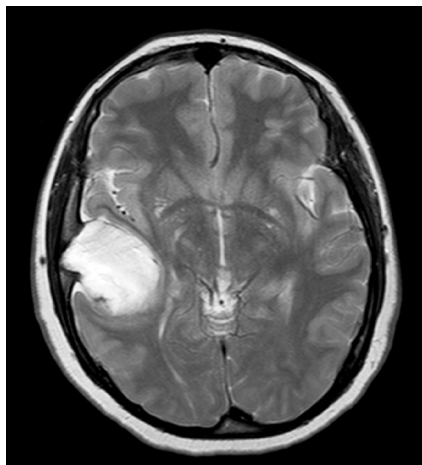


Figure 1b: Axial magnetic resonance imaging, hyperintense signal on T2-weighted sequence was seen

Case 2

A 18-year-old female patient presented at our clinic with headache, nausea and vomiting. Cranial MRI of the patient who was under follow-up at an external center for 6 years with the diagnosis of hydrocephalus revealed hydrocephalus and a lesion located in the frontal horn of the left lateral ventricle, which was hypointense in T1 sequence (Figure 5), hyperintense in T2 sequence (Figure 6) and hypointense in fluid-attenuated inversion recovery sequence. The ventricle was accessed via a neuroendoscope using a left frontal burr hole. Third ventriculostomy was performed. Meanwhile, the entire ventricle surface was observed to be covered with hair and epithelial tissue (Figure 7). No postoperative additional neurological deficit was observed.

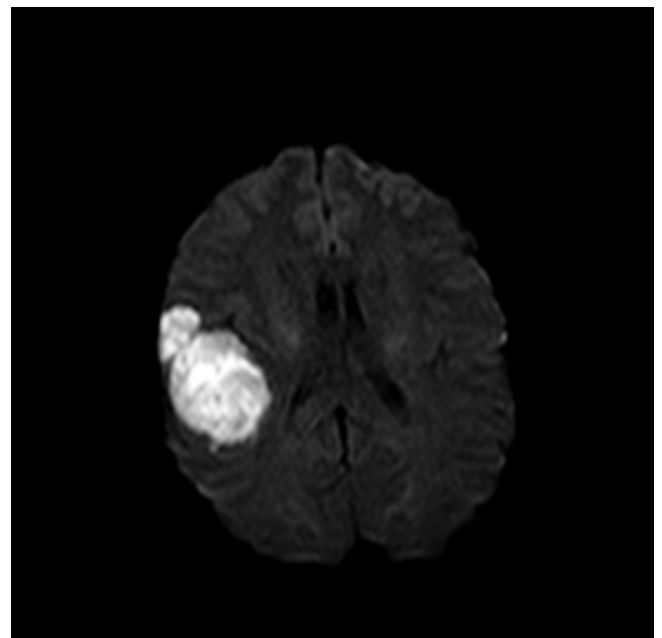


Figure 2: Diffusion restriction on diffusion magnetic resonance imaging

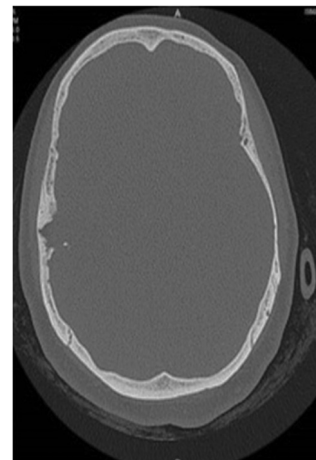


Figure 3: Temporal bone destruction on cranial tomography

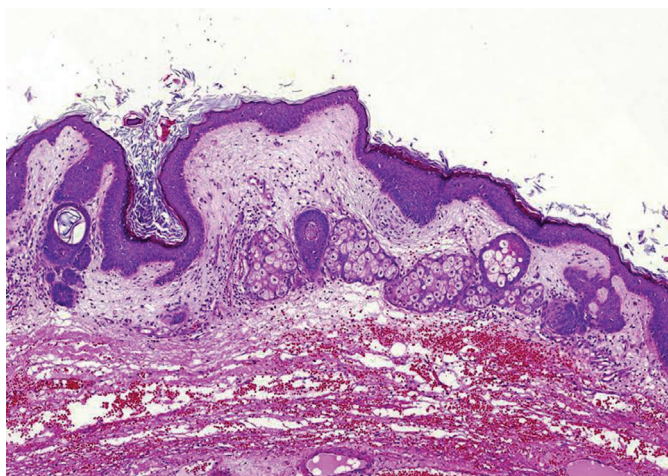


Figure 4: Pathological preparat include squamous epithelial and keratinous cells

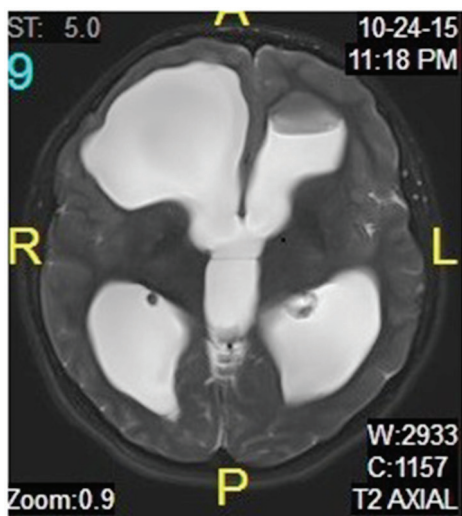


Figure 5: Lesion located in the frontal horn of the left lateral ventricle, which was hyperintense on T1 weighted magnetic resonance imaging

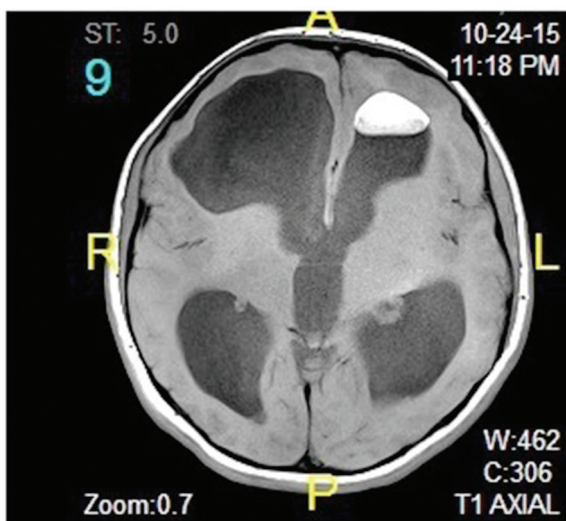


Figure 6: Lesion located in the frontal horn of the left lateral ventricle, which was hypointense on T2 weighted magnetic resonance imaging

Case 3

A 23-year-old female patient presented at our clinic with headache and seizure for 4 days. The patient did not have any neurological deficit. Cranial MRI revealed a lipid-containing mass consistent with ruptured dermoid cyst, which was located in the right temporal lobe (Figure 8) and extending over the subarachnoid space through the temporal lobe. Right frontotemporal craniotomy and total tumor excision were performed. Without any neurological deficit, the patient was discharged at postoperative day 4. Histopathological assessment reported that it was a lesion consistent with dermoid cyst characterized by keratin mass and cystic degeneration.

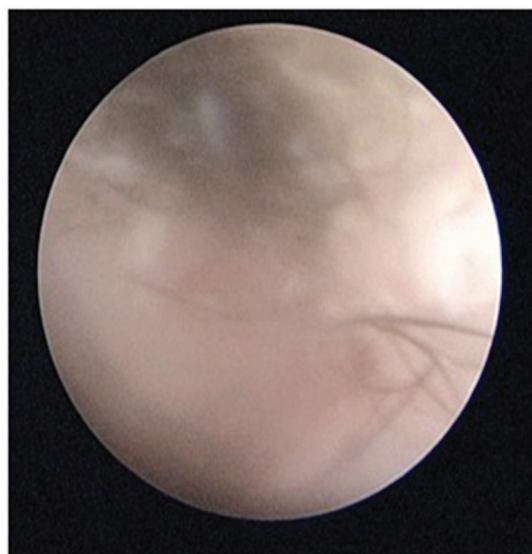


Figure 7: Hairs and epithelial tissues in the layer of lateral ventricle by endoscopic view

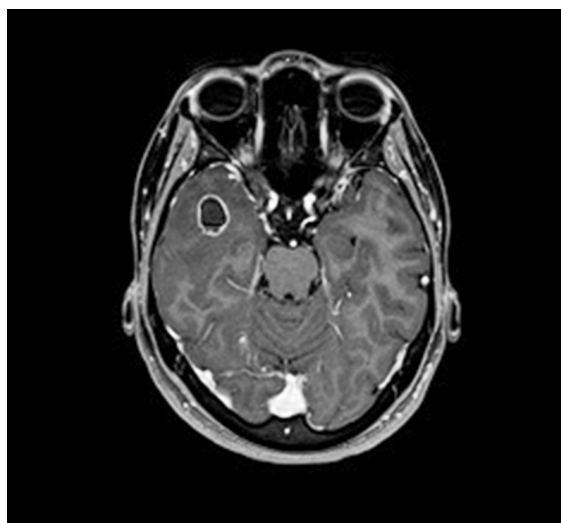


Figure 8: A mass containing lipid fragment with peripheral gadolinium enhanced on T1 weighted magnetic resonance imaging

Discussion

Dermoid tumors are originated from embryonic ectodermal cells. The primary neurulation process during the neural tube closure involves these embryonic ectodermal cells (2,4,6). Therefore, dermoid cysts contain dermis elements such as apocrine glands, hair, hair follicles, sweat glands or sebaceous glands. In the present cases, there were keratin materials in the histopathological specimen taken during the hair and tumor resection. Cranial dermoid cysts are relatively rare (0.3-1.8% within all surgically resected craniocerebral tumors), benign and mostly intradural lesions. Extradural dermoid cysts account for 25% of the cranial dermoid cysts and affect calvarium (8). Dermoid cysts mainly occurs in the intradural areas such as frontobasal, suprasellar, parasellar regions and posterior fossa midline. Additionally, interdural dermoid cysts have been reported rarely (8). Additionally, although posterior fossa is the dominant location of dermoid cysts, a few intradural dermoid cysts originating from the temporal bone base have been reported (1). Extradural dermoid cysts occurs in posterior fossa, anterior fontanel and orbita regions in children (1,6,11). Extradural dermoid tumor, which is located in the paramedian petrous apex and leads to bone erosion, has been reported only in one case in adults (5). But in our study all cases were atypical localized such as calvarium, lateral ventricle and temporal lobe. Lateral temporal bone extradural dermoid tumor has been rarely reported up to the present. The extradural origin despite the presence in the temporal bone in the present case is a rare condition. Martinez-Lage et al. (6) suggest that posterior fossa extradural dermoids and midline dermoid cysts may be originated from the cutaneous ectoderm that invaginates during dural invagination through the development of falx cerebri and tentorium cerebelli. There are some challenges to apply this hypothesis for the origin of an extradural dermoid cyst. For instance, there is no dural invagination in the lateral temporal region. One of these theories is that the dermoids may be originated from the multipotent embryonic cells. Second one is that it may be originated from the epithelial cells migrated from the otic vesicles with neurovasculature that is translocated or developed (4). Although there is no multipotent stem cell in the dura, the proliferation of these cells is likely to play a role in extradural dermoid cyst formation. Besides, epithelial cells may migrate during the course of neurovascular extradural region formation.

The basis of dermoid cysts is unknown because there is not enough case regarding intradural dermoid cysts in which epithelial cell migration or multipotent stem cell proliferation is observed (2,3). The epidermoid cyst includes an epithelial layer, an outer capsule and in some occasions an inner cystic fluid (9). In the first case, dermoids were hardly but totally

dissected from the dura. CT imaging showed an association with parietotemporal bone destruction; however, there was no association with scalp here. Cranium is derived from the peripheral mesenchyme during brain development. Although this time period involves both mesodermal and ectodermal cells, the cartilaginous unit of the cranium is formed by the fusion of a few cartilages originating from the ectodermal cells (7). Nevertheless, the possibility for an extradural and lateral dermoid to be derived from the residues of ectodermal stem cells should be developed carefully. Specific to second case, due to high damage risk to neural structures, dissection of tumor from ventricle ependym was not performed according to our intraoperative observation. In consequence of invasiveness and adhesiveness of tumor, there was a high surgical risk and potential damage to venous structures which may result in poor patient surgical outcome.

For the third case, sudden termination of long term constant headache is not an usual complaint in neurosurgical practice. The physiopathological mechanism of the relationship between the termination of the headache and new onset of seizure simultaneously can be described by rupture of the dermoid cyst which caused a sudden decrease of intratumoral pressure and releasing of epileptogenic content into the temporal parenchyma.

Dermoids are often hypodense in CT imaging due to the lipid content (1,10). Additionally, there may be capsular calcification and there is not contrast enhancement in most dermoid tumors. Dermoids may appear with directly high-signal density in T1 MRI sequence and low or high signal density in T2 MRI sequence due to the existing lipid. Sometimes, it is difficult to specify a dermoid when it is intradural or extradural. In extradural dermoids, skeletal abnormalities such as bone erosion may present as a characteristic sign (10). Besides, expansion of the fluid space around the mass cannot be detected on MRI. In patients with bone erosion and fluid space expansion, extradural dermoid cysts may be considered in the differential diagnosis. In our first case bone destruction was revealed around tumour tissue on the CT. Dermoid cysts on the CT scans, may have mixed densities, and uncommonly enhance following contrast administration. Disseminated fat droplets and intracystic fat appears hypodense. However calcification in the wall is hyperdense. Fat-fluid level and hydrocephalus may be present after rupture of dermoids into the ventricular system. On MRI, usually dermoid cysts are variable on T2-weighted sequences and hyperintense on T1-weighted sequences. But the presence of cholesterol may usually appear hypointense on T2-weighted sequence (12). Conventional MRI is not so useful in distinguishing other cystic pathologies of brain such as arachnoid cysts from dermoids cysts. On diffusion-weighted imaging (DWI), the dermoid tumors are hyperintense to parenchyma of brain. However dermoid

tumors are similarly on apparent diffusion coefficient (ADC) to that of CSF and parenchyma. Arachnoid cysts have an opposite pattern (elevated ADC, but low DWI) (13). Despite the imaging appearance of dermoids is typical, some other intracranial lesions such as craniopharyngiomas, lipomas, teratomas, and sometimes arachnoid cysts should be regarded in the differential diagnosis. An analysis of all available MRI and CT images usually allows the radiologist for a right preoperative diagnosis. The present article reports three cases with highly rare dermoid localizations such as calvarial bone, temporal lobe and lateral ventricle. Dermoid cysts are generally intracranial midline-located and intradural lesions; however, they should be kept in mind in the differential diagnosis in rare cases. Treatment strategy should be created according to intraoperative observations. While in some cases tumor allows total removal, in the others it may not be possible, in spite of its benign characteristic, due to its stick attachment to the surround structures. Forcing the total removal may lead unwanted patient outcomes and intraoperative complications. Surgical management of dermoid tumors should be rearranged and revised in the light of intraoperative observations and surgical state of affairs. Thus, operative plan and staging applied to dermoid tumors should be pathology-specific including location, adhesiveness and clinical manifestations.

Ethics

Informed Consent: Consent was obtained from all patients.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.Ü., İ.D., O.Ö., Ü.E., O.M., Concept: İ.D., O.Ö., Design: O.Ö., O.M., Data Collection or Processing: İ.D., O.Ö., O.M., Analysis or Interpretation: O.Ö., Ü.E., O.M., Literature Search: İ.D., O.Ö., Ü.E., O.M. Writing: A.Ü., İ.D., O.Ö., Ü.E., O.M.

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

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

References

1. Rubin G, Scienza R, Pasqualin A, et al. Craniocerebral epidermoids and dermoids. A review of 44 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;97:1-16.
2. Chu W, Feng H, Zhu G, et al. Intradural dermoid cyst located on the ventral surface of the brainstem in a child. *Surg Neurol* 2008;70:531-535.
3. Eekhof JL, Thomeer RT, Bots GT. Epidermoid tumor in the lateral ventricle. *Surg Neurol* 1985;23:189-192.
4. Guidetti B, Gagliardi FM. Epidermoid and dermoid cysts. Clinical evaluation and late surgical results. *J Neurosurg* 1977;47:12-18.
5. Kosuge Y, Onodera H, Sase T, et al. Ruptured dermoid cyst of the lateral cavernous sinus wall with temporary symptoms: a case report. *J Med Case Rep* 2016;10:224.
6. Martinez-Lage JF, Ramos J, Puche A, et al. Extradural dermoid tumours of the posterior fossa. *Arch Dis Child* 1997;77:427-430.
7. Moore KL PT, Torchia MG. The developing human: clinically oriented embryology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Co; 2008.p. 389-390.
8. Nakagawa K, Ohno K, Nojiri T, et al. Interdural dermoid cyst of the cavernous sinus presenting with oculomotor palsy: case report. *No Shinkei Geka* 1997;25:847-851.
9. Patibandla MR, Yerramneni VK, Mudumba VS, et al. Brainstem epidermoid cyst: An update. *Asian J Neurosurg* 2016;11:194-200.
10. Ammirati M, Delgado M, Slone HW, et al. Extradural dermoid tumor of the petrous apex. Case report. *J Neurosurg* 2007;107:426-429.
11. Tateshima S, Numoto RT, Abe S, et al. Rapidly enlarging dermoid cyst over the anterior fontanel: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2000;16:875-878.
12. Osborn AG, Preece MT. Intracranial cysts: radiologic- pathologic correlation and imaging approach. *Radiology* 2006;239:650-664.
13. Smirniotopoulos JG, Yue NC, Rushing EJ. Cerebellopontine angle masses: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1993;13:1131-1147.

DOI: 10.4274/atfm.76486

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):197-199

Maksiller Sinüste Osteom: Olgu Sunumu

Maxillary Sinus Osteoma: Case Report

Gözde Orhan Kubat¹, Caner Şahin¹, Özkan Özen²¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye²Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Öz

Maksiller sinüste osteom, literatürde nadiren izlenen osteoblastik benign kemik lezyondur. Osteom büyük boyutlar ulaştığı zaman maksiller sinüs ostiumunda tıkanmaya, çevre yapılar da basıya neden olabilir; küçük boyutlarda ise asemptomik seyredebilir. Lezyon asemptomatik ise belirli aralıklarla takip edilebilir, eğer semptomatik ise veya komplikasyon gelişmiş ise cerrahi tedavi uygulanır. Olgu sunumumuzda maksiller sinüs içerisinde lokalize olan osteom literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Osteom, Maksiller Ostium, Paranasal Sinüs Hastalıkları

Abstract

Osteoma in maxillary sinus region is a benign osteoblastic lesion that can be observed very rarely in literature. When osteoma get big enough, it may cause obstruction in maxillary sinus ostium, compression symptoms at surrounding structures; if osteoma is small, it can be asymptomatic. The lesion may be followed if the case is asymptomatic, or treatment with surgery is done if the case is symptomatic or when a complication is occurred. We presented an osteoma in the maxillary sinus osteoma in the light of existing literature here in.

Key Words: Osteoma, Maxillary Sinus, Paranasal Sinus Diseases

Giriş

Osteomlar, baş boyun bölgesinde paranasal sinüslerde öncelikli olarak frontal ve etmoid sinüste, daha az sıklıkla maksiller ve sfenoid sinüste izlenebilen osteoblastik mezanşimal tümörlerdir (1). Sfenoid ve etmoid sinüs osteomlarında, semptomatik osteomlarda cerrahi tedavi uygulanmaktadır (2). Asemptomatik lezyonlar radyolojik olarak takip edilebilir. Olgu takdimimizde maksiller sinüs içerisinde mevcut osteomun radyolojik görüntüleri ve kliniği literatür eşliğinde sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Elli iki yaşında kadın hasta hastanemize uzun süredir mevcut olan burun tıkanıklığı, geniz akıntısı şikayetleri ile başvurdu.

Yapılan fizik muayenede anterior rinoskopi doğal izlendi. Endoskopik muayenede septum orta hatta, konkalar hipertorfik izlendi, pürülan akıntı yoktu. Hastada kozmetik deformite ve eksternal nazal deformite yoktu. Hastanın paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisinde (BT), sağ maksiller sinüs bölgesi inferiorunda 0,4x0,1 mm boyutlarında (beyaz ok) osteom ile uyumlu lezyon izlendi (Resim 1, 2). Hastaya anamnez ve radyolojik yöntemler ile kronik sinüzit ve maksiller osteom tanısı konuldu. Hasta ameliyatı kabul etmedi, kontrollere çağrıldı.

Tartışma

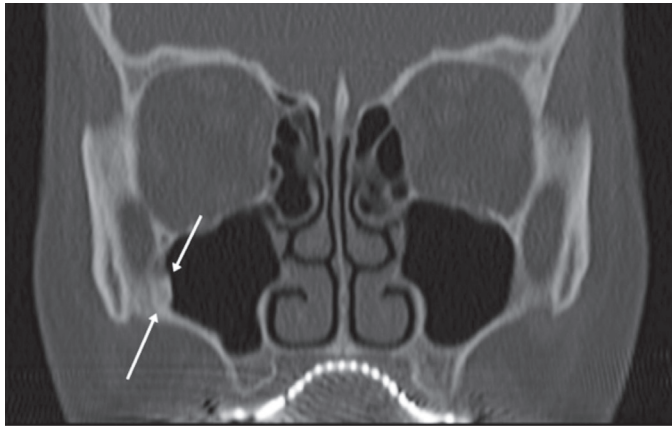
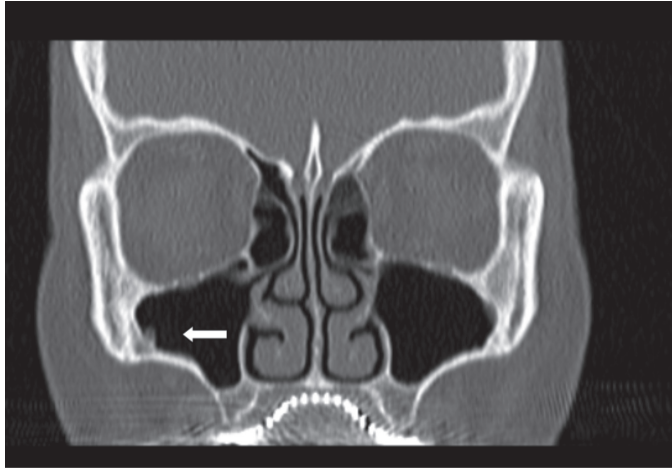
Osteomlar kompakt veya süngerimsi kemik dokunun proliferasyonu ile oluşan benign tümörlerdir. Periferik, santral veya ekstraskeletal olarak sınıflandırılırlar. Periferik osteomlar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gözde Orhan Kubat
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
Tel.: +90 536 222 52 97 E-posta: dr.gozde@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3119-0009

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 09.07.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.





Resim 1, 2: Hastanın paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisinde, sağ maksiller sinüs bölgesi inferiorunda 0,4x0,1 mm boyutlarında (beyaz ok) osteom ile uyumlu lezyon izlendi

daha çok baş boyun bölgesinde görülürler. Baş boyun bölgesinde frontoetmoid bölgede, maksiller sinüste, mandibulada ve nadiren de temporal kemikte izlenirler (3-8). Osteom insidansı baş boyun bölgesinde görülen benign tümörler içerisinde %0,1-1 arasında bildirilmektedir (9). Benign, yavaş büyüyen, iyi sınırlı, paranasal sinüslerin en sık görülen fibroosseöz lezyonlarıdır. Herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte genç yaşta daha sıktır (8). Yavaş büyüdüklerinden dolayı olguların çoğu asemptomatiktir. Olguların çoğu çekilen paranasal sinüs tomografilerinde rastlantısal olarak saptanmaktadır. Maksiller sinüs osteomları osteomlar içerisinde %2'den az görülmekte ve sıklıkla sinüs yan duvardan kaynaklanmaktadır (8). Literatürde osteomlar; sendromik (Gardner sendromu), non-sendromik ve sporadik olarak bildirilmektedir (10). Hastalığın etiopatogenezinde enflamasyon, travma, cerrahi nedenler suçlanmakla birlikte patogenez tam olarak bilinmemektedir (11). Literatürde malign transformasyon bildirilmemektedir (11). Hastalık kemik ağırlıklı olduğu için BT tanıda altın standarttır. Tedavi hastalığın semptomlarına ve uzanımına bağlıdır. Semptom olarak en sık baş ağrısı, yüz ağrısı ve kozmetik deformiteye rastlanır (12). Orbitaya uzanım gösterilerse diplopi, ptozis ve görme azlığına sebep

olabilirler (8). Bunun dışında frontal sinüste lokalize osteom mukosel oluşumuna neden olabilir. Hızlı büyüyen, etmoid ve sfenoid sinüsü tutan, ostiumu tıkayarak kronik rinosinüzite yol açan olgularda, fasial deformiteye yol açan ve komplikasyon görülen olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir (13). Cerrahi yaklaşım osteomun lokalizasyonuna göre değişir. Endoskopik ve eksternal yöntemler kullanılabilir. Eksternal yaklaşımda; frontal sinüs osteomlarında osteoplastik flep tekniği, etmoid osteomlarda frontoetmoidektomi, maksiller sinüs osteomlarında CaldwellLuc ameliyatı kullanılmaktadır (14). Maksiller sinüs osteomları tedavisinde ostiuma yakın küçük osteomlarda endoskopik yöntemler kullanılabilirken ostiuma uzak büyük lezyonlarda CaldwellLuc yaklaşım uygundur (15). Olgu takdimimizdeki osteom ostiuma uzak, kozmetik deformiteye yol açmayan bir lezyondur.

Olgu takdimimizde maksiller sinüste mevcut osteom literatür eşliğinde sunulmaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Hasta kimliği saklı kalmak koşulu ile verilerin paylaşılması açısından hastadan yazılı onay alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.Ş., Konsept: C.Ş., G.O.K., Dizayn: C.Ş., G.O.K., Ö.Ö., Veri Toplama veya İşleme: C.Ş., Ö.Ö., Analiz veya Yorumlama: C.Ş., Ö.Ö., Literatür Arama: G.O.K., C.Ş., Yazan: G.O.K., C.Ş.

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

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

Kaynaklar

1. Arslan HH, Tasli H, Cebeci S, et al. The Management of the Paranasal Sinus Osteomas. J Craniofac Surg 2017;28:741-745.
2. Lee DH, Jung SH, Yoon TM, et al. Characteristics of paranasal sinus osteoma and treatment outcomes. Acta Otolaryngol 2015;135:602-607.
3. Vella O, Cuny F, Robard L, et al. Osteoblastoma of the maxillary sinus in a child presenting with exophthalmos. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2016;133:277-279.
4. Hidaka H, Yamauchi D, Fujishima F, et al. Osteoid osteoma of the temporal bone manifesting as first bite syndrome and a meta-analysis combined with osteoblastoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017;274:607-616.
5. Samil KS, Yasar C, Ercan A, et al. Nasal Cavity and Paranasal Sinus Diseases Affecting Orbit. J Craniofac Surg 2015;26:348-351.
6. Tamir SO, Cyna-Gorse F, Sterkers O. Internal auditory canal osteoma: Case report and review of the literature. Ear Nose Throat J 2015;94:23-25.
7. Lee DH, Jung SH, Yoon TM, et al. Characteristics of paranasal sinus osteoma and treatment outcomes. Acta Otolaryngol 2015;135:602-607.
8. Viswanatha B. Maxillary sinus osteoma: two cases and review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital 2012;32:202-205.

9. Satyarthee GD, Suri A, Mahapatra AK. Giant sphenoid-ethmoidal osteoma in a 14-year boy presenting with visual impairment and facial deformity: Short review. *J Pediatr Neurosci* 2015;10:48-50.
10. Boffano P, Bosco GF, Gerbino G. The surgical management of oral and maxillofacial manifestations of Gardner syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2549-2554.
11. Dominguez Perez AD, Rodriguez Romero R, Dominguez Duran E, et al. The mastoid osteoma, an incidental feature? *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62:140-143.
12. Gondak RO, Mariano FV, Vargas PA, et al. Bilateral osteoma of the maxillary sinus or anatomic variation? *J Craniofac Surg* 2014;25:1133-1134.
13. Borumandi F, Lukas H, Yousefi B, et al. Maxillary sinus osteoma: From incidental finding to surgical management. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013;17:318.
14. Çelenk F, Baysal E, Karata ZA, et al. Paranasal sinus osteomas. *J Craniofac Surg* 2012;23:433-437.
15. Edmond M, Clifton N, Khalil H. A large atypical osteoma of the maxillary sinus: a report of a case and management challenges. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:315-318.