



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 72 • Sayı-Issue: 2 • Ağustos-August 2019

Özgün Makaleler / Research Articles

- Çocuk ve Yetişkinlerde Zaman ve Renk Algısının Değerlendirilmesi
- Normal Bireylerde Böbrek Volümü ile Vücut Parametreleri Arasındaki İlişki
- Akut Bakteriyel Sinüzit Tanısı Konulan Çocukların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi
- Orbita Lezyonlarının Diffüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Ayırımı
- 3 Tesla MR Cihazında Beyin Diffüzyon Değerlerinde Hemisferik Farklılıklar
- Fibromiyalji Sendromunda Hassas Noktaların Ultrason Makaslama Elastografi Hızları ile Klinik Bulgular ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki
- Akut Miyokard İnfarktüsü Alt Tipleri Arasında Başvuru Esnasında Ölçülen Ortalama Trombosit Hacminin Karşılaştırılması
- Ankara Haymana Kaplıcalarına Başvuran Kişilerin Demografik ve Klinik Özellikleri: Kesitsel bir Durum Saptama Araştırması
- Effects of Hypothyroidism on Central and Peripheral Atherosclerosis in the Old Aged
- Hemşire Adayı Stajyerlerde Hepatit - HIV Seroprevalansı ve Aşı ile Korunabilen Hastalıklara Karşı İmmünizasyon Oranları
- Perkütan Endoskopik Gastrotomi Takılan Hastaların Uzun Dönem Takip Sonuçları ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler
- Renal İskemi Reperfüzyonun İndüklediği Uzak Karaciğer Hasarında Koenzim Q10'un Koruyucu Etkisi
- Ankara Bölgesinde Yaşayan Postmenapozal Kadınlarda D Vitamini Eksikliği Görülme Oranı
- Yoğun Bakımda Takip Edilen Hipoksik Ensefalopati Hastalarında Prognozu Etkileyen Faktörler
- Dar Bant UVB ve PUVA Tedavilerinin Serum Folat Seviyeleri Üzerine Etkileri
- Stereotactic Radiofrequency Deep Brain Lesioning in Treatment of Dystonia
- Dördüncü Ventrikülün Mikrocerrahi Anatomisi
- Yüksek Dereceli Subaraknoid Kanamalı Hastalarda Lamina Terminalis Fenestrasyonunun Klinik Sonuçları ve Cerrahi Detayları: Tek Merkezin Bir Yıllık Tecrübesi
- Grade IV Glial Tümörlerde, Mitotik Aktivite, Ki-67 ve Platelet Volüm İndeksinin Prognostik Belirteç Olarak Karşılaştırılması
- İnsan Kuru Kafalarında Klivus'un Morfometrik Analizi: Radyoanatomik Çalışma
- Pediatrik Kulak Burun Boğaz Acillerinin Epidemiyolojik Profili
- Are Plasma Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Levels Diagnostic in Uncomplicated Urinary Tract Infections?
- Bronşektazide Cerrahi Tedavi: 191 Hastanın Sonuçları
- Koroner Baypas Cerrahisi Sonrası Gelişen Akut Mezenter İskemi ve Dalak Enfektü: 32 Hastanın Analizi

Olgu Sunumu / Case Report

- Maligne Feokromositoma Tanılı Bir Olgu ve Literatür Derlemesi



■ **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

Erdiñ 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 Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Project Coordinators

Eda Kolkuska
Esra Semerci
Günay Selimoğlu
Hatice Balta
Zeynep Altındağ

Project Assistants

Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Melike Eren
Saliha Tuğçe Güdücü

Finance Coordinator

Sevinç Çakmak

Research&Development

Mert Köse
Mevlûde Özlem Akgüney

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

Yayıncı Sertifika No: 14521

Web: www.galenos.com.tr

Yayın Tarihi/Publishing Date: Ağustos 2019 / August 2019

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 Yazihan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fiziopatoloji 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, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Kemal Sayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji 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

Dişkapı 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 Köksoy

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

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. Mecmua; 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/Ulakbim, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/Ulakbim, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Idealonline, J-GATE, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenir.

Açık Erişim

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest 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.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Ideonline, J-GATE, 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 istatistik 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 yüzeysel değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) ge 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

Özgün Makaleler / Research Articles

- 121 Çocuk ve Yetişkinlerde Zaman ve Renk Algısının Değerlendirilmesi**
Evaluation of Time and Color Perception in Children and Adults
Sertaç Üstün, Merve Akın, Furkan Atakan Akın, Serkan Tokgönül, Metehan Çiçek; Ankara, Türkiye
- 127 Normal Bireylerde Böbrek Volümü ile Vücut Parametreleri Arasındaki İlişki**
Correlation Between the Kidney Volume and Body Parameters in Normal Adults
Başak Gülpınar, Aysegül Gürsoy Çoruh, Suat Kemal Aytaç; Ankara, Türkiye
- 134 Akut Bakteriyel Sinüzit Tanısı Konulan Çocukların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**
Evaluation of Children Diagnosed with Acute Bacterial Sinusitis: Single-center Experience
Nisa Eda Çullas İlarıslan, Fatih Günay, Emine Çiğdem Özer, Dilara Beşli Çelik, Esra Çakmak Taşkın, Halil Özdemir, Erdal İnce, Ergin Çiftçi; Ankara, Türkiye
- 140 Orbita Lezyonlarının Diffüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Ayrımı**
Differentiation of Orbital Lesions with Diffusion Magnetic Resonance Imaging
Halis Harun Öztürk, Elif Peker, Başak Gülpınar, İlhan Memet Erden; Ankara, Türkiye
- 144 3 Tesla MR Cihazında Beyin Diffüzyon Değerlerinde Hemisferik Farklılıklar**
Hemispheric Differences in Brain Diffusion Values in 3 Tesla MR
Elif Peker, Aysegül Gürsoy Çoruh, İlhan Erden; Ankara, Türkiye
- 150 Fibromiyalji Sendromunda Hassas Noktaların Ultrason Makaslama Elastografi Hızları ile Klinik Bulgular ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki**
The Relationship Between the Tender Point Ultrasound Shear Wave Elastography Velocities and the Symptoms and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome
Aysun Genç, Uğur Kuş, Ali Ağuş, Hacı Musab Kıymaz, Onur Bozdağ, Yeşim Kurttaş Aytür, Sehim Kutlay; Ankara, Türkiye
- 156 Akut Miyokard İnfarktüsü Alt Tipleri Arasında Başvuru Esnasında Ölçülen Ortalama Trombosit Hacminin Karşılaştırılması**
Comparison of Mean Platelet Volume at Admission in Subtypes of Acute Myocardial Infarction
Nil Özyüncü, Hüseyin Nazman, Cemre Tekin, Kerim Esenboğa, Turkan Seda Tan, Eralp Tutar; Ankara, Türkiye
- 161 Ankara Haymana Kaplıcalarına Başvuran Kişilerin Demografik ve Klinik Özellikleri: Kesitsel bir Durum Saptama Araştırması**
Demographic and Clinical Characteristics of Ankara Haymana Thermal Center Applicants: A Cross-Sectional Case Study
Aysun Genç, Aslı Tok Özen, Birkan Sonel Tur; Ankara, Türkiye
- 167 Effects of Hypothyroidism on Central and Peripheral Atherosclerosis in the Old Aged**
Yaşlı Hastalarda Hipotiroidizmin Santral ve Periferik Arter Aterosklerozuna Etkileri
Volkan Atmış, Berna Evranos Ögmen, Murat Faik Erdoğan, Teslime Atlı; Ankara, Türkiye
- 174 Hemşire Adayı Stajyerlerde Hepatit - HIV Seroprevalansı ve Aşı ile Korunabilen Hastalıklara Karşı İmmünizasyon Oranları**
Hepatitis - HIV Seroprevalence and Immunization Rates Against Vaccine-preventable Diseases Among Trainee Nurses
Ercan Yenilmez, Rıza Aytaç Çetinkaya; İstanbul, Türkiye
- 179 Perkütan Endoskopik Gastrotomi Takılan Hastaların Uzun Dönem Takip Sonuçları ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler**
Long-term Follow-up Results of Patients with Percutaneous Endoscopic Gastrostomy and Factors Affecting Survival
Evrım Kahramanoğlu Aksoy, Ferdane Sapmaz, Muhammet Akpınar, Zeynep Göktaş, Metin Uzman, Yaşar Nazlıgül; Ankara, Türkiye
- 184 Renal İskemi Reperfüzyonun İndüklediği Uzak Karaciğer Hasarında Koenzim Q10'un Koruyucu Etkisi**
The Protective Effect of Coenzyme Q10 on the Renal Ischemia Reperfusion Induced Liver Injury
Aylin Akbulut, Buğra Bilge Keseroğlu, Gökhan Koca, Cem Nedim Yüçetürk, Berat Cem Özgür, Hatice Sürer, Elmas Ögüş, Nihat Yumuşak, Jale Karakaya, Meliha Korkmaz; Ankara, Türkiye



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 192** **Ankara Bölgesinde Yaşayan Postmenopozal Kadınlarda D Vitamini Eksikliği Görülme Oranı**
Frequency of Vitamin D Deficiency in Postmenopausal Women Who Live in Ankara Region
Zeynep Kendi Çelebi, Berna İmge Aydoğan, Ali Uysal; Ankara, Türkiye
- 199** **Yoğun Bakımda Takip Edilen Hipoksik Ensefalopati Hastalarında Prognozu Etkileyen Faktörler**
Factors Affecting Prognosis in Hypoxic Encephalopathy Patients Followed-up in Intensive Care Unit
Nesrin Helvacı Yılmaz, Cem Erdoğan, Deniz Kızılaslan, Özge Arıcı Düz, Eren Toplutaş, Lütfü Hanoğlu; İstanbul, Türkiye
- 205** **Dar Bant UVB ve PUVA Tedavilerinin Serum Folat Seviyeleri Üzerine Etkileri**
The Effect of Narrow Band UVB and PUVA Treatment on Serum Folate Levels
Seçil Vural, Hilayda Karakök Güngör, Bengü Nisa Akay, Nihal Kundakçı; İstanbul, Ordu, Ankara, Türkiye
- 209** **Stereotactic Radiofrequency Deep Brain Lesioning in Treatment of Dystonia**
Distoni Tedavisinde Stereotaktik Radyofrekans Derin Beyin Lezyonları
Ümit Eroğlu, Muhittin Cenk Akbostancı, Ali Savaş; Ankara, Turkey
- 214** **Dördüncü Ventrikülün Mikrocerrahi Anatomisi**
Microsurgical Anatomy of the Fourth Ventricle
Ümit Eroğlu; Ankara, Türkiye
- 218** **Yüksek Dereceli Subaraknoid Kanamalı Hastalarda Lamina Terminalis Fenestrasyonunun Klinik Sonuçları ve Cerrahi Detayları: Tek Merkezin Bir Yıllık Tecrübesi**
Clinical Results and Surgical Details of Lamina Terminalis Fenestration in Patients with High Grade Subarachnoid Haemorrhage: One Year Experience of A Single Institute
Onur Özgür, Eyyub SM Al-Beyati, Bilal Shukuruyev, Fatih Yakar, İhsan Doğan, Ümit Eroğlu, Melih Bozkurt; Ankara, Denizli, Türkiye
- 222** **Grade IV Glial Tümörlerde, Mitotik Aktivite, Ki-67 ve Platelet Volüm İndeksinin Prognostik Belirteç Olarak Karşılaştırılması**
Comparasion Between Mitotic Activity, Ki-67 Index and Platelet Volume Index as A Prognostic Marker in Glioblastomas
Tolga Turan Dündar; İstanbul, Türkiye
- 227** **İnsan Kuru Kafalarında Klivus'un Morfometrik Analizi: Radyoanatomik Çalışma**
Morphometric Analysis of the Clivus in Human Dry Skulls: A Radioanatomical Study
Hakan Özalp, Orhan Beğler, Osman Erdoğan, Engin Kara, Vural Hamzaoğlu, Yusuf Vayisoğlu, Ahmet Dağtekin, Ahmet Hakan Öztürk, Celal Bağdatoğlu, Derya Ümit Talaş; Mersin, Türkiye
- 231** **Pediyatrik Kulak Burun Boğaz Acillerinin Epidemiyolojik Profili**
Epidemiological Profile of Pediatric Ear Nose Throat Emergencies
Zahide Çiler Büyükkatalay, Ahmed Majid Naji Agha Oghali, Sibel Yıldırım, Rıdvan Kılıç, Gürsel Dursun; Ankara, Türkiye
- 235** **Are Plasma Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Levels Diagnostic in Uncomplicated Urinary Tract Infections?**
Plazma Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipocalin Düzeyleri Komplike Olmayan İdrar Yolu Enfeksiyonunda Tanısal mıdır?
Behnan Gülünay, Onur Polat, Ahmet Burak Oğuz, Arda Demirkan, Merve Ekşioğlu, Müge Günalp; Sivas, Ankara, İstanbul, Turkey
- 241** **Bronşektaziye Cerrahi Tedavi: 191 Hastanın Sonuçları**
Surgical Treatment in Bronchiectasis: Results of 191 Patients
Murat Özkan, Mehmet Ali Sakallı, Bülent Mustafa Yenigün, Gökhan Kocaman, Cabir Yüksel, Serkan Enön, Ayten Kayı Cangır, Hasan Tahsin Kavukçu; Ankara, Türkiye
- 247** **Koroner Bypass Cerrahisi Sonrası Gelişen Akut Mezenter İskemi ve Dalak Enfarktı: 32 Hastanın Analizi**
Acute Mesenteric Ischemia and Splenic Infarct After Coronary Bypass Surgery: An analysis of 32 Patients
Çağdaş Baran, Mehmet Çakıcı, Evren Özçınar, Ali İhsan Hasde, Ömer Arda Çetinkaya, Sekan Durdu, Mustafa Bahadır İnan, Mustafa Şırlak, Ahmet Rüçhan Akar; Ankara, Türkiye
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 251** **Maligne Feokromositoma Tanılı Bir Olgu ve Literatür Derlemesi**
Case Report and Review of Literature: Patient with Malignant Pheochromocytoma
Mustafa Gürbüz, Neslihan Özyurt, Akın Fırat Kocaay, Çiğdem Soydal, Filiz Çay Şenler; Ankara, Türkiye

Çocuk ve Yetişkinlerde Zaman ve Renk Algısının Değerlendirilmesi

Evaluation of Time and Color Perception in Children and Adults

© Sertaç Üstün¹, © Merve Akın², © Furkan Atakan Akın³, © Serkan Tokgönül⁴, © Metehan Çiçek¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı, çocuk ve yetişkinlerde zaman ve renk algısını karşılaştırmak ve bu sayede zaman algısının yaşa bağlı değişimini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya çocuk grubu (n=30; yaş: 7-12; %50 kadın) ve yetişkin grubu (n=30; yaş: 20-25; %60 kadın) olmak üzere rastgele seçilen katılımcılar alınmıştır. Katılımcıların renk ve zaman algısının değerlendirilmesi için MATLAB programı kullanılarak tasarlanan "Bar Paradigması" kullanılmıştır. Katılımcıların performanslarını değerlendirmek üzere doğruluk yüzdesi ve reaksiyon zamanı verileri toplanmıştır.

Bulgular: Doğruluk yüzdesi ve reaksiyon zamanı verileri iki yönlü ANOVA analizi ile ayrı ayrı incelenmiştir. Doğruluk yüzdesinin görev etkisi (F=83,56, p<0,001), grup etkisi (F=94,34, p<0,001) ve görev-grup etkileşimi anlamlıdır (F=7,56, p<0,05). Reaksiyon zamanı için grup etkisi anlamlıdır (F=22,09 p<0,001). Görev etkisi ve görev-grup etkileşimi anlamlı bulunmamıştır. Hem çocuk hem de yetişkin gruplarında, renk algısı ve zaman algısı testleri sırasında elde edilen reaksiyon zamanları birbirinden farksızdır (p>0,05). Öte yandan her iki grupta, bu iki test sırasında elde edilen doğruluk yüzdeleri birbirinden anlamlı derecede fark göstermiştir (çocuk için, t=5,5, p<0,001; erişkin için t=8,3, p<0,001).

Sonuç: Çocuk grubu her iki görevde de yetişkinlerden daha düşük performans göstermiştir. Katılımcıların zaman algısı performansları, renk algısı performanslarından daha düşüktür ve görülen bu performans farklılığı, çocuklarda yetişkinlerden daha belirgindir. Bu sonuçlar insanda zaman algısının renk algısına göre daha yavaş bir gelişim gösterdiğine işaret etmektedir. Zaman algısının yavaş gelişiminin nedeni alginın görece karmaşık nöral ağlarla kontrol edilmesiyle ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Zaman Algısı, Renk Algısı, Davranış Testi, Gelişimsel Farklılıklar

Abstract

Objectives: The study aimed to compare the time and color perception among adults and children to reveal the age-dependent change of the time perception.

Materials and Methods: The children (n=30; age: 7-12, 50% female) and the adults (n=30, age: 20-25, 60% female) were selected randomly to participate to the study. To evaluate the time and color perception "Foreperiod Task" which was designed via MATLAB software was used. The percentage of correct responses and reaction times of participants were obtained to evaluate participants' performance.

Results: The percentage of correct responses and reaction times data were analyzed with two-way ANOVA separately. For the percentage of correct response; task effect (F=83.56, p<0.001), group effect (F=94.34, p<0.001) and task-group interaction (F=7.56, p<0.05) were significant. For the reaction time; group effect was significant (F=22.09 p<0.001). Task effect and interaction of task-group were not significant. Reaction times in time and color perception tasks were not different from each other both in adult groups and children groups (p>0.05). However, the percentage of correct responses for the two tasks differed significantly in both groups (for children: t=5.5, p<0.001; for adults: t=8.3, p<0.001).

Conclusion: Performance score of the children was lower than adults in both tasks. Participants' time perception performances were lower than their color perception and this performance difference was more distinct in children compared to adults. These results indicate that the development of time perception in children is slower than color perception. The fact that relatively complex neural networks are involved for the timing process in the brain might be the reason for the slow development of the time perception.

Key Words: Time Perception, Color Perception, Behavioral Experiment, Developmental Difference

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Metehan Çiçek

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

Tel.: +90 533 332 42 62 E-posta: metehan.cicek@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8782-2191

Geliş Tarihi/Received: 10.01.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 11.07.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Zaman kavramının temelinde maddenin hareketi yer alır ve olay serilerinin sıralanışını ifade etmek için kullanılır (1). Zaman, uzay ile birlikte varlığımızın temel boyutlarından biridir. Uzay kavramının insan hayatındaki yeri, modern dünyanın getirdiği bilgisayar ağı, cep telefonları ve internet ile birlikte nispeten azalmış olsa da zaman, hayatın temel boyutu olmayı sürdürmektedir (2). Zaman ile ilişkili bilginin doğru işlenebilmesi günlük hayatın sorunsuz devamı için kritik önem taşımaktadır.

Algılama, duyu organlarına/alıcılara gelen uyarılara anlam verilmesi ve yorumlanması olarak tanımlanır (3,4). İnsanların bir olayın ne kadar zamandan beri sürdüğünün ya da iki olay arasında ne kadar süre geçtiğinin farkında olması, insan beyninin zamanı algılama yeteneğini göstermektedir (5). Renk ya da ses algısına benzerliğine rağmen; görme ve işitmede olduğu gibi, zaman algısına özelleşmiş bir reseptör tanımlanamamıştır (6,7). Ayrıca zaman algısının sübjektif olması, algıyla ilgili bir diğer önemli farktır. Bu farklılıklar nedeniyle zaman algısının nöral temsilinin değerlendirilmesi güçtür ve algının önemine karşın beyin zamanı nasıl algıladığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (8,9).

Renk, objelerin yüzeyinden yansıyan ışığın farklı spektrumlarının insan gözüne ulaşmasıyla oluşan bir deneyim olarak tanımlanır. Renkli görme, tüm algılar arasında moleküler düzeye kadar açıklanabilen birkaç algıdan biridir (10).

Görme korteksi oksipital lobun kaudal tarafında yerleşmiştir. Bunun yanında ön kalkarin oluk da görme işlemiyle yakından ilişkilidir. Ayrıca yapılan çalışmalar renk algısının oksipital korteksin inferior ve medialinde de işlendiğini göstermiştir (11). Renk algısının işlendiği bölgelerin net olarak belirlenmiş olmasına karşın zaman algısı konusunda yapılan çalışmaların yetersiz olması, uygulanmış olan yöntemlerin farklılıkları ve farklı modaliteleri karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmış olması nedeniyle zaman algısının beyinde işlendiği bölgeler netlik kazanamamıştır. Buna karşın zaman algısı ile ilgili yapılan görüntüleme çalışmaları serebellum, bazal ganglia ve prefrontal korteks gibi zamansal bilginin işlenmesi ile ilgili beyin bölgelerini işaret etmektedir (7,12,13).

Rengin işlenmesi için gereken temel duyuusal kapasitenin, bebeklerde ve çocuklarda daha farklı olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır (14). Doğumdan sonraki ilk 3 ayda renkli görme büyük oranda gelişme gösterir ve sağlıklı 3 aylık bebekler belirli ölçüde renkli görüşe sahiptir. Buna rağmen yapılan çalışmalar, çocuklarda renkli görüşün yetişkinlere oranla daha zayıf olduğunu göstermiştir (15). Diğer algılar gibi zaman algısının da çocuklarda gelişmeye başlaması ilk 3 ayda olup, yaş ilerledikçe tecrübelerin de katkısıyla daha işlevsel hale geldiği ileri sürülmektedir (16,17). Diğer bir deyişle, yaş ilerledikçe

insanlarda zaman algısı bakımından tutarlılık artmaktadır. Bu nedenle çocuklar belli bir zaman aralığını ya yetişkinlere oranla daha yüksek olasılıkla yanlış tahmin etmekte ya da tahmin edememektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar çocuklarda zaman algısına ilişkin mekanizmalar bulunmasına karşın zaman algısındaki hassaslığın yaşla birlikte arttığını göstermektedir (18).

Zaman algısının nöral mekanizmalarının anlaşılabilmesi, bu algıyla ilgili patolojik durumların çözümlenmesine yardımcı olacaktır. Örneğin majör depresyonun zaman algısı bozuklukları ile seyrettiği bilinmekle birlikte, depresyon ve zaman algısı arasındaki etkileşimden hangi nöral devrelerin sorumlu olduğu henüz net değildir (19). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ise özellikle çocuklarda zaman algısı problemleriyle seyreden hastalıklara örnek olarak verilebilir. Yapılan çalışmalarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda zaman bilgisini değerlendirme becerisi, normal gelişim gösteren çocuklara oranla sorunlu bulunmuştur (19,20). Ancak ergen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan hastalar ile yapılan bir çalışmada, hasta ve sağlıklı ergenler arasında zaman algısı bakımından bir fark bulunamamıştır (21). Zaman algısı ile ilgili bu patolojiler, algının çocuk ve yetişkinlerde farklı olabildiğine işaret etmektedir.

Çocukların zaman algısı da dahil olmak üzere bilişsel işlevler bakımından yetişkinlere göre daha az başarılı olduğu bilinse de zaman algısının diğer algılara kıyasla çocuk ve yetişkinlerde ne derece farklı olduğu bilinmemektedir. Bu bağlamda çalışmada görece daha karmaşık bir süreç olan zaman algısının çocuk ve yetişkin gruplarında farkını incelemek amaçlanmış ve bu amaç doğrultusunda renk ve zaman algısını ölçmek üzere geliştirilmiş bir paradigma kullanılmıştır. Çalışmada şu hipotezler sınanmıştır;

- 1) Çocuklarda zaman algısı yetişkinler kadar gelişmemiştir.
- 2) Çocuklarda renk algısı yetişkinler kadar gelişmemiştir.
- 3) Çocuk ve yetişkin grupları arasındaki zaman algısı farklılığı, renk algısı farklılığından daha belirgindir.

Gereç ve Yöntem

Katılımcılar

Araştırmaya çocuk grubu (n=30; yaş: 7-12; %50 kadın) ve yetişkin grubu (n=30; yaş: 20-25; %60 kadın) olmak üzere rastgele seçilen iki grup katılımcı alınmıştır. Çocuk grubundaki katılımcılar ilköğretim ikinci ve üçüncü sınıf öğrencilerinden; yetişkin grubundakiler ise tıp fakültesi öğrencilerinden araştırmaya dahil olma kriterlerine uygunluklarına göre seçilmiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterleri, araştırma grubu için; 7-12 yaşında olmak, sağ el kullanmak olarak belirlenirken, kontrol grubu için; 20-25 yaşında olmak, sağ el kullanmak şeklinde

belirlenmiştir. Araştırmaya dahil olmama kriterleri ise, bilişsel işlevleri etkilemesi beklenen ağır, kronik sistemik hastalık, nörolojik hastalık, bilinç kaybıyla seyreden kafa travması öyküsü, alkol/madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı tanısı almış olmak şeklinde belirlenmiştir. Çalışma kapsamında verilen görevi gerçekleştirmelerine engel olacak görme ve işitme kusurlarına sahip katılımcılar çalışmadan dışlanmış; görme kusuru olmayan ya da düzeltilmiş görme kusuruna sahip olanlar (gözlük, lens) çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların dahil olma/olmama kriterleri açısından değerlendirilmesi Demografik Bilgi Formu doldurularak gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 11-332-12 numaralı karar ile izin alınmıştır. Ek olarak çocuk grubundaki katılımcılar için, seçilen ilköğretim okulunun müdürü ve öğretmenlerinden gerekli izinler alınmış; yetişkin katılımcıların ve çocuk katılımcıların velilerinin aydınlatılmış onamları toplanmıştır.

Prosedür

Çalışmanın çocuk grubundan veri toplama kısmı, çocukların ulaşımının problem olabileceği düşünülerek, okul binasında deneyin dış ortam uyaranlarından en az şekilde etkileneceği izole bir deney odası hazırlanarak gerçekleştirilmiştir. Yetişkin grubuna yapılacak deneyler ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Nörofizyoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Katılımcılara bir anket formu uygulanarak el tercihi sorularla belirlenmiş, bilinen bir hastalık ve ilaç kullanımı gibi durumların var olup olmadığı bilgisi toplanmıştır. Kriterlere uygun bireyler araştırmaya dahil edilmiş ve hazırladığımız davranış testi sunulmuştur.

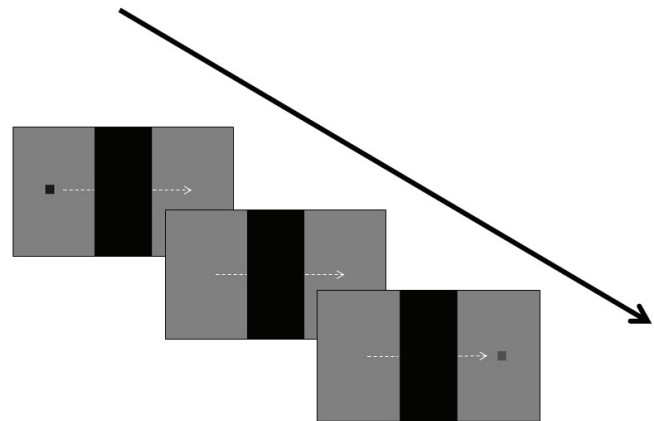
Çalışma kapsamında katılımcıların zaman ve renk algılarının ölçülmesi için bar paradigması (foreperiod paradigm) kullanılmıştır. Görev Cogent 2000 eklentisi ile birlikte MATLAB bilgisayar programı kullanılarak laboratuvarımızda geliştirilmiştir. Görevde, ekranda ilk olarak ortasından siyah bir barla bölünmüş gri bir zemin görülmektedir. Bütün deney durumlarında kare şeklinde bir uyarı, yatay düzlemde sabit bir hızda ekranın solundan sağına doğru ilerler; siyah barın arkasında görünmez olur ve barın sağ tarafından çıkarak sabit hızla ilerlemeye devam edip ekranın sağ tarafında kaybolur (Şekil 1). Kare, barın arkasından çıktığında renk tonu değişebilir (daha açık ya da daha koyu olabilir). Benzer şekilde kare, barın arkasından geçerken barın arkasındaki hızı değişebilir (yavaşlayabilir ya da hızlanabilir). Renk tonu ve hızın değişim ihtimali (artma/azalma/aynı kalma) denemeler arasında rastgele olarak değişmekle birlikte her ihtimalden aynı sayıda olacak şekilde ayarlanmıştır.

Görev, zaman algısı durumu ve renk algısı durumu olmak üzere iki deney durumundan oluşmaktadır. Renk algısı durumunda, katılımcılardan karenin renk değişiminin hangi yönde olduğuna dair karar vermeleri istenmiştir. Kare, barın arkasından çıktığında renk tonu arttıysa ileri ok tuşuyla, azaldıysa geri ok tuşuyla, aynı

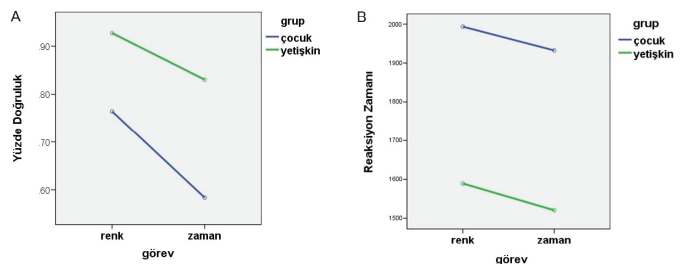
kaldıysa aşağı ok tuşuyla yanıt alınmıştır. Zaman algısı görevinde ise katılımcılar karenin barın arkasındaki hızına dikkatlerini yönlendirmiştir. Karenin hızı barın arkasında değiştiğinden katılımcılar herhangi bir hız değişimi gözleyememektedir ve bu nedenle karenin barın arkasında geçirdiği zamanı algılayarak cevap vermek durumundadır. Karenin hızı, barın arkasında artıyorsa (geçirdiği süre azaldıysa) ileri ok tuşuyla; hızı azalıyorsa (geçirdiği süre arttıysa) geri ok tuşuyla, hız aynı kaldıysa aşağı ok tuşuyla yanıt alınmıştır (Şekil 2).

Deney durumlarının mümkün olduğunca birbirine benzer olması amaçlanmıştır. Bu nedenle tüm deney durumlarında, karenin rengi ve hızının değişme ihtimali bulunmaktadır. Renk algısı görevinde katılımcılardan karenin hız değişimlerine değil sadece renk değişimlerine dikkat yönlendirmesi istenmiştir. Benzer şekilde zaman algısı görevinde katılımcılar, renk değişimlerine değil; hız değişimlerine odaklanarak yanıt vermiştir.

Bir oturum 50 denemeden oluşmuştur ve katılımcılar iki oturum renk algısı görevi, iki oturum zaman algısı görevi gerçekleştirmiştir. Deneylere başlamadan önce, hazırladığımız davranış testi, kriterlere uygun, görece küçük bir gruba pilot olarak uygulanmış ve ideal renk tonu ve hız değişim seviyesi belirlenmiştir.



Şekil 1: Zaman ve renk algısını ölçen bar paradigması



Şekil 2: (A) Doğruluk yüzdeleri ve (B) reaksiyon zamanlarının her iki grup için sonuçları

Katılımcılardan her durumda mümkün olduğunca hızlı cevap vermeleri istenmiş, ancak görevi doğru bir şekilde yapmanın daha önemli olduğu belirtilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Katılımcıların yüzde doğruluk seviyeleri ve cevap verme süreleri MATLAB tarafından hesaplanarak kaydedilmiştir. Veriler SPSS programı yardımıyla iki yönlü ANOVA analiziyle incelenmiştir.

Bulgular

Doğruluk yüzdesinin görev etkisi anlamlıdır ($F=83,56$, $p<0,001$). Katılımcıların zaman algısı görevinde doğruluk yüzdeleri, renk algısı görevine kıyasla daha yüksektir. Benzer şekilde grup etkisi de anlamlı bulunmuştur ($F=94,34$, $p<0,001$). Çocuk grubu, her iki görevde de yetişkin grubuna kıyasla daha düşük doğruluk yüzdesine ulaşmıştır. Son olarak görev-grup etkileşimi anlamlıdır ($F=7,56$, $p<0,05$). Çocuk ve yetişkin grubun arasındaki doğruluk yüzdesi farkı, zaman algısı görevinde, renk algısı görevine göre daha büyüktür. Başka bir deyişle grup etkisi, zaman görevinde daha belirgin bulunmuştur (Şekil 2A).

Reaksiyon süresi sonuçları değerlendirildiğinde grup etkisi anlamlı bulunmuştur ($F=22,09$, $p<0,001$). Çocuk grubu, her iki görevde de daha yüksek reaksiyon süresi ile yanıt vermiştir (Şekil 2B). Reaksiyon süresi verilerinde görev etkisi ve görev-grup etkileşimi anlamlı bulunmamıştır. Hem çocuk hem de yetişkin gruplarında, renk algısı ve zaman algısı testleri sırasında elde edilen reaksiyon süreleri birbirinden farksızdır ($p>0,05$).

Her iki grupta, iki görev sırasında elde edilen doğruluk yüzdeleri t-test ile analiz edildiğinde birbirinden anlamlı derecede fark göstermiştir (çocuk için, $t=5,5$, $p<0,001$; erişkin için $t=8,3$, $p<0,001$). Ayrıca aynı şekilde iki görev için elde edilen reaksiyon zamanları da birbirlerinden anlamlı derecede farklıdır (renk için, $t=-5,689$, $p<0,001$; zaman için $t=-10,736$; $p<0,001$).

Tartışma

Zaman algısı, nöral mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış süreçlerden bir tanesidir. Çalışmada zaman algısının gelişimsel olarak nasıl değiştiği ve bu değişimin görme algısıyla farkı incelenerek zamanın nasıl algılandığına ilişkin yeni çıkarımlara ulaşmak amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda çocuk ve yetişkin katılımcılara zaman ve renk algısı gerektiren görevler verilerek doğruluk yüzdeleri ve reaksiyon zamanı verileri toplanmıştır.

Görevlerde elde edilen doğruluk yüzdesi verilerine göre görev ana etkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Diğer bir deyişle, katılımcıların zaman ve renk algısı görevlerindeki başarıları birbirinden anlamlı derecede farklıdır; zaman algısı görevinde hem çocuk hem de yetişkin katılımcı grubu, renk algısı görevine

kıyasla daha düşük doğruluk göstermiştir. Zaman algısının nöral temelleri henüz netlik kazanmamış olsa da algıyla ilgili ortaya atılan teorik modeller ve görüntüleme çalışmaları, algının farklı beyin bölgelerinin dahil olduğu birkaç aşama ile kontrol edildiğini ileri sürmektedir. Zaman algısını açıklamaya çalışan teorik modeller, zamansal ham bilgiyi üreten mekanizmaların yanında, çalışma belleği ve dikkat mekanizmaları ile karar verme süreçlerinin algıya dahil olduğuna işaret etmektedir (6,7). Yapılan görüntüleme çalışmaları, bu alt mekanizmaların beyinde nerelerde temsil edildiğine dair çeşitli bulgular elde etmiştir. Çalışmalarda algıyla ilgili sağ prefrontal korteks, pariyetal korteks, supplementer motor alan gibi kortikal beyin bölgelerinin yanında serebellum ve bazal ganglia gibi subkortikal bölgelerin aktive olduğu sıklıkla ortaya çıkmıştır (2,6,7). Laboratuvarımızda daha önce yapılan görüntüleme çalışmaları da literatürle uyumlu bir biçimde frontoparietal bir ağı ve subkortikal bölgelerin zaman algısı görevlerinde aktive olduğunu göstermiştir (22-24). Bu bulgular, zaman algısının beyinde geniş bölgeye yayılan nöral devrelerin birlikte çalışması ile gerçekleştiğini gösterir niteliktedir. Ayrıca yine laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda zaman algısının çalışma belleği, ödül sistemi ve duygular ile etkileşim içerisinde olan karmaşık bir bilişsel süreç olduğu ortaya çıkarılmıştır (22-24). Genel itibarıyla bazal ganglia, supplementer motor alan temel zaman bilgisini üreten mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte frontoparietal devrelerin zaman algısıyla ilgili dikkat ve çalışma belleği gibi yüksek bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Yine zaman algısı çalışmalarında ortaya çıkan insular korteks aktivasyonu ise insan vücudunda gerçekleşen çeşitli fizyolojik süreçlerin (kalp atımı gibi) zaman algısı için zamansal ipuçları olarak kullanılması ile ilişkilendirilmiştir (25). Birden fazla beyin bölgesi ve bilişsel sürecin zaman algısına dahil olmasının algının keskinliğini olumsuz etkilediği düşünülebilir. Bu bağlamda katılımcıların zaman algısı görevlerinde daha düşük doğruluk göstermiş olmaları, zamanın, renklere kıyasla daha karmaşık süreçlerle algılanması ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte zaman algısı, görme ve iştme sistemleri gibi duyuşsal modalitelere kıyasla daha sübjektif bir deneyimdir (2). Bu durum da katılımcılar arasındaki bireysel farklılıklara ve zaman algısı görevlerindeki düşük doğruluk yüzdesine neden olmuş olabilir.

Doğruluk yüzdesi verilerinde grup ana etkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Çocuk grubu, yetişkin grubuna kıyasla hem renk algısı hem zaman algısı görevinde daha düşük performans göstermiştir. İnsanda bilişsel yeteneklerin, beynin anatomisi ve fizyolojisi ile ilişkili olarak, yaşa bağlı bir şekilde geliştiği bilinmektedir (26). Birçok bilişsel işlev gibi algılar da yaşla birlikte gelişmekte, doğruluğu ve keskinliği artmaktadır. Çalışmada iki katılımcı grubu arasındaki performans farklılığı beyin gelişimi ile ilgili bilgilerle tutarlıdır. Çocuk ve yetişkinler arasındaki farklılık, reaksiyon sürelerinde de görülmüştür. Çocuk grubunun reaksiyon süreleri, iki görevde de yetişkinlerden anlamlı

derecede uzundur. Bu farklılık çocukların beyin gelişimlerine bağlanılabileceği gibi; motor kontrol, el-kol koordinasyonu gibi yaşla birlikte gelişen faktörlerin de bu sonuçta etkili olduğu söylenebilir (27).

Çalışmadan elde edilen verilerle yapılan istatistiksel analizlerle görev-grup etkileşimi anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Çocuk grubu ile yetişkin grubu arasındaki performans farklılığı, zaman algısı görevinde renk algısı görevine göre çok daha belirgindir. Diğer bir deyişle, iki grupta da gözlenen zaman algısındaki performans düşüklüğü çocuk grubunda yetişkinlere göre daha fazladır. Bu sonuç, zaman algısının yaşa bağlı gelişiminin renk algısının gelişiminden daha farklı olduğunu ortaya koymaktadır. Deney grubumuz olan 7-12 yaş çocuk grubunda zaman algısının renk algısı kadar gelişmemiş olması, algıların özellikleri ile ilişkilendirilebilir. Yukarıda da bahsedildiği gibi zaman algısı, beyinde geniş bir alana yayılmış bir algıdır. Çok sayıda beyin bölgesinin zaman algısı sürecine dahil olması, algının renk algısına kıyasla daha fazla nöral bağlantı içermesi anlamına gelir. Bu konuda yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular nöral bağlantıların çocuklardaki gelişim sürecini ortaya koymuştur. Nöral bağlantıları meydana getiren beyaz madde insanlarda 22 yaşına kadar gelişme göstermektedir (28). Aynı şekilde, miyelinleşme 20 yaşına kadar sürmektedir. Buna ek olarak zaman algısına dahil olduğu bilinen prefrontal korteks, insan beyninde gelişimi en geç tamamlanan bölgedir (29). Nöral bağlantılardaki bu gelişimsel süreç, çocuklarda bağlantıların yetişkinlere kıyasla daha zayıf olduğuna işaret etmektedir. Zaman algısının bu zayıflıktan renk algısına göre daha fazla etkilenmesi ise zaman algısıyla ilişkili nöral mekanizmaların daha fazla bağlantı içermesinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca prefrontal korteksin dikkat ve çalışma belleği ile ilişkisi literatürde bilinmektedir (30,31). Prefrontal korteksin yaşa bağlı değişimi göz önüne alındığında dikkat ve çalışma belleğine direkt olarak bağımlı zaman algısının görece geç gelişen bir algısal süreç olduğu anlaşılabilmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada, katılımcıların, araştırmayı etkileyebilecek herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik hastalığa sahip olup olmadıkları demografik bilgi formuyla değerlendirilmiş olmakla birlikte, zaman ve renk algısını etkilediği bilinen çeşitli bozuklukların değerlendirildiği bir ölçeğin kullanılmaması çalışmanın temel kısıtlılığıdır. Bu konu üzerinde ileride gerçekleştirilecek çalışmalarda, katılımcıların mevcut psikiyatrik durumlarının ölçeklerle genellenerek daha homojen bir örneklem ile topluma genellenebilecek sonuçlara ulaşılacağı düşünülmektedir.

Sonuç

Çalışmanın bulguları, insanda zaman algısının renk algısına göre daha yavaş bir gelişim gösterdiğine işaret etmektedir. Bu

bulgu, zaman algısının karmaşık ve tüm beyne yayılan nöral mekanizmalarla kontrol ediliyor olmasıyla ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte zaman algısının dikkat, bellek gibi yüksek bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu ve bu işlevlerin prefrontal mekanizmalarla temsil edildiği literatürde bilinmektedir. Prefrontal korteksin gelişiminin geç tamamlanması göz önüne alındığında zaman algısı konusundaki geç gelişim anlaşılabilir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, zaman algısıyla ilgili gelecek çalışmalara ışık tutabilir.

Teşekkür

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı Aslıhan Ensari ve Cansu Gazioğlu'na teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 11-332-12 numaralı karar ile izin alınmıştır.

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları:

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Ü., M.A., F.A.A., S.T., Konsept: S.Ü., M.A., F.A.A., S.T., M.Ç., Dizayn: S.Ü., M.A., F.A.A., S.T., M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: M.A., F.A.A., S.T., Analiz veya Yorumlama: S.Ü., M.A., F.A.A., S.T., M.Ç., Literatür Arama: S.Ü., M.A., F.A.A., S.T., M.Ç., Yazan: S.Ü., M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Audi R. The Cambridge Dictionary of Philosophy. Cambridge: Cambridge University Press;1995.
2. Buhusi CV, Meck WH, Carolina N. What Make Us Tick? Functional and Neural Mechanisms of Interval Timing. Neuroscience. 2005;6:755-765.
3. Mangır M, Çağatay N. Anaokuluna Giden ve Gitmeyen Dört-Altı Yaş arası Çocukların Görsel Algılamaları Üzerinde Bir Araştırma. Ankara: Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları; 1987.
4. Tuğrul B, Aral N, Erkan S, ve ark. Altı Yaşındaki Çocukların Görsel Algılamaya düzeylerine Frostig Gelişimsel Görsel Algılama Eğitim Programının Etkisinin İncelenmesi. J Qafqaz Univ. 2001;8:67-84.
5. Lewis PA, Walsh V. Time Perception: Components of the Brain's Clock. Curr Biol. 2005;15:389-391.
6. Grondin S. Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. Atten Percept Psychophys. 2010;72:561-582.
7. Coull JT, Cheng R, Meck, WH. Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing. Neuropsychopharmacology. 2011;36:3-25.
8. Nobre, AC, Reilly, JO. Time is of the essence. Trends Cogn Sci. 2004;8:8-10.
9. Burr D, Morrone C. Time Perception : Space – Time in the Brain. Curr Biol. 2006;16:171-173.

10. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. Principles of Neural Science 5th ed. 29:572-573.
11. Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, ve ark. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J Neurosci.* 1991;11:641-649.
12. Cöngöloğlu MA, Türkbay T. Zaman Algısı ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Gözden Geçirme. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg.* 2010;17:97-104.
13. Bueti D, Walsh V, Frith C, ve ark. Different brain circuits underlie motor and perceptual representations of temporal intervals. *J Cogn Neurosci.* 2008;20:204-214.
14. Werner JS, Wooten BR. Human infant color vision and color perception. *Infant Behav Dev.* 1979;2:241-273.
15. Brown AM. Development of visual sensitivity to light and color vision in human infants: A critical review. *Vision Res.* 1990;30:1159-1188.
16. Brannon E, Wolfe L, Meck WH ve ark. Timing in the baby brain. *Cog Brain Res.* 2004;21:227-233.
17. Colombo J, Richman WA. Attention and time estimation in 4-Month-Olds. *Psychol Sci.* 2002;13:475-479.
18. Droit-Volet, S. Alerting attention and time perception in children. *J Exp Child Psychol.* 2003;85:372-384.
19. Sévigny MC, Everett J, Grondin S. Depression, attention, and time estimation. *Brain Cogn.* 2003;2:351-353.
20. Toplak ME, Rucklidge JJ, Hetherington R et al. Time perception deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid reading difficulties in child and adolescent samples. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003;44:1-16.
21. Smith A, Taylor E, Rogers JW et al. Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002;43:529-542.
22. Üstün S, Kale EH, Çiçek, M. Neural Networks for Time Perception and Working Memory, *Front Hum Neurosci.* 2017; doi: 10.3389/fnhum.2017.00083
23. Apaydın N, Üstün S, Kale EH, ve ark. Neural Mechanisms Underlying Time Perception and Reward Anticipation. *Front Hum Neurosci.* 2018; doi: 10.3389/fnhum.2018.00115
24. Kale E, Üstün S, Çiçek M. Amygdalae-prefrontal cortex connectivity might modulate the interaction of affective processing and time perception. *Social Cogn Affect Neurosci.* 2019 (Submitted).
25. Craig, A. D. Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol Sci.* 2009;364:1933-1942.
26. Anderson P. Assessment and Development of Executive Function (EF) During Childhood, *Child Neuropsychol.* 2002;8:271-282.
27. Leversen, JSR, Haga M, Sigmundsson H. From children to adults: Motor performance across the life-span. *Plos One.* 2012; doi:10.1371/journal.pone.0038830
28. Trevarthen C, Aitken KJ. Infant intersubjectivity: research, theory, and clinical applications, *J Child Psychol and Psychiatry.* 2001;42:3-48.
29. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO ve ark. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neurosci.* 1999;2:861-863.
30. Rossi, A.F., Pessoa, L., Desimone, R., Ungerleider, L.G. The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Exp Brain Res.* 2009;192:489-497.
31. Lara A.H., Wallis, J.D. The role of prefrontal cortex in working memory: A mini review *Front Syst Neurosci.* 2015;9:173.

Normal Bireylerde Böbrek Volümü ile Vücut Parametreleri Arasındaki İlişki

Correlation Between the Kidney Volume and Body Parametres in Normal Adults

© Başak Gülpınar, © Ayşegül Gürsoy Çoruh, © Suat Kemal Aytaç

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

Öz

Amaç: Böbrek boyutlarının ve volümünün değerlendirilmesi böbrek hastalıklarının tanı, tedavi ve takiplerinde oldukça önemlidir. Böbrek hastalıklarının takiplerinde ultrasonografi (US) diğer görüntüleme yöntemlerine üstündür. Biz bu çalışmamızda US ile, böbrek volümünün normal bireylerdeki değer aralıklarını ortaya koymayı ve fiziksel özelliklerden hangisi ile daha bağlantılı olduğunu bulmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2005 ile Aralık 2008 tarihleri arasında bölümümüzde rutin abdominopelvik US istenen 177 kişi çalışmaya alındı. Böbrekte kitle, hidronefroz ve nefrolitiazis saptanan 16 kişi çalışma dışı bırakıldı. Vücut parametreleri [boy, kilo, Vücut kitle indeksi (VKİ) ve yaş] inceleme öncesinde kaydedildi. Böbrek boyutlarının değerlendirilmesi, lateral dekübitis pozisyonunda, lomber bölgeden yapıldı. Böbrek boyutları longitudinal ve transvers plandan ölçüldü. Renal volümün hesaplanmasında ellipsoid formülü kullanıldı. Vücut yüzey alanı ve vücut kitle indeksi hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 69 (%42,8) erkek, 92 (%57,5) kadın toplam 161 kişi dahil edildi. Kadınlarda sağ böbrek ortalama volümü 125 mL; sol böbrek ortalama volümü 134 mL olarak saptandı. Erkekler için bu değerler sağ böbrek ortalama volümü 149 mL; sol böbrek ortalama volümü 155 mL olarak saptandı. Sağ ve sol böbrek volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ($p<0,05$). Erkeklerde sağ böbrek volümü, sol böbrek volümü, sağ böbrek parankim kalınlığı ve sol böbrek parankim kalınlığı kadınlara göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Ortalama böbrek volümü ile olguların boyları arasında anlamlı ve pozitif korelasyon saptandı. Ortalama böbrek volümü ile kilo, VKİ ve VYA arasında da pozitif ilişki vardı ancak bu oran boy ile olan korelasyona göre daha zayıftı. Vücut parametreleri arasında saptanan pozitif korelasyon arasındaki en kuvvetli olanı hastanın boyu ile böbrek volümü arasındaki olarak belirlendi.

Sonuç: Böbrek fonksiyonunu değerlendirirken böbrek uzunluğunun önemli bir belirteç olduğunu ancak tek başına uzunluk ölçümünün yeterli olmadığını düşünmekteyiz. Özellikle klinik ve radyolojik olarak rezidüel renal kapasitesi hakkında kesin kaniye varılmayan vakalarda böbrek volümünün hesaplanması uygun olacaktır. Böbrek volümü değerlendirilirken böbrek volümünün vücut kitle indeksi, boy, kilo, VYA, ve yaşa bağlı olarak farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek Volümü, Ultrasonografi, Ağırılık, Boy, Vücut Kitle İndeksi, Vücut Yüzey Alanı

Abstract

Objectives: Evaluation of kidney size and volume is very important in the diagnosis, treatment and follow-up of kidney diseases. Ultrasonography is the preferred imaging modality which provides a safe, reliable and affordable way of imaging the kidneys in the follow up of kidney diseases. In this study, we aimed to determine the kidney volume in normal adults and try to find out which of the physical features are more related with kidney volume.

Materials and Methods: Between June 2005 and December 2008 177 patients referred for routine abdominopelvic ultrasonography (US) were included in the study. 16 patients who had renal masses, hydronephrosis and nephrolithiasis were excluded. Height, weight, body surface area (BSA) and body mass index (BMI) of the patients were recorded. Renal ultrasonography was performed and kidney sizes were evaluated in lateral decubitus position. Kidney sizes were measured on longitudinal and transverse scan. Ellipsoid formula was used to determine the kidney volume.

Results: A total of 161 patients 69 (42,8%) male, 92 (57,5%) female were enrolled in the study. Mean kidney volume for right kidney was 125 mL and 134 mL for left kidney in women whereas it was 149 mL for right kidney and 155 mL for left kidney in men. There was a significant difference between right and left kidney volumes ($p<0,05$). Right and left kidney volume, right and left renal parenchymal thickness were significantly higher in males than females ($p<0,05$). There was a positive correlation between kidney volume and height, weight, BMI and BSA Abstract but the strongest positive correlation was between height and kidney volume.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Ayşegül Gürsoy Çoruh
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 251 36 17 E-posta: draysegulgursoy@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8638-8688

Geliş Tarihi/Received: 17.05.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 05.07.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: Although kidney length is an important diagnostic marker for evaluating renal function; measurement of kidney length alone might not be sufficient. In cases where clinical and radiological residual renal capacity cannot be finalized, it is appropriate to calculate the renal volume. When evaluating the renal volume, it should be considered that the renal volume may differ depending on the body mass index, height, weight, BMI, and age.

Key Words: Kidney Volume, Ultrasonography, Weight, Height, Body Mass Index, Body Surface Area

Giriş

Böbrek boyutu renovasküler hastalık, rekürren idrar yolu enfeksiyonu ve vezikoureteral reflü, transplante böbrek takibi, böbrek dönörlerinin değerlendirilmesi, böbreğin fonksiyonel rezidüel kapasitesinin belirlenmesi gibi birçok klinik antitede sıkça kullanılan oldukça önemli bir veridir (1-3). Bunun yanı sıra kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek boyutu ayrı bir önem kazandığından ve tedavi protokolleri de böbrek boyutu temel alınarak planlandığından böbrek boyutunun dikkatli ve doğru bir şekilde ölçülmesi gerekmektedir. Bu ölçümlerin hastanın tedavisi ve sonrasındaki takiplerinde sıklıkla tekrarlanması gerektiğinden non-invaziv ve iyonizan radyasyon içermeyen bir teknik kullanılması tercih edilmelidir. Radyoloji literatürünü incelediğimizde böbrek boyutunun sadece tek bir düzlemde (böbreğin uzunluğu) ile değerlendirilmeye çalışıldığını ve böbrek uzunluğunu hesaplariken de genellikle direkt grafi, intravenöz ürografi ve renal anjiyografi gibi konvansiyonel yöntemlerin kullanıldığını ve sıklıkla sadece hastanın boyu ve vertebra boyutu ile bağlantı kurularak normal böbrek boyutu değerlerinin elde edilmeye çalışıldığını görüyoruz (4-11). Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografide (BT) böbrek boyutlarının hesaplanmasında kullanılmaktadır. Ancak tanısal radyolojik yöntemler içerisinde, ucuz, hızlı ve non-invazif olmasının yanı sıra iyonize radyasyon içermemesi ve kolay uygulanabilirliği nedeni ile ultrasonografi (US) böbrek boyutlarının değerlendirilmesinde ilk tercih edilen yöntem haline gelmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda böbreğin fonksiyonel kapasitesini göstermede sadece böbrek uzunluğunu ölçmenin yeterli olmadığı, böbrek volümünün böbrek uzunluğuna oranla daha hassas bir veri olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmamızda çeşitli klinik durumlar için önemli bir veri olan böbrek volümünün normal bireylerdeki değer aralıklarını ortaya koymayı ve rutin fizik muayenede elde edilen fiziksel özelliklerden hangisi ile daha bağlantılı olduğunu bulmayı hedefledik. Bunu araştırırken böbrek volümünü ölçmedeki üstünlüğü, literatürde kullanılan konvansiyonel yöntemlere karşı kanıtlanmış olan US'yi kullandık. Bu konuda daha önce yapılan çalışmaların çoğunda sadece tek bir boyut ölçümü (böbrek uzunluğu) ve sadece hastanın boyuyla karşılaştırma yapılmasına bağlı olan yetersiz ve tam olarak doğru olmayan normal böbrek boyutları verileri bildirildiğini görüyoruz. Bu çalışmamızda US ile ölçülen 3 böbrek boyutunu kullanarak (uzunluk, genişlik, kalınlık) ellipsoid formül ile böbrek volümünü hesapladık ve bu veriyi yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut

kitle indeksi (VKİ) ve vücut yüzey alanı (VYA) ile karşılaştırdık. Böylelikle böbrek volümü konusunda radyoloji literatüründeki eksikliği ortadan kaldırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Haziran 2005 ile Aralık 2008 tarihleri arasında diyabet, hipertansiyon, renovasküler hastalık, geçirilmiş üriner sistem cerrahisi veya diğer renal hastalık öyküsü bulunmayıp, başka nedenlerle polikliniğe başvurmuş ve abdominopelvik US istenen yaşları 17 ile 76 arasında değişen 177 kişi çalışmaya alındı. Bu kişilerin 2'sinde 4 cm'den büyük soliter kist, 1'inde polikistik böbrek, 6'sında bilateral multipl kist, 1'inde hidronefroz, 1'inde renal tümör ve 5'inde nefrolitiazis saptandı. Bu nedenlerle toplam 16 kişi çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 161 kişinin kan basıncı, böbrek fonksiyon testleri ve idrar analizi normal sınırlardaydı. Vücut parametreleri (boy, kilo, VKİ ve yaş) inceleme öncesinde kaydedildi.

Olgular 8-10 saatlik açlığı takiben ve inceleme öncesi mesaneleri boş olarak incelemeye alındı. Böbrek boyutlarının değerlendirilmesi, lateral dekübitis pozisyonunda, lomber bölgeden, US cihazının 3,5 MHz probu (SSA-770Aplio, Toshiba, Tokyo, Japonya) kullanılarak yapılmıştır. Böbrek boyutlarının ölçümünde longitudinal ve transvers plandan alınan en büyük ölçüler göz önüne alındı. Pelvis renalis değerlendirilmesinin yanı sıra böbreğin eni ve boyuna ait ölçümleri yapılarak kaydedildi. Ölçümler arası duyarlılığı standardize etmek ve uygulamadan kaynaklanabilecek bireysel farklılıkları ortadan kaldırmak amacıyla tüm olgular aynı radyolog tarafından değerlendirildi. Renal volümün hesaplanmasında ellipsoid formülü kullanıldı.

$$\text{Volüm} = \text{Uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık} \times \pi/6$$

Vücut yüzey alanı ve VKİ hesaplanırken aşağıdaki formüller kullanıldı.

$$1/2$$

$$\text{VYA (m}^2\text{)} = \frac{\text{Boy (cm)} \times \text{Kilo (kg)}}{3600}$$

$$\text{VKİ} = \frac{\text{Kilo (kg)}}{\text{boy (m)}^2}$$

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS istatistik programında değerlendirildi. Karşılaştırmalarda grup oranları değerlendirilirken ki-kare testi, grup ortalamaları açısından iki grup için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki değişkenin bağıntı analizi için Sperman non-parametrik testi kullanıldı ve p<0,05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 69 (%42,8) erkek, 92 (%57,5) kadın toplam 161 kişi dahil edildi. Kadın olguların ortalama yaşı 43,5 (17-85) yıl, erkek olguların ise 48,2 (17-76) yıl olarak saptandı. Erkek ve kadın olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Erkekler kadınlardan daha büyük vücut endekslerine (boy, kilo, VKİ ve VYA) sahipti.

Kadınlarda sağ böbrek ortalama volümü 125 mL (69-182 mL); sol böbrek ortalama volümü 134 mL (72-199 mL) olarak saptandı. Erkekler için bu değerler sağ böbrek ortalama volümü 149 mL (75-270 mL); sol böbrek ortalama volümü 155 mL (80-240 mL) olarak saptandı. Tüm olgular göz önüne alındığında, sol böbrek ortalama volümü 143 mL, sağ böbrek ortalama volümü 135 mL bulunmuş olup sağ ve sol böbrek volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Erkeklerde sağ böbrek hacmi, sol böbrek hacmi, sağ böbrek parankim kalınlığı ve sol böbrek parankim kalınlığı kadınlara göre daha yüksekti ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

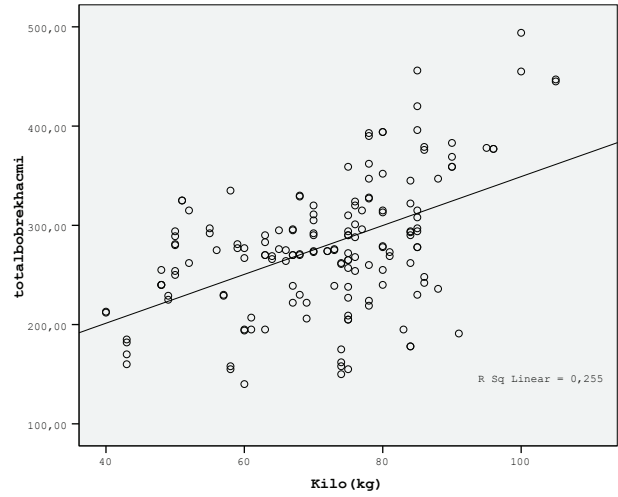
Çalışmaya katılan erkek ve kadınların ortalama böbrek volümleri ve aralarındaki farkların istatistiksel değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Olguların yaşları ile böbrek volümleri arasında anlamlı ve negatif ilişki tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 3). Sağ ve sol böbreğin ortalama volümleri ile boy, kilo, VKİ, VYA ve parankim kalınlıkları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Sperman non-parametrik testi kullanıldı. Olguların total böbrek volümlerinin boy, kilo ve yaşa göre dağılımları aşağıdaki grafiklerde gösterilmektedir (Şekil 1, 2 ve 3).

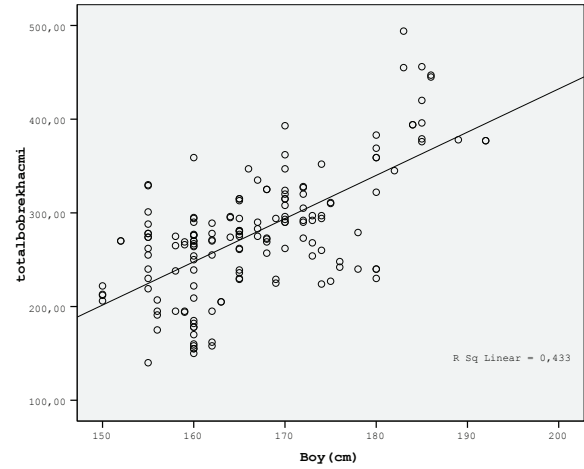
Ortalama böbrek volümü ile olguların boyları arasında anlamlı ve pozitif korelasyon saptandı. Ortalama böbrek volümü ile olguların kilo, VKİ ve VYA arasında da pozitif ilişki vardı ancak bu oran boy ile olan korelasyona göre daha zayıftı. Vücut parametreleri arasında saptanan pozitif korelasyon arasındaki en kuvvetli olanı hastanın boyu ile böbrek volümü arasındaki olarak belirlendi ($p<0,01$, $r=0,512$ ve $r=0,537$ sırasıyla sağ ve sol) (Tablo 3).

Tartışma

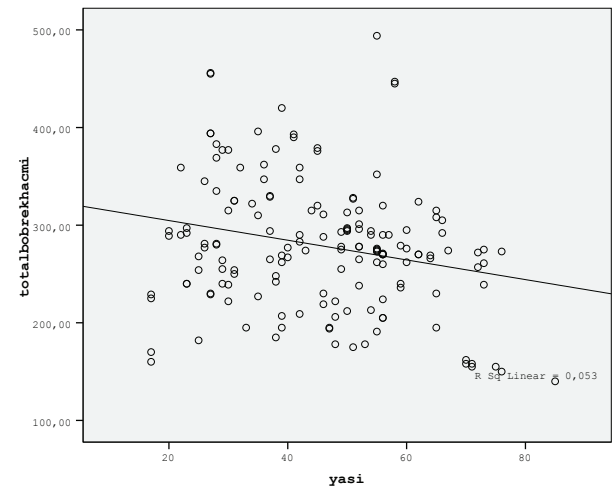
Böbrek boyutlarının ve volümünün değerlendirilmesi, böbrek hastalıklarının tanı, tedavi ve takiplerinde oldukça önemlidir (12). Diyabet, renal arter stenozu, piyelonefrit, glomerülonefrit ve interstisyel hastalıklar gibi sistemik bozukluklar ile pelvis renalis ve kalikslerden distal üretraya kadar uzanan bölümde ortaya çıkan obstrüksiyonlarda patolojinin süresiyle de ilişkili olmak üzere böbrekler çeşitli derecelerde etkilenmektedirler (13). Biz çalışmamızda normal bireylerde böbrek volümünün



Şekil 1: Total böbrek volümünün kiloya göre dağılımı gösterilmektedir



Şekil 2: Olguların total böbrek volümlerinin boya göre dağılımları grafikte gösterilmektedir



Şekil 3: Total böbrek volümlerinin olguların yaşlarına göre dağılımları grafikte gösterilmektedir

değer aralıklarını ve böbrek volümünün rutin fizik muayenede elde edilen fiziksel özelliklerden hangisi ile daha korele olduğunu bulmayı hedefledik.

Böbrek boyutlarının değerlendirilmesinde direkt üriner sistem radyografisi, intravenöz piyelografi (IVP), BT, US ve MRG tetkiklerinden yararlanılmaktadır. Literatürde bu radyolojik yöntemler kullanılarak normal böbreğin boyutlarını ve volümünü hesaplayan yayınlar bildirilmiştir. Bu yayınlara baktığımızda kullanılan görüntüleme tekniği, ölçülen parametreler ve hesaplama tekniği açısından her inceleme yöntemine özgü bazı kısıtlamalar olduğunu görüyoruz.

Böbrek boyutları ilk olarak 1962 yılında Hodson tarafından IVP ile değerlendirilmiştir (14). IVP ile yapılan ölçümlerde magnifikasyon etkisi ve kontrast ajanların osmotik etkisinden dolayı gerçek böbrek boyutlarından daha büyük değerler elde edilir. Magnifikasyon etkisi nedeniyle böbrek boyutu yaklaşık %15 daha fazla hesaplanır (15). Bu yöntemle her ne kadar böbrek parankim kalınlığında azalma olduğu gösterilirse de sayısal olarak bunun ortaya konulması çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Dahası yapılan çalışmalarda geleneksel radyolojik yöntemler ile böbrek boyutlarının farklı ölçülebileceği gösterilmiştir (16). Bununla birlikte X ışını maruziyeti ve kontrast madde kullanımına ikincil gelişebilecek nefropati IVP'nin diğer dezavantajlarıdır. Moskowitz ve ark.'nın (17) çalışmalarında US ve diğer konvansiyonel radyolojik yöntemler karşılaştırılmıştır ve böbrek boyutlarının konvansiyonel yöntemler ile olarak US'den %20 daha büyük saptandığı ortaya konmuştur.

Böbrek boyutlarını ölçmede kullanılan diğer yöntem BT'dir (BT). Kang ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada böbrek boyutu BT ile ölçülmüş ve diğer yöntemlere göre daha doğru sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Bu çalışmada koronal kesitler ile yapılan uzunluk ölçümlerinin transvers kesitlere ve US'ye göre daha doğru sonuçlar verdiği görülmüştür. BT ile üç boyutlu görüntüler alınabilir ve böbrek volümü da hesaplanabilir. Ancak hareket artefaktları ve kesitlerin böbrek aksına paralel alınamaması BT'nin limitasyonlarıdır. Ayrıca böbrek içerisindeki yağın ölçümlere dahil edilmemesi böbrek boyutlarının gerçekten daha küçük hesaplanmasına neden olur. Ancak radyasyon maruziyeti ve kontrast madde nefropatisi BT'nin önemli dezavantajlarıdır.

Tanısal radyolojik yöntemler içerisinde US, böbrek hastalıklarında kolay uygulanabilirliği, ucuz, hızlı ve non-invaziv olmasının yanı sıra iyonize radyasyon içermemesi nedenleri ile yaklaşık 45 yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır (12,19,20). Böbreklerde US ile tespit edilen değişikliklerin histolojik çalışmalarla da doğrulandığı bildirilmektedir (12,13). Çoğu klinikte tedavi yaklaşımları US ile yapılan böbrek ölçümlerine dayanmaktadır. Biz de çalışmamızda kolay uygulanabilir olması ve iyonizan radyasyon içermemesi gibi diğer görüntüleme yöntemlerine belirgin üstünlükleri bulunan US'yi kullandık.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda geleneksel olarak böbrek boyutunun belirlenmesinde sadece böbrek uzunluğu kullanılmaktaydı ve böbrek uzunluğuna bakılarak tedavi protokolleri belirlenmekteydi. Radyoloji literatürüne baktığımızda böbrek uzunluğunun tersine böbrek volümü ile

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen olguların klinik özellikleri gösterilmektedir

Cinsiyet	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	Boy (cm)	VYA	VKİ	Parankim kalınlığı	
						Sağ	Sol
Kadın	43,57 (17-85)	65,63 (40-91)	161,84 (150-180)	1,70 (1,29-2,02)	20,17 (15-37)	12,234 (4,8-16,0)	12,863 (10,0-19,0)
Erkek	48,20 (17-76)	79,39 (43-105)	173,09 (155-192)	1,92 (1,0-2,3)	26,46 (17-35)	13,851 (10-24)	14,420 (10-22)
p	0,082	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

VYA: Vücut yüzey alanı, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2: Böbrek volümlerinin cinsiyete göre dağılımı gösterilmektedir

Cinsiyet	Sağ (mL)	Sol (mL)
Kadın	125,15 (69-182)	134,25 (72*199)
Erkek	149,71 (75-270)	155,35 (80-240)
p	0,000	0,001

Tablo 3: Sağ ve sol böbrek hacimlerinin yaş, boy, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı ve parankim kalınlıkları ile olan ilişkilerini değerlendirmek için kullanılan sperman non-parametrik testi r değerleri

	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	Boy (cm)	VKİ	VYA	Parankim kalınlığı, Sağ	Parankim kalınlığı, Sol	
Böbrek hacmi	Sağ	-0,212	0,408	0,512	0,492	0,435	0,281	0,522
Böbrek hacmi	Sol	-0,206	0,432	0,537	0,501	0,300	0,573	0,452

VYA: Vücut yüzey alanı, VKİ: Vücut kitle indeksi

ilgili yapılan çalışma sayısı son derece azdır. Bu muhtemelen renal volümün ölçülmesindeki güçlükten kaynaklanmaktadır. Yapılan bir çalışmada böbrek patolojilerini göstermede böbrek volümünün en hassas belirteç olduğu ortaya konmuştur (21). Otopsi çalışmalarında da böbrek volümü ile fonksiyone nefron sayısı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (21,22). Bakker ve ark.'nın (23) çalışmasında sadece böbrek uzunluğuna bakılarak parankim hasarı hakkında yorum yapılamayacağı ve böbrek volümünün parankim hasarını göstermede çok daha duyarlı olduğu bildirilmiştir ki bu sonuç literatürdeki diğer iki çalışma ile benzerdir (23-25).

Her olgu için böbrek volümünü ölçmek zaman alıcı ve pratik olmayabilir. Ancak klinik ve radyolojik olarak rezidüel renal kapasitesi hakkında kesin kaniya varılamayan olgularda böbrek volümünün hesaplanması çok uygun olacaktır.

Literatürde çocuk ve infantlarda böbrek boyutları ve böbrek volümü ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Böbrek fonksiyonunu göstermede, böbrek volümünün böbrek uzunluğuna olan üstünlüğü gösterilmiş olmasına rağmen erişkinlerdeki böbrek volümü ile ilgili olarak literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarında kadınlarda sağ böbrek ortalama volümü 125 mL (69-182 mL), sol böbrek ortalama volümü 134 mL (72-199 mL) erkeklerde sağ böbrek ortalama volümü 149 mL (75-270 mL), sol böbrek ortalama volümü 155 mL (80-270 mL) olarak saptanmıştır. Literatürde inceleme yöntemi olarak US kullanılarak yapılmış 665 olgulu geniş bir çalışmada sol böbrek için ortalama volüm 146 mL, sağ böbrek için ortalama volüm 134 mL olarak bildirilmiştir (26).

Çalışmamızda tüm olgular göz önüne alındığında ortalama böbrek hacimleri sağ ve sol taraf için sırasıyla 135 mL ve 143 mL olarak tespit edilmiştir. İki böbrek ortalama volümü arasında saptanan bu fark, literatürde daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlıdır (12,26-28). Bu fark iki nedene bağlanabilir; birincisi dalak karaciğerden daha küçüktür buna bağlı olarak sol böbreğin gelişimi için daha fazla alan bulunmaktadır; ikinci olası açıklama ise sol renal arter daha kısa ve düzdür, sol renal arterdeki artmış akım relatif olarak artmış böbrek volümü ile sonuçlanabilir.

Literatürdeki bir çalışmada US ve ellipsoid formül kullanılarak böbrek volümü hesaplanmış ve bu değerler MRG incelemede voxel-count metodu ile hesaplanan değerler ile karşılaştırılmıştır (24). Bu çalışmaya göre US ile yapılan ölçümlerde (%3-%44) oranında geniş bir aralıkta böbrek volümünün gerçek volüme oranla daha küçük hesaplandığını bildirmişlerdir. Bunu da böbreğin gerçekte bir elips olmamasına bağlamışlardır. Bir başka çalışmada ise ellipsoid formül ile hesaplanan volüm değerleri voxel-count metod ile ölçülen değerlerden %17 oranında daha büyük bulunmuştur (27).

Literatürdeki bazı çalışmalarda böbrek boyutları ile cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmektedirler (28-32). Buna karşılık Chen ve ark.'nın (27) çalışmalarında kadın ve erkekler arasında US ile tespit edilen böbrek boyutları ve hacim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirtilmiştir (28). Kang ve ark.'nın (18) yaptığı bir çalışmada da erkeklerde ortalama böbrek volümleri daha yüksek bulunmuştur. Emanian ve ark.'nın (25) 665 hastalık geniş bir seri ile yaptığı çalışmada da böbrek volümleri her iki cinsiyet arasında farklılık göstermekteydi. Bizim çalışmamızda da erkek ve kadınların ortalama böbrek volümü değerleri arasındaki fark bulunmaktaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Araştırmacılar böbrek boyutlarının boy ve yaş ile pozitif yönde doğrudan ilişkili olduğunu bildirmektedirler (12,13,26,33,34). Böbrek uzunluğunun yaş ile olan ilişkisi iki dönemde farklılık göstermektedir. Buna göre birinci yıl ile 18 yaşına kadar böbrek hızlı büyürken daha sonra büyüme durmakta ve ellili yaşlara doğru parankimin azalmasına bağlı olarak böbrek boyutları azalmaktadır (35). Mesrobian ve ark. (36) yedi aylıktan küçük çocuklarda böbrek boyutlarındaki değişimin diğer yaş gruplarına göre daha hızlı olduğunu bildirmektedirler. Bazı çalışmalarda böbrek boyutlarının boy ve yaş ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (37). Bu durumun muhtemelen bu çalışmalarda sınırlı sayıdaki hasta grubunun olmasına ya da seçilen yaş aralığının dar olmasına bağlanmaktadır. Bizim çalışmamızda böbrek volümü ile olguların yaşları arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunmaktaydı. Bunun nedeni diğer çalışma gruplarının daha çok çocukluk çağı dönemlerini kapsamaması, bizim olgu grubunda yaş artıkça böbrek parankiminin azalmasına bağlı böbrek volümünde azalmaya bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Böbrek boyutu ile vücut parametrelerini karşılaştıran yayınlara bakıldığında böbrek boyutları ile VKİ arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır (26,38,39). Buna göre böbrek boyutlarının değerlendirmesinde US ile ölçülen değerlerin VKİ göz önüne alınarak incelenmesi gerektiği bildirilmektedir (39,40). Weisenbach ve ark.'nın (40) 330 normal çocuğu değerlendirdikleri çalışmalarında böbrek büyüklüğünün vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Schmidt ve ark. (34) yaşları ise 0 ile 18 ay arasında değişen 717 infantı incelemiş ve böbrek boyutları bu çalışmada yaş, cinsiyet ve VKİ ile ilişkili bulunmuştur. Böbrek volümünün MRG ile ölçüldüğü Cohen ve ark.'nın (26) yaptığı çalışmada böbrek volümü ile boy, kilo ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Böbrek volümü ile vücut ağırlığı arasında güçlü bir ilişki saptanırken, boy ile orta, VKİ ile zayıf bir ilişki ortaya konmuştur.

Biz çalışmamızda böbrek volümü ile boy, kilo, VKİ ve VYA arasında anlamlı ve pozitif ilişki saptadık. Ortalama böbrek volümleri ile kilo, VKİ ve VYA arasındaki ilişki boy ile olan ilişkiye oranla daha zayıftı. Vücut parametreleri arasında en kuvvetli

korelasyon hastanın boyu ile böbrek volümü arasındaki olarak belirlendi ($p<0,01$, $r=0,537$).

Sonuç

Yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonunu değerlendirirken böbrek büyüklüğünün önemli olduğu ancak uzunluk ölçümünün tek başına yeterli olmadığı ve tahmini volüm hesaplaması yapılmasının diğer parametrelere üstünlüğü ortaya konmuştur. US böbrek volümünün hesaplanmasında en kolay uygulanabilir, ucuz, yan etkisi olmayan ve en non-invazif yöntemdir. Bununla birlikte böbrek hastalıklarının tedavi ve takiplerinde periyodik görüntüleme gerekmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda BT ve MRG ile böbrek volümünün değerlendirilmesinde daha doğru sonuçlar alındığı belirtilse de iyonizan radyasyon içermemesi ve sık tekrarlanabilir olması nedeniyle US böbrek volümünün değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğünü korumaktadır. Böbrek volümü değerlendirilirken de böbrek volümünün VKİ, boy, kilo, VYA, ve yaşa bağlı olarak farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızın sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Çalışmamızın sonuçları özet olarak gösterilmektedir

Böbrek boyutlarının ve volümünün değerlendirilmesi böbrek hastalıklarının tanı, tedavi ve takiplerinde oldukça önemlidir.

Böbrek hastalıklarının tedavi ve takiplerinde periyodik görüntüleme gerektiğinden kolay uygulanabilir olması, yan etkisi olmaması ve iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle US diğer görüntüleme yöntemlerine üstündür.

Tüm olgular göz önüne alındığında ortalama böbrek volümleri sağ böbrek için 135 mL, sol böbrek için 143 mL olarak tespit edildi. İki böbrek arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Erkek ve kadınların ortalama böbrek volüm değerleri arasında fark bulunmaktaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Böbrek volümü ile yaş arasında anlamlı ve negatif ilişki tespit edildi.

Böbrek volümü ile boy, kilo, VKİ ve VYA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı. Bu pozitif ilişki arasında en kuvvetli olanı hastanın boyu ile böbrek volümü arasındaki olarak belirlendi. ($p<0,01$, $r=0,512$, $r=0,537$ sırasıyla sağ ve sol)

Böbrek fonksiyonunu değerlendirirken böbrek uzunluğunun önemli bir belirteç olduğunu ancak tek başına uzunluk ölçümünün yeterli olmadığını düşünmekteyiz. Özellikle klinik ve radyolojik olarak rezidüel renal kapasitesi hakkında kesin kanıya varılmayan olgularda böbrek volümünün hesaplanması çok uygun olacaktır. Böbrek volümü değerlendirilirken böbrek volümünün vücut kitle indeksi, boy, kilo, VYA, ve yaşa bağlı olarak farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

VYA: Vücut yüzey alanı, VKİ: Vücut kitle indeksi, US: Ultrasonografi

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif.

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Binkert CA, Debatin JF, Schneider E, et al. Can MR measurement of renal artery flow and renal volume predict the outcome of percutaneous transluminal renal angioplasty? Cardiovasc Intervent Radiol. 2001;24:233-239.
2. Van den Dool SW, Wasser MN, de Fijter JW, et al. Functional renal volume: quantitative analysis at gadolinium-enhanced MR angiography—feasibility study in healthy potential kidney donors. Radiol. 2005;236:189-195.
3. Gandy SJ, Armoogum K, Nicholas RS, et al. Aclinical MRI investigation of the relationship between kidney volume measurements and renal function in patients with renovascular disease. Br J Radiol. 2007;80:12-20.
4. Landis MS. Renal roentgenology: relation of renal size to hypertension. J Am Osteopath Assoc. 1965;64:1063-1067.
5. Stolpe Y, King LR, White H. The normal range of renal size in children. Invest Urol 1967;4:600-7.
6. Fletcher EW, Lecky JW. The radiological size of renal transplants—a retrospective study. Br J Radiol. 1969;42:892-898.
7. Dorph S, Oigaard A. Variations in renal size in the diagnosis of renovascular hypertension. Br J Radiol. 1973;46:187-190.
8. Andersen MJ, Mogensen CE. Relationship between renal size and function in normal subjects. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1973;14:209-214.
9. Griffiths GJ, Cartwright G, McLachlan SF. Estimation of renal size from radiographs: is the effort worthwhile? Clin Radiol. 1975;26:249-256.
10. Lewis E, Ritchie WG. A simple ultrasonic method for assessing renal size. J Clin Ultrasound. 1980;8:417-420.
11. Claesson I, Jacobsson B, Riha M. A computerized system for handling renal size measurements from urograms. Pediatr Radiol. 1987;17:459-462.
12. Konus OL, Ozdemir A, Akkaya A, et al. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: Evaluation with sonography. AJR Am J Roentgenol. 1998;171:1693-1698.
13. Küpeli S, Küpeli B: Üriner obstrüksiyonlar. Temel Üroloji Kitabı. Güneş kitabevi, 271-293, Ankara, 1998.
14. Hodson CJ, Drewe JA, Karn MN, et al. Renal size in normal and children: A radiographic study during life. Arch Dis Child. 1962;37:616-622.
15. Batson PG, Keats TE. The Roentgenographic determination of normal adult kidney size as related to vertebral height. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1972;116:737-739.
16. Ninan VT, Thomas Koshi K, Niyamtullah MM, et al. A comparative study of methods of estimating renal size in normal adults. Nephrol Dial Transplant. 1990;5:851-854.
17. Moskowitz PS, Carroll BA, McCoy JM. Ultrasonic renal volumetry in children: accuracy and simplicity of the method. Radiology. 1980;134:61-64.
18. Kiw-Yong Kang, Young Joon Lee, Soon Chul Park, et al. A comparative study of methods of estimating kidney length in kidney transplantation donors. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:2322-2327.
19. Safak AA, Simsek E, Bahcebasi T. Sonographic assessment of the normal limits and percentile curves of liver, spleen, and kidney dimensions in healthy school-aged children. J Ultrasound Med. 2005;24:1359-1364.
20. Soyupak SK, Narlı N, Yapıcıoğlu H, et al. Sonographic measurements of the liver, spleen and kidney dimensions in the healthy term and preterm newborns. Eur J Radiol. 2002;43:73-78.

21. Jones T, Riddick L, Harpen M, et al. Ultrasonographic determination of renal mass and renal volume. *J Ultrasound Med.* 1983;2:151-154.
22. Griffiths G, Cartwright G, McLachlan M. Estimation of renal size from radiographics: is the effort worthwhile? *Clin Radiol.* 1974;26:249-256.
23. Bakker J, Olree M, Kaatee R, et al. Renal volume measurements accuracy and repeability of US Compared with that of MR Imaging. *Radiology.* 1999;211:623-628.
24. Widjaja E, Oxtoby J, Hale T. Ultrasound measured renal length versus low dose CT volume in predicting single kidney glomerular filtration rate. *Brit J Radiol.* 2204;77:759-764.
25. Emanian S, Nielsen M, Pedersen J, et al. Kidney Dimensions at Sonography: Correlation with Age, Sex, and Habitus in 665 Adult Volunteers. *AJR Am Roentgenol.* 1993;27:663-666.
26. Cohen E, Kelly S, Edye M et al. MRI Estimation of total renal volume demonstrates significant association with healthy donor weight. *Eur J Radiol.* 2009;283-287.
27. Chen JJ, Pugach J, Patel M, et al. The renal length nomogram: Multivariable approach. *J Urol.* 2002;168:2149-2152.
28. Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;145:611-616.
29. Holloway H, Jones TB, Robinson AE, et al. Sonographic determination of renal volumes in normal neonates. *Pediatr Radiol.* 1983;13: 212-214.
30. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, et al. H. Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol.* 1985;15:38-43.
31. Mocan H, Ökten A, Gümele H, et al. Böbrek boylarının yaş, boy, ağırlık ve kemik maturasyonu ile ilişkisi. *Türk Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 1992;1:22-27.
32. Uluocak N, Parlaktaş B, Erdemir F, et al. Sağlıklı okul çağı çocuklarında böbrek boyutlarının vücut kitle indeksi ve cinsiyet ile olan ilişkisi. *Türk Ürol Derg.* 2006;32:370-374.
33. Christophe C, Cantraine F, Bogaert C et al. Ultrasound: A method for kidney size monitoring in children. *Eur J Pediatr.* 1986;145:532-538.
34. Schmidt IM, Main KM, Damgaard IN et al. Kidney growth in 717 healthy children aged 0-18 months: A longitudinal cohort study. *Pediatr Nephrol.* 19:992-1003, 2004.
35. Dremsek PA, Kritscher H, Bohm G et al. : Kidney dimensions in ultrasound compared to somatometric parameters in normal children. *Pediatr Radiol.* 17:285-290, 1987.
36. Mesrobian HG, Laud PW, Todd E et al. The normal kidney growth rate during year 1 of life is variable and age dependent. *J Urol.* 1983;160:989-993
37. Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL: Sonographic assessment of renal length in normal children. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142:467-469
38. Troell S, Berg U, Johansson B et al. Renal parenchymal volume in children. Normal values assessed by ultrasonography. *Acta Radiol.* 1988;29:127-130
39. Peters H, Weitzel D, Humburg C et al. Sonographic determination of the normal kidney volume in newborn infants and infants. *Ultraschall Med.* 1986;7:25-29
40. Weisenbach J, Horvath M, Jeges S et al. Normal percentiles of kidney size in children as measured by ultrasonography. *Orv Hetil.* 2001;142:71-74

Akut Bakteriyel Sinüzit Tanısı Konulan Çocukların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Children Diagnosed with Acute Bacterial Sinusitis: Single-center Experience

© Nisa Eda Çullas İlarlan¹, © Fatih Günay¹, © Emine Çiğdem Özer¹, © Dilara Beşli Çelik¹, © Esra Çakmak Taşkın², © Halil Özdemir², © Erdal İnce², © Ergin Çiftçi²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Akut bakteriyel sinüzit (ABS) çocukluk çağıının sık görülen enfeksiyonlarından. Tanısı komplikasyon şüphesi olmadıkça klinik olarak konulmaktadır. Bu çalışmanın amacı çocuk hekimlerinin ABS konusunda klinik yaklaşımlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada Haziran 2015-Haziran 2018 arasında hastanemiz genel polikliniğinde ABS tanısı alan hastaların tanı, tedavi ve komplikasyon verileri araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunu 536 hasta [kız/erkek 235/301 (%43,8/%56,2)] oluşturdu. Yaş ortancası 6,6 (7 ay-17,9 yıl) yıldı. Ortanca yakınma süresi 7 (1-46) gündü. Başlıca yakınmalar öksürük (n=379, %70,7), burun akıntısı (n=234, %43,7) ve ateş yüksekliği (n=168, %31,3) idi. Yakınma süresi kaydedilen 468 hastanın 198'inde (%42,3) uzamış (>10 gün) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), 8'inde (%1,7) şiddetli ÜSYE mevcuttu. Kötüleşen ÜSYE olan hasta sayısı kayıt yetersizliği nedeniyle belirlenemedi. Yetmiş altı (%16,2) hastanın yakınma süresi 3 günden kısaydı. Fizik incelemede postnazal akıntı (n=393, %73,3), başın öne eğilmesiyle alında ağrı (n=26, %4,9) ve sinüslere baskıyla hassasiyet (n=25, %4,7) mevcuttu. Waters sinüs grafisi 38 hastada (%7,1) çekilmişti. En sık tercih edilen antibiyotikler amoksisilin-klavulonat 167 (%78,4), klaritromisin 18 (%8,5) ve sefdinir 13 (%6,1) idi. Semptomatik tedaviler nadiren reçete edilmişti [nazal dekonjestan (n=38, %17,8), sistemik antihistaminik (n=23, %10,8)]. Tedavi süresi ortanca 10 (3-30) gün idi. Beş hasta (%0,9) komplikasyon nedeniyle hospitalize edilmişti [preseptal selülit (n=4), fasiyal selülitte ikincil frontal kemik osteomyeliti, subdural apse (n=1)]. Preseptal selülit tanısı alan hastalar parenteral ampisilin-sulbaktam, frontal osteomyelit ve apsesi olan hasta apse drenajı sonrası seftriakson, vankomisin ve metronidazol tedavisi almıştı.

Sonuç: Çalışmamızda ABS tanısında güncel kılavuzlarda önerilen klinik tanımlamalara uyum tam olmasa da tanının büyük oranda klinik olarak konulduğu ve antibiyotik tedavi planının sıklıkla doğru olduğu görülmüştür. Bununla birlikte nadiren de olsa tanı amaçlı ek incelemelerin yapıldığı ve/veya semptomatik tedavilerin reçete edildiği dikkati çekmiştir. Klinisyenlerin hasta kayıtlarının eksiksiz olması ve güncel kılavuzlara uyum konusunda desteklenmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut Bakteriyel Sinüzit, Çocukluk Çağı, Güncel Kılavuz

Abstract

Objectives: Acute bacterial sinusitis (ABS) is among frequent infections in children. Its diagnosis is clinical unless a suspicion of complication exists. This study aimed to evaluate pediatricians' clinical approaches to ABS.

Materials and Methods: This retrospective study analyzed diagnosis, treatment and complication data of patients diagnosed with ABS between June 2015 and June 2018 in our pediatric primary care unit.

Results: The study group consisted of 536 patients [female/male 235/301 (43.8%/56.2%)]. The median age was 6.6 (7 months-17.9 years) years. Median duration of symptoms was 7 (1-46) days. Major complaints were cough (n=379, 70.7%), nasal discharge (n=234, 43.7%) and fever (n=168, 31.3%). Among 468 patients with available data, persistent (>10 days) upper respiratory tract infection (URTI) was present in 198 (42.3%) while 8 (1.7%) had severe URTI. Worsening URTI data could not be defined because of inadequate records. Duration of symptoms was <3 days in 26

Bu klinik çalışma 12. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (27-31 Mart 2019, Antalya) Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğ. Gör. Dr. Nisa Eda Çullas İlarlan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90-312-595-5763 E-posta: md.eda@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6365-8059

Geliş Tarihi/Received: 12.06.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 29.07.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



(16.2%) patients. Physical examination revealed postnasal discharge (n=393, 73.3%), frontal pain (n=26, 4.9%) and sinus tenderness when pressure was applied (n=25, 4.7%). Water's paranasal sinus radiograph was performed in 38 (7.1%) patients. Most preferred antibiotics were amoxicillin-clavulanate 167 (78.4%), clarithromycin 18 (8.5%) and cefdinir 13 (6.1%). Symptomatic treatment was rarely prescribed [nasal decongestant (n=38, 17.8%), systemic antihistamines (n=23, 10.8%]. The median treatment period was 10 (3-30) days. Five patients (0.9%) were hospitalized for complications [preseptal cellulitis (n=4), frontal bone osteomyelitis and subdural abscess secondary to facial cellulitis (n=1)]. Patients with preseptal cellulitis were treated with parenteral ampicillin-sulbactam and the patient with osteomyelitis and abscess received ceftriaxone, vancomycin and metronidazole treatment following abscess drainage.

Conclusion: Our results indicate that the diagnosis was substantially based on clinical evaluation even though complete compliance to clinical definitions recommended by current guidelines was lacking, and antibiotic treatment plans were often correct. Moreover, although rare, performance of further investigations and/or prescription of symptomatic treatment were observed. It was aimed to emphasize that clinicians should be encouraged for complete patient records and compliance to current guidelines.

Key Words: Acute Bacterial Sinusitis, Children, Current Guideline

Giriş

Viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya allerjik enflamasyonun sık bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan akut bakteriyel sinüzit (ABS) çocuk hekimlerine sık başvuru nedenlerinden biridir. Tanı kriterleri dikkate alındığında solunum yolu yakınması ile başvuran çocukların %6-7'sinin akut sinüzit tanısı aldığı görülmektedir (1,2). Çocuklarda bebeklik dönemi dahil her yaş grubunda ABS görülebilmekle birlikte en sık 4-7 yaş aralığında karşımıza çıkmaktadır (3).

Çocuklarda akut bakteriyel sinüzitin tanı, tedavi ve izlemi için oluşturulmuş kanıta dayalı öneriler içeren çeşitli uluslararası kılavuzlar bulunmaktadır. Bu konuda yayınlanan Amerikan Pediatri Akademisi'nin (AAP) kılavuzu en son 2013 yılında güncellenmiştir (1). Benzer şekilde Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği de son kılavuzunu 2012 yılında yayınlamıştır (4).

Akut bakteriyel sinüzit tanısı klinik olarak konulmaktadır (5,6). Güncel kılavuzlar ABS tanısının akut ÜSYE yakınması olan bir çocukta uzamış, kötüleşen veya şiddetli ÜSYE durumlarından herhangi birinin varlığında konulmasını önermektedir. Komplike olmayan viral rinosinüzit ile ABS ayırıcı tanısının doğru yapılması önemlidir. Viral rinosinüzitte klinik bulgular 3-6. günlerde zirveye ulaştıktan sonra iyileşme yönündedir. Ateş genellikle hafif seyirlidir, ilk 24 saat içinde başlar ve sıklıkla 48 saati geçmez. Hastalığın onuncu gününde semptomlar devam ediyor olsa bile iyileşme yönündedir. Bakteriyel sinüzitte ise ≥ 10 gündür devam eden semptomlarda düzelme yoktur, ateş şiddetli ÜSYE'de $\geq 39^\circ\text{C}$ ve 3 günden uzun sürelidir veya kötüleşen ÜSYE'de 6-7. günlerden sonra yükselir veya tekrarlar (7,8,13,14). Özetle her iki klinik durumda da benzer belirtiler görülse de ayırıcı tanıda belirleyici rol yakınmaların süresi ve şiddetidir.

Tanının kesinleştirilmesi için ayrıca görüntüleme yöntemleri [(Waters grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi)] kullanılmamalıdır (1-4). Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Radyoloji Koleji BT

ve MRG'nin ancak orbital/preseptal selülit veya intrakraniyal komplikasyonlar düşünüldüğünde yapılmasını önermektedir (1,9).

Çocukluk çağı ABS tedavisinde antibiyotikler kullanılmalıdır (1,2,4,10). Akut bakteriyel sinüzit tedavisinde nazal kortikosteroid, topikal veya oral antihistaminikler, mukolitik tedavisi, topikal veya oral dekonjestan tedavisi gibi destek tedavilerin kullanılması önerilmemektedir (1,11,12).

Akut bakteriyel sinüzite bağlı orbital, intrakraniyal komplikasyonlar veya osteomyelit görülebilmektedir (1,2,13). Orbital komplikasyonlar en sık görülen komplikasyonlar olup esas olarak preseptal ve periorbital selülit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Daha nadiren optik nörit ve orbital apse de görülebilmektedir. İntrakraniyal komplikasyonlar epidural veya subdural apse/ampiyem, beyin apsesi, menenjit ve venöz trombozudur. Ayrıca frontal (Pott'un şişkin tümörü) veya maksiller osteomyelit de gelişebilmektedir. Komplikasyon geliştiğinde hastaneye yatırılarak daha uzun süreli, geniş spektrumlu veya kombine antibiyotik tedavileri verilmeli ve gerekli koşullarda cerrahi drenaj yapılmalıdır.

Çocukluk çağının sık görülen enfeksiyonlarından biri olan akut bakteriyel sinüzitin tanısı kolaylıkla klinik olarak konulmaktadır. Bununla birlikte tanı konulmayıp uygun tedavi edilmediğinde önemli komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu çalışmanın amacı çocuklarda ABS tanı, tedavi ve izlemi konusunda merkezimizde çalışan çocuk hekimlerinin yaklaşımlarının ve güncel kılavuz önerilerine uyumlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada Haziran 2015- Haziran 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları genel polikliniğinde ABS tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmanın yürütülmesi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Numara:11-731-18, Haziran 2018). Helsinki Deklarasyonu İlkeleri doğrultusunda hareket edildi. Hastaların öyküleri,

fizik muayene bulguları, varsa laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme sonuçları, verilen antibiyotik ve/veya semptomatik tedaviler, komplikasyon ve/veya hastane yatışları incelendi. İmmün yetmezlik, kronik akciğer (örneğin primer siliyer diskinezi, kistik fibrozis, bronşektazi) veya nöromüsküler hastalığı olan ve dosya bilgilerinde belirgin eksiklik olan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

Verilerin Yorumlanması

Akut bakteriyel sinüzit tanısı konulan hastaların tanı ve tedavisinde güncel yaklaşım şema önerilerinin dikkate alınma yüzdesi üzerinden klinisyenlerin bu şemalara uyumu değerlendirildi.

Tanımlamalar: (1,4)

1) Uzamış ÜSİYE: 10 günden uzun süreli direngen burun akıntısı (pürülan veya seröz) ve/veya gün boyu devam eden öksürük

2) Kötüleşen ÜSİYE: ÜSİYE yakınmalarında azalma görüldükten sonra; sıklıkla 6-7. günlerde; burun akıntısı, gün boyu devam eden öksürük veya ateş yüksekliğinin ortaya çıkması veya mevcutsa şiddetlenmesi

3) Şiddetli ÜSİYE: Art arda en az 3 gün süre ile şiddetli ateş ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) ve pürülan burun akıntısının varlığı

İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 18 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler; dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için medyan ve çeyrekler arası aralıklar, nominal değişkenler için ise sayı ve (%) olarak gösterildi. Tanımlayıcı tipte bir araştırma olduğu için hipotez testi ve gruplararası karşılaştırma yapılmadı.

Bulgular

Demografik ve Klinik Veriler

Çalışma süresi boyunca 568 hastaya akut bakteriyel sinüzit tanısı konulmuştu. Dosya bilgilerinde belirgin eksiklik olan 22 hasta ve tanımlanmış dışlama kriterlerini taşıyan kronik hastalığı olan 10 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak çalışma grubunu toplam 536 hasta [kız/erkek 235/301 (%43,8/%56,2)] oluşturdu. Hastaların yaşları ortancası 6,6 (7 ay-17,9 yıl) yılı.

Başvuruda ortanca yakınma süresi 7 (1-46) gündü. Başlıca yakınmalar öksürük (n=379, %70,7), burun akıntısı (n=234, %43,7) ve ateş yüksekliği (n=168, %31,3) idi. Fizik incelemede postnazal akıntı (n=393, %73,3), başın öne eğilmesiyle alında ağrı hissi (n=26, %4,9) ve sinüslere basıyla hassasiyet (n=25, %4,7) mevcuttu. Akut bakteriyel sinüzit tanısı konulan hastaların yakınma ve bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

Yakınma süresi kaydedilen 468 hastanın 198 (%42,3)'inde uzamış (>10 gün) ÜSİYE, 8'inde (%1,7) şiddetli ÜSİYE mevcuttu. Kötüleşen ÜSİYE nedeniyle tanı alan hasta sayısı kayıt yetersizliği nedeniyle belirlenemedi (Tablo 2). Kayıt bilgilerine göre 76 (%16,2) hastanın yakınma süresi üç günden kısaydı.

Radyolojik İncelemeler

Waters sinüs grafisi 38 hastada (%7,1) çekilmişti. Preseptal selülit nedeniyle hastaneye yatırılan bir hasta orbita BT ile değerlendirilmişti. Frontal kemik osteomyeliti ve frontal bölgede subdural apse tanısı konulan bir hastaya da hem BT hem MRG incelemeleri yapılmıştı.

Laboratuvar İncelemeleri

Tablo 1: Akut bakteriyel sinüzit tanısı konulan hastaların yakınma ve bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yakınmalar		
Öksürük	379	70,7
Burun akıntısı	234	43,7
Ateş yüksekliği	168	31,3
Burun tıkanıklığı	129	24,1
Baş ağrısı	103	19,2
Geniz akıntısı	83	15,5
Pürülan burun akıntısı	48	9,0
$\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateş yüksekliği	34	6,3
Gözde kızarıklık	11	2,1
Göz akıntısı	8	1,5
Göz kapağında şişlik ve kızarıklık	7	1,3
Fizik Muayene Bulguları		
Postnazal akıntı	393	73,3
Başın öne eğilmesiyle alında ağrı	26	4,9
Sinüslere bası ile ağrı hissi	25	4,7
Periorbital ödem ve kızarıklık	6	1,1
Konjunktival kızarıklık	5	0,9
Konjunktival akıntı	2	0,4

Tablo 2: Hastaların yakınmalarının süre ve şiddeti

Klinik tablo	Sayı (n)	Yüzde (%)
Uzamış üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSİYE)*	198	42,3
Şiddetli ÜSİYE**	8	1,7
Kötüleşen ÜSİYE***	Yeterli veri yok	Yeterli veri yok

Toplam 468 hastanın yakınma süreleri kaydedildiği için yüzdelere bu sayı üzerinden hesaplanmıştır.

*10 günden uzun süreli burun akıntısı (pürülan veya seröz) ve/veya gün boyu devam eden öksürük varlığı

**Art arda en az 3 gün süre ile şiddetli ateş ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) ve pürülan burun akıntısının varlığı

***Başlangıç yakınmalarında azalma görüldükten sonra; sıklıkla 6-7.günlerde; burun akıntısı, gün boyu devam eden öksürük veya ateş yüksekliğinin ortaya çıkması veya mevcutsa şiddetlenmesi

ÜSİYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yüz (%18,7) hastada hemogram [lökosit ortanca değeri 7845 (3730-16500/mm³)], 73 (%14,6) hastada C-reaktif protein (CRP) [ortanca 10,75 (0,1-431) mg/dL] ve 62 (%11,6) hastada sedimentasyon [ortanca 62 (1-96) mm/saat] hızı ölçülmüştü. Laboratuvar incelemeleri yapılan hastaların 5'i komplikasyon nedeniyle hastaneye yatırılmıştı. On (%1,8) hastada ise eşlik eden alt solunum yolu enfeksiyonu mevcuttu.

Tedavi

Tedavisi kaydedilen 213 (%39,7) hastanın hepsine antibiyotik tedavisi başlanılmıştı. En sık reçete edilen antibiyotikler sırasıyla amoksisilin-klavulonik asit 167 (%78,4), klaritromisin 18 (%8,5) ve sefdinir 13 (%6,1) idi. Antibiyotik tedavisi dozu ile ilgili verilere kayıt yetersizliği nedeniyle ulaşılamadı. Toplam antibiyotik tedavisi süresi 60 (%11,2) hastada kaydedilmişti. Bu hastaların ortanca tedavi süresi 10 (3-30) gündü. Üç günlük tedavi alan bir hasta mevcuttu. Bu hasta dış merkezde başlanılan amoksisilin-klavulonik asit tedavisinin üçüncü gününde antibiyotik içme konusunda zorlanma nedeniyle başvurmuştu ve merkezimizde tek doz seftriakson tedavisi yapılmıştı. Dış merkezde başlanılan amoksisilin-klavulonik asit tedavisini 5 gün kullanıp kesen bir hastanın yakınmaları azalmış olduğu için tedavisine devam edilmemişti. Semptomatik tedaviler nadiren reçete edilmişti [nazal dekonjestan (n=38, %17,8), sistemik antihistaminik (n=23, %10,8)]. Hastalara verilen tedaviler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Komplikasyonlar

Beş hastanın (%0,9) akut bakteriyel sinüzite ikincil gelişen komplikasyonlar nedeniyle hospitalize edildiği öğrenildi [preseptal selülit (n=4), fasiyal selülitte ikincil frontal kemik osteomyeliti ve subdural apse (n=1)]. Bu hastaların yaşları 2,08-

5,32 yıl arasında değişmekteydi. Preseptal selülit tanısı konulan hastalardan ikisi dört gündür devam eden ateş yüksekliği, öksürük ve burun akıntısı yakınmalarına göz kapağında şişlik eklenmesi nedeniyle başvurmuştu. Bu hastalar yatış öncesi antibiyotik tedavisi kullanmamıştı. Bir hastanın preseptal selülit 5 günlük makrolid tedavisi sonrası gelişmişti. Bir hastada ise dış merkezde verilen on günlük düşük doz amoksisilin-klavulonik asit tedavisinin bitiminde göz kapağında şişlik oluşmuştu. Merkezimizde preseptal selülit tanısı alan hastalar (n=4) hastaneye yatırılmış ve parenteral ampisilin-sulbaktam (10 gün) tedavisi verilmişti.

Bir hasta akut sinüzit nedeniyle dış merkezde başlanılan amoksisilin-klavulonik asit tedavisinin 3. gününde fasiyal selülit ve frontal apse nedeniyle hastanemiz enfeksiyon hastalıklarına yatırılmıştı. Apsedrenajı ile boşatılan pürülan mayinin kültüründe üreme olmamıştı. Hasta 11 günlük ampisilin-sulbaktam tedavisi sonrası oral amoksisilin-klavulonik asit ile taburcu edilmişti. Taburculuktan iki gün sonra alın bölgesindeki şişliğin artması nedeniyle tekrar başvuran hastada BT ve MRG ile frontal bölgede apse, frontal kemik osteomyeliti ile subdural apse geliştiği saptanmıştı. Frontal bölgedeki organize apsesi çıkarılan, frontal kemik osteomyeliti temizlenen hasta seftriakson, vankomisin ve metronidazol (30 gün) tedavisi olarak taburcu edilmişti.

Tartışma

Bu retrospektif çalışmada ABS tanı ve tedavisi konusunda çocuk hekimlerinin yaklaşımlarında farklılıklar ve güncel kılavuzlara uyum ile hasta kayıtlarının oluşturulması konularında eksiklikler olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın, güncel önerilerin de vurgulanması vesilesiyle çocuklarda akut bakteriyel sinüzite doğru klinik yaklaşım konusunda klinisyen farkındalığını arttıracakı düşünülmektedir.

Çocukluk çağı akut bakteriyel sinüzitlerinde ÜSYE ile ilişkili klinik bulgular mevcuttur. Sinüs aspirat kültüründe üreme olan az sayıdaki hastanın dahil edildiği bir çalışmada en sık yakınmalar sıklık sırasına göre öksürük (%80), burun akıntısı ve/veya tıkanıklığı (%76,6), ateş yüksekliği (%63,3) ve halitozis (%50) olarak bildirilmiştir (14). Bizim serimizde de benzer şekilde en sık yakınmalar öksürük, burun akıntısı ve ateş yüksekliği idi.

Akut bakteriyel sinüzitte nazal mukozada veya postnazal bölgede mukopürülan akıntı, ağız kokusu, göz kapaklarında şişlik, maksiller ve frontal sinüslerde basmakla hassasiyet gibi klinik bulgular görülebilir. Bu bulgular viral ÜSYE olan çocuklarda da görülebildiği için ABS için tanı koydurucu özellik taşımamaktadır (2). Bizim hastalarımızın da yaklaşık dörtte üçünde postnazal akıntı mevcut olup diğer bulgular nadirdi.

Önceden de belirtildiği üzere günümüzde çocuklarda ABS tanısının uzamış, kötüleşen veya şiddetli ÜSYE varlığında klinik

Tablo 3: Hastalara verilen tedaviler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Antibiyotik Tedavisi*		
Amoksisilin-klavulonik asit (oral)	167	78,4
Klaritromisin (oral)	18	8,5
Sefdinir (oral)	13	6,1
Ampisilin-sulbaktam (parenteral)	4	1,9
Seftriakson (parenteral)	3	1,4
Sefuroksim aksetil (oral)	3	1,4
Amoksisilin (oral)	3	1,4
Sefpodoksım (oral)	1	0,5
Seftriakson, vankomisin, metronidazol (parenteral)	1	0,5
Semptomatik Tedavi		
Nazal dekonjestan	38	17,8
Sistemik antihistaminik	23	10,8
Sistemik dekonjestan	20	9,4
Nazal steroid	18	8,5

*Antibiyotik tedavisi ile ilişkili yüzdeler bilgileri kayıtlı 213 (%39,7) hastayı içermektedir.

olarak konulması önerilmektedir (1,2,4). Newton ve ark.'nın (15) pediatri ve kulak burun boğaz hekimlerinin çocuklarda ABS tanı ve tedavisi konusunda AAP 2013 yılı kılavuzuna uyumlarını inceledikleri anket çalışmasında tanısal kriterlere uyumlarının yeterli olduğu sonucuna varmışlardır. Klinisyenlerin %95'i tanıda uzamış ÜSYE, %70'i kötüleşen ÜSYE, %45'i de şiddetli ÜSYE tanımlamalarına göre hareket ettiklerini belirtmişlerdir. Bu çalışma verilerinin kayıt altındaki hekim uygulamalarının değerlendirilmesi yerine hekim anketi sonuçlarına dayanması nedeniyle gerçek uygulamaları tam olarak yansıtmama olasılığı akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda ise kayıtlı verilerde önemli eksiklikler olmakla birlikte mevcut kriterlerin hastaların bir kısmında sağlanmamış olduğu görüldü. Hastaların %40'ı uzamış ÜSYE kliniği göstermekteydi. Özellikle kötüleşen ÜSYE nedeniyle tanı alan hasta sayısı kayıt yetersizliği nedeniyle belirlenemedi. Şiddetli ÜSYE tanımlamasına uyan hasta sayısı da çok düşüktü. Tüm serinin %16'sına ise başvuruda yakınma sürelerinin üç günden kısa olduğu kaydedilmiş olmasına rağmen ABS tanısı konulmuştu.

Geçmişte ABS tanısında direkt grafi kullanılırken günümüzde önerilmemektedir (1-4,9). Bunun nedeni burun mukozasının orofarinks, sinüs boşlukları ve orta kulak ile devamlılık göstermesi nedeniyle komplike olmayan viral ÜSYE'lerinde da sıklıkla anormal bulgulara rastlanılmasıdır (1-3,9). Kovatch ve ark. (16) viral ÜSYE olan çocukların yarısından fazlasında sinüs grafisinde anormalliklerin olduğunu saptamışlardır. Serimizde ise Waters sinüs grafisi çekilme oranı çok düşük olmakla birlikte halen başvuru olan bir görüntüleme yöntemi olması dikkati çekti. Daha önceden bahsedildiği gibi ABS'e ikincil orbital veya santral sinir sistemi komplikasyonu geliştiği düşünülen çocuklarda paranasal veya kranial BT ve/veya MRG yapılması önerilmektedir (1,4,9). İntrakranial komplikasyonların saptanmasında MRG, BT'ye göre daha duyarlıdır (13,17). Bizim serimizde de preseptal selülit tanısı konulan bir hastaya orbita BT; frontal kemik osteomyeliti ve subdural apse tanısı konulan bir hastaya da kranial BT ve MRG incelemeleri yapılmıştı.

Akut bakteriyel sinüzitte kılavuzlar tarafından önerilen tek tedavi seçeneği antibiyotiklerdir (1,4). Bunun nedeni klinik olarak akut bakteriyel sinüzit düşünülen çocukların yaklaşık dörtte üçünün maksiller sinüs aspirat kültüründe patojenik bakterilerin üremesidir ($\geq 10^4$ koloni/mL) (8). AAP son güncel kılavuzunda farklı olarak şiddetli veya kötüleşen ÜSYE zemininde tanısı konulan olgularda antibiyotik başlanması, süperatif komplikasyon riskinin düşük olması nedeniyle uzamış ÜSYE durumunda ise antibiyotik tedavisi başlanabileceği veya semptomların izlemi için üç gün daha antibiyotik verilmeksizin takip edilebileceği önerisi getirilmektedir (1). Shapiro ve ark. (18) Amerika Birleşik Devletleri'nde akut sinüzit tanısı konulan çocukların yaklaşık %82'sine antibiyotik reçete edildiğini bildirmişlerdir. Son AAP

kılavuzu bu oranların düşebileceğini akla getirmektedir. Bizim serimizde bu öneriden bağımsız olarak tüm olgulara tanı anında antibiyotik reçete edilmişti. Akut bakteriyel sinüzitte etkenlerin sinüs aspiratında gösterilmesi invazif bir yöntem olduğu için güçtür ancak akut otitis media (AOM) ile benzerdir. Konjuge pnömokok (PCV13) aşısının uygulanmasıyla AOM için etkenlerin dağılım oranı değişmiştir ve 2017 yılı itibarıyla AOM olgularının %50-60'ının *Haemophilus influenzae*, %10-25'inin pnömokoklar ve %12-15'inin *Moraxella catarrhalis* tarafından olduğu tahmin edilmektedir. ABS için de benzer oranların geçerli olduğu düşünülmektedir (19,20). AAP çocuklarda ABS tedavisinde hafif enfeksiyon varlığında standart doz (45 mg/kg/gün), *S. pneumoniae* için ülkemiz gibi penisilin direncinin, >%10 olduğu toplumlarda yüksek doz (80-90 mg/kg/gün) amoksisilin tedavisini; risk faktörleri mevcutsa (<2 yaş, kreşe gitme, son bir ayda antibiyotik kullanan çocuklar) amoksisilin-klavulonik asit (80-90 mg/kg/gün) tedavisini önermektedir (1). Diğer seçenekler sefdinir, sefpodoksim, sefuroksim ve seftiaksondur. Bizim çalışmamızda ise sadece üç hastaya amoksisilin tedavisinin reçete edildiği, olguların yaklaşık 4/5'ine amoksisilin-klavulonik asit verildiği, %10'dan az olmakla birlikte ikinci ve üçüncü sırada klaritromisin ve sefdinirin yer aldığı görüldü. İlaç dozlarına kayıt eksikliği nedeniyle ulaşılamadı.

Akut bakteriyel sinüzit için önerilen diğer destek tedaviler nazal kortikosteroid, serum fizyolojik ile burun temizliği veya lavajı, topikal veya oral antihistaminikler, mukolitik tedavisi ve topikal veya oral dekonjestan tedavi olsa da güncel bir Cochrane derlemesinde antihistaminikler, serum fizyolojik ve dekonjestanlar için uygun tasarlanmış çalışma bulunamadığı bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise nadiren de olsa nazal dekonjestan ve sistemik antihistaminiklerin reçete edildiği görüldü. Newton ve ark.'nın (15) yapmış oldukları anket çalışmasında da çocuklarda ABS tedavisi konusunda klinisyenlerin hem antibiyotik hem de destek tedavileri yönünden çok farklı yaklaşımlarının bulunduğu ve güncel kılavuzlara uyumlarının yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır.

Çocukluk çağı ABS'lerinde komplikasyon oranı kesin olarak bilinmese de rinosinüzit nedeniyle hospitalize edilen çocukların yaklaşık %5'inde geliştiği bildirilmektedir (21). Bizim serimizde ise ABS nedeniyle yatırılan hastaların hepsinde komplikasyon mevcuttu. Bu hastalar tüm serinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktaydı. Literatür ile benzer olarak en sık komplikasyon preseptal selülit (1,2,13,22).

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Öncelikle hasta dosyalarında kayıtlı verilerdeki önemli eksiklikler nedeniyle klinisyen yaklaşımları bütünüyle değerlendirilememiştir. İkinci kısıtlama, kayıtların incelenmesine ek olarak güncel akış şemalarına uyum ile ilgili bir hekim anketinin mevcut olmamasıydı. Bu tarz anketler yönlendirme riski olsa da sıklıkla ABS'ye klinisyen yaklaşımları konusunda daha çok bilgi

edinilmesine katkı sağlamaktadır. Son olarak çalışmamız tek merkez verilerini içermektedir. Gelecekte çok merkez verilerinin araştırıldığı çalışmalar bu konunun daha kapsamlı olarak aydınlatılmasını sağlayacaktır.

Sonuç

Çalışmamızda tanısı klinik olarak kolaylıkla konulabilmesine rağmen tanı ve tedavideki gecikmeler nedeniyle komplikasyonlara yol açabilen çocukluk ağı akut bakteriyel sinüzitlerinin tanısında güncel yaklaşım şemalarında önerilen klinik tanımlamalara uyum tam olmasa da tanının büyük oranda klinik bulgular zemininde konulduğu ve antibiyotik tedavisinin ağırlıklı olarak güncel öneriler ile örtüştüğü belirlenmiştir. Bununla birlikte nadiren de olsa ek incelemelerin yapıldığı ve/veya semptomatik tedavilerin reçete edildiği görülmüştür. Bu veriler işığında klinisyenlerin hasta kayıtlarının eksiksiz olması ve güncel yaklaşım önerilerine uyum konusunda desteklenmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu alışma için etik komite onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif alışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışından kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.E..İ., H.., E.İ., E..T., Dizayn: N.E..İ., E.., H.., E.İ., Veri Toplama veya İşleme: N.E..İ., F.G., E..., D.B.., Analiz veya Yorumlama: N.E..İ., F.G., H.., E.., Literatür Arama: N.E..İ., E..T., E..., D.B.., Yazan: N.E..İ.

ıkar atışması: Yazarlar tarafından çıkar atışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132:e262-e280.
2. DeMuri G, Wald ER. Acute bacterial sinusitis in children. *Pediatr Rev*. 2013;34:429-437.
3. Wald ER. Acute bacterial sinusitis in children: Clinical features and diagnosis. Kaplan SL, Wood RA, Isacson GC, ed. *UpToDate*. Torchia MM: UpToDate Inc <https://www.uptodate.com/> (Accessed on May 5, 2019).
4. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54:e72-e112.
5. Peters AT, Spector S, Hsu J, et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:347-385.
6. Cherry JD, Kuan EC, Shapiro NL. In: Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL, et al, editors. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed, Philadelphia: Elsevier; 2018.p.137.
7. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, et al. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:8-11.
8. Wald ER, Milmo GJ, Bowen A, et al. Acute maxillary sinusitis in children. *N Eng J Med*. 1981;304:749-54.
9. Tekes A, Palasis S, Durand DJ, et al; Expert Panel on Pediatric Imaging. ACR Appropriateness Criteria® Sinusitis-Child. *J Am Coll Radiol*. 2018;15:S403-S412.
10. Wald ER. Acute bacterial sinusitis in children: Microbiology and treatment. Kaplan SL, Isacson GC, Wood RA, sec ed. *UpToDate*. Torchia MM: UpToDate Inc <https://www.uptodate.com/> (Accessed on May 5, 2019).
11. Shaikh N, Wald ER. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD007909.
12. Gallant JN, Basem JI, Turner JH, et al. Nasal saline irrigation in pediatric rhinosinusitis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;108:155-162.
13. Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, et al. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132:969-976.
14. DeMuri GP, Gern JE, Moyer SC, et al. Clinical Features, Virus Identification, and Sinusitis as a Complication of Upper Respiratory Tract Illness in Children Ages 4-7 Years. *J Pediatr*. 2016;171:133-9.e1.
15. Newton L, Kotowski A, Grinker M, et al. Diagnosis and management of pediatric sinusitis: A survey of primary care, otolaryngology and urgent care providers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;108:163-167.
16. Kovatch AL, Wald ER, Ledesma-Medina J, et al. Maxillary sinus radiographs in children with nonrespiratory complaints. *Pediatrics*. 1984;73:306-308.
17. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope*. 2002;112:224-229.
18. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, et al. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics*. 2011;127:28-34.
19. Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of Acute Otitis Media in the Postpneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Pediatrics*. 2017;140.
20. Wald ER, DeMuri GP. Antibiotic Recommendations for Acute Otitis Media and Acute Bacterial Sinusitis: Conundrum No More. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:1255-1257.
21. Brook I. Microbiology and antimicrobial treatment of orbital and intracranial complications of sinusitis in children and their management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:1183-1186.
22. Doğru . Preseptal ve Orbital Sellülit. *J Pediatr Inf*. 2009;3:90-93.

Orbita Lezyonlarının Diffüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Ayrımı

Differentiation of Orbital Lesions with Diffusion Magnetic Resonance Imaging

© Halis Harun Öztürk, © Elif Peker, © Başak Gülpınar, © İlhan Memet Erden

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

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı farklı orbita kitlelerinin ADC değerlerinin ortaya konması, benign ve malign kitlelerin ayrımı için eşik ADC değerinin hesaplanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma için orbita ve çevresinde yerleşimli 43 lezyonun ADC değerleri lezyonun görülebildiği her kesitte, lezyonun tümünü içerecek şekilde ölçüldü. Elde edilen ADC değerlerinin ortalaması alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 43 hastanın yaş ortalaması: $49,3 \pm 16,6$ (min-maks=17-76) olup, hastaların 26'sı (%60) kadın, 17'si (%40) erkekti. Çalışmaya 28'i benign, 15'i malign olmak üzere 43 lezyon dahil edildi. Benign lezyonların ADC değerlerinin ortalaması: $1304,8 \pm 636,2 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (min-maks: $423-2709 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) olup, malign lezyonların ADC değerlerinin ortalaması: $785,6 \pm 264,1 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (min-maks= $420-1357 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) idi. Benign ve malign lezyonların ADC değerlerinin ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$). ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,776 ($p=0,006$) olarak hesaplandı. Malignite için eşik değer: $841,25 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (sensitivite: %75, spesifisite: %77) olarak bulundu. Malign lezyonların hiçbirinde kistik alan izlenmedi. Hemanjiyomların ortalama ADC değeri menenjiyomlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($1197,6 \pm 44,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $982,8 \pm 129,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p=0,021$). Lösemi ve lenfoma tutulumunda elde edilen ADC değerleri ile abseslerden elde edilen ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($746 \pm 12,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $452,6 \pm 29,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p=0,083$).

Sonuç: Orbitanın benign ve malign lezyonlarının ayrımında eşik değer literatürde tartışmalı olup, ADC değerleri çakışmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen eşik değere ait sensitivite ve spesifisite değerleri de düşük bulunmuştur. Bu sebeple orbita kitleleri değerlendirilirken diffüzyon görüntüleri, klinik bulgular ve diğer görüntüleme bulguları ile korele değerlendirilmelidir

Anahtar Kelimeler: Orbita, Görünür Difüzyon Katsayısı, Diffüzyon, Magnetik Rezonans

Abstract

Objectives: The aim of this study was to determinate the ADC values of different orbital masses and to calculate the threshold ADC value for differentiation of benign and malignant masses.

Materials and Methods: For this study, ADC values of 43 lesions located in and around the orbita were measured. The obtained ADC values were averaged.

Results: The mean age of the 43 patients included in the study was 49.3 ± 16.6 (min-max= 17-76). Twenty-six (60%) of the patients were female and 17 (40%) were male. Forty-three lesions (28 benign and 15 malignant) were included in the study. The mean ADC values of benign lesions were $1304.8 \pm 636.2 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (min-max= $423-2709 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$), and the mean ADC values of malignant lesions were $785.6 \pm 264.1 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (min-max= $420-1357 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$). The difference between the mean ADC values of benign and malignant lesions was statistically significant ($p=0.006$). The area under the curve in the ROC analysis was 0.776 ($p=0.006$). The cut-off value for malignancy was $841.25 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (sensitivity: 75%, specificity: 77%). No cystic area was observed in any of the malignant lesions. The mean ADC value of hemangiomas was significantly higher than meningiomas ($1197.6 \pm 44.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $982.8 \pm 129.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p=0.021$). There was no statistically significant difference between ADC values obtained from leukemia/lymphoma involvement and abscesses ($746 \pm 12.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $452.6 \pm 29.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p=0.083$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. 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: 19.06.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 24.07.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Conclusion: In the literature, the threshold value in the differentiation of benign and malignant lesions of the orbita is controversial. In our study, the sensitivity and specificity values were found to be low. Therefore, diffusion images should be correlated with clinical and other imaging findings.

Key Words: Orbita, Apparent Diffusion Coefficient, Diffusion, Magnetic Resonance

Giriş

Orbita tümörleri benign ve malign geniş bir spektrumdan oluşmaktadır. Malign tümörleri benign tümörlerden ayırmak güçtür. Bu sebeple; orbita kitlelerinin değerlendirilmesinde seçilen görüntüleme tekniği doğru tanıya ulaşmak için önemlidir. Klinik bulgular ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda yardımcı olsa da diffüzyon manyetik rezonans (MR) gibi ek görüntüleme tekniklerine başvurmak sıklıkla gerekmektedir. Baş-boyun lezyonlarının karakterizasyonunda, benign ve malign lenf nodlarının değerlendirilmesinde, diffüzyon MR incelemesi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı farklı orbita kitlelerinin "görünür diffüzyon katsayısı" (ADC) değerlerinin ortaya konması, benign ve malign kitlelerin ayrımı için eşik ADC değerinin hesaplanmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Eylül 2011-Temmuz 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş olan kranial ve orbita MR incelemelerinde saptanan, orbita ve çevresinde yerleşimli 46 lezyon retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan etik kurul onayı alındı (Karar no: 03-201-19). Çalışmaya dahil edilme kriterleri orbital lezyona ait diffüzyon MR görüntülerinin olması, daha önce bu lezyona yönelik biyopsi, cerrahi, radyoterapi öyküsünün bulunmamasıydı. Görüntü kalitesi optimal olmayan 3 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya yaş ortalaması: $49,3 \pm 16,6$ ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum: 17-76) olan, 26'sı (%60) kadın, 17'si (%40) erkek olan 43 hastanın 43 lezyonu dahil edildi. MR görüntüleri 1,5 Tesla (T) (Aera 1,5 T, Siemens, Erlangen, Almanya) veya 3-T cihazda (Verio, Siemens, Erlangen, Almanya) dedike kafa koili ile elde edildi. Diffüzyon görüntüleri aksiyel planda alındı ve spin eko planar görüntüleme sekansı ile elde edildi. Görüntüleme parametreleri 1,5 T için şu şekildeydi: Yankı zamanı (TE)/tekrarlama zamanı (TR)=4200/89 ms, görüş alanı (FOV)=24 cm, kesit kalınlığı= 3 mm, kesitler arası boşluk: 0,3 mm, Nash değişimi (NEX): 1, matriks: 162x100, bandwidth: 1144, b=0, 1000 s/mm²; 3 T için şu şekildeydi=TR/TE=6000/95 ms, FOV=24 cm, kesit kalınlığı=3 mm, kesitler arası boşluk: 0,3 mm, NEX: 1, matriks: 162x184, bandwidth=970, b=0, 1000 s/mm². Diffüzyon gradientleri 3 ortogonal yönde aynı kuvvette uygulandı. ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu. Diffüzyon görüntüleri 93 saniyede elde edildi. Orbital kitlelerin 27'sinde eksizyon (n=13) ya da biyopsi (n=14) ile patolojik tanı konulurken,

toplam 10 hastada tipik görüntüleme bulgularına dayanılarak vasküler tümör, hemanjiyom, menenjiyom ve kist tanısı konuldu. Primer malignitesi olan 6 hastada ise kemoterapi sonrası orbital lezyonun küçülmesi ile metastaz tanısı doğrulandı. Tümörler benign ve malign olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her grup için ortalama ADC değerleri son tanı ile korele edildi.

Görüntüler son tanıdan ve hastanın klinik bilgisinden habersiz olan, baş-boyun görüntülemeye 3 yıllık ve 10 yıllık deneyimi olan 2 radyolog tarafından fikir birliği ile değerlendirildi. ADC değerleri lezyonun görülebildiği her kesitte, lezyonun tümünü içerecek şekilde ölçüldü. Elde edilen ADC değerlerinin ortalaması alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler metrik değişkenler için (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için frekans şeklinde (yüzde) verildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov- Smirnov testi ile test edildi ve iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları karşılandığında Student's *t* testi, karşılanmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. ROC analizi ile benign ve malign lezyonların ayrımında eşik değerler bulundu. Bu değere ait duyarlılık, seçicilik, yanlış pozitif, yanlış negatif, yanlış pozitif olabilirlik oranı, yanlış negatif olabilirlik oranı, total doğruluk oranı hesaplandı. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

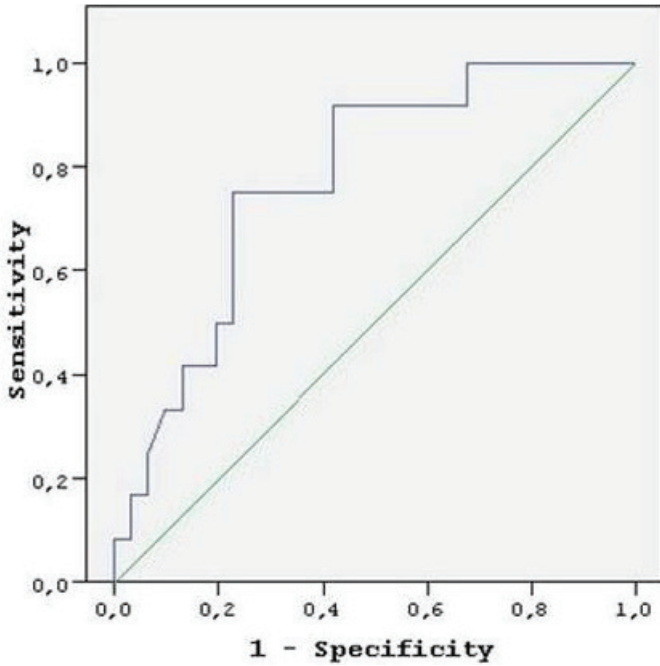
Çalışmaya 28'i benign, 15'i malign olmak üzere 43 lezyon dahil edildi. Hastaların 10'unda (%23,3) hemanjiyom, 2'sinde apse (%4,7), 1'inde (%2,3) vasküler malformasyon, 2'sinde (%4,7) kolesteatom, 5'inde (%11,6) kist, 8'inde (%18,6) menenjiyom, 4'ünde (%9,3) meme kanseri metastazı, 1'inde (%2,3) skuamöz hücreli kanser, 4'ünde (%9,3) lösemi/lenfoma tutulumu, 1'inde (%2,3) multipl miyelom tutulumu, 2'sinde (%4,7) sarkom tutulumu, 3'ünde (%7) benign deri lezyonlarına bağlı yumuşak doku saptandı.

Lezyonların boyut ortalaması $26 \pm 16,3$ mm idi (minimum-maksimum=4-61 mm). Lezyonların 23 tanesi sağda (%53,5), 20 tanesi solda (%46,5) yerleşimliydi. Yirmi lezyon intrakonal (%46,5), 23 lezyon ekstrakonal (%53,5).

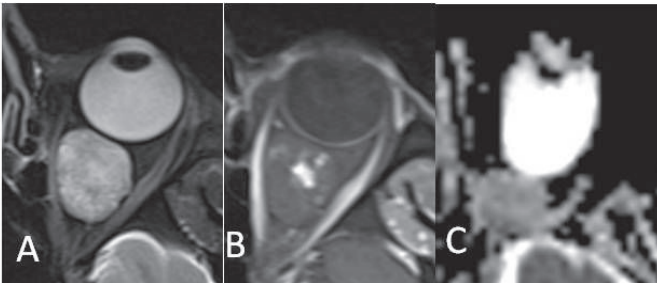
Benign lezyonların ADC değerlerinin ortalaması: $1304,8 \pm 636,2 \times 10^{-6}$ mm²/s (minimum-maksimum: $423-2709 \times 10^{-6}$ mm²/s) olup, malign lezyonların ADC değerlerinin ortalaması: $785,6 \pm 264,1 \times 10^{-6}$ mm²/s (minimum-maksimum:

420-1357×10⁻⁶ mm²/s) idi. Lezyonların ADC değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Benign ve malign lezyonların ADC değerlerinin ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,006). Malign lezyonları saptamak için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,776 (p=0,006) olarak hesaplandı (Şekil 1). Malignite için eşik değer: 841,25×10⁻⁶ mm²/s (sensitivite= %75, spesifisite= %77) olarak bulundu. Malign lezyonların hiçbirinde kistik alan izlenmedi. Hemanjiyomların ortalama ADC değeri (Şekil 2) menenjiyomlara (Şekil 3) göre anlamlı derecede yüksek bulundu (1197,6±44,4 10⁻³ mm²/s vs. 982,8±129,8 10⁻³ mm²/s; p=0,021). Lösemi ve lenfoma tutulumunda elde edilen ADC değerleri (Şekil 4) ile apselerden elde edilen ADC değerleri (Şekil 5) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (746±12,9 10⁻³ mm²/s vs 452,6±29,3 10⁻³ mm²/s, p=0,083).

Tartışma

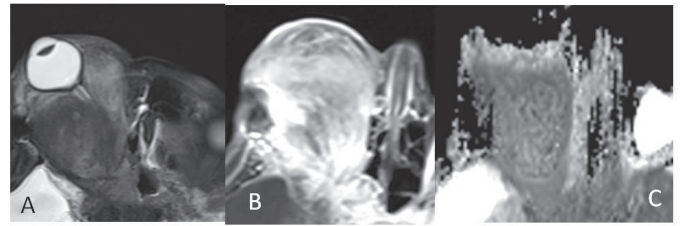


Şekil 1: Benign ve malign lezyonları birbirinden ayırt etmek için kullanılan ADC değerine ait ROC eğrisi

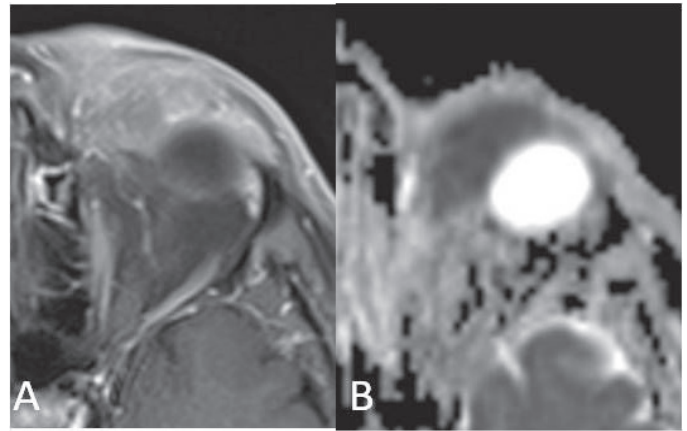


Şekil 2: Hemanjiyom, aksiyel T2 ağırlıklı (A), post-kontrast (B) görüntüleri ve ADC haritasında (C), sol bulbus okuli posteriorunda, T2 ağırlıklı görüntüde hiperintens, santralinde kontrastlanan alan izlenen, ADC haritasında hipo-hiperintens sinyal özelliğinde lezyon izlenmektedir

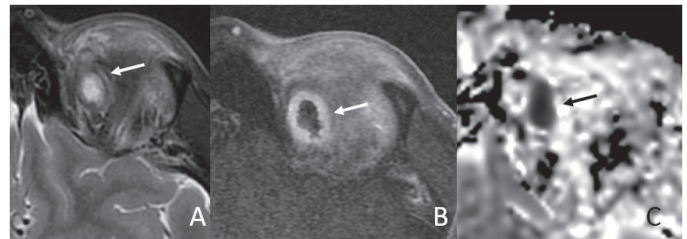
Orbital malign ve benign lezyonları birbirinden ayırt etmek tedavinin planlaması açısından mutlaka gerekmektedir. Bu çalışmanın sonucunda orbitanın benign ve malign lezyonlarının ADC değerlerinin farklı olduğu, malign lezyonların ADC değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Malign lezyonlarda sellüleritenin daha fazla olması, nükleus/sitoplazma oranının yüksek olması, ekstrasellüler matriksin az olması sebebiyle sıvı protonlarının ekstrasellüler mesafede diffüzyonu kısıtlanmaktadır. Bu da diffüzyon görüntülerine ADC değerlerinde azalma şeklinde yansımaktadır (1). Literatürde malign ve benign orbita lezyonlarını ayırtmak için bildirilen ortalama ADC değerleri çelişkilidir. Sepahdari ve ark. (2) yaptıkları çalışmada benign ve malign lezyonları ayırt etmede en uygun ADC eşik



Şekil 3: Menenjiyom, aksiyel T2 ağırlıklı (A), post-kontrast (B) görüntüleri ve ADC haritasında (C), sağ bulbus okuli posteriorunda, proptozise neden olan T2 ağırlıklı görüntüde hipointens, yoğun kontrastlanan, diffüzyon kısıtlanması gösteren lezyon izlenmektedir



Şekil 4: Lenfoma, aksiyel post-kontrast (B) görüntüleri ve ADC haritasında (C), sol bulbus okuli medialinde, kontrastlanan, diffüzyon kısıtlanması gösteren lezyon izlenmektedir



Şekil 5: Apselerden elde edilen ADC değerleri (Şekil 5) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (746±12,9 10⁻³ mm²/s vs 452,6±29,3 10⁻³ mm²/s, p=0,083).

değerini $1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ (sensitivite=%63, spesifisite=%86), Razek ve ark. (1) $1,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ (sensitivite=%95, spesifisite=%91) olarak bulmuşlardır. ADC değerlerinin $0,93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'nin altında olmasının olasılıkla malign, $1,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'nin üstünde olmasının olasılıkla benign, her ikisi arasında kalmasının ise belirsiz olarak sınıflanabileceği bildirilmiştir (2).

Bizim çalışmamızda ise benign-malign tümör ayırımında eşik değer $0,841 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (sensitivite=%75, spesifisite=%77) olarak hesaplanmıştır.

Lenfoma/lösemi tutulumunda, yüksek sellüeriteleri nedeniyle diğer çalışmalar ile benzer şekilde ortalama ADC değerleri düşük ($0,746 \pm 12,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) bulunmuş olup, literatürde $0,540 - 0,711 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ arasında değişmektedir (3-6).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlamaları çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının az olması, tüm hastalarda patoloji sonucu olmamasıdır.

Sonuç

Orbitanın benign ve malign lezyonlarının ayırımında eşik değer literatürde tartışmalı olup, ADC değerleri çakışmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen eşik değere ait sensitivite ve spesifisite değerleri de düşük bulunmuştur. Bu sebeple orbita kitleleri değerlendirilirken diffüzyon görüntüleri, klinik bulgular ve diğer görüntüleme bulguları ile korele değerlendirilmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Karar no: 03-201-19).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olduğundan hastalardan yazılı onam alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.H.Ö., E.P., B.G., İ.M.E., Dizayn: H.H.Ö., E.P., B.G., İ.M.E., Veri Toplama veya İşleme: H.H.Ö., E.P., B.G., İ.M.E., Analiz veya Yorumlama: H.H.Ö., E.P., B.G., İ.M.E., Literatür Arama: H.H.Ö., E.P., B.G., İ.M.E., Yazan: H.H.Ö., E.P., B.G., İ.M.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Razek AA, Elkhamary S, Mousa A. Differentiation between benign and malignant orbital tumors at 3-T diffusion MR-imaging. *Neuroradiology*. 2011;53:517-522.
2. Sepahdari AR, Politi LS, Aakalu VK, et al. Diffusion-weighted imaging of orbital masses: multi-institutional data support a 2-ADC threshold model to categorize lesions as benign, malignant, or indeterminate. *Am J Neuroradiol*. 2014;35:170-175.
3. Sun B, Song L, Wang X, et al. Lymphoma and inflammation in the orbit: Diagnostic performance with diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45:1438-1445.
4. Politi LS, Forghani R, Godi C, et al. Ocular adnexal lymphoma: diffusion-weighted MR imaging for differential diagnosis and therapeutic monitoring. *Radiology*. 2010;256:565-574.
5. Haradome K, Haradome H, Usui Y, et al. Orbital lymphoproliferative disorders (OLPDs): value of MR imaging for differentiating orbital lymphoma from benign OPLDs. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:1976-1982.
6. Xu XQ, Hu H, Liu H, et al. Benign and malignant orbital lymphoproliferative disorders: differentiating using multiparametric MRI at 3.0T. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45:167-176.

3 Tesla MR Cihazında Beyin Diffüzyon Değerlerinde Hemisferik Farklılıklar

Hemispheric Differences in Brain Diffusion Values in 3 Tesla MR

Elif Peker, Ayşegül Gürsoy Çoruh, İlhan Erden

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

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, beynin farklı anatomik bölgelerindeki diffüzyon değerlerinin değişkenliğinin ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem: 3 Tesla MR cihazında beyin görüntülemesi yapılan 190 hastanın diffüzyon MR görüntüleri değerlendirilmiştir. Hastalar 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 yaşları arasında gruplara ayrılmışlardır. ROLLER frontal, temporal, oksipital, parietal loblara, her iki serebelluma ve talamusa her iki hemisferde eşit boyutta olacak şekilde yerleştirilmiştir. Elde edilen ADC değerleri ventrikülden elde edilen ADC değerlerine bölünerek standardize edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 20 ile 69 arasında değişen 97 erkek, 93 kadın olmak üzere, 190 hasta dahil edilmiştir.

ADC değerlerinin ortalaması frontal lobda= $726,8 \times 10^{-3}$ mm²/sn ($532-945 \times 10^{-3}$ mm²/sn), serebellumda= 680×10^{-3} mm²/sn ($586-816 \times 10^{-3}$ mm²/sn), talamusta= $725,8 \times 10^{-3}$ mm²/sn ($609-996 \times 10^{-3}$ mm²/sn), temporal lobda= $791,2 \times 10^{-3}$ mm²/sn ($448-945 \times 10^{-3}$ mm²/sn), parietalde: $789,9 \times 10^{-3}$ mm²/sn ($671-935 \times 10^{-3}$ mm²/sn), oksipitalde= $790,6 \times 10^{-3}$ mm²/sn ($690-973 \times 10^{-3}$ mm²/sn) olarak bulunmuştur. Tüm beyin değerlendirildiğinde parankim/ventrikül ADC değerleri talamus, parietal ve oksipital loblarda sağ ve sol lob arasında anlamlı fark izlenmezken (sırasıyla p=0,600, p=0,430, p=0,227), frontal, temporal loblarda ve serebellumda anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla p=0,011, p=0,000, p=0,000). Tüm loblar için yaş grupları arasında anlamlı fark izlenmiştir. Frontal lob, serebellum, talamus, temporal, parietal ve oksipital lob değerlendirildiğinde en yüksek ADC değerleri 60-69 yaşları arasında elde edilmiştir ($748 \pm 44 \times 10^{-3}$ mm²/sn, $689 \pm 34 \times 10^{-3}$ mm²/sn, $731 \pm 41 \times 10^{-3}$ mm²/sn, $827 \pm 41 \times 10^{-3}$ mm²/sn, $809 \pm 56 \times 10^{-3}$ mm²/sn, $821 \pm 56 \times 10^{-3}$ mm²/sn).

Sonuç: Beynin farklı anatomik bölgelerinde, aynı anatomik bölgede olsa da farklı yaş gruplarında diffüzyon değerleri değişmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diffüzyon Magnetik Rezonans, Görünür Difüzyon Katsayısı, Hemisferik farklılıklar

Abstract

Objectives: The purpose of this study is to demonstrate the variability of the diffusion values in different anatomical regions of the brain.

Materials and Methods: 3T diffusion MR images of 190 patients underwent brain imaging were evaluated. Patients were divided into groups according to ages: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69. The ROIs were placed in the frontal, temporal, occipital, parietal lobes, cerebellum, thalamus, to be of equal size in both hemispheres. The ADC values obtained were standardized by dividing by the ADC values obtained from the ventricle.

Results: One hundred and ninety patients, 97 men and 93 women, aged between 20 and 69 years, were included in the study.

The mean ADC values were: frontal lobe= $726,8 \times 10^{-3}$ mm²/sec ($532-945 \times 10^{-3}$ mm²/sec), cerebellum= 680×10^{-3} mm²/sec ($586-816 \times 10^{-3}$ mm²/sec), thalamus= $725,8 \times 10^{-3}$ mm²/sec ($609-996 \times 10^{-3}$ mm²/sec) in the temporal lobe= $791,2 \times 10^{-3}$ mm²/sec ($448-945 \times 10^{-3}$ mm²/sec), parietal= $789,9 \times 10^{-3}$ mm²/sec ($671-935 \times 10^{-3}$ mm²/sec) and in the occipital= $790,6 \times 10^{-3}$ mm²/sec ($690-973 \times 10^{-3}$ mm²/sec). Significant differences were found in the frontal, temporal lobes and cerebellum (p=0.600, p=0.430, p=0.227, respectively) in the thalamus, parietal and occipital lobes when the whole brain was evaluated. 0.011, p=0.000, p=0.000). There was a significant difference between all age groups for all lobes. When the frontal lobe, cerebellum, thalamus, temporal, parietal and occipital lobes were evaluated, the highest ADC values were obtained between ages 60-69 ($748 \pm 44 \times 10^{-3}$ mm²/sec, $689 \pm 34 \times 10^{-3}$ mm²/sec, $731 \pm 41 \times 10^{-3}$ mm²/sec, $827 \pm 41 \times 10^{-3}$ mm²/sec, $809 \pm 56 \times 10^{-3}$ mm²/sec, $821 \pm 56 \times 10^{-3}$ mm²/sec).

Conclusion: In different anatomical regions of brain, diffusion values are different.

Key Words: Diffusion Magnetic Resonance, Apparent Diffusion Coefficient, Hemispheric Differences

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elif Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 508 25 11 E-posta: elifozyurek0@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1973-7905

Geliş Tarihi/Received: 17.01.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 22.08.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Diffüzyon MR görüntüleme canlı dokudaki sıvı moleküllerinin Brownian hareketini saptayan bir yöntemdir ve esas olarak iskemik beyin hastalıklarında kullanılır. Ancak tümörlerin ve nörodejeneratif hastalıkların değerlendirilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Diffüzyon MR görüntüleme ile elde edilen "apparent diffusion coefficient" (ADC) değerleri ile konvansiyonel görüntüleme patoloji görünür hale gelmeden hastalıkların saptanabileceği bilinmektedir (2). Daha önce yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında beyin difüzyon hızında yaşa ve cinsiyete bağlı farklılıklar olduğu, her iki hemisfer arasında ADC değerlerinin değişebildiği bildirilmiştir (3,4). Bu çalışmanın amacı, beyin farklı anatomik bölgelerindeki diffüzyon değerlerinin, lokalizasyona, yaşa ve cinsiyete bağlı değişkenliğinin ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. 3 Tesla MR cihazında (Siemens Magnetom Verio, Erlangen, Almanya) rutin beyin MR incelemeleri yapılan, beyinde yer kaplayan lezyonu olmayan, bilinen kemoterapi ve radyoterapi hikayesi bulunmayan, demyelinizan lezyonu olmayan, hareket artefaktları görülmeyen, 190 hasta, her grupta kadın-erkek oranı eşit olacak şekilde çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların diffüzyon MR görüntüleri ve ADC haritaları değerlendirilmiştir. Diffüzyon parametreleri şu şekildedir: Single shot spin echo, echo planar teknik, 5 mm kesit kalınlığı, matrix: 128x96, FOV=360, tarama zamanı=40 sn, b=1000 s/mm², 28 aksiyel görüntü. ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulmuştur.

Hastalar 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 yaşları arasında gruplara ayrılmışlardır. Her gruba eşit sayıda kadın ve erkek düşmüştür.

İlgi alanları (ROI'ler) frontal, temporal, oksipital, parietal loblara, her iki serebellar hemisfere 1,2 cm² ve talamusalara 0,7

cm² boyutunda ve her iki hemisferde eşit boyutta olacak şekilde yerleştirilmiştir (Şekil 1). Frontal lobda lateral ventrikül inferior düzeyinde beyaz cevhere, parietal lobda lateral ventrikül gövde düzeyinde beyaz cevhere, oksipital lobda lateral ventrikül oksipital hornu düzeyinde beyaz cevhere ve temporal lobda lateral ventrikül temporal hornu düzeyinde beyaz cevhere yerleştirilmiştir. ROI'ler yerleştirilirken rutin MR incelemelerinden kontrol edilerek ROI lokalizasyonunda iskemik-gliotik odak gibi lezyonların olmamasına dikkat edilmiştir. Her iki tarafta lateral ventrikül gövdelerine ROI yerleştirilmiştir. Elde edilen ADC değerleri ventrikülden elde edilen ADC değerlerine bölünerek standardize edilmiştir.

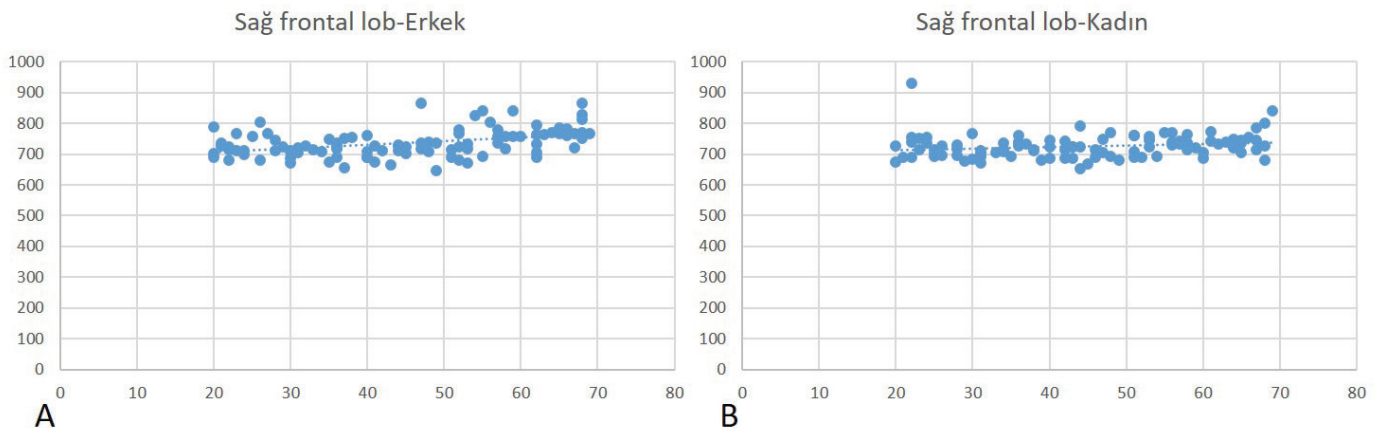
Beynin sağ ve sol yarısı arasındaki ADC değerlerinin ölçümü, ADC değerleri ve hastaların yaşları arasındaki korelasyon, kadın ve erkek arasında ADC değerleri arasındaki farklılık değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler metrik değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları karşılandığında Student's t-testi, karşılanmadığında Mann-Whitney U testi, bağımlı grupların karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları karşılandığında Paired sample t-testi, karşılanmadığında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Gruplar arası korelasyonların değerlendirilmesinde Spearman's korelasyon katsayısı değerlendirilmiştir.

Bulgular

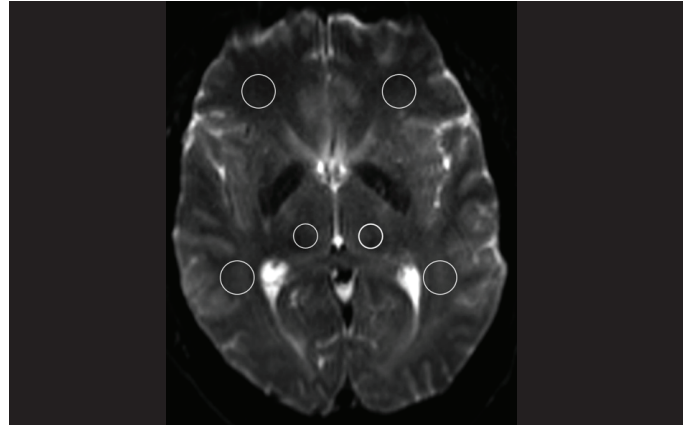
Çalışmaya yaşları 20 ile 69 arasında değişen 95 erkek, 95 kadın olmak üzere, 190 hasta dahil edilmiştir. ADC değerlerinin ortalaması temporal lobda $791,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ($448-945 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), oksipital lobda $790,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ($690-973 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), parietal lobda $789,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ($671-935 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), frontal lobda $726,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ($532-945 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), talamusta $725,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ($609-996 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$),



Şekil 1: Aksiyel planda "apparent diffusion coefficient" haritasında ilgi alanlarının frontal, temporal lob ve talamusalara yerleştirilişi gösterilmiştir

serebellumda: $680 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ($586-816 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) olarak bulunmuştur.

Sağ ve sol lob arasında ADC ve standardize ADC değerleri için frontal ($p=0,010$, $p=0,021$, sırasıyla), temporal loblarda ($p=0,000$, $p=0,000$, sırasıyla) ve serebellumda ($p=0,000$, $p=0,000$, sırasıyla) anlamlı fark saptanırken, talamus ($p=0,601$, $p=0,239$, sırasıyla), pariyetal ($p=0,435$, $p=0,430$, sırasıyla) ve oksipital loblarda ($p=0,231$, $p=0,229$, sırasıyla) anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 1). Erkeklerde sağ ve sol lob arasında ADC ve standardize ADC değerleri için frontal ($p=0,001$, $p=0,000$, sırasıyla) ve temporal lobda ($p=0,000$, $p=0,000$, sırasıyla) ve serebellumda ($p=0,000$, $p=0,000$, sırasıyla) anlamlı fark saptanırken, talamus ($p=0,850$, $p=0,886$, sırasıyla), pariyetal ($p=0,390$, $p=0,392$, sırasıyla), ve oksipital loblarda ($p=0,566$, $p=0,349$, sırasıyla)



Şekil 2: Erkeklerde (A) ve kadınlarda (B) yaş ile sağ frontal loba ait ADC değerlerinin korelasyonunu gösteren grafikler

Tablo 1: Sağ ve sol lob arasında ADC ve standardize ADC değerleri

	Sağ parankim ADC/ ventrikül ADC	Sol parankim ADC/ventrikül ADC	p	Sağ parankim ADC	Sol parankim ADC	p	Daha yüksek ADC değeri
Frontal	0,241±0,020	0,238±0,025	0,010	729,6±41,3	720,8±64,1	0,021	Sağ
Serebellum	0,223±0,019	0,226±0,019	0,000	674,8±34,8	684,9±36,5	0,000	Sol
Temporal	0,258±0,024	0,265±0,024	0,000	782,6±49,9	801,5±47,5	0,000	Sol
Talamus	0,240±0,022	0,240±0,021	0,601	726,6±44,4	727,5±43,2	0,239	Sol
Pariyetal	0,261±0,024	0,261±0,024	0,435	789,1±49,1	790,6±45,1	0,430	Sol
Oksipital	0,261±0,022	0,262±0,023	0,231	791,4±45,2	793,5±43,8	0,229	Sol

ADC: Diffüzyon MR görüntüleme ile elde edilen "apparent diffusion coefficient" değerleri

Tablo 2: Erkeklerde ve kadınlarda sağ ve sol lob arasında ADC ve standardize ADC değerleri

	Sağ parankim ADC/ ventrikül ADC	Sol parankim ADC/ ventrikül ADC	p	Sağ parankim ADC	Sol parankim ADC	p	Daha yüksek ADC değeri
Erkekler							
Frontal	0,241±0,021	0,238±0,020	0,001	733,1±43,8	723,1±41	0,000	Sağ
Serebellum	0,223±0,020	0,227±0,020	0,000	679,9±33,9	693,1±33,6	0,000	Sol
Temporal	0,257±0,025	0,265±0,024	0,000	781,9±54,8	806,6±45,3	0,000	Sol
Talamus	0,239±0,023	0,239±0,020	0,850	729±47,5	728,6±46,2	0,886	Sağ
Pariyetal	0,259±0,024	0,260±0,023	0,390	790,9±45,6	794,1±44,6	0,392	Sol
Oksipital	0,261±0,020	0,262±0,022	0,566	796,4±42,8	798,3±40,1	0,349	Sol
Kadınlar							
Frontal	0,241±0,019	0,239±0,030	0,998	726±38,5	718,5±81,7	0,806	Sağ
Serebellum	0,222±0,018	0,225±0,019	0,031	669,5±35,2	676,3±37,7	0,047	Sol
Temporal	0,260±0,023	0,265±0,023	0,001	783,3±44,5	796,2±49,5	0,003	Sol
Talamus	0,240±0,021	0,241±0,020	0,382	724,1±41	726,4±40,1	0,123	Sol
Pariyetal	0,262±0,024	0,262±0,024	0,860	787,3±52,8	787±45,5	0,826	Aynı
Oksipital	0,261±0,023	0,262±0,024	0,264	786,2±47,3	788,4±47,1	0,481	Sol

ADC: Diffüzyon MR görüntüleme ile elde edilen "apparent diffusion coefficient" değerleri

Tablo 3: Altmış yaş altı ve üstü kişilerde sağ ve sol lob arasında ADC ve standardize ADC değerleri

	Sağ parankim ADC/ventrikül ADC	Sol parankim ADC/ventrikül ADC	p	Sağ parankim ADC	Sol parankim ADC	p	Daha yüksek ADC değeri
60 yaş altı kişiler							
Frontal	0,240±0,020	0,238±0,027	0,172	723,5±39,2	715,2±66,7	0,099	Sağ
Serebellum	0,223±0,021	0,227±0,020	0,000	672,7±35,8	682,1±35,6	0,001	Sol
Temporal	0,257±0,025	0,263±0,024	0,000	773,9±47,8	791,2±41	0,000	Sol
Talamus	0,241±0,024	0,240±0,022	0,527	726,9±46,9	724,5±41,8	0,999	Sağ
Parietal	0,260±0,025	0,261±0,024	0,155	783,3±45	786,2±40,7	0,191	Sol
Oksipital	0,260±0,022	0,261±0,023	0,406	784,2±37,2	785,4±35,1	0,433	Sol
60 yaş üstü kişiler							
Frontal	0,244±0,017	0,240±0,017	0,008	753,4±41,2	742,7±47,6	0,040	Sağ
Serebellum	0,221±0,012	0,224±0,015	0,034	683,1±29,6	695,8±38,4	0,004	Sol
Temporal	0,264±0,020	0,272±0,020	0,000	816,2±43,6	841,3±50,6	0,000	Sol
Talamus	0,234±0,015	0,239±0,017	0,039	725,4±33,6	739,2±46,8	0,020	Sol
Parietal	0,262±0,022	0,261±0,022	0,457	811,7±57,9	808±56,3	0,574	Sağ
Oksipital	0,264±0,022	0,266±0,023	0,348	819,1±61,1	824,8±58,4	0,370	Sol

ADC: Diffüzyon MR görüntüleme ile elde edilen "apparent diffusion coefficient" değerleri

Tablo 4: Parankim ADC değerlerinin bölgelere ve yaşa göre dağılımı

Grup		Sağ frontal	Sol frontal	Sağ serebellum	Sol serebellum	Sağ talamus	Sol talamus	Sağ temporal	Sol temporal	Sağ parietal	Sol parietal	Sağ oksipital	Sol oksipital
20-29	Ortalama	726	727	675	684	737	725	786	787	776	780	781	777
	SD	46	48	28	27	42	34	45	42	54	36	41	35
30-39	Ortalama	714	712	673	679	726	729	772	788	785	787	787	789
	SD	26	29	37	40	55	47	32	42	41	37	33	32
40-49	Ortalama	718	692	663	675	730	725	775	790	795	802	790	790
	SD	38	110	33	26	38	39	36	37	45	45	38	35
50-59	Ortalama	737	730	680	691	715	718	763	801	776	776	780	786
	SD	42	43	43	46	50	47	70	44	38	41	37	39
60-69	Ortalama	753	743	683	696	725	739	816	841	812	808	819	825
	SD	41	48	30	38	34	47	44	51	58	56	61	58
Total	Ortalama	730	721	675	685	727	728	783	802	789	791	791	794
	SD	41	64	35	37	44	43	50	48	49	45	45	44

ADC: Diffüzyon MR görüntüleme ile elde edilen "apparent diffusion coefficient" değerleri, SD: Standart sapma

anlamli fark izlenmemiştir. Kadınlarda sağ ve sol lob arasında ADC ve standardize ADC değerleri için temporal lobda ($p=0,001$, $p=0,003$, sırasıyla) ve serebellumda ($p=0,031$, $p=0,047$, sırasıyla) anlamli fark saptanırken, talamus ($p=0,382$, $p=0,123$, sırasıyla), parietal ($p=0,860$, $p=0,826$, sırasıyla), frontal ($p=0,998$, $p=0,806$, sırasıyla) ve oksipital loblarda ($p=0,264$, $p=0,481$, sırasıyla) anlamli fark izlenmemiştir (Tablo 2).

60 yaş altı kişilerde sağ ve sol lob arasında ADC ve standardize ADC değerleri için temporal lobda ($p=0,000$, $p=0,000$, sırasıyla) ve serebellumda ($p=0,000$, $p=0,000$, sırasıyla) anlamli fark

saptanırken, talamus ($p=0,527$, $p=0,999$, sırasıyla), parietal ($p=0,155$, $p=0,191$, sırasıyla), frontal ($p=0,172$, $p=0,099$, sırasıyla) ve oksipital loblarda ($p=0,406$, $p=0,403$, sırasıyla) anlamli fark izlenmemiştir. Altmış yaş üstü kişilerde sağ ve sol lob arasında ADC ve standardize ADC değerleri için talamus ($p=0,039$, $p=0,020$, sırasıyla), frontal ($p=0,008$, $p=0,040$, sırasıyla) ve temporal lobda ($p=0,000$, $p=0,000$, sırasıyla), serebellumda ($p=0,034$, $p=0,004$, sırasıyla) anlamli fark saptanırken, parietal ($p=0,457$, $p=0,574$, sırasıyla) ve oksipital loblarda ($p=0,348$, $p=0,370$, sırasıyla) anlamli fark izlenmemiştir (Tablo 3).

Tablo 5: ADC değerleri ile yaş arasında bölgelere göre korelasyon katsayıları

		Sağ frontal	Sol frontal	Sağ serebellum	Sol serebellum	Sağ talamus	Sol talamus	Sağ temporal	Sol temporal	Sağ paryetal	Sol paryetal	Sağ oksipital	Sol oksipital
Genel													
Yaş	Korelasyon katsayısı	,352	,209	,119	,138	-,062	,056	,206	,375	,189	,153	,169	,245
	p	,000	,004	,102	,058	,393	,440	,004	,000	,009	,035	,020	,001
Erkeklerde													
Yaş	Korelasyon katsayısı	0,414	0,239	0,021	0,086	-0,125	-0,116	0,231	0,374	0,277	0,268	0,143	0,231
	p	0,000	0,018	0,837	0,402	0,222	0,260	0,023	0,000	0,006	0,008	0,164	0,023
Kadınlarda													
Yaş	Korelasyon katsayısı	0,277	0,179	0,179	0,184	-0,005	0,223	0,160	0,371	0,098	0,045	0,200	0,277
	p	0,007	0,086	0,086	0,078	0,960	0,031	0,124	0,000	0,351	0,670	0,054	0,007

ADC: Diffüzyon MR görüntüleme ile elde edilen "apparent diffusion coefficient" değerleri, SD: Standart sapma

Frontal lob, serebellum, talamus, temporal, paryetal ve oksipital lob değerlendirildiğinde en yüksek ADC değerleri 60-69 yaşları arasında elde edilmiştir ($748 \pm 44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, $689 \pm 34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, $731 \pm 41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, $827 \pm 41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, $809 \pm 56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, $821 \pm 56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) (Tablo 4). ADC değerleri ile yaş arasında (talamus ve oksipital lob haricinde) pozitif yönde korelasyon mevcuttur. Ancak korelasyon katsayıları düşüktür ($r=0,153-0,375$; en yüksek korelasyon katsayısı sol temporal lob için $0,375$) (Tablo 5, Şekil 2).

Tartışma

Diffüzyon görüntüleme su moleküllerinin diffüzyonunu değerlendirmekte kullanılmaktadır. *In vitro* sıvıda diffüzyon hareketi izotropikken, *in vivo* sıvılarda diffüzyon hareketi doku mikroyapılarından kaynaklanan bariyerler sebebiyle anizotropik olabilmektedir (5). Beynin farklı bölgelerinin volümleri, metabolik aktiviteleri ve nöronal hücre yoğunluğu farklılık göstermektedir (6-9). Bu sebeple beynin farklı bölgelerinin diffüzivite de farklıdır. Korteks ile beyaz cevher arasında diffüzivite farklılıkları olduğu gösterilmiştir (1). Bu çalışmanın sonuçlarına göre tüm yaş grupları göz önüne alındığında beynin her iki hemisferinde bazı bölgelerde ADC değerleri farklıdır. Frontal lobda sağda diffüzivite yüksek izlenirken, diğer tüm bölgelerde sol serebral hemisferde daha yüksek diffüzivite izlenmiştir. Frontal, temporal loblarda ve serebellumda her iki hemisfer arasında anlamlı diffüzivite farkı vardır. Ancak talamus, paryetal ve oksipital loblarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde benzer şekilde yapılmış çalışmalar bulunmakta olup, sonuçlar tartışmalıdır (3,4). Frontal ve temporal loblarda her iki hemisfer arasında ADC değerlerinde farklılık diğer çalışmalarda da saptanmıştır (3,4). Hemisfere göre ADC değerlerinde fark izlenmeyen çalışma da bulunmaktadır (1). Çalışmamızda saptadığımız hemisferik farklılık dominant hemisfere bağlı olabilir. Ancak dil merkezi

genellikle solda dominant olmasına rağmen çalışmamızda, daha önce yapılan bir çalışma ile benzer şekilde sol temporal lobun diffüzivitesi sağa oranla artmış görünümündedir (3). Diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda serebellumda da ADC değerleri açısından fark izlenmiştir.

Çalışmamızda daha önce yapılan bazı çalışmalar ile benzer şekilde yaş ile ADC değerleri arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuş olup, ilerleyen yaş ile birlikte ADC değerleri artmıştır (3,10,11). Ekstrasellüler mesafede giderek artan genişleme, nöron ve myelin kaybı bu değişikliğe neden olabilir (10). Ancak literatürde yaş ile ADC değerlerinin değişmediğini öne süren çalışmalar da vardır (1). Bahsedilen bu çalışmada ADC değerleri BOS'a göre normalize edilmemiş olup, BOS'un ADC değerlerinin yaşa göre farklılık gösterildiği, fakat bunun da BOS akım artefaktlarına bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Biz çalışmamızda yaş ile BOS ADC değerleri arasında anlamlı korelasyon bulmadık. Bu sebeple ADC değerlerinin yaştan etkileniyor olduğunu düşünmekteyiz.

Talamusta 60 yaş altında izlenmeyen, ancak 60 yaş üstünde izlenen ADC değerlerinde farklılık bir diğer çalışmada da saptanmıştır (3).

Çalışmamızda kadınlarda sadece dört bölgede yaş ile ADC değerleri arasında korelasyon izlenirken, erkeklerde yedi bölgede korelasyon mevcuttur. Benzer bulgu daha önce literatürde bildirilmiştir (3). Östrojenin immatür sıçan beyinde myelin matürasyonunu akselere ettiği bildirilmiştir. Son yıllarda östrojenin nöroprotektif etkisi gösterilmiş olup, postmenopozal östrojen kullanımının Alzheimer hastalığı riskini ve ciddiyetini azalttığı bildirilmiştir (3,12,13). Kadınlarda yaş ile ADC değerlerinde belirgin korelasyon izlenmemesi bununla açıklanabilir.

Bu çalışmanın kısıtlamaları vardır. Bunlardan en önemlileri hastaların dominant hemisferlerinin göz önüne alınmamış olması ve her gruba düşen hasta sayısının az olmasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak; her merkez kendi MR cihazından elde edilen görüntülerde normal popülasyonda ADC değerlerini ölçmeli ve varsa hemisferler arası farklılığı ortaya koymalı, rutin MR görüntülerini değerlendirirken bu farklılıklara göre, yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.P., İ.M.E., Dizayn: E.P. Veri Toplama veya İşleme: E.P., AGÇ, Analiz veya Yorumlama: E.P., A.G.Ç., Literatür Arama: E.P. Yazan: E.P.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan etik kurul onayı alınmıştır (Karar no: 03-201-19).

Hasta Onamı: Hastalardan onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

- Helenius J, Soinne L, Perkiä J, Salonen O, Kangasmäki A, Kaste M, Carano RAD, Aronen HJ, Tatlisumak T. Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brains in Various Age Groups. *AJNR*. 2002;23:194-200.
- Shimony JS, McKinstry RC, Erbil A, et al. Quantitative diffusion-tensor anisotropy brain MR imaging: normative human data and anatomic analysis. *Radiol*. 1999;212:770-784.
- Naganawa S, Sato K, Katagiri T, et al. Regional ADC values of the normal brain: differences due to age, gender, and laterality. *Eur Radiol*. 2003;13:6-13.
- Fabiano AJ, Horsfield MA, Bakshi R. Interhemispheric Asymmetry of Brain Diffusivity in Normal Individuals: A Diffusion-Weighted MR Imaging Study. *AJNR*. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:1089-1094.
- Harada K, Fujita N, Sakurai K, et al. Diffusion imaging of the human brain: a new pulse sequence application for a 1.5-T standard MR system. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12:1143-1148.
- Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, et al. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14:685-700.
- Penhune VB, Zatorre RJ, MacDonald JD, et al. Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex*. 1996;6:661-672.
- Szabo CA, Lancaster JL, Xiong J, et al. MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in normal persons. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:644-647.
- Willis MW, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. Age, sex, and laterality effects on cerebral glucose metabolism in healthy adults. *Psychiatry Res*. 2002;114:23-37.
- Gideon P, Thomsen C, Henriksen O. Increased self-diffusion of brain water in normal aging. *J Magn Reson Imaging*. 1994;4:185-188.
- Nusbaum AO, Tang CY, Buchsbaum MS, et al. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:136-142.
- Hosoda T, Nakajima H, Honjo H. Estrogen protects neuronal cells from amyloid beta-induced apoptotic cell death. *Neuroreport*. 2001;12:1965-1970.
- Savaskan E, Olivieri G, Meier F, et al. Hippocampal estrogen beta-receptor immunoreactivity is increased in Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2001;908:113-119.

Fibromiyalji Sendromunda Hassas Noktaların Ultrason Makaslama Elastografi Hızları ile Hastalık Belirtileri Klinik Bulgular ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki

The Relationship Between the Tender Point Ultrasound Shear Wave Elastography Velocities and the Symptoms and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome

© Aysun Genç¹, © Uğur Kuş², © Ali Ağuş², © Hacı Musab Kıymaz², © Onur Bozdağ², © Yeşim Kurtaiş Aytür¹, © Sehim Kutlay¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 Öğrencisi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmanın birincil amacı, Fibromiyalji Sendromu tanısında hassas noktadaki potansiyel doku değişikliklerinin ve ultrason elastografi akım hızlarının belirlenerek objektif bir veri elde edilmesi, ikincil amaç ise bu akım hızlarının hastalık belirtileri ve yaşam kalitesi ile olan ilişkisini ortaya koyarak bu verilerin hastaların fonksiyonel durumlarının ve tedavilerinin takibinde kullanılabilirliğini sorgulamak.

Gereç ve Yöntem: Fibromiyalji Sendromu tanısı ile izlenen, trapezius kasının üst kenarı ve supraspinatus bölgelerinde hassas noktası olan 24 kadın hasta, sabah tutukluğu, uyku kalitesi, ağrı düzeyi (görsel analog skala), ruhsal durum (Beck Depresyon Ölçeği), fonksiyonel durum (Fibromiyalji Etki Sorgulaması) ve yaşam kalitesi (SF-36) ile sorgulandı. Hassas olan üst trapez ve supraspinatus noktalarında ultrason elastografi akım hızları Acuson S2000 ultrason sistemi (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA) ile ölçüldü. Tüm veriler korelasyon açısından istatistiksel analize tabi tutuldu.

Bulgular: Ortalama yaş 51,4 yıl (min-maks=26-74) olarak saptandı. Sağ trapezius nötral pozisyon ultrason elastografi akım hızları ve bazı SF-36 alt skorları arasında ve sol trapez nötral pozisyon ultrason elastografi akım hızları ile Görsel Analog Skoru ($r=0,510$, $p=0,013$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Bu veriler Fibromiyalji Sendromunda ultrason elastografi akım hızlarının kantitatif bir tanı kriteri olarak kullanılabilmesi için yeterli değildir. Daha fazla hasta sayısı içeren ve kontrol grubu oluşturularak yapılacak ileri çalışmalar ile saptadığımız bazı anlamlı korelasyonların sorgulanması sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji Sendromu, Makaslama Elastografi, Yaşam Kalitesi

Abstract

Objectives: The primary objective of the study was to determine the potential tissue changes and ultrasound elastography flow rates at the sensitive points in patients with fibromyalgia syndrome and to obtain objective data; secondary aim is to determine the relationship between these flow rates and disease symptoms and quality of life and to determine the usefulness of these data in the follow-up of functional status and treatment of patients.

Materials and Methods: Twenty-four female patients diagnosed as fibromyalgia syndrome with sensitive points in the upper trapezius and supraspinatus regions were questioned for morning stiffness, sleep quality, pain level (visual analog scale), mental status (Beck Depression Scale), functional status (Fibromyalgia Impact Questionnaire) and quality of life (SF-36). The ultrasound elastography flow velocities at the sensitive upper trapezoidal and supraspinatus points were measured with the Acuson S2000 ultrasound system (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA). All data were analysed statistically for correlation.

Results: The mean age was 51.4 years (min-max=26-74). There was a positive correlation between ultrasound elastography flow rates and some SF-36 subscores and left trapezoidal neutral position and Visual Analogue Score ($r=0.510$, $p=0.013$).

Conclusion: The data is not sufficient to use ultrasound elastography flow rates as a quantitative diagnostic criterion in fibromyalgia syndrome. Further studies involving enough sample size and including a control group will allow the questioning of the true value of the significant correlations that we find.

Key Words: Fibromyalgia Syndrome, Shear-wave Elastography, Quality of Life

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Aysun Genç

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

Tel.: +90 505 270 41 08 E-posta: draysung@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5652-364X

Geliş Tarihi/Received: 23.07.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 01.08.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Fibromiyalji sendromu (FMS); uzun süreli, nedeni bilinmeyen, yaygın vücut ağrıları, bazı vücut bölgelerinde aşırı duyarlılık, ağrıya dayanma zorluğu, uyku bozuklukları, yorgunluk gibi çok çeşitli yakınmalar ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır (1). FM insidansı yaklaşık popülasyonun %2-4'ü olup, sıklıkla 30-50 yaş arası kadınları etkilemektedir (2). Bu yüksek insidans FMS'yi büyük bir halk sağlığı problemi haline getirir. Etiyoloji ve mekanizmalar tam olarak anlaşılmamasına rağmen, nöroendokrin disfonksiyonlar, santral ağrı mekanizmalarındaki değişiklikler ve santral sensitizasyon önemli faktörler olarak kabul edilir (3). 1990 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından FMS tanı kriterleri tanımlanmıştır. Buna göre, en az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı ve belirlenen 18 hassas noktadan en az 11'inde hassasiyet olmalıdır. En tipik fizik muayene bulgusu, digital palpasyonla saptanan hassas noktalar (4). Bu noktalar, hastaların vücutlarının belirli yerlerinde bası uygulandığında ağrı oluşturulabilen bölgeleri ifade etmektedir. Bu noktalara uygulanan sıkı palpasyon FMS hastalarında ağrı oluştururken, diğer kronik ağrılı hastalarda ağrı oluşturmamaktadır. FMS'de hassas noktalarda patolojik doku değişiklikleri bugüne kadar objektif olarak ortaya konulamamıştır. Hassas noktalardaki biyokimyasal ve morfolojik değişiklikleri saptamak amacı ile yapılan çalışmalarda, elektromiyografi bulguları normal olarak saptanmış ancak histolojik olarak kas lifi morfolojisinde (kas liflerinde düzensizlik ve kılcak endotel hücrelerde şişlik) anormallikler, kas oksijenizasyonunda azalma, P-31 işaretli manyetik görüntüleme spektroskopide kas metabolizmasında değişiklikler, bu bölgelerdeki epidermal sinir lifi yoğunluğunda azalma gibi periferik nöropatik değişiklikler tespit edilmiştir (5,6). Ancak bu bulgulardan hiçbirisi hassas nokta etyolojisinde ön plana çıkmamış hatta gözlenen bazı değişikliklerin ağrı ve ağrı neticesinde ortaya çıkan immobilitiye ikincil gelişebileceği de düşünülmüştür (7). FMS tanısında büyük popülasyonları taramak için kullanılan anketlerden de faydalanılmakta, ancak bu anketlerin klinik uygulamadaki rolü hala incelenmektedir.

Ultrason teknolojisindeki yüksek gelişim hızının son basamağı ultrason elastografidir (UE). UE, kas sertliği de dahil olmak üzere dokunun mekanik özelliklerini doğrudan ölçebilen teknolojik bir gelişmedir (8). Elastisite; bir dokunun dışarıdan uygulanan bir güç ile deforme olabilme ve bu güç ortadan kaldırıldığında orijinal şekil ve boyutuna gelebilme yeteneğidir. 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 tanı ve tedavi takibinde destek sağlamaktadır (9). Fizik muayenede dolaylı klinik ölçümler olarak kas tonusu ve eklem hareket açıklığı, kuvvet veya fiziksel işlevlerdeki değişiklikler hakkında

bilgi verirken kas biyopsileri de invaziv bir işlem olmakla birlikte mikroskopik kas yapısı hakkında ayrıntılı bilgi vermektedir; ancak tarama programlarında zorlukları nedeni ile çok kullanışlı bir yöntem değildir. UE tüm bu yöntemlerdeki kısıtlamalardan etkilenmeksizin gerçek zamanlı ve doğrudan sağladığı ölçümler ile patolojilerin tanısında ve tedavi başarısının gösterilmesinde belirgin üstünlük sağlamaktadır (10-12). Günümüzde serbest el elastografisi ve makaslama akım hızı elastografisi olmak üzere iki farklı yöntem ile ölçümler yapılmaktadır. Uzun yıllardır kullanılan serbest el elastografisinin aksine makaslama akım hızı elastografisi nispeten daha yeni bir yöntemdir. Daha pahalı olması dezavantajı, ancak kullanıcı bağımsız ölçüm yapması ise en önemli avantajıdır (13).

Bu çalışmada, birincil amacımız hassas noktalardaki potansiyel doku değişikliklerini ve UE akım hızlarının belirleyerek, FMS tanısında hekime yardımcı olabilecek objektif bir veri elde edebilmek, ikincil amacımız ise UE hızlarının hastalık belirtileri ve yaşam kalitesi ile olan ilişkisini ortaya koyarak bu verilerin hastaların fonksiyonel durumlarının ve tedavilerinin takibinde kullanılabilirliğini sorgulamaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu bir olgu-kontrol çalışmasıdır. AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Fibromiyalji İzlem Polikliniğine, Ocak 2019-Nisan 2019 tarihleri arasında başvuran ve ACR 1990/ACR 2016 kriterleri ve uzman görüşüne göre FMS tanısı konan ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu dolduran 30 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırma için AÜTF Öğrenci Etik Kurulu'ndan 25/12/2018 tarihli ve 9588 sayılı onay alınmıştır.

Üç hastanın bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu doldurmaması, bir hastada ultrason yapılacak bölgede enfeksiyon gelişmesi ve iki hastanın çalışma formlarını doldurmak istememesi nedenleri ile çalışmadan çıkarıldı ve sonuç olarak 24 hasta değerlendirmeye alındı. 18-75 yaş arası, primer fibromiyalji tanısı nedeni ile izlenen, trapezius kasının üst kenarı ve supraspinatus bölgelerinde hassas noktası olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Doku elastografisi sonuçlarını etkileyebilecek kollajen doku hastalığı, aktif enfeksiyonu, enflamatuvar hastalığı, nörolojik hastalığı olan ve gebe olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

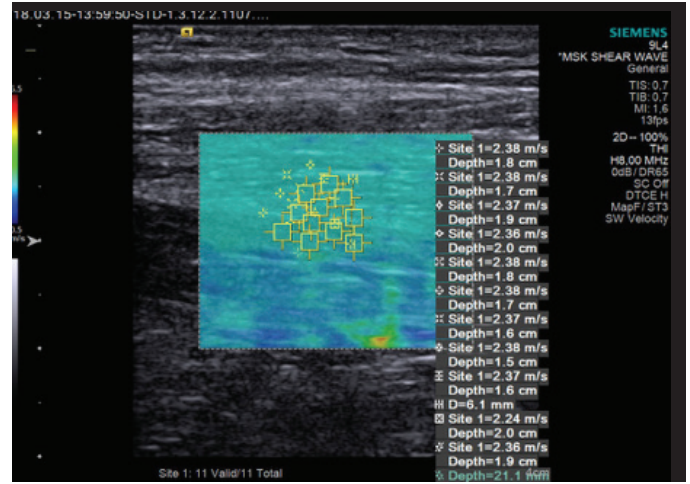
Tüm hastaların fizik muayeneleri yapıldıktan sonra yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, hastalığın başlama zamanı, süresi, ek hastalık, kullandıkları ilaçlar ve alışkanlıkları sorgulandı. Sabah tutukluğu süresi (dk) ve ağrılı bölgeleri kaydedildi. FMS'ye eşlik eden diğer semptomlar sorgulanarak kaydedildi. Hastaların ağrı şiddetini değerlendirmek için 10 cm'lik görsel analog skala (GAS) kullanıldı. FMS tanı kriterlerinde belirtilen 18 hassas noktanın belirlenmesi için başparmakla tırnak yatağı soluncaya kadar yaklaşık 4 kg'lık kuvvet ile bası uygulandı. Hastaların uyku

durumları; bir haftada uykuya dalmakta güçlük çekilen gece sayısı (min-maks= 0-7), geceleri uyanma sıklığı [(hiç uyanmıyorum: 0, bazı geceler uyanıyorum: 1, her gece uyanıyorum: 2) min-maks= 0-2] ve dinlendirici olmayan uyku [(sabahları dinlenmiş uyanıyorum: 0, bazı sabahlar dinlenmiş uyanıyorum: 1, sabahları dinlenmemiş uyanıyorum: 2) min-maks=0-2] soruları ile 0-11 min-maks aralığında sorgulanarak puanlandırıldı. Hastaların ruhsal durumlarını değerlendirmek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) uygulandı (14). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılan, revize Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FES) anketi ile fonksiyonel durumları değerlendirildi (15,16). Hastaların yaşam kalitesi 36 soru ve sekiz alt boyuttan oluşan "Yaşam Kalitesi Kısa Ölçeği" (SF-36) ile değerlendirildi (17,18).

Tüm hastalarda ortak olarak hassas olan üst trapez ve supraspinatus noktaları fizik muayene ile vücut kalemi yardımıyla işaretlenerek ultrason elastografi akım hızları, 9L4 (4-9 MHz) lineer ultrason transdüserine sahip bir Acuson S2000 ultrason sistemi (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA) ile yapıldı. Ölçüm öncesi, hastaların istirahat durumlarında değerlendirilmesi için 5 dakika dinlenmeleri sağlandı. Ardından kas sertliği, Virtual Touch doku görüntüleme yöntemi ile ölçüldü. Ultrason probu kas üzerine uzunlamasına konumlandırıldı. Bu yöntem ile, dört farklı (kayma dalgası hızı, kalite kontrolü, doku yer değiştirmesi ve kayma dalgası süresi) renk kodlu kantitatif ve kalitatif doku haritası oluşturularak kasın ilgili bölgesinden 10 ayrı noktadan ölçüm yapıldı (Şekil 1). Ardından kasların yaptığı diğer eklem hareket açıklıklarındaki UE akım hızlarını da saptamak amacı ile üst trapezius kası için hastanın başı maksimum fleksiyon ve maksimum ekstansiyon pozisyonlarında da ölçümler tekrarlandı ve supraspinatus kasında da nötral ve 90o abduksiyon pozisyonunda ölçümler yapıldı. Ölçümler elastografi konusunda deneyimli hekim tarafından 25°C oda ısısında gerçekleştirildi. Veriler SPSS 11.5 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Mann-Whitney U, ki-kare, Student's t-testleri ve Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların tamamı kadındı. Ortalama yaş 51,4 yıl (min-maks; 26-74) olarak saptandı. Demografik ve klinik veriler Tablo 1'de verilmiştir. GAS değerleri ortalama 7,71±0,34 (min-maks= 4-10), uyku bozukluğu skoru ortalama 6,08±3,14 (min-maks= 1-11), FES total skoru ortalama 66,03±15,16 (min-maks= 35,66-87) ve BDÖ skoru ortalama 13,12±12,76 (min-maks; 3-55) olarak saptandı. Hastalara ait SF-36 değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Sağ ve sol üst trapez (nötral, fleksiyon ve ekstansiyon) ve supraspinatus (nötral ve abduksiyon) noktalarından elde edilen ultrason elastografi akım hızları ise Tablo 3'de verilmiştir.



Şekil 1: Dört farklı (kayma dalgası hızı, kalite kontrolü, doku yer değiştirmesi ve kayma dalgası süresi) renk kodlu kantitatif ve kalitatif doku haritası oluşturularak kasın ilgili bölgesinden 10 ayrı noktadan yapılan ölçüm sonuçları

Tüm veriler Spearman korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında; GAS ile FES total skoru ($r=0,737$, $p<0,0001$), GAS ile SF-36 alt skorları fiziksel sağlık ($r=0,431$, $p=0,036$) ve ağrı ($r=0,785$, $p<0,0001$) skorları arasında pozitif korelasyon saptandı. FES total ile SF-36 alt skorları fiziksel fonksiyon ($r=0,432$, $p=0,035$), fiziksel sağlık ($r=0,642$, $p=0,01$), ağrı ($r=0,504$, $p<0,0001$) ve genel sağlık ($r=0,446$, $p=0,029$) arasında pozitif korelasyon saptandı. UE akım hızlarında, sağ trapez nötral pozisyon ile SF-36 alt skoru rol kısıtlaması-emosyonel ($r=0,450$, $p=0,027$); sağ supraspinatus abduksiyon ile SF-36 alt skorları zindelik-yorgunluk ($r=0,432$, $p=0,039$) ve mental sağlık ($r=0,527$, $p=0,01$); sol supraspinatus abduksiyon ile SF-36 alt skoru fiziksel fonksiyon ($r=0,453$, $p=0,030$); sağ trapez fleksiyon ile SF-36 alt skoru mental sağlık ($r=0,422$, $p=0,045$), sol trapez nötral ile SF-36 alt skoru rol kısıtlaması-emosyonel ($r=0,423$, $p=0,044$); sol trapez fleksiyon ile SF-36 alt skoru rol kısıtlaması-emosyonel ($r=0,639$, $p=0,001$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

SF-36 bileşenleri dışında, UE akım hızlarından yalnızca sol trapez nötral pozisyon ile GAS skoru ($r=0,510$, $p=0,013$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tartışma

FMS tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen, hastalarına, sağlık sistemine ve bir bütün olarak topluma ciddi ekonomik yük getiren bir hastalıktır. FMS'ye özgü tanı koydurucu özel bir klinik, laboratuvar testi veya muayene bulgusu yoktur (19). Genellikle hastaların mevcut şikayetlerini açıklayacak organik bir durumun olmaması ile konulan bir dışlama tanısıdır. 1990 yılında American Romatoloji Koleji (ACR) tarafından özellikle araştırmalarda kullanılmak üzere sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (1). Bu kriterler sınıflandırma kriterleri olarak geliştirilmesine rağmen zaman içinde tanı kriteri olarak da

Tablo 1: Hastalara ait demografik ve klinik veriler

Değişken [Hasta (n=24)]	Ort ± SS	min-maks
Yaş (yıl)	51,4±11,3	26-74
Hastalık süresi (ay)	-	-
Eğitim durumu, n (%)	-	-
Okur-yazar değil	-	11 (10,8)
İlkokul	-	54 (52,9)
Ortaokul	-	13 (12,7)
Lise	-	13 (12,7)
Üniversite	-	11 (10,8)
Meslek, n (%)	-	-
Ev hanımı	-	19 (79,1)
Memur	-	1 (4,1)
İşçi	-	3 (12,5)
Emekli	-	1 (4,1)
Medeni durumu, n (%)	-	-
Evlü	-	17 (70,8)
Bekar	-	3 (12,5)
Dul	-	4 (16,6)
Semptomlar, n (%)	-	-
Yaygın vücut ağrıları	-	23 (95,8)
Yorgunluk	-	22 (91,6)
Uyku bozukluğu	-	20 (83,3)
Sabah tutukluğu	-	100 (100)
Paresteziler	-	9 (37,5)
Raynaud fenomeni	-	3 (12,5)
Göz-ağız kuruluğu	-	4 (16,6)
İrritabl kolon sendromu	-	2 (8,3)
Baş ağrıları	-	11 (45,8)
Libido kaybı	-	12 (50)
Üretral sendrom	-	3 (12,5)
Dismenore	-	8 (33,3)
Subjektif şişlik hissi	-	19 (79,1)

SS: Standard sapma, n: Hasta sayısı

yüksek duyarlılık (%88,4) ve özgüllükle (%81,1) kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, geçen zaman içerisinde tanıda önemli olan hassas nokta muayenesinin herkes tarafından yapılabilen standart bir muayene olmaması ve hastalıkta sık görülen yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel bozukluklara yer vermemesi nedeni ile itirazlar gelişmiştir (19-22). Bunun üzerine ACR 2010 yılında semptom şiddeti ölçeğini içeren yeni kriterler yayınlamış ve 2011 yılında bu kriterler modifiye edilmiştir (23).

Tablo 2: Hastalara ait SF-36 verileri

Değişken [Hasta (n=24)]	Ort ± SS
SF-36	
Fiziksel Fonksiyon	33,9±20,3
Rol kısıtlanması-fiziksel	6,3±11
Rol kısıtlanması-emosyonel	13,9±24,9
Zindelik/yorgunluk	32,5±19
Mental Sağlık	52,9±20,9
Sosyal fonksiyon	46,8±20,6
Ağrı	24,4±15,6
Genel sağlık	24,5±18,4

SS: Standart sapma, Ort: Ortalama, n: Hasta sayısı

Tablo 3: Supraspinatus ve üst trapezius hassas noktalarına ait farklı pozisyonlardaki UE makaslama akım hızları

Değişken [Hasta (n=24)]	Ort ± SS
UE Akım hızları (m/sn)	
Sağ supraspinatus nötral	3,08±0,48
Sağ supraspinatus abduksiyon	3,2±0,64
Sol supraspinatus nötral	3±0,71
Sol supraspinatus abduksiyon	3,15±1,05
Sağ üst trapezius nötral	3±0,55
Sağ üst trapezius fleksiyon	3,19±0,61
Sağ üst trapezius ekstansiyon	2,85±0,68
Sol üst trapezius nötral	2,79±0,48
Sol üst trapezius fleksiyon	3,05±0,90
Sol üst trapezius ekstansiyon	2,9±0,68

UE: Ultrason elastografi, SS: Standart sapma, n: Hasta sayısı, Ort: Ortalama

2010-2011 kriterlerinde sensitivite ve spesifite oranları %86 ve %90 olarak bildirilmiştir. Ancak bu kriterler bölgesel ağrı sendromlu hastaların yanlış sınıflandırılmasına neden olmuş ve 2016 yılında tekrar revizyon ihtiyacı doğmuştur. Bu son revizyon ile, teşhiste hekim tarafından saptanan bulguların, hasta tarafından ifade edilen semptomlardan daha anlamlı olduğu vurgulanmıştır (24). Biz de çalışmamızda FMS tanısında hassas noktalardaki UE bulgularının ayırt edici olup olmadığını ve kantitatif bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını ve diğer klinik değerlendirmeler ile olan ilişkisini sorgulamayı amaçladık. Hassas noktalara ait olası patofizyolojik değişiklikler araştırmalarda elektromiyografi, histokimya, basınç algometrisi ve termografi gibi çeşitli yöntemler ile değerlendirilmiş, bazı değişiklikler saptanmış olmasına rağmen, hiçbiri hastalığa özgü ve tanısız olarak kabul edilmemiştir (25-27). Sadece algometri, araştırmalarda kullanılabilecek bir yöntem olarak belirlenmiştir. Ancak, algometri ile yapılan değerlendirmelerde ağrı düzeyi ile

ilgili sınırlı bilgi sağlanırken, bu yapıların patolojik özellikleri hakkında ise hiçbir bilgi elde edilememektedir (28).

İskelet kasının makaslama elastografileri ile esneklik değerlendirilmesi, kas performansı ve kuvvetinin iyi bir belirteçidir. Bu nedenle, *in vivo* olarak değerlendirilmesi, kas fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasında yardımcı olabilir. Makaslama elastografisi, sağlıklı ve hastalıklı kaslarda ve aynı zamanda kasın farklı pozisyonlarında elastikiyetini değerlendirmede kullanılmakta ve bu konuda farklı sonuçlar içeren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Kantitatif veri vermesi ve uygulayıcı bağımsız sonuç vermesi nedeni ile ilgi çekmekte ve çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışma, bilgimiz dahilinde, FMS'li hastalarda hassas noktaların ultrason makaslama elastografi yöntemi ile değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sikdar ve ark. (29) tetik noktaların görüntülenmesinde B Mod ultrasonografiden faydalanmışlar ve bu noktalarda heterojen ekoda fokal hipokoik alanların olduğunu belirtmişlerdir. Bu noktalarda gerim elastografisi ile tetik noktaların normal kas dokusuna göre daha sert olduklarını raporlamışlardır. Muro-Culebras (30) 2013 yılında FMS'li hastalardaki hassas noktaları sağlıklı kontrol grubu ile B-mod, Doppler ve Gerim elastografisi kullanarak karşılaştırmışlardır. Hassas noktalarda, B-mod ile hipokoik alan farklılığı, Doppler ile kanlanma farklılığı ve elastografi ile doku sertliğinde sağlıklı gruba kıyasla bir fark bulamamışlardır ve Ultrason gerim elastografisinin ve klasik B-mod ultrasonografinin tetik noktaların tanısında kullanılabilirken hassas noktaları ayırt etmede yetersiz kaldığını belirtmişlerdir.

Sonuç

Bu çalışmada hassas noktalardan almış olduğumuz UE akım hızları SF-36 alt skorlarından bir kısmı ile korele iken klinik bulgular ile korelasyonda sadece bir hassas noktada nötral pozisyonda VAS ile anlamlı korelasyonu dışında bir ilişki saptanmamıştır. Bu veriler FMS de UE akım hızlarının kantitatif bir tanı kriteri olarak kullanılabilmesi için yeterli değildir. Bu çalışmanın kısıtlılığı olan hasta sayısı azlığı ve kontrol grubunun yokluğu ve akım hızlarının tedavi öncesi ve sonrası ölçülmesi, erkek fibromiyalji hastalarının da dahil edilmesi gibi faktörleri düzeltilerek yapılacak ileri çalışmalar ile kısmen de olsa saptadığımız bazı anlamlı korelasyonların gerçek anlamda değerinin sorgulanmasına katkı sağlayacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma için AÜTF Öğrenci Etik Kurulu'ndan 25/12/2018 tarihli ve 9588 sayılı onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmada 6 aylık zaman diliminde dahil edilme kriterlerine uygun 30 hasta çalışmaya dahil edildi, üç hastanın bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu doldurmaması,

bir hastada ultrason yapılacak bölgede enfeksiyon gelişmesi ve iki hastanın çalışma formlarını doldurmak istememesi nedenleri ile çalışmadan çıkarıldı ve sonuç olarak 24 hasta değerlendirmeye alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.G., U.K., A.A., H.M.K., O.B., Y.K.A., S.K., Dizayn: A.G., U.K., A.A., H.M.K., O.B., Y.K.A., S.K., Veri Toplama veya İşleme: A.G., U.K., A.A., H.M.K., O.B., Y.K.A., S.K., Analiz veya Yorumlama: A.G., U.K., A.A., H.M.K., O.B., Y.K.A., S.K., Literatür Arama: A.G., U.K., A.A., H.M.K., O.B., Y.K.A., S.K., Yazan: A.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-172.
2. Wolfe F, Brahler E, Hinz A, et al. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res.* 2013;65:777-785.
3. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed.* 2007;78:88-95.
4. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy Insight: fibromyalgia--a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:364-372.
5. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, et al. Primary fibromyalgia: a clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol.* 1986;15:340-347.
6. Wortmann RL. Searching for the cause of fibromyalgia: is there a defect in energy metabolism? *Arthritis Rheum.* 1994;37:790-793.
7. Kurtaiş Aytür Y. Fibromiyalji Sendromu. *Romatoloji e Book*, <http://www.trsdromatolojiekita.org/icindekiler.php?id=85>
8. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, et al. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94:487-495.
9. 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.
10. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *Br J Radiol.* 2012;85:1435-1445.
11. Ophir J, Alam SK, Garra BS, et al. Elastography: Imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound. *J Med Ultrason.* 2002;29:155.
12. Genç A, Güneş S, Kutlay S. The Role of Ultrasound Elastography in Musculoskeletal Diseases. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2018;71:91-95.
13. Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, et al. Shear-Wave Elastography: Basic Physics and Musculoskeletal Applications. *Radiographics.* 2017;37:855-870.
14. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. Beck Depression Inventory. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-571.
15. Ediz L, Hiz O, Toprak M. The validity and reliability of the Turkish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Clin Rheum.* 2011;30:339-346.

16. Bennett RM, Friend R, Jones KD, et al. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R120. Erratum in: *Arthritis Res Ther.* 2009;11:415.
17. Ware JE Jr. SF-36 Health Survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;15;25:3130-3139.
18. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, et al. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* 1999;12:102-106.
19. Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:263-267.
20. Mease P, Arnold LM, Choy EH, et al. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol.* 2009;36:2318-2329.
21. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl.* 2005;75:6-21.
22. Mease P, Arnold LM, Bennett R, et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 2007;34:1415-1425.
23. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:600-610.
24. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:319-329.
25. Kraft GH, Johnson E, LaBan MM. The fibrositis syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 1968;49:155-162.
26. Awad EA: Interstitial myofibrillar brositosis: hypothesis of the mechanism. *Arch Phys Med Rehabil.* 1973;54:449-453.
27. Fischer A. Documentation of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil.* 1988; 69:286-291.
28. Basford JR, An Kai-Nan. New Techniques for the Quantification of Fibromyalgia and Myofascial Pain. *Current Pain Et Headache Reports.* 2009;13:376-378.
29. Sikdar S, Shah JP, Gilliams E, et al. Assessment of myofascial trigger points (MTrPs): A new application of ultrasound imaging and vibration sonoelastography. *Conf Proc IEEE Eng Med. Biol Soc 2008;2008:5585-5588.*
30. Muro-Culebras A, Cuesta-Vargas AI. Sono-myography and sono-myoeleography of the tender points of women with fibromyalgia. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39:1951-1957.

Akut Miyokard İnfarktüsü Alt Tipleri Arasında Başvuru Esnasında Ölçülen Ortalama Trombosit Hacminin Karşılaştırılması

Comparison of Mean Platelet Volume at Admission in Subtypes of Acute Myocardial Infarction

© Nil Özyüncü, © Hüseyin Nazman, © Cemre Tekin, © Kerim Esenboğa, © Turkan Seda Tan, © Eralp Tutar

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

Öz

Amaç: Akut miyokard infarktüsü (MI) patofizyolojisinde aktive trombositlerin sebep olduğu trombus ve buna bağlı azalan kan akımı ile bozulan miyokard beslenmesi yatmaktadır. Ortalama trombosit hacmi (OTH), artan trombosit aktivitesi ve yıkımıyla artmaktadır. Çalışmalarda akut MI hastalarında bu parametrenin arttığı ve yüksek değerlerin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde ST elevasyonu olan ve olmayan MI hastalarının trombosit aktivitesi açısından kıyaslandığı çok az çalışma mevcuttur. Çalışmamızda bu iki akut MI alt tipini ortalama trombosit hacmi açısından kıyaslamayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Koroner yoğun bakımımıza akut MI ile kabul edilmiş ve izlenmiş hasta verileri retrospektif olarak tarandı. Başvuru anında alınan kanlardan, tam kan sayımı tetkiki içerisinde OTH analizi otomatik olarak yapıldı. Hastalar ST elevasyonu olan MI ve ST elevasyonu olmayan MI olarak iki grupta kıyaslandı.

Bulgular: Sonuç olarak uygunluk kriterlerine uyan 356 hasta çalışmamıza dahil edildi (203 hasta ST elevasyonu olmayan MI, 153 hasta ST elevasyonu olan MI). Ortalama hasta yaşı 63 olup hastaların %29'u kadın idi. ST elevasyonu olmayan MI'da ortalama trombosit hacmi diğer MI tipine kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulundu ($10,5 \pm 1,2$ vs $10,1 \pm 1,2$, $p=0,001$).

Sonuç: ST elevasyonu olan ve olmayan MI hastalarının trombosit aktiviteleri hakkında öngördürücü OTH'nin kıyaslandığı çalışmamızda, ST elevasyonu olmayan MI geçiren hastalarda OTH'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna ulaştık. Altta yatan kronik ateroskleroz, komorbiditeler ve patofizyolojide muhtemel daha merkezde rol alan aktive trombositler ile ST elevasyonu olmayan MI'daki bu sonuçları açıklayabilir. Bu hasta grubuna, ST elevasyonu olan MI kadar önem verilerek acil ve kılavuzlara uygun antiagregan tedavinin erkenden başlanmasını vurgulaması açısından sonuçlarımızın önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ortalama Trombosit Hacmi, St Elevasyonu Olan Miyokard İnfarktüsü, St Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü

Abstract

Objectives: Thrombus by the activated platelets and reduced blood flow of myocardium as a result of the thrombus lies under the pathophysiology of acute myocardial infarction (MI). Mean platelet volume (MPV) is known to increase by the activation and rapid turnover of the platelets. This parameter has been shown to increase in acute MI and high levels are associated with poor prognosis. Trials comparing the MPV in ST elevated and non-ST elevated myocardial infarction (MI) patients are so rare in the literature. We aimed to search for the difference in MPV in these 2 types of acute MI.

Materials and Methods: We retrospectively searched for the patients followed up because of acute MI in our coronary intensive care unit. MPV was routinely worked up from the admission complete blood count analysis. Patients were compared in two groups as ST elevation MI and non-ST elevation MI.

Results: As a result, 356 eligible patients were included in our trial (203 were non-ST elevation patients, 153 were ST elevation patients). Mean patient age was 63 and 29% were female. MPV in non-ST elevation group was significantly higher than ST elevation MI group ($10,5 \pm 1,2$ vs $10,1 \pm 1,2$, $p=0,001$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Nil Özyüncü
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 570 89 91 E-posta: nilozyuncu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1845-5287

Geliş Tarihi/Received: 04.06.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 01.08.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: We concluded that MPV, a parameter of platelet reactivity, was significantly higher in patients with non-ST elevated MI. Chronic underlying atherosclerosis, comorbidities and activated platelets probably playing more central role in pathophysiology of this acute MI type may explain these results. In non-ST elevation MI, urgent and appropriate antiagregant therapy, as explained in the guidelines is as important as it is in ST elevated MI, we believe our results may be important for reminding this issue.

Key Words: Mean Platelet Volume, St Elevation Myocardial Infarction, Non-St Elevation Myocardial Infarction

Giriş

Akut miyokard infarktüsü (MI) (ST elevasyonu olan veya ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü) patofizyolojisinde aktive olmuş trombositlerin rol oynadığı bilinmektedir. Bölgesel MI, ilgili bölgeyi besleyen koroner arter akımının trombüs ile engellenmesi sonucu gelişmektedir. Trombüs oluşumunu tetikleyen trombositlerin aktivasyonu bu noktada anahtar rol oynamaktadır. Akut MI mekanizmasının altta yatan en sık nedenleri olan plak erozyonu ve plak rüptürü sonucunda trombojenik uyarı oluşarak trombosit aktivasyonu ve kümelenmesi tetiklenmektedir (1). Ortalama trombosit hacmi (OTH), plazmadaki trombosit boyutu ve aktivitesini yansıtır (2). Trombosit aktivitesindeki artış sonucu kemik iliğinden genç trombositlerin salınımı nedeniyle OTH artar. Büyük trombositlerde daha yoğun granül olup, glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri ve tromboksan A2 seviyeleri daha yüksektir, bu sayede daha kolay kümelenme (agregasyon) yaparlar. Kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer alan obezite, sigara ve ileri yaşın OTH'yi artıran faktörler olduğu kanıtlanmıştır (3,4,5). Yüksek OTH değerlerinin MI ve inme için bağımsız risk faktörü olduğu önceki klinik çalışmalarda gösterilmiştir (6,7). Ancak klinikte sık reçetelenen bir anti-agregan ajan olan aspirinin OTH üzerine net bir etkisi önceki çalışmalarda gösterilememiştir (8,9). Bunların yanında, ST elevasyonu olan ve ST elevasyonu olmayan MI hastalarında yüksek OTH düzeylerinin, uzun dönem izlemde kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (10,11).

Aynı patofizyolojik sürecin ilerleme hızı ve şekli açısından farklılıklar içermeleri nedeniyle 2 MI alt tipi arasında trombosit aktivasyon derecesi açısından farklılıklar olabileceğini düşünmekteyiz ve literatürde bunu kıyaslayan çok az çalışma mevcuttur (12). Dolayısıyla bu klinik gözlemsel çalışmadaki amacımız, akut MI tanısı ile kliniğimize yatırılarak tedavi edilen ve izlenen hastalarda OTH düzeyini, yani trombosit aktivitesini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemizde 2016-2018 yılları arasında koroner yoğun bakımımıza akut MI tanısı ile yatırılarak izlenmiş hasta verileri retrospektif olarak taranmıştır. Akut MI tanısı en az 20 dakikadır süren, nitratlara yanıtız göğüs ağrısına eşlik eden pozitif kardiyak biyobelirteçler ve elektrokardiyografi (EKG) ile konulmuştur. ST elevasyonu olan MI, en az 2 ardışık derivasyonda en az 1 mm

ST elevasyonu veya yeni gelişimli sol dal bloğu ile tanı alırken, diğer EKG değişikliklerine eşlik eden duvar hareket kusuru olan hastalar kılavuzlara uygun olarak ST elevasyonu olmayan MI olarak tanı almıştır. Tip 1 olmayan MI'lar (13), başvuruda aspirin dışı antiagregan veya ikili antiagregan kullanan hastalar, antikoagülan tedavi alan hastalar, glomerular filtrasyon hızı <15 mL/dak/1,73 m² olan veya diyalize giren hastalar, bilinen hematolojik bozukluğu olan veya trombositopenik hastalar ve bilinen akut trombotik hastalığı olan (pulmoner emboli, iskemik inme, venöz tromboz) hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (13). Çalışmamız için lokal etik komitemizden etik kurul onayı alınmıştır.

Bütün hastalardan başvuru anında ve anti-agregan tedavi verilmeden önce alınan kanlardan, EDTA'lı tüp içerisinde rutin tam kan sayımı ve OTH analizi otomatik olarak yapılmıştır (Beckman Coulter, Miami, FL, USA). Tüm hastaların tedavileri kılavuzlara uygun şekilde klinik hekimlerince düzenlemiştir. ST elevasyonu olmayan MI hastaları, GRACE skorlarına göre önerilen zamanda perkütan girişime yönlendirilmiş veya medikal tedavi ile izlenmiştir. Tüm ST elevasyonu olan hastalar en kısa süre içerisinde primer perkütan girişime yönlendirilmiştir (14).

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, SPSS programı kullanarak yapılmıştır (Windows için versiyon 20, SPSS Inc, Chicago, Illinois). Kategorik değişkenler sayı ve yüzdeleri ile, sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ki-kare veya Fisher exact testi ile, sürekli değişkenler ise Student's t-test veya Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Olasılık değeri olarak $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastanemize akut MI tanısı ile kabul edilerek izlenen toplam 421 hasta verisi tarandı ve çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerini sağlayan 356 hasta çalışmamıza dahil edildi (203 hasta ST elevasyonu olmayan MI, 153 hasta ST elevasyonu olan MI). ST elevasyonu olmayan hastalarda ortalama GRACE skoru 113 ± 29 idi ve bu hastaların %82'sine (167 hasta) koroner anjiyografi yapıldı. Hastaların demografik, klinik ve başvuru laboratuvar verileri her iki akut MI grubu için karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de sunulmuştur.

ST elevasyonu olmayan MI grubunda daha önceden miyokard infarktüsü geçmişi olan hasta sayısı ST elevasyonu

olan MI grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi (%24 vs %17, $p=0,05$). Benzer şekilde bu grupta başvuru sırasında aspirin ve statin kullanım oranları da anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,01$). Laboratuvar testlerine bakıldığında ise ST elevasyonu olan MI grubunda enflamasyon belirteçleri olan lökosit ve CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,05$ ve $p=0,04$). OTH ise ST elevasyonu olmayan MI grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($10,5\pm 1,2$ vs $10,1\pm 1,2$, $p=0,001$).

Tartışma

ST elevasyonu olan ve olmayan MI hastaların trombosit aktiviteleri hakkında öngördürücü olan OTH'nin kıyaslandığı çalışmamızda, ST elevasyonu olmayan MI hastalarında OTH'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna ulaştık.

Ateroskleroz, endotel hücrelerinin normal fonksiyonlarında bozulmaya yol açan kronik enflamatuar bir süreçtir. Trombositler,

trombotik ve enflamatuar komponentleri içerdiğinden hem bozulmuş endotel fonksiyonlarını kötüleştirmede hem de akut koroner sendromu tetikleyen plak bozulmasında rol oynarlar (15). Aktive trombositlerin endotel ile etkileşmesi daha fazla yıkım ve trombosit aktivasyonuna sebep olur ve trombotik döngü hızlanır. Bu sebeple akut koroner sendrom hem enflamatuar hem de trombotik bir süreçtir. Trombosit belirteçleri ve enflamatuar belirteçler yıllardan beri akut koroner sendromda öngördürücü ve prognoz belirleyiciler olarak araştırılmaktadır. C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve lökosit gibi belirteçler akut koroner sendrom hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı olarak yüksek olup, kötü prognoz göstergesidir (16). Büyük ve aktive trombositlerin intrakoroner tromboz oluşum ve yayılımını hızlandırarak akut koroner sendroma sebep olduğu bilinmektedir (17). Artmış trombosit aktivitesi, artmış trombosit büyüklüğü ve artmış OTH olarak laboratuvara yansır. Akut MI'ların temel patofizyolojisi plak rüptür ve erozyonu ile ekspozite olan trombojenik materyalin tetiklediği trombus oluşumu olsa da bundan bağımsız olarak reaktif trombositlerin de bu sürece trombosit birikimleri ile katkıda buldukları gösterilmiştir (18,19).

Literatürde son yıllarda akut koroner sendrom hastalarında OTH ile ilgili yapılan yayınlar mevcuttur. Pizzulli ve ark. (20) 981 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, patofizyolojik olarak ST yükselmesi olmayan MI ile çok benzer olan kararsız angina hastalarında OTH'nin, kararlı anginası olanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, bu grupta trombosit tüketimine bağlı trombosit sayısı da daha düşüktür. Kaminska ve ark (16) akut koroner sendrom hastalarında lökosit, CRP gibi enflamatuar belirteçlerin yanı sıra OTH'nin de kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmaların geneli akut koroner sendrom hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun kıyaslandığı çalışmalardır, akut MI alt tiplerini kıyaslayan çok nadir çalışma mevcuttur. Ulusoy ve ark. (12) 108 hasta üzerinde yaptıkları ve ST elevasyonu olan ve olmayan MI hastalarda OTH'yi kıyasladıkları çalışmada, ST elevasyonu olan hastalarda OTH anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise sadece ST elevasyonu olan MI grubundaki OTH yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki MI alt grubunda da trombosit sayımı, kontrol grubu ile kıyaslandığında, litaretür ile uyumlu olarak, daha düşük bulunmuştur. Yazarlar bu durumu ST elevasyonu olan MI'nin daha hasar verici acil ve mortal bir durum olmasına bağlamış ve OTH'nin özellikle bu grupta öngördürücü olduğunu savunmuşlardır. Wan ve ark. (21) yaptığı ve her iki gruptan MI hastalarının olduğu bir çalışmada OTH'nin rutinde kullanılan GRACE risk skoruna eklenmesinin gelecekteki olayları öngördürmesi bakımından faydalı olacağı gösterilmiştir. Wasilewski ve ark. (10) 1001 ST elevasyonu olmayan MI hastası üzerinde yaptığı büyük bir çalışmada da yüksek OTH değerlerinin kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır. Tüm bu araştırmalar göstermektedir ki OTH sadece ST elevasyonlu MI'da değil ST elevasyonu olmayan MI'da da kötü prognostik bir belirteçtir ve yüksekliği artmış trombojenik aktivite ile ilişkilidir (22).

Tablo 1: Çalışma hastalarının bazal klinik özellikleri

	ST elevasyonu olan MI (n=153)	ST elevasyonu olmayan MI (n=203)	P değeri
Yaş, ortalama \pm SS	61 \pm 11	65 \pm 15	0,15
Kadın, n (%)	42 (%27)	63 (%31)	0,72
Vücut kitle indeksi (kg/m ²), ortalama \pm SS	27 \pm 4	28 \pm 5	0,18
Hipertansiyon, n (%)	96 (%62)	143 (%70)	0,09
Hiperlipidemi, n (%)	76 (%49)	109 (%54)	0,38
Diabetes mellitus, n (%)	55 (%34)	87 (%43)	0,16
Aktif sigara kullanımı, n (%)	84 (%55)	93 (%46)	0,11
Geçirilmiş miyokard enfarktüsü, n (%)	26 (%17)	50 (%24)	0,05
Hasta kabulünde ilaç kullanımı			
Asetil salisilik asit, n (%)	63 (%41)	98 (%49)	0,02
Renin anjiyotensin sistem blokerleri, n (%)	68 (%44)	108 (%52)	0,06
Statin, n (%)	46 (%30)	87 (%42)	0,01
Hasta kabulünde laboratuvar değerleri			
GFR (mL/min/1,73 m ²), ortalama \pm SS	74 \pm 21	67 \pm 20	0,07
Lökosit sayısı (10 ⁹ /L), ortalama \pm SS	12,4 \pm 6,1	11,2 \pm 7,0	0,05
CRP (mg/L), ortalama \pm SS	19,8 \pm 23,2	14,6 \pm 23,1	0,04
Trombosit (10 ⁹ /L), ortalama \pm SS	274,2 \pm 70,5	262,3 \pm 63,1	0,07
OTH (fL), ortalama \pm SS	10,1 \pm 1,2	10,5 \pm 1,2	0,001

GFR: Glomerular filtrasyon hızı, CRP: C- reaktif protein, OTH: Ortalama trombosit hacmi, MI: miyokard infarktüsü, SS:Standart sapma

Çalışmamız literatürde bulabildiğimiz kadarıyla OTH'yi her iki MI tipinde kıyaslayan nadir çalışmalardandır. ST elevasyonu olan MI'nın aksine ST elevasyonu olmayan MI, daha kronik aterosklerotik zemini olan ve daha yüksek morbiditeye sahip hastalarda gelişmektedir (23,24). Bizim çalışmamızda da geçirilmiş MI ve buna sekonder aspirin ve statin kullanımı ST elevasyonu olmayan MI grubunda daha fazla idi. ST elevasyonu olan MI'da sıklıkla patofizyoloji fibröz kepin yırtılması ve akut trombojenik materyalin ekspozisyonu sonucu damarın total trombotik oklüzyonudur. ST elevasyonu olmayan MI'da daha sıklıkla plak erozyonu, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile subtotal damar oklüzyonu veya distal trombus embolizasyonu görülmektedir (23,24). ST elevasyonu olan MI her ne kadar daha belirgin akut ve ciddi miyokard hasarı verip kısa dönemde daha yüksek mortaliteye sahip olsa da sıklıkla daha yaygın ve kronik ateroskleroza sahip ST elevasyonu olmayan MI hastalarının uzun dönem mortaliteleri bu gruptan farklı değildir. Çalışmamızda enflamatuar belirteçlerin belirgin olarak ST elevasyonu olan grupta yüksek olmasını, bahsetmiş olduğumuz gibi olayın patofizyolojik sürecinin sebep olduğu daha akut ve yaygın doku hasarına bağlamaktayız. Ancak, statin kullanım oranının ST elevasyonu olmayan grupta daha fazla olması, düşük ihtimal de olsa, statinin bu grupta göstermiş olabileceği daha fazla anti-enflamatuar ve koruyucu etkiye ve buna sekonder, daha az enflamatuar yanıtı sebep olmuş olabilir düşüncesindeyiz. Çalışma verilerimiz sonucunda, bazal statin kullanımının ST elevasyonu olan MI için koruyucu bir faktör olurken, ST elevasyonu olmayan MI için koruyucu olmadığını söylemek mümkün değildir. Literatürde, bazalde statin kullanan ve akut MI yaşayan hastalarda, kullanmayanlara göre, ST elevasyonu olan MI'ların daha az saptandığı yer almaktadır (25). Bu durum, ST elevasyonu olan MI'nın temel patofizyolojisindeki hassas plak rüptürü ve statin tedavisi ile sağlanan etkin plak stabilizasyonu ile açıklanabilir. Çalışmamızda, her iki MI alt grubunda da OTH'de, sonuç olarak trombosit aktivitesinde artış olduğu açıktır, ancak ST elevasyonu olmayan grupta daha fazla saptanması literatürde rastladığımız bir veri değildir. ST elevasyonu olmayan MI'nın patofizyolojisine baktığımızda ise bu sonuç aslında beklenmeyen bir durum değildir. Trombositin zengin içeriğe sahip, beyaz trombus, daha çok ST elevasyonu olmayan hastaların aspirat materyallerinde görülmektedir, bu da kronik endotel disfonksiyonu ve plak erozyonunun tetiklediği trombosit aktivitesi ve agregasyonuna bağlanmaktadır. ST elevasyonu olan MI'da ise sıklıkla fibröz kepin yırtılmasının tetiklediği koagülasyon kaskadı ve fibrinden zengin kırmızı trombus görülmektedir (26). Patofizyolojisinde yaygın koroner arter hastalığı, endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonu olması nedeniyle, OTH'nin ST elevasyonu olmayan MI hastalarında daha yüksek olması şaşırtıcı bir sonuç değildir. Bu sonuçlar, tedavi başlamak açısından daha aciliyet verdiğimiz ST elevasyonu olan hastalar kadar bu hasta grubunda da yoğun ve acil anti-agregan tedaviye

yoğunlaşmamız gerektiğini vurgulaması açısından önem teşkil etmektedir. Literatürde, acile başvuran ST elevasyonu olmayan hastaların %20'sinin erken dönemde kılavuzlara uygun tedaviyi alamadıkları gösterilmiştir (27).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli bir çalışmadır. Çok merkezli ve daha büyük çalışmalarla bu verilerin kanıtlarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak, akut MI hastalarında yaptığımız retrospektif çalışmamızda ST elevasyonu olmayan MI hastalarında, ST elevasyonu olan gruba göre, artmış trombosit aktivitesinin bir göstergesi olan OTH, anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Acil başvuru döneminde yoğun ve hızlı olarak verilmesi gereken anti-agregan tedavinin bu hasta grubunda da vakit kaybetmeden ivedilikle başlatılması oldukça önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için lokal etik komitemizden etik kurul onayı alınmıştır. (No:10-767-19)

Hasta Onayı: Bütün hastalardan başvuru anında ve anti-agregan tedavi verilmeden önce alınan kanlardan, EDTA'lı tüp içerisinde rutin tam kan sayımı ve OTH analizi otomatik olarak yapılmıştır

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Ö., H.N., C.T., K.E., T.S.T., E.T., Dizayn: N.Ö., H.N., C.T., K.E., T.S.T., E.T., Veri Toplama veya İşleme: N.Ö., H.N., C.T., K.E., T.S.T., E.T., Analiz veya Yorumlama: N.Ö., H.N., C.T., K.E., T.S.T., E.T., Literatür Arama: N.Ö., H.N., C.T., K.E., T.S.T., E.T., Yazan: N.Ö., H.N., C.T., K.E., T.S.T., E.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Amraotkar AR, Song DD, Otero D, et al. Platelet Count and Mean Platelet Volume at the Time of and After Acute Myocardial Infarction. Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23:1052-1059.
2. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. Platelets. 2002;13:301-306.
3. De Luca G, Secco GG, Verdoia M, et al. Combination between mean platelet volume and platelet distribution width to predict the prevalence and extent of coronary artery disease: results from a large cohort study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2014;25:86-91.

4. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, et al. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract.* 2005;59:981-982.
5. Cho SY, You E, Lee HJ, et al. Smoking cessation decreases mean platelet volume in healthy Korean populations. *Clin Lab.* 2014;60:1413-1416.
6. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117:399-404.
7. Bath P, Algert C, Chapman N, et al; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004;35:622-626.
8. Colkesen Y, Coskun I, Muderrisoglu H. The effect of aspirin on mean platelet volume in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Platelets.* 2013;24:263-266.
9. 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 19;46:284-290.
10. Wasilewski J, Desperak P, Hawranek M, et al. Prognostic implications of mean platelet volume on short- and long-term outcomes among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: A single-center large observational study. *Platelets.* 2016;27:452-458.
11. Ozkan B, Uysal OK, Duran M, et al. Relationship between mean platelet volume and atherosclerosis in young patients with ST elevation myocardial infarction. *Angiology.* 2013;64:371-374.
12. Ulusoy RE, Yokusoglu M, Kirilmaz A. Mean platelet volume in ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction. *Gulhane Tıp Derg.* 2011;53:114-118.
13. White H, Thygesen K, Alpert JS, et al. Universal MI definition update for cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16:492
14. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al, Authors/Task Force members, 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-2619.
15. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Front Immunol.* 2015;6:98.
16. Kamińska J, Koper OM, Siedlecka-Czykier E, et al. The utility of inflammation and platelet biomarkers in patients with acute coronary syndromes. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25:1263-1271.
17. Pal R, Bagarhatta R, Gulati S, et al. Mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes: a supportive diagnostic predictor. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:MC01-4.
18. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. VI. Correlation of platelet function with platelet volume. *Blood.* 1978;51:307-316.
19. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med.* 1993;13:937-950.
20. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J.* 1998;19:80-84.
21. Wan ZF, Zhou D, Xue JH, et al. Combination of mean platelet volume and the GRACE risk score better predicts future cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Platelets.* 2014;25:447-451.
22. van der LOO B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:672-679.
23. Klinik Kardiyoloji, tanı ve tedavi. Editör: Prof Dr. Kamil Adalet. İstanbul Tıp Kitabevi, 2013;sf 425-459.
24. Figueras J, Otaegui I, Marti G, et al. Area at risk and collateral circulation in a first acute myocardial infarction with occluded culprit artery. STEMI vs non-STEMI patient. *Int J Cardiol.* 2018;259:14-19.
25. Ndrepepa G, Fusaro M, King L, et al. Statin pretreatment and presentation patterns in patients with coronary artery disease. *Cardiol J.* 2013;20:52-58.
26. Libby P. Seeing and Sampling the Surface of the Atherosclerotic Plaque: Red or White Can Make Blue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:2275-2277.
27. Denlinger LN, Keeley EC. Medication Administration Delays in Non-ST Elevation Myocardial Infarction: Analysis of 1002 Patients Admitted to an Academic Medical Center. *Crit Pathw Cardiol.* 2018;17:73-76.

Ankara Haymana Kaplıcalarına Başvuran Kişilerin Demografik ve Klinik Özellikleri: Kesitsel Bir Durum Saptama Araştırması

Demographic and Clinical Characteristics of Ankara Haymana Thermal Center Applicants: A Cross-sectional Case Study

© Aysun Genç¹, © Aslı Tok Özen², © Birkan Sonel Tur¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Haymana Meslek Yüksekokulu, Sağlık ve Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakımı Programı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Ankara Haymana Kaplıcalarını temel alarak, kaplıca merkezlerinin ülkemiz insanları tarafından hangi amaç ile ve ne şekilde kullanıldığını belirleyerek merkezlerin yapılandırılmasında bu verilerin kullanılabilirliğini sorguladık.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı tipte yapılan bu çalışmada kaplıca merkezine değişik nedenlerle gelen ve çalışmayı kabul eden 110 gönüllü kişiye yüz yüze anket uygulaması yapılarak veriler toplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan gönüllülerden çalışmayı tamamlayan 102 kişinin 63'ü kadın ve 39'u erkekti. Ortalama yaş 57,9±13,4 yıl (minmaks: 22-84), ortalama boy 163,8±8,1 cm (min-maks: 145-183) ve ortalama ağırlıkları 77,1±12,5 kg (min-maks:40-109) olarak saptandı. Gönüllülerin %72,5'i (n=74) tanı almış kas iskelet sistemine ait bir bozuklukları olduğunu 34,3'ü de (n=35) daha önce ortalama 1.05±2,61 kez (min-maks: 1-20) kez çeşitli sebeplerle başka merkezlerde hastalıklarının tedavisi amacıyla fizik tedavi aldıklarını, kaplıca tedavisi almadıklarını belirttiler. Gönüllülerin ortalama 11,7±10,8 (min-maks: 1-45) kez kaplıcaya geldikleri, günde ortalama 2±1,1 (min-maks:1-4) kez suya girdikleri ve suda geçtikleri sürenin de ortalama 36,5±26,6 dk (min-maks: 5-90 dk) olduğu belirlendi. Gönüllülerin 62,7'sinin merkeze gelmeden önce sağlık kontrolünden geçmedikleri tespit edildi. Kaplıca merkezi tercih nedenleri arasında da en güçlü belirteç (n=76, 74,5) olarak suyun şifalı olması olarak belirlendi.

Sonuç: Kaplıca merkezlerinin yapılandırılmasında ve işletiminde hasta tercih nedenlerinin iyi analiz edilmesi ve etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanabilmek için kaplıca tedavisi prensiplerinin uygulanarak sağlık merkezleri ile kaplıca merkezlerinin entegre bir şekilde çalışmaları gerektiğini gözler önüne sermiştir

Anahtar Kelimeler: Kaplıca Tedavisi, Haymana Kaplıcaları, Balneoterapi

Abstract

Objectives: Based on Ankara Haymana Thermal Centers, We questioned the availability of these data in the configuration of the centers by determining the purpose and manner in which the balneotherapy centers are used by the people of our country.

Materials and Methods: In this descriptive study, a face-to-face questionnaire was applied to 110 people who came to the spa center for different reasons and accepted the study.

Results: It is detected that of the 102 volunteers who completed the study, 63 were women and 39 were men. The mean age was 57,9±13,4 years (min-max:22-84), the average length was 163,8±8,1 cm (min-max: 145-183) and the mean weight was 77,1±12,5 kg (min-max: 40-109) 72.5% (n=74) of the volunteers had a diagnosis of musculoskeletal disorders and 34.3 (n=35) had a mean of 1.05±2.61 times (min-max:1-20) for various reasons. They stated that they received physical therapy in the centers for the treatment of their diseases and they did not receive balneotherapy. Volunteers come to the center with an average of 11.7±10.8 (min-max: 1-45) times, they enter the water 2±1.1 (min-max: 1-4) times a day and the average time they spend in the water is 36.5±26.6 min (min-max: 5-90 min). It was determined that 62.7 of the volunteers did not undergo a health check before coming to the center. Among the reasons for preference of the spa center, the most powerful indicator (n=76, 74.5) was determined as the healing of water.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Aysun Genç

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

Tel.: +90 312 508 28 22 E-posta: draysung@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0002-5652-364X

Geliş Tarihi/Received: 20.07.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 23.07.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Conclusion: In order to analyze the reasons of patient preference and use it as an effective treatment method in the structuring and operation of the balneotherapy centers, it has shown that modern spa treatment principles should be implemented in an integrated way by applying the principles of modern spa treatment.

Key Words: SPA Treatment, Haymana SPA Centers, Balneotherapy

Giriş

Suyun tedavi amacıyla kullanımı (hidroterapi, spa ya da balneoterapi) insanlık kadar eskidir. Termal tedavi ile ilgili ilk bilimsel çalışmalar, Herodot (M.Ö. 485-415) ve Hippokrat (M.Ö. 460-375, "De Natura Hominis" adlı kitabında) tarafından yapılmıştır. M.Ö. 6. yy'da felsefenin doğuşunu sergileyen Thales'in "Herşeyin kaynağında su vardır" sözü, suyun evrensel ve bilinen ilk ilaç olduğunu gözler önüne sermektedir (1).

Kaplıca tedavisi ya da kaplıca kürü, geleneksel olarak balneolojik kaynakların (termal ve mineralli sular, çamurlar, gazlar) doğal olarak bulunduğu yerlerde (kaplıca ve ılıcalarda), iklimatik faktörler, masaj, psikolojik rahatlama ve ortam değişimi gibi etkilerin kombine etkisi ile uygulanan tedavi olarak tanımlanabilir (2,3).

Kaplıca tedavisi, tüm dünyada, özellikle Çin, Orta Doğu, Japonya, Türki Cumhuriyetler, Tunus, Arjantin, Meksika, Kolombiya ve Fas gibi ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Türkiye gerek kaynak ve tesis sayısı gerekse ziyaret sıklığı açısından, dünyanın önde gelen ülkeleri arasındadır (4).

Türkiye, tektonik ve volkanik bakımdan çağlar boyu aktif bir coğrafyada bulunması nedeni ile sıcaklığı 20-102°C arasında değişen çok sayıda termal ya da mineralli su kaynaklarına sahiptir. Roma ve Bizans dönemlerinden kalan kalıntılardan da anlaşılacağı üzere kaplıca tedavisi yüzyıllardır bu coğrafyada uygulanmıştır. Cumhuriyetimizin kurulması ile birlikte Atatürk'ün de direktifleriyle kaplıcalara verilen önem artmış, zaman içinde gerekli yatırımların da yapılmasıyla yalnızca ülke insanımız için değil, sağlık turizmi kapsamında yurtdışından da ziyaretçileri çekerek ülke ekonomisine yadsınamayacak katkılar sunmaya başlamıştır (4,5).

Günümüzde modern yöntemler ile yürütülen kaplıca tedavilerinin kas iskelet sistemi hastalıkları dışında, deri hastalıklarından kardiyovasküler hastalıklara, mide hastalıklarından jinekolojik hastalıklara kadar pek çok sistemi ilgilendiren hastalıklarda kullanılabilirliği bilinmektedir. Türkiye'de sayısız kaplıca merkezi bulunmakta olup, Ankara Haymana Kaplıcaları ülkemiz başkentinde, merkezi ve kolay ulaşılabilir bir konumda bulunan, tamamlanmış alt ve üst yapı çalışmaları ile modern merkezleri barındıran bir kaplıca merkezidir. Kaplıca tedavisi hekim kontrolünde, endikasyon ve kontrendikasyonlarına dikkat edilerek, uygun doz ve sürede uygulandığında randomize kontrollü çalışmalar ile birçok hastalıkta tedavi etkinliği kanıtlanmış ve önemli tedavi rehberlerine girmiş bir yöntem olmakla birlikte,

termomineral kaynaklar açısından çok zengin olan ülkemizde kaplıca merkezlerinin kuruluş ve işletmelerine bakıldığında çoğu merkezin modern tıp ile entegre olmadığı bilinmektedir. Ayrıca ülkemizde tarihsel süreci nedeni ile geleneksel yöntemler içinde daha çok yer bulan kaplıca tedavisine genç nüfusun bakış açısında belirsizdir. Çalışmamızda Ankara Haymana kaplıcalarını temel alarak, kaplıca merkezlerinin ülkemiz insanları tarafından hangi amaçlar ile ve ne şekilde kullanıldığını belirlemeyi amaçlayarak, merkezlerinin yapılandırmasında bu verilerin kullanılabilirliğini sorguladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, kesitsel-gözlemsel bir araştırmadır. Veri toplamak amacı ile değişik nedenlerle kaplıcaya gelen ve çalışmayı kabul eden gönüllüler ile görüşmeler yapılmıştır. Araştırmacının yapılabilmesi için çalışmanın yapılacağı kaplıca merkezlerinin işletmelerinden sorumlu olan T.C. Haymana Belediyesi'ne gerekli izin ve Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 24.09.2017 tarih ve 9588 sayılı etik kurulu onayı alınarak çalışmaya başlanmıştır. Çalışma öncesi tüm gönüllülerden yazılı olarak bilgilendirilmiş onam alınmış ve çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'ne uygun davranılmıştır.

Ankara ili Haymana ilçesinde yer alan ve Haymana Belediyesi tarafından işletilmekte olan üç ayrı kaplıca merkezinden, Eylül 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında faydalanmakta olan 110 gönüllü ile yüz yüze görüşmeler yapılarak hazırlanmış saha çalışma anketleri doldurulmuştur. Anketler alanında uzman (AG, ATÖ) kişilerce birebir gönüllülere uygulanmıştır. Görüşmeler, hafta sonu ilgili merkezlere başvuruların yoğun olacağı düşüncesi ile daha sakin olduğu düşünülen hafta içinde sabah saatlerinde yüz yüze yapılmıştır. Sorulara geçilmeden önce çalışmanın amacı ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Görüşmeler esnasında kişilere genel sosyo-demografik soruların yanı sıra hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve tedavi amacı ile daha önce alınan diğer tedavileri de kaydedilmiştir. Her bir görüşme yaklaşık 10 dakika sürmüştür. Kaplıca merkezine başvuran ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu dolduran tüm gönüllüler çalışmaya dahil edilirken, bu formu doldurmayan gönüllüler çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma sırasında sekiz gönüllünün sorgulanması sırasında; yabancı uyruklu olmaları nedeniyle dil yetersizliği (n=4) ve sosyokültürel düzey düşüklüğü (soruların gönüllü tarafından anlaşılabilmesi, n=4) nedenleri ile 8 hasta çalışma dışına çıkarılmış ve 102 gönüllü ile çalışma tamamlanmıştır. Anket verilerinin

analizi için SPSS 22.0 paket programı kullanılarak veriler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve yüzde dağılım gibi tanımlayıcı istatistikler şeklinde verilmiştir. Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 24.09.2017 tarih ve 9588 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma öncesi gönüllüler yazılı olarak bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınanların 63'ü kadın (%61,8) ve 39'u erkekti. Ortalama yaş 57,9 yıl (minimum-maksimum=22-84), ortalama boy 163,8 cm (minimum-maksimum 145-183) ve ortalama ağırlıkları 77.1 kg (minimum-maksimum=40-109) olarak saptandı. Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Gönüllülerin %72,5'i (n=74) tanı almış kas-iskelet sistemine ait bir bozuklukları olduğunu %34,3'ü de (n=35) daha önce ortalama 1,05 \pm 2,61 kez (minimum-maksimum= 1-20) kez çeşitli sebeplerle başka merkezlerde hastalıklarının tedavisi amacıyla fizik tedavi aldıklarını, kaplıca tedavisi almadıklarını belirttiler. Gönüllülerin ortalama 11,7 \pm 10,8 (minimum-maksimum= 1-45)

Tablo 1: Gönüllülere ait demografik ve klinik veriler

Değişken [Gönüllü (n=102)]	Ortalama \pm standart sapma	Minimum-maksimum
Yaş (yıl)	57,9 \pm 13,4	22-84
Boy (cm)	163,8 \pm 8	145-183
Ağırlık (kg)	77,1 \pm 12,5	40-109
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	39 (38,2)	
Kadın	63 (61,8)	
Eğitim durumu, n (%)		
Okur-yazar değil	11 (10,8)	
İlkokul	54 (52,9)	
Ortaokul	13 (12,7)	
Lise	13 (12,7)	
Üniversite	11 (10,8)	
Meslek, n (%)		
Ev hanımı	57 (55,9)	
Memur	4 (3,9)	
İşçi	28 (27,4)	
Emekli	13 (12,7)	
Kas-iskelet sistemi hastalığı varlığı, n (%)	74 (72,5)	
Önceden fizik tedavi alma hikayesi varlığı, n (%)	35 (34,3)	
Kaplıca merkezine yönlendiren kişi, n (%)		
Doktor önerisi	19 (18,6)	
Eş-dost önerisi	28 (27,5)	
Kendi isteği	55 (53,9)	

kez kaplıcaya geldikleri, günde ortalama 2 \pm 1,1 (minimum-maksimum= 1-4) kez suya girdikleri ve suda geçirdikleri sürenin de ortalama 36,5 \pm 26,6 dk (minimum-maksimum= 5-90 dk) olduğu belirlenmiştir. Kaplıca merkezine gelme nedenleri, geliş sayıları, merkez tercihlerinde nelerin etkili olduğu ve tedavi yan etkileri verileri Tablo 2'de verilmiştir. Gönüllülerin %62,7'sinin merkeze gelmeden önce sağlık kontrolünden geçemedikleri tespit edilmiştir. Kaplıca merkezi tercih nedenleri arasında da en güçlü belirteç (n=76, %74,5) olarak suyun şifalı olması vurgulanmıştır.

Tablo 2: Kaplıca verileri

Değişken	[Gönüllüler (n=102)]
Kaplıca merkezine başvuru öncesi hekim kontrolü olanlar, n (%)	38 (37,3)
Kaplıca merkezine geliş nedenleri, n (%)	
Banyo yapmak	17 (16,7)
Dinlenmek-rahatlama	21 (20,6)
Genel şifa bulmak	6 (5,9)
Alışkanlık	5 (4,9)
Yakınlara refakat	8 (7,8)
Turizm-gezi	4 (3,9)
Deri sorunları	1 (1)
Anemi	1 (1)
Kas-iskelet sistemi sorunları	39 (38,2)
Haymana kaplıca merkezi dışında diğer merkezlere gitme öyküsü, n (%)	42 (41,2)
Haymana kaplıca merkezi tercih nedenleri, n (%)	
Yakınlık	7 (6,9)
Ekonomik-ucuz	3 (2,9)
Suyun şifalı olması	64 (62,7)
Yakın önerisi	3 (2,9)
Doktor önerisi	1 (1)
Haymana'da yaşıyor	12 (11,8)
Yakın + şifalı su	12 (11,8)
Tedavi sırasında yan etki belirtenler, n (%)	11 (10,8)
Tedavi sırasında nerede kalıyorsunuz? n (%)	
Ev	22 (21,6)
Otel-pansiyon	38 (37,3)
Yakınında	3 (2,9)
Günübirlik	29 (28,4)
Hastane	10 (9,8)
Kalınacak yerde tercih nedenleri, n (%)	
Temiz	35 (34,3)
Yakın	33 (32,8)
Temiz + yakın	16 (15,7)
Ekonomik-ucuz	11 (10,8)
Hizmet kalitesi	7 (6,9)
Yılda 1'den fazla kaplıca merkezine gelme, n (%)	53 (52)

Tartışma

Kaplıca tedavileri, kas iskelet sisteminin tedavisinde ağrıyı azaltmak için non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlara ve egzersizlere ek olarak birçok Avrupa ülkesinde özellikle Ortadoğu ve Güney Avrupa'da yaygın olarak doktorlar tarafından hastalara önerilmektedir. Kaplıca tedavisi bir çeşit "su ile tedavi" yöntemi olup bu geniş bir yelpazede değerlendirilebilir. Bu kavramın içinde doğal mineralli ya da termal sular (mineral, sülfürlü, tuzdan yoğun mineralli vb.) ile banyolar yer almaktadır. Kaplıca tedavisi yalnızca ağrıları azaltmakla kalmaz, genel bir iyilik hali de sağlayarak günlük yaşam kalitesini artırmaktadır. Bu etki aslında hidrodinamik prensipler ile suyun tetiklediği vücut yoğunluğu, yer çekimi, kaldırma kuvveti, hidrostatik basınç ve termodinamik etkileri içeren fizyolojik değişimlerden kaynaklanır. Vücutta bu esnada kardiyak output artarak dokulara olan kan akımı ve oksijen ulaşımı artar, bu da ağrının hissedilmesinde ve deri duysal sinir uçlarının uyarı alımında önemlidir (6-8). Yorgancıoğlu ve ark. (9) Haymana kaplıca merkezlerinde yapmış oldukları çalışmada kaplıca tedavisi esnasında vücut sıcaklığı, nabız basıncı ve hızının anlamlı olarak arttığını ve diastolik kan basıncında da anlamlı azalma olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca Genç ve ark. (10) Haymana kaplıca merkezinde mastalji hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında kaplıca tedavisi sonrası kan sitokin (tümör nekroz aktör- α) düzeylerinde anlamlı düşüş saptamışlar ve bunun kaplıca tedavisinin ağrıyı azaltma yollarından biri olabileceğini öne sürmüşlerdir. Romatizmal ve kas iskelet sistemi hastalıklarında kaplıca tedavisinin fizyolojik etkilerinin yanında ortam değişimi, kaplıca ortamında geçirilen süre, aktiviteler, stresten ve iş ortamından uzak olmak da pozitif terapötik etkilere neden olur (11). Bununla birlikte Çakır ve ark. (12) Haymana kaplıca merkezlerinde, Romatoid Artrit tanılı hastalarda akuaterapi ve kaplıca tedavisinin ağrı ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini karşılaştırmışlar ve akuaterapinin istatistiksel olarak anlamlı etkilerini saptarken, kaplıca tedavisinin etkin olmadığını vurgulamışlardır. Kronik yorgunluk, uyku bozukluğu, yaygın ağrı, tutukluk, hiperaljezi, allodini, hassas noktalar, kognitif disfonksiyon, vb. gibi semptomlarla karakterize nedeni bilinmeyen bir hastalık olan fibromiyalji sendromu tedavisinde, Avrupa Romatizma Topluluğu tedavi rehberinde hidroterapi yüksek kanıt düzeyi (kanıt düzeyi IIa olarak) ile önerilmektedir (13).

Tipik olarak termal havuz sıcaklıkları 33,5-35,5°C aralığındadır. Bu sıcaklık hastanın suya girmesine ve suda egzersiz yapabilmesine olanak sağlamaktadır. Türkiye'de çok sayıda su sıcaklığı ve mineral içerikleri değişen kaplıca tedavi merkezleri bulunmaktadır. Haymana bu merkezlerden biri olup, Ankara merkeze 60 km uzaklıkta ve coğrafi olarak kolay ulaşılabilir bir yerleşkedir. İlçede hem belediyenin hem de özel sektörün işlettiği çok sayıda merkez bulunmaktadır. İstanbul Üniversitesi,

Atom Enerjisi Kurumu ve Hırsızsihha Kurumu tarafından yapılan çalışmalar ile su analizi yapılmış ve suyun mineral içeriği açısından önemli farklılığı içerdiği yüksek bikarbonat (610 mg/L) ve florid (1,39 mg/L) oranlarda olduğu saptanmıştır. Ayrıca kalsiyum (124-126 mg/L), magnezyum (29-30 mg/L), krom (0,28-0,34 mg/L), bakır (0,33 mg/L) ve çinko (0,24 mg/L) da içermektedir. Bilinen toksik hiçbir etkisi yoktur. Haymana termal su sıcaklığı 44°C olup su içinde egzersiz yapılabilmesine olanak sağlamamaktadır ve de tavsiye edilmemektedir. Bu sıcaklık için günde total suda kalış zamanı olarak haftanın 5 günü en fazla 20 dakika (10 dakika sabah ve 10 dakika öğleden sonra geç saatlerde) önerilmektedir (10,13,14).

Çalışmamızda kesitsel olarak Ankara ili Haymana ilçesinde kaplıca tedavisi almakta olan 102 gönüllü ile kaplıca merkezlerinin kullanılma amaçlarını birincil olarak sorgularken, bu merkezlerin kullanılma şekillerini de araştırdık. Kaplıca tedavi merkezine başvuran 102 gönüllü arasında 40 yaş altında yalnızca 13 kişi bulunmaktaydı ve yaş ortalaması 58 olarak tespit edildi. Karagülle ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada da bu çalışma ile uygun olarak Türkiye'de kaplıcalardan yararlanan kişilerin yaş aralığı 40-60 olarak saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda kadınların (%62) merkezlerden daha fazla yararlandıkları görüldü. Eğitim düzeyleri irdelendiğinde lise ve üniversite mezunu kesimin tüm deneklerin neredeyse 1/4'ü (%24) kadar olduğu ortaya çıktı (16). Okur yazar olmayanların oranı ise %10,8 olarak bulundu, bu oran Akgün ve ark. (16) yapmış oldukları çalışmada %31,3 ve Alzafer (17) tarafından yapılan diğer bir çalışmada da %1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda aktif çalışan (memur veya işçi) kişi sayısı da yaş ile doğru orantılı olarak tüm gönüllülerin yaklaşık %30'u idi. Bu sonuçlar kesitsel bir veri sunsa da kaplıca tedavi merkezlerinden ileri yaş, ağırlıklı kadın ve çoğunluk olarak sosyokültürel düzeyi düşük kişilerin yararlandıklarını göstermiştir. Bu verilerde şüphesiz seçilen kaplıca tedavi merkezlerinin belediye işletmesi olması nedeni ile ekonomik olmasının katkısı çok fazla olmasına rağmen, genç popülasyonun kaplıca merkezlerine olan ilgi ve bilgi eksikliğinin de önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir.

Kaplıca tedavi merkezlerinin modern tıp ile entegrasyonu büyük önem taşımaktadır. Birçok merkezde konu ile ilgili bir uzman veya merkezlerin bir sağlık kompleksi ile de entegrasyonu bulunmamaktadır. Ayrıca günümüzde bir spor merkezine kayıt olunurken dahi istenen sağlık raporları bu merkezlerin kullanımından önce işletmeler tarafından sorgulanmamaktadır. Hastalar bu tedavilerin kendileri için uygunluğunu ve bu merkezlerden nasıl yararlanacaklarını maalesef bilmemektedir. Çalışmanın yapıldığı tüm merkezlerde duvarlarda kaplıca suyunun özelliklerini anlatan ayrıntılı tanıtım panoları yer almasına karşın çalışmamızdaki gönüllülerin %10'unun okuma yazması bulunmamaktadır, dolayısı ile merkezlerde bulunan duvar yazıları ile olan bilgilendirmeler yetersiz kalmaktadır.

Gönüllülerin yalnızca %19'unun bir doktor önerisi ile merkeze başvurdukları ayrıca sadece %38 gibi küçük bir kesimin gelmeden sağlık kontrolünden geçtikleri tespit edilmiştir. Bu verilerden de anlaşılacağı üzere kaplıca tedavi merkezinden yararlanacak hastaların yaklaşık %60'ı maalesef çeşitli kardiyopulmoner hastalıklar gibi kaplıca tedavisinin uygulamalarının risk oluşturabileceği durumların farkına varmadan bu merkezlerden yararlanmaktadır.

Çalışmamızda kaplıcaya gelen bireylerin yaklaşık üçte birinin daha önce mevcut kas iskelet sistemi hastalıkları nedeni ile tedavi olarak sadece fizik tedavi aldığı görülmüş ve 3/4'ünde tanı almış bir kas iskelet sistemi patolojisi olduğu belirlenmiştir. Akgün ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmaya benzer olarak, Haymana kaplıca tedavi merkezine başvuru nedenleri içerisinde ilk sırayı %38 ile kas-iskelet sistemi sorunları, ikinci sırada %37 ile banyo-dinlenme ve rahatlama amacı yer almaktadır. Bu veri kas iskelet sistemi hastalıklarında kaplıca tedavisinin hastalarca bir tedavi metodu olarak benimsendiğini, yaygın olarak da kullanıldığını göstermek ile birlikte hastaların çoğunun bir doktor tavsiyesi olmadan kendi kendilerine merkezlere başvurduğunu da göstermektedir. Diz, kalça ve el osteoartriti kaplıca tedavisinin etkinliğini gösteren birçok çalışmada yaşam kalitesi ve ağrı düzeyi üzerinde uzun dönemde etkinliğinin diğer tedavilere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (18-21). Ayrıca kaplıca tedavi merkezlerinin yapılandırılmasında ve işletiminde hiç de azımsanmayacak oranda olan günü birlik banyo ihtiyaçlarına ve iyilik hali oluşturma (well-being) taleplerine karşılık verilmesi de akıldan tutulmalıdır.

Haymana kaplıca tedavi merkezini ana tercih nedeni (%64) suyun şifalı olduğuna dair gönüllülerin almış oldukları duyumlardır. Bu neden, yakınlık ve ekonominin dahi önüne geçmiştir. Kaplıca tedavi merkezlerinin daha fazla hasta çekmesinde bu verinin yerleşke belediyeleri ve özel işbirlikleri tarafından titizlikle irdelenmesi ve cazibe artırıcı bir veri olarak kullanılması önem arz etmektedir. Ayrıca kalınacak yer tercihinde temizlik ve merkezin kolay ulaşılabilir yakınlıkta olması gönüllüler tarafından öncelikli olarak listelenmiştir.

Sonuç

Haymana kaplıcalarında yapmış olduğumuz bu kesitsel çalışma kaplıca merkezlerinin yapılandırılmasında ve işletiminde hasta tercih nedenlerinin iyi analiz edilmesi gerektiğini ve modern kaplıca tedavisi prensiplerinin mutlak uygulanarak sağlık merkezleri ile kaplıca merkezlerinin entegre bir şekilde çalışmalarını gerektiğini gözler önüne sermiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Etik kurulu'ndan 24.09.2017 tarih ve 9588 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışma öncesi gönüllüler yazılı olarak bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.G., A.T.Ö., B.S.T. **Konsept:** A.G., A.T.Ö., B.S.T., **Dizayn:** A.G., A.T.Ö., B.S.T., **Veri Toplama veya İşleme:** A.G., A.T.Ö., B.S.T., **Analiz veya Yorumlama:** A.G., A.T.Ö., B.S.T., **Literatür Arama:** A.G., A.T.Ö., B.S.T., **Yazan:** A.G., A.T.Ö., B.S.T.,

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Külcü R. Thales'ten Günümüze Arkhe Arayışı. *Akademia Disiplinlerarası Bilimsel Araştırmalar Dergisi*. 2016;2:1-10.
- Gutenbrunner C, Bender T, Cantista P, et al. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol*. 2010;54:495-507.
- Routh HB, Bhowmik KR, Panish LC, et al. Balneology, mineral water and spas in historical perspective. *Clin Dermatol*. 1996;14:551-4.
- Karagülle M, Karagülle Z. Türkiye'de Balneolojive Tıbbi Hidroklimatoloji Alanında Bilimsel Çalışmalar; Son Durum. Karagülle Z, Karagülle M, Doğan MB, editörler. *Türkiye'de Termal SPA Sağlık Rehberi İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri*; 2011.p.37-45.
- Özer N. Tıbbi Hidroklimatolojinin Gelişimi. Karagülle Zeki M, editör. *Balneoloji ve Kaplıca Tedavisi*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.p.1-7.
- Liu H, Zeng C, Gao SG, et al. The effect of mud therapy on pain relief in patients with knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res*. 2013; 41:1418-1425.
- Guan J, Yuan S, Wu H, et al. Effectiveness and safety of traditional Chinese medical bath therapy combined with ultraviolet irradiation in the treatment of psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;21:e0173276.
- Karagülle ZM (Editör). *Balneoloji ve Kaplıca Tıbbi*. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2002:1-36.
- Yorgancıoğlu ZR, Ayhan F, Koca C, et al. Termal kaplıca tedavisi alan bir örnekte bir seansta klinik göstergelerle kardiyovasküler sistem cevabının değerlendirilmesi. *Fiziksel Tıp*. 2002;5:93-97.
- Genç A, Çelik SU, Evcik D, et al. Balneotherapy is an alternative treatment for mastalgia; a randomized controlled trial. *Eur J Integr Med*. 2018;19:100-104.
- Van Tubergen A, Hidding A. Spa and exercise treatment in ankylosing spondylitis: fact or fancy? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:653-666.
- Çakır T, Evcik D, Subaşı V, et al. Romatoid artrit tedavisinde akuaterapinin etkinliği. *Türk Osteoporoz Derg*. 2014;20:10-15.
- Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013;18:119-126.
- Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAWA*. 2014;311:1547-1555.
- Karagülle MZ, Tütüncü ZN, Özer N. Die traditionellen und empirischen Kukort behandlungs verfahren in der Turkei. *Phys Rehab Kur Med*. 1995;5:106-108.

16. Akgün D, Oğuzöncül F. Elazığ Golan kaplıcasındaki geleneksel kaplıca tedavisi uygulamalarının değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2014;15:267-273.
17. Alzafer HB. Sivas kangal balıklı kaplıcasının geleneksel kullanımı ve balneolojik açıdan değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji AD, 1997.
18. Bender T, Karagülle Z, Bálint GP, et al. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int*. 2005;25:220-224.
19. Karagülle M, Karagülle MZ, Karagülle O, et al. A 10-day course of spa therapy is beneficial for people with severe knee osteoarthritis. A 24-week randomised, controlled pilot study. *Clin Rheumatol*. 2007;26:2063-2071.
20. Karagülle MZ, Karagülle M. Balneotherapy and spa therapy of rheumatic diseases in Turkey: a systematic review. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004;11:33-41.
21. Fioravanti A, Valenti M, Altobelli E, et al. Clinical efficacy and cost effectiveness evidence of spa therapy in osteoarthritis. The results of "Naiade" Italian Project. *Panminerva Med*. 2003;45:211-217.

Effects of Hypothyroidism on Central and Peripheral Atherosclerosis in the Old Aged

Yaşlı Hastalarda Hipotiroidizmin Santral ve Periferik Arter Aterosklerozuna Etkileri

© Volkan Atmış¹, © Berna Evranos Öğmen², © Murat Faik Erdoğan³, © Teslime Atlı¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Geriatrics, Ankara, Turkey

²Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Metabolism, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Aging is associated with an increased incidence of thyroid function abnormalities. Thyroid hormones have been shown to affect vascular hemodynamics and arterial stiffness. Arterial stiffness appears to be an essential risk factor for cardiovascular disease. The long-term effect of hypothyroidism on the development of the peripheral arterial disease is not well understood. Pulse wave velocity (PWV) is a simple, non-invasive marker of atherosclerosis that measures arterial stiffness. Ankle brachial index (ABI) is a non-invasive technique commonly used to detect peripheral vascular diseases. A limited number of studies evaluated hypothyroidism as a risk factor for both peripheral arterial disease and arterial stiffness in the old aged. We aimed to investigate this relationship in older patients and then compared with their younger counterparts.

Materials and Methods: A total of 22 patients ≥ 65 years of age and 23 younger patients with hypothyroidism and 23 gender-matched, and body mass index-matched old aged individuals with euthyroidism as controls were enrolled in this study. Old aged patients with hypothyroidism were defined as group I, old aged individuals with euthyroidism were defined as group II, and younger patients with hypothyroidism were defined as group III. PWV was measured between the carotid and femoral arteries. ABI was measured by a handheld Doppler.

Results: PWV was similar (0.36) in older groups (groups I and II) and was lower ($p < 0.001$) in group III. ABI measurements (left and right) were similar in all groups ($p > 0.05$). More than half of the patients with hypothyroidism had subclinical hypothyroidism, and this condition was similar in all groups ($p = 0.26$). We also compared patients with hypothyroidism (group I plus III) with older controls with euthyroidism (group II). Median age was higher in group II than that in group I plus III ($p < 0.001$). PWV was higher in group II than that in group I plus III ($p < 0.001$). Hypertension was more common in group II than in group I plus III ($p < 0.001$).

Conclusion: We did not find a relationship between hypothyroidism and atherosclerosis in old aged. PWV and hypertension were higher in older patients with hypothyroidism than in younger. Aging and hypertension increased PWV. Studies with larger series are needed to increase the reliability of these results.

Key Words: Hypothyroidism, Peripheral Arterial Disease, PWV, ABI, Arterial Stiffness, Old Aged

Öz

Amaç: Yaşlanma, tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığının artması ile ilişkilidir. Tiroid hormonlarının vasküler hemodinamiği ve arter sertliğini etkilediği gösterilmiştir. Arteriyel sertlik, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olarak görünmektedir. Hipotiroidizmin periferik arter hastalığının gelişimi üzerindeki uzun vadeli etkisi iyi anlaşılmamıştır. Nabız dalga hızı (NDH), arteriyel sertliği ölçen basit, invazif olmayan bir ateroskleroz belirteçidir. Ayak bileği-brakiyal indeks (ABI) periferik vasküler hastalıkları tespit etmek için yaygın olarak kullanılan invaziv olmayan bir tekniktir. Sınırlı sayıda çalışma yaşlılarda hipotiroidizmi periferik arter hastalığı ve arter sertliği açısından bir risk faktörü olarak değerlendirmiştir. Bu çalışmada yaşlı hastalarda bu ilişkiyi araştırmayı ve daha sonra genç kontrollerle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kırk çalışmaya hipotiroidis olan 65 yaş üstü 22 hasta, 65 yaş altı 23 hasta ile cinsiyeti ve vücut kitle indeksi çalışma grubuyla benzer 65 yaş üstü 23 ötiroidik katılımcı alındı. Yaşları 65, yaşları 23, hipotiroidizmi olan 23 genç Hipotiroidizmi olan yaşlı hastalar grup I, ötiroidisi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Volkan Atmış MD

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Geriatrics, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 508 35 75 E-mail: volkanatmis@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-0080-6448

Received/Geliş Tarihi: 07.08.2019 Accepted/Kabul Tarihi: 07.08.2019

©Copyright 2019 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.



olan yaşlılar grup II, hipotiroidizmi olan genç hastalar grup III olarak tanımlandı. Karotis ve femoral arterler arasında PWV ölçüldü. ABI el tipi bir Doppler ile ölçülmüştür.

Bulgular: LDL düzeyleri hipotiroidizimli hastalarda daha yüksek saptandı. Nabız dalga hızı değerleri arasında yaşlı kontrol ve yaşlı hasta grubunda anlamlı fark saptanmadı. En düşük nabız dalga hızları genç hasta grubunda izlendi. Yaşlı gruplarla genç hasta grubu arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,001$). ABI ölçümleri arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grupların ABI değerleri periferik arter hastalığı için tanısız olmayan sınırlardaydı ($>0,9$).

Sonuç: Yaşlı hipotiroidizimli hastalarda santral ve periferik ateroskleroz artışı izlenmedi. Bu konuda daha fazla sayıda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm, Periferik Arter Hastalığı, PWV, ABI, Arteriyel Katılık, İleri Yaş

Introduction

Aging is associated with an increased incidence of thyroid function abnormalities. (1) An increased prevalence of overt hypothyroidism (OH) and subclinical hypothyroidism (SH) has been consistently reported with frequencies ranging from 0.5% to 5% for OH and from 5% to 20% for SH in women aged between 60 and 65 years. (1,2) Older women are more likely to have thyroid dysfunction when compared with men (3).

Thyroid hormone has significant effects on both the heart and blood vessels. Thyroid hormones have been shown to affect vascular hemodynamics and arterial stiffness (4,5). In patients with OH, systemic vascular resistance is increased, and hypertension is approximately three times more common than in those who are euthyroid (6).

Arterial stiffness appears to be an essential risk factor for cardiovascular disease, and changes in arterial wall elasticity may occur during the early stages of atherosclerosis or even earlier. Pulse wave velocity (PWV) is a simple, noninvasive marker of atherosclerosis that measures arterial stiffness to serve as an indicator of the future outcome of atherosclerotic vascular disease (7). Of note, both the American Heart Association scientific statement and European expert consensus have recommended PWV as the gold standard for arterial stiffness with consideration to its high accuracy and applicability (8). Increased PWV is closely associated with increased cardiovascular events (9,10).

The long-term effect of hypothyroidism on the development of the peripheral arterial disease is not well understood. Conflicting and inadequate evidence exists in the literature, and further studies are needed to clarify this association. The ankle-brachial index (ABI) test is a noninvasive technique that is commonly used to detect peripheral vascular diseases.

In the following study, we test the hypothesis that hypothyroidism is associated with lower extremity arterial disease and arterial stiffness. A limited number of studies evaluated hypothyroidism as a risk factor for both peripheral arterial disease and arterial stiffness in the old age group. We aimed to investigate this relationship in old aged patients and then compared them with their younger counterparts.

Materials and Methods

This prospective study was conducted in the departments of geriatric medicine and endocrinology of a university hospital. Patients with hypothyroidism admitted to the clinic of geriatric medicine and endocrinology during a 6-month-period were enrolled. A total of 22 patients ≥ 65 years old patients and 23 younger patients with hypothyroidism, and 23 gender-matched, and body mass index (BMI)-matched old aged euthyroid individuals as controls were enrolled in this study. Old aged individuals of the control group were recruited from volunteering hospital staffs' relatives and visitors. Old aged patients with hypothyroidism were defined as group I, old aged individuals with euthyroidism were defined as group II, and younger patients with hypothyroidism were defined as group III.

The control euthyroid older group consisted of patients with thyrotropin (TSH) levels of 0.5–5.0 $\mu\text{IU/ml}$. The hypothyroidism group consisted of patients with subclinical and clinical hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism was diagnosed when TSH was 5.1–20 $\mu\text{IU/ml}$ with normal free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) levels (FT4; 0.9–1.7 ng/dL, FT3; 1.8–4.6 pg/mL). Clinical hypothyroidism was diagnosed when TSH was higher than 5.1 $\mu\text{IU/ml}$ with low FT4 or FT3 level. Serum concentrations of FT4, FT3, and TSH were measured with the chemiluminescent immunometric assay.

Patients were excluded if they had diabetes mellitus; Stage 2 hypertension according to JNC 7; cerebral, coronary, and peripheral artery disease; and renal dysfunction (serum creatinine >2.0 mg/dL). The present study was approved by the Institutional Review Board of a University Medical School, and all subjects provided informed consent before entering the study.

Data of each patient and control subjects, including age, gender, and blood pressure, were recorded. Anthropometric variables, including BMI, waist circumference, hip circumference, and waist-to-hip ratio (WHR), were recorded correctly.

A venous blood sample was drawn from each patient and control group participants to evaluate TSH, FT4, FT3, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglyceride (TG) levels after overnight fasting. PWV and ABI

measurements were performed as determinants of vascular function.

Smoking status, history of hypertension, and use of antihypertensive and anti-dyslipidemic medications were asked and recorded.

This study is ethically approved by Local Ethics Committee with number 15973.

Measurement of arterial stiffness (PWV)

Central arterial stiffness was assessed using carotid-femoral pulse wave analysis. Examinations were conducted between 9 a.m. and 1 p.m. after a minimum of 5 minutes rest in a quiet room. The study subjects had abstained from smoking and intake of tea, coffee, or other caffeinated beverages for at least three hours before the start of examinations. At least two hours elapsed between breakfast and the examinations.

Femoral and carotid artery waveforms were consecutively obtained using the SphygmoCor apparatus and customized software. Continuous pulse pressure wave signals were recorded with a tonometer positioned at both the base of the right common carotid artery and over the femoral artery (Millar arterial pressure tonometer, SphygmoCor machine; PWV; PWV Inc., Westmead, Sydney, NSW, Australia). Distances from the carotid sampling sites to the manubrium sternum and from manubrium sternum to femoral artery were measured. The mean transit time (t) between the peaks of simultaneously recorded waves was determined from 10 consecutive cardiac cycles. PWV was calculated from a distance between measurement points and the measured time delay as follows: $PWV=D/t$ (D, distance in meters; t, time in seconds). Four measurements were recorded for each subject. A measurement was excluded if the pressure contour was of poor quality or a 15% difference in heart rate was found between the carotid and femoral measurements. The average of the acceptable measurements was recorded as a subject's PWV. This methodology was previously described and validated. (11) All measurements were obtained by a single experienced technician.

Measurement of peripheral arterial disease (ABI)

As stated previously, all ABI measurements were performed by the same experienced technician who underwent specific training. The technique described by Grenon et al. was used for the ABI test. (12) The measurement was performed while the patient was lying in supine position. Two metal plates of 80 × 15 cm were placed at the head of the stretcher at an angle of 30° to ensure arm comfort. For systolic pressure measurement, four new fully calibrated aneroid sphygmomanometers with Velcro cuffs were used (ERKA, D-83646, Germany). Cuff width was 12 cm, and cuff length was 29–40 cm. All four extremities of the patient were wrapped with cuffs at the same time, and during this process, the participants were allowed to rest for

at least 5 min. Both brachial pulses in the upper extremities and the tibialis anterior and tibialis posterior pulses in the lower extremities were recorded. Measurements were obtained using a handheld 8 MHz Doppler instrument (Hadeco Echo Sounder ES-101EX, Japan). The first blood flow sound heard as the cuff was deflated was recorded. In the case of weak sounds, an earphone was used. The readings were started from the right arm, followed by the right ankle, left ankle, and left arm. The cycle was repeated to allow two values to be recorded for each vessel, and the mean of the two measurements was considered as the final result for the particular vessel.

ABI was calculated based on the Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease II (TASC-II) guidelines (13). First, right and left ABI values were separately calculated by dividing the highest systolic blood pressures measured in each limb (a. tibialis posterior or a. tibialis anterior) to the highest systolic blood pressure measured in the right or left brachial artery. The lowest of the right and left ABI values recorded were considered as the final ABI value of the tested individual.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM Statistical Package for Social Sciences for Windows v25.0. (IBM Corp., Armonk, NY). The normality of the variable distributions was assessed using the Shapiro-Wilk test. Continuous data are given as means–standard deviations or medians (minimum–maximum). The means of groups were compared using a one-way analysis of variance with a post hoc Tukey HSD test or the Kruskal-Wallis test according to the distribution of the data. Categorical variables were compared using the chi-square or Fisher's exact test. A value of $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results

All demographic characteristics of patients are presented in Table 1. There was no statistically significant difference between the groups regarding gender (M:F ratio), BMI, WHR, and HDL level ($p>0.05$). The mean age was 71.4 ± 8.02 years in the first group and 73.6 ± 5.4 years in the second group. Ages were similar in these two groups ($p=0.1$). The median triglyceride level was similar in group I and group II ($p=0.35$) and was higher than the level in group III ($p=0.01$) (Table 1).

More than half of the patients with hypothyroidism had SH, and this condition was similar in groups ($p=0.26$) (Table 2). The mean age in the third group was 48.5 ± 7.2 years and was significantly low ($p<0.001$). A subgroup analysis of data in old aged patients (groups I and II) is shown in Table 3a.

A subgroup analysis of data in patients with hypothyroidism (group I and group III) is shown in Table 3b. The mean LDL level was similar in groups I and III ($p=0.78$) whereas it was lower in group II than in group I ($p=0.008$). The TSH level was similar ($p=0.3$) in younger and older patients with hypothyroidism, whereas it was higher ($p<0.001$) than that in old aged individuals of the control group. Hypertension was more common in older groups (groups I and II) than group III ($p<0.001$) and was similar in groups I and II ($p=0.06$). PWV was similar (0.36) in older groups (groups I and II) and was lower ($p<0.001$) in group III. ABI measurements (left and right) were similar in all groups ($p>0.05$). Also, smoking was similar in all groups ($p=0.06$). Patients who used only statin, or only ACE/ARB, or only CCB were similar in all groups ($p=0.5$). Patients who were treated with combination therapy with ACE/ARB and CCB, or ACE/ARB and statins, or ACE/ARB plus CCB and a statin were similar in all groups ($p=0.5$). Treatment with combination or single antihypertensive and antihyperlipidemic drug therapy was similar between groups.

We also compared hypothyroid patients (group I plus III)

with euthyroid older controls (group II) (Table 4). Age was higher in group II than group I plus III ($p<0.001$). PWV was higher in group II than group I plus III ($p<0.001$). Hypertension disease was more common in group II than group I plus III ($p<0.001$). ABI (right and left), TG, LDL, HDL, BMI, WHR, smoking status were similar in patients with hypothyroidism and older controls with euthyroidism ($p>0.05$).

Discussion

We investigated PWV and ABI in old patients with hypothyroidism, younger patients with hypothyroidism, and old

Table 2: Classification of hypothyroid state of patients

	Group I (n=22)	Group III (n=23)	p
SH (TSH 5-10 μ U/mL)	13(59.1%)	16 (69.6%)	0.26
SH (TSH 10-20 μ U/mL)	1 (4.5%)	3 (13%)	
OH	8 (36.4%)	4 (17.4%)	

OH: Overt hypothyroidism, SH: Subclinical hypothyroidism

Table 1: Demographic and measurement data of patients

	Group I (n=22)	Group II (n=23)	Group III (n=23)	p
Female/Male	17/5 (77.3%)	14/9 (60.9%)	19/4 (82.6%)	0.22
Age (years)	71.4 \pm 8.02	73.6 \pm 5.4	48.5 \pm 7.2	<0.001
PWV (m/s)	11.23 \pm 3.35	12.1 \pm 2.7	7.6 \pm 1.6	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	164.5(71-289)	120 (32-380)	83 (46-357)	0.01
LDL (mg/dL)	163.15 \pm 58.2	121.8 \pm 29.5	134 \pm 44.2	0.01
HDL (mg/dL)	49.4 \pm 13.2	48.4 \pm 11.7	50.8 \pm 14.9	0.85
TSH (μ U/mL)	8.57 (5.2-100)	1.35 (0.48-2.8)	8.33 (5.2-100)	0.001
FT4 (ng/dL)	7.2 \pm 3.3	10.7 \pm 1.7	8.3 \pm 3.03	0.051
ABI (Right) (Mean)	1.05 \pm 0.22	1.09 \pm 0.13	1.06 \pm 0.11	0.74
ABI (Left) (Mean)	1.05 \pm 0.24	1.12 \pm 0.10	1.11 \pm 0.10	0.25
SBP (mmHg)	130 (60-160)	130 (120-160)	120 (110-150)	0.11
DBP (mmHg)	80 (40-100)	80 (70-100)	80 (60-100)	0.42
BMI (kg/m ²)	31.1 \pm 6.4	28.4 \pm 5	28.4 \pm 6	0.24
WHR	0.97 \pm 0.06	0.92 \pm 0.07	0.92 \pm 0.06	0.07
Comorbidities				
Hypertension	50%	78.3%	8.7%	<0.001
Smoking	23.8%	10.5%	42.9%	0.06
Medication				
Only Statin	2	3	1	0.5
Only ARB/ACE inhibitor	7	8	0	
Only CCB	0	2	0	
ARB/ACE inhibitor + CCB	2	4	0	
ARB/ACE inhibitor + Statin	2	1	1	
ARB/ACE inhibitör + CCB + Statin	0	2	0	

PWV, pulse wave velocity, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, TSH: Thyroid stimulating hormone, FT4: Free thyroxin, ABI: Ankle-brachial index, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, BMI: Body mass index, WHR: Waist-hip ratio, ACE: Angiotensin converting enzyme, ARB: Angiotensin receptor blocker, CCB: Calcium channel blocker

aged controls. Our first significant finding is that there was no difference in PWV and ABI when comparing old aged patients with hypothyroidism with old aged controls. Our second significant finding is that PWV was higher in older patients with hypothyroidism than in younger patients with hypothyroidism, whereas ABI was similar in these groups.

Table 3a: Subgroup analysis of data in old aged patients

	Group I (n=22)	Group II (n=23)	p
Age (years)	71.4±8.02	73.6±5.4	0.10
Triglyceride (mg/dL)	164.5 (71-289)	120 (32-380)	0.35
LDL (mg/dL)	163.15±58.18	121.8±29.5	0.008
TSH (μIU/ml)	8.57 (5.2-100)	1.35 (0.48-2.8)	<0.001
PWV (m/s)	11.2±3.3	12.1±2.7	0.36
Hypertension	50%	78.3%	0.06

LDL: Low density lipoprotein, TSH: Thyroid stimulating hormone, PWV: Pulse wave velocity

Table 3b: Subgroup analysis of data in hypothyroid patients

	Group I (n=22)	Group III (n=23)	p
Age (years)	71.4±8.02	48.5±7.2	<0.001
Triglyceride(mg/dL)	164.5(71-289)	83 (46-357)	0.004
LDL (mg/dL)	163.15±58.2	134±44.2	0.78
TSH (μIU/mL)	8.57 (5.2-100)	8.33 (5.2-100)	0.3
PWV(m/s)	11.2±3.3	7.6±1.6	<0.001
Hypertension	50%	8.7%	0.003

LDL: Low density lipoprotein, TSH: Thyroid stimulating hormone, PWV: Pulse wave velocity

Table 4: Comparison of hypothyroid patients (group I + III) with older euthyroid controls (group II)

	Hypothyroidism (Group I + Group III) (n=45)	Euthyroidism Group II (n=23)	p
Age (years)	59.7±13.8	73.6±5.4	<0.001
PWV (m/s)	9.24 ± 3.1	12.1±2.7	<0.001
ABI (right)	1.06±0.17	1.09±0.13	0.44
ABI (left)	1.07±0.18	1.12±0.1	0.31
Triglyceride (mg/dL)	107 (46-357)	120 (32-380)	0.55
LDL (mg/dL)	149.4±53.3	121.8±29.5	0.10
HDL (mg/dL)	50.1±13.9	48.4±11.7	0.64
Smoking	33.3%	10.5%	0.11
Hypertension	28.9 %	78.3%	<0.001
BMI (Mean)	29.5±6.3	28.4±5	0.6
WHR (Mean)	0.95 ±0.06	0.92±0.07	0.16

PWV: Pulse wave velocity, ABI: Ankle brachial index, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, BMI: Body mass index, WHR: Waist-to-hip ratio

In this study, most patients with hypothyroidism had subclinical hypothyroidism with TSH <10 μIU/mL (Table 2). A cross-sectional study conducted in 755 subjects with SH aged >65 years found a nonsignificant odds ratio (OR) (1.02) for chronic heart disease (CHD), although the risk for CHD became significant for those with high (>10 mU/L) serum TSH values (14). Kvetny et al. (15) in a cross-sectional study in 1374 subjects (age range, 20-69 years) from the general population found that SH provided a significant OR (3.3) for cardiovascular disease (CVD) including CHD only in males aged <50 years, whereas no significant relationship was present in the overall population. Finally, in a large US cohort study in individuals aged 65 years or older, no difference was found in the prevalence of CHD or CVD between a group of 496 subjects with SH (mean age=73.2 years) and the euthyroid controls both at baseline and during a 13-year follow-up (16). Further support for this concept comes from a recent paper by Gussekloo et al. (17), who found a reduction of cardiovascular and all-cause mortality in subjects with mild hypothyroidism aged >85 years.

In contrast to the papers mentioned above, Masaki et al. (18) showed that raised arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index in old aged patients with subclinical hypothyroidism. Tudoran et al. (19) demonstrated that significant alterations of arterial stiffness observed in all hypothyroid patients (subclinical, overt, and severe hypothyroidism) and endothelial dysfunction was strongly related to the severity of thyroid disease.

However, the reason for the discrepant results found in the studies mentioned above remains unknown; possible explanations include type (longitudinal vs cross-sectional) and dimension of the studies, ethnic and environmental factors, and, most importantly, age. This characteristic suggests that there are age-dependent variations in sensitivity to the detrimental effects of mild thyroid failure on coronary flow. Subtle hypothyroidism could be protective for cardiovascular death in the oldest population (17).

Mazeffi et al. (20) showed, no significant association between hypothyroidism and lower extremity arterial disease. One large prospective study followed 338 patients with subclinical hypothyroidism and 2392 patients with euthyroidism over 4 years and found no increased risk of peripheral arterial disease during that time (21). The publication from the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease does not define hypothyroidism as a risk factor associated with peripheral arterial disease, although some limited evidence suggests that there may be an association between the two. (13) For example, Mya et al. (22) showed an association between subclinical hypothyroidism and symptomatic PAD in senior men and women. In a second study, women with peripheral

arterial disease were found to have significantly higher serum thyrotropin levels than controls (23).

In this study, PWV and hypertension were higher in older patients with hypothyroidism than in younger patients with hypothyroidism. Hypothyroidism causes a decrease in the release of endothelium driven relaxing factor (EDRF) resulting in endothelial dysfunction, systemic vascular resistance increases and diastolic hypertension occurs. Response to catecholamin mediated increase in inotropy is altered. Decreased response to beta-adrenergic stimulation results in cardiovascular autonomic dysfunction. Thyroid hormones regulate lipid and glucose metabolism. Hypothyroidism associated hyperlipidemia, metabolic syndrome, hypertension and endothelial dysfunction play a major role in increased cardiovascular risk and arterial stiffness. Hypertension is associated with increased stiffness of the aorta and large muscular arteries (24). Arterial stiffness was shown to be an independent predictor of cardiovascular disease in patients with hypertension. (25) In the study by Zhang et al. (26) showed increased PWV with aging. Moreover, hypertension was a risk factor for increased arterial stiffness in different age groups. With advancing age, most individuals experience stiffening of large conduit arteries, albeit at different rates. In agreement with our findings, Tanaka et al. (27,28) showed progressive PWV increases with advancing age.

Study Limitations

The limitation of this study was the small number of patients in the groups. However, it is not common to encounter patients with no history of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and diabetes mellitus, which are often seen in old aged patients. Some patients were using drugs that could affect the formation of arterial disease. We were fortunate that the distribution of such drug use was similar in groups. PWV and ABI assessment in old aged patients is an essential feature for its clinical application. Lastly, Although the anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin autoantibodies were lacking in the study, autoimmunity and increased inflammation play a role in atherosclerosis. It is well-known that autoimmunity is associated with elevated cytokine levels such as TNF-alpha and IL-6. This as a potential underlying mechanism of vascular dysfunction in autoimmune hypothyroidism, lack of autoantibodies as a limitation of this study. However, our operators were adequately trained in the relevant techniques. It would be better if our results were supported with additional studies that included a larger number of patients.

Conclusion

We found that ABI and PWV did not change in old aged patients with hypothyroidism, predominantly subclinical hypothyroidism when compared with old aged controls.

The increase in PWV was associated with both aging and hypertension. Studies with larger series are needed to increase the reliability of these results.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study is ethically approved by local ethics committee with number 15973.

Informed Consent: All subjects provided informed consent before entering the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: V.A., B.E.Ö., M.F.E., T.A., Design: V.A., B.E.Ö., M.F.E., T.A., Data Collection or Processing: V.A., B.E.Ö., M.F.E., T.A., Analysis or Interpretation: V.A., B.E.Ö., M.F.E., T.A., Literature Search: V.A., B.E.Ö., M.F.E., T.A., Writing: V.A., B.E.Ö., M.F.E., T.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. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. The aging thyroid. *Endocr Rev.* 1995;16:686-715.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-534.
3. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 1998;129:144-158.
4. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation.* 2001;104:3076-3080.
5. Sato Y, Nakamura R, Satoh M, et al. Thyroid hormone targets matrix Gla protein gene associated with vascular smooth muscle calcification. *Circ Res.* 2005;97:550-557.
6. Endo T, Komiya I, Tsukui T, et al. Re-evaluation of a possible high incidence of hypertension in hypothyroid patients. *Am Heart J.* 1979;98:684-688.
7. Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. *Hypertens Res.* 2003;26:615-622.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357.
9. Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE, et al. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin Sci (Lond).* 2007;113:157-170.
10. Lane HA, Smith JC, Davies JS. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2:19-30.
11. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, et al. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension.* 2001;37:1429-1433.
12. Grenon SM, Gagnon J, Hsiang Y. Video in clinical medicine. Ankle-brachial index for assessment of peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 2009;361:e40.
13. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:1:51-75.

14. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid*. 2003;13:595-600.
15. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:232-238.
16. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295:1033-1041.
17. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004;292:2591-2599.
18. Masaki M, Komamura K, Goda A, et al. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J*. 2014;78:1494-1500.
19. Tudoran M, Tudoran C. Particularities of endothelial dysfunction in hypothyroid patients. *Kardiol Pol*. 2015;73:337-343.
20. Mazzeffi MA, Lin HM, Flynn BC, et al. Hypothyroidism and the risk of lower extremity arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:957-962.
21. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*. 2005;165:2460-2466.
22. Mya MM, Aronow WS. Increased prevalence of peripheral arterial disease in older men and women with subclinical hypothyroidism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:68-69.
23. Powell J, Zadeh JA, Carter G, et al. Raised serum thyrotrophin in women with peripheral arterial disease. *Br J Surg*. 1987;74:1139-1141.
24. Mulvany MJ. Small artery remodeling in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2002;4:49-55.
25. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39:10-15.
26. Zhang YJ, Wu SL, Li HY, et al. [Comparison of arterial stiffness in non-hypertensive and hypertensive population of various age groups]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2018;46:56-63.
27. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:127-132.
28. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000;102:1270-1275.

Hemşire Adayı Stajyerlerde Hepatit - HIV Seroprevalansı ve Aşı ile Korunabilen Hastalıklara Karşı İmmünizasyon Oranları

Hepatitis - HIV Seroprevalence and Immunization Rates Against Vaccine-preventable Diseases Among Trainee Nurses

© Ercan Yenilmez, © Rıza Aytaç Çetinkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Hastanemizde staja başlayan hemşire adaylarında hepatit B, hepatit C ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) seroprevalansının ve ayrıca hepatit A, hepatit B, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği ve tetanoz koruyuculuk durumlarının ortaya konması, sonuçların literatür bilgileri eşliğinde yorumlanması.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize Eylül-Aralık 2018 tarihleri arasında staj öncesi tetkikler için başvuran hemşire adayları retrospektif olarak tarandı. Literatür taraması PubMed, Türk Medline, Google Scholar veri tabanlarında ilgili anahtar kelimeler ile son 15 yıldaki (2003 yılı sonrası) yayınların taranması ile yapıldı.

Bulgular: Toplamda 105 stajyer hemşire adayı çalışmaya dahil edildi. Çalışma sonuçlarımıza göre hepatit B'nin yüzey antijeni pozitif olgu saptanmadı, anti-hepatit C virüsü (HCV) bir olguda (%0,9) pozitif saptandı fakat bu olgu HCV-RNA sonucu negatifti. Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmayan bir hemşire adayında (%0,9) yeni anti-HIV pozitifliği saptandı. Olgular aşı ile korunabilen hastalıklar açısından değerlendirildiğinde antikor pozitiflik oranları hepatit A için %26,4, hepatit B için %81,8, kızamık için %70,6, kızamıkçık için %92,7, kabakulak için %86,5, suçiçeği için %95,8 ve tetanoz için %100 olarak saptandı. Anti-HBs antikor düzeyleri olguların 17'sinde (%17,3) 10'un altında, 17'sinde (%17,3) 11-50 mIU/mL arasındaydı. Tetanoz antikorunu saptanmayan olgu yoktu, 4 olguda (%9,8) 0,01-0,5 IU/mL arasında, 3 olguda (%7,3) 0,5-1 IU/mL arasında, 25 olguda (%61) 1-5 IU/mL arasında, 9 olguda (%21,9) >5 IU/mL tetanoz antikor düzeyi saptandı.

Sonuç: Stajyer hemşire adaylarında hepatit B ve C seropozitifliği düşük orandaydı, literatürde Türkiye'de ilk defa sağlık personel taramasında HIV pozitif olgu saptandı. Hepatit A ile karşılaşma oranları düşük olup yıllara göre belirgin azalma göstermekteydi. Çalışmamızda her üç hemşire adayından birinde kızamık hastalığına karşı immünizasyonun bulunmadığının gösterilmesi sağlık personelinin kızamığa karşı bağışıklığının mutlaka taranması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu ve benzeri çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesi, aşılama ve tarama testlerinin maliyet etkinliğinin ortaya konması ile ülkemizde etkin sağlık personeli aşılama programları oluşturulması açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık Çalışanı, İmmünizasyon, Hepatit, Kızamık, Seroprevalans

Abstract

Objectives: To reveal the seroprevalence rates of hepatitis B, C and human immunodeficiency virus (HIV), and the immunization rates against hepatitis A, hepatitis B, measles, mumps, rubella, chickenpox and tetanus among trainee nurses, and also to interpret the results in guidance of literature.

Materials and Methods: We searched the test results retrospectively of the nursing students who admitted to our hospital for traineeship between September and December 2018. Literature review was made by scanning the publications in the last 15 years (after 2003) in PubMed, Turk Medline and Google Scholar databases using the relevant keywords.

Results: A total of 105 trainee nurses were included in the study. According to our results, no hepatitis B surface antigen positive cases were detected, and anti-hepatitis C virus (HCV) was positive in one case (0.9%) with negative HCV-RNA. Anti-HIV positivity was detected for the first

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ercan Yenilmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 625 72 44 E-posta: ercanyenilmez79@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-1145-8856

Geliş Tarihi/Received: 08.04.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 12.06.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



time in a foreigner trainee nurse (0.9%). The antibody positivity rates for hepatitis-A, hepatitis-B, measles, rubella, mumps, varicella and tetanus were 26.4%, 81.8%, 70.6%, 92.7%, 86.5%, %95,8, 100%, respectively. Anti-HBs antibody levels were lower than 10 mIU/mL in 17 (17.3%) cases and between 11 and 50 mIU/mL in 17 (17.3%) cases. There were no cases with a tetanus antibody not detected, the number of cases with tetanus antibody levels between 0.01-0.5 IU/mL, 0.5-1 IU/mL, 1-5 IU/mL and >5 IU/mL were 4 (9.8%), 3 (7.3%), 25 (61%) and 9 (21.9%), respectively.

Conclusion: Hepatitis-B and C seropositivity was very low; HIV positivity was detected for the first time in the screening of medical personnel in Turkey. Hepatitis-A seropositivity rates were low and showed a significant decrease compared to years. Low immunization rates reveal the necessity of screening the immunity of the health personnel against measles. Our results and the results of the similar studies support the necessity and the cost-effectiveness of vaccination and screening programs of health care professionals.

Key Words: Health Care Professional, Immunisation, Hepatitis, Measles, Seroprevalence

Giriş

Sağlık personelinin bulaşıcı hastalıklarla karşılaşma ihtimalinin toplum geneline göre daha yüksek olması, bu grubun bağışıklama açısından öncelikli kılmaktadır. Bununla birlikte sağlık personelinin gerek hastanedeki riskli hasta grubuna gerekse kendi çevrelerine bulaştırıcılık açısından vektör görevi görmeleri de sağlık personelinin aşılama açısından öncelikli grup olmasının önemli nedenlerinden bir olarak görülebilir. Bu yüzden sağlık personeli aşılama politikaları açısından ayrı bir grup olarak ele alınır ve bu grup için bağışıklama önerilerinin birçoğu ortak olmakla birlikte ülkelerin epidemiyolojik özelliklerine göre aşılama önerileri de ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir (1).

Çalışmamızda hastanemizde staja başlayan hemşire adaylarında hepatit A, B, C ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) seroprevalansı ile hepatit A, B, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği ve tetanoz antikor durumlarının ortaya konması, bu suretle mesleğe yeni başlayacak olan sağlık personelinde bu hastalıklar ve aşılama yönünden rutin tarama ihtiyacının olup olmadığının ortaya konmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Araştırmamız retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Bu amaçla hastane bilgi işlem sistemi üzerinden 1 Eylül ve 31 Aralık 2018 tarihleri arasında staj öncesi tetkikler için Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu öğrencileri geriye dönük taranmıştır. Bu öğrencilerde çalışılan anti-hepatitis A virüs (HAV), immünoglobülin G (IgG), hepatit B'nin yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B çekirdek antikor (anti-HBc) IgG, hepatit B yüzey antikor (anti-HBs), antikor saptayan tarama testi (anti-HCV), anti-HIV, kızamık IgG, kızamıkçık IgG, kabakulak IgG, varisella IgG ve tetanoz antikor düzeyleri taranan parametrelerdi. Tetanoz antikor titre tayini enzim bağlantılı bağışıklık (ELISA) test kiti ile (Immunolab GmbH, Kassel, Germany), diğerleri kemilüminesans mikropartikül immünoassay (Abbot®, Architect System) yöntemi ile üretici firma talimatları doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar Microsoft Excel programına kaydedildi, temel istatistik hesaplamaları (ortanca, minimum, maksimum değerler) ile sayı ve yüzde hesaplamaları yapıldı.

Ayrıca Türkiye'de bu konuda yayımlanmış olan çalışmalar sistematik olarak tarandı; PubMed, Türk Medline, Google Scholar veri tabanlarında ilgili anahtar kelimeler (anti-HAV IgG, HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV, kızamık IgG, kızamıkçık IgG, kabakulak IgG, suçiçeği IgG, tetanoz antikor düzeyleri, seroprevalans oranı, seropozitiflik oranı, aşılama oranı) ile son 15 yıldaki (2003 yılı sonrası) literatür taraması yapıldı. Tam metnine ulaşılan yayınlar sistematik olarak derlendi ve tartışma bölümünde bu yayınlara yer verildi.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.03.2019 tarih ve 19/39 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Bulgular

Toplamda 105 stajyer hemşire adayı çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 19,87 (minimum= 18, maksimum= 23), 96'sı (%91,4) kadın, 4'ü (%3,91) yabancı uyruklu idi. Dahil edilen grupta her bir alt grup için çalışılan tetkik sayısı ve pozitiflik yüzdeleri Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışma sonuçlarımıza göre HBsAg pozitif olgu yoktu, anti-HCV bir olguda pozitif saptandı (%1) fakat bu olgu HCV-RNA sonucu negatifti. Çalışmamızda

Tablo 1: Olgulardaki seropozitiflik ve immünizasyon oranları

Toplam Olgu n=105	Olgu sayısı (n) (Test çalışılan)	Pozitif sonuç (n)	Pozitif sonuç (%)
Anti-HAV IgG	91	24	%26,4
HBsAg	101	0	0
Anti-HBc IgG	77	1	%1,3
Anti-HBs	98	81	%82,7
Anti-HCV	99	1 ^a	%0,9
Anti-HIV	99	1 ^b	%0,9
Kızamık IgG	51	36	%70,6
Anti-rubella IgG	41	38	%92,7
Kabakulak IgG	37	32	%86,5
Varisella IgG	72	69	%95,8
Tetanoz antikor	41	41	%100

^aDoğrulama (Hepatit C virüsü-RNA) negatif, ^bWestern-blot doğrulama pozitif, HAV: Hepatit A virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HBsAg: Hepatit B'nin yüzey antijeni, HBc: Hepatit B çekirdek antikor, IgG: Immünoglobülin G, Anti-HCV: Antikor saptayan tarama testi

bir olguda (%1) anti-HIV pozitifliği mevcuttu, bu olgu Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmayan bir naif olguydu.

Olgular aşı ile korunabilen hastalıklar açısından değerlendirildiğinde immünizasyon durumu hepatit A için %26,4, hepatit B için %81,8, kızamık için %70,6, kızamıkçık için %92,7, kabakulak için %86,5, suçiçeği için %95,8 ve tetanoz için %90,2 olarak saptandı (Tablo 1). Anti-HBs antikor düzeylerine göre olgular sınıflandırıldığında, olguların 17'sinde (%17,3) antikor düzeyi 10'un altında, 17'sinde (%17,3) 11-50 mIU/mL arasında, 30'unda (%30,6) 50 ila 500 mIU/mL arasında, 13'ünde (%13,2) 500 ila 1000 mIU/mL arasında ve 21'inde (%21,4) >1000 mIU/mL saptandı (Tablo 2). Tetanoz antikor düzeyi saptanmayan olgu yoktu, 4 olguda (%9,8) 0,01-0,5 IU/mL arasında, 3 olguda (%7,3) 0,5-1 IU/mL arasında, 25 olguda (%61) 1-5 IU/mL arasında, 9 olguda (%21,9) >5 IU/mL tetanoz antikor düzeyi saptandı (Tablo 3).

Tartışma

Sağlık çalışanları hem kan yoluyla bulaşan hem de aşı ile korunabilen bulaşıcı hastalıklar açısından değerlendirildiğinde hem kendileri hem de bakım yaptıkları hastalar açısından özel olarak ele alınması gerekmektedir. Bu sebeple sağlık çalışanları hem işe girişlerinde hem de belirli aralıklarla bulaşıcı hastalıklar ve immünizasyon durumu açısından taramaktadır. Bu konudaki en temel öneriler Amerikan Aşılama Uygulamaları üzerine Danışma Komitesi'nin sağlık personelinin aşılama kılavuzunda yer almakla birlikte ülkemizin de epidemiyolojik farklılıklarından doğan ihtiyaçlarından ötürü yerel kılavuz önerileri de göz önünde bulundurulmalıdır (2,3). Hepatit B, C ve HIV serolojik taraması kan yolu ve kesici-delici alet yaralanması yolu ile bulaşma riski olan hastalıklar olması açısından, anti-HBs, kızamık IgG, kızamıkçık

Tablo 2: Olguların anti-HBs antikor düzeylerine göre dağılımı

n (Total)=98	0-10 (mIU/mL)	10-50 (mIU/mL)	50-500 (mIU/mL)	500-1000 (mIU/mL)	>1000 (mIU/mL)
Anti-HBs (n)	17	17	30	13	21
(%)	17,3	17,3	30,6	13,2	21,4

Anti-HBs: Hepatit B yüzey antikor

Tablo 3: Tetanoz antikor seviyesine göre önerilen aşılama prosedürü ve çalışmamızdaki hasta dağılımı (Toplam hasta sayısı= 41)

IU/mL	Aşı ile korunma düzeyi	Önerilen aşılama	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
<0,01	Bağışıklık yok	Temel aşılama	0	0
0,01-0,5	Bağışıklık yetersiz	Tekrar dozu	4	9,8
0,5-1,0	Bağışıklık yeterli	Koruyuculuk 3 yıl	3	7,3
1,0-5,0	Bağışıklık yeterli	Koruyuculuk 5 yıl	25	61
>5	Bağışıklık yeterli	Koruyuculuk >5 yıl	9	21,9

IgG, kabakulak IgG, varisella IgG ve tetanoz antikor düzeyleri ise kılavuzlar tarafından aşılama önerileri olması açısından çalışmaya dâhil edildi. Sağlık çalışanları her ne kadar hepatit A açısından özel bir risk grubu oluşturmasa da klinik pratikte bu açıdan da taramaları yapılmakta ve gerekli ise genel erişkin aşılama önerileri çerçevesinde aşılanmaları önerilmektedir.

Çalışmamız sonuçlarına göre HBsAg pozitifliği hiç saptanmamıştır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde sağlık personelinde HBsAg pozitifliğinin %0,4-3,1 arasında değişmekle birlikte büyük oranda %1'in altında olduğu gösterilmiştir (Tablo 4) (4-14). Oranların yıllara göre belirgin bir değişiklik göstermediği, ayrıca tüm serilerde Türkiye'deki toplumdaki genel HBsAg pozitiflik oranlarından belirgin olarak daha düşük olduğu göze çarpmaktadır. Hepatit B ile karşılaşma oranının da %1,3 en düşük oran olarak çalışmamızda bildirildiği görülmektedir, bu oran literatüre bakıldığında %41,2'ye kadar çıktığı görülmektedir (14). Anti-HCV pozitiflik oranları üzerine yapılan çalışmalarda %0-1 arasında değişmektedir, çalışmamızdaki %0,9'lik oran tek olgudaki pozitifliğe ait olup bu olgu yalancı pozitif olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4) (5-9,11,13). Diğer çalışmalardaki pozitif olguların doğrulanmış olgular olup olmadığı bilinmemektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sağlık çalışanı taramasında anti-HIV pozitifliği gösterilmemiştir (5,6,9,11,13). Çalışmamızda bir hemşire adayı stajyerde anti-HIV pozitif olarak saptandı ve bu olgu literatürde yapılmış çalışmalardaki ilk HIV pozitif olgu olup sonradan antiretroviral tedavi başlanıp kliniğimizde takibe alınan yabancı uyruklu bir olguydu. Her 25 kişiden birinin yabancı uyruklu olduğu, Dünyanın dört bir yanından yabancı uyruklu öğrencilerin bulunduğu günümüz Türkiye'sinde bu öğrencilerin taramalarının yapılırken ülkemizde endemik olmayan hastalıkların da taramada göz önünde bulundurulması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Ülkemizde hepatit B aşılması 1998, hepatit A aşılması ise 2012 yılında rutin çocukluk çağı aşılama programına dahil edilmiştir. Yaş ortalamasının 19,87 olduğu çalışmamızdaki sağlık personelinin çok büyük oranının hepatit B aşılama dönemi sonrası, tamamının hepatit A aşılama dönemi öncesi doğmuş olduğu değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarımızın ve literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları yorumlanırken çalışmanın yapıldığı yıl bu dönemler açısından göz önünde bulundurulmalıdır. Tablo 4'teki yayınlar değerlendirildiğinde, aşılama dönemi sonrasında yapılmış çalışmalarda hem sağlık bölümü öğrencilerde hem de daha ileri yaşta olma ihtimali olan normal hastane personelinde 2011 yılından itibaren anti-HBs pozitiflik oranlarında belirgin artış görülmektedir (4-16). Bu sonuçlar çocukluk çağı aşılamalarına ek olarak sağlık personelinde de hepatit B aşılmasına karşı bilinç durumunun 2011'den itibaren geliştiği yönünde yorumlanabilir. Hepatit antikor düzeylerine bakıldığında %17,3 olguda anti-HBs negatif iken olguların yine %17,3'sinde anti-HBs düzeyinin 50 mIU/mL'nin altında olduğu gözlemlendi; anti-HBs negatif olan olgular rutin erişkin bağışıklama açısından değerlendirilirken 50 mIU/mL'nin altında antikor düzeyi olan olgulara tek

hatırlatma dozu uygulandı. Hepatit A açısından sonuçlarımız değerlendirildiğinde çalışmamızda her 4 hemşire adayından birinin hepatit A virüsü ile karşılaşmamış ve aşılanmamış olduğu göze çarpmaktadır. Literatüre bakıldığında toplum geneline paralel olarak son yıllarda hepatit A ile karşılaşma oranlarının belirgin olarak azaldığı görülmektedir ve hatta Kader ve ark.'nın (17) 2015'de yayınladığı çalışmada bu oranın %15'ler seviyesine kadar gerilediği görülmektedir. Bu durum hepatit A aşılmasının çocukluk çağı rutin aşılama programına eklenmiş olmasının haklılığını göstermektedir.

Kızamık aşılması ülkemizde 1970 yılından itibaren çocukluk çağı aşılama takvimine alınmış, 1998 yılından itibaren ise ilkökul 1. sınıfa kızamık rapel dozu eklenmiştir. Çalışmamızın en belirgin sonuçlarından biri kızamık antikor pozitifliği oranlarının literatürdeki çalışmalar içinde %70,6 oran ile belirgin olarak düşük saptanmasıydı (Tablo 5) (4,8,12,14,15,18-20). Cabadak

ve ark.'nın (14) 2003 yılında yaptığı çalışmadaki %56,5'lik oran dışında 2005 yılından sonraki tüm yayınlarda kızamık antikor pozitifliği %90'ların üzerinde iken çalışmamızda gösterilen bu oran sağlık çalışanlarındaki kızamık taramalarının daha sıkı şekilde yapılmasına ve bu konuda geniş ölçekli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulduğunun göstergesidir. Yapılacak olan çalışmalarda düşük oranların gösterilmesi durumunda tarama yapılmasının maliyet etkin olup olmadığının araştırılması ve gereğinde tarama yapılmaksızın rutin rapel aşılama yapılması gündeme gelebileceği değerlendirilmiştir. Kızamık aşısı 2006 yılından itibaren kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşılarını içeren üçlü aşı olarak yapılmakta olup 2013 yılında ise suçiçeği aşısı rutin aşılama takvimine eklenmiştir. Çalışmamızdaki kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği antikor pozitiflik oranlarının da Cabadak ve ark. (14) çalışması dışında literatürdeki en düşük oranlar olduğu göze çarpmaktadır, diğer çalışmalar da göz önüne alındığında bu

Tablo 4: 2003 yılı sonrası Türkiye'de sağlık personelinde Hepatit ve HIV seropozitifliği ile ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları

Çalışma	Yıl	Çalışma yeri	Çalışma grubu	Olgu Sayısı	Anti HIV (%)	Anti HCV (%)	HBsAg (%)	Anti HBc IgG (%)	Anti HBs (%)	
Çalışmamız	2018	İstanbul	Hemşire ögr.	105	1,0	1,0	0	1,3	82,7	26,4
Özgüler ve ark. (4)	2015	Elazığ	Sağlık çalışanı	1860	-	-	3,1	-	56,5	84,5
Boşnak ve ark. (5)	2013	Gaziantep	Hemşire/teknisyen	199	0	0	0,5	-	81,4	-
Korkmaz ve ark. (6)	2013	Eskişehir	Sağlık çalışanı	586	0	0,2	0,9	2,8	86	71,7
Baysal ve Kaya (7)	2012	Diyarbakır	Sağlık çalışanı	823	-	0,12	1,7	13,9	81,8	-
Türe ve ark. (8)	2012	Kayseri	Hemşire	739	-	0,2	1	-	92,3	-
Uludağ Altun ve ark. (9)	2011	Ankara	Sağlık çalışanı	705	0	0	1,3	1,4	88,4	-
Akçalı ve ark. (10)	2010	Çanakkale	Sağlık çalışanı	256	-	-	0,4	8,6	64,8	-
Özer ve ark. (11)	2010	Hatay	Sağlık çalışanı	230	0	0,4	0,4	-	57,8	-
Kutlu ve ark. (12)	2009	Konya	Tıp fak. ögr.	351	-	-	0,7	-	57,6	-
İnci ve ark. (13)	2008	Kayseri	Sağlık çalışanı	292	0	0,34	1,0	18,5	62,7	-
Cabadak ve ark. (14)	2003	Ankara	Tıp fak. ögr.	177	-	-	2,8	41,2	67,2	74
Cılız ve ark. (15)	2012	Manisa	Sağlık çalışanı	309	-	-	-	-	84,1	-
Çetinkol ve ark. (16)	2012	Ordu	Sağlık lisesi ögr.	200	-	-	-	-	89	39,5
Kader ve ark. (17)	2015	Niğde	Hemşire ögr.	423	-	-	-	-	-	15,6

HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HBs: Hepatit B yüzey antijeni

Tablo 5: 2003 yılı sonrası Türkiye'de sağlık personelinde çocukluk çağı rutin aşılama programında yer alan hastalıklara karşı immünizasyon ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları

Çalışma	Yıl	Çalışma yeri	Çalışma grubu	Olgu sayısı	Kızamık IgG (%)	Anti Rubella IgG (%)	Kabakulak IgG (%)	Varisella IgG (%)	Tetanoz IgG (%)
Yenilmez*	2018	İstanbul	Hemşire ögr.	105	70,6	92,7	86,5	95,8	100
Özgüler ve ark. (4)	2015	Elazığ	Sağlık çalışanı	1860	99,1	97,7	-	-	-
Türe ve ark. (8)	2012	Kayseri	Hemşire	739	92,3	96,8	89,2	97,9	-
Kutlu ve ark. (12)	2009	Konya	Tıp fak. ögr.	351	91,6	97,2	93,5	-	-
Cabadak ve ark. (14)	2003	Ankara	Tıp fak. ögr.	177	56,5	96	92,1	56,5	80
Cılız ve ark. (15)	2012	Manisa	Sağlık çalışanı	309	99,7	97	99,7	99,7	93,5
Alp ve ark. (18)	2011	Kayseri	Sağlık çalışanı	1255	96	100	93	98	-
Aypak ve ark. (19)	2010	Van	Sağlık çalışanı	284	93,7	97,5	90,8	98,2	-
Celikbas ve ark. (20)	2005	Ankara	Sağlık çalışanı	363	98,6	98,3	92,2	98	-

üç hastalık açısından antikor pozitiflik oranlarının yıllar içinde belirgin değişmediği görülmektedir (Tablo 5).

Ülkemizde tetanoz aşılması 1968 yılından itibaren difteri-boğmaca-tetanoz üçlü aşılmasının parçası olarak yapılmakta olup 1994 yılında neonatal tetanoz önleme stratejisi kapsamında gebeler de aşılama kapsamına alınmıştır. Çalışmamızda tetanoz antikor düzeyi çalışılan 41 olguda pozitiflik oranı %100 idi, fakat %9,8'inde rapel aşılama önerilen grup olan bağışıklığın yetersiz düzeyde olduğu kabul edilen gruptaydı. Sağlık personelinde yapılan diğer iki çalışmadan birinde bu oran %80 iken diğerinde %93,5 olarak saptanmıştı, fakat bu çalışmalarda antikor düzeyleri ve bu düzeylere göre alt gruplar verilmemişti (14,15). Tetanoz antikor düzeylerinin tespitine yönelik risk gruplarında geniş kapsamlı çalışmaların yapılarak bu gruplarda antikor düzeyinin bakılmasının maliyet-etkin olup olmadığının belirlenmesinin yararlı olacağı değerlendirilmiştir.

Sonuç

Çalışmamızda genç yaşta stajyer hemşire adaylarında hepatit B ve C seropozitifliği düşük orandadır, literatürde ilk defa sağlık personel taramasında HIV pozitif olgu saptanmıştır. Hepatit A ile karşılaşma oranları çok düşük olup yıllara göre belirgin azalma göstermiştir. Hepatit B aşılama oranları muhtemel çocukluk çağı aşılama programının etkisi ile yüksek oranda saptanmıştır. Çalışmamızda her üç hemşire adayından birinde kızamık hastalığına karşı immünizasyonun bulunmadığının gösterilmesi ve son yıllardaki en düşük antikor pozitifliğinin saptanması ülkemizde sağlık personeli aşılama programının en önemli unsurlarından olan kızamık hastalığına karşı bağışıklık durumunun mutlaka taranması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu ve benzeri çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesi, aşılama ve tarama testlerinin maliyet etkinliğinin ortaya konması ile ülkemizde etkin sağlık personeli aşılama programları oluşturulması açısından önem arz etmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar tarih: 29.03.2019, karar No: 19/39).

Hasta Onayı: Tüm katılımcılara araştırma ile ilgili gerekli bilgiler verilerek onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

Kaynaklar

1. Ozisik L, Tanriover MD, Altinel S, et al. Vaccinating healthcare workers: Level of implementation, barriers and proposal for evidence-based policies in Turkey. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13:1198-1206.
2. Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60:1-45.
3. Erişkin Bağışıklama Rehberi. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD). <http://ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri>. İstanbul, 2016.
4. Özgüler M, Saltık-Güngör L, Kaygusuz T, et al. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, Hepatit B, Kızamık ve Kızamıkçık Seroprevalansı. *Klimik Derg* 2016;29:10-14.
5. Boşnak VK, Karaoğlan İ, Namıduru M, et al. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi sağlık çalışanlarında Hepatit B, Hepatit C ve HIV seroprevalansı. *Viral Hepatitis J.* 2013;19:11-14.
6. Korkmaz P, Çevik-Çağlan F, Aykın N, et al. Bir Devlet Hastanesindeki Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, B, C ve HIV İnfeksiyonu Seroprevalansı. *Klimik Derg.* 2013;26:64-67.
7. Baysal B, Kaya Ş. Bir Eğitim Araştırma Hastanesi Personelinde HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2012;18:94-97.
8. Türe Z, Ulukılıç A, Cevahir F, et al. Sağlık Çalışanlarında Hepatit B, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak ve Suçiçeğinde Bağışıklık Oranları. *Flora* 2013;18:98-102.
9. Uludağ Altun H, Eraslan A, Özdemir G. İkinci Basamak Bir Hastanedeki Sağlık Çalışanlarının HBV, HCV VE HIV Seroprevalansları. *Viral Hepatit Derg.* 2012;18:120-122.
10. Akçalı A, Şener A, Tatman Otkun M, et al. Üçüncü Basamak Bir Hastanede Sağlık Çalışanlarında Hepatit B Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2013;19:36-40.
11. Özer B, İnci M, Duran N, et al. Üniversite hastanesi sağlık çalışanlarında HBV, HCV ve HIV seropozitifliğinin hastaneye başvuranlarla karşılaştırılması. *J Exp Clin Med.* 2010;27:46-49.
12. Kutlu R, Çivi S, Aslan R. Tıp Fakültesi Kız Öğrencilerinde Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak ve Hepatit B Seroprevalansı. *TAF Prev Med Bull.* 2011;10:549-556.
13. İnci M, Aksebzezi AT, Yağmur G, et al. Hastane çalışanlarında HBV, HCV ve HIV seropozitifliğinin araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Derg.* 2009;66:59-66.
14. Cabadak H, Arman D, Dizbay M. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Aşıyla Önlenebilen Hastalıkların Seroprevalansının Araştırılması. *Flora.* 2008;13:136-141.
15. Cılız N, Gazi H, Ecemiş T, et al. Sağlık Çalışanlarında Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği, Difteri, Tetanos ve Hepatit B Seroprevalansı. *Klimik Derg.* 2013;26:26-30.
16. Çetinkol Y, Altunçekiç Yıldırım A. Sağlık Meslek Lisesi Öğrencilerinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HAV IgG Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg.* 2012;18:23-25.
17. Kader Ç, Erbay A, Kılıç Akça N, et al. Hepatitis A immunisation need in nursing students in Turkey. *Trop Doct.* 2018;48:221-224.
18. Alp E, Cevahir F, Gökahmetoğlu S, et al. Prevacination screening of health-care workers for immunity to measles, rubella, mumps, and varicella in a developing country: What do we save? *J Infect Public Health.* 2012;5:127-132.
19. Aypak C, Bayram Y, Eren H, et al. Susceptibility to Measles, Rubella, Mumps, and Varicella-zoster Viruses among Healthcare Workers. *J Nippon Med Sch.* 2012;79:453-458.
20. Celikbas A, Ergonul O, Aksaray S, et al. Measles, rubella, mumps, and varicella seroprevalence among health care workers in Turkey: is prevaccination screening cost-effective? *Am J Infect Control* 2006;34:583-587.

Perkütan Endoskopik Gastrostomi Takılan Hastaların Uzun Dönem Takip Sonuçları ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Long-term Follow-up Results of Patients with Percutaneous Endoscopic Gastrostomy and Factors Affecting Survival

© Evrim Kahramanoğlu Aksoy¹, © Ferdane Salmaz¹, © Muhammet Akpınar¹, © Zeynep Göktaş², © Metin Uzman¹, © Yaşar Nazlıgül¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG), etkinlik ve güvenilirliği iyi bilinen, oral beslenemeyen hastalarda sıklıkla uygulanan minimal invaziv bir yöntemdir. Literatürde PEG uygulanan hastalarda uzun dönem takip sonuçlarını inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Biz bu çalışmada PEG uygulanan hastalarda uzun dönem takip sonuçlarını ve mortaliteyi etkileyen faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013-Haziran 2018 tarihleri arasında PEG takılan 203 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, işlem sonrası takip süreleri, varsa komplikasyonları, PEG endikasyonları, işlem sırasındaki laboratuvar parametreleri hasta dosyalarından kaydedildi. Takip süreleri boyunca hastalarda mortalite oluşumu ve zamanı, ölüm bildirim sistemi üzerinden tespit edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 203 hasta (101 erkek, 102 kadın) dahil edildi. Hastaların ortanca yaşları 77 idi (18-96). En sık PEG endikasyonu %34 sıklıkta inme olarak gözlenirken bunu demans (%28,6), malignite (%10,8) ve diğer (%15,8) nedenler takip etti. Ortanca takip süresi 33,6 ay (30,5-36,7), ortanca sağkalım süresi 22 ay [%95 güven aralığı (CI): 22,8-30,5] olarak tespit edildi. Hastaların mortalite oranları ilk 1 ayda %1,5, 3 ayda %3, 1 yılda %12,3, 2 yılda 26,6, 3 yılda %34,5, 5 yılda %44,3 olarak bulundu. PEG endikasyonları mortalite arasında ilişki saptanmazken hiponatremi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (olasılık oranı: 1,07; p=0,027; %95 CI).

Sonuç: PEG endikasyonları mortalite arasında ilişki saptanmazken hiponatremi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Anahtar Kelimeler: Perkütan Endoskopik Gastrostomi, Mortalite, Takip Sonuçları

Abstract

Objectives: Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is a minimally invasive procedure with well-known efficacy and safety that is frequently used in patients who cannot be fed orally. In the literature, studies investigating long-term follow-up results in patients undergoing PEG are limited. In this study, we aimed to determine the long-term follow-up results and the factors affecting mortality in patients undergoing PEG.

Materials and Methods: Two hundred and three patients who underwent PEG placement between January 2013 and June 2018 were evaluated retrospectively. The demographic characteristics of the patients, postoperative follow-up times, complications, PEG indications, laboratory parameters during the procedure were recorded from the patient files. During the follow-up period, the mortality and time of the patients were determined via the death notification system.

Results: A total of 203 patients (101 male, 102 female) were included in the study. The median age of the patients was 77 years (18-96). The most frequent PEG placement indication was stroke with a frequency of 34%, followed by dementia (28.6%), malignancy (10.8%) and other (15.8%) reasons. The median follow-up period was 33.6 months (30.5-36.7) and the median survival was 22 months [95% confidence interval (CI): 22.8-30.5]. Mortality rates were 1.5% in the first month, 3% in 3 months, 12.3% in 1 year, 26.6 years in 2 years, 34.5% in 3 years and 44.3% in 5 years. There was no correlation between PEG indications and mortality, but there was a statistically significant correlation between hyponatremia and mortality (Odds ratio: 1.07, p=0.027, %95 CI).

Conclusion: There was no statistically significant relationship between PEG placement indications and mortality, but there was a statistically significant correlation between hyponatremia and mortality.

Key Words: Percutaneous Endoscopic Gastrostomy, Mortality, Follow-up Results

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Evrim Kahramanoğlu Aksoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 212 15 79 E-posta: evrims1979@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0001-8887-3428

Geliş Tarihi/Received: 27.12.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 17.04.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG); gastrointestinal sistemin absorpsiyon ve motilite fonksiyonu devam eden oral yolla yeterince beslenemeyen hastalarda karın duvarı ile mide boşluğu arasına tüp yerleştirme işlemidir. İlk defa 1980 yılında Gauderer ve ark. (1) tarafından cerrahi gastrostomiye alternatif olarak geliştirilmiştir.

Genel anestezi gerektirmemesi, işlem süresinin kısa oluşu, cerrahiye göre daha az invaziv bir işlem oluşu, düşük maliyetli oluşu ve hastaya gerekli olan nütisyonel desteğin etkili bir şekilde sağlanması uygulama yaygınlığını arttırmıştır. En çok uygulandığı hasta grupları kalıcı nörolojik problemi olan hastalar (serebrovasküler hastalık, demans, alzheimer, parkinson, amiyotrofik lateral skleroz, vb.), sık aspirasyon pnömonisi geçiren hastalar, kas hastaları (progressif musküler distrofi, vb.), kanser hastaları olarak sayılabilir (2,3).

PEG uygulaması 4 haftadan uzun beslenme desteğine ihtiyaç duyan 2 aydan uzun yaşam beklentisi olan hastalar için düşünölmelidir. Etkili ve güvenilir bir yöntem olarak erken dönem ve geç dönem komplikasyonları vardır. PEG ile ilişkili mortalite oranı %1 civarındadır. İşlem sırasında görölen başlıca komplikasyonlar; karın duvarında kanama, pnömoperitoneum, periostomal sızıntı, intraperitoneal kanama işlem sonrasında görölen komplikasyonlar; yara yeri enfeksiyonu, nekrotizan fasit, gastrokolonik fistöl, peritonit, tüpün tıkanması, çıkması, aspirasyon, tümör migrasyonu, tüpün mide duvarına gömülmesi sayılabilir (3-5).

Daha önceki çalışmalarda hipoalbuminemi, ileri yaş, işlem sırasındaki düşük vücut kitle indeksi, ileri evre malignansi, serebrovasküler hastalık PEG sonrası mortalite ile ilişkili bulunmuştur (6-9). Bizim çalışmamızın amacı PEG taktığımız hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörleri ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Dizayını ve Hasta Popölasyonu

Çalışmamızda Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Ocak 2013-Haziran 2018 tarihleri arasında PEG takılan 203 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. PEG takılan hastaların yaşları, cinsiyetleri, işlem sonrası takip süreleri, varsa komplikasyonları, PEG endikasyonları, işlem sırasındaki hemoglobin, lökosit, trombosit, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin, alanin aminotransferaz, asetilaminotransferaz, gama-glutamil transferaz, alkalen fosfataz değerleri hasta dosyalarından kaydedildi. Otuz gün içerisinde gelişen komplikasyonlar erken komplikasyon, 30 gün sonrasında gelişen komplikasyonlar geç komplikasyon olarak

değerlendirildi. Hastalar işlemden sonra 24. saate, 1. haftada 1. ayda, 3. ayda ve sonrasında her üç ayda bir beslenme hemşiresi tarafından erken ve geç komplikasyonlar ve ürün kullanımı açısından değerlendirilmiştir.

PEG Uygulama İşlemi

Hastalara işlemden 8 saat önce beslenmeleri kesilerek klasik pull tekniği ile PEG tüpü yerleştirildi. İşlem sırasında 20 Fr EndoVive-PEG kiti (Boston, USA) kullanıldı. Hasta herhangi bir antibiyotik almıyorsa standart olarak 1 gr sefazolin sodyum, intravenöz yolla, işlemden 4 saat önce profilaktik olarak uygulandı. İşlem sonrası hastaların beslenmesine standart olarak 6 saat sonra diyetisyen tarafından belirlenen ürünlerle başlandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veriler için SPSS 22.0 for Windows kullanıldı. Niteliksel veriler sayı ve yüzde olarak, niceliksel veriler standart sapma ile ifade edilmiştir. Sağkalım Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışma verilerine sağlıklı bir şekilde ulaşılan toplam 203 hasta dahil edildi. Hastaların 101 erkek, 102 kadın olup ortalanca yaşları 77 idi (18-96). Ortanca takip süresi 33,6 ay (30,5-36,7), ortalanca sağkalım süresi 22 ay (%95 güven aralığı (CI): 22,8-30,5) olarak tespit edildi. En sık PEG endikasyonu inme olup 69 hastaya (%34) bu endikasyonla PEG takılmıştı. Diğer endikasyonlar ise sıklık sırasına göre demans (%28,6), malignite (%10,8) ve diğer (%15,8) nedenlerdi (Tablo 1). Çalışmamızda PEG ilişkili erken dönem komplikasyonları toplam 34 hastada (%16,7) izlendi ve bu komplikasyonlardan en sık göröleni PEG tüpü tıkanması veya PEG tüpünün yerinden çıkmasıydı. Geç dönem komplikasyonlar ise toplam 40 hastada (%19,7) izlenmiş olup burada da en sık izlenen komplikasyon, erken dönemde olduğu gibi PEG tüpünün tıkanması ve PEG tüpünün çıkmasıydı. PEG işlemi ile ilişkili hiçbir hastada mortalite görülmedi (Tablo 2).

Hastaların mortalite oranları ilk 1 ayda %1,5, 3 ayda %3, 1 yılda %12,3, 2 yılda 26,6, 3 yılda %34,5, 5 yılda %44,3 olarak bulundu (Tablo 1). Hastaların takibinde 5. yılda 113 hasta hayatta iken 90 hasta takip süresinde kaybedildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde PEG endikasyonu mortalite arasında ilişki saptanmadı (Tablo 3). Hiponatremi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (olasılık oranı:1,07, p=0,027, %95 CI) (Tablo 4). Sağkalım sürelerine bakıldığında inme hastalarında toplam sağkalım süresi 31,8 ay demans hastalarında 27,4 ay, Parkinson hastalarında 17,4 ay, motor nöron bozukluğu olan hastalarda 22,5 ay, malignite hastalarında 27,3 ay olarak saptandı ve hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tartışma

Beslenme yetersizliğinin hastaların morbidite ve mortaliteleri üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Yeterli beslenme ile cerrahi ve hastalık sonrası iyileşme hızlanmakta, hastanede kalış süresi kısalmaktadır (10). Ağız yolu ile yeterli beslenemeyen hastalarda parenteral ya da enteral beslenme sağlanmaktadır. Enteral beslenme ile mukozal atrofi ve bakteriyel translokasyon azalır ve gastrointestinal sistemin fonksiyonel bütünlüğü

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n=203
Yaş (yıl) (medyan, alt-üst)	77 (18-96)
Cinsiyet % (Erkek/Kadın)	49,8/50,2
Takip süresi (ay) (medyan, alt-üst)	18 (0-60)
Hayatta kalma süresi (ay) (medyan, %95 CI)	22 (22,8-30,5)
Endikasyon oranları (%)	
İnme	(69) %34,0
Demans	(58) %28,6
Parkinson	(14) %6,9
Motor nöron hastalığı	(8) %3,9
Malignite	(22) %10,8
Diğer*	(32) %15,8
Mortalite oranları (%)	
1 ay	(3) %1,5
3 ay	(3) %3
1 yıl	(19) %12,3
2 yıl	(29) %26,6
3 yıl	(16) %34,5
≥5 yıl	(20) %44,3

*Diğer: Sıvı-elektrolit dengesizliği: 4 hasta, Creutzfeld-Jakop hastalığı: 1 hasta, Genel durum bozukluğu: 6 hasta, Guillain-Barre: 1 hasta, Sık aspirasyon pnömonisi geçirme: 5 hasta, Baş-boyun travması: 5 hasta, Anoreksia nervosa: 1 hasta, Yanık: 1 hasta, Respiratuvar yetmezlik: 3 hasta, Trakeo-özofageal fistül: 2 hasta, Kalp yetmezliği: 2 hasta, Akut böbrek yetmezliği: 1 hasta, CI: Güven aralığı

korunur. Enfeksiyon sıklığının daha az oluşu ve daha ekonomik olması sebebi ile parenteral beslenmeye tercih edilir (11,12). Çeşitli enteral beslenme yöntemleri vardır. Nazogastrik tüp, nazojejunal tüp, cerrahi gastrostomi, perkütan floroskopik gastrostomi, PEG bunlardan bazılarıdır. Her birinin kendine

Tablo 2: PEG takılan hastalardaki erken ve geç komplikasyonlar

Erken komplikasyon	n=34
Tüp tıkanması	9 (%4,4)
Tüp çıkması	13 (%6,4)
Enfeksiyon	5 (%2,5)
Kanama	5 (%2,5)
Fistül formasyonu	1 (%0,5)
Gastrik herniasyon	1 (0,5)
Geç komplikasyon	
n=40	
Tüp tıkanması	16 (%7,9)
Tüp çıkması	17 (%8,4)
Enfeksiyon	2 (%1)
Kanama	4 (%2)
Gastrik herniasyon	1 (%0,5)

PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi

Tablo 3: PEG takılan hastalarda mortalite nedenleri açısından çok değişkenli lojistik regresyon analizinin sonuçları

Prognostik belirteç	Mortalite yok (n=113)	Mortalite var (n=90)	OR (%95 CI)	p
Yaş (yıl)	77,0 (18-92)	77,0 (24-96)	1,01 (0,99-1,03)	0,131
İnme	46 (%40,7)	23 (%25,6)	0,50 (0,21-1,17)	0,112
Demans	33 (%29,2)	25 (%27,8)	0,76 (0,32-1,80)	0,302
Parkinson	7 (%6,2)	7 (%7,8)	1,00 (0,29-3,51)	0,354
Motor nöron hastalığı	4 (%3,5)	4 (%4,4)	1,00 (0,21-4,71)	0,530
Malignite	7 (%6,2)	15 (%16,7)	2,14 (0,69-6,66)	0,188

PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi, OR: Olasılık oranı, CI: Güven aralığı

Tablo 4: PEG takılan hastalarda bazı laboratuvar parametreleri açısından çok değişkenli lojistik regresyon analizinin sonuçları

Prognostik belirteç	Mortalite yok (n=113)	Mortalite var (n=90)	OR (%95 CI)	p
Kreatinin (mg/dL)	0,72 (0,45-4,39)	0,81 (0,32-3,06)	0,86 (0,44-1,67)	0,655
Sodyum (mmol/L)	139,5 (121,0-158,0)	129,0 (121,0-160,0)	1,07 (1,01-1,15)	0,027
Potasyum (mmol/L)	4,00±0,71	3,73±0,73	0,81 (0,46-1,43)	0,467
Kalsiyum (mg/dL)	8,79 (6,80-77,0)	8,70 (6,90-9,70)	0,95 (0,79-1,13)	0,559
ALT (IU/L)	17,0 (6,0-166,0)	14,0 (6,0-141,0)	0,99 (0,96-1,03)	0,833
AST (IU/L)	19,5 (9,0-93,0)	19,0 (8,0-99,0)	1,01 (0,99-1,02)	0,738
ALP (IU/L)	83,5 (8,0-413,0)	74,0 (49,0-212,0)	0,99 (0,98-1,01)	0,401
GGT (IU/L)	26,0 (4,0-516,0)	25,0 (6,0-333,0)	1,01 (0,99-1,02)	0,325
Hb (g/L)	12,3 (7,8-17,9)	11,4 (4,01-17,2)	0,91 (0,76-1,09)	0,294
WBC (K/mm ³)	8,9 (3,9-78,0)	9,4 (1,68-5400)??	1,00 (0,99-1,01)	0,650

PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi, OR: Olasılık oranı, CI: Güven aralığı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Asetil aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfat, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz, Hb: Hemoglobin, WBC: Beyaz kan hücresi

özgü endikasyonları ve kontrendikasyonları bulunmaktadır (13). Amerikan Gastroenteroloji Derneği 30 günden uzun süreli enteral beslenme ihtiyacı olan hastalarda PEG ile beslenmeyi önermektedir. Günümüzde PEG; genel anestezi gerektirmemesi, kısa süreli, kolay ve ucuz bir yöntem olması nendi ile cerrahi gastrostomiye tercih edilmektedir (14).

PEG takılma endikasyonları arasında ilk sırayı yutma disfonksiyonuna yol açan kronik nörolojik hastalıklar almaktadır. Baş boyun travmaları, tümörleri, üst hava yolları cerrahisi diğer nedenler arasındadır (1-3,5). Grant ve ark. (15) yaptıkları çalışmada PEG endikasyonları sırası ile serebrovasküler hastalıklar (SVH) (%17,8), neoplazi (%9,4), sıvı elektrolit bozuklukları (%9,2) ve tekrarlayan aspirasyonlar (%8,3) olarak bildirilmiştir. Yine Rimon ve ark. (16) 1992-2002 yılları arasında 674 hastanın verilerini değerlendirdikleri başka bir çalışmada SVH'ye bağlı disfaji (%53,7), beslenme güçlüğü olan hastalar (%41,5), tekrarlayan aspirasyon (%11,3) ilk sıraları almaktadır. Bizim çalışmamızda da inme (%34), demans (%28,6) ve malignite (%10,8) PEG endikasyonları arasında ilk sırayı almaktadırlar.

Finocchiaro ve ark. (8) 136 hastayı değerlendirdikleri çalışmada PEG ile ilişkili mortalite %1,9 olarak bulunmuştur. Yine Rimon ve ark. (16) 674 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında bu oran %0,3 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda PEG ile ilişkili mortalite saptanmamıştır.

Hastaların ortanca sağkalım süresi 22 aydır. Mortalite oranları sırası ile ilk 1 ayda %1,5, 3 ayda %3, 1 yılda %12,3, 2 yılda %26,6, 3 yılda %34,5, 5 yılda %44,3 olarak bulundu. Değişik serilerde ilk 30 günlük mortalite oranları %5,8 ile %23,3 arasında, 1 yıllık mortalite oranları %32 ile %62 arasında bulunmuştur (17-20).

Literatürde PEG ile ilgili komplikasyon oranları değişkendir. Kara ve ark. (21) çalışmasında en sık erken komplikasyon %18 aspirasyon pnömonisi olarak bulunmuştur. Bunu %10,4 ile peristomal kaçak, %6,8 ile enfeksiyon kanıtı olmayan ateş, %4,8 ile kanama, %4,2 ile tüp çıkması ve %2,8 ile tüp tıkanması izlemektedir. En sık geç komplikasyonlar sırası ile tüp tıkanması %13, aspirasyon pnömonisi %10,1 ve %1,4 ile tüp çıkması izlemektedir. Bizim çalışmamızda hastaların büyük bir kısmında ne erken ne de geç komplikasyona rastlanmamıştır. Hem erken hem de geç komplikasyon olarak en sık tüp çıkması bulunmuştur (sırası ile %6,4 ve %8,4). Bunu tüp tıkanması izlemiştir (sırası ile %4,4 ve %7,9). Schurink ve ark. (22) PEG uygulanan 263 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada %18,7 yara yeri enfeksiyonu, %3 kanama bildirmiştir. Profilaktik antibiyotik kullanımının yaygınlaşması yara yeri enfeksiyonundaki azalmayı açıklayabilir.

Sonuç

PEG takılan hastalardaki mortaliteyi inceleyen çalışma sonuçları farklılıklar göstermektedir. Kara ve ark. (21) çalışmasında inme nedeni ile PEG takılan hastaların mortalitesinin daha

yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yine inme hastalarında nötrofil yüzdesi ile mortalite arasında bağımsız korelasyon, hiperlipidemi, işlem öncesi antibiyotik kullanımı ve sağkalım arasında da bağımsız bir ilişki bulunmuştur. Sanders ve ark. (23) çalışmasında demans hastalarında PEG sonrası mortalite oranı ilk 1 ayda %54 ilk 1 yılda %90 olarak bulunmuş ve bu oran diğer endikasyonlardan yüksek olarak saptanmıştır. Finocchiaro ve ark. (8) çalışmasında kanser olan ve kanser olmayan hastalar arasında sağkalım açısından fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda PEG takılma endikasyonları arasında mortalite oranları açısından fark saptanmamıştır. İleri yaş, hipoalbuminemi, yüksek C-reaktif protein değerinin mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6,7,24). Bizim çalışmamızda hiponatremi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (%95 CI, p=0,027).

Çalışmamızın en büyük eksikliği retrospektif olmasıdır. Her ne kadar uzun zamandır bilinen ve araştırılan bir yöntem olsa da sağkalımı etkileyen faktörleri değerlendirmek açısından çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurul kararı mevcuttur (43278876-929-618-5247).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif olduğu için hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.K.A., F.S., M.A., Konsept: M.U., Y.N., Dizayn: E.K.A., Veri Toplama veya İşleme: M.A., Analiz veya Yorumlama: Z.G., Literatür Arama: F.S., M.U., Y.N., Yazan: E.K.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Gauderer WL, Ponsky JL, Izant RJ. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg.* 1980;15:872-875.
2. Ponsky JL, Gauderer MW, Stellato TA. Percutaneous endoscopic gastrostomy. Review of 150 cases. *Arch Surg.* 1983;118:913-914.
3. Lucendo AJ, Frigal-Ruiz AB. Percutaneous endoscopic gastrostomy: An update on its indications, management, complications, and care. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106:529-539.
4. Hucl T, Spicak J. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30:769-781.

5. Friginal-Ruiz AB, Lucendo AJ. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy: A Practical Overview on Its Indications, Placement Conditions, Management, and Nursing Care. *Gastroenterol Nurs.* 2015;38:354-366
6. Nair S, Hertan H, Pitchumoni CS. Hypoalbuminemia is a poor predictor of survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in elderly patients with dementia. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:133-136.
7. Mitchell SL, Tetroe JM. Survival after percutaneous endoscopic gastrostomy placement in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55:735-739.
8. Finocchiaro C, Galletti R, Rovera G, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: a long-term follow-up. *Nutrition.* 1997;13:520-523.
9. Amann W, Mischinger HJ, Berger A, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). 8 years of clinical experience in 232 patients. *Surg Endosc.* 1997;11:741-744.
10. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ.* 1994;308:945-948.
11. Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patient: a critical review of the evidence. *Crit Care Clin.* 1998;14:423-440.
12. Braunschweig CL, Levy P, Shehan PM, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:534-542.
13. DeLegge MH. Enteral Access and Associated Complications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47:23-37.
14. Roche V. Percutaneous endoscopic gastrostomy. Clinical care of PEG tubes in older adults. *Geriatrics.* 2003;58:22-29.
15. Grant DG, Bradley PT, Pothier DD, et al. Complications following gastrostomy tube insertion in patients with head and neck cancer: a prospective multi-institution study, systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2009;34:103-112.
16. Rimon E, Kagansky N, Levy S. Percutaneous endoscopic gastrostomy; evidence of different prognosis in various patients subgroups. *Age Ageing.* 2005;34:353-357.
17. Richter-Schrag HJ, Richter S, Ruthmann O, et al. Risk factors and complications following percutaneous endoscopic gastrostomy: a case series of 1041 patients. *Can J Gastroenterol.* 2011;25:201-206.
18. Light VL, Slezak FA, Porter Gerson LW, et al. Predictive factors for early mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:330-335.
19. Zopf Y, Maiss J, Konturek P, et al. Predictive factors of mortality after PEG insertion: guidance for clinical practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:50-55.
20. Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, et al. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1048-1054.
21. Kara O, Kizilarslanoglu MC, Canbaz B, et al. Survival After Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Older Adults With Neurologic Disorders. *Nutr Clin Pract.* 2016;31:799-804.
22. Schurink CA, Tuynman H, Scholten P, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: complications and suggestions to avoid them. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:819-823.
23. Sanders DS, Carter MJ, D'Silva J, et al. Survival analysis in percutaneous endoscopic gastrostomy feeding: a worse outcome in patients with dementia. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1472-1475.
24. Pih GY, Na HK, Ahn JY, et al. Risk factors for complications and mortality of percutaneous endoscopic gastrostomy insertion. *BMC Gastroenterol.* 2018;18:101.

Renal İskemi Reperfüzyonun İndüklediği Uzak Karaciğer Hasarında Koenzim Q10'un Koruyucu Etkisi

The Protective Effect of Coenzyme Q10 on the Renal Ischemia Reperfusion Induced Liver Injury

© Aylin Akbulut¹, © Buğra Bilge Keseroğlu², © Gökhan Koca¹, © Cem Nedim Yüçetürk², © Berat Cem Özgür², © Hatice Sürer³, © Elmas Ögüş³, © Nihat Yumuşak⁴, © Jale Karakaya⁵, © Meliha Korkmaz¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

⁵Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı renal iskemi reperfüzyon (RIR) sonrası ortaya çıkan karaciğer hasarına karşı, anti-oksidan ve anti-enflamatuvar özellikleri bilinen koenzim Q10'un etkinliğini göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Deneysel RIR modeli oluşturulmak üzere sıçanlar üç gruba ayrıldı. Grup 1 sıçanlar Sham grubu olarak belirlendi. Grup 2 sıçanlara herhangi bir ilaç uygulanmadan RIR yapıldı. Grup 3 sıçanlara RIR öncesi koenzim Q10 verildi. Tüm gruplarda serumda üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrojenaz (LDH) ve gama-glutamil transferaz (GGT) değerlerine bakıldı. Oksidatif stres değerlendirmesi için karaciğer dokusunda malondialdehit (MDA), toplam sülfidril (SH), toplam nitrit (nitrit) ve miyeloperoksidaz (MPO) düzeyleri değerlendirildi. Tüm dokular patolojik olarak incelendi. İlave olarak kaspaz-3 ve TUNEL ile apoptotik parçalanma sonucu ortaya çıkan DNA fragmantasyonu histokimyasal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Üre ve kreatinin seviyelerinin yanı sıra ALP, ALT, AST, GGT ve LDH seviyeleri grup 2'de Sham grubuna göre anlamlı artış göstermiştir. Bu artış grup 3'te anlamlı olarak azalmaktadır. Doku testlerinden MDA, nitrit ve MPO düzeylerinde grup 2'de Sham grubuna göre anlamlı artış, SH düzeyi grup 2'de anlamlı azalış gözlenmektedir. Koenzim Q10 kullanan grupta ise grup 2 ile karşılaştırıldığında MDA, nitrit ve MPO düzeyleri azalmaktadır. Histopatolojik değerlendirmede grup 2 skorlarında, Sham grubu ile karşılaştırıldığında skorlamada anlamlı artış gözlemlendi. Ayrıca grup 3'te grup 2'ye göre histopatolojik skorlamadaki azalma anlamlı bulundu. Yine kaspaz-3 ve TUNEL boyanmalarında grup 2'de grup 1'e göre anlamlı artış gözlenirken, grup 3'te grup 2'ye göre anlamlı azalma izlenmektedir.

Sonuç: Koenzim Q10 kullanımı ile RIR sonrası karaciğer dokularında gerek histopatolojik olarak ve gerekse serum testlerinde ve doku oksidatif stres düzeylerinde iyileşme gözlenmesi, koenzim Q10 kullanımının RIR sonrası gelişen karaciğer hasarına karşı korumada önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Koenzim Q10, Renal İskemi Reperfüzyon, Uzak Organ Hasarı, Anti-oksidan, Anti-enflamatuvar

Abstract

Objectives: The aim of this study was to show the efficacy of coenzyme Q10, known as anti-oxidant with anti-inflammatory properties, in liver damage after renal ischemia-reperfusion (RIR).

Materials and Methods: For this purpose, rats were divided into three groups to design an experimental RIR model. Group 1 rats were Sham group. Group 2 rats underwent RIR without any medication. Group 3 rats were given coenzyme Q10 before RIR. In order to evaluate the damage, serum urea, creatinine, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH) and

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aylin Akbulut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 646 16 31 E-posta: aylinbaskin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4665-7895

Geliş Tarihi/Received: 30.01.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 15.04.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



gamma glutamyl transferase (GGT) levels were investigated and additionally tissue (MPO), malondialdehyde (MDA), total sulfhydryl (SH), total nitrite and myeloperoxidase (MPO) levels were investigated. Histopathologic examination was performed for all groups and DNA fragmentation resulting from apoptotic fragmentation was evaluated with caspase-3 and TUNEL with immunohistochemical methods.

Results: Urea and creatinine levels and also ALP, ALT, AST, GGT and LDH levels were significantly increased in group 2 compared to the Sham group. These increases were significantly lower in group 3. The tissue levels of MDA, nitrite, and MPO were significantly increased in group 2 compared to the Sham group, and SH levels were significantly decreased in group 2. In the group 3 rats, MDA, nitrite and MPO levels were decreased when compared to group 2. Additionally there was a significant increase in histopathologic scores in group 2 compared to the Sham group, whereas the decrease in histopathologic scores of group 3 was found to be significant when compared to group 2. Similarly, caspase-3 and TUNEL scores were significantly high in group 2 compared to Sham group and the scores were significantly low in group 3 compared to group 2.

Conclusion: Coenzyme Q10 improved the histopathological findings, the serum tests and tissue oxidative stress levels in post-RIR liver tissues. Our results show that coenzyme Q10 can play an important role in protection of liver against RIR-induced damage.

Key Words: Coenzyme Q10, Renal Ischemia-reperfusion, Distant Organ Injury, Anti-oxidant, Anti-inflammatory

Giriş

Renal iskemi-reperfüzyon (RIR) hasarı sekonder travma, şok, sepsis gibi durumlarda, renal transplantasyon, kardiyovasküler ve renal cerrahiler sonrasında sıklıkla görülebilen ciddi ve yaygın bir klinik olay olup böbrek fonksiyon bozukluğu yanı sıra beyin, kalp, akciğer ve karaciğer gibi uzak organ disfonksiyonu ile sonuçlanabilir (1). Bu çoklu organ yetmezliği, RIR hasarı sonrası gelişen yüksek mortalite oranından sorumludur. Akut renal hasar gelişen hastalarda hepatik disfonksiyon birlikteliği sıklıkla görülmektedir (2).

Koenzim Q10, özellikle kalp, karaciğer, böbrek ve pankreasta olmak üzere vücutta birçok organ ve kimyasal reaksiyonun düzgün çalışması için gerekli olan, antioksidan, anti-enflamatuvar ve anti-apoptotik aktiviteye sahip vitamin benzeri bir maddedir (3). Gıdalardan kırmızı et ve deniz ürünlerinden az miktarda alınabilmekle birlikte, doku düzeyleri insanda yaşla birlikte, artan gereksinimlerle, üretim ya da sentez için gerekli kimyasal öncüllerin yetersiz alımı azalmaktadır (3,4).

Daha önce yapılan çalışmalarda çeşitli karaciğer hasarlarında koenzim Q10'un antioksidan, anti-enflamatuvar ve anti-apoptotik etkileri ile terapötik bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (5,6). Yine, koenzim Q10 oksidatif stresi, lipidlerin ve proteinlerin peroksidasyonunu önlemenin yanı sıra adenozin trifosfat sentezinde yararlı bir etki göstermektedir. Bu etkilerin, iskemi ve reperfüzyon sırasında oksidatif stresin neden olduğu hasarı maskelenmesinde önemli bir rol oynadığı da gösterilmiştir (7). Güncel hayvan çalışmaları koenzim Q10'un akut pankreas hasarını anti-enflamatuvar ve anti-oksidan rolü ile iyileştirdiğini (8), akut miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarında ise antioksidan seviyelerini ve oksidan dengesini düzenleyerek, otofajiyi artırdığı, miyokard apoptozunu azalttığı ve kalp fonksiyonunu geliştirdiği gösterilmiştir (9). Ayrıca koenzim Q10'un böbrek taşı tedavisi öncesi kullanımının böbreklerde hasarı azalttığı da gösterilmiştir (10). Koenzim Q10 kullanımını RIR sonrası gelişen karaciğer hasarına etkisi ile ilgili çalışma literatür taramasında bulunmamaktadır.

Biz çalışmamızda klinik olarak renal taş veya tümör ameliyatlarında sıklıkla uygulanan tek taraflı RIR sonrası gelişen karaciğer hasarını azaltmada koenzim Q10'un etkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları

200-250 g ağırlığındaki dişi Wistar-Albino sıçanlar kullanıldı. Hayvanların çalışma öncesi laboratuvar koşullarına uyumu için ez an 1 hafta beklendi. Hayvanlar standart ($21 \pm 2^\circ\text{C}$ oda sıcaklığı ve %65-70 bağıl nem) laboratuvar koşulları altında 12'şer saatlik karanlık ve ışık döngüleriyle yerleştirildi. Çalışma sırasında, sıçanlara standart yem ve su ad libitum olarak verildi.

DeneySEL Tasarım

Bu çalışmada kullanılan tüm deney protokolleri, hayvan deneyleri ile ilgili uluslararası düzenlemelere ve beyanlara göre yapılmış olup, çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (08.10.2018/0049-548). grup 1 sıçanlar Sham grubu olarak alındı ve RIR uygulanmadı ancak sıçanlara ketamin (80 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) ile anestezi verilerek, abdominal olarak uzunlamasına kesi yapıldı ve sol renal pedikül serbestleştirildi. Grup 2 hayvanlara aynı prosedür uygulandıktan sonra sol renal pedikül izole edildi ve stabilizasyon süresinden sonra 45 dakika boyunca sol böbrek pedikülünün vasküler klemple ile sıkıştırılmasıyla böbrek iskemisi yapıldı. Sıvı ve ısı kaybını önlemek için de batın içerisine 2-3 mL sodyum klorür (NaCl) verilerek abdomen geçici olarak kapatıldı. Kırk beş dakika sonra klemple çıkarıldı ve böbreğin reperfüzyonu vizüel olarak gözlemlendi. Abdominal duvar 3-0 ipek ile kapatılarak cerrahi işlem sonlandırıldı. Grup 3 sıçanlara grup 2 sıçanlara uygulanan deneysel iskemi modeli öncesi 1 hafta boyunca 10 mg/kg dozda koenzim Q10 (Solgar Co., ABD) intraperitoneal olarak uygulandı (11). Tüm sıçanlar RIR'den 24 saat sonrasında 50 mg/kg intraperitoneal propofol (Abbott Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye) yüksek doz anestezi altında sakrifiye edildi ve karaciğer ve böbrek dokuları incelemeler için eksize edildi.

Histolojik Analiz

Patolojide çalışılacak testler için dokulardan örnekleme alınarak aynı gün serum fizyolojik içinde patoloji laboratuvarına teslim edildi. İzole edilen sol böbrek dokularında iskemi bulguları histopatolojik olarak doğrulandı. Karaciğer dokuları ışık mikroskobu için %10 nötr tamponlu formalin (pH 7,2-7,4) ile sabitlendi ve 4 µm kalınlığında parafin kesitleri hematoksil-eozin ile boyandı. Örnekler, 40-400 kat büyütmede ışık mikroskobu (Olympus BX-50; Olympus, Tokyo, Japonya) kullanılarak kesitler maskelenerek değerlendirildi. Mikroskopik hasarı hiperemi, sitoplazmik vakuolleşme, dejenerasyon ve nekroz açısından 0-3 arası, 4'lü skorlama sistemi (skor 0: yok, skor 1: nadir, skor 2: pozitif, skor 3: güçlü pozitif) ile değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal Metotlar

İmmünohistokimyasal boyamalar primer antikoru prospektüsündeki talimatlar doğrultusunda streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemi ile yapıldı. Bu amaçla parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler ile izinli lama alınan kesitler alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek dehidrate ve deparafinize edildi (12). Dokulardaki antijenin geri kazanımı için kesitler cam şalede içerisinde 700 W'da 20 dakika pH 6,0 sitrat buffer ile muamele edildi. Ardından peroksidaz aktivitesini baskılamak amacıyla kesitler 15 dakika oda sıcaklığında %0,3 hidrojen peroksitte bekletildi. Primer antikordan önce ise 20 dakika oda sıcaklığında %5 normal keçi serumunda protein baskılaması yapıldı. Daha sonra kesitler kaspaz-3 (1:200, Invitrogen, PA5-16335) primer antikoru damlatılarak 1 saat oda sıcaklığında bekletildi. Fosfat tamponu tuzlu su (PBS) ile yıkanan kesitler 30 dakika sekonder antikorda bekletildikten sonra reaksiyonun görünürlüğünü sağlamak amacıyla kromojen olarak diaminobenzidine 3 dakika (DAB, TA-012-HDC ve DAB substrate buffer, TA125-HDS; Lab Vision) ve zemin boyaması için Harris hematoksilin (Merck) kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyama işlemleri nemli kamerada gerçekleştirildi (13).

Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Mediated Deoxyuridine Triphosphate Nick end Labeling (TUNEL) işaretlemeleri üretici firma katalog prosedürüne [In Situ Cell Death Detection Kit, Peroksidaz (POD), Roche, Germany] uygun olarak yapıldı. Bu amaçla parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler ile izinli lama alınan kesitler alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek dehidrate ve deparafinize edildi. Ardından peroksidaz aktivitesini baskılamak amacıyla kesitler 15 dakika oda sıcaklığında %0,3 hidrojen peroksitte bekletildi. PBS ile yıkanan kesitler protein K (20 mg/mL; Roche, Mannheim, Almanya) ile oda sıcaklığında 15 dakika muamele edildi. Yıkanan kesitler daha sonra taze hazırlanan 50 µL TUNEL reaksiyon karışımı (TdT ve dUTP içeren) solüsyonunda karanlık ortamda 37°C'de 1 saat bekletildi. Ardından kesitler 50 µL of anti-floresan antikor bağlı POD enzim homojen etiyula kaplanarak 30 dakika 37°C'de bekletildi. Son olarak yıkanan kesitler AEC (3-Amino 9-Ethyl

Carbasole, Dako, Glostrup, Danimarka) ile 10 dakika muamele edildikten sonra hematoksilin ile geri boyama yapılarak yapılandırıldı.

İmmünohistokimyasal ve TUNEL boyamaları ışık mikroskopta incelendi. Bu amaçla kesitler x200 büyütmede rastgele 10 sahada pozitif ve negatif hücreler dikkate alınarak yapıldı ve 0-3 arası, 4'lü skorlama sistemi (%1'den az pozitiflik: 0 skor; %1 ile %25 arası pozitiflik: 1 skor; %25 ile %75 arası pozitiflik: 2 skor; %75'ten fazla pozitiflik: 3 skor) ile değerlendirildi (14).

Serumdaki Ölçümler

RIR'den 24 saat sonrasında, reperfüzyon döneminde, hayvanlar tekrar anestezi etkisine alındı ve aorttan kan ve serum örnekleri elde edildi. Örnekler hepatik enzim ölçümüne kadar -20°C derecede tutuldu. Serumda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrojenaz (LDH) ve gama-glutamil transferaz (GGT) değerlerine Roche Cobas 8000 (Roche Diagnostics, North America) otoanalizöründe, Roche orijinal kitleri kullanılarak çalışıldı.

Karaciğer Doku Testleri

Dokuda çalışılan tüm testler homojenizasyon sağlandıktan sonra -80°C'de saklandı ve takip eden gün içerisinde çalışıldı.

Malondialdehit (MDA) düzeyleri tiyobarbitürik asit reaktif madde ile reaksiyona girmesi esasına göre ölçülür (15). Doku örnekleri tartılarak soğuk %1,15'lik KCl (potasyum klorür) ile buzlu ortamda homojenize edilerek %10'luk homojenat oluşturuldu. Homojenat 15 dk süre ile 4000 rpm'de, +4 °C'de santrifüj edildi. Süpernatandan plazma MDA düzeyi için 50 µL alınarak üzerine 1 mL distile su konuldu. Karışıma 1 mL TBA reaktifi (8,75 mol/L asetik asit içinde hazırlanmış 29 mmol/L'lik TBA) eklendi. Vortekle karıştırılarak kaynayan su banyosunda 60 dk bekletildi. Banyodan çıkartılan ve soğutulan numunelerin üzerine 5 mol/L'lik HCl'dan 25 µL ve 3,5 mL n-butanol eklendi. Örnekler 5 dakika ajite edildi. 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Üst fazdan eksitasyon dalga boyu 525 nm emisyon dalga boyu 547 nm olacak şekilde florometrede ölçüldü. Doku MDA düzeyleri µmol olarak yaş doku gramı başına hesaplandı MDA µmol/gr yaş doku).

Miyeloperoksidaz (MPO) ölçümü, MPO tarafından oksitlenen H₂O₂'nin o-dianisidini redüklemesi ve bu redüklenmiş ürünün 460 nm dalga boyunda absorbanasının ölçülmesi esasına dayanır. Yaklaşık 50 mg'lık tartılan doku örnekleri, 50 mmol/L fosfat tamponunda (pH 6) hazırlanan 1 mL soğuk %0,5 heksadesiltrimetilamonyum bromür ile 4 °C'de 30 s için üç kez dondurma/çözülme döngüsüne tabi tutularak homojenize edildi. Homojenat 40.000x gr'de 15 dakika santrifüjlendi. MPO aktivitesi, 2,9 mL 50 mmol/L fosfat tamponuna (167 mg/mL o-dianisidin dihidroklorür ve %0.0005 hidrojen peroksit içeren) 0,1 mL süpernatanın eklenmesiyle belirlendi. Beş dakikalık bir

süre boyunca 460 nm'de absorpsiyon değışimi 25°C de ölçüldü. 1 ünite MPO 1 mmol H₂O₂'yi 1 dakikada degradasyona uğratan enzim miktarı olarak tanımlandı. Gram protein başına düşen MPO aktivitesi hesaplanarak sonuçlar spesifik aktivite olarak değerlendirildi ($\Delta\text{abs./g doku proteini}-1. \text{minimum}-1$) (16).

Sedlak ve Lindsay (17) tanımlamış olduğu yöntemle göre dokuda toplam sülfidril (SH) tayini yapıldı. Yöntem SH gruplarının ditiyobis nitrobenzoik asit (DTNB) reaktifi ile alkali ortamda oluşturduğu kromojen bileşiminin 412 nm'de absorpsiyonunun ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Doku örnekleri tartılarak soğuk 0,02 M EDTA içinde buzlu ortamda homojenize edildi. Homojenizat 15 dk süre ile 4000 rpm'de, +4 °C'de santrifüj edildi. 0,25 mL süpernatant alınarak üstüne 0,75 mL Tris tampon (0,2 M), 0,05 mL DTNB, 0,01 M etanol içinde çözündürülmüş ve 3,95 mL metanol ilave edildi. Tüpler vortekslenildikten sonra 15 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Tüpler 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Numunelerin optik dansitesi spektrofotometrede 412 nm'de okundu. Doku total SH düzeyleri nmol olarak mg protein başına hesaplandı. Protein içeriği, Roche Hitachi Cobas C501 otoanalizörü kullanılarak orijinal TPUC3 total protein kiti kullanılarak ölçüldü.

Nitrit düzeylerinin ölçümü için Smarason et al. (18) tarafından modifiye edilen kolorimetrik yöntem kullanıldı. Buradaki temel prensip nitrat'ın nitrat redüktaz enzimi ile nitrite çevrilmesine dayanır. Total nitrit düzeyleri Griess reaksiyonuyla ölçülür. Oluşan reaksiyon ürünü pembe renk verir ve absorpsiyon ölçümleri 548 nm'de spektrofotometrik olarak yapılır. Çalışmada standart olarak 1000 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonundaki stok sodyum nitrit çözeltisinden 12,5, 5, 25, 50, 100 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonda çalışma standartları hazırlanarak kullanıldı. Doku total nitrit düzeyleri $\mu\text{mol/mg}$ yaş doku başına hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını incelemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değerler tanımlayıcı istatistik olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenleri üç grupta karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi, normal dağılmayanlar için Kruskal-Wallis yöntemi kullanılmıştır. Karşılaştırmalarda $p < 0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler IBM SPSS Statistics 23.0 programında yapılmıştır.

Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

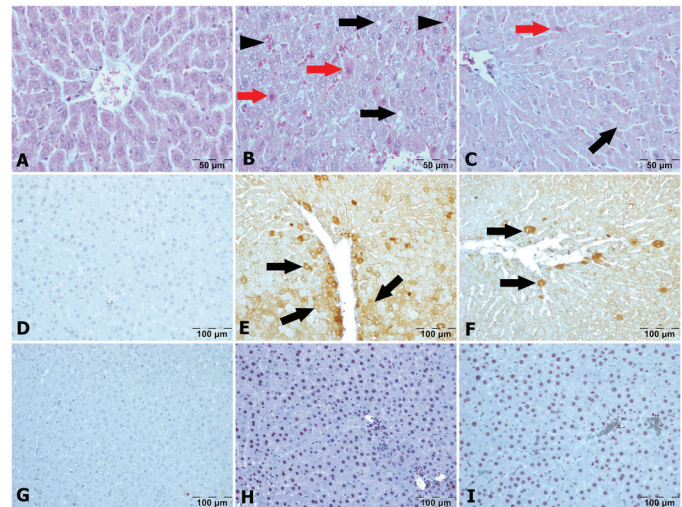
Histopatolojik olarak Sham grubun sıçanların dokularında belirgin patolojik bulgu gözlenmezken, grup 2'de belirgin hiperemi, sitoplazmik vakuolleşme, dejenerasyon ve nekroz gözlemlendi. gruplar arası farklılık Tablo 1'de gösterilmiştir. Grup 1 ve grup 2 tüm değerlendirme skorlamaları arası istatistiksel fark $p < 0,01$ bulunurken; grup 1 ve grup 3 tüm değerlendirmelerde skorlamaları arası anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$).

Grup 2 ve grup 3 histopatolojik skorlamaları arası farklılık hiperemi, sitoplazmik vakuolleşme, dejenerasyon ve nekroz için $p < 0,01$ olarak bulundu. Grup 2'de gözlenen histopatolojik değişiklikler grup 3'te anlamlı olarak iyileşmiştir (Şekil 1A, 1B, 1C). Kaspaz-3 boyanmasında grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı fark bulunmazken, grup 1 ve grup 2 istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,001$) saptandı. Benzer şekilde kaspaz-3 boyanmasında grup 2 ve grup 3 arasında da istatistiksel anlamlı fark ($p < 0,05$) bulundu (Şekil 1D, 1E, 1F).

TUNEL boyama skorlanmasında ise grup 1 ve grup 3 arası anlamlı fark bulunmazken ($p > 0,05$), grup 1 ve grup 2 arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Grup 2 ve grup 3 arası TUNEL skorlama medyan değerler grup 3'te daha düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 1G, 1H, 1I). Ayrıca tüm sıçanların sol böbrek dokuları histopatolojik olarak incelenmiş olup, grup 2 ve grup 3'ün sol böbrekleri iskemiden zarar görmüş, grup 1 sol böbrekleri ise normal olarak değerlendirilmiştir.

Biyokimyasal Serum ve Doku Değerlendirme Sonuçları

Tablo 2'de biyokimyasal serum değerlerinin gruplar arası karşılaştırması mevcuttur. Serum üre ve kreatinin değerleri tüm gruplar arası anlamlı farklılık bulunmuştur. Gruplar arası farklılıklar değerlendirildiğinde, serum üre ve kreatinin değerleri grup 1 ile grup 2 arasında da anlamlı olarak artmış bulunmuştur.



Şekil 1: A) 50x büyütmede hematoksilen-eozin ile boyanmış kesitlerde Grup 1 normal karaciğer histolojisi, B) Grup 2 dokularında siyah oklar sitoplazmik vakuolleşme, kırmızı oklarla nekroz ve dejenerasyon alanları, ok başları ile hiperemi, C) Grup 3, koenzim Q10 ile modellenmiş sıçanlarda siyah ok sitoplazmik vakuolleşme, kırmızı ok ile nekroz ve dejenerasyon alanlarını göstermektedir. 100x büyütmede kaspaz-3 boyanması D) Grup 1 ratlarda gözlenmezken, E) Grup 2 sıçanlarda oklar Kaspaz-3 pozitifliği, F) Koenzim Q10 ile modellenmiş sıçanlarda rölatif olarak maskelenmiş kaspaz-3 pozitifliği gözlenmektedir. 100x büyütmede TUNEL boyanması, G) Grup 1 sıçanlarda gözlenmemekte, H) Grup 2'de belirgin pozitif olarak, I) Grup 3 dokularında grup 2'ye göre boyanmanın maskelendiği izlenmektedir.

(üre ve kreatinin için sırasıyla, $p<0,01$, $p<0,01$). Grup 3 serum üre ve kreatinin değerlerinde ise Grup 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma bulunmuştur (üre ve kreatinin için sırasıyla, $p<0,01$, $p<0,05$). Grup 1 ve grup 3 serum üre ve kreatinin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (her iki parametre için $p>0,05$).

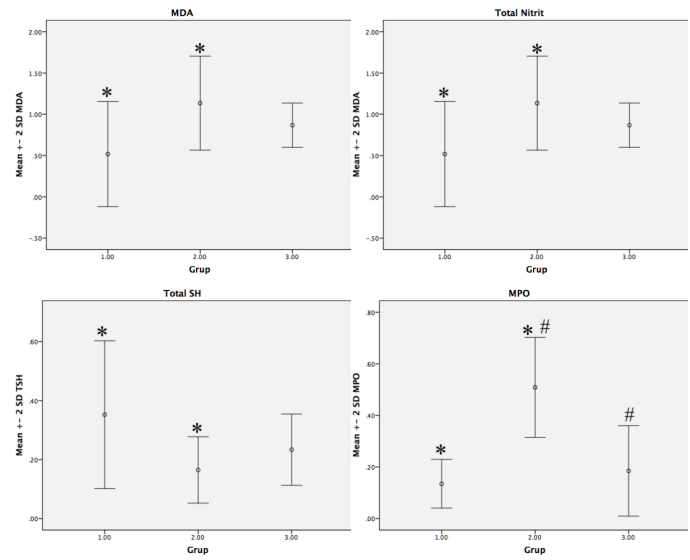
Serum AST, ALT, LDH, GGT ve ALP değerleri için tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Grup 2'de AST, ALT, LDH, GGT ve ALP değerleri grup 1'e oranla artmış olarak izlenmekte, bu fark tüm parametreler için istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$) bulunmuştur. Bu değerler grup 3'te grup 2'ye göre azalma göstermekle olup bu azalma tüm değerler için anlamlı olarak saptandı ($p<0,05$). Ayrıca grup 1 ve grup 3 arası AST, ALP, ALT, GGT ve LDH değerleri için anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Dokuda değerlendirilen MDA, nitrit, SH ve MPO değerleri için tüm gruplar arası istatistiksel farklılık saptanmıştır. Bu fark grup 1 ve grup 2 arası tüm değerler için anlamlı bulunmuştur (tüm değerler için $p<0,01$). Ayrıca grup 2 ile karşılaştırıldığında grup 3 MPO değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 2). Grup 2 MDA ve nitrit değerleri grup 3 ile karşılaştırıldığında MPO değerlerinde sayısal olarak azalma görülmekle birlikte bu fark anlamlı bulunmamıştır. Yine doku SH değerleri ise grup 3'te grup 2'ye göre sayısal değerleri artmakla birlikte, bu fark anlamlı tespit edilmemiştir ($p>0,05$). MPO, MDA ve nitrit değerleri için grup 1 ve grup 3 arası anlamlı fark bulunmamıştır.

Tartışma

RIR sonrası akut böbrek hasarı perioperatif dönemde önemli bir klinik sorun olup, bu hasar ile ilişkili ekstra-renal

disfonksiyon, hastane içi mortaliteyi arttırmaktadır. İskemi ve reperfüzyon hasarında bilinen temel mekanizma, iskemik dokuların reperfüzyonu sonrası mikrovasküler fonksiyonda bozulma olup, arteriyollerde endotel bağımlı dilatasyonun bozulması, kapillerlerde sıvı filtrasyonunda artma, postkapiller venüllerde ve plazma proteinlerinde ekstravazasyon olarak kendini göstermektedir. İskemi reperfüzyon sonrası doku yaralanmasının derecesi, sadece lokal değişikliklerle değil, aynı zamanda sistemik değişikliklerle de ilişkili olan reperfüzyonun ve hipoksinin neden olduğu endotel hücre yanıtı ile hasarın



Şekil 2: Grupların doku Malondialdehit, miyeloperoksidaz, total nitrit ve toplam sülfidril değerleri ortalama ± 2 standart sapma olarak gösterilmiş olup, * $p<0,01$, ve # $p<0,05$ olarak belirtilmiştir

MDA: Malondialdehit, MPO: Miyeloperoksidaz, SH: Toplam sülfidril, SS: Standart sapma

Tablo 1: Gruplarda izlenen histopatolojik değişiklikler medyan değerler olarak verilmiştir

	Hiperemi	Sitoplazmik vakuolleşme	Dejenerasyon	Nekroz	Kaspaz-3	TUNEL
Grup 1	0	0	0	0	0	0
Grup 2	2	2,5	2	2	3	3
Grup 3	0,5	0,5	0	0	1	1
Gruplar arası fark	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

TUNEL: Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Mediated Deoxyuridine Triphosphate Nick end Labeling

Tablo 2: Tüm grupta serum üre, kreatinin, alkalen fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama-glutamil transferaz ve laktat dehidrojenaz düzeyleri karşılaştırılmıştır

	Üre	Kreatinin	ALP	ALT	AST	GGT	LDH
Grup 1	39,0 (31-47)	0,29 \pm 0,1	62,50 \pm 15,84	65,50 (58-90)	369,00 \pm 130,6	1,50 (1-3)	484 (413-615)
Grup 2	72,0 (51-85)	0,56 \pm 0,1	100,50 \pm 23,15	120,00 (76-255)	693,13 \pm 196,8	4,00 (2-12)	1170,5 (796-2009)
Grup 3	37,5 (34-7)	0,40 \pm 0	69,63 \pm 12,19	84,00 (54-92)	378,88 \pm 127,1	2,00 (1-3)	540,00 (383-706)
p	<0,01*	<0,001**	<0,01**	<0,01*	<0,001**	<0,01*	<0,001*

Gruplarda grup içi dağılımlarına göre serum üre, ALT, GGT ve LDH değerleri ortanca (minimum-maksimum) değerleri verilmiş ve *Kruskal-Wallis testi ile, kreatinin, ALP ve AST değerleri ortalama \pm SD olarak, **ANOVA testi ile değerlendirilmiştir.

ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, SS: Standart sapma

artarak devamına neden olmaktadır. Mikrosirkülasyondaki endotel hücreleri reperfüzyon sonrası erken dönemde daha fazla oksijen radikali fakat daha az nitrik oksit üretmektedir ve bu durum endotel hücrelerindeki süperoksit ile nitrik oksit arasındaki dengesizliğe ve enflamatuvar faktörlerin üretim ve salınımına yol açmakta ve lökosit-endotel hücre adezyonuna aracılık eden adezyon moleküllerinin salınımını arttırmaktadır. Reperfüzyon sonucunda salınan enflamatuvar mediyatörler ise iskemik hasara maruz kalmamış uzak organ endotel hücrelerini de aktive ederek lökosit bağımlı mikrovasküler hasar sonrası etkilenen dokulara iskemik yaralanmadan daha ciddi şekilde zarar verebilmektedir ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilmektedir (19). Dokudaki enflamatuvar yanıtın şiddeti, uzak organlarda da benzer şiddette görülebilmektedir (20). Bizim çalışmamızda da grup 2 sıçanlarda RIR sonrası karaciğer hasarı grup 1 ile karşılaştırıldığında gerek histopatolojik gerekse serum ve doku enflamatuvar yanıt parametrelerinde belirgin şekilde artış gözlenmiştir.

Çeşitli nedenlerle karaciğer fonksiyonlarındaki düşüş ve buna eşlik eden nekroenflamatuvar hasar, karaciğer tarafından sentezlenen ve metabolize edilen AST, ALT, GGT ve LDH ile tanımlanabilir. Bunlardan AST ve ALT hepatik hasarı gösteren en duyarlı belirteçleri olup (21), daha önceki çalışmalarda RIR sonrası ALT ve AST gibi hepatik enzimlerin böbrek fonksiyonlarının bozulmasının ardından arttığı gösterilmiştir (22,23). Serum ALP düzeyi ise farklı dokulardan karaciğer, kemik, ince barsak ve plasenta gibi çeşitli dokuların enzimlerin faaliyetlerinin toplamını temsil etmekte olup, GGT ile eş zamanlı artış göstermesi pratikte karaciğer kaynaklı olaya işaret ettiğini düşündürmektedir (21). Benzer şekilde RIR sonrası karaciğer enzimlerinde artış bildirilmiştir (23,24). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler nitelikte, AST, ALT, LDH, GGT ve ALP değerleri, RIR sonrası anlamlı artış gözlenmiştir. Dahası koenzim Q10 grubunun hepatik enzim değerleri grup 2 ile karşılaştırıldığında belirgin düşük olarak bulunmuştur ki bu da koenzim Q10'un serum karaciğer fonksiyon testi değerleri üzerindeki olumlu etkisini göstermektedir.

Ayrıca, koenzim Q10'un böbrekler üzerine olumlu etkileri bilinmektedir (10,11). Nitekim çalışmamızda RIR sonrası serum üre ve kreatinin düzeyleri grup 2'de Sham grubuna göre anlamlı olarak artmaktadır. Koenzim Q10 grubunun serum üre ve kreatinin değerleri grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur, bu değerler Sham grubunun serum üre ve kreatinin değerleri ile karşılaştırıldığında ise belirgin fark bulunmamıştır.

Histopatolojik olarak karaciğer dokusunda RIR sonrası belirgin sitoplazmik vakuolleşme artışı, vasküler permeabilite artışı (23,25), dejeneratif değişiklikler, lökosit infiltrasyon artışı ve hiperemiye sekonder konjesyonda artış bildirilmiştir (23). Çalışmamızda da histopatolojik olarak grup 2'de belirgin

hiperemi, sitoplazmik vakuolleşme, dejenerasyon ve nekroz izlenmesi ve grup 2 skorlama değerlerinin grup 1'e oranla anlamlı farklılık göstermesi RIR sonrası karaciğer hasarının geliştiğini ve modellememizin başarıya ulaştığını göstermektedir. Ayrıca grup 3'te gözlenen histopatolojik değişikliklerin grup 2'ye göre anlamlı olarak azalması koenzim Q10 kullanımının sitoprotektif etkinliğini göstermiştir.

İskemik akut böbrek hasarı sonrası karaciğerde apopitoz artışı kaspaz-3 yöntemiyle ile bildirilmiştir (23). Biz de çalışmamızda apopitoz değerlendirmesinde gerek TUNEL boyama gerek ise kaspaz-3 metoduyla grup 2'de uygulanan modellemenin apopitozu arttırdığını gösterdik. Bunun yanı sıra her iki yöntemde de koenzim Q10 grubunda skorlamada istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunması, koenzim Q10 kullanımının karaciğer dokusunda apopitozu anlamlı olarak azalttığını göstermiştir. Ayrıca RIR sonrası meydana gelen apopitozun engellendiği durumlarda renal inflamasyonunda azaldığı belirtilmiş ve RIR sonrası etkilenen diğer organlarda da bunun potansiyel olarak gösterilebileceği düşünülmüştür (26). Çalışmamızda da koenzim Q10 kullanımının apopitozu ve enflamasyonu azalttığı gösterilmiş olup, bulgularımız bu düşüncenin doğru olduğunu immünohistokimyasal ve histopatolojik bulgularla kanıtlamaktadır.

Karaciğer hasarının gelişimine katkıda bulunan önemli bir faktör oksidatif stres ve bununla birlikte reaktif oksijen türlerinin artışı olduğu gösterilmiş olup, bu olaylar, lipid peroksidasyonunda artışa ve karaciğer antioksidanlarında azalmaya neden olmaktadır (27). MDA oksidatif stresin önemli göstergelerinden olup, lipid peroksidasyonunun en önemli ürünüdür. Daha önceki çalışmalarla RIR sonrası karaciğer MDA seviyesinde belirgin arttığı (23,24,28) ve RIR sonrası karaciğer lipid peroksidasyon ürünlerinin, MPO'nun arttığı ancak glutatyon gibi anti-oksidanların, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzim aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir (24,29). Bizim çalışmamızda da grup 2'de MDA ve MPO değerleri grup 1'e oranla artış göstermiş olup bu artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Bu bulgu çalışmamızda uygulanan iskemik modellemenin oksidatif stresi arttırdığını göstermiştir. Ayrıca grup 3 MDA düzeylerinin grup 2'ye göre azalması ve grup 3 MPO düzeylerinin grup 2'ye göre anlamlı olarak azalması koenzim Q10'un gerek lipid peroksidasyonunu azaltarak gerekse antioksidan etki göstermesi ile açıklanabilir.

Doku nitrit düzeyleri iskemik reperfüzyon sonrası endotelial disfonksiyona ve endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak azaldığı (30,31) bildirilmiş olmakla birlikte çalışmamızda doku nitrit düzeylerinde grup 2'de Sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Nitrik oksit oksidasyonla nitrit ve nitrat anyonlarına dönüştürmektedir ve çalışmamızdaki nitrit düzeyleri nitrik oksit ve reaktif ürünlerinin seviyesini yansıtır niteliktedir. İskemiyeye yanıt olarak

nitrik oksit sentezi artar. Nitrik oksit sentaz inhibitörleri ise iskemi reperfüzyonun meydana getirdiği mikrovasküler değişikliklerin çoğunu taklit edebilmesi nedeni ile iskemi sonrası dokularda, doku nitrik oksit düzeylerini yeniden arttırabilir. Dolayısıyla nitrik oksit salınımını arttıran nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin de iskemi reperfüzyona bağlı mikrovasküler hasara karşı koruma sağlayabileceği bildirilmiştir (32). Literatürde de bizim çalışmamızla paralel şekilde iskemi reperfüzyon sonrası doku nitrit düzeylerinde artış bildirilmiştir (33). Çalışmamızda koenzim Q10 verilen grup, grup 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı olmamakla birlikte nitrit seviyelerinde azalma gözlenmiştir. Koenzim Q10'un fazla nitrik oksit salınımını suprese ettiği ve dokuyu nitrat stresinden koruyucu özelliği olduğu bilinmektedir (34). Çalışmamızda da grup 1 ve grup 3 nitrit düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamamış olup, bu da koenzim Q10 etkisini desteklemektedir.

İskemi reperfüzyon sonrası doku SH seviyelerindeki azalma literatürde SH sentezinde durma veya daha yüksek tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (35,36). Bu bulgularla uyumlu olarak çalışmamızda da doku SH düzeyleri ile RIR gruplarında anlamlı azalma gözlenmektedir. Koenzim Q10 grubunda ise grup 2'ye göre SH düzeylerinde artış gözlenmektedir ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar çalışmamızdaki ana sınırlama olan, hayvan deneylerinde azaltma ilkesine uymak için sınırlı sayıda sıçan ile çalışması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç

RIR karaciğerde belirgin hasara neden olmaktadır. Bu hasar koenzim Q10 kullanımı ile, gerek oksidatif stresi azaltarak hücre yaralanmasını azaltmakta, gerekse anti-enflamatuvar ve anti-apoptotik etkisiyle karaciğerde doku yenilenmesine de katkı sağlayarak iyileşmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (08.10.2018/0049-548).

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.B.K., C.N.Y., B.C.Ö., Konsept: A.A., G.K., Dizayn: A.A., M.K., Veri Toplama veya İşleme: H.S., E.Ö., N.Y., Analiz veya Yorumlama: J.K., Literatür Arama: A.A., G.K., Yazan: A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arası çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu araştırma için, Ankara Uygulama ve Araştırma Hastanesinden fon desteği alınmıştır.

Kaynaklar

1. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1549-1558.
2. Elapavaluru S, Kellum JA. Why do patients die of acute kidney injury? *Acta Clin Belg.* 2007;62:326-331.
3. Ernster L, Forsmark-Andrée P. Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms. *Clin Investig.* 1993;71:S60-S65.
4. Folkers K. The potential of coenzyme Q 10 (NSC-140865) in cancer treatment. *Cancer Chemother Rep 2.* 1974;4:19-22.
5. Fouad AA, Jresat I. Hepatoprotective effect of coenzyme Q10 in rats with acetaminophen toxicity. *Environmental toxicology and pharmacology. Environ Toxicol Pharmacol.* 2012;33:158-167.
6. Vasiliev AV, Martinova EA, Sharanova NV, et al. Effects of coenzyme Q10 on rat liver cells under conditions of metabolic stress. *Bulletin of experimental biology and medicine. Bull Exp Biol Med.* 2011;150:416-419.
7. Yokoyama H, Lingle DM, Crestanello JA, et al. Coenzyme Q10 protects coronary endothelial function from ischemia reperfusion injury via an antioxidant effect. *Surgery.* 1996;120:189-196.
8. Mirmalek SA, Gholamrezaei Boushehrinejad A, Yavari H, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of coenzyme Q10 on L-arginine-induced acute pancreatitis in rat. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5818479.
9. Liang S, Ping Z, Ge J. Coenzyme Q10 Regulates Antioxidative Stress and Autophagy in Acute Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9863181.
10. Carrasco J, Anglada FJ, Campos JP, et al. The protective role of coenzyme Q 10 in renal injury associated with extracorporeal shockwave lithotripsy: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *BJU Int.* 2014;113:942-950.
11. Fouad AA, Al-Sultan AI, Refaie SM, et al. Coenzyme Q10 treatment ameliorates acute cisplatin nephrotoxicity in mice. *Toxicology.* 2010;274:49-56.
12. Fatemikia H, Ketabchi F, Karimi Z, et al. Distant effects of unilateral renal ischemia/reperfusion on contralateral kidney but not lung in rats: the roles of ROS and iNOS. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94:477-487.
13. Detre S, Jotti GS, Dowsett M. A "quickscore" method for immunohistochemical semiquantitation: validation for oestrogen receptor in breast carcinomas. *J Clin Pathol.* 1995;48:876-878.
14. Turbin DA, Leung S, Cheang MC, et al. Automated quantitative analysis of estrogen receptor expression in breast carcinoma does not differ from expert pathologist scoring: a tissue microarray study of 3,484 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110:417-426.
15. Wasowicz W, Nève J, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem.* 1993;39:2522-2526.
16. Bradley PP, Priebe DA, Christensen RD, et al. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol.* 1982;78:206-209.
17. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968;25:192-205.
18. Smárason Jr A, Allman KG, Young D, et al. Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:538-543.
19. Lemasters JJ, Thurman RG. Reperfusion injury after liver preservation for transplantation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997;37:327-338.
20. Neary P, Redmond H. Ischaemia-reperfusion injury and the systemic inflammatory response syndrome. *Ischemia-Reperfusion Injury London:* Blackwell Science. 1999:123-136.

21. Dancygier H. Basic Laboratory Parameters. Clinical Hepatology. Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010;p.319-331.
22. Askaripour M, Fatemi-Tabatabaei SR, Hosseini F, et al. Effects of aqueous extract of purslane (*Portulaca oleracea*) on hepatic enzymes in Two models of renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Zahedan J Res Med Sci.* 2016;18:1-4.
23. Golab F, Kadkhodaei M, Zahmatkesh M, et al. Ischemic and non-ischemic acute kidney injury cause hepatic damage. *Kidney Int.* 2009;75:783-792.
24. Wang B, Bai M, Bai Y, Li Q. Liver injury following renal ischemia reperfusion in rats. *Transplant Proc.* 2010;42:3422-3426.
25. Kim M, Park SW, Kim M, et al. Isoflurane Activates Intestinal Sphingosine Kinase to Protect against Renal Ischemia-Reperfusion-induced Liver and Intestine Injury. *Anesthesiology.* 2011;114:363-373.
26. Daemen MA, van't Veer C, Denecker G, et al. Inhibition of apoptosis induced by ischemia-reperfusion prevents inflammation. *J Clin Invest.* 1999;104:541-549.
27. Yap SC, Lee HT. Acute Kidney Injury and Extrarenal Organ Dysfunction New Concepts and Experimental Evidence. *Anesthesiology.* 2012;116:1139-1148.
28. Tas Hekimoglu A, Toprak G, Akkoc H, et al. Oxytocin ameliorates remote liver injury induced by renal ischemia-reperfusion in rats. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2013;17:169-173.
29. Serteser M, Koken T, Kahraman A, et al. Changes in hepatic TNF- α levels, antioxidant status, and oxidation products after renal ischemia/reperfusion injury in mice. *J Surg Res.* 2002;107:234-240.
30. Bae EH, Kim SW. Alteration of nitric oxide synthase and guanylyl cyclase activity in rats with ischemia/reperfusion renal injury. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2006;10:337-341.
31. Uhlmann D, Uhlmann S, Spiegel HU. Endothelin/nitric oxide balance influences hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;36:S212-214.
32. Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. *Free Radic Biol Med.* 1998;25:404-433.
33. Shen SQ, Zhang Y, Xiang JJ, et al. Protective effect of curcumin against liver warm ischemia/reperfusion injury in rat model is associated with regulation of heat shock protein and antioxidant enzymes. *World J Gastroenterol.* 2007;13:1953-1961.
34. Jung HJ, Park EH, Lim CJ. Evaluation of anti-angiogenic, anti-inflammatory and antinociceptive activity of coenzyme Q(10) in experimental animals. *J Pharm Pharmacol.* 2009;61:1391-1395.
35. Ajamieh H, Merino N, Candelario-Jalil E, et al. Similar protective effect of ischaemic and ozone oxidative preconditionings in liver ischaemia/reperfusion injury. *Pharmacol Res.* 2002;45:333-339.
36. Peralta C, Leon O, Xaus C, et al. Protective effect of ozone treatment on the injury associated with hepatic ischemia-reperfusion: antioxidant-prooxidant balance. *Free Radic Res.* 1999;31:191-196.

Ankara Bölgesinde Yaşayan Postmenapozal Kadınlarda D Vitamini Eksikliği Görülme Oranı

Frequency of Vitamin D Deficiency in Postmenopausal Women Who Live in Ankara Region

© Zeynep Kendi Çelebi¹, © Berna İmge Aydoğan², © Ali Uysal²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Polikliniklerine başvuran postmenapozal kadınlarda D vitamini eksikliği sıklığının ve kemik metabolizması üzerine olan etkilerinin belirlenmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kesitsel bir çalışma olarak düzenlendi. Postmenapozal 131 kadın Dexa ile taranarak osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubu olarak üçe ayrıldı. Hasta viziti sırasında hastaların giyimleri ve günlük aldıkları güneş ışığı miktarı 1'den 4'e kadar skorlandı. Bu kadınlarda D vitamini, Paratiroid hormon (PTH), osteokalsin, Bağımlı kişilik bozukluğu (DPD), kalsiyum, fosfor, Alkalın fosfataz (ALP) seviyeleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Kadınların %29,8'inde osteoporoz, %45,8'inde osteopeni saptandı. Kırk sekiz kadında (%36,6) ağır D vitamini eksikliği (25-OH-D<10ng/mL), 38 kadında (%29) orta dereceli D vitamini eksikliği (10≤25-OH-D<20 ng/mL arası), 22 kadında (%16,8) hafif D vitamini eksikliği (20≤25-OH-D<30 ng/mL arası) saptandı. Kadınların sadece 23'ünde (%17,6) D vitamini 30 ng/mL'nin üzerinde bulundu. D vitamini seviyesi azaldıkça PTH seviyesinde artış olduğu gösterildi. D vitamini eksikliği için eşik değer 16,3 ng/mL saptandı. Kemik belirteçleri değerlendirildiğinde D vitamini ilişkisi incelendiğinde D vitamini ile osteokalsin arasında negatif ilişki, ALP ve osteokalsin ile PTH arasında pozitif ilişki gösterildi.

Sonuç: Dünya genelinde D vitamini eksikliğine sık rastlanmaktadır ve D vitamini kanser, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi kronik hastalıklardan koruyuculuğu, düşme ve kırık riskini azalttığı bilinmektedir. D vitamini seviyesi 16,3 ng/mL'nin altında olan vakaların uygun vitamin replasmanı ile daha yakın takibi kemik kaybını azaltmada önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: D Vitamini Eksikliği, Postmenapozal Osteoporoz, Sekonder Hiperparatiroidizm

Abstract

Objectives: The aim of this study is to define the frequency of vitamin D deficiency in postmenopausal women and to evaluate its implications on bone metabolism. Patients, who admitted to the Ankara University Faculty of Medicine Outpatient Clinics included to the study.

Materials and Methods: The study was conducted as a cross-sectional study. Postmenopausal women were scanned with DEXA and divided into three groups as osteoporosis, osteopenia, and the control group according to the T scores. During medical visit, patients' clothing habits, and daily sunlight exposure rates have been scored from 1 to 4 with a questionnaire. Vitamin D, Parathyroid hormone (PTH), osteocalcin, Dependent personality disorder (DPD), calcium, phosphorus, Alkaline phosphatase (ALP) levels were compared.

Results: 29.8% of the women had osteoporosis, and 45.8% had osteopenia. Forty eight women (36.6%) were reported to have severe vitamin D deficiency (25-OH-D<10 ng/mL), 38 women (29) moderate vitamin D deficiency (10≤25-OH-D<20 ng/mL), and 22 women (16.8) mild vitamin D deficiency (20≤25-OH-D<30 ng/mL). Only 23 of the women (17.6%) had vitamin D levels higher than 30 ng/mL. It was observed that as the vitamin D levels dropped, PTH levels increased. The threshold for 25-OH-D level was estimated as 16.3 ng/mL. A negative relation was observed between vitamin D and osteocalcin and a positive relation was observed between ALP, osteocalcin and PTH.

Conclusion: Since the research to find out preventive effects of vitamin D on chronic diseases such as cancer, hypertension, diabetes mellitus and it is already known that vitamin D reduces the risk of falls and fracture, closer follow-up of patients with vitamin D levels below 16.3 ng/mL with appropriate vitamin replacement may be important in reducing bone loss.

Key Words: Postmenopausal Osteoporosis, Secondary Hyperparathyroidism, Vitamin D Deficiency

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Zeynep Kendi Çelebi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: +90 532 548 61 82 E-posta: zeynepkendi@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0003-3279-9796

Geliş Tarihi/Received: 03.04.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 23.08.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Osteoporoz, günümüzde hem kadınlarda hem erkeklerde oldukça sık karşımıza çıkan metabolik bir kemik hastalığıdır. Yaşam beklentisi arttıkça osteoporoz ve osteoporozla bağlı kırık riski giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı tanımlamaya göre osteoporoz; azalmış kemik kütlesi ve mikromimaride bozulma ile karakterize, iskelet sisteminde kırılabilirliğe yol açan bir hastalıktır.

Osteoporoz primer ya da sekonder olabilir. Sekonder osteoporoz etiyolojisinde ilaçlar, bağ doku hastalıkları, bazı endokrin hastalıklar, kalsiyum ve D vitamini alım azlığı, bulunmaktadır. Primer osteoporoz, kadınlarda menapoz sonrası östrojen yetmezliğine bağlı, erkeklerde ise ileri yaşla androjen yetmezliğine bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya genelinde yapılmış birçok çalışmada primer osteoporozda D vitamini eksikliğinin de önemli rolü olduğu gösterilmektedir (1-8).

D vitamini özellikle kan kalsiyum seviyesinin normal sınırlar içerisinde kalmasını sağlamaktadır. D vitamini eksikliğinde kan iyonize kalsiyum seviyesinde geçici düşmeler meydana gelir. Bunun sonucunda parathormon salınımı artar. Parathormon osteoklastları uyarak kemikten kana kalsiyum salınmasını sağlar. Bu durumun sürekliliği ciddi kemik kaybına yol açar. Parathormonun fosfatürik etkisi nedeniyle hipokalsemi gelişmesine de hipofosfatemiyi meydana getirir.

Yapılan çalışmalar osteoporozlu kadınlarda yaş, enlem, güneşe çıkma, besinlerle alınan kalsiyum ve D vitamini miktarına ve eksiklik olarak kabul edilecek sınır değerine göre değişik prevalanslar bildirmektedir. Ülkemizde 2012 yılında yapılmış bir çalışmada 50 yaş üstü kişilerde yaklaşık %25 oranında osteoporoz gözlenmiştir. (1-5,7,9-15).

Ülkemizde 2006 yılında uluslararası bir çalışma dahilinde 150 postmenapozal osteoporozlu kadında D vitamini eksikliği taranmış ve sınır 75 nmol/L (30 ng/mL) olarak alındığında kadınların %76,7'sinde D vitamini eksikliği saptanmıştır (1). 2015 yılında yapılmış başka bir çalışmada 4168 kişi taranmış ve vakaların %75'inde D vitamini değerinin 30 ng/mL'nin altında olduğu gösterilmiştir (16).

Ülkemizde yaşlılarda yapılan bir çalışmada da D vitamini eksikliği için sınır 15ng/ml=37,5nmol/L olarak alınmış, huzurevinde yaşayan yaşlılarda %40,1 ve kendi evinde yaşayan yaşlılarda %24,4 D vitamini eksikliği saptanmıştır (17).

Bu çalışmamızda, postmenapozal kadınlarda D vitamini eksikliği sıklığı, D vitamini eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizmin geliştiği eşik değer, D vitamini, parathormon ve kemik belirteçleri arasındaki ilişki, güneş maruziyeti ve giyimin D vitamini sentezine etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma kesitsel çalışma olarak planlandı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (Etik kurul tarih 07.04.2008 ve No: 127-3572) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Poliklinikleri'ne başvuran, son menstrüasyon tarihi üzerinden en az 2 yıl geçmiş kadınlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- Ankara'da yaşamak ve daha önce osteoporoz tedavisi almamış olmak.
- Kalsiyum ya da D vitamini metabolizmasını etkileyecek ilaçlar kullanmamak (antikonvülsanlar, siklosporin, östrojen preparatları, kalsiyum ve D vitamini içeren preparatlar...).
- Böbrek ya da karaciğer hastalığı olmamak, bilinen metabolik kemik hastalığı bulunmamak.
- Sekonder osteoporozla neden olabilecek sağlık probleminin bulunmaması (hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, steroid kullanımı...).

Çalışmaya alınan hastalara, hasta viziti esnasında güneşe çıkma skoru ve giyimin D vitamin sentezine etkisinin hesaplanması için sorular soruldu ve derecelendirme aşağıdaki şekilde yapıldı (17):

Güneş Işığın Maruziyet:

1. Direk güneşe çıkmama: 1 puan
2. Saat 11.00-15.00 dışında güneşe çıkanlar: 2 puan
3. Saat 11.00-15.00 arasında sürekli güneşte olanlar: 3 puan
4. Tüm gün güneşte olanlar: 4 puan

Giyim Skoru:

1. Günlük kıyafette yüz , kafa , boyun , kollar , eller , bacaklar açık, yazın;
- 1 hafta mayoyla güneş banyosu yapma: 1 puan
2. Günlük kıyafette yüz, kafa, boyun, kollar, eller, bacaklar açık: 2 puan
3. Günlük kıyafette yüz, boyun, el, bazen kollar açık: 3 puan
4. Günlük kıyafet kapalı: 4 puan

Hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı. Çalışmaya alınan kadınlardan kan örnekleri D vitamini mevsimsel değişikliğini engellemek amacıyla 2007-2008 yıllarının Mart-Nisan-Mayıs aylarında (kış sonu) toplandı (9,14,18-20). Hastalardan sabah aç karnına kan tahlili alındı ve 24 saat idrar biriktirildi. Dexa ile kemik dansitometresi ölçümleri yapıldı. Kan tahlillerinde kreatinin, kalsiyum, fosfor, aspartat aminotransferaz, alanine aminotransferaz, gama glutamil transferaz, alkalen fosfataz, tiroid uyarıcı hormon

(TSH), osteokalsin, parathormon, 25-OH-D, 24 saatlik idrarda ise deokspiridinolin (DPD) bakıldı.

Kemik dansitometresi sonuçları Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine uygun şekilde T skoruna göre osteoporoz, osteopeni ve normal olarak üç gruba ayrıldı. Vertebra ve/veya femur T skoru $\leq -2,5$ olan kadınlar osteoporoz grubuna, $-2,5 < T$ skoru $\leq -1,0$ olan kadınlar osteopeni grubuna, T skoru $> -1,0$ olanlar kontrol grubuna alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi, t-testi, ki-kare testi, non-parametrik korelasyon testi; D vitamininin eşik değerini belirlemede Roc eğrisi ve Youden indeksi kullanıldı. $P < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ankara'da ikamet eden 140 postmenapozal kadın çalışmaya alındı. Hastaların sekizi kendi isteğiyle çalışmadan ayrıldı. Hastalardan biri hiperkalsemi ve PTH yüksekliği olması nedeniyle

çalışmaya dahil edilmedi. Yaş ortalaması $59,6 \pm 8,8$ idi. Çalışmaya alınan kadınların %45,8'inde osteopeni ($n=60$), %29,8'inde osteoporoz ($n=39$) izlendi ve ortalama D vitamini değeri $18,6 \pm 14,2$ ng/mL saptandı. Hasta sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan 131 kadının 48'inde (%36,6) ağır (< 10 ng/mL), 38'inde (%29) orta (10-19 ng/mL arası), 22'sinde (%16,8) hafif D vitamini eksikliği (20-29 ng/mL) saptandı. Vakaların sadece 23'ünde (%17,6) D vitamini seviyesi 30 ng/mL'nin üzerinde saptandı. Ağır-orta-hafif D vitamini eksikliği ve D vitamini eksikliği olmayanlar kendi aralarında ve birbirleriyle yaş açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,378$).

Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunda, giyim ve güneş skorları ile D vitamini düzeyleri Tablo 2'de verildi.

Gruplar osteoporoz gelişimi açısından karşılaştırıldığında, hem ağır D vitamini eksikliği ($p=0,416$) ve hem de D vitamini eksikliği ($p=0,796$) açısından anlamlı fark izlenmedi.

Giyim skoruna bakıldığında giyim skoru 1 olan 28 kadın (%21,4), 2 olan üç kadın (%2,3), 3 olan 18 kadın (%13,7), 4 olan 82 kadın (%62,6) olduğu görüldü. Ağır D vitamini eksikliği giyim skoru 4 olan kadınlarda daha sık izlendi ($p=0,05$).

Tablo 1: Hasta sonuçları

Parametre	Ortalama \pm SS	Parametre	Ortalama \pm Ss
Yaş (yıl)	$59,6 \pm 8,8$	Osteokalsin (pg/mL)	$24,9 \pm 16,2$
T skoru vertebra	$-1,33 \pm 1,23$	Parathormon (pg/mL)	60 ± 35
T skoru femur	$-0,514 \pm 1,24$	Kreatinin (mg/dL)	$0,78 \pm 0,34$
TSH (IU/mL)	$2,1 \pm 1,7$	Kalsiyum (mg/dL)	$9,5 \pm 0,36$
D vitamini (ng/mL)	$18,6 \pm 14,1$	Fosfor (mg/dL)	$3,6 \pm 0,4$
DPD (IU/mL)	$15,8 \pm 11,6$	ALP (IU/mL)	$84 \pm 24,8$

TSH: Tiroit uyarıcı hormon, DPD: Deokspiridinolin, ALP: Alkalen fosfataz, SS: Standart sapma

Tablo 2: Giyim, güneş skoru, D vitamini seviyesi ve t skoruna göre grupların değerlendirilmesi

Parametre	Osteoporoz (n)	Osteopeni (n)	Kontrol (n)	Toplam (n)	P
Vitamin D > 30 ng/mL	6 (%26,1)	12 (%52,2)	5 (%21,7)	23 (%17,5)	0,416
Vitamin D 20-29 ng/mL	8 (%36,4)	9 (%40,9)	5 (%22,7)	22 (%16,7)	
Vitamin D 10-19 ng/mL	8 (%21,1)	16 (%42,2)	14 (%36,7)	38 (%29)	
Vitamin D < 10 ng/mL	17 (%35,4)	23 (%47,9)	8 (%6,7)	48 (%36,6)	
Güneş skoru-1	16 (%30,7)	22 (%42,3)	14 (%27)	52 (%39,6)	0,763
Güneş skoru-2	11 (%23,9)	24 (%52,2)	11 (%23,9)	46 (%35,1)	
Güneş skoru-3	8 (%32)	12 (%48)	5 (%20)	25 (%19,1)	
Güneş skoru-4	4 (%50)	2 (%25)	2 (%25)	8 (%6,1)	
Giyim skoru-1	7 (%25)	17 (%60,7)	4 (%14,3)	28 (%21,4)	0,635
Giyim skoru-2	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	3 (%2,3)	
Giyim skoru-3	7 (%46,6)	7 (%46,6)	1 (%6,6)	15 (%11,4)	
Giyim skoru-4	24 (%29)	35 (%42,6)	25 (%30,4)	85 (%64,9)	
Vitamin D $< 16,3$ ng/mL	22 (%30,5)	33 (%45,8)	17 (%23,7)	72 (%54,9)	0,292
Vitamin D $> 16,3$ ng/mL	17 (%28,8)	27 (%45,8)	15 (%25,4)	59 (%45,1)	

Gruplarda olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle giyim D vitamini seviyesine olan etkisi hesaplanamadı. Bu nedenle giyim skoru 1 veya 2 olanlar ile 3 veya 4 olanlar birleştirilerek iki grup oluşturuldu. D vitamini seviyeleri karşılaştırıldığında giyim skoru düşük olan kadınlarda D vitamini daha yüksek izlendi ($p=0,014$). Giyim skoru ile parathormon karşılaştırıldığında giyim skoru arttıkça parathormonun arttığı görüldü ($p=0,023$).

Güneş skoruna göre osteoporoz ve osteopeni gelişimi, parathormon ya da D vitamini düzeyleri arasında ilişki gözlenmedi ($p=0,763$, $p_{pth}=0,816$, $p_{güneş\ skoru}=0,844$).

Çalışmaya katılan kadınlarda güneş skoru, giyim skoruna bölünerek ultraviyole indeksi hesaplandı ve D vitamini grupları ile karşılaştırıldı. Ağır D vitamini eksikliği olanlarda ultraviyole indeksi ortalaması $0,753\pm 0,734$, orta dereceli D vitamini eksikliği olanlarda ultraviyole indeksi ortalaması $0,747\pm 0,603$, hafif dereceli D vitamini eksikliği olanlarda ultraviyole indeksi ortalaması $1,136\pm 1,072$, D vitamini eksikliği olmayanlarda ultraviyole indeksi ortalaması $1,054\pm 1,047$ olarak hesaplandı. Tüm kadınların ortalama ultraviyole indeksi ortalaması $0,869\pm 0,835$ olarak saptandı. Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0,585$).

Parathormon (PTH) ve D vitamini ilişkisi incelendiğinde aralarında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,382$). Ağır D vitamini eksikliği varlığında PTH $60,7\pm 36,6$ pg/mL, orta dereceli D vitamini eksikliği varlığında PTH $58,6\pm 35,4$ pg/mL, hafif D vitamini eksikliği varlığında $43,6\pm 33,6$ pg/mL, D vitamini eksikliği yokluğunda ise $36,7\pm 17,2$ pg/mL saptandı ve D vitamini seviyesi düştükçe PTH artışı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). $PTH>65$ pg/mL sekonder hiperparatiroidizm için alt sınır kabul edildiğinde D vitamini eksikliği için eşik değer $16,3$ ng/mL olarak saptandı.

Literatürde bahsedildiği gibi bir fonksiyonel hipoparatiroidizm gözönüne alınırsa (yani $PTH>42$ pg/mL) eşik değer $19,4$ ng/mL olarak hesaplandı (3,21,22).

Ultraviyole indeksi kabul edilen eşik değer $16,3$ ng/mL'ye göre değerlendirildiğinde D vitamini eksikliği olan (D vitamini $\leq 16,3$ ng/mL) ve olmayan (D vitamini $>16,3$ ng/mL) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,379$).

Vertebra ve femur T skorları D vitamini grupları ve eşik değerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı (D vitamini grupları için vertebra $p=0,432$, femur $p=0,226$; değeri için vertebra $p=0,288$, femur $p=0,787$).

D vitamini değeri $16,3$ ng/mL'nin altında ve üstünde olan kadınlar osteoporoz ve osteopeni gelişimini belirlemede bir etkisi olmadığı gözlemlendi ($p=0,962$).

Serum D vitamini düzeyi ile serum osteokalsin düzeyi arasında negatif bir ilişki saptandı ($p_{Oc}=0,010$, $r=-0,225$). Serum D vitamini düzeyi ile idrar DPD, serum kalsiyum, serum fosfor ve serum alkalen fosfataz düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p_{DPD}=0,246$, $p_{Ca}=0,656$, $p_{P}=0,949$, $p_{ALP}=0,763$).

PTH ile alkalen fosfataz ve osteokalsin arasında pozitif bir ilişki gösterildi ($p_{ALP}=0,049$, $r=0,172$, $p_{Oc}<0,05$, $r=0,409$). PTH düzeyi ile serum kalsiyum, fosfor düzeyi ve idrar DPD arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p_{Ca}=0,488$, $p_{P}=0,235$, $p_{DPD}=0,130$).

Tartışma

Çalışmamızda daha önce tedavi almamış, kemik metabolizmasını etkileyecek bir tedavi kullanmayan 131 kadında osteoporoz sıklığı %29,8 saptanmış ve kadınların %82,4'ünde D vitamini eksikliği olduğu izlenmiştir. Giyim ve güneş maruziyeti değerlendirmelerinde giyim skoru arttıkça ya da güneş maruziyeti azaldıkça D vitamini seviyesinin azaldığı, D vitamini $16,3$ ng/mL'nin altına indiğinde sekonder hiperparatiroidizm geliştiği gösterilmiştir.

Ankara ili 32 derece 52 dakika kuzey enleminde ve 39 derece 56 dakika doğu boylamında bulunmaktadır. $23^{\circ}C$ 'nin üzerindeki ülkelerde yaşayan kadınlar D vitamini eksikliği açısından ekvatora yakın ülkelerden daha büyük bir risk altındadır.

Ekvator etrafında olmayan ülkelerde yaşayan kadınlarda kış sezonunun D vitamini eksikliği ile alakalı olmadığı düşünülmektedir, çünkü genel olarak D vitamini eksikliğine çok sık rastlanmaktadır (23). 35° kuzey ve güney enlemlerinden daha büyük enlemlerde yaşayanlarda D vitamini sentezinin ciddi anlamda kısıtlandığı ve kış aylarında sentezin olmadığı gösterilmiştir (24).

Tablo 3: Dünyada D vitamini eksikliği ile ilgili yapılmış bazı çalışmalar

Yazar	Populasyon	Sayı	Yaş	D vitamini (ng/mL)	<10 ng/mL	<20 ng/mL	<30 ng/mL
Neuprez Belçika (2)	Postmenopozal osteoporoz	1195	76,9	21,4	15,9	43,1	91,3
Hill İrlanda (7)	51-75 arası kadın	101	65,2	19,3	7	41	79
Lips Çok merkezli (28)	Tedavi alan ve almayan postmenopozal osteoporoz	7564	66,5	28,3	4,1	24,3	-
Hollick Kuzey Amerika (29)	Tedavi alan postmenopozal osteoporoz	1536	71,1	30,4	1,1	18,2	52
Van Schoor Hollanda (30)	55 yaş üstü kadın ve erkek	1311	75,4	21,5	11,3	48,4	82,4
Xie Çin(31)	55 yaş üstü kadın	1688	65,4	18		61,3	91,2

Osteoporoz özellikle yaşlı popülasyonlarda giderek daha önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir. Dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlı olarak osteoporozla ilişkili sosyal ve ekonomik yük giderek artmaktadır (25). Amerika Birleşik Devletleri'nde Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun olarak yapılmış bir çalışmada 9 milyondan fazla kadında osteoporoz saptanmış ve bu kadınların yarısında osteoporoz, kırık sonrası saptanmıştır. Buna ek olarak 17 milyon kadında da osteopeni saptanmıştır (26).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınlarında dünyada ortalama menapoz yaşının 60 olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada Avrupa, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 75 milyon kadının yani üç kadından birinin osteoporozdan etkilendiği gösterilmiştir (27). Bizim çalışmamızdaki osteoporoz sıklığı da bu oranlarla uyumlu saptanmıştır.

Dünyada postmenapozal kadınlarda D vitamini eksikliği ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablodaki çalışmaların bir kısmında postmenapozal osteoporozlu kadınlar bisfosfonat, D vitamini ve kalsiyum içeren tedavileri kullanmaktadır. Bu nedenle genel olarak bakıldığında ortalama D vitamini değerleri bizim araştırmamızdakinden daha yüksek bulunmuştur, ancak ağır D vitamini eksikliği Belçika ve İngiltere'de yüksek bulunmuştur. Bu da enlemin D vitamini sentezine olan etkisi ile açıklanabilir.

Tabloda da gösterilmiş olan Lips ve ark.'nın (1) yaptığı uluslararası çalışmanın Türkiye'deki kısmında 150 kadın incelenmiş, bu kadınların ortalama D vitamini değeri 21,8 ng/mL saptanmış, %8,7'sinde ağır D vitamini eksikliği, %76,7'sinde ise D vitamini değeri 30 ng/mL'nin altında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama D vitamini seviyesi 18,6 ng/mL, ağır D vitamini eksikliği %36,6, D vitamini eksikliği (<30 ng/mL) %82,5 saptandı. Lips ve ark. (1) çalışmasında Türkiye'de örnek toplama zamanı Nisan-Ekim ayları ile Kasım-Mart ayları arasındadır. Bizim araştırmamızda ise örnekler D vitamini seviyesinin yıl içerisinde en düşük olduğu Mart-Nisan-Mayıs aylarında toplanmıştır. Bu fark, kış aylarında güneş ışığının ultraviyole etkisinin en aza inmesi ve hatta tamamen ortadan kalkmasına bağlı olarak mevsimsel değişikliğin kandaki D vitamini seviyesine etkisi ile ilişkilendirilebilir (23,24).

Hastaneye başka nedenlerle başvuran yaş ortalaması 62 olan hastaların incelendiği bir çalışmada %22 hastada ağır D vitamini eksikliği (<8 ng/mL), %34 hastada orta dereceli D vitamini eksikliği (8-15 ng/mL arası) saptanmıştır. Bu hastalarda D vitamini eksikliğine neden olan faktörler incelendiğinde yetersiz D vitamini alımı, güneş ışığından faydalanmanın azlığı, kış sezonu eve bağımlı olma gibi düzeltilbilir nedenler ortaya çıkmıştır (18).

Giyimin D vitamini sentezine etkisi olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (32). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada genç kadınlar, giyim tarzlarına karşılaştırılmıştır. Giyimi kapalı olan kadınlarda ortalama D vitamini değeri 6,0±4,7 ng/mL, giyimi açık olan kadınlarda ise 22,2±10,9 ng/mL bulunmuştur. Bu kadınlara yapılan DEXA'da D vitamini ile femur boynu kemik mineral dansitesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (33). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada geleneksel kıyafetlerin yeterli D vitamini sentezine engel olduğu gösterilmiştir. Yeterli D vitamini sentezi için haftada 2-3 kez eller, yüz, kollar ve bacaklar açık olarak minimal eritemal doza maruz kalınması önerilmektedir (34). Birçok çalışmada güneşe çıkmamanın D vitamini sentezine etkisi gösterilmiştir. Günün hangi saatlerinde dışarı çıktığı, ne kadar süre ile güneş ışığına maruz kaldığı D vitamini sentezinin önemli belirleyicilerindedir. Bizim çalışmamızda olgu sayısı yeterli olmadığından bu ilişki gösterilememiştir (34-36). D vitamini ile parathormon arasındaki negatif ilişki bilinmektedir, ancak D vitamini'nin hangi değerinin altında parathormonun yükselmeye başladığı hakkında kesin bir ortak görüş yoktur. Yapılan çalışmalar çok farklı değerler bildirmektedir. D vitamini için bildirilen eşik değerleri 16-33,9 ng/mL arasında değişmektedir (1,24,30). Ayrıca D vitamini ile parathormon arasında $r=-0,15$ 'den $r=-0,40$ 'a kadar değişen oranlarda negatif korelasyon saptanmıştır (3,8,11,29,37). Bizim çalışmamızda ortaya çıkan D vitamini değeri 16,3 ng/mL ve $r=-0,382$ katsayısı dünyadaki çalışmalarla benzerdir. Korelasyon katsayıları ve D vitamini eşik değerleri arasında bu kadar fark bulunması etnik köken, farklı coğrafi bölgelerde yaşama, farklı yaş ortalamaları, değişen günlük kalsiyum alımı, parathormon konsantrasyonunu etkileyebilecek komorbiditelerin bulunması, renal yetmezlik ve D vitamini ölçümleri arasında bir standardizasyon bulunmaması ile açıklanmaktadır.

Olgu sayısının azlığı, giyim ve güneş skorunun hasta ifadelerine göre tanımlanması, örnek toplanmasının D vitamini'nin yıl içerisinde en düşük olacağı düzeyde iken yapılmış olması çalışmamızın kısıtlamalarındandır.

Sonuç olarak ülkemizde yapılan birçok çalışmada ciddi oranlarda D vitamini eksikliğine rastlanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar yapılarak genel nüfusta D vitamini eksikliği sıklığı ve D vitamini eşik değeri belirlenmelidir, ancak D vitamini ölçümünün maliyeti çalışma yapılmasını zorlaştırmaktadır. Bizim çalışmamızda D vitamini için eşik değer 16,3 ng/mL olarak belirlenmiştir. Mevcut kılavuzlarda da D vitamini seviyesi 30 ng/mL'nin altına düşüğünde replasman önerilmektedir.

Çalışmamızda postmenapozal kadınlarda D vitamini eksikliği sıklığı %80'in üzerindedir. D vitamini eksikliğinin giyim skorunun yüksekliği ve güneş maruziyetinin azlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. D vitamini gerek kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde, gerekse iskelet sağlamlığı ve nöromusküler fonksiyonların korunmasında majör rol

oynamaktadır. Sonuçlarımız postmenapozal kadınlarda sekonder hiperparatiroidi ve osteoporoz gelişimini engellemek amacıyla D vitamini düzeyinin 16,3 ng/mL üzerinde tutulması gerektiğini göstermektedir. Güneş ışığına maruziyetteki kısıtlılıklar, güneşten koruyucu önlemler ve giyim alışkanlıkları göz önüne alındığında, postmenapozal kadınlarda D vitamini replasmanı sağlanması mutlak gerekliliktir. Eğer önlem alınmazsa kadın ve yaşlı nüfusumuzun artması ile birlikte osteoporoz ve D vitamini eksikliği ileride daha büyük bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (Etik kurul tarih 07.04.2008 ve No:127-3572)

Hasta Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Poliklinikleri'ne başvuran, son menstrüasyon tarihi üzerinden en az 2 yıl geçmiş kadınlar çalışmaya dahil edildi (Retrospektif çalışma).

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Z.K.Ç., B.İ.E., A.U., Dizayn: Z.K.Ç., B.İ.E., A.U., Veri Toplama veya İşleme: Z.K.Ç., B.İ.E., A.U., Analiz veya Yorumlama: Z.K.Ç., B.İ.E., A.U., Literatür Arama: Z.K.Ç., B.İ.E., A.U., Yazan: Z.K.Ç., B.İ.E., A.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Vakfı tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006;260:245-254.
- Neuprez A, Bruyère O, Collette J, et al. Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women. *BMC Public Health.* 2007;7:64.
- Sahota O, Mundy MK, San P, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone.* 2004;35:312-319.
- González G, Alvarado JN, Rojas A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause.* 2007;14:455-461.
- Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:1939-1934.
- Bandeira F, Griz L, Dreyer P, et al. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:640-646.
- Hill TR, O'Brien MM, Lamberg-Allardt C, et al. Vitamin D status of 51-75-year-old Irish women: its determinants and impact on biochemical indices of bone turnover. *Public Health Nutr.* 2006;9:225-233.
- Ono Y, Suzuki A, Kotake M, et al. Seasonal changes of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels in a normal Japanese population. *J Bone Miner Metab.* 2005;23:147-151.
- Levis S, Gomez A, Jimenez C, et al. Vitamin d deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1557-1562.
- Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1646-1649.
- Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, et al. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone.* 2007;40:716-722.
- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115:3318-3325.
- Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, et al. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int.* 2004;15:447-451.
- Melin A, Wilske J, Ringertz H, et al. Seasonal variations in serum levels of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone but no detectable change in femoral neck bone density in an older population with regular outdoor exposure. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:1190-1196.
- Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarımak U, et al. Turkish Osteoporosis Society. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int.* 2012;23:949-955.
- Öğüş E, Süre H, Kılıç ŞA, et al. D Vitamini Düzeylerinin Aylara, Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi. *Ankara Med J.* 2015;15:1-5.
- Atli T, Gullu S, Uysal AR, et al. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005;40:53-60.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998;338:777-783.
- Michaelsson K, Wolk A, Byberg L, et al. The seasonal importance of serum 25-hydroxyvitamin D for bone mineral density in older women. *J Intern Med.* 2017;281:167-178.
- Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16:1649-1654.
- Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al. ICARO Study Group Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1565-1570.
- Jackson C, Gaugris S, Sen SS, et al. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM.* 2007;100:185-192.
- Rizzoli R, Eisman JA, Norquist J, et al. Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological study. *Int J Clin Pract.* 2006;60:1013-1019.
- Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporos Int.* 2013;24:2707-2712.
- Cummings SR, Melton LJ 3rd. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359:1761-1767.
- Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now?. *J Bone Miner Res.* 1995;10:175-177.
- WHO Technical Report Series. Research on the Menopause in 1990s. Report of a WHO Scientific Group 1994.
- Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1212-1221.

29. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3215-3224.
30. Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone.* 2008;42:260-266.
31. Xie Z, Xia W, Zhang Z, et al. Prevalence of Vitamin D Inadequacy Among Chinese Postmenopausal Women: A Nationwide, Multicenter, Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;9:782.
32. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22:477-501.
33. Budak N, Çiçek B, Şahin H, et al. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D level: is there any difference according to the dressing style of the female university students? *International Journal of Food Sciences and Nutrition.* 2004;55:569-575.
34. Güler T, Sivas F, Başkan BM, ve ark. The effect of outfitting style on bone mineral density. *Rheumatol Int.* 2007;27:723-727.
35. Hayirlioglu DA, Gokaslan H, Cimsit C, ve ark. The impact of clothing style on bone mineral density among women in Turkey. *Rheumatol Int.* 2008;28:521-525.
36. Guzel R, Kozanoglu, ED, Guler-Uysal F, et al. Vitamin D Status And Bone Mineral Density Of Veiled And Unveiled Turkish Women. *Journal Of Women's Health Et Gender-Based Medicine* 2001;10
37. Napoli N, Strollo R, Sprini D, et al. Serum 25-OH Vitamin D in relation to Bone Mineral Density and Bone Turnover. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:487463.
38. Need AG, Horowitz M, Morris HA, et al. Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1, 25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1577-1581.

Yoğun Bakımda Takip Edilen Hipoksik Ensefalopati Hastalarında Prognozu Etkileyen Faktörler

Factors Affecting Prognosis in Hypoxic Encephalopathy Patients Followed-up in Intensive Care Unit

© Nesrin Helvacı Yılmaz¹, © Cem Erdoğan², © Deniz Kızılaslan², © Özge Arıcı Düz¹, © Eren Toplutaş¹, © Lütfü Hanoğlu¹

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Kardiyak arrest sonrasında gelişen hipoksik ensefalopati (HE) ciddi nörolojik sekel ve ölüme neden olabilen bir klinik tablodur. HE'li hastalarda prognozu belirlemek, takip ve uzun vadede geliştirilecek tedaviler açısından önemlidir. Bu çalışmada amacımız HE tanısı almış hastalarda yaş, cinsiyet, hipotermi uygulamasının, beyin manyetik rezonans görüntüleme de (MRG) lezyon yerinin, epileptik nöbet varlığının ve elektroensefalografi (EEG) bulgularının prognoz üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Erişkin yoğun bakım ünitesi hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. HE tanısı almış 194 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 118'i erkek (%60,8), 76'sı (%39,2) kadındı. Sağ kalanlar ve eksitus olanlar belirlendi. Hipotermi uygulananlar, beyin MRG bulguları (kortikal ve/veya subkortikal lezyon), epileptik nöbet varlığı (miyoklonik, jeneralize, fokal) ve EEG bulguları (epileptik aktivite, status, jeneralize yavaşlama) kaydedildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 59,46±1,71 (18-89) idi. Yetmiş altı (%39,2) hastaya hipotermi uygulandı. Yüz yedi (%55,2) hasta eksitus oldu. Yaşlı hastaların eksitus olma oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,01). Seksen sekiz hastanın beyin MRG'sinde hipoksik etkilenme (8 hastada kortikal, 21 hastada subkortikal, 59 hastada kortikal + subkortikal lezyon) görüldü. Beyin MRG'de kortikal veya subkortikal patoloji bulunanların taburcu olma oranı, her ikisinde patoloji bulunan hastalarınkine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,01). Çoklu regresyon analizi sonucunda yaşın 1 yıl artması ölüm riskini %4 arttırırken, beyin MRG'de her iki alanda patolojik bulgu olması ölüm riskini 2,62 kat arttırmaktaydı. Cinsiyet, hipotermi tedavisi, epileptik nöbet varlığı ve EEG'de patoloji olma durumu ile sağkalım arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaklaşık yarısı eksitus olmuştur. Yaşlı ve beyin MRG'de multiple lezyonu olanların sağkalım oranı düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Hipoksik Ensefalopati, Prognoz, Yoğun Bakım Ünitesi

Abstract

Objectives: Hypoxic encephalopathy (HE) after cardiac arrest is a clinical condition that can cause severe neurological sequelae and death. It is important to determine the prognosis in patients with HE for follow up and developing future treatments in the long term. Our aim was to investigate the effects of age, gender, hypothermia, lesion site in brain magnetic resonance imaging (MRI), seizure and electroencephalography (EEG) findings on prognosis in patients with the diagnosis of HE.

Materials and Methods: The data of the adult intensive care unit was evaluated retrospectively. A total of 194 patients with HE were included into the study. One hundred and eighteen (60.8%) of the patients were male and 76 (39.2%) were female. The survivors and those who died were identified. Hypothermia therapy, brain MRI findings (cortical and/or subcortical lesion), presence of seizures (myoclonic, generalized, focal) and EEG findings (epileptic activity, status, generalized slowing) were recorded.

Results: The mean age was 59.46±1.71 (18-89). Seventy-six (39.2%) patients underwent hypothermia. One hundred and seven (55.2%) patients died. The rate of exitus in elderly patients was significantly higher (p<0.01). The brain MRI of 88 patients showed hypoxic lesions (cortical in 8 patients, subcortical in 21 patients, cortical + subcortical lesion in 59 patients). The survival rate of the patients with cortical or subcortical pathology is significantly higher than patients with both pathology (p<0.01). As a result of multiple regression analysis, a 1-year increase in age, increased the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nesrin Helvacı Yılmaz
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 685 13 90 E-posta: drnesrin76@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7566-1063

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 12.04.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



risk of death by 4%, while the presence of pathological findings in both areas in brain MRI increased the risk of death by 2.62 times. There was no significant difference of gender, hypothermia, seizures and pathological EEG findings on survival ($p>0.05$).

Conclusion: Approximately half of the patients included in our study died. The survival rate of the elderly patients and the patients with multiple lesions in brain MRI was low.

Key Words: Hypoxic Encephalopathy, Prognosis, Intensive Care Unit

Giriş

Hipoksik ensefalopatinin (HE) en sık görülen nedeni kardiyak arresttir (KA) (%80-90) (1,2). Bu hastalarda arrest sonrası prognozu belirlemek klinik takip ve yeni geliştirilecek tedaviler açısından önemlidir. İlk 72 saat içinde yapılan nörolojik muayenede pupiller ışık yanıtının veya kornea refleksinin olmaması, ağırlı uyarana motor ekstansör yanıt veya yanıt olmaması, miyoklonik status epileptikus kötü prognoz göstergesidir (3). HE hastalarının hastaneden taburcu olma oranı yaklaşık %40'dır (2,4) ve bir kısmı nörolojik olarak tam iyileşme gösterirken (%30), bir kısmı ağır sekelli (%10) kalır (5).

Hipoksi sonrası prognoz multifaktöriyeldir. Altta yatan hastalık, tanı için kullanılan yöntemler ve tedavi sağkalım oranını tahmin etmemize yardımcı olur. Tedavide akut dönemde uygulanan hipotermi mortaliteyi azaltmaktadır (6). Prognozu belirlemede nörolojik muayene ile beraber beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) saptanan yaygın hipoksik bulgular önemlidir (7). KA sonrası hastalarda %30 oranında epileptik nöbet (miyoklonik, fokal, jeneralize tonik-klonik, status epileptikus veya bu nöbetlerin kombinasyonu) görülürken, nöbet geçiren hastaların yaklaşık üçte birinde prognozun iyi olduğu gösterilmiştir (8). Elektroensefalografi (EEG) koma tablosu devam eden ve/veya epileptik nöbeti olan hastalarda tanı, takip ve prognozu öngörmede klinik önem arz etmektedir (9,10).

Bu çalışmada YBÜ'de HE tanısı ile takip edilen hastalarda hipotermi uygulamasının, beyin MRG'de lezyon yerinin, epileptik nöbet tipi ve EEG bulgularının prognoz üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kasım 2012-Nisan 2018 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi genel yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş 1344 hastanın verileri etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak incelendi (etik kurul sayı no: 10840098-604.01.01-E53715). HE tanısı alan 194 (%14,4) hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri: 18 yaşının üzerinde olmak, KA olmak. Çalışmadan dışlanma kriterleri: Gebelik, kanser tanısı almış olmak. Hastaların 118'i erkek (%60,8), 76'sı (%39,2) kadındı. Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) nedeni, yeri, süresi ve hastanın YBÜ'de yattığı gün sayısı not edildi. Sağ olarak taburcu edilenler tam ve kısmi iyileşenler olarak iki gruba ayrıldı

ve eksitus olanlar tespit edildi. Çalışma retrospektif olduğundan hastalardan onam alınmadı.

Hastalardan Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi hipotermi protokolü (11) uygulananlar belirlendi. Hipotermi, KPR süresi 6 saatin altında ve Glasgow Koma skalası 8'in altında olan hastalara uygulanmaktadır. Bu protokol kapsamında hastalara entübasyon sonrası propofol ve remifentanil infüzyonu yapılmaktadır. Soğutma pedleri ile hedef vücut ısısı 33°C'ye 4 saatte ulaşılır ve 24 saat bu vücut ısısında tutulur. Sonrasında ısıtma hızı 0,25°C/saat olarak ayarlanarak 36,5°C'de tutulur.

Klinik takipte hastalardan durumu stabil olanlara arrestten en az 7 gün sonra beyin MRG çekildi ve sonuçlar nöroradyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Beyin MRG'de hipoksi bulgusu T2 ve sıvı zayıflatılmış inversiyon geri kazanımı sekanslarda hiperintensite varlığına göre belirlendi. Lezyon yerlerine göre: Kortikal lezyon (kortekste en az 1 hipoksik etkilenmeye bağlı lezyon), subkortikal lezyon (bazal gangliyonlar, talamus ve serebellumda en az 1 lezyon) ve kortikal + subkortikal olarak sınıflandırıldı.

Epileptik nöbet geçiren hastaların klinik nöbet sınıflaması yapıldı (miyoklonik, jeneralize, fokal, kombine). Epileptik nöbet var/yok olarak hastalar iki gruba ayrıldı. Yatak başı 3-24 saat süre ile EEG monitörizasyon yapılan hastalardan epileptiform anomali (fokal epileptik aktivite, status) ve/veya jeneralize yavaşlama olanlar EEG'de patolojik bulgu var olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada verilerin analizinde SPSS 21 (IBM) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük ve en büyük değerler, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden kategorik değişkenler arasındaki farkların tespitinde ise Pearson ki-kare testinden yararlandı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu normallik testlerinden Shapiro-Wilk ile görsel olarak ise histogram ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan bağımsız değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Student's t-testi kullanıldı. Çok değişkenli analizlerde bağımlı değişkeni predikte eden bağımsız değişkenlerin saptanmasında ise çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Çalışmada p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların yaş ortalaması 59,46±1,71 (18-89) idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalarda yaşa göre taburcu olma durumunun karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre eksitus olan hastaların yaşları anlamlı düzeyde daha fazladır ($p<0,01$).

Hastaların cinsiyet ve klinik özelliklerine göre taburculuk sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastaların beyin MRG'de kortikal veya subkortikal patoloji bulunan hastalarda sağkalım sıklığı, her ikisinde patoloji bulunan hastalarınkine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($x^2 = 7,9$, $p < 0,01$).

Yoğun bakımda eksitus olmayı predikte eden faktörlerin çoklu lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi Tablo 4'te verildi. Tek değişkenli analizlerde tedavi sonucu hayatta olma durumu ile anlamlı veya p değeri 0,25'in altında anlamlılık değeri olan değişkenler çoklu lojistik regresyon analizinde modele eklendi ve Backward LR yöntemi kullanıldı. Modele alınan değişkenler; yaş, hipotermi ve beyin MRG'deki patoloji tipiydi. Yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda yaş ve beyin MRG'de patoloji tipinin hayatta olma durumu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde prediktör olduğu saptandı ($p < 0,05$). Buna göre

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri

	Sayı	Yüzde
Etiyoloji		
Kardiyak	95	49,0
Respiratuvar	48	24,7
Nörolojik	28	14,4
Enfeksiyon	9	4,6
Trafik kazası	4	2,1
Suisid	4	2,1
Bilinmeyen	6	3,1
Hipotermi		
Yok	118	60,8
Var	76	39,2
Beyin MRG'de patoloji		
Yok	13	12,8
Var	88	87,1
Kortikal	8	7,9
Subkortikal	21	20,8
Kortikal + subkortikal	59	58,4
Nöbet varlığı		
Yok	136	70,1
Var	58	29,9
EEG'de patoloji		
Yok	11	12,1
Var	80	87,9
Son durum		
Eksitus	107	55,2
Taburcu	87	44,8
Kısmi iyileşme	60	30,9
Tam iyileşme	27	13,9

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme EEG: Elektroensefalografi

yaşın 1 yıl artması ölüm riskini %4 arttırırken, beyin MRG'de her iki alanda patolojik bulgu olması tek bulgu olana göre ölüm riskini 2,62 kat arttırmaktaydı.

Tartışma

KA sırasında dakikalar içinde gelişen bilinç kaybının nedeni yetersiz serebral kan akımıdır. Bu durumda zaman çok önemlidir çünkü yeterli sirkülasyon sağlanamazsa serebral oksijen depoları 20 saniyede, glukoz ve adenosin trifosfat depoları ise 5 dakika içinde tükenir, global beyin hasarı gelişir (12). Serebrovasküler otonöregülasyon bozulur, serebral ödem olur ve postiskemik nörodejenerasyon gelişir (13). Beyinde birçok yapı iskemiye

Tablo 2: Hastaların yaşa göre sağkalım durumlarının karşılaştırılması

Değişken	Sağ kalan		Eksitus		t	p*
	Sayı	Ortalama ± SS	Sayı	Ortalama ± SS		
Yaş	87	56±17	107	63±17	-2,9	<0,01

SS: Standart sapma, *Student t-testi

Tablo 3: Hastaların cinsiyet ve klinik özelliklerine göre sağkalım ve eksitus olma durumunun karşılaştırılması

	Sağkalım		Eksitus		x2	p*
	Sayı	%	Sayı	%		
Cinsiyet						
Erkek	34	44,7	42	55,3	<0,1	0,98
Kadın	53	44,9	65	55,1		
Hipotermi						
Yok	49	53,3	69	46,7	1,3	0,25
Var	38	50,0	38	50,0		
Nöbet varlığı						
Yok	60	44,1	76	55,9	<0,1	0,76
Var	27	46,6	31	53,4		
EEG'de patoloji						
Yok	7	63,6	4	36,4	1,0	0,32
Var	38	47,5	42	52,5		

EEG: Elektroensefalografi, *Ki-kare testi

Tablo 4: Hastalarda eksitus olmayı predikte eden faktörlerin çoklu lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi

b	S (b)	Wald	SD	p	OR	OR için GA	
Değişkenler						Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0,04	0,01	8,0	1	<0,01	1,04	1,01
Beyin MRG'de patoloji tipi	0,96	0,44	4,7	1	0,03	2,62	1,10
Sabit	-2,80	0,89	10,2	1	<0,01	0,06	

b: Regresyon katsayısı, S (b): Regresyon katsayısı standart hatası, OR: Tahmini risk, GA: Güven aralığı, R2: 0,18 MRG: Manyetik Rezonans görüntüleme

özellikle duyarlıdır (hipokampus, neokorteks, serebellum) (14). Akut tedavide hipotermi, erken hemodinamik optimizasyon ve mekanik ventilasyon önerilir (13). Subakut/kronik takipte, serebral etkilenmenin şiddetine bağlı olarak koma, epileptik nöbet, kognitif disfonksiyon, persistan vejetatif durum, parkinsonizm, iskemik inme ve beyin ölümü gelişir (13). Bu hastaların takibi uzun sürelidir ve ciddi ekonomik yükü neden olmaktadır.

HE'de prognozun belirlenmesi konusu tartışmalıdır ve sağkalım üzerine etkili olan faktörler birçok araştırmanın konusu olmuştur. Yaş, cinsiyet, hipotermi tedavisi, beyin MRG bulguları, epileptik nöbet ve EEG bulgularının mortalite üzerine etkileri çalışma yöntemlerine göre değişkenlik göstermektedir. Resüsitasyon süresi, resüsitasyon yeri, altta yatan kardiyak hastalık ve takipte eklenen enfeksiyonlar sağkalımı etkilerken, yaş ve cinsiyet YBÜ'den taburculukta etkisiz bulunmuştur (15-20). Uzun süreli takiplerde ise ileri yaş ve uzamış KPR süresi mortaliteyi arttıran faktörlerdir (21). Hirlekar ve ark.'nın (22) çalışmasının sonuçlarına göre YBÜ'de KA sonrası ileri yaşta sağkalım oranı giderek düşmektedir (90 yaş üzeri en düşük). Bizim çalışmamızda hastaların %45'i YBÜ'den taburcu oldu. Cinsiyet sağkalımda etkisizken, ileri yaş mortaliteyi etkilemekteydi. Yaşın bir yıl artmasının ölüm riskini %4 arttırdığı gösterildi. Hipotermi KA sonrası oksidatif hasarı azaltmaktadır ve nörolojik prognoz üzerine etkilerinin olumlu olduğu belirtilmiştir (23-25). Wibrandt ve ark.'nın (26) çalışmasında hipotermi özellikle başlangıç ritmi ventriküler fibrilasyon veya ventriküler taşikardi olanlarda ve 20 dakikanın altında spontan sirkülasyona dönülen hastalarda sağkalım ve nörolojik prognozda etkili iken, 60 yaş altında olmak tek sağkalım prediktörü olarak belirlenmiştir. Bir metaanaliz çalışmasında ise KA sonrası hipotermi uygulamasının nörolojik prognoz ve hastaneden taburcu olma üzerine etkili olmadığı, hatta pnömoni riskini arttırdığı gösterilmiştir (27). Koroner YBÜ'lerinde yapılan bir çalışmada KA olup hipotermi yapılanların %40'ı eksitus iken %60'ı taburcu olmuş ve taburcu olanların da %10'unun ağır nörolojik sekelli olduğu bildirilmiştir (28). Çalışmamızda hastalarımızın yaklaşık %40'ına hipotermi uygulanmıştı ve hipotermimin sağkalım oranları üzerine etkisiz olduğu görüldü. Bu sonuç hastalarımızın kardiyak patolojilerinin tipine, resüsitasyon sürelerine, resüsitasyon yerine ve ek nörolojik hastalıklarına bağlı olabilir.

Beyin MRG'de hipoksik etkilenme bulguları görülen hastalarda prognoz, etkilenme olmayanlara göre 19 kat daha kötüdür (29). Hipoksinin yeri ve prognozla ilgili veriler çelişkilidir. Daha önceki çalışmalarda araştırmacılar beyin MRG'de kortikal bulgu olmadan bazal gangliyonlarda hipoksik etkilenme ve watershed enfarkt bulunanlarda prognozun iyi, kortikal ve

diffüz hipoksik etkilenme olanlarda prognozun kötü olduğunu göstermişlerdir (30,31). Howard ve ark. (32) yaptıkları çalışmada yaygın hipoksik kortikal etkilenme olanlarda (subkortikal yapılar etkilenen veya etkilenmesin) prognozun daha kötü olduğunu bulmuşlardır (33). Diffüzyon MRG çalışmalarında en kötü prognozun kortikal ve beraberinde derin gri cevher etkilenmesi olan hastalarda olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda beyin MRG çekilebilen hastaların %87'nin beyin MRG'sinde hipoksik etkilenme olduğu ve bunların da %67'sinde hem kortikal hem de subkortikal etkilenme olduğu görüldü. Hem kortikal hem de subkortikal lezyonun bir arada olduğu hasta grubunda eksitus olma ihtimali anlamlı olarak daha yüksekti, 2,6 kat fazlaydı. HE'li hastalarda epileptik nöbet ve EEG bulgularının varlığının prognozu etkisi belirsizdir. Bazı çalışmalarda miyokloni ve epileptik nöbetler prognozda etkisizken status epileptikus mortaliteyi arttırmaktadır (34,35). Başka bir çalışmada ise hipotermi uygulanan HE'li hastalarda epileptik nöbet varlığının prognozu etkilemediği görülmüştür (36). Poothrikovil ve ark.'nın (37) yaptığı çalışmada 1 saatlik EEG'de jeneralize yavaşlama iyi prognoz göstergesi iken, EEG'de düşük voltaj bulgusunun ve ileri yaşın mortalite riskinin arttırdığı gösterilmiştir. Ong ve ark.'nın (38) çalışmasında ise periyodik epileptiform deşarjların varlığının mortalite üzerine etkili olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda HE hastalarının %30'unda epileptik nöbet vardı, nöbetlerin yaklaşık %70'i miyoklonik nöbetti. EEG'de en sık görülen bulgu yaygın yavaşlamaydı. Ancak epileptik nöbet varlığı ve EEG'de patolojinin var olması sağkalımı etkilememekteydi.

Sonuç

Bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgularda HE, YBÜ'ye kabul edilen hastaların %15 kadarında görülmektedir ve bu hastaların yaklaşık yarısı eksitus olmuştur. Yaşlı ve beyin MRG'de multiple lezyonu olanların sağkalım oranı düşükken, cinsiyet, hipotermi uygulanması, epileptik nöbet ve EEG'de patolojik bulgu varlığı sağkalım üzerine etkisizdir. Çalışmamızın retrospektif olması ve takipte mortaliteyi etkileyen başka faktörlere bakılmamış olması (KPR yeri ve süresi, 3. günden sonraki nörolojik muayene bulguları, enfeksiyon, ek hastalıklar, ilaçlar) kısıtlılıklarındandır. Prognozu belirleyen çok sayıda faktör vardır ve hasta grubu verileri homojen olmadığı için HE'li hastalarla yapılacak çalışma protokolünü belirlemek zordur. Bu konuda daha fazla prognostik faktörün tartışıldığı, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden onay alınmıştır (10840098-604.01.01-E53715).

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğundan hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.E., D.K., Konsept: N.H.Y., C.E., D.K., Dizayn: Ö.A.D., N.H.Y., C.E., D.K., Veri Toplama veya İşleme: E.T., Ö.A.D., N.H.Y., C.E., Analiz veya Yorumlama: L.H., Ö.A.D., N.H.Y., Literatür Arama: N.H.Y., D.K., E.T., Yazan: N.H.Y., C.E., D.K., Ö.A.D., L.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, et al. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA*. 1985;253:1420-1426.
- Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med*. 2013;39:1972-1980.
- Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;67:203-210.
- Nolan JP, Laver SR, Welch CA, et al. Anaesthesia. Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. 2007;62:1207-1216.
- Maynard C, Longstreth WT Jr, Nichol G, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on 3-month neurological status and 1-year survival among adults with cardiac arrest: long-term follow-up of a randomized, clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001693.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-556.
- Topcuoglu MA, Oguz KK, Buyukserbetci G, et al. Prognostic value of magnetic resonance imaging in post-resuscitation encephalopathy. *Intern Med*. 2009;48:1635-1645.
- Lybeck A, Friberg H, Aneman A, et al. TTM-trial Investigators. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. *Resuscitation*. 2017;114:146-151.
- Guérit JM, Amantini A, Amodio P, et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin*. 2009;39:71-83.
- Rabinstein AA, Wijdicks EF. The value of EEG monitoring after cardiac arrest treated with hypothermia. *Neurology*. 2012;78:774-775.
- Kizilaslan D. Therapeutic Hypothermia Protocol. ESCIM. <https://www.escim.org/research/libraries/ttm-library>. Accessed April 2018.
- Fugate JE. Anoxic-Ischemic Brain Injury. *Anoxic-Ischemic Brain Injury*. *Neurol Clin*. 2017;35:601-611.
- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008;79:350-379.
- Madl C, Holzer M. Brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:213-217.
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Reitsma JB, et al. Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 2003;29:1911-1915.
- Shuy M, Morrison LJ, Koh M, et al. Rescu Epistry Investigators. Long-term clinical outcomes and predictors for survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;112:59-64.
- Li F, Liu G, Tian X, et al. A novel scoring system to predict the outcomes of adult patients with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Expert Rev Neurother* 2018;18:343-350.
- Bedell SE, Delbanco TL, Cook EF, et al. Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. *N Engl J Med* 1983;309:569-576.
- Pell JP, Sirel J, Marsden AK, et al. Sex differences in outcome following community-based cardiopulmonary arrest. *Eur Heart J*. 2000;21:239-244.
- Brindley PG, Markland DM, Mayers I, et al. Predictors of survival following in-hospital adult cardiopulmonary resuscitation. *CMAJ*. 2002;167:343-348.
- Kutsogiannis DJ, Bagshaw SM, Laing B, et al. Predictors of survival after cardiac or respiratory arrest in critical care units. *CMAJ*. 2011;183:1589-1595.
- Hirlekar G, Karlsson T, Aune S, et al. Survival and neurological outcome in the elderly after in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017;118:101-106.
- Hackenhaar FS, Medeiros TM, Heemann FM, et al. Therapeutic Hypothermia Reduces Oxidative Damage and Alters Antioxidant Defenses after Cardiac Arrest. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8704352.
- Testori C, Sterz F, Behringer W, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation*. 2011;82:1162-1167.
- Lundbye JB, Rai M, Ramu B, et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation*. 2012;83:202-207.
- Wibrandt I, Norsted K, Schmidt H, et al. Predictors for outcome among cardiac arrest patients: the importance of initial cardiac arrest rhythm versus time to return of spontaneous circulation, a retrospective cohort study. *BMC Emerg Med*. 2015;15:3.
- Bhattacharjee S, Baidya DK, Maitra S. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest is not associated with favorable neurological outcome: a meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016;33:225-232.
- Loma-Osorio P, Aboal J, Sanz M, et al. Clinical characteristics and vital and functional prognosis of out-of-hospital cardiac arrest survivors admitted to five cardiac intensive care units. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66:623-628.
- Leão RN, Ávila P, Cavaco R, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: outcome predictors. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27:322-332.
- Greer D, Scripko P, Bartscher J, et al. Serial MRI changes in comatose cardiac arrest patients. *Neurocrit Care*. 2011;14:61-67.
- Muttikkal TJ, Wintermark M. MRI patterns of global hypoxic-ischemic injury in adults. *J Neuroradiol*. 2013;40:164-171.
- Howard RS, Holmes PA, Siddiqui A, et al. Hypoxic-ischaemic brain injury: imaging and neurophysiology abnormalities related to outcome. *QJM*. 2012;105:551-561.
- Park JS, Lee SW, Kim H, et al. Efficacy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging performed before therapeutic hypothermia in

- predicting clinical outcome in comatose cardiopulmonary arrest survivors. Resuscitation. 2015;88:132-137.
34. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. Neurology. 1988;38:401-405.
35. Hui AC, Cheng C, Lam A, et al. Prognosis following Postanoxic Myoclonus Status epilepticus. Eur Neurol. 2005;54:10-13.
36. Kongpolprom N, Cholkraisuwat J. Neurological Prognostications for the Therapeutic Hypothermia among Comatose Survivors of Cardiac Arrest. Indian J Crit Care Med. 2018;22:509-518.
37. Poothrikovil RP, Gujjar AR, Al-Asmi A, et al. Predictive Value of Short-Term EEG Recording in Critically ill Adult Patients. Neurodiagn J 2015;55:157-168.
38. Ong C, Gilmore E, Claassen J, et al. Impact of prolonged periodic epileptiform discharges on coma prognosis. Neurocrit Care. 2012;17:39-44.

Dar Bant UVB ve PUVA Tedavilerinin Serum Folat Seviyeleri Üzerine Etkileri

The Effect of Narrow Band UVB and PUVA Treatment on Serum Folate Levels

Seçil Vural¹, Hilayda Karakök Güngör², Bengü Nisa Akay³, Nihal Kundakçı³

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Ordu Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ordu, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Dar bant UVB (DBUVB) özellikle gebe kadınlarda güvenilirlik profili yüksek olduğu için tercih edilen bir dermatolojik tedavi yöntemidir. Önceki çalışmalar fotodegradasyon ile kanda folat seviyelerinde düşüş olabileceğini öne sürmüştür. Çalışmamızda hastalarımızda folat düzeylerinde fototerapi ile ilişkili bir düşme olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Deri ve zührevi hastalıkları anabilim dalına başvurup psoralen ve ultraviyole A (PUVA) veya DBUVB tedavilerinden birini alan ve folik asit düzeyleri takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların hiçbirinde klinik laboratuvar referans değerinin altında folik asit düzeyi saptanmadı. DBUVB tedavisi öncesi bakılan serum folat seviyeleri ortalama 9,30 ($\pm 3,22$ SD) 18. seans kontrolde gönderilen folat seviyesi ise ortalama 7,26 ($\pm 4,82$ SD), 36. seanstaki seviyeleri ise ortalama 8,69 ($\pm 3,6$ SD) olarak tespit edildi. PUVA tedavisi alanlarda ise tedavi öncesi folat değerleri 9,16 ($\pm 3,76$ SD), 18. seans sonrası 6,76 ($\pm 4,89$ SD), ve 36. seans sonrası 9,41 ($\pm 3,79$ SD), olarak ölçülmüştür. Tekrarlanan ölçümler arasındaki farklılıklar her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: DBUVB ve PUVA tedavileri Fitzpatrick deri tipi genellikle III ve IV olan toplumumuzdaki hastalarda kan folik asit seviyeleri açısından güvenli görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dar Bant UVB, Psoralen ve Ultraviyole A, Serum Folat, Gebe

Abstract

Objectives: Narrow band UVB (NBUVB) treatment is a preferred dermatological treatment modality especially in pregnant women because of high safety profile. Previous studies have shown photodegradation may decrease folate levels in blood. In this study we aim to investigate if phototherapy causes low folic acid levels in our patients.

Materials and Methods: Patients applying to dermatology unit and receiving either psoralen plus UVA or NBUVB treatment with regular folic acid level check-ups were analysed retrospectively.

Results: In none of the patients folic acid levels lower than reference levels were detected. Mean serum folate values in baseline were 9.30 (± 3.22 SD). The mean value after 18 treatment sessions was 7.26 (± 4.82 SD), and after 36 sessions was 8.69 (± 3.6 SD). In PUVA group baseline mean folate level was 9.16 (± 3.76 SD), followed by 6.76 (± 4.89 SD) after 18 sessions and 9.41 (± 3.79 SD) after 36 sessions. Repeated measure in time were not statistically significant in both groups ($p > 0.05$).

Conclusion: NBUVB and PUVA treatments appear to be safe in regards to blood folic acid levels in our population where Fitzpatrick skin type III and IV is more common.

Key Words: Narrow Band UVB, Psoralen and UVA, Serum Folate, Pregnant

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Seçil Vural

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 505 432 46 82 E-posta: secilsaral@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-6561-196X

Geliş Tarihi/Received: 25.02.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 15.08.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Güncel tıbbi uygulamalarda ultraviyole ışınlar bazı hastalıkların tedavisinde belirli dalga boyları belirli sürelerde uygulanarak kullanılmaktadır. Işık tedavileri düşük yan etki profili ve yüksek etkinlik nedeni ile sıklıkla tercih edilmektedir. Işık tedavilerinin en çok tercih edildiği hasta gruplarından bir tanesi de sistemik ilaçların teratojenite endişesiyle geri planda tutulduğu gebe hastalardır (1,2).

Gebelik öncesi dönemde ve gebelik sırasında serum folik asit düzeyleri fetüste nöral tüp defekti oluşumuna karşı koruyucu olduğundan son derece önemlidir. Bazı çalışmalarda dar bant ultraviyole B (DBUVB) ve psoralen-ultraviyole A (PUVA) tedavilerinin fotodegradasyon ve DNA yapım yıkım döngüsünü arttırarak bu tedavileri alan kişilerde serum folik asit düzeylerini düşürebileceğine dair ön bilgiler sunulmuştur (3-5). Bu durum özellikle gebe hastalar açısından önem taşımaktadır. Gebelikte folat eksikliğinin fetal nöral tüp defekti görülme sıklığını arttırdığı bilinmektedir (6). Gebe hastalarda güvenli olduğu düşünülerek sıklıkla tercih edilen DBUVB tedavileri folik asit düzeyinde anlamlı bir düşmeye sebep oluyorsa bebeklerdeki nöral tüp defekt riskini arttırıyor olabilir. Bununla birlikte folat eksikliğinin gebe olmayan hastalarda da klinik önemi bulunmaktadır. Folat eksikliği kolorektal kanser riskinde artışa neden olabilir (7). Folat eksikliğinde ortaya çıkan homosisteinemi depresyon, kardiyovasküler hastalıklar ve demansa zemin hazırlamaktadır (8).

Bu çalışmada DBUVB ve PUVA alan hastalarda serum folik asit düzeylerindeki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kasım 2014-Mart 2016 tarihleri arasında fototerapi (DBUVB ve PUVA) başlanan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Fototerapi UV 7002 K21PUVA +21 ve Narrowband UVB fototerapi sistemleri ile verildi. Dozlar deri tipine uygun olarak başlanıp, derinin reaksiyon durumuna göre doz arttırılıp maksimum PUVA için 5 J/cm², DBUVB için 3 J/cm² olarak uygulandı. DBUVB tedavisi haftada iki, PUVA tedavisini ise haftada üç defa verildi. Fototerapi başlanmış olan hastaların bazal değerleri, 18. seans ve 36. seanstaki serum folat seviyeleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü (referans değeri=3,1-19,2 ng/mL). Çalışmaya folik asit desteği, multivitamin kullananlar, metotreksat gibi folik asit düşürücü özelliği bulunan ilaç kullananlar ile eritrodermik hastalar dahil edilmedi. Hastaların hiç birisinde folik asitin daha kolay yıkıldığı talasemi hastalığı ya da taşıyıcılığı bulunmamaktaydı (9). Hastaların ek ilaç alıp almadığı, eritrodermisinin olup olmadığı, hangi nedenle fototerapi aldığı ve folat veya vitamin takviyesi kullanıp kullanmadığına ilişkin

veriler dosyalarından temin edildi. Fitzpatrick sınıflamasına göre hastalardan beş tanesinin deri tipi II, 36 tanesinin deri tipi III ve geri kalanların (25 hasta) deri tipi IV olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 ile ki-kare ve tekrarlanan ölçümler tek yönlü ANOVA testleri kullanılarak gerçekleştirildi. P değeri 0,05'in altında tespit edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma döneminde toplam 68 hastaya DBUVB ve PUVA tedavisi uygulandı. Üç hasta tedavi sırasında folik asit içeren vitamin replasmanı kullanmaları sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. On dokuz hasta ise bazal, 18. ve 36. haftalarda folik asit değerlerine ulaşamadığından çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen toplam 46 hastanın 37'si DBUVB (%80), dokuzu ise PUVA (%20) tedavisi almıştı. Hastaların 29'u (%63) kadın 17'si (%37) erkekti. Hastalar arasında hamile olan bulunmamaktaydı. Fototerapi alan 17 hastada mikozis fungoides, bir hastada pitriyazis likenoides kronika, sekiz hastada pruritus, sekiz hastada psoriasis, 11 hastada vitiligo, bir hastada ise aktinik retiküloid tanıları mevcuttu. Demografik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

DBUVB tedavisi öncesi bakılan serum folat seviyeleri ortalama (\pm SD) 9,30 (\pm 3,22), 18. seans kontrolde gönderilen folat seviyesi ise ortalama 7,26 (\pm 4,82) olarak ölçüldü. Serum folat seviyelerinin 36. seanstaki seviyeleri ise ortalama 8,69 (\pm 3,6) olarak tespit edildi (Şekil 1). Her üç zaman aralığına ait folat değerlerindeki değişimler tekrarlanan ölçümler tek yönlü ANOVA analizi ile kıyaslandığında folik asit düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede değişmediği gözlemlendi (Wilks lambda=0,851, p=0,066). PUVA tedavisi alanlarda ise tedavi öncesi folat değerleri 9,16 (\pm 3,76), 18.seans sonrası 6,76 (\pm 4,89) ve 36. seans sonrası 9,41 (\pm 3,79), olarak ölçülmüştür. Tekrarlanan ölçümler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Wilks lambda=0,629, p=0,188). Hastaların hiçbirinde ölçümlerde folik asit düzeyinde referans düzeylerin

Tablo 1: Demografik veriler

Kadın/Erkek oranı	0,58 (17/29)	
Yaş (ortalama)	39,9 (13,08 SS)	
Tedaviler	DBUVB	80,4% (37/46)
	PUVA	19,6% (9/46)
Endikasyon	MF	36,95% (17)
	PV	17,4% (8)
	PLK	2,17% (1)
	Pruritus	17,4% (8)
	Vitiligo	23,91% (11)
	Aktinik Retiküloid	2,17% (1)

SS: Standart sapma, DBUVB: Darbant Ultraviyole B, PUVA: Psoralen ve Ultraviyole A, MF: Mikozis fungoides, PV: Psoriasis vulgaris, PLK: Pitriyazis likenoides kronika

altına düşüş izlenmedi. PUVA ve DBUVB tedavisi alanlarda 0, 18, ve 36 seans sonrası ölçülen folat düzeylerinin ortalama ve standart sapmaları Tablo 2'de görülmektedir.

Tartışma

Folat (vitamin B9) DNA sentezi ve hücre proliferasyonu sırasında tek karbonlu grupların transferini kolaylaştıran, vücut için gerekli bir besindir (10). Folat insan vücudunda üretilmediğinden gıdalarla alınması gerekmektedir. Doğada yapraklı sebzelerde 5-methyltetrahydrofolat (5-MTHF) formunda bulunur. Sentetik olarak folik asit formunda da vücuda alınabilir. Eritrosit folat seviyesi, folat eksikliğini tespit etmede güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmektedir (11). Folat eksikliği, DNA sentezinin bozulmasına sebep olur.

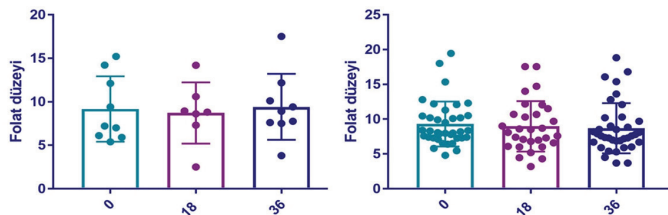
Folatın her iki formunun da ultraviyole maruziyeti sonrası fotodegrade olabildiği *in-vitro* çalışmalar ile gösterilmiştir (12-15). Bu çalışmalarda folatın ultraviyole A ile birlikte ultraviyole B ve C'yi de absorbe ettiği saptanmıştır. UV ile temasından 1 saat içerisinde folatın foto yıkımı başlamaktadır (13).

Literatürde *in-vivo* folatın foto-yıkımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır ve olan çalışmalarda hasta sayısı ve takip süresi kısıtlı, çalışma sonuçları ise çelişkilidir. Gambichler ve ark. (16), 16 sağlıklı gönüllüde UVA maruziyeti sonrası kan folat düzeylerini sıfır, üçüncü saat ve üçüncü haftada ölçmüş ancak kan düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir

fark saptamamıştır. El-Saie ve ark. (5) 30 psoriasis hastasında yaptıkları bir çalışmada yüksek doz dar bant UVB'nin kümülatif etki ile folik asit düzeyini anlamlı olarak azalttığını bildirilmiştir. Cicarma ve ark. (17) çalışmalarında, dar bant UVB tedavisinin düşük vitamin D düzeyinin artmasına faydası olduğu ve tedavi ile serum folat düzeyinde anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada Fitzpatrick deri tipi bildirilmemekle birlikte deri tipi I-II'nin yaygın olduğu Norveç'te 16 hasta dahil edilerek gerçekleştirilmiştir ve folik asit düzeyleri sıfır ve yedinci hafta arasında değerlendirilmiştir. Yine Norveç'te yapılan deri tipi II/III 12 psoriasis hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada ise DBUVB'nin ise psoriasis hastalarının folik asit düzeyinde ılımlı bir düşüklüğe sebep olduğu bildirilmiştir (18). Rose ve ark. (19) psoriasis hastalarında 18 seans DBUVB sonrası folat düzeyini değerlendirdikleri çalışmada başlangıca göre folat düzeyinde UVB maruziyeti sonrası anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bu çalışmada ise özellikle DBUVB kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla ($p=0,66$) birlikte, 18. haftada folat düzeyinde ılımlı bir düşüş saptandı. Ancak hiçbir hastada folik asit düzeyleri referans düzeyin altına inmemiştir. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu deri tipi III ve IV olup, bu deri tiplerinin foto-protetif özelliği nedeniyle hastalarda folik asit eksikliği gelişmemiş olabilir. Park ve ark. (20) açık tenli kişilerde folik asitin foto yıkımının daha belirgin olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim verilerimiz de bu görüşü destekler niteliktedir.

DBUVB gebelerde ortaya çıkan çeşitli dermatozların tedavisinde kullanılan ve güvenilir olduğu düşünülen bir tedavi yöntemidir (21). Lapunzina (22) erken gebelik döneminde solaryum kullanan üç gebe hastanın bebeklerinde nöral tüp defekti geliştiğini bildirerek bu konuya dikkat çekmiştir. Çalışmamızda özellikle 18. haftada her iki grupta da folik asit düzeyinin düşme trendinde olduğunu göz ardı etmemek gerekir. Bu durum folat ihtiyacının arttığı bir hasta grubu olan gebelerde, gebe kalma ihtimali olan kişilerde ve gebeliğin bilinmediği erken haftalarda problem doğurabilir. Gebelerde ultraviyole ışık tedavilerine başlamadan folat düzeyi tespiti, tedavi sırasında folat desteği ve folat düzeyinin monitorizasyonu önerilir.

Çalışmamızda hasta sayısı literatürdeki çalışmalara kıyasla yüksektir ve folat düzeyleri ultraviyole maruziyetinin uzun süreli etkisi hakkında fikir sahibi olmak için (0,18 ve 36. hafta) üç aylık bir süreyi içine alacak şekilde değerlendirilmiştir. Bununla birlikte çalışmanın retrospektif dizaynı, hasta kohortunun tüm deri tiplerini ve gebe hastaları içermemesi eksiklikleri arasındadır. Bu eksiklerin giderildiği geniş hasta sayılı kontrollü bir çalışma ile özel hasta gruplarına yaklaşım ile ilgili daha net veriler elde etmemiz mümkün olacaktır.



Şekil 1: DBUVB (sağda) ve PUVA (solda) tedavileri sırasında 0, 18 ve 36. seanslar sonrası ölçülen serum folat seviyeleri arasında tekrarlayan ölçümler tek yönlü ANOVA testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla Wilks lambda=0,851, $p=0,066$ ve Wilks lambda=0,629, $p=0,188$)

DBUVB: Dar bant ultraviyole B, PUVA: Psoralen ve ultraviyole A

Tablo 2: PUVA ve DBUVB tedavileri ile serum folat düzeyindeki değişimler

Tedavi	Seans	Ortalama	Standart sapma
PUVA (n=9)	0	9,1667 ng/mL	3,7652
	18	6,7689 ng/mL	4,8990
	36	9,4144 ng/mL	3,7933
DBUVB (n=37)	0	9,3019 ng/mL	3,2229
	18	7,2670 ng/mL	4,8229
	36	8,6932 ng/mL	3,6077

PUVA: Psoralen ve ultraviyole A, DBUVB: Dar bant ultraviyole B

Sonuç

Bu çalışma sonucunda DBUVB ve PUVA tedavilerinin Fitzpatrick deri tipi genellikle III ve IV olan toplumumuzdaki hastalarda kan folik asit seviyeleri açısından güvenli olduğu gösterilmiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.V., H.K.G., B.N.A., N.K.,
Konsept: S.V., H.K.G., B.N.A., N.K., Dizayn: S.V., H.K.G., B.N.A.,
N.K., Veri Toplama veya İşleme: S.V., H.K.G., B.N.A., N.K., Analiz
veya Yorumlama: S.V., H.K.G., B.N.A., N.K., Literatür Arama: S.V.,
H.K.G., B.N.A., N.K., Yazan: S.V.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bangsgaard N, Rorbye C, Skov L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16:389-398.
2. Zhu JL, Hjollund NH, Andersen AM, et al. Occupational exposure to pesticides and pregnancy outcomes in gardeners and farmers: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Occup Environ Med.* 2006;48:347-352.
3. Murase JE, Koo JY, Berger TG. Narrowband ultraviolet B phototherapy influences serum folate levels in patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2010;62:710-711.
4. Borradale D, Isenring E, Hacker E, et al. Exposure to solar ultraviolet radiation is associated with a decreased folate status in women of childbearing age. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology.* 2014;131:90-95.
5. El-Saie LT, Rabie AR, Kamel MI, et al. Effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum folic acid levels in patients with psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2011;26:481-485.
6. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992;327:1832-1835.
7. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr.* 2002;132:2350S-2355S.
8. Gisondi P, Fantuzzi F, Malerba M, et al. Folic acid in general medicine and dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:138-146.
9. Wiwanitkit V. Narrowband ultraviolet B phototherapy and serum folic acid level. *Lasers Med Sci.* 2012;27:685.
10. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab.* 2000;71:121-138.
11. <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/vitmin2003.pdf>. (Last Accessed: 06.08.2019)
12. Branda RF, Eaton JW. Skin color and nutrient photolysis: an evolutionary hypothesis. *Science.* 1978;201:625-626.
13. Off MK, Steindal AE, Porojnicu AC, et al. Ultraviolet photodegradation of folic acid. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology.* 2005;80:47-55.
14. Steindal AH, Juzeniene A, Johnsson A, et al. Photodegradation of 5-methyltetrahydrofolate: biophysical aspects. *Photochem Photobiol.* 2006;82:1651-1655.
15. Akhtar MJ, Khan MA, Ahmad I. Photodegradation of folic acid in aqueous solution. *J Pharm Biomed Anal.* 1999;19:269-275.
16. Gambichler T, Bader A, Sauermaun K, et al. Serum folate levels after UVA exposure: a two-group parallel randomised controlled trial. *BMC Dermatol.* 2001;1:8.
17. Cicarma E, Mork C, Porojnicu AC, et al. Influence of narrowband UVB phototherapy on vitamin D and folate status. *Experimental dermatology.* 2010;19:e67-72.
18. Juzeniene A, Stokke KT, Thune P, et al. Pilot study of folate status in healthy volunteers and in patients with psoriasis before and after UV exposure. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology.* 2010;101:111-116.
19. Rose RF, Batchelor RJ, Turner D, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy does not influence serum and red cell folate levels in patients with psoriasis. *J American Academy Dermatology.* 2009;61:259-262.
20. Park KK, Murase JE. Narrowband UV-B phototherapy during pregnancy and folic acid depletion. *Archives of dermatology.* 2012;148:132-133.
21. Béani JC, Jeanmougin M. [Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology]. *Annales de dermatologie et de venerologie.* 2010;137:21-31.
22. Lapunzina P. Ultraviolet light-related neural tube defects? *Am J Med Genet.* 1996;67:106.

Stereotactic Radiofrequency Deep Brain Lesioning in Treatment of Dystonia

Distoni Tedavisinde Stereotaktik Radyofrekans Derin Beyin Lezyonları

Ümit Eroğlu¹, Muhittin Cenk Akbostancı², Ali Savaş¹

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

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Movement disorders are neurologic diseases that affect speed, quality and feasibility of muscle contractions. Aim of this study is, to assess the surgical outcomes of radiofrequency lesioning through deep brain stimulation (DBS) in a group of patients and comparing these results to the formerly known conventional procedures.

Materials and Methods: This study involved 25 dystonia patients in whom radiofrequency lesioning through DBS procedures were performed between 1997 and 2003. All of the patients were examined by the same neurologist and examined due to UPDRS, Fahn-Burke-Marsden dystonia rating scales pre and post operatively.

Results: Eighteen male (72%) and seven female (28%) patients (range=14-65 years, mean=26.6 years) with diagnosis of general dystonia (n=11, 44%), hemidystonia (n=8, 34%) and dystonic tremor (n=6, 24%) enrolled in the study. Twenty patients with secondary dystonia involved 18 cerebral palsies, one multiple sclerosis and one poststroke dystonia cases.

Conclusion: Gpi DBS seems to be a more considerable approach for primary dystonia patients. Radiofrequency deep brain lesioning can be defined as a successful method for secondary dystonia treatment and must be implicated among treatment options.

Key Words: Dystonia, Thalamotomy, Campotomy, Movement Disorders, Stereotaxic

Öz

Amaç: Hareket bozuklukları kas kasılmalarının hızı, niteliği ve fizibilitesini etkileyen nörolojik rahatsızlıklardır. Bu çalışmanın amacı, talamotomi ve kampotomi kombinasyonunun bir grup hasta üzerinde cerrahi sonuçlarının değerlendirilmesini ve daha önce bilinen uygulamalarla karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 1997 ve 2003 yılları arasında talamotomi-kampotomi yapılan 25 distoni hastası dahil edilmiştir. Tüm hastalar aynı nörolog tarafından UPDRS ve Fahn-Burke-Marsden distoni skalalarına göre cerrahi öncesi ve sonrası dönemlerde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 18 erkek (%72) ve yedi kadın (%28) hasta (14-65 yaş, ortalama 26,6 yıl) dahil edilmiş olup genel distoni (n=11, %44), hemidistoni (n=8, %34) ve distonik tremor (n=6, %24) tanıları ile takip edilmişlerdir. Sekonder distoni tanısıyla izlenen 20 hastanın 18'i serebral palsy, bir multiple skleroz ve bir inme sonrası distoni olarak kabul edilmiştir.

Sonuç: Gpi DBS primer distoni hastalarında daha uygun bir uygulama olarak görülmektedir. Talamotomi-Kampotomi kombinasyonu sekonder distoni tanılı hastalarda başarılı bir metod olarak kabul edilebilir ve tedavi alternatifleri arasında değerlendirilmesi gereken bir seçenek olarak bulunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Distoni, Talamotomi, Kampotomi, Hareket Bozuklukları, Stereotaksi

Introduction

Movement disorders are neurologic diseases that affect speed, quality and feasibility of muscle contractions. They

were firstly defined by Gowers in 1888 and Oppenheim in 1911 (1,2). Dystonia is characterized by involuntary, repetitive, sustained muscle contractions that result in twisted bending, abnormal torsion movements. Simultaneous contraction of agonist and antagonist muscle groups occur. Two different

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ümit Eroğlu MD

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Turkey

Phone: +90 505 854 55 81 E-mail: umitkovikeroğlu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8623-071X

Received/Geliş Tarihi: 05.07.2019 Accepted/Kabul Tarihi: 08.07.2019

©Copyright 2019 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.



axes were suggested regarding dystonia classification. The first based on clinical signs and onset whereas the second based on histopathologic and genetic issues (3,4).

Dystonia is the third most frequently seen movement disorder following Parkinson and tremor diseases. Due to lack of complete understanding of dystonia pathophysiology, a standard surgical procedure has not been still established.

The aim of this study is to assess the surgical outcomes of radiofrequency deep brain lesioning in a group of patients and comparing these results to the formerly known conventional procedures.

Materials and Methods

This study involved 25 dystonia patients in whom radiofrequency deep brain lesioning procedures were performed between 1997 and 2003 in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery. Registered data belonging to these patients were evaluated retrospectively in order to reveal surgical outcomes and group statistics. The most frequent surgical indications were resistant spasticity and tremor due to secondary or primary dystonia. All of the patients were examined by the same neurologist and examined due to Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Fahn-Burke-Marsden dystonia rating scales pre and post operatively. Also combined radiofrequency deep brain lesioning operations were performed by the same surgeon in order to provide uniformity.

Patient Distribution and Features

Eighteen male and seven female patients (14-65 years) with diagnosis of general dystonia (n=11), hemidystonia (n=8) and dystonic tremor (n=6) enrolled in the study. Five patients were diagnosed with primary idiopathic dystonia. Twenty patients were classified as secondary dystonia [18 cerebral palsies (CP), 1 multiple sclerosis and one post-stroke dystonia]. Neonatal hypoxic damage, hyperbilirubinemia, encephalitis, trauma, stroke and neurodegenerative diseases were implicated in the etiology of CP cases. Postop follow-up visits were conducted at first week, sixth month and in the end of the first year. Mean follow-up duration was 8.5 years and ranged between 16 years -6 months. Patients were distributed into five groups according to degree of postsurgical improvements yielded in dystonia and tremor scores. Group A involved 40% and more, group B 40-20%, group C 10-20% and group D involved 10% and lesser score improved patients. Patients with lack of any improvement fell into group E. The initial two groups were regarded as highly benefitted from surgery.

Surgical Procedure

All patients were performed computer tomography/magnetic resonance imaging (CT/MRI) examinations prior to frame

fixation and target site determination. Computer based brain atlas' images were applied in site targeting. While thalamotomy was performed by 4 mm monopolar basic electrodes, curled tips were used in performance of campotomy. Coordinates of the site to be damaged were defined according to a line between anterior and posterior commissure which has a length of 25-27 mm.

Target coordinates were obtained by indirect Cartesian measuring based on schaltenbrand stereotactic brain atlas. Vim coordinates of thalamotomy were defined as: 4 mm posterior to the midpoint of anterior commissure (AC) and posterior commissure (PC) line and 13 mm lateral and 1 mm superior to AC-PC line. Target sites regarding Forel and zona inserta regions were calculated as 3 mm inferior and 1-8 mm front of thalamic target. Campotomy was performed by curled electrodes. During detecting target coordinates, we administered benzodiazepines and some other anxiolytics for sedation. In case of severe tremor we preferred to give propofol and midazolom. Provided determination of target site, injection of local anesthetic, 1% lidocain plus 1/200.000 epinephrine followed by formation of a burr hole, 1 cm front and 3 cm lateral to coronal sutura. Insertion of an isolated stimulator electrode through nucleus ventralis intermedius and Forel, zona inserta regions was carried out under impedans monitorization. Then it was tested gradually from lower (2-4 hz) frequency to the higher (100 hz) limits as a stimulation. Lesion formation has occurred at 42°C and lasted 60 seconds. During this process patients were examined and registered for contralateral tremor, strength, coordination, speech and memory alterations. Patients who provided no occurrence of neurologic deficit have undergone permanent radiofrequency deep brain lesioning. Permanent ablations were performed at 70°C-78°C and have lasted 60 seconds. Neurologic re-examination was performed after lesion formation. In case of residual tremor after thalamotomy, probe location was adjusted to solve tremor. Bipolar stimulation enabled observation of tremor, rigidity and some other irregular movements. Radius of coagulated site was ranging between 3 to 5 mm. Each patient was performed routine MRI examination postoperatively.

Statistical Analysis

UPDRS and FBMD scores were obtained as numeric values. Student's t-test, Mann-Whitney U test and chi-square tests were performed for comparison of pre and post op functional percentages. P<0.05 was accepted as significance value.

Results

Eighteen males (72%) and seven females (28%) patients (range, 14-65 years, mean 26.6 years) with diagnosis of general dystonia (n=11, 44%), hemidystonia (n=8, 34%) and dystonic tremor (n=6, 24%) enrolled in the study. Duration of preop

disease suffering period varied between 1.5 years and 29 years (mean 15.6 years). Mean follow-up duration for all patients was 8.5 years and ranged as 16 years -6 months. All patients were performed combination therapy of radiofrequency deep brain lesioning. Two patients (8%) developed non-permanent surgical complications. One had temporary hemiparesis and other had minor asymptomatic cerebral hematoma which resolved during follow-up postoperatively. Five patients who were diagnosed as primary dystonia were rediagnosed as primary idiopathic torsion dystonia. Primary dystonia group consisted of four generalized dystonia and one dystonic tremor cases.

Twenty patients with secondary dystonia involved 18 CP, 1 multiple sclerosis and 1 poststroke dystonia cases. Neonatal hypoxic damage and trauma were the most frequent two causes of CP in our patient group. While 90% of secondary dystonia patients were highly benefitted from surgery, 75% of primary dystonia patients fell in to benefit group A and B. Low level surgical benefit was encountered in a primary dystonia patient. Dorsal Root Entry Zone was performed to a patient due to lack of benefit from combined surgery. Encephalitis, trauma, stroke and neurodegenerative diseases consisted the etiology of CP cases. Surgical success was detected to be 83% in CP cases ($p<0.05$). Overall, highly beneficial surgery outcomes occurred as 80% ($p<0.05$). Surgical benefit percentages regarding dystonia types exhibited 72% for 11 generalized dystonia cases ($p<0.05$), 100% for 6 dystonic tremor patients ($p<0.05$) and 75% for eight hemidystonic patients ($p<0.05$). Contrast to generalized dystonia patients involved in the least beneficial group most beneficial results were seen among dystonic tremor patients. In secondary tremor patients, the pre-op mean tremor score of 2.8 transformed to 1 point, posing a 64.3% improvement post operatively ($p<0.05$). Indicating a 40% improvement ($p<0.05$), mean dystonia score of secondary generalized tremor cases of group A and B transformed from 38.9 to 23.4 postoperatively. When we look to mean dystonia scores of secondary dystonia patients a reduction of 40.8 point to 26.4 point has indicated a 35.5% improvement ($p<0.05$). Regarded as secondary dystonia patients, all hemidystonia cases had an improvement of 54.2% ($p<0.05$) (change from 37.1 to 17 postoperatively). Two of 4 patients with generalized primary dystonia had scores of high success A and B groups. Patients of these A-B groups exhibited a change of mean dystonia score from 56.5 to 44.2, indicating a 22% improvement ($p<0.05$). The only patient with dystonic tremor belonging to primary dystonia group showed a decrease of mean tremor score from 2.5 to 1 which led to 60% improvement ($p<0.05$). Generalized dystonia patients including primary and secondary types developed a mean dystonia score change from 46.5 to 32.9. Improvement in this group was measured as 30% ($p<0.05$). A reduction of mean tremor scores from 2.75 to 1 occurred in six primary and secondary dystonic tremor patients. Score improvement was detected as 63.6%

in this group ($p<0.05$). Overall surgical benefit involving all patients was detected to be 43% ($p<0.05$) in the study.

Discussion

Movement disorders are neurologic diseases that affect speed, quality and feasibility of muscle contractions. Many studies have reported an increased cortical activation during dystonia (5). In a study of Ikoma et al. (6), during dystonia, increased M waves of motor-evoked potentials responses belonging to flexor carpi radialis were detected while conduction of transcranial stimulation. This increase has been suggested as enhanced cortical activation during dystonia. Furthermore, a lentiform-thalamic metabolic disassociation has been detected during 18-fluorodextrose PET scanning. It is proposed to be an indication of over activation of putamenopallidal inhibitor tract which leads to dystonic diseases (7).

Up to now numerous surgical procedures were defined for primary and secondary dystonia treatments. Cooper became the first performer of thalamotomy in primary dystonia (8). He had performed thalamotomy to 208 generalized dystonia patients between 1955 and 1974 which were reported to yield 69.7% success. In a study involving 29 patients, Tasker et al. (9) obtained 68% surgical success by thalamotomy.

According to literature complications due to thalamotomy in seconder dystonia patients vary between 16% and 47%. Cardoso et al. (10) have reported a complication rate of 35%; most of them were hemiparesis incidents. There is limited data about pallidotomy conducted over secondary dystonia cases. Iacono et al. (11) had reported no benefit from the pallidotomy they have performed on a 24-year secondary generalized dystonia patient. In a similar study, Lin et al. (12) have performed bilateral pallidotomy on 18 seconder dystonia patients. As a result, except minimal improvements about distonic symptoms none of patients could have exhibited improved movement scale assessments.

Thalamic deep brain stimulation (DBS) is implicated as another option for secondary dystonia patients. Vercueil et al. (13) had performed DBS to eight secondary dystonia patients and followed them for 6 months-11 years. Despite occurrence of a minimal functional advancement, these patients could not develop an improvement for Fahn-Marsden scores. Campotomy which is another treatment option for secondary dystonia were reported to be succesfull by Spiegel et al. (14). In 1969 Wycis had performed campotomy to a patient with myoclonus and obtained favorable results (15). Imer et al. (16) studied effects of thalamo sub thalamotomy combinations in treatment of dystonia. There are some debates over DBS treatment in secondary dystonia cases. Due to variable outcomes by DBS expectance of treatment success is not as much as obtained in

primary dystonia cases. Some contraindications of DBS include major depression, drug addiction, demans and mostly psychotic diseases.

In our study 5 primary and 20 secondary patients enrolled and were performed radiofrequency deep brain lesioning. Complying with the literature, most of our secondary dystonia cases were sufferer of CP. In Tasker et al. (9) series mostly encephalitis patients consisted the secondary dystonia group. Our follow-up duration was relatively longer than other studies in the literature. When compared to primary dystonia patients, many studies indicated higher surgical success of radiofrequency deep brain lesioning for secondary dystonia sufferers. Similarly, in our study patients with secondary dystonia exhibited much more clinic improvements than primary dystonia cases. Surgery appeared to be most beneficial for cases with dystonic tremors. As expected, dystonia scores of primary generalized dystonia patients were higher than secondary ones. Long exposure to dystonia disease and formation of contractures were poor prognostic factors regarding surgery. To our knowledge hemidystonia cases are mostly related to trauma incidents. Coherent with the literature half of our eight hemidystonia patients had experienced trauma before. During whole follow-up, we did not encounter a mortality. In our study two patients developed temporary surgical complications; one had temporary hemiparesis and other had minor asymptomatic cerebral hematoma. These complications are more considerable than complications of sole thalamotomy or campotomy. Indirect Cartesian minimum convex polygon calculation of target site by reference of CT/MRI images and calculating the anterior commissure AC and PC coordinates is a conventional method. However, variations related to brain atrophy, ventricular dilatation and hemisphere symmetry may be confounding conditions prior to surgical site calculation. Another limitation for MR-stereotactic imagination is instability of dystonia patients. Also, magnetic impact may contribute to this instability. Although in awake patient's confirmation of target site by stimulation is frequently applied as a control step, its false positive or negative interpretation may be encountered and requires high attention. While a variety of brain atlases are available for target site estimation, we prefer Schaltenbrand stereotactic atlas in our clinics. Recent computer-based 3D program based on these atlases are capable of morphologic imagination. Since we do not have any evidence about technical superiority of such programs, a long period of time is required for maturation of these applications. Experience of the surgeon is still a major factor in post op success. Radiofrequency deep brain lesioning treatment was a rarely performed method up to now. Surgical outcomes indicate this combination therapy as a safe and considerable method especially in secondary dystonia cases.

Conclusion

Radiofrequency deep brain lesioning treatment was not a routinely performed method before. While experience of the surgeon is still a major factor, advanced neuroradiologic and stereotactic programs enable more precise site targeting and more favorable post op prognosis. At all, Gpi DBS seems to be a more considerable approach for primary dystonia patients.

Dystonia is a severe disease effecting life quality and expectancy which is not completely understood. Stereotactic methods appear to be the most considerable treatment in these cases. Advanced technology and accumulation of literature data should enlight etiology of dystonia and promise new surgical techniques. Radiofrequency deep brain lesioning can be defined as a successful method for secondary dystonia treatment and must be implicated among treatment options.

Ethics

Ethics Committee Approval: This is a retrospective archive study that does not need ethics approval.

Informed Consent: Informed consent was taken from each patient preoperatively.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.S., Concept: Ü.E., M.C.A., A.S., Design: Ü.E., A.S., Data Collection or Processing: Ü.E., M.C.A., A.S., Analysis or Interpretation: Ü.E., M.C.A., A.S., Literature Search: Ü.E., Writing: Ü.E., A.S.

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

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

Acknowledgments

This study was abstracted from data of a specialty thesis in neurosurgery at Ankara University School of Medicine, given by the first author (UE).

References

1. Oppenheim H. About a rare spasm disease of childhood and young age (Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurologische Centralblatt*. 1911;30:1090-1107.
2. Gowers WR. *A manual of diseases of the nervous system*. 2nd ed. London: Churchill; 1888.
3. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord*. 2013;28:863-873.
4. Jinnah HA, Albanese A. The new classification for the dystonias: Why was it needed and how was it accomplished? *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1:280-284.
5. Lehericy S, Tijssen MA, Vidailhet M, et al. The anatomical basis of dystonia: current view using neuroimaging. *Mov Disord*. 2013;28:944-957.

6. Ikoma K, Samii A, Mercuri B, et al. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology*. 1996;46:1371-1376.
7. Park J. Movement Disorders Following Cerebrovascular Lesion in the Basal Ganglia Circuit. *J Mov Disord*. 2016;9:71-79.
8. Cooper IS. Chemopallidectomy and chemothalamectomy for parkinsonism and dystonia. *Proc R Soc Med*. 1959;52:47-60.
9. Tasker RR, Doorly T, Yamashiro K. Thalamotomy in generalized dystonia. *Adv Neurol*. 1988;50:615-31.
10. Cardoso F, Jankovic J, Grossman RG, et al. Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. *Neurosurgery*. 1995;36:501-507.
11. Iacono RP, Lonser RR, Yamada S. Contemporaneous bilateral postero-ventral pallidotomy for early onset "juvenile type" Parkinson's disease. Case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;131:247-252.
12. Lin JJ, Lin SZ, Lin GY, et al. Treatment of intractable generalized dystonia by bilateral posteroventral pallidotomy one-year results. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2001;64:231-238.
13. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol*. 2001;248:695-700.
14. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, et al. Campotomy in various extrapyramidal disorders. *J Neurosurg*. 1963;20:871-884.
15. Wycis HT, Spiegel EA. Campotomy in myoclonia. *J Neurosurg*. 1969;30:708-713.
16. Imer M, Ozeren B, Karadereler S, et al. Destructive stereotactic surgery for treatment of dystonia. *Surg Neurol*. 2005;Suppl 2:89-94.

Dördüncü Ventrikülün Mikrocerrahi Anatomisi

Microsurgical Anatomy of the Fourth Ventricle

Ümit Eroğlu

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

Öz

Amaç: Dördüncü ventrikül pons ve serebellum arasında bulunan önemli bir orta hat boşluğudur. Bu boşlukta yer alabilen cerrahi lezyonlar nöroşirurji dalının sık karşılaştığı durumlardır. Önemli anatomik yapısı ve komşuluklarının bilinmesi daha güvenli ve iyi bir cerrahiye olanak vermektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 4. Ventrikülün anatomisini incelemek üzere planlanmıştır. Bu çalışmada beş formalinle sabitlenmiş piyes kullanıldı. Arterler kırmızı silikon ve damarlar mavi silikon ile perfüze edildi.

Bulgular: Diseksiyonlar dördüncü ventrikül kademeli bir şekilde ortaya çıkarılarak gerçekleştirildi. Görüntüler mikroskop altında gerçekleştirildi ve fotoğraflandı.

Sonuç: Dördüncü ventrikül anatomisi bu yazıda incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Dördüncü Ventrikül, Mikrocerrahi, Anatomi, Nöroşirurji

Abstract

Objectives: The fourth ventricle is an important midline cavity located between the pons and the cerebellum. Surgical lesions in the cavity are frequently encountered by the neurosurgical lesions. The knowledge regarding the important anatomical structure and neighborhoods allows for a safer and better surgery.

Materials and Methods: This study was planned to investigate the microsurgical anatomy of the 4th ventricle. Five formalin-fixed specimens were used for in this study. The arteries were perfused with red silicone and vessels with blue silicone.

Results: Dissections were performed by gradually exposing the fourth ventricle. Dissection was performed under microscope and was photographed.

Conclusion: The anatomy of the 4th ventricle will be discussed in this paper.

Key Words: The fourth ventricle, Microsurgery, Anatomy, Neurosurgery

Giriş

Dördüncü Ventrikülün Mikrocerrahi Anatomisi

Dördüncü ventrikül pons ve serebellum, arasında bulunan ve yukarıda aqueductus mesencephali'nin bulunduğu bir orta hat boşluğudur (Şekil 1). Dördüncü ventrikül tümörleri ve cerrahi lezyonları nöroşirurji dalının sık karşılaştığı durumlardır. Önemli anatomik yapısı ve komşuluklarının bilinmesi daha güvenli ve iyi bir cerrahiye olanak vermektedir.

Bu nedenle 4. ventrikül anatomisini incelemek için bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada beş formalinle fikse edilmiş piyes kullanıldı. Arterler kırmızı silikon ve damarlar mavi silikon ile perfüze edildi. Diseksiyonlar serebellomedüller fissür, tela koroidea, inferior medüller velum ve lateral resesi açarak ve son olarak tonsil çıkarılarak 4. ventrikül kademeli bir şekilde ortaya

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Ümit Eroğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 854 55 81 E-posta: umitkovikeroğlu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8623-071X

Geliş Tarihi/Received: 05.07.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 08.07.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



çıkılarak gerçekleştirildi. Diseksiyonlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı mikrocerrahi laboratuvarında gerçekleştirildi. Görüntüler mikroskop ile fotoğraflandı. Dördüncü ventrikül anatomisi bu yazıda incelenecektir.

Anatomik kadavra çalışması olduğundan Etik Kurul Onayı alınmamıştır ve anatomik kadavra çalışması olduğundan onaya gerek görülmemiştir.

Bulgular

Tavan

Dördüncü ventrikül tavanı pons ve medulla oblongatayı bir çadır şeklinde örter. Bu çadır şeklinde tavanın en üst kısmı fastigium olarak adlandırılır ve burası bu çatı formasyonunun en geniş yeridir. Fastigium tavanı rostral ve kaudal adında iki parçaya ayırır (Şekil 2). Dördüncü ventrikül tavanı genel olarak iki kısma ayrılır: superior ve inferior tavan.

Superior tavan: Dördüncü ventrikül superior tavanı, lateralde superior serebellar pedinküller ve medyalde ise superior medullar velum denilen iki kalın nöral yapı tarafından oluşturulur. Serebellar korpus medullare fastigium seviyesinde iki tabakaya ayrılır bunlardan üstekine superior medullar velum ve alttaki tabakaya inferior medullar velum adı verilir (1-4). Superior medullar velum, lingulanın altı ile serebellar vermisen en üst kısmı arasında bulunur ve 4. ventrikül tavanının rostral kısmını ve lateral kısmını oluşturur.

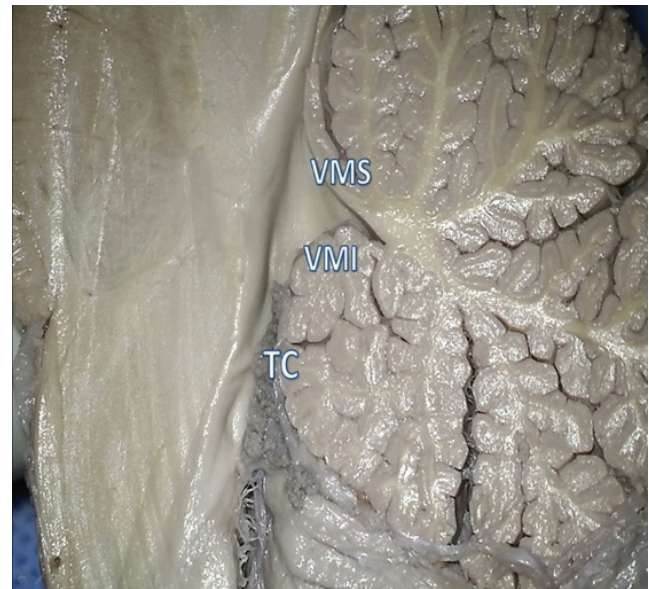
Superior tavanı oluşturan diğer önemli parça ise superior serebellar pedinküllerdir. Süper serebellar pedinküller, dentat

çekirdeklerin devamıdır. Dentat çekirdekler derin serebellar çekirdeklerin en büyüğü ve en önemli efferent çekirdeğidir. Dentat çekirdeği tonsillerin apeksinin hemen üstünde bulunur. Dentat çekirdeği oluşturan gri madde arka-medyal alanda bir açıklık yapar ve önemli efferent lifler hilus denilen bu açıklıktan çıkar. Superior serebellar pedünkül diğer adı ile brakium konjunktivum serebellumun en büyük efferent liflerini barındırır. Bu pedinküllerden gelen lifler karşı taraf talamus ve nucleus ruber'e mezensefalondaki forel çaprazı ile taşınır.

Inferior tavan: Inferior tavan tela koroidea, inferior medullar velum ve nodül tarafından oluşturulur. Inferior medullar velum, corpus medullare cerebelli'nin fastigium seviyesindeki iki tabakaya ayrılması ile oluşur. Nodül ise serebellar vermisen en alt kısmında bulunur. Inferior medullar velum flokulus ve nodül arasında bir bağlantı görevi görür bu bağlantıyı nodülün medyalinden ve flokulusun lateralinden geçerek yapar. Flokulus lateralinden geçen inferior medullar velum daha sonra flokulusun pedinkülünü oluşturur (1,5). Inferior medullar velum kaudalde ise tela koroidea ile devam eder. Superior serebellar pedinkül ve inferior medullar velum arasında superolateral reses denilen bir açıklık bulunmaktadır. Aslında bu superolateral reses, 4. ventrikülün lateralinin nodüle bakan küçük projeksiyonlarıdır. Tela koroidea, nodül ve inferior medullar veluma yapışan, koroid pleksus ile yakın bağlantısı olan transparan vasküler yapılarıdır. Tela koroidea, 4. ventrikül tabanının alt tarafındaki taenia'ya bağlanmak için telovelar bileşkenen aşağı doğru uzanır. Tela koroidea lateral reseslerin tabanını oluşturmak için laterale bir uzanım gösterir. Ayrıca tela koroidea 4. ventrikül tabanında tenia denilen küçük çıkıntılar ile obeks hizasında tabana yapışır. Bu laterale uzanım ve 4. ventrikül tabanına yapışma makroskopik



Şekil 1: Dördüncü ventrikülün temel görüntüsü



Şekil 2: Pons ve Medulla Oblongata'yı bir çadır şeklinde örten 4. ventrikül tavanı fastigium noktasında VMI ve VMS olarak ikiye ayırır.

TC: Tela Choroidea, VMI: Velum medullare inferior, VMS: Velum medullare superior

olarak tela koroideanın T şeklinde görülmesine neden olur. Tela koroidea lateralde apertura laterolis ventriculi quarti (Luschka) yardımı ile lateral reseslere ve foramen Magendie yardımıyla aşağıya olmak üzere üç açıklığı mevcuttur (2,4).

Serebellomedüller fissür 4. ventrikül inferior tavanında bulunan bir başka önemli yapıdır. Serebellomedüller fissür sınırlarını önde tela koroidea, inferior medüller velum ve medulla oluştururken, arka sınırını ise uvula ve serebellar tonsiller oluşturur. Serebellomedüller fissür üç açıklık ile devam eder. Bunlar; aperture medione ventriculi querti (Magendie) yoluyla 4. ventrikül, sisterna manga ve foramen Luschka aracılığıyla serebellopontin fissürdür (5).

Tartışma

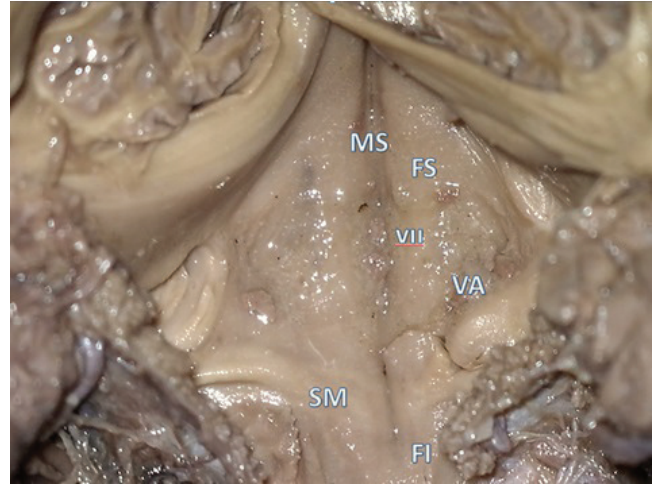
Taban

Dördüncü ventrikül tabanı rhomboid paternde bir şekle sahiptir. Ventrikül tabanını rostral 2/3'ünü pons'un arka kısmı ve caudal 1/3'ünü de medulla oblongata'nın arka kısmı oluşturur. Taban 3 kısma ayrılabilir bunlar superior pontin, intermediate ve inferior medüller kısımlardır (1,3). Dördüncü ventrikül tabanını oluşturan bu her 3 kısımda da çok önemli anatomik oluşumlar mevcuttur. Superior parça yukarıda serebral akuaduct ve lateralde ise superior serebellar pedinküller ile sınırlıdır.

Intermediate parça ise her iki lateral reses arasında bir uzanım gösterir. Inferior parça stria medullaris denilen oblik yolak çıkıntılarının altında yer alır ve stria medullarislerin alt kısmı artık medulla oblongata'ya aittir (Şekil 3). Stria medullarisin hemen üzerinde colliculus fociolisler bulunur ve bu kollikulusları fasiyel sinirlerin abduzens siniri çevresinde yaptığı kabartı oluşturur. Inferior parça aşağıda obex olarak devam eder. Ayrıca 4. ventrikül tabanını eşit iki parçaya ayıran orta hatta uzunlamasına median sulkus bulunmaktadır (5). Bu median sulkusun hemen iki tarafında sulkus limitans denilen paralel iki sulkus bulunmaktadır. Bu iki sulkus arasında kalan alan kısmen kabarık. Sulkus limitans ve median sulkus arasında kalan bu kısmen kabarık yapıya median eminens denir. Vestibuler alan sulkus limitansın lateralinde yer alır. Sulkus limitans aşağıda ve yukarıda iki küçük çukurluk yapar. Bunlardan yukarıda olana fovea superior ve aşağıda olana fovea inferior denir. Bu iki çukurluk cerrahide anatomik oryantasyon için önemlidir (Şekil 4).(2-5).

Sonuç

Fovea superior fasiyal kollikulusun hemen lateralinde yer alırken fovea inferior hipoglossal kollikulusun lateralinde konumlanmıştır (2,3).



Şekil 3: Ms: Medyan sulkus, FS: Fovea superior, VII: N. facialis, SM: Stria medullaris, FI: Fovea Vestibularis Inferior, VA: Arteria vertebralis



Şekil 4: Ms: Medyan sulkus, FS: Fovea superior, VII: Fasiyal alan, SM: Stria medullaris, FI: Fovea inferior, VA: Vestibuler alan, O: Obex, XII: Trigonum nervi hypoglossi



Şekil 5: Dördüncü ventrikül ana besleyicisi posterior inferior serebellar arterlerdir

Dördüncü ventrikül ve tela koroidea ana beslenmesi posterior inferior serebellar arterler (PICA) tarafından sağlanır (Şekil 5). Serebellomeduller fissür içinde PICA'nın telovelotonsiller segmenti seyrederek.

Etik

Etik Kurul Onayı: Anatomik kadavra çalışması olduğundan Etik Kurul Onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Anatomik kadavra çalışması olduğundan onaya gerek görülmemiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Açıklama: Yazarlar, Anatomi Anabilim Dalına bedenini başışlayanlara ve yakınlarına teşekkür etmektedir.

Kaynaklar

1. Akiyama O, Matsushima K, Nunez M, et al. Microsurgical anatomy and approaches around the lateral recess with special reference to entry into the pons. *J Neurosurg.* 2018;129:740-751.
2. Mercier P, Bernard F, Delion M. Microsurgical anatomy of the fourth ventricle. *Neurochirurgie.* doi: 10.1016/j.neuchi.2018.04.010. [Epub ahead of print]
3. Tanrıoer N, Ulu MO, Özlen F, et al. Supra ve infratentoriyal Bölge ve Kafa Tabanı Mikrocerrahi Anatomisi I. Kısım Serebellum ve Beyinsapı – Cerrahi Anatomi ve Yaklaşımlar. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2008;18:65-95.
4. Tubbs RS, Shoja MM, Aggarwal A, et al. Choroid plexus of the fourth ventricle: Review and anatomic study highlighting anatomical variations. *J Clin Neurosci.* 2016;26:79-83.
5. Mussi AC, Matushita H, Andrade FG, et al. Surgical approaches to IV ventricle-anatomical study. *Childs Nerv Syst.* 2015;13:1807-1814.

Yüksek Dereceli Subaraknoid Kanamalı Hastalarda Lamina Terminalis Fenestrasyonunun Klinik Sonuçları ve Cerrahi Detayları: Tek Merkezin Bir Yıllık Tecrübesi

Clinical Results and Surgical Details of Lamina Terminalis Fenestration in Patients with High Grade Subarachnoid Haemorrhage: One Year Experience of A Single Institute

Onur Özgür¹, Eyyub SM Al-Beyati¹, Bilal Shukuruyev¹, Fatih Yakar², İhsan Doğan¹, Ümit Eroğlu¹, Melih Bozkurt¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Amaç: Lamina terminalis fenestrasyonu, serebral anevrizma cerrahisinde ameliyat sonrası hidrosefali gelişme olasılığını azaltmak için kullanılan bir yöntemdir. Bu yazının amacı, yüksek dereceli subaraknoid kanamalı hastalarda lamina terminalis fenestrasyonunun hidrosefali üzerine kısa dönem sonuçlarını araştırmak ve bu konudaki klinik tecrübemizi aktarmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2014-2015 yıllarında serebral anevrizmasına yönelik cerrahi klipaj uyguladığımız 10 yüksek dereceli subaraknoid kanamalı hastayı değerlendirdik.

Bulgular: Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız 10 hastadan üçünde hidrosefali gelişti. Bu üç hastadan birinde ameliyat öncesi dönemde de hidrosefali bulunmaktaydı. Ayrıca, preoperatif dönemde hidrosefali olan üç hastanın ise postoperatif dönemde hidrosefali tablolarının kaybolduğu gözlemlendi.

Sonuç: Lamina terminalis fenestrasyonu, gerek cerrahi klipaj öncesi serebral relaksasyonu sağlamak gerekse klipaj sonrası hidrosefali gelişme riskini azaltmak amacıyla uygulanabilen kolay ve etkili bir işlemdir.

Anahtar Kelimeler: Anevrizma, Subaraknoid Kanama, Lamina Terminalis

Abstract

Objectives: Lamina terminalis fenestration is a method used to reduce hydrocephalus risk secondary to subarachnoid haemorrhage in cerebral aneurysm surgery. The aim of our article is to report our clinical experience in these patients and examine the short-term results of this procedure.

Materials and Methods: We evaluated 10 patients with high-grade subarachnoid hemorrhage who underwent surgical clipping for cerebral aneurysm between 2014 and 2015 in our clinic.

Results: Hydrocephalus developed in three of the 10 patients. One of these three patients had hydrocephalus in the preoperative period. In addition, hydrocephalus regressed in the postoperative period in three patients with hydrocephalus preoperatively.

Conclusion: Lamina terminalis fenestration is an easy and effective procedure that can be applied to provide cerebral relaxation before surgical clipping and reduce the risk of developing hydrocephalus after clipping.

Key Words: Aneurysm, Subarachnoid Hemorrhage, Lamina Terminalis

Giriş

Anevrizmal subaraknoid kanama (aSAK) sonrası şant bağımlı kronik hidrosefali insidansı %6 ile %67 oranları arasında

değişiklik göstermektedir (1). Hidrosefali, aSAK'li hastaların klinik düzelmelerini olumsuz yönde etkileyen, acil müdahale gerektiren cerrahi bir durumdur (2). Hastalarda, akut dönemde SAK'yi takiben saatler içinde gelişebildiği gibi kronik dönemde de hidrosefali tablosu ile karşılaşılabılır (3).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Eyyub SM Al-Beyati
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 555 324 09 71 E-posta: e.bayatli@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6246-4247

Geliş Tarihi/Received: 25.06.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 03.07.2019

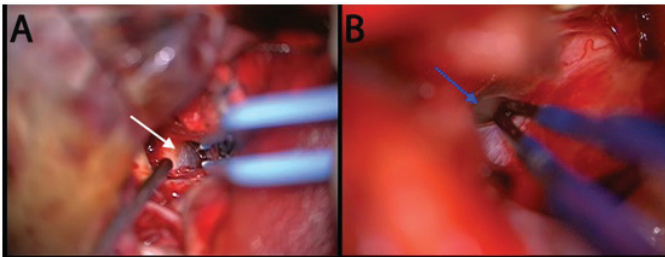
©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncının, özellikle ventrikül içine kanamış aSAK'li hastalarda BOS emilimindeki bozukluğa bağlı olarak arttığı durumlarda, lamina terminalis fenestrasyonu (LTF) BOS akım yönünü yeniden düzenleyerek ventrikül içi basıncı düşürmek ve intrakraniyal basıncı beyin perfüzyonunun sağlanabildiği düzeylere çekmek amacıyla intraoperatif dönemde uygulanabilen alternatif cerrahi bir önlem olarak tercih edilebilmektedir (Şekil 1). Yaşargil (4), LTF'yi anterior sirkülasyon anevrizmalarında, nörovasküler cerrahinin bir parçası olarak ilk uygulayan cerrahdir (4). Önceleri, anevrizma cerrahisinde, vazospazmı önlemek ve sisternal koridorun kanama nedeniyle tıkalı olup kullanılmadığı durumlarda beyni rahatlatarak yer kazanmak, böylece oluşan anatomik boşlukta cerrahi olarak derinleşebilmek amacıyla kullanılan standart bir teknik iken, sonraları SAK sonrası hidrosefali gelişme riskini düşürme amacıyla uygulanmaya başlanmıştır (5). Retrospektif çalışmamızı içeren bu yazımızda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda intrakraniyal anevrizma nedeniyle opere edilen hastalarda uyguladığımız LTF'nin cerrahi detaylarını, kendi klinik tecrübelerimiz ışığında paylaştık ve bu uygulamayı gerçekleştirdiğimiz hastalarda hidrosefali ve vazospazm gelişme oranlarını sunduk.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2014-2015 yıllarında yüksek dereceli SAK nedeniyle yapılan tetkiklerinde intrakraniyal anevrizma tespit edilip, anevrizmasına yönelik cerrahi klipaj yapılan 10 hasta değerlendirildi. Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (İ2-31-19). Hastalara yönelik genel veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 58,2 yıl olarak hesaplandı. Hastalardan yedi tanesi erkek, üç tanesi kadın idi. Hastaneye kabul edildiklerinde hastaların 6 tanesinin Hunt/Hess skoru 5, geri kalanların 4 idi. Bu hastaların ikisinin Fischer skoru 3, geri kalan sekiz hastanın ise 4 olarak değerlendirildi (Şekil 2).



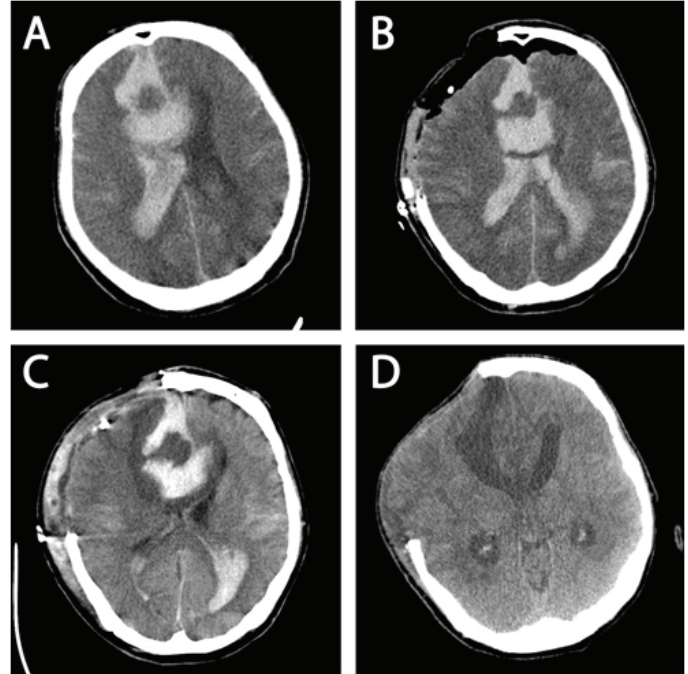
Şekil 1: A) Bipolar ile fenestre edilmeden önce membranöz yapıdaki lamina terminalisin mikroskop altında görünümü. B) Fenestre edilen lamina terminalis ve üçüncü ventrikül tabanı (Beyaz ok lamina terminalisi, mavi ok 3. ventrikül tabanını göstermektedir.)

Bulgular

Hastaların hastanemize kanama sonrası başvuru süresi ortalama 15,6 saat, hastanemize başvurduktan sonra opere edildikleri süre ise 2,5 saat olarak hesaplandı. Hastalarımızdan sadece üç tanesinde postoperatif dönemde hidrosefali gelişti. Bu hastaların ikisinde preoperatif dönemde hidrosefali yokken, birinde mevcuttu. Preoperatif dört hastada ise hidrosefali varken, LTF sonrası bunların üçünde hidrosefali izlenmedi.

Tartışma

Lamina terminalis (LT), 3. ventrikülün anterior duvarını oluşturan, bazal sisternlerle kısmen de olsa anatomik olarak ilişkili, nöral yapılar içeren nörolojik işlevi olduğu kadar mekanik bir bariyer görevi de bulunan önemli bir oluşumdur (6). Hipotalamusu ve optik aparatı besleyen perforan dalların LT ile yakın anatomik komşulukları bulunmamaktadır (7). Bu nedenle cerrahi olarak fenestrasyonu sırasında vasküler yaralanmaların ve yaralanmaya bağlı iskemik veya hemorajik komplikasyonların görülmesi beklenmez. Yeteri kadar geniş olarak açıldığında 3. ventriküle uygun bir giriş yeri olarak düşünülmekte ve ciddi anlamda BOS drenajına izin vermektedir.



Şekil 2: A) Parankimal ve ventriküler hematoma bulunduğu, hidrosefalinin eşlik ettiği, Fisher derecesi 4 olan SAK'li hastanın preoperatif BT görüntüsü. B) Cerrahi klipaj uygulanarak LTF yapılan hastanın postoperatif 1. saat BT görüntüsü. C) Aynı hastanın postoperatif 2. hafta BT görüntüsü. D) Postoperatif 2. ay BT görüntüsü

SAK: Subaraknoid kanama, BT: Bilgisayarlı tomografi, LTF: Lamina terminalis fenestrasyonu

Tablo 1: On hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi

Hasta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Yaş/cinsiyet	31/E	56/K	58/E	63/E	74/E	76/K	65/E	42/K	69/E	48/E
H/H skoru	4	5	5	5	5	4	4	5	5	4
Fischer skoru	3	4	4	4	4	4	4	3	4	4
Hastaneye başvuru zamanı (kanama sonrası) (saat)	16	8	14	24	48	3	12	3	2	26
Operasyon zamanı (başvuru sonrası) (saat)	2	3	2	1	4	3	2	2	4	2
Komorbid hastalık	KBY PHt	HT ASKH	HT, DM ASKH	HT	HT DM	KOAH HT, DM	HT	-	HT	KBY HT
Kabulünde hidrosefali varlığı	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-
Kabül GKS	4E	2E	2E	4E	5E	4E	4E	2E	2E	5E
Hasta yaşam süresi (gün)	128	28	68	72	156	48	Tbc	126	Tbc	Tbc
Son GKS	13	7T	5T	5T	6T	8T	12	10	13	13
Exitus nedeni	Yk	ME PE	NA PH	PE	ME	ME	Tbc	PE	Tbc	Tbc
Hidrosefali gelişme (postoperatif)	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+
Anevrizma	AKA	AKA	AKA	AKA	İKAb	OSA	OSA	PKS	AKA	OSA

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, DM: Diabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, NAPH: Non-anevrizmatik parankimal hematoma, ME: Miyokardiyal enfarktüs, PE: Pulmoner emboli, Yk: Yeniden kanama (Anevrizmatik), ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, AKA: Anterior komünikan arter, OSA: Orta serebral arter, PKS: Posterior komünikan segment, İKAb: İnternal karotis arter bifurkasyonu, HT: Hipertansiyon, Tbc: Taburcu, E: Entübe, T: Trakeostomi, GKS: Glasgow koma skalası, PE: Pulmoner emboli

Anevrizma kanamasının neden olduğu SAK'li hastalarda, yüksek mortalite ve morbidite oranlarının başlıca nedeni olarak kanamanın kendisi sorumlu tutulsa da, kanama sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar arasında izlenen vazospazm ve hidrosefali de tek başlarına veya birlikte hastaların iyileşme süreçlerini olumsuz yönde etkileyebilirler (8, 9). Kanamaya bağlı komplikasyonların erken dönemde tespit edilmesi kadar bahsedilen bu komplikasyonların gelişmesini beklemeden önleyici tedavilerin başlanması ve girişimlerin yapılması da hayat kurtarıcıdır.

Cerrahi tecrübemizin ve yüksek teknoloji ürünü tanınan cihazların hassasiyetlerinin artış gösterdiği günümüzde, özellikle yüksek dereceli SAK'li hastaların mortalite oranlarında istenilen seviye henüz yakalanamamıştır. İleri yaş ve komorbid hastalıkların eşlik ettiği yüksek dereceli aSAK'li hastaların mortalite oranlarında zaman içinde neredeyse anlamlı bir azalma izlenememiştir. Bu sonuç, nöroşirürjiyenlerin ne denli karmaşık bir fizyopatolojik mekanizma ile karşı karşıya kaldığını açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Kanamış serebral anevrizmalı hastalarda, bozulmuş serebral otoregülasyonun bu grup hastaların yüksek mortalite nedenlerinin temelinde yatan ana fizyopatolojik unsur olduğu düşünülmektedir. Kanamış anevrizmalarda cerrahi kliplleme, doğru mikronöşirürjikal teknikle uygulandığında, ilk kanama sonrası yeniden kanamayı önleyici etkin bir yöntemdir. Cerrahi işlem kadar cerrahi sonrası hastaların metabolik ve hemodinamik açıdan desteklenmeleri de aSAK yönetiminin bir bileşenidir. SAK,

akut gelişen ancak etkilerinin uzun dönem içinde gözlemlendiği kronik bir hastalık olarak değerlendirilmelidir. Hidrosefali ve vazospazm, SAK'nin kronik dönem sonuçlarıdır. Hastaların yakın takibi, günlük hatta saatlik nörolojik kötüleşmelerinin tespiti, sık izlenen bu komplikasyonların önüne geçilmesinde veya tedavisinde değerlidir. Bu komplikasyonların tanısında bu komplikasyonların varlığının bilinmesi ve klinik şüpheleri tüm tanınan yöntemler içinde en değerlidir. Bu iki patolojinin birbiriyle karışabileceği de akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızın kısıtlılığı açısından hasta sayısının az ve aynı hasta özelliklerine sahip LTF yapılmayan başka bir hasta grubuyla karşılaştırılmamış olması gösterilebilir. Ancak bu hastalarda LTF sadece hidrosefaliyi postoperatif geç dönemde önleme amacıyla değil aynı zamanda serebral relaksasyonu sağlayarak cerrahi manevraların daha rahat yapılabilmesi ve sisternal yolun ekartasyona ihtiyaç duymadan kullanılabilmesi amacıyla da yapıldığı gözönünde bulundurulmalıdır. LTF cerraha ek bir yük getirmeyeceği gibi hastada da ek bir komplikasyon gelişmesine yol açmayacaktır. Çalışmamızdaki amaç, LTF'nin etkisini araştırmak değil, LTF yapmış olduğumuz hastaların uzun dönem takipleri sonrasında klinik durumlarını gözlemleyerek tartışmaya açmaktır.

Literatürde, yüksek dereceli aSAK'li hastalarda hidrosefali gelişme olasılığı, düşük dereceli aSAK'li hastalardaki oranlarından daha yüksektir (10,11). SAK sonrası hidrosefalinin oluş mekanizmaları içinde BOS emilimindeki bozukluk esas sorun olarak öne sürülmüştür. Kanama sonrası gelişebilen beyin ödemi

tablosuna bağlı intrakraniyal basınç (İKB) artışı mevcut beyin perfüzyonunu olumsuz yönde etkilerken, hidrosefaliye bağlı ek bir İKB artışına yol açabilecek durumun ortaya çıkması tabloyu daha da kötüleştirecektir. Bu nedenle dekompresif cerrahi seçeneği alternatif bir yöntem olarak uygulanabilmektedir. İntraoperatif dönemde ise önceleri vazospazmı önlemek amacıyla tercih edilen LTF, ventrikül içinde hapsolmuş BOS'nin boşaltılarak İKB'nin daha da şiddetlenmesinin en azından akut dönemde önüne geçebilmektedir. Kronik dönemde ise, hidrosefalinin önlenmesinde LTF'nin etkinliği ile ilgili farklı yayınlarda farklı görüşler bulunmaktadır. LTF'nin diğer bir kullanım amacı da beyin ödeminin eşlik ettiği "kırmızı beyin" olarak da adlandırılan durumlarda, kanla dolmuş olan sisternal yapıların diseke edilemediği ve bu doğal anatomik yolların kullanılmadığı hastalarda BOS boşaltılmasını sağlayarak beyin relaksasyonunu sağlamaktır. Bunun sonucunda gözlenen aralıklardan beyin ekartasyonunu minimize ederek istenilen yere ulaşmak mümkün olabilmektedir.

Sonuç

Anevrizma kanamasına bağlı olmadan çeşitli intrakraniyal patolojilere bağlı olarak hidrosefali gelişmiş hastalarda subfrontal yolla suprasiliyer yaklaşım kullanılarak LTF'nin de yapıldığı bildirilmiştir (12).

LTF, SAK'li ve aşırı beyin ödeminin eşlik ettiği hastalarda silviyan diseksiyon öncesi araknoid koridoru genişleterek cerraha anevrizmaya doğru derinleşebileceği cerrahi alan yaratmak için tercih edilebilir. Ek olarak, bu hastalarda cerrahi sonrası hidrosefali gelişme olasılığını da düşürmektedir. Bu nedenlerden dolayı, LTF özellikle yüksek dereceli SAK'li hastalarda yapılan cerrahi işlemin standart bir basamağı olarak uygulanmalıdır. Erken cerrahi zamanlamanın da bu hastalarda uygun cerrahi teknik kadar önemli olduğu da akılda tutulmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (12-31-19).

Hasta Onayı: Her hastadan tek tek onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.Ö., İ.D., Ü.E., M.B., Konsept: O.Ö., İ.D., M.B., Dizayn: O.Ö., İ.D., M.B., Veri Toplama veya İşleme: O.Ö., E.A., B.S., F.Y. Analiz veya Yorumlama: O.Ö., E.A., B.S., F.Y., İ.D., Ü.E., M.B., Literatür Arama: O.Ö., E.A., B.S., F.Y., Yazan: O.Ö., E.A., B.S., F.Y., İ.D., Ü.E., M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Dorai Z, Hyman LS, Kopitnik TA, et al. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52:763-771.
2. Sheehan JP, Polin RS, Sheenan JM, et al. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999;45:112-118.
3. Komotar RJ, Olivi A, Rigamonti D, et al. Microsurgical fenestration of the lamina terminalis reduces the incidence of shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;51:1403-1412.
4. Yasargil MG. Microsurgical anatomic features of the lamina terminalis. *Neurosurgery*. 2002;50:569-570.
5. Kawakami Y, Shimamura Y. Cisternal drainage after early operation of ruptured intracranial aneurysm. *Neurosurgery*. 1987;20:8-14.
6. Rhoton AL Jr. The lateral and third ventricles. *Neurosurgery*. 2002;51:1-207.
7. De Divitiis O, Angileri FF, d'Avella D, et al. Microsurgical anatomic features of lamina terminalis. *Neurosurgery*. 2002;50:563-570.
8. Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, et al. Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid haemorrhage. *Stroke*. 2002;33:200-208.
9. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid haemorrhage: the Fischer scale revisited. *Stroke*. 2001;32:2012-2020.
10. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:1711-1737.
11. Cesarini KG, Hardemark HG, Persson L. Improved survival after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of case management during a 12-year period. *J Neurosurg*. 1999;90:664-672.
12. Meybodi AT, Miri SM. Microscopic supraciliary approach for terminal laminotomy for treatment of hydrocephalus: a preliminary report of eight cases. *Turkish Neurosurgery*. 2012;22:599-603.

Grade IV Glial Tümörlerde, Mitotik Aktivite, Ki-67 ve Platelet Volüm İndeksinin Prognostik Belirteç Olarak Karşılaştırılması

Comparasion Between Mitotic Activity, Ki-67 Index and Platelet Volume Index as a Prognostic Marker in Glioblastomas

© Tolga Turan Dündar

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Tanı anında kayıt edilen platelet sayısındaki artış, glioblastoma ve diğer intrakraniyal patolojiler için bağımsız bir risk faktörüdür ve kötü prognoz göstergesidir. Tümör mikro-dolaşımı kaynaklı, birçok sitokin ve faktörlerin salınması sonucu plateletlerin aktive olması ve nöroenflamasyonda aktif rol oynaması bu hipotezin temelini oluşturur. Glial tümörlerde proliferasyon göstergesi olarak, Ki-67 indeksi ve mitotik aktivite sıklıkla kullanılmaktadır. Glial tümörlerde, yüksek Ki-67 indeks oranı ve mitotik aktivite agresif klinik progresyon, vasküler invazyon ve kötü prognoz ile karakterizedir. Ortalama platelet hacminin platelet sayısına oranı olan platelet volüm indeksini (PVI), birçok intrakraniyal patolojilerde prognostik faktör olarak kullanılmasını öneren çalışmalarda artış mevcuttur. Bu çalışma da ilk defa PVI, immün yanıt belirteci olarak, Ki-67 ve mitotik aktivite ile karşılaştırdık. Böylelikle, hızlı hesaplanabilen ve de düşük maliyetli yeni bir prognostik faktörü ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Girişimsel olmayan klinik çalışma için etik kurul onayı alındıktan sonra – son iki yıl içerisinde dahil edilme kriterlerini sağlayan glioblastom multiforme tanısı almış 65 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Rutin patolojik tanı süreçlerinden geçen hastaların Ki-67 indeksi ve mitoz sayısı kayıt edildi. PVI, ameliyat öncesi değerlendirme amacı ile yapılan tam kan sayımı testinden platelet sayısı ve hacmi kullanılarak hesaplandı. Çalışma retrospektif olduğu için hiçbir hastanın tedavi sürecini etkilemedi. PVI; Ortalama platelet hacmi (fL) x100/Platelet sayısı (per 1000) olarak tanımlandı.

Bulgular: PVI ile Ki-67 ve mitoz sayısı arasında; negatif yönde, zayıf derecede korelasyon bulundu.

Sonuç: Bu çalışma PVI azalırken, Ki-67 ve mitoz sayısının arttığı ortaya konuldu. Yüksek gradlı glial tümörlerde PVI, prognostik ve prediktif bir faktör olarak kullanılabilir. Fakat, yine de bu hipotezimizin, daha çok olgu sayısı ve tümör alt gruplarını da ortaya koyan çalışmalara ihtiyacı vardır.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, GBM, Platelet, Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Volüm İndeksi, PVI

Abstract

Objectives: An elevated platelet count is considered an independent prediction of survey in glioblastoma and various other intracranial entities. Activity of the tumor microcirculation resulting in platelet activation and release of several cytokines and factors from activated platelets has been suggested to play an active role in neuro-inflammation. Ki-67 index and mitotic activity are markers which could be showed proliferation in the glial tumor. High Ki-67 expression and mitosis rate of high grade glial tumors have been more aggressive clinical progression, poor prognosis, more vascular invasion than low. Recently, Mean Platelet Volume (MPV) to platelet count (PLT) ratio has become a trend indicator to anticipate the outcome of a patient suffering from intracranial pathologies. The study aims to determine first time whether the comparison of the Volume Index (PVI) as an immune response marker with the Ki-67 and mitotic activity could be used as a prognostic factor in glioblastoma (WHO Grade IV)

Materials and Methods: In the retrospective study, we studied 65 patients diagnosed with glioblastoma who had inclusion and exclusion criteria. The correlation between PVI, Ki-67 and mitotic activity was examined all cases after pathologically diagnosed, by the routine processes of the pathological prepartes. PVI was calculated from pre-operative first complete blood count (CBC) and was defined as MPV value (fL)x100/PLT (per 1000). The Kolmogorov-Smirnov test and Spearman's correlation coefficient was used in the analysis of the interrelationship.

Results: The correlation between the PVI, Ki-67 and mitotic index was found to be leak statistically correlation.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tolga Turan Dündar
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AnaBilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 505 331 92 29 E-posta: tdundar@bezmialem.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0030-2618

Geliş Tarihi/Received: 11.03.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 29.05.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: It was determined that PVI is decreased, Ki-67 immunoreactivity and mitotic index are increased. The PVI may be used as a prognostic, predictive factor for glioblastoma. Nevertheless, further studies concerning the prognosis of glioblastoma are needed to confirm this hypothesis.

Key Words: Glioblastoma, GBM, Platelets, Mean Platelet Volume, Platelet Volume Index, PVI

Giriş

Intrakraniyal primer maligne tümörler köken aldığı stromal hücre mimarisine göre adlandırılıp sınıflandırılırlar. Astrozitlerden astrositomalar, oligodendrositlerden oligodendrogliomalar ve ependimal hücrelerden ise ependimomlar meydana gelir. Bunlar içinde en agresif olan ve en sık görüleni gliomalarlardır. Gliomalar, beynin primer maligne tümörlerinin yaklaşık %80'ini oluştururlar. Bu sistem histopatolojik görünümüne göre derecelendirmektedir (derece=grad) (1-3). Tümöral dokudaki mitoz oranı derecelendirmenin başlıca belirleyicisidir. Mitoz oranının artması, büyüme potansiyelinin artmasına ve dolayısı ile kötü prognoza işaret eder (4). Mitoz oranını göstermede proliferatif indeks (Ki-67) proliferasyon indeksi sıklıkla kullanılmaktadır. Ki-67, tümör içerisindeki proliferatif hücreleri gösteren antikordur. Ki-67 pozitif hücrelerinin oranı Ki-67 proliferasyon indeksini belirler. Literatürde, Ki-67 fraksiyonunun yüksek olduğu glial tümörlerin daha agresif seyrettiğine dair birçok çalışma mevcuttur (5,6). Diğer yandan, iskemik stroke veya subaraknoid kanama gibi intrakraniyal patolojilerde platelet volüm indeksi (PVI) ve prognoz ile ilgili yayınlarda artış görülmektedir. PVI; ortalama platelet hacminin, platelet sayımına oranı olarak ifade edilir. Bu indeks, intrakraniyal patolojilere yanıt olarak ortaya çıkan nöroenflamasyon göstergesi olarak kullanılmıştır (7-9). Biz de çalışmamızda, tam kan sayımında rutin bulunan parametreler ile hesaplanan PVI'nin glioblastoma için bir prognostik faktör olup olmadığını araştırdık. Bu amaçla çalışmamızda, glioblastomalarda iyi bilinen bir prognostik faktör olan mitotik aktivite, Ki-67 indeksi ve PVI'yi karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Girişimsel olmayan klinik çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra, Ocak 2016- Aralık 2018 tarihleri arasında glioblastoma nedeni ile tedavi gören hastalar listelendi (2018. 876). Bunların içinde hematolojik ve hepatik fonksiyonları yeterli olan hastalar değerlendirmeye alındı. (Hemoglobin>10g/dL, mutlak nötrofil sayısı>1500/mm³, platelet sayısı >100.000/mm³; total serum bilirubin < normalin 1,5 katı ve karaciğer fonksiyon değerleri < normalin 3 katı). Çalışmamızda, hematolojik ve hepatik fonksiyon yetersizliği, başka bir maligniteye sahip olunması, aktif enfeksiyon, kronik enfeksiyon veya herhangi bir immün yetmezlik sendromu (Edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu, lösemi) bulunan hastalar ise değerlendirme dışına alındı. Çalışma, tedavi sürecini etkilemeden retrospektif dijital kart analizini içermektedir. Glioblastoma tanılı 65 hasta ile çalışıldı

(Tablo 1). Nöro-görüntüleme ve fizik muayene ile ameliyat endikasyonu konulan tüm hastalardan başvuru anında yapılan tam kan sayımı kayıtları listelendi. Sonrasında tüm hastalar beyin cerrahi kliniğinde tedavi altına alındı. Elde edilen patoloji preparatları tek patolojist tarafından Hemotoksilen-Eozin ve immünohistokimyasal boyamalar ile değerlendirildi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre primer tanıları konularak derecelendirildi.

Histopatolojik Değerlendirme

Tüm histopatolojik örneklerin primer tanıları tek patoloji uzmanı eşliğinde değerlendirilerek raporlandı. Bu amaçla, hemotoksilen ve eosin boyama ile immünohistokimyasal boyamalar, Dako Autostainer Link 48 (Dako/Agilent Technologies, CA, USA) ve sekonder antikoru kromojen (Dako/Agilent Technologies, CA, USA) kullanılarak yapıldı. Analiz için dijital taramalar Leica Aperio AT2 otomatik slayt tarayıcı (Leica Biosystems Inc., IL, USA) (original magnification of digital slides 400x) kullanılarak yapıldı. Ki-67 indeksi, streptoavidin-biotin ortamında primer antikolar ile immünreaktivitesi ışık mikroskobu ile değerlendirilmiştir. Ki-67 için 100 tümör hücresi sayılmış (10'luk büyütme alanında) ve nükleer boyanma gösteren hücreler oranlanmıştır (Şekil 1). On büyük büyütmede, hiperkromatik farklı büyüklüklerde nükleuslar, pembe sitoplazma ve multiple fibriler uzantılar içeren mitotik figürlerde sayılarak not edildi. Ki-67 ile yoğun boyanan en az üç alan seçildi. Ki-67 pozitif hücrelerin sayısı toplam hücre sayısına oranlandı ve

Tablo 1: Olguların yaş, cinsiyet ve tümör yerleşim yeri dağılımı

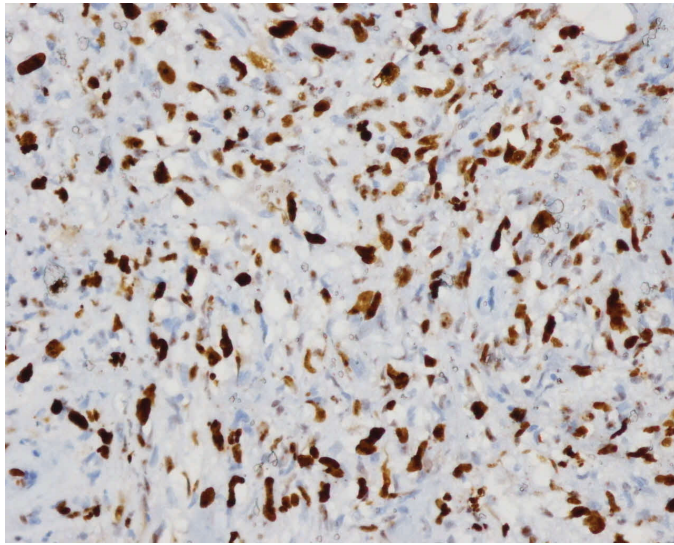
Yaş	57,82 (minimum=13, maksimum=78, SD ±14,38)		
Cinsiyet	Kadın	Erkek	
	30 (%46,2)	35 (%53,8)	
Tümör yerleşim lokalizasyonu	Dağılım (n=65)	Yüzde (%)	Stereotaktik biopsi sayısı (n=20)
Sağ frontal lob	2	3,1	-
Sağ temporal lob	7	10,8	1
Sol temporal lob	17	26,2	-
Sol frontal lob	9	13,8	2
Sağ parietal lob	9	13,8	2
Basal ganglia	3	4,6	3
Korpus kallozum	4	6,2	4
Sol frontoparietal	2	3,1	2
Talamus	8	12,3	6
Sağ oksipital	2	3,1	-
Sol frontotemporal	2	3,1	-

SD: Standart deviasyon

üç alanın ortalaması alındı. Değerlendirmede sadece tümör hücrelerindeki nükleer boyanmalar kabul edildi. Nekroz çevresi alanlar ve vasküler endotel boyanmaları değerlendirmeye alınmadı. Bunlar heterojen yapıya sahip gliyal tümörlerde sonuç standartizasyonu içindir. Bu işlemler rutin patolojik tanı için kullanılan süreçlerdir. Veriler ilgili kayıtlardan retrospektif elde edildi.

Platelet Sayısı ve Hacmi

Çalışmaya dahil edilen olguların ameliyat öncesi en son kan sayımı hesaplamalar için kullanıldı. Bu kan sayımlarının tamamı ameliyat öncesi değerlendirme amacı ile alınan örneklerden oluşmaktadır.



Şekil 1: Olgu grubumuzun patolojik incelemelerinden elde edilen, 200 büyük büyütmede, Ki-67 antikor boyamaları ile elde edilen, orta yoğunlukta boyanan ve Ki-67 indeksi %30 olarak hesaplanan doku örneği



Şekil 2: Yüz büyük büyütmede elde edilen Ki-67 antikor boyaması

Platelet Volüm İndeksi Hesaplanması

PVI, $\times 100$ olarak tanımlandı. Tek araştırmacı tarafından, hastaların Ki-67 değerleri ve klinik durumları bilinmeden hesaplandı.

İstatiksel Analiz

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımının 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) versiyonu ile veriler analiz edildi. Normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Non-parametrik tüm verilerin (Ki-67 indeksi, mitoz sayısı ve PVI) Spearmans Correlation testi ile korelasyon analizleri yapıldı. P değeri $<0,05$ olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Son iki yıl içerisinde, histopatolojik incelemelerde glioblastom multiforme (WHO, Grade IV Glioma) tanısı konulan 65 hasta çalışmaya dahil edildi. Otuz kadın (%46,2), 35 erkek (%53,8) ve yaş ortalaması 57,82 [minimum=13, maksimum=78, standart deviasyon $\pm 14,38$] bulundu. Yerleşim yeri; 15 frontal lob, 24 temporal lob 9 pariyetal, üç basal ganglion, dört korpus kallosum, sekiz talamus, iki oksipital lob olarak tanımlandı. Kırk beş hastada eksizyonel, 20 hastada stereotaktik örnekleme yapıldı (Tablo 1). Platelet sayı ortalaması $245,800 \pm 73,94301$ (min=125,000, maks=485,000), ortalama platelet hacmi $8,30015 \pm 1,847664$ (min=5,520, maks=12,900), platelet hacim indeksi ortalaması $3,64 \pm 1,22$ (min=1,280, maks=7,04), Ki-67 indeksi ortalaması $36,62 \pm 13,11$ (min=15, maks=70), on büyük büyütmede mitoz sayı ortalaması $13,65 \pm 11,04$ (min=2, maks=45) bulunmuştur (Tablo 2).

Ki-67 indeksi ile mitoz sayısı arasında; pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon (bağıntı) bulundu ($r_s=0,405$, $p=0,01$). PVI ile mitoz sayısı arasında; negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon ortaya konuldu. ($r_s=0,063$, $p=0,619$). PVI ile Ki-67 indeksi arasında; negatif yönde, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulundu ($r_s=0,170$, $p=0,175$).

Tablo 2: Olguların PLT, MPV, PVI, Ki-67 ve mitoz değerlerinin ortalama, ortanca değerleri

	PLT	MPV	PVI	Ki-67	Mitoz	
n	65	65	65	65	65	
Ortalama	245,8000	8,30015	3,64738	36,62	13,65	
Ortanca	229,0000	8,10000	3,60000	35,00	10,00	
SD	73,94301	1,847664	1,227435	13,113	11,049	
Minimum	125,00	5,520	1,280	15	2	
Maksimum	485,00	12,900	7,040	70	45	
Yüzdelerik	25	192,0000	6,80000	2,55000	30,00	5,00
	75	280,0000	9,35500	4,49000	40,00	20,00

PLT: Trombosit sayısı, MPV: Ortalama platelet volümü, PVI: Platelet volüm indeksi, SD: Standart deviasyon

Tartışma

İnsanın tümöral hastalıkları içinde maligne beyin tümörleri, yüksek ölüm oranına sahip ve sınırlı tedavi imkanları ile giden hastalık grubunu oluştururlar. Metastatik tümörler dışlandığında, yüksek dereceli glial tümörler bu grubun en sık ve agresif kısmını oluşturur. Dünya sağlık örgütünün sınıflama sistemine göre grad 4 glial tümörler glioblastoma multiforme (GBM) olarak adlandırılır. Ortalama görülme en sık 56-60 yaşlarında görülür (10). Bizim olgu grubumuzda da yaş ortalaması 57,82'dir. Erkek cinsiyette görülme sıklığı kadınlardan daha fazladır. Çalışmamızda da %53,8 ile erkek cinsiyet ağırlıktadır (11). GBM'ler hızlı çoğalma, anjiyogenez, mikrovasküler proliferasyon, beyin dokusuna invazyon ve nekroz ile karakterizedir. Glial tümörler histopatolojik olarak aynı olmasına karşın farklı proliferatif potansiyelleri olabilmektedir. Bu proliferatif potansiyeller için , mitotik indeks ve Ki-67 indeksi sıklıkla kullanılmaktadır. Mitotik indeks, hemotoksilen-eosin boyası ile mitotik figürlerin 10 büyüme alanında sayılabilen mitotik figür sayısının basitçe sayımına dayanır. Ki-67 tümör içerisindeki proliferatif hücreleri gösterebilen bir antikordur. Ki-67 ise hücre siklusunun G1, S, G2 ve M fazlarında bulunan non-histon nükleer proteinde lokalize bir epitopudur. Parafin kesitlerde monoklonal antikolar ile Ki-67 indeksi pratik bakılabilmektedir. Hücre proliferasyon siklusunu tanımlayan G1, S, G2 ve özellikle de M fazlarında, Ki-67 fraksiyonları ortaya çıkar. Ekspresye olan bu proteinlerin antikor ile tayınerleri, tümörün proliferasyonu, invazyon ve vaskülarizasyonu hakkında anlamlı bilgiler verir. Böylelikle glial tümörlerin proliferasyon potansiyelleri ortaya konulur (12-14). Çalışmamız da mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi arasında olumlu, orta derecede korelasyon bulduk. Bu bulgumuz literatür ile uyumludur (4,5). Palizatlaşan hücre nekrozu GBM'nin patolojik karakteristik özelliklerinden birisidir. Bu nekroza hipoksinin katkısı olduğu gibi tümöral dokunun mikroçevresinin de katkısı vardır. Makrofajlar, eosinofiller, nötrofiller ve T lenfosit gibi immün hücrelerin infiltrasyonu ve bunların salgıladıkları sitokinler tümör mikroçevresine ve nekroza katkı sağlar. Tümöral dokuyu yabancı cisim ve doku hasarı olarak algılayan immün sistem aktive olarak immün mediatörler salgılar. Bu mediatörler proliferasyona, anjiogenezise, invazyona ve hatta tümör hücrelerinde genetik ve epigenetik değişikliklere sebep olur (15-17). Enflamasyon, daha doğru ifade ile nöro-enflamasyon tüm tümöral süreç boyunca aktif rol oynar. Trombositler, GBM'lerde nöro-enflamasyonun ana hücrelerinden biridir. Daha önceki çalışmalarda, tanı anındaki trombositozun bağımsız bir risk faktörü olduğu ve beklenen yaşam süresini kısalttığı ortaya konulmuştur. Tümöral dokunun trombo-poetik faktörler üretmesinin platelet sayı ve fonksiyonlarındaki artışa anlamlı katkısı vardır. İnterlökin-6 (IL), megakaryositopoezis üzerinde

stimüle edici etkili bir sitokindir. Yapımı IL-1 tarafından aktive edilir. Hem IL-1, hemde IL-6 glioblastoma hücreleri tarafından sekrete edilir. Granülosit koloni stimüle edici faktör ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör benzer şekilde glioblastom hücrelerinden salınır. Bunlar otokrin olarak glioblastoma hücrelerini potansiyelize ettiği gibi trombopoezisi de destekler (18-20). Dolayısı ile trombosit sayısı ile tümöral hücre aktivitesi arasında bir korelasyon vardır. Fakat, megakaryositopoezisin de aktif olmasından dolayı dolaşımda plateletler tek formda bulunmazlar. Farklı hacim ve sayıda platelet alt grupları heterojen bir şekilde bulunur. Bu yüzden platelet ile ilgili trombo-nöro-enflamasyonu tahmin etmekte daha spesifik bir indeks olarak platelet volüm indeksi artan sıklıkta kullanılmaktadır.

Bizde çalışmamızda hem kolay ortaya konulabilen hem de maliyeti düşük PVI'yi bir nöro-enflamasyon belirteci olarak mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi ile ilişkisini araştırdık. PVI ile mitoz sayısı ve Ki-67 arasında zayıf ve negatif yönde bir bağlantı bulduk. Yani mitoz sayısı veya Ki-67 arttıkça PVI azalma eğilimindedir. Bu durum öne sürdüğümüz nöro-enflamasyonun potansiyelize edildiği hipotezimize uyumlu olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,619$ ve $p=0,175$). Olgu sayısının sınırlı olması istatistiği etkilediğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada, yüksek gradlı glial tümörlerde PHI'nin bir prognostik faktör olabilirliğini araştırdık. Mitoz sayısı ve Ki-67 uzun yıllardır prognoz belirlemede güvenilir belirteçler olarak kullanılmıştır. PVI ise bu amaçla, literatürde ilk defa GBM'li hastalarda analiz edilmiştir.

Glial tümör hastalığının başlama zamanı belirsizdir. Alınan hematolojik incelemeler ameliyat öncesi alınan tetkiklerdir. Tüm olguların, tümör başlama zamanı farklı olabileceğinden nöro-enflamasyonun süresi de farklıdır. Heterojen bir grup oluşturmak oldukça zordur. Çalışma retrospektif ve sınırlı sayıda olgu ile yapıldığından GBM alt gruplarında inceleme yapılmaması diğer bir yetersizliğidir. Mitotik indeks ve Ki-67 günlük pratikte sıklıkla kullanılmasına rağmen, zayıf prognostik faktör olarak gösteren az sayıda çalışmalar mevcuttur. Diğer yandan çalışmamızda mitoz sayısı, Ki-67 ve PVI arasında zayıf derecede korelasyon bulunmuştur. Mevcut kullanılan korelasyon analiz testleri verilerin uç değerlerinden ve olgu sayısından etkilenmektedir. Hem olgu sayısının az olması hem de GBM alt gruplarında farklı uç değerlerin görülmesi istatistik hesapları da etkilemektedir (21,22).

Sonuç

GBM'lerde genetik ve moleküler düzeyde birçok prognostik faktörlerin tanımlandığı günümüzde PVI, maliyet olarak ucuz ve kolay hesaplanan bir yöntemdir. Homojen olarak oluşturulmuş

ve subgrupları da içeren daha fazla örnekler ile güvenilirliğini arttıracak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Patolojik tanı ve verilerin elde edilmesinde, literatür taramasında büyük katkısı olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Ganime Çoban'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Olmayan Etik Kurul tarafından onaylanmıştır (2018.876).

Hasta Onayı: Retrospektif veri analiz çalışmasıdır. Hiçbir hastanın tanı ve tedavi sürecinde bir değişiklik yapmamıştır. Hasta onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar finansal destek almadığını beyan eder.

Kaynak

1. Gusyatiner O, Hegi ME. Glioma epigenetics: From subclassification to novel treatment options. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:50-58.
2. Mineo M, Ricklefs F, Rooj AK. The Long Non-coding RNA HIF1A-AS2 facilitates the maintenance of mesenchymal glioblastoma stem-like cells in hypoxic niches. *Cell Rep.* 2016;15:2500-2509.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-820.
4. Kaynar MY, Dündar TT. Düşük Dereceli Gliomalar ve Tedavileri, Ozyurt ME editör. *Beyin Tümörleri Kök Hücreleri ve Tümör Genetikleri.* Cilt 1, Birinci Baskı, İstanbul: 2015;239-251.
5. Stoyanov GS, Dzhankov DL, Kitanova M, et al. Correlation Between Ki-67 Index, World Health Organization Grade and Patient Survival in Glial Tumors With Astrocytic Differentiation. *Cureus.* 2017;26;9:e1396.
6. Wong E, Nahar N, Hau E, et al. Cut-point for Ki-67 proliferation index as a prognostic marker for glioblastoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019;15:5-9.
7. Hirashima Y, Hamada H, Kurimoto M, et al. Decrease in platelet count as an independent risk factor for symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2005;102:882-887.
8. Zhou Y, Jiang Y, Peng Y, et al. The Quantitative and Functional Changes of Postoperative Peripheral Blood Immune Cell Subsets Relate to Prognosis of Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Preliminary Study. *World Neurosurgery.* 2017;206-215.
9. Ray B, Tinsley L, Ford L, et al. Trends of Platelet Volume Index Predicts Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018;624-631.
10. Alvarez de Eulate-Beramendi S, Alvarez-Vega MA, Balbin M, et al. Prognostic factors and survival study in high-grade glioma in the elderly. *Br J Neurosurg.* 2016;30:330-336.
11. Sarıca FB, Yademir F, Cekinmez M, et al. "Yeni Tanı Almış Glioblastoma Hastalarında Temozolomid ile Yapılan Konkromitan Terapi ve Nüks Glioblastoma Olgularında Uygulanan Bevacizumab ve İrinotecan Antianjiyojenik Kombinasyon Terapisi Etkinliği: 10 Yıllık Tedavi Sonuçları". *Türk Nöroşirürji Derg.* 2015;1:19-30.
12. Chen WJ, He DS, Tang RX, et al. ChenKi-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;411-420.
13. Moskowitz SI, JinPrayson T. RA Role of MIB1 in predicting survival in patients with glioblastomas. *J Neurooncol.* 2006;76:193-200.
14. Kanyılmaz G, Önder H, Aktan M, et al. Prognostic Importance of Ki-67 Labeling Index in Grade II Glial Tumors. *Turk J Oncol.* 2018;33:48-53.
15. Lin Y, Zhou J, Xu J, et al. Effects of combined radiosurgery and temozolomide therapy on epidermal growth factor receptor and variant III in glioblastoma multiforme. *Oncol Lett.* 2018;15:5751-5759.
16. Charles N, Holland EC. The perivascular niche microenvironment in brain tumor progression. *Cell Cycle.* 2010; 9:3012-3021.
17. Charles NA, Holland EC, Gilbertson R, et al. The brain tumor microenvironment. *Glia* 2012;60:502-514.
18. Marx S, Splittstöhser M, Kinnen F, et al. Platelet activation parameters and platelet-leucocyte-conjugate formation in glioblastoma multiforme patients. *Oncotarget.* 2018;25;9:25860-25876.
19. Brockmann MA, Bender B, Plaxina E, et al. Differential effects of tumor-platelet interaction in vitro and in vivo in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011;105:45-56.
20. Nolte I, Przibylla H, Bostel T, et al. Tumor-platelet interactions: glioblastoma growth is accompanied by increasing platelet counts. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110:339-342.
21. Mills SJ, du Plessis D, Pal P, et al. Mitotic Activity in Glioblastoma Correlates with Estimated Extravascular Extracellular Space Derived from Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;37:811-817.
22. Nielsen LAG, Bangsø JA, Lindahl KH, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in gliomas: Interobserver variability and digital quantification. *Diagn Pathol.* 2018;13:38-46.

İnsan Kuru Kafalarında Klivus'un Morfometrik Analizi: Radyoanatomik Çalışma

Morphometric Analysis of the Clivus in Human Dry Skulls: A Radioanatomical Study

© Hakan Özalp¹, © Orhan Beğler², © Osman Erdoğan³, © Engin Kara⁴, © Vural Hamzaoğlu¹, © Yusuf Vayisoğlu³, © Ahmet Dağtekin¹,
© Ahmet Hakan Öztürk², © Celal Bağdatoğlu¹, © Derya Ümit Talaş³

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma, klivus'un uzunluk, genişlik ve kafa tabanı ile açılanması gibi morfometrik özelliklerini, kafa tabanı cerrahisi açısından açığa çıkarmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı envanterinde bulunan 24 insan kuru kafatası dahil edildi. Direkt anatomik ölçümler (DAÖ) dijital kumpas ve dijital görüntü analiz programı ile yapıldı. Bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak radyolojik analizler gerçekleştirildi.

Bulgular: DAÖ ve BT için klivus'un uzunluk ve iç yüzey alanı sırasıyla $25,17 \pm 3,98/24,83 \pm 3,91$ mm ve $546,51 \pm 66,44/523,37 \pm 87,48$ mm² olarak bulundu. DAÖ ve BT için klival açının (Welcher açısı) $126,12 \pm 9,51^\circ/124,37 \pm 10,86^\circ$ olduğu görüldü. DAÖ ve BT ile elde edilen sayısal veriler arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığı belirlendi ($p > 0,05$).

Sonuç: Klivus anomalilerinin platibazi, basilar invajinasyon, Charge sendromu veya Chiari tip I gibi hastalıklar ile ilişkilendirildiği dikkate alındığında, verilerimizin klivus bağlamında kafa tabanı malformasyonlarının tespiti ve bu bölgeye cerrahi yaklaşımların seçiminde kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Klivus, CHARGE, Chiari I, Platibazi

Abstract

Objectives: This study aims to reveal morphometric properties of the clivus including length, width and angle to the base of the skull from the perspective of skull base procedures.

Materials and Methods: Twenty-four human dry skulls were included in the inventory of Mersin University Medical Faculty Anatomy Department. Direct anatomic measurements (DAM) were performed using digital caliper and digital image analysis software. Radiological analysis was performed using computed tomography (CT).

Results: The length and inner surface area of the clivus for DAM and CT were $25.17 \pm 3.98/24.83 \pm 3.91$ mm and $546.51 \pm 66.44/523.37 \pm 87.48$ mm², respectively. Clival angle (Welcher angle) for DAM and CT was $126.12 \pm 9.51^\circ/124.37 \pm 10.86^\circ$. No statistically significant difference was found between the numerical data obtained by DAM and CT ($p > 0.05$).

Conclusion: Considering that clivus anomalies are associated with diseases such as platybasia, basilar invagination, CHARGE syndrome or Chiari type I, the data of the present study can be used for the detection of clivus anomalies as well as choosing the type of approach to the skull base.

Key Words: Clivus, CHARGE, Chiari I, Platybasia

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hakan Özalp

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Tel.: +90 530 761 64 34 E-posta: hsozalp@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8234-8013

Geliş Tarihi/Received: 07.03.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 12.05.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Beyin gelişimi nöral krest hücreleri, dural çatki, genetik faktörler yanı sıra kafa tabanı oluşumu ile de yakından ilişkilidir (1-5). Kafa tabanı gelişim sürecinde oluşabilecek farklılıklar kafa çukurlarının yapı ve hacimleri üzerinde etkili olmaktadır (1-5). Önemli nörovasküler yapıların bulunduğu arka kafa çukuru kafa tabanı ile ilişkisi üzerine de radyolojik ve anatomik çalışmalar yapılmaktadır (1,6). Söz konusu fossanın derinlik ve volümü üzerine etkisi dolayısıyla klivus önemli bir anatomik yapı olarak dikkat çekmektedir (7). Klivusun uzunluğu, şekli, ön kafa çukuru ile yapmış olduğu açı yanı sıra, foramen magnum ve dens aksisi ile ilişkisi de çeşitli klinik tablolar üzerinde etkili bulunmuştur (7). Bu klinik tablolar içerisinde C-kolobom, H-kalp problemleri, A-arka burun deliklerinin kapalı olması, R-büyüme ve gelişme geriliği, G-yetersiz cinsel organ gelişimi, E-kulak anomalileri (CHARGE) sendromu, baziler invajinasyon, platibazi ve chiari malformasyonları sayılabilir (7-9). Chiari malformasyonunda olduğu gibi, semptomların ileri yaşlarda çıkabileceği ve semptomatik tedavilerle zaman kaybedildiği göz önüne alınırsa, erken teşhis ve doğru tedavi açısından kafa tabanı malformasyonlarının akılda tutulması önem arz etmektedir.

Konjenital malformasyonlu gebeliklerde erken tanının sağlanabilmesi günümüzdeki modern prenatal tanı metodlarıyla mümkün olabilmektedir. İntrauterin radyolojik tanı metodları ile kafa tabanı morfometrisi değerlendirilebilmektedir (10). Bu değerlendirmenin etkin ve yeterli yapılmaması yanı sıra, klivus gibi önemli anatomik yapıların incelenmemesi platibazi ve chiari gibi kafa tabanı malformasyonlarının gözden kaçırılmasına neden olabilir. Söz konusu malformasyonların ileri yaşlarda semptom vermesi uygun ve gerekli tedavinin gecikmesine neden olabilmektedir. Doğum sonrası erken teşhis ve/veya ilgili semptomların varlığında söz konusu malformasyonların akılda tutulması açısından ilgili literatüre katkı sağlamak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı envanterinde bulunan ve kafa tabanında herhangi bir deformasyon bulunmayan 24 kuru kafatası çalışmaya dahil edildi. Anabilim dalında kuru kafaların yaşı, cinsiyeti ve ırkı ile ilgili bir kayıt bulunmamaktadır. Aşağıdaki parametreler ölçüldü (Şekil 1-4).

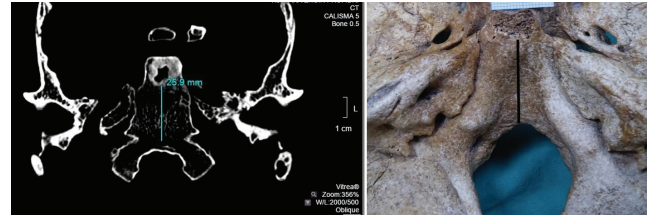
- Klivusun uzunluğu
- Klivusun üst 1/3 genişliği
- Klivusun orta 1/3 genişliği
- Klivusun alt 1/3 genişliği
- Klivus yüzey alanı

-Klival açı

Direkt anatomik ölçümler (DAÖ) aynı araştırmacı Orhan Beğler tarafından yapıldı. Uzunluk ve genişlik ölçümlerinde 0,01 mm hassasiyetinde dijital kumpas kullanıldı. Milimetrik ölçek ile birlikte belirli pozisyon ve mesafeden klivusun fotoğrafı çekildi ve fotoğraflar bir dijital analiz programına (ImageJ) aktararak, klivusun yüzey alanı ve klival açı hesaplandı. İnce kesitler (0,5 mm) kullanılarak aksiyel, koronal ve sagittal düzlemde yeniden biçimlendirilen ve Vitrae 2 iş istasyonunda 3 boyutlu görüntüleri oluşturulan kafataslarının radyolojik bilgisayarlı tomografi (BT) ölçümleri, aynı araştırmacı Engin Kara tarafından 64 dilimli bir tarayıcıyla (Aquillion 64, Toshiba Medical Systems Tokyo, Japonya) yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Varyans homojenliğini test etmek için Levene testi kullanıldı. Student's t-testi kullanılarak DAÖ ve BT ile elde edilen sayısal verilerin karşılaştırılması yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için eşik değeri $p < 0,05$ olarak belirlendi.

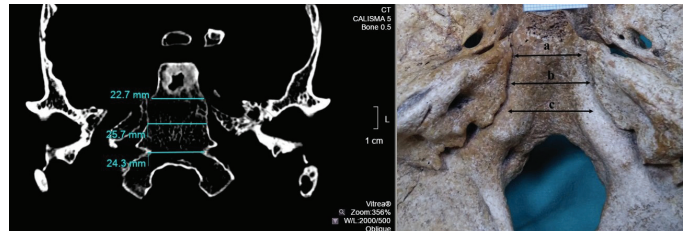
Bulgular

-DAÖ ve BT ile elde edilen sayısal verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendi.



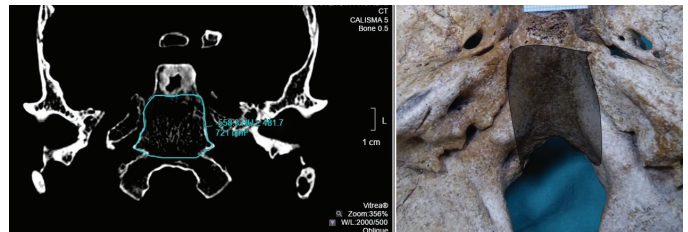
Şekil 1: DAÖ ve BT ile ölçülen klivus uzunluğu

DAÖ: Direkt anatomik ölçümler, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 2: DAÖ ve BT ile ölçülen 1/3 klivus üst (a), orta (b) ve alt (c) bölümlerinin genişliği

DAÖ: Direkt anatomik ölçümler, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 3: DAÖ ve BT ile ölçülen klivus yüzey alanı

DAÖ: Direkt anatomik ölçümler, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 4: Klival açısı (Welcher açısı)

-Parametrelere ait ölçümlerin ortalama ve standart sapmaları Tablo 1'de verildi.

-DAÖ ve BT için klivus'un uzunluğu sırasıyla $25,17 \pm 3,98$ mm ve $24,83 \pm 3,91$ mm bulundu.

-DAÖ ve BT için klivus'un iç yüzey alanı sırasıyla $546,51 \pm 66,44$ mm² ve $523,37 \pm 87,48$ mm² olarak bulundu.

-DAÖ ve BT için klival açısı (Welcher açısı) sırasıyla $126,12 \pm 9,51^\circ$ ve $124,37 \pm 10,86^\circ$ olarak bulundu.

-DAÖ ve BT ile elde edilen sayısal veriler arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığı belirlendi ($p > 0,05$).

Tartışma

Klivus gerek kafa tabanının anatomik gelişimi gerekse de konjenital anomalilerin oluşumunda önemli rol oynayan bir kemik yapıdır (7,9,11). Son yıllarda klivus morfometrik yapısı

Tablo 1: Direkt anatomik ölçümler ve bilgisayarlı tomografi ile elde edilen klivusa ait veriler

Parametreler	DAÖ	BT	p
Klivusun uzunluğu (mm)	$25,17 \pm 3,98$	$24,83 \pm 3,91$	0,751
Klivusun üst 1/3 genişliği (mm)	$19,99 \pm 1,63$	$20,27 \pm 3,07$	0,700
Klivusun orta 1/3 genişliği (mm)	$22,43 \pm 2,59$	$21,77 \pm 2,75$	0,418
Klivusun alt 1/3 genişliği (mm)	$27,88 \pm 3,58$	$28,83 \pm 3,72$	0,425
Klivus yüzey alanı (mm ²)	$546,51 \pm 66,44$	$523,37 \pm 87,48$	0,300
Klival açısı ^a	$126,12 \pm 9,51$	$124,37 \pm 10,86$	0,578

DAÖ: Direkt anatomik ölçümler, BT: Bilgisayarlı tomografi

ve kafa tabanı ile oluşturduğu açı yoğun olarak çalışılmaktadır (11). Söz konusu yapının posterior fossa derinliği ve hacmi yanı sıra, platibazi, Chiari malformasyonu ve baziler invajinasyon gibi önemli klinik antiteler açısından önemli bir role sahip olduğu bildirilmektedir (7-9,11-14). Kafa tabanı ile yaptığı açılanmanın anterior endoskopik yaklaşımlar gibi cerrahi modaliteler dışında, konjenital malformasyonların erken teşhisinde ve hatta fetal dönemde değerlendirilmesinde büyük katkı sağladığı akıldan çıkarılmamalıdır (10,15). Bu bakımdan klivusun anatomik morfometrisi yanı sıra radyolojik değerlendirilmesinin de birbirini tamamlayıcı yöntemler olarak yürütülmesi önem arz eder. Çalışmamızda radyolojik ölçümler ile anatomik ölçümlerin birbiri ile uyumlu olduğu görüldü. Dolayısı ile, klivus radyolojik değerlendirilmesinin güvenilir bir tanı metodu olarak kabul edilmesi ve özellikle prenatal teşhiste teknolojik gelişmeler göz önüne alınarak malformasyonların teşhisi yanı sıra, günümüzde popülerleşen prenatal müdahaleler ve postnatal cerrahi yöntemlerin seçiminde göz ardı edilmemesi düşünülmelidir.

Çalışmamızda klivus açısı DAÖ ve BT'de sırası ile $126,12 \pm 9,51^\circ$ ve $124,37 \pm 10,86^\circ$ olarak bulundu. Welcher açısı ya da baziler açısı olarak da tanımlanan söz konusu açının literatür tarandığında malformasyonu olmayan bireylerde 140 derecenin altında olduğu görülmektedir (14). Welcher açısı CHARGE sendromu, platibazi gibi klinik tablolarda teşhis açısından önemli bir kriter olarak değerlendirilebilir (7-9). CHARGE sendromunda bu açının normalden daha geniş olduğu bildirilmiştir (8). Bariz anomaliler ile doğum sonrası teşhisi kolaylıkla konulabilen bu sendromda kafa tabanı ve temporal kemik malformasyonlarının olabileceği akıldan çıkarılmamalı; yarık damak, yarık dudak, kolobomalar yanı sıra kafatabaani ve temporal kemiğe yönelik radyolojik tetkikler yapılmalıdır. Platibazi de yine artmış Welcheer açısı (140 derecenin üzerinde) ile karakterizedir (7,14). Bu durumda posterior fossa derinlik ve hacmi ile ilgili normal değerlerden sapma görülecektir. Platibazi genellikle asemptomatiktir, ancak baziler invajinasyonun eşlik ettiği olgularda belirtiler görülebilir (7,14). Chiari sendromu baş ağrısı, kollarda ağrı,

güçsüzlük ve hatta iştme kaybı ile gidebilen bir klinik tablodur (7,14,16). Hastaların çoğunda semptomlar 3. dekat civarında görülebilmektedir (7). Bu hastalarda semptomlar ışığında kafa tabanı morfometrisinin normalden farklılık gösterebileceği akılda tutulmalı ve klivus morfometrisi ayrıntılı olarak radyolojik tetkikler kapsamına alınmalıdır.

Klivus uzunluğu ve ön kafa çukuru ile yaptığı açığı sadece anatomik özellikleri ve malformasyonların identifikasyonu ile sınırlı değildir. İnsanın evriminde kafa tabanı-klivus açılanması yanı sıra (17), kafa çukurlarının morfometrisi de önemli ve enterasan birer çalışma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bakımdan, geçmişten günümüze antropometrik çalışmalarda, klivus boyutu ve kafa tabanı ile yaptığı açığı üzerinde durmaya değer parametrelerdir. Bu bölge ile ilgili önemli parametrelerden bir diğeri, basion ile opistion arası hattın klivus planı arasındaki açı olan Boogard açısıdır ve bu açının 136 dereceden büyük olması platibaziyi gösterir (7-9,12-15). Diğer önemli bir ölçüm klivus üst yüzeyi boyunca uzanan hat olan Wackenheim klivus çizgisidir ve Dens bu çizginin altında olmalıdır (14). Klivus ve Welcher açısı dışında diğer açıların değerlendirmeye katılması, birbirleri ile kıyaslanması gerek malformasyonların teşhisi ve gerekse de antropometrik çalışmalara, ilgili literatür kapsamında önemli katkılar sağlayacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2019/38).

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.Ö., Y.V., A.D., A.H.Ö., C.B., D.Ü.T., Dizayn: H.Ö., Y.V., A.D., A.H.Ö., C.B., D.Ü.T., Veri Toplama veya İşleme: H.Ö., O.B., O.E., E.K., V.H., Analiz veya Yorumlama: H.Ö., Y.V., A.D., A.H.Ö., C.B., D.Ü.T., Literatür Arama: H.Ö., V.H., O.B., O.E., E.K., Yazan: H.Ö., O.B., O.E., E.K., V.H., D.Ü.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Nemzek WR, Brodie HA, Hecht ST, et al. MR, CT, and plain film imaging of the developing skull base in fetal specimens. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1699-1706.
2. Di Leva A, Bruner E, Haider T, et al. Skull base embryology: a multidisciplinary review. *Childs Nerv Syst.* 2014;30:991-1000.
3. Richtsmeier JT, Flaherty K. Hand in glove: brain and skull in development and dysmorphogenesis. *Acta Neuropathol.* 2013;125:469-489.
4. Som PM, Naidich TP. Development of the skull base and calvarium: an overview of the progression from mesenchyme to chondrification to ossification. *Neurographics.* 2013;3:169-184.
5. Jeffery N, Spoor F. Ossification and midline shape changes of the human fetal cranial base. *Am J Phys Anthropol.* 2004;123:78-90.
6. Hamzaoglu V, Aktekin M, Ismi O, et al. The Measurement of Various Anatomical Structures and Assessment of Morphometric Development of Fetal Skull Base. *J Craniofac Surg.* 2018;29:e232-e238.
7. D. L. McRae (1953) Bony Abnormalities in the Region of the Foramen Magnum: Correlation of the Anatomic and Neurologic Findings, *Acta Radiologica.* 1953;40:2-3:335-354.
8. de Geus CM, Bergman JEH, van Ravenswaaij-Arts CMA, et al. Imaging of Clival Hypoplasia in CHARGE Syndrome and Hypothesis for Development: A Case-Control Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39:1938-1942.
9. Fernandes YB, Ramina R, Campos-Herrera CR, et al. Evolutionary hypothesis for Chiari type I malformation. *Med Hypotheses.* 2013;81:715-719.
10. Papadias A, Miller C, Martin WL, et al. Comparison of prenatal and postnatal MRI findings in the evaluation of intrauterine CNS anomalies requiring postnatal neurosurgical treatment. *Childs Nerv Syst.* 2008;24:185-192.
11. Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics.* 1994;14:255-277.
12. Karagöz F, Izgi N, Kapijicjoğlu Sencer S. Morphometric measurements of the cranium in patients with Chiari type I malformation and comparison with the normal population. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144:165-171.
13. Kazancı A, Şimşek S. Kraniyovertebral Bileşke: Radyolojik Değerlendirme ve Ölçümler. *Türk Nöroşir Derg.* 2015;25:116-121.
14. Aras Y, Ünal TC. Kraniyovertebral Kavşak Anomalilerinin Radyolojik Değerlendirilmesi. *Türk Nöroşir Derg.* 2015;25:122-132.
15. Shkarubo AN, Koval' KV, Dobrovol'skiy GF, et al. Extended endoscopic endonasal posterior (transclival) approach to tumors of the clival region and ventral posterior cranial fossa. Part 1. Topographic and anatomical features of the clivus and adjacent structures. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2017;81:5-16.
16. Dagtekin A, Avci E, Kara E, et al. Posterior cranial fossa morphometry in symptomatic adult Chiari I malformation patients: comparative clinical and anatomical study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113:399-403.
17. Lieberman DE, Ross CF, Ravosa MJ. The primate cranial base: ontogeny, function, and integration. *Am J Phys Anthropol.* 2000;Suppl 31:117-69.

Pediatric Ear Nose Throat Acilllerinin Epidemiyolojik Profili

Epidemiological Profile of Pediatric Ear Nose Throat Emergencies

✉ Zahide Çiler Büyükcatalay, ✉ Ahmed Majid Naji Agha Oghali, ✉ Sibel Yıldırım, ✉ Rıdvan Kılıç, ✉ Gürsel Dursun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Kulak Burun Boğaz (KBB) hastalıkları acilleri toplumda sık karşılaşılan, bir kısmının erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları uygulanmadığı takdirde morbidite ve mortalite sahip olabilen ciddi patolojilerdir. Acil servis başvurularının önemli bir kısmını pediatrik hastalar oluşturmaktadır. Çocuklarda gözlenen acil hastalıklar erişkin hasta grubundan farklıdır ve tanı-tedavi yaklaşımları da farklılık göstermektedir. Bu çalışmanın amacı acil servise başvuran çocuk hastaların epidemiyolojik özellikleri ile yaklaşım yöntemlerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: KBB Hastalıkları Anabilim Dalına, 2016-2017 yılları arasında çocuk acil servisi tarafından danışılan 18 yaşından küçük 1432 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru Şikayeti, tanı, ek hastalıklar, uygulanan radyolojik ve laboratuvar testleri ile tedavi yaklaşımları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların, 751'i erkek (%52,4), 681'i kadın (%47,5) olup; yaş ortalaması 7,2 yıl (1 gün-18 yaş). Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde, 687 (%48,8) hastanın rinolojik nedenler ile başvurduğu, 515 (%36,9) hastanın ise otolojik nedenlerden, 73 (%5,09) hastanın oral kavite, 44 (%3,5) hastanın baş boyun bölgesini ilgilendiren patolojiler ile başvurmuştu. Hastanede yatırılarak tedavi ve takip edilen hasta sayının ise 41 (%2,86) olduğu saptandı. Hastaların 29'una (%2,02) cerrahi müdahale ile tedavi edildiği izlendi.

Sonuç: Pediatrik acil servis başvurularından KBB hastalıklarını ilgilendiren ve bu nedenle konsülte edilen birçok durum acil servis şartlarında muayene ve tetkik ile tedavi olabilmektedir. Konsülte edilen hastaların birçoğu basit travma, müdahale gerektirmeyen burun kanamaları veya basit enfeksiyonlar gibi başvuru şikayetlerinin oluşturduğu görülmektedir ancak ciddi travma veya aspirasyona yol açabilen yabancı cisim ile başvuran hastalar en kısa zamanda değerlendirilip uygun tedavisi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Acil, Pediatri, Travma, Yabancı Cisim

Abstract

Objectives: Ear, nose and throat (ENT) diseases are among the most common pathologies in the community, some of which may have high morbidity and mortality if early diagnosis and appropriate treatment approaches are not applied. Pediatric patients form an important part of emergency department admissions. The emergency diseases observed in children are different from the adult patient group and the diagnosis and treatment approaches differ accordingly. The aim of this study is to investigate the epidemiological features and approach methods among the pediatric patients presenting to the emergency department.

Materials and Methods: Between 2016 and 2017, the data of 1732 patients younger than 18 years who were referred by the pediatric emergency to ENT department were retrospectively reviewed. Age, gender, admission Complaints, diagnosis, additional diseases, radiological and laboratory tests and treatment approaches were evaluated.

Results: Among the patients included in the study, 751 were male (52.4%), 681 were female (47.5%); The average age was 7.2 years. Altı yüz seksen yedi (48.8%) patients were referred for rhinologic reasons, 515 (36.9%) patients had otologic complaints, while 73 (5.09%) patients had oral cavity and 44 (3.5%) patients had head and neck region related complains. The number of hospitalized patients was 41 (2.86%) patients. Yirmi dokuz (2.02%) patients were treated with surgical intervention.

Conclusion: The majority of patients presenting with ENT related complains to pediatric emergency services may be examined and treated in the emergency unit without referring to ENT department. Most of the referred patients complain from simple trauma, minor epistaxis or simple infections. However, patients presenting with severe trauma or a foreign body that can cause aspiration should be evaluated as soon as possible and treated accordingly.

Key Words: Emergency, Pediatrics, Trauma, Foreign Body

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zahide Çiler Büyükcatalay,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: ++90 505 502 51 81 E-posta: zcilertezcaner@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0992-0079

Geliş Tarihi/Received: 11.04.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 21.06.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Kulak Burun Boğaz (KBB) kliniğine yönlendirilen veya konsülte edilen acil başvurularının yaklaşık %10'un gerçekten acil müdahale gerektiren durumlar olduğu ve bunun da çoğunun benign nedenler oluşturduğu izlenmiştir (1). Afetler ve kara yolu trafik kazalarının artmasıyla birlikte, kulak, burun, boğaz, baş ve boyunu ilgilendiren acil durumlar da artmaktadır (2). Günümüzde bu nedenle, künt ve penetran travma yaralanmaları gibi travmatik yaralanmalar önemli yer almaktadır. Pediatrik acil kliniğinde KBB kliniğine konsülte edilen hastaların etiyojilerinde çoğunluğunu yabancı cisim, otitis media ve adenotonsillit gibi akut üst solunum yolu enfeksiyonları hastalarının oluşturduğu görülmektedir (3). Bir çalışmada dış kulak yolu, nazal kavite ve hava yolu yabancı cisimleri ise KBB acillerinin yaklaşık %30 oranında başvurularında gözlenmektedir (4). Hava yolu yabancı cisim aspirasyonu halinde acil durumlar hayatı tehdit eden sonuçlara yol açabilmektedir (3-5). Bundan dolayı doğru ve hızlı tanı koyma aşamasında hangi sırada gidilmesi gerektiği, hangi hasta grubunda neye öncelik vermesi gerektiği, hastalık gidişatına göre tedavi yönetimi konusunda hem acilde çalışan hekimler hem de KBB hekimleri yeterli bilgiye sahip olmalıdır (3-5).

Pediatrik KBB acillerinin birçoğu acil servis şartlarında değerlendirilip tedavi edilebilmekle beraber, bir bölümü de acil servis doktoru, pediatrik ve KBB hekiminin ekip halinde çalışarak hızlı ve uygun yaklaşımı uygulaması gereken durumlar da olmaktadır. Bu çalışmada pediatrik acil servis başvurularından KBB kliniğe konsülte edilen hastaların özelliklerini inceleyerek, acil müdahale edilmesi gereken hastalara tanı ve tedavi yaklaşımlarımızı gözden geçirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada KBB Hastalıkları Anabilim Dalı'na, 2016-2017 yılları arasında çocuk acil servisi tarafından konsülte edilen 18 yaşından küçük 1432 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, ek hastalıklar, tanısal amaçlı yapılan incelemeler, tanı ve tedavi yöntemleri araştırıldı.

Veri analizi için SPSS Windows 11.5 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılmayan değişkenler için medyan (minimum-maksimum), nominal değişkenler için olgu sayısı ve yüzde olarak gösterildi.

Bulgular

KBB Hastalıkları Anabilim Dalı'na, 2016-2017 yılları arasında çocuk acil servisi tarafından konsülte edilen hastaların 751'i

(%52,4) erkek, 681'i (%47,5) kadın olup; yaş ortalaması 7,2 yıl (1 gün-18 yaş) idi.

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde; 687 (%48,8) hastanın rinolojik, 515 (%36,9) hastanın otolojik, 73 (%5,9) hastanın oral kavite ve 44 (%3,5) hastanın ise baş boyun bölgesi nedenlerine bağlı olduğu saptandı. Hastaların temel şikâyet bölümleri ve başvuru nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaları genel etiyojilerine göre 3 grupta incelediğimizde; hastaların 355'i (%51,67) travma (künt travma, penetran travma, laserasyon), 290'ı (%43,21) enfeksiyon (üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), akut otitis media, akut tonsilit, derin boyun enfeksiyonu) ve 230'u (%33,47) yabancı cisim (aspirasyon, yutma ve insersiyonu) oluşturduğu saptandı.

Travma ile yönlendiren 355 hastanın 189'u (%53,23) düşme nedeni ile danışıldı. Travma ile danışılan hastaların 108'i (%30,42) ev ve oyun kazaları nedeni ile danışıldı. Trafik kazası sonra danışılan hasta sayısı ise 36 (%10,14) hasta oldu. Bu hastaların 311'i (%87,60) analjezik ve soğuk uygulama ile tedavi edildi, 24'ü ise (%6,76) müdahale yapıldı. Müdahale yapılan hastaların 22'si (%91,66) kesi sutürasyonu, biri (%4,16) nazal fraktür redüksiyonu ve birine (%4,16) maksillofasiyal fraktür onarımı yapıldı. Yirmi hasta (%5,63) diğer bölümleri ilgilendiren travmadan dolayı ilgili bölümleri yönlendirildi.

Tüm hastaların içinde hastanede yatırarak tetkik ve tedavi yapılan 41 (%2,86) hasta incelendiğinde en fazla yatış nedeninin derin boyun enfeksiyonu/apsesi olduğu saptandı (Tablo 2). Hastaların 29'unda (%2,02) cerrahi müdahale gerekti. Bunların 8'ine (%27,58) lokal anestezi altında ve 21'ine (%72,41) genel

Tablo 1: Hastaların başvuru nedenleri

Başvuru nedeni	Rinolojik (n/%)	Otolojik (n/%)	Oral kavite (n/%)	Baş boyun (n/%)
Nazal paranazal travma	199/28,96	-	-	-
Yabancı cisim	157/22,87	-	-	-
Epistaksis	96/13,97	-	-	-
Diğer	235/34,20	-	-	-
Otit	-	182/35,33	-	-
Travma	-	98/19,02	-	-
Yabancı cisim	-	53/10,29	-	-
Diğer	-	182/35,33	-	-
Travma	-	-	32/43,83	-
Enfeksiyon	-	-	22/30,13	-
Diğer (Yabancı cisim)	-	-	19/26,02	-
Travma	-	-	-	26/59,09
Boyunda şişlik	-	-	-	6/13,63
Diğer	-	-	-	12/27,27
Toplam	687/100	515/100	73/100	44/100

anestezi altında müdahale yapıldı. Cerrahi müdahale yapılan hastaların 22'sine (%75,86) kesi sütürasyonu, dördüne (%13,79) apse drenajı, 1'ine (%3,44) nazal fraktür redüksiyonu ve birine (%3,44) maksillofasiyal fraktür için açık redüksiyon-internal fiksasyon yapıldı. Çalışmamızda KBB kliniğinde yatırılarak medikal tedavi veya cerrahi müdahaleyi gerektiren başvuruların en sık nedenini %1,74 oranı ile peritonsiller, paratonsiller ve parafarengeal apse olduğu saptandı.

Çalışmada 230 (%33,47) hasta yabancı cisim ile başvurdu. Bunların 157'si (%68,26) nazal kavite, 53'ü (%23,04) kulak, 19'ü (%8,26) oral kavitede, larenks ve yutulmuş izlendi, biri ise (%0,43) aspirasyon sonrası göğüs cerrahisi tarafından genel anestezi altında çıkarıldı. Nazal kavitede olan 157 yabancı cismin 153'ü (%97,4) lokal anestezi ile, dördü (%2,54) genel anestezi altında çıkarıldı. Kulağında bulunan yabancı cisim ile başvuran 53 hastanın 50'si (%94,33) lokal anestezi altında, üçü (%5,66) genel anestezi altına çıkarıldı (Tablo 1).

Tüm hastaların içinde, en sık akut otitis media ön tanısı ile danışılan fakat KBB muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmayan 120 (%8,37) hasta olduğu saptandı.

Hastaların çoğunun fizik muayene ile tanı konulup tedavi edildi. Bu hastaların arasından 109 hasta ileri tanısal inceleme gerekti, bunların çoğunu radyolojik inceleme oluşturdu (Tablo 3). Radyolojik inceleme arasında en fazla 39 (%35,77) ile direkt grafi inceleme yapıldığı gözlemlendi. Direkt grafiler nazal travma, maksillofasiyal fraktür ve metal yabancı cisim için istendi. Hastaların 32'sine (%29,35) radyolojik test istendi. Bunların 21'i (%65,62) timpanometri, 11'i (%34,37) ise odyometrik inceleme idi. Yirmi dört (%22,01) hastada bilgisayar tomografi istendi. Bunların 19'u (%79,16) derin boyun enfeksiyonu/apse nedeni ile, beşi (%20,83) maksillofasiyal travma nedeni ile inceleme yapıldı. Diğer yapılan tetkikler arasında manyetik rezonans görüntüleme, alerjik test ve işitsel beyin sapı yanıtı testleri yer aldı.

Tablo 2: Hastaların hastane yatış nedenleri

Yatış nedeni	Hasta sayısı (n/%)
Derin boyun enfeksiyonu/apse	25/60,97
Travma	6/14,63
Derin yerleşimli yabancı cisim	6/14,63
Akut otitis media	4/9,75
Toplam	41/100

Tablo 3: Hastalara uygulanan ileri tanısal incelemeler

İleri tanısal inceleme	Hasta sayısı (n/%)
Direkt grafi	39/35,77
Odyolojik test	32/29,35
Bilgisayar tomografi	24/22,01
Diğer	14/12,84
Toplam	109/100

Tartışma

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerinde 2015 yılında acil servise başvuru sayısı 110 milyon 915 bin 407 olarak bildirildi (6). Acil servise başvuran hastaların önemli bir kısmı KBB'yi ilgilendiren semptomlar ile başvurmaktadır. Anıl ve ark. (7) tarafından Türkiye'de farklı bir çalışmada çocuk acil servisine başvuran hastaların %53 ÜSYE nedeni ile başvurduğu saptanmıştır. Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada ise bir yıl içinde acil servise 1 milyon 64 bin 610 başvuru olduğu, bu başvuruların 27.795'i (%20,75) KBB'yi ilgilendiren patolojiler saptandığı, ancak %95'ten daha fazla oranda acil hekimleri tarafından tedavi edildiği saptanmıştır (8). Bu çalışmada da diğer yayınlanmış çalışmalarla uyumlu olarak KBB'ye enfeksiyon nedeni ile 290 (%43,21) danışıldı bunların arasında ÜSYE 87'sini (%30) oluşturdu.

Hastaları üç grupta incelediğimizde; hastaların 355'i (%51,67) travma (künt travma, penetran travma, laserasyon), 290'ı (%43,21) enfeksiyon (ÜSYE, akut otitis media, akut tonsilit, derin boyun enfeksiyonu) ve 230'u (%33,47) yabancı cisim (aspirasyon, yutma ve insersiyonu) oluşturduğu saptandı. Diğer çalışmalarla karşılaştığımız zaman çalışmamızda hastaların çoğunluğunu travma oluşturuyor. Bunun nedeni komplikasyonların eklenmediği ÜSYE ile başvurularının pediatrik acil hekimi tarafından tedavi ediliyor olması ve komplike olmayan ÜSYE hastalarının poliklinik mesai saatleri içinde kolaylıkla polikliniklerde değerlendirilebilir olması ile açıklanabilir.

Enfeksiyon nedeni ile danışılan hastaların çoğunluğunun (%62,75) akut otitis media oluşturdu. Derin boyun enfeksiyonu ise 25 hasta ile enfeksiyon nedeni ile bize danışılan hastaların %8,62 oluşturdu. Derin boyun enfeksiyonu ve apse ön tanısı düşünülen çocukların bilgisayar tomografi inceleme yapıldı, bu hastaların tümü yatarak tedavi edildi ve günlük nazal endoskopik inceleme ile hava yolu değerlendirildi. Apse tanısı alan hastaların dördü (%16) cerrahi olarak drene edilirken, 21 (%84) hasta ise intravenöz antibiyotik tedavisi aldı. Çalışmamızda KBB kliniğinde yatırılarak medikal tedavi veya cerrahi müdahaleyi gerektiren başvuruların en sık nedenini %1,74 ile peritonsiller ve parafarengeal apse olduğu saptandı. Danışan hastaların çoğunluğu travma nedeni olsa da, hastaneye yatış endikasyonu sıklıkla yakın klinik izlem ve intravenöz antibiyotik kullanım ihtiyacı olması nedeniyle enfeksiyöz nedenler olduğu saptandı.

Kliniğimize çocuk acil servisinden 2016-2017 yılları arasında konsülte edilen 1432 hastanın birçoğunun, ayakta acil servis şartlarında tetkik ve tedavinin yeterli olabileceği hasta grubunun oluşturduğu saptandı. Hastaların %2,86'sı kliniğe yatırılarak tetkik ve tedavi yapılarak takip edildi. Yatarak tedavi edilen hastaların çoğunu 25 (%60,97) hasta ile derin boyun enfeksiyonu/apse oluşturdu. Travma ise ikinci sırada

altı (%14,63) hasta oluşturdu. Diğer yatış gerektiren nedenler arasında derin yerleşen yabancı cisim eksizyonu ve oral kavite içinde olan veya çocuk kooperasyonu olmayan kesi sütürasyonu yapılan hasta grubu yer almaktadır.

Yabancı cisim gibi durumlarda geç veya yanlış müdahale yapılması aspirasyon açısından hayatı tehdit edebilen sonuçlar ile sonlanabilir. Awad ve El-Taher. (4) yaptıkları çalışmada KBB'ye danışılan hastaların %30'unu yabancı cisim oluşturdu gözlemlendi. Aynı çalışmaya göre oral kavite yabancı cisimleri ile danışılan hastaların %86,4'ü lokal anestezi ile, %13,6'sı genel anestezi ile çıkarılırken, 27 hastada yabancı cisim alt solunum yoluna aspire edilmesi üzerine ve göğüs cerrahisi ile genel anestezi altında çıkarıldı (4).

Çalışmamızda tüm hastaların içinde 120 hastanın (%8,37) ise KBB muayenesinin doğal olduğu ve KBB açısından herhangi bir patoloji olmadığı saptandı. Bu hastaların büyük bir kısmı akut otitis media ve burunda yabancı cisim şüphesi ile danışıldı. Bu hastalarda yönlendirme nedenin ise hastanın tanınmış işlemlere uyum sağlamaması, KBB muayenesi için acil şartlarında gerekli alet ve malzeme yeterli olmaması neden olduğu düşünüldü.

Sonuç

Acile başvuran hastaların arasından, KBB kliniğini ilgilendiren hasta popülasyonunun çok olduğu görülmektedir. KBB kliniğine konsülte edilen hastaların birçoğu basit travma, müdahale gerektirmeyen burun kanamaları veya basit enfeksiyonlar gibi başvuru şikayetlerinin oluşturduğu görülmektedir ancak daha ciddi travma veya alt solunum yoluna aspirasyona yol açabilen yabancı cisim ile başvuran hastalarda yer almaktadır. Bundan dolayı acil servis, pediatri ve KBB kliniği hekimlerinin hızlı ve doğru tanı ve tedavi koyma aşamasında yeterli bilgi ve beceriye sahip olması önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'dan 13.08.2018 tarihli, 13-868-18 no'lu karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif dosya taraması çalışma kurgusu nedeniyle bulunmamaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.D., Dizayn: Z.Ç.B., Veri Toplama veya İşleme: S.Y., R.K., A.M.N.A.O., Analiz veya Yorumlama: Z.Ç.B., A.M.N.A.O., Literatür Arama: S.Y., R.K., A.M.N.A.O., Yazan: Z.Ç.B., A.M.N.A.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ibekwe UM. Otorhinolaryngological Emergencies in a Tertiary Hospital in Port Harcourt. Niger J Clin Pract. 2017; 20:606-609.
2. Stoner MJ, Dulaurier M. Pediatric ENT Emergencies. Emerg Med Clin North Am. 2013;31:795-808.
3. Prestes I, Hamerschmidt R, Tenorio S, et al. Epidemiologic Profile of an Otolaryngologic Emergency Service. Arch Otorhinolaryngol. 2014;18:380-382.
4. Awad AH, ElTaher M. ENT Foreign Bodies: An Experience. Int Arch Otorhinolaryngol. 2018;22:146-151.
5. Yojana S, Mehta K, Girish M. Epidemiological profile of otorhinolaryngological emergencies at a medical college, in rural area of gujarat. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;64:218-24.
6. <http://rapor.saglik.gov.tr/istatistik/rapor/index.php>
7. Anıl M, Anıl AB, Köse E, et al. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi. J Ped Emerg Intensive Care Med. 2014;1:65-71.
8. Cevik C, Tekir Ö. Acil Servis Başvurularının Tanı Kodları, Triyaj ve Sosyodemografik Açından Değerlendirilmesi. Balıkesir Sağlık Bil Derg. 2014;3:102-107.

Are Plasma Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Levels Diagnostic in Uncomplicated Urinary Tract Infections?

Plazma Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipocalin Düzeyleri Komplike Olmayan İdrar Yolu Enfeksiyonunda Tanısal mıdır?

Behnan Gülünay¹, Onur Polat², Ahmet Burak Oğuz², Arda Demirkan³, Merve Ekşioğlu⁴, Müge Günalp²

¹Sivas Numune Hospital, Clinic of Emergency Medicine, Sivas, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

³Ankara University Faculty of Medicine, General Surgery, Ankara, Turkey

⁴Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey

Abstract

Objectives: Acute uncomplicated lower urinary tract infections are among the most common causes for emergency department visits and empirical antibiotic prescriptions. The purpose of this study was to determine whether the serum levels of the neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) molecule were important in the diagnosis and follow-up of non-complicated lower urinary tract infections.

Materials and Methods: This was a cross-sectional, prospective study conducted from September 15, 2013 to April 15, 2014 in an academic emergency department. Eighty patients were enrolled in the study group and 40 healthy subjects in the control group. The patients had acute uncomplicated lower urinary tract infections with pyuria detected in a complete urinary test. All of the patients had their leukocyte, neutrophil, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate, and NGAL levels evaluated before and after the treatment, and correlation among these parameters were investigated.

Results: In the study group, the plasma leukocyte, neutrophil, and CRP levels before the treatment were significantly higher compared to the after-treatment period ($p<0.001$). There was no significant difference found between the before-treatment and after-treatment levels of serum NGAL ($p=0.091$).

Conclusion: Measuring plasma leukocyte, neutrophil, and CRP levels can support the diagnosis for urinary tract infections. However, plasma NGAL levels are not useful parameters for diagnosing non-complicated lower urinary tract infections.

Key Words: Biomarkers for Infection, Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, Urinary Tract Infections

Öz

Amaç: Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonları acil servislerde sıklıkla karşılaşılan ve ampirik antibiyotik reçete edilen hastalıklardandır. Bu çalışmada nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) molekülünün serum düzeylerinin akut komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tanı ve takibinde öneminin olup olmadığının ortaya konması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif kesitsel bir çalışma olup 15 Eylül 2013-15 Nisan 2014 tarihinde yapıldı. Bu çalışmaya akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonu semptomları olan, tam idrar tetkikinde piyüri saptanan ve ampirik antibiyotik tedavisi acil serviste planlanan 18-65 yaş arası 80 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 40 kişi dahil edildi. Tüm hastalardan tedavi öncesinde ve sonrasında lökosit, nötrofil, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı ve NGAL ölçümü yapıldı ve aralarındaki korelasyon araştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunda, plazma lökosit, nötrofil ve CRP'ye ait tedavi öncesi değerlerin tedavi sonrası değerlerine oranla daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Tedavi öncesinde ölçülen serum NGAL değeri ile tedavi sonrasında ölçülen serum NGAL değeri arasında anlamlı olarak bir fark bulunmadı ($p=0,091$).

Sonuç: Plazma lökosit, nötrofil ve CRP değerlerinin ölçümü ile idrar yolu enfeksiyonunun tanısı desteklenebileceği gibi takiplerinin yapılması ile de hastalığın prognozu hakkında bilgi edinilebilir. Ancak plazma NGAL düzeyi komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonunun tanısında kullanılabilecek bir parametre değildir.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon Biyobelirteçleri, Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin, İdrar Yolu Enfeksiyonu

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Müge Günalp MD

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

Phone: +90 312 508 30 30 E-mail: gunalpmuge@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8140-6720

Received/Geliş Tarihi: 13.05.2019 Accepted/Kabul Tarihi: 21.05.2019

©Copyright 2019 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

In the emergency department (ED), uncomplicated cases of acute lower urinary tract infections (UTIs) constitute one of the most common causes for application and empirical prescription of antibiotics (1). Complete blood count (CBC) and complete urinalysis tests are often performed in the ED for diagnosing UTIs, and the initial treatment is mostly based on these results. A urine culture is rarely used for diagnosing a UTI in the ED, because it is more expensive than CBC and urinalysis tests and takes longer to provide results. Furthermore, it is not possible to obtain reliable results from culture in every patient. Starting uncomplicated UTI patients on empirical antibiotic therapy without a urine culture is seen as a safe, feasible, and cost-effective strategy (2). On the other hand, a rise in infections caused by antibiotic-resistant bacteria makes it difficult to prescribe empirical antibiotics. The protein of interest in this study, neutrophil gelatinase associated lipocalin (abbreviated as NGAL), is a protein which is grouped within the lipocalin protein family. It is an innate antibacterial factor that was initially believed to be present only in activated neutrophils (3). It was shown subsequently that NGAL is also produced in other cells, including kidney tubules, in response to various types of injury. For these reasons, NGAL is currently considered as a promising next-generation biomarker for acute kidney failure (3). Additionally, there are studies showing that NGAL molecules, which have iron carrying properties, increase urine levels in UTIs (4-6). Blood plasma levels of NGAL have also shown to be increased in sepsis, pelvic inflammatory diseases and endometrium cancers (7-9). Consequently, NGAL might play an important role in the immune response against bacterial infections. The objective of the current study was to evaluate the pre-treatment and post-treatment plasma levels of NGAL in patients with uncomplicated lower UTI, and to determine whether NGAL levels were correlated with parameters of infection.

Materials and Methods

The current study was planned as a prospective cross-sectional study that was performed at the ED of a tertiary healthcare center from September 15, 2013 to April 15, 2014. The ethical approval required to perform this study was granted by the institutional ethical review board of Ankara University (approval number: 11-334-12).

Selection of Patients

Adult patients who presented to the ED with symptoms related to acute uncomplicated lower UTIs, in whom pyuria was found in complete urinalysis, and who were started on empirical treatment in the ED were enrolled in the study. Enrollment criteria included being aged between 18-65 years, having a history of

dysuria within the last 72 hours, urgency, suprapubic pain, and increased voiding frequency. Exclusion criteria were defined as follows: having flank pain, costovertebral angle tenderness, fever ≥ 38.5 °C, urinary tract stones, urinary system anomalies, having received systemic antibiotic or steroid treatment during the past two weeks, those with another source of infection besides the urinary system, those with chronic use of immunosuppressive drugs, pregnant patients and those who were breastfeeding, and patients who were allergic to the drugs used during treatment. Other causes for exclusion were: malign disease, collagen tissue disease, chronic liver disease, diabetes, and acute or chronic kidney failure. Furthermore, we also ordered kidney and liver function tests as well as serum glucose, sodium, and potassium levels of all the patients between the first and second visits; those with abnormal values in any of these measurements were also excluded from the study. All patients were treated with a single dose of 3 grams of phosphomycin as suggested by the most recent guidelines. All patients were invited for a follow up three days after the first visit. The control group consisted of healthy volunteers free of diabetes, acute or chronic kidney failure, chronic liver disease, collagen tissue disease, infection or use of any medication including immunosuppressive drugs, since all of these factors may increase NGAL levels. Liver and kidney function tests were also ordered from the control group, as well as serum glucose, sodium and potassium levels. Those with abnormal values in these tests were again excluded from the study. Informed written consent for inclusion into the study was obtained from all participants.

Data Collection

Patient complaints and laboratory tests results during the initial visit were recorded on the patient admittance form. The same data was recorded on the patient control form during the follow up visit three days later. Laboratory tests included pre- and post-treatment CBC with plasma leukocyte and neutrophil; complete urinalysis with leukocyte esterase, leukocyte, and nitrite; kidney function tests with creatinine and blood urea nitrogen; liver function tests with alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood glucose, sodium, potassium, and NGAL levels; sedimentation; C-reactive protein (CRP); D-dimer; and urine culture.

Statistical Analysis

Power analysis revealed that groups sample sizes should be 40 controls and 80 patients in order to obtain 91% power to detect a difference of 1.0 between the null hypothesis with an estimated standard deviation of 1.5 and with a significance level of 0.05 using a two-sided Mann-Whitney test. Statistical analysis was performed with SPSS version 15 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Normality of distribution in parameters that were continuous was evaluated with the Shapiro-Wilk test. The differences between continuous variables in two

group comparisons were evaluated by the Student's t-test and the Mann-Whitney U test depending on distribution. Group comparisons for categorical variables were performed with chi-square tests. The differences between pre-treatment and post-treatment results were performed with the Paired t-test or the Wilcoxon signed ranks test, depending on normality of distribution. The McNemar test was utilized for the assessment of differences between pre- and post-treatment variables of nominal characteristic. The Spearman's correlation coefficient was calculated for the determination of association between continuous variables. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine diagnostic performance of NGAL. The area under the ROC area under the curve and 95% confidence intervals for all variables were calculated according to the study by Hanley and McNeil (10) and positive and negative predictive values, the sensitivity and and specificity were calculated. In order to define risk factors for UTI, multiple logistic regression analysis was used. P values lesser than or equal to 0.05 were considered to show significance.

Results

There were 108 patients who had at least one of the following complaints: dysuria during the last 72 hours, voiding frequency, and urgency. An UTI diagnosis was made for those with positive urine leukocyte esterase and positive urine leukocyte (pyuria). Among these, 98 provided written consent for inclusion. Eighteen of these patients were later excluded (6 of them did not complete the follow up visit, 5 of them had presence of additional complaints in the follow up visit, 7 of them had abnormal kidney and/or liver function test results). Statistical analyses were conducted on the remaining 80 patients. The control group included 40 healthy volunteers (Figure 1). The groups were similar with regard to mean age ($p=0.218$). The average age of all participants was 37.02 ± 13.54 years [mean \pm standard deviation (SD)]. The average age for the study group was 37.97 ± 14.98 (mean \pm SD), while it was 35.12 ± 9.97 (mean \pm SD) for the control group. The groups were also compared with regard to sex: 81.3% of the patients were female, and this ratio was found to be significantly different ($p=0.025$) from the control group (62.5%). During the initial visit, 91.25% ($n=73$) of the patients complained of dysuria, whereas 13.75% complained of both polyuria and suprapubic pain in addition to dysuria. Those with a primary complaint of suprapubic pain were 81.25% ($n=65$). Urgency was found to be the least frequent complaint. On physical exam, 28.75% ($n=23$) of the patients had a fever $\geq 38^\circ\text{C}$ - $<38.5^\circ\text{C}$, and 86.25% ($n=69$) had suprapubic tenderness. Only eight patients (10%) had reduced but continuing dysuria on the follow up visit. All of the patients were free of complaints related to voiding frequency, urgency, and fever during the follow up visit (Table 1). No similar data was available for the

control group. There was no microorganism development in the urine culture samples of 44 patients. Six patients had three different microorganisms developed at ≥ 105 colony-forming unit/mL in their urine cultures, and these were accepted as contamination. Thirty patients had microorganisms developed in their urine cultures (Table 2). The liver and kidney function tests and plasma levels of sodium, potassium, and glucose were within normal limits in both the study and control groups before and after the treatment. The pre- and post-treatment mean values for plasma leukocyte and neutrophil, plasma NGAL, CRP, sedimentation, and D-dimer of the study and control groups are given in Table 3. The pre- and post-treatment plasma leukocyte and neutrophil levels were significantly different in patients ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). The pre-treatment levels of leukocytes and neutrophils in patients were also found to be significantly higher compared to the control group ($p=0.002$ and $p<0.001$, respectively). Similarly, a statistically significant

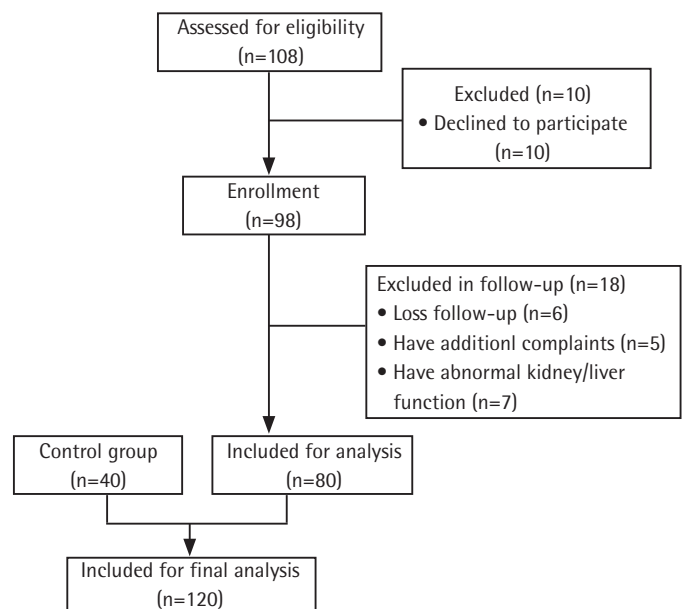


Figure 1: Study flow diagram

Table 1: Clinical characteristics of patients with acute uncomplicated lower urinary tract infections

	Pre-treatment		Post-treatment	
	n	%	n	%
Presenting complaints				
Painful urination	73	91.25	8	10
Suprapubic pain	65	81.25	2	2.5
Polyuria	47	58.75	0	0
Urinary urgency	34	42.5	0	0
Physical exam findings				
Fever $\geq 38^\circ\text{C}$	23	28.75	0	0
Suprapubic tenderness	69	86.25	6	7.5

difference was noted between pre- and post-treatment CRP levels and sedimentation rate in the study group ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). Moreover, the pre-treatment levels of CRP and sedimentation in the study group were significantly higher than that of the control group ($p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively). In regard to D-dimer levels, there was no difference between pre- and post-treatment values in both groups ($p = 0.270$). However, the mean pre-treatment D-dimer value of patients were significantly higher compared to controls ($p < 0.001$). Although serum NGAL levels in the study group were decreased at post-treatment, the difference was not statistically significant ($p = 0.091$). Interestingly, mean pre- and post-

treatment NGAL values of the study group were significantly lower than the levels measured in the control group ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). We did not find a statistically significant correlation between pre-treatment NGAL levels and pre-treatment levels of leukocytes, sedimentation rate, and D-dimer values ($p > 0.05$). However, there was a significant inverse correlation between pre-treatment NGAL and pre-treatment CRP values in the patient group ($p = 0.047$; $r = -0.223$) (Table 4). We also observed a statistically significant difference in NGAL values of male and female patients in the control group, with male patients having higher NGAL values than

Table 2: Microorganisms developed in urine cultures of patients with acute uncomplicated urinary tract infections

Microorganism	n	%
<i>Escherichia coli</i>	19	63.33
Gram-positive cocci	3	10
Gram-negative bacilli	3	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	6.66
<i>Proteus vulgaris</i>	2	6.66
<i>Candida</i> spp.	1	3.33

Table 4: Association between pre-treatment serum neutrophil gelatinase associated lipocalin and leukocyte, sedimentation, C-reactive protein, D-dimer

	NGAL	
	r	p
Leukocyte	-0.140	0.215
Sedimentation	-0.065	0.567
CRP	-0.223	0.047*
D-dimer	-0.180	0.110

NGAL: Neutrophil gelatinase associated lipocalin, CRP: C-reactive protein
* $p < 0.05$

Table 3: Pre-treatment and post treatment laboratory test results of the study and control groups

Variable	Control	UTI pre-treatment	UTI post-treatment	p value	p value
	n=40	n=80	n=80	Pre-treatment/ Post-treatment	Pre-treatment/ control
Serum NGAL (ng/mL) mean (min-max)	2.2800 (0.20-10.10)	1.0100 (0.37-10.10)	0.8000 (0.10-10.10)	0.091	<0.001*
Plasma leukocyte ($\times 10^9/L$) mean (min-max)	7.4500 (4.60-11.50)	8.8500 (4.40-21.50)	7.4000 (3.20-15.10)	<0.001*	0.002*
Plasma neutrophil (%) mean (min-max)	60.1500 (43.60-74.70)	71.8500 (45.30-94.10)	62.0000 (31.90-85.70)	<0.001*	<0.001*
CRP (mg/L) mean (min-max)	1.8000 (1.00-11.20)	4.7000 (1.00-308.70)	2.9500 (1.00-178.40)	<0.001*	<0.001*
Sedimentation (mm/hour) mean (min-max)	11.5000 (2.00-48.00)	20.5000 (1.00-100.00)	16.0000 (2.00-95.00)	<0.001*	0.004*
D-dimer (ng/mL) mean (min-max)	70.0000 (17.00-184.00)	118.0000 (33.00-3262.00)	126.0000 (21.00-2283.00)	0.270	<0.001*
Urine culture n	Positive=0 Negative=39 Contamination=1	Positive=30 Negative=44 Contamination=6	Positive=0 Negative=72 Contamination=8	<0.001*	<0.001*
Leukocyte esterase n	Positive=0 Negative=40	Positive=80 Negative=0	Positive=12 Negative=68	<0.001*	<0.001*
Nitrogen n	Positive=0 Negative=40	Positive=16 Negative=64	Positive=0 Negative=80	<0.001*	0.002*
Urine leukocyte n	Positive=0 Negative=40	Positive=80 Negative=0	Positive=12 Negative=68	<0.001*	<0.001*

UTI: Urinary tract infection, NGAL: Neutrophil gelatinase associated lipocalin, CRP: C-reactive protein, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Number of the patients
* $p < 0.05$

Table 5: Average values of serum neutrophil gelatinase associated lipocalin values based on patients' sexes

	Study group		p	Control group
	Pre-treatment mean \pm SD (ng/mL) n=80	Post-treatment mean \pm SD (ng/mL) n=80		
Female	1.04 \pm 0.69	0.89 \pm 0.70	0.036*	mean \pm SD (ng/mL) n=40 2.30 \pm 1.93
Male	0.82 \pm 0.23	0.79 \pm 0.31	0.977	3.17 \pm 1.65
p	0.076	0.990		0.033*

NGAL: Neutrophil gelatinase associated lipocalin, SD: Standard deviation

*p<0.05

females (p=0.033). However, there was no significant difference in the pre-treatment NGAL values of male and female patients (p=0.076). Similarly, the post-treatment NGAL values were also similar among males and females in the study group (p=0.990) (Table 5).

Discussion

Complete urinalysis tests have limitations in diagnosing acute uncomplicated lower urinary system infections in the ED. The determination of leukocytes in urinal samples is not always conclusive for UTI. Leukocytes may be present in cases of urinary system stones or other inflammatory conditions. On the other hand, the absence of leukocytes does not necessarily rule out lower urinary system infections. The presence of leukocyturia may result in false positive and false negative conclusions (11). There are studies that suggest leukocyte esterase and nitrogen reactions in the urinalysis may not be sufficient in positively diagnosing UTI's (11). As a result, clinicians need more specific and sensitive tests to diagnose UTIs. Some studies suggest that NGAL molecules can be used to diagnose UTIs. In one such study, the urine NGAL levels were shown to increase in children with UTI's, suggesting the possibility that NGAL levels may be utilized as a marker for infection diagnosis (6). In another study, urine leukocyte levels and urine NGAL levels were reportedly correlated (5). However, since urine NGAL levels are increased in the presence of acute and chronic kidney failure, its diagnostic value in UTI may be limited. In this study, an investigation was done on the correlation between plasma NGAL and other infection parameters including plasma leukocyte, neutrophil, CRP, and erythrocyte sedimentation rate. It was found that, in particular, the plasma leukocyte, neutrophil, and CRP levels are decreased as clinical symptoms abate and the UTI is cured. Measuring these parameters can support the diagnosis. They can further be used for follow up evaluations and determining the prognosis of the condition. The pre- and post-treatment plasma NGAL measurements in patients with UTIs showed that the NGAL cannot be used as a parameter-such as leukocyte, neutrophil,

and CRP in the diagnosing and follow up of UTI's. The mean NGAL value of the study group was significantly lower than the mean value of the control group. The plasma NGAL molecule is not a diagnostic parameter in acute uncomplicated UTI, nor is it useful for follow up in these conditions. The findings related to low levels of serum NGAL can be explained with the reasoning that simple infections that do not cause systemic reactions in an organism do not increase the serum NGAL levels. Zhu et al. (12) reported that, patients with nephrolithiasis in the presence of systemic inflammatory response syndrome had higher urinary NGAL levels compared to patients with nephrolithiasis without systemic inflammatory response. In the present study, the serum NGAL values of the study group did not change significantly between pre-treatment phase and post-treatment phase. One possible reason for this is that, only the patients with normal kidney functions test results were enrolled in the study, making kidney tubular damage unlikely in the study group. We excluded patients with abnormal kidney function tests from the study group so that the NGAL values were not affected by any kidney pathology. In a study conducted by Sim et al. (13) serum NGAL values in children who had UTI and developed pyelonephritis as a result were significantly higher than those with UTI but did not develop pyelonephritis, and the reason for that difference was the development of proximal tubular damage in the kidneys. However, this condition is not sufficient to explain the fact that controls' NGAL values were higher than the NGAL values of patients with UTI. Because, the kidney function tests of patients in the control group of the present study were all normal and they did not have any kidney pathology that could have potentially affected NGAL values. There was a significant difference in the sex distribution of the study group and control group in the current study. However, the pre- and post-treatment serum NGAL values measured in the study group were not significantly different based on the sex of the patients. Therefore, enrollment of disproportionate number of male and female patients should not have had an effect on the study results. Likewise, a thorough investigation is needed to evaluate the increased levels of serum NGAL in the control group of this study. Based on the existing knowledge, the NGAL levels are increased in cases of infection, inflammation, or neoplastic processes of NGAL-producing tissues, such as the kidney, liver, lungs, trachea, thymus, bone marrow, intestines, prostate, pancreas, peripheral blood leukocytes, macrophages, endometrium, and epidermis (14-18). Furthermore, normal levels for serum NGAL are reported differently in different studies for healthy individuals. Tsai et al. (8) reported a mean serum NGAL value of 8.83 ng/mL in their study related to pelvic inflammatory disease, which investigated 70 healthy women of reproductive age. Similarly, El-Gamal et al. (19) found a mean serum NGAL value of 75 ng/mL in their lupus nephritis study that included 22 healthy children comprising the control group.

In their study that investigated diabetic children, Zachwieja et al. (20) reported a mean value of 624.35 ng/mL of serum NGAL in the control group that included 15 healthy children. As seen above, there are no clear-cut lower and upper limits of serum NGAL determined for healthy individuals. This study found a serum NGAL mean value of 2.28 ng/mL in the control group with healthy individuals. While this value was significantly higher than the study group with UTIs, the ability to draw any conclusions is limited, as there are no reference values for healthy individuals. As a result, in this study, plasma NGAL levels of patients with acute uncomplicated UTIs were measured both before and after the treatment. Correlation of these findings with other infection parameters, including plasma neutrophil, leukocyte, and CRP, were investigated. Although there are studies that show increased urine NGAL levels during UTIs, there is no information related to serum NGAL levels during the disease process. This study found that serum NGAL levels are not clinically significant in the diagnosing and follow up of acute uncomplicated lower UTIs.

Acknowledgement

This research has been supported by Ankara University Scientific Research Projects Coordination Unit project number: 13L3330009,2013.

Ethics

Ethics Committee Approval: Approval for this study was granted by the Ethical Committee of Ankara University School of Medicine, dated 25 June 2012, number 11-334-12.

Informed Consent: Informed written consent was obtained from all the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: B.G., A.D., M.E., Concept: B.G., O.P., M.G., Design: B.G., O.P., M.G., Data Collection or Processing: B.G., A.D., M.E., Analysis or Interpretation: B.G., A.D., A.B.O., Literature Search: B.G., A.B.O., M.E., Writing: B.G., M.G., A.B.O.

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

Financial Disclosure: This research has been supported by Ankara University Scientific Research Projects Coordination Unit project number: 13L3330009, 2013.

References

1. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;52:e103-120.
2. Grigoryan L, Trauther BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA*. 2014;312:1677-1684.
3. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, et al. Neutrophil Gelatinase - Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Kidney Damage. *American J Kidney Diseases*. 2008;52:595-605.
4. Hatipoğlu S, Sevketoğlu E, Gedikbaşı A, et al. Urinary MMP-9/NGAL complex in children with acute cystitis. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1263-1268.
5. Decavele C, Dhondt L, De Buyzere M, et al. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in urinary tract infections and leukocyturia. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:999-1003.
6. Yılmaz A, Sevketoğlu E, Gedikbaşı A, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24:2387-2392.
7. Sean M, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med*. 2010;36:452-461.
8. Tsai H, Su P, Lee T, et al. Significant elevation and correlation of plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin and its complex with matrix metalloproteinase-9 in patients with pelvic inflammatory disease. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412:1252-1256.
9. Miyamoto T, Asaka R, Suzuki A, et al. Immunohistochemical detection of a specific receptor for lipocalin 2 and its prognostic significance in endometrial carcinoma. *Experimental and Molecular Pathology*. 2011;91:563-568.
10. Hanley JA and McNeil BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1983;143:29-36.
11. Arinzon Z, Peisakh A, Shuval I, et al. Detection of urinary tract infection (UTI) in long-term care setting: Is the multireagent strip an adequate diagnostic tool? *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48:227-231.
12. Zhu W, Liu M, Wang G, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a biomarker for systemic inflammatory response syndrome in patients with nephrolithiasis. *Journal of Surgical Research*. 2014;187:237-243.
13. Sim JH, Yim HE, Choi BM, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute pyelonephritis in children with urinary tract infections. *Pediatr Res*. 2015;78:48-55.
14. Kumpers P, Hafer C, Lukasz A, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2010;14:R9.
15. Bauer M, Eickhoff JC, Gould MN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of poor prognosis in human primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat*. 2008;108:389-397.
16. Miyamoto T, Kashima H, Suzuki A, et al. Laser-captured microdissection-microarray analysis of the genes involved in endometrial carcinogenesis: stepwise up-regulation of lipocalin2 expression in normal and neoplastic endometria and its functional relevance. *Hum. Pathol*. 2011;42:1265-1274.
17. Smith ER, Zurakowski D, Saad A, et al. Urinary biomarkers predict brain tumor presence and response to therapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2378-2386.
18. Villalva C, Sorel N, Bonnet ML, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:984-988.
19. El-Gamal YM, Hasan ZE, Saad AA, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol*. 2011;9:15-20.
20. Zachwieja J, Soltysiak J, Fichna P, et al. Normal-range albuminuria does not exclude nephropathy in diabetic children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:1445-1451.

Bronşektazide Cerrahi Tedavi: 191 Hastanın Sonuçları

Surgical Treatment in Bronchiectasis: Results of 191 Patients

© Murat Özkan, © Mehmet Ali Sakallı, © Bülent Mustafa Yenigün, © Gökhan Kocaman, © Cabir Yüksel, © Serkan Enön,
© Ayten Kayı Cangır, © Şevket Kavukçu

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

Öz

Amaç: Bronşektazi tanısı ile cerrahi tedavi uyguladığımız hastalarımızın uzun dönem takip sonuçlarını inceleyerek cerrahi tedavinin etkinliği ile uygulanan rezeksiyonun komplet ya da inkomplet oluşuna göre klinik sonuçlarda fark olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na 1990-2002 tarihleri arasında başvurarak bronşektazi tanısı ile cerrahi girişim uygulanan 191 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, preoperatif semptomları, hastalığın lokalizasyonu, rezeksiyon endikasyonları, uygulanan rezeksiyon tipi, postoperatif dönemde karşılaşılan komplikasyonlar, operatif mortalite ve rezeksiyonun komplet ya da inkomplet olması ile hasta semptomları arasındaki ilişkisi retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Cerrahi tedavi endikasyonları; 181 hastada (%94,8) medikal tedavinin yetersizliği, beş hastada (%2,6) masif hemoptizi, üç hastada (%1,6) akciğer absesi ve iki hastada (%1) yabancı cisim aspirasyonuna bağlı olarak gelişen bronşektazi olarak belirlendi. Postoperatif dönemde 173 hasta ortalama 4-6 yıl (1 ay-10 yıl) olmak üzere klinik ve radyolojik olarak takip edilebildi. Komplet rezeksiyon ve inkomplet rezeksiyon sonuçları birbiriyle karşılaştırıldığında komplet rezeksiyon uygulanan 155 hastanın 135'inde (%87,1) semptomlarda kaybolma, 18'inde (%11,6) semptomlarda anlamlı gerileme, ikisinde (%1,3) ise semptomlarda değişiklik olmadığı, inkomplet rezeksiyon yapılan 18 hastanın ise 14'ünde (%77,8) semptomlarda anlamlı gerileme varken, dördünde (%22,2) ise hiçbir değişiklik olmadığı tespit edildi. Komplet rezeksiyon sonuçlarının inkomplet rezeksiyon sonuçlarına göre daha iyi olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Semptomatik lokalize bronşektazi olguları cerrahi tedavi için en uygun adaylardır. Rezeksiyon komplet olmalıdır. Cerrahi tedavi sonrası semptomların devam etmesinde "inkomplet rezeksiyon" en önemli belirleyicidir.

Anahtar Kelimeler: Bronşektazi, Cerrahi Tedavi, Cerrahlık

Abstract

Objectives: To investigate the long-term follow-up results of the patients who underwent surgery with bronchiectasis and whether there is a difference in clinical results compared to complete or incomplete resection.

Materials and Methods: A total of 191 patients who underwent surgery with the diagnosis of bronchiectasis were enrolled in Ankara University Faculty of Medicine Department of Thoracic Surgery between 1990 and 2002. The age and the gender of the patients, preoperative symptoms, localization of disease, resection indications, type of resection, complications encountered in the postoperative period, operative mortality and the association between complete/incomplete resection and postoperative symptoms were evaluated, retrospectively.

Results: The indications for surgery were failure of medical therapy in 181 patients (94.8%), massive hemoptysis in five (2.6%), lung abscess in three (1.6%) and bronchiectasis due to foreign body aspiration in two (1%). In the postoperative period, 173 patients could be followed up clinically and radiologically with an average of 4.6 years (1 month to 10 years). When complete resection and incomplete resection results were compared, of the 155 patients who underwent complete resection, 135 (87.1%) were asymptomatic, 18 (11.6%) had a significant regression, and two (1.3%) had no change of preoperative symptoms, of the 18 patients who underwent incomplete resection, 14 (77.8%) had a significant regression, while 4 (22.2%) had no change of preoperative symptoms. The results of complete resection were significantly better than those of incomplete resection ($p<0.05$).

Conclusion: Symptomatic localized bronchiectasis cases are the most appropriate candidates for surgical treatment. Resection should be complete. Incomplete resection is the most important determinant in the continuation of symptoms after surgical treatment.

Key Words: Bronchiectasis, Surgical Treatment, Surgery

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Murat Özkan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 508 31 65 E-posta: muratoz73@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8265-2680

Geliş Tarihi/Received: 14.05.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 16.05.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Bronşektazi; bronş duvarındaki kas ve elastik komponentlerin destrüksiyonu sonucu bir ya da daha fazla bronş ve bronşiolün anormal ve kalıcı olarak genişlemesi ile karakterize progresif ve süpüratif bir hastalıktır. Gelişmemiş dünya ülkelerinde tüberküloz, pnömoni, boğmaca ve kızamık gibi hastalıkların sekeli olarak yaygınlığı devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise başta boğmaca ve kabakulak gibi etkin aşılama programları, akciğer tüberkülozu prevalansındaki azalma ve gelişmiş antibiyotik tedavisi ile bronşektazi insidansı azalmıştır. Ülkemizde hala önemli bir sağlık sorunu olarak yerini korumaktadır (1,2). Çalışmamızda; bronşektazi tanısı ile cerrahi girişim uygulanan 191 hastanın uzun dönem takip sonuçları değerlendirilerek cerrahi tedavinin etkinliği ile uygulanan rezeksiyonun komplet ya da inkomplet oluşuna göre klinik sonuçlar arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na 1990-2002 tarihleri arasında başvurarak bronşektazi tanısı ile cerrahi girişim uygulanan 191 hasta çalışmaya alındı. Hastalığın yaygınlığı ya da preoperatif değerlendirmeler sonucu cerrahi girişimi kaldıramayacak durumda olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, preoperatif semptomları, hastalığın lokalizasyonu, rezeksiyon endikasyonları, uygulanan rezeksiyon tipi, postoperatif dönemde karşılaşılan komplikasyonlar, operatif mortalite ve rezeksiyonun komplet ya da inkomplet olması ile hasta semptomları arasındaki ilişkisi retrospektif olarak incelendi. Operatif mortalite; torakotomiden sonraki 30 gün içinde ya da sonra fakat aynı hastanede kalış süresi içerisinde gerçekleşen ölüm olarak tanımlandı. Komplet rezeksiyon ise; preoperatif bilgisayarlı tomografi (BT) ve intraoperatif eksplorasyon bulgularına göre bronşektatik bütün alanların anatomik rezeksiyonu olarak kabul edildi. Bütün hastalar ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Tam kan ve serum biyokimyasını içeren kan testleri ile solunum fonksiyon testleri rutin olarak çalışıldı. Solunum fonksiyon testleri sınırlı olan hastalarda akciğer ventilasyon ve perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Direkt akciğer grafisi, bronkografi ve toraks BT radyolojik değerlendirme için kullanıldı. Bütün hastalara preoperatif dönemde yoğun solunum fizyoterapisi uygulandı. Balgam kültürü için örnekler alınarak antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre profilaktik tedavi başlandı. Günlük balgam miktarı 50 mL ya da altına düşene kadar solunum fizyoterapisine devam edildi. Rijit ve/veya fleksibl bronkoskopi; sekresyonların temizliği ve yabancı cisim ya da endobronşial lezyon değerlendirmesi amacıyla bütün hastalara yapıldı. Çift lümenli endotrakeal tüplerin kullanıma girmesi ile birlikte sekresyonların sağlam akciğere kaçmasını önlemek amacıyla

izole ventilasyon anestezisi uygulandı. Bütün hastalarda cerrahi girişim yolu olarak posterolateral torakotomi kullanıldı. İntraoperatif eksplorasyon bulgularına göre bronşektatik bütün alanların çıkartılması hedeflenerek lobektomi/bilobektomi ve pnömonektomi yapılırken, sınırlı solunum rezervine sahip olan hastalar ile bronşektatik alanın çok sınırlı olduğu hastalarda inkomplet rezeksiyon olarak tanımlanan segmentektomi/wedge rezeksiyon uygulandı. Bütün rezeksiyon materyalleri bronşektazi tanısının doğrulanması için patolojiye gönderildi. Postoperatif dönemde yoğun solunum fizyoterapisi, antibiyoterapi ve aneljezik tedavisi uygulandı. Akciğer rezeksiyonundan sonra periyodik klinik kontroller ya da telefon görüşmeleri ile hastalara ulaşılarak, semptomlarındaki değişiklikleri preoperatif dönem ile karşılaştırarak değerlendirmeleri istendi. Buna göre; preoperatif dönemdeki semptomların kaybolması "çok iyi", semptomlarda belirgin düzelme olması "iyi", semptomlarda hiçbir değişiklik olmaması ise "kötü" olarak değerlendirildi. Komplet rezeksiyon uygulanan hastaların takip sonuçları ile inkomplet rezeksiyon uygulanan hastaların takip sonuçları karşılaştırılarak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı araştırıldı. Hastalara ait veriler "IBM SPSS for Windows version 22.0" programı ile bilgisayar ortamında değerlendirildi. Komplet ve inkomplet gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı ki kare testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 191 hastanın 104'ü kadın (%54), 87'si (%46) erkek idi. Yaşları 6 ile 75 arasında değişen hastaların yaş ortalaması $33,6\pm 13,7$ yıl olarak hesaplandı. En küçüğü 6, en büyüğü ise 75 yaşında olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde en büyük değer 70 hasta (%36,6) ile 31-40 yaş grubuna ait olduğu, bunu 34 hasta (%17,8) ile 11-20 yaş grubunun izlediği görüldü. Semptomlar arasında öksürük bütün hastalarda görülen ortak semptom olurken, 154 hastada (%80,6) öksürük ile birlikte balgam çıkarma öyküsü mevcuttu. Hastaların gün içerisinde çıkardıkları balgam miktarının, özellikle sabahları daha çok olmak üzere, zaman zaman 200 mL'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Hemoptizi 41 hasta (%21,4) tarafından tanımlanırken, beş hastada (%2,6) masif hemoptizi gözlemlendi. Nefes darlığı olduğunu 22 hasta (%11,5) ifade ederken, 14 hastada (%7,3) preoperatif dönemde klinik gözlemlerde ateş tespit edildi. Hastalara ait semptomların ortalama 5,7 yıldır (2-30 yıl) devam ettiği saptandı.

Bronşektazinin radyolojik olarak değerlendirilmesi amacı ile 183 hastada (%95,8) toraks BT kullanılırken, tomografinin kurumumuzda henüz kullanımda olmadığı 1993 yılı öncesinde ise altı hastada (%3,1) bronkografinin, iki hastada sadece direkt akciğer grafisinin görüntüleme yöntemi olarak kullanıldığı saptandı (Şekil 1). Balgam çıkaran hastaların kültürlerinde

en sık üreyen mikroorganizma *Haemophilus influenzae* olurken, bunu sıklık sırasına göre *Pseudomonas aeruginosa* ile *Streptococcus pneumoniae*'nin takip ettiği izlendi. Cerrahi tedavi endikasyonları; 181 hastada (%94,8) medikal tedavinin yetersizliği, beş hastada (%2,6) masif hemoptizi, üç hastada (%1,6) akciğer absesi ve iki hastada (%1) yabancı cisim aspirasyonuna bağlı olarak gelişen bronşektazi olarak belirlendi. Yüz doksan bir hastaya; 183'ü unilateral, 8'i bilateral ve 3'ü retorakotomi olmak üzere toplam 202 posterolateral torakotomi uygulandı. İntraoperatif eksplorasyon bulgularına göre bronşektazinin en çok sol akciğerin alt lobunda görüldüğü saptandı. En çok uygulanan rezeksiyon tipini 145 hasta ile lobektomi oluştururken, altısı sağ ve 11'i sol olmak üzere toplam 17 hastaya pnömonektomi yapıldı. İki taraflı lokalize bronşektazi nedeniyle 8 hastaya bilateral akciğer rezeksiyonu uygulandı. Hastalara uygulanan unilateral ve bilateral rezeksiyon tipleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Postoperatif dönemde 38 hastada (%19,8) komplikasyon geliştiği tespit edildi. Postoperatif erken dönemde kanama saptanan dört hastanın (%2,1) 3'üne retorakotomi uygulanarak kanama kontrolü yapıldı. Bir hastaya ise klinik ve radyolojik takibinde gelişen hematoma nedeniyle tüp torakostomi uygulanarak intraplevral streptokinaz (150,000 IU/100 mL izotonik içinde) verildi. Radyolojik olarak atelektazi tespit edilen beş hastanın (%2,6) 4'üne bronkoskopi uygulanarak sekresyon stazına yönelik trakeobronşial temizlik yapıldı, bir hastada ise solunum fizyoterapisi ile düzelme sağlandı. Yara yeri enfeksiyonu gelişen altı hastada (%3,1) yara yerinden kültür için örnek alınarak antibiyogram test sonuçlarına göre uygun antibiyotik tedavisi başlandı. Bir hafta içerisinde göğüs tüpleri çekilen ancak direkt akciğer grafisinde %10 ile uyumlu kollaps hattı gözlenen bir hasta radyolojik ve klinik olarak takip edilerek aseptik poş ile taburcu edildi. Kollaps hattı %20'den fazla olan ve klinik olarak nefes darlığı tanımlayan iki hastaya ise yeniden tüp torakostomi uygulandı. Klinik ve radyolojik olarak iki hastada plevral effüzyon tespit edilerek torasentez

ya yapıldı. Hava kaçağının 10 günden fazla devam ettiği ve uzamış hava kaçağı olarak değerlendirilen yedi hasta (%3,7) için yoğun solunum fizyoterapisi ile intermittan intraplevral negatif basınç uygulandı. Ampiyem saptanan yedi hastaya (%3,7) sistemik antibiyotik tedavisi yanında tüp torakostomiden ya da yerleştirilen intraplevral kateter (Pleuracan® - BRAUN) aracılığı ile izotonik ile intraplevral irrigasyon uygulandı. İki hasta için intraplevral streptokinaz (250.000 IU/100 mL izotonik içinde) ile fibrinolizis sağlandı. Üç hastada bronkoplevral fistül, bir hastada pulmoner emboli gözlemlendi. Postoperatif dönemde karşılaşılan komplikasyon ve oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Operatif mortalite üç hastada görülerek %1,6 olarak hesaplandı. İki hasta gelişen bronkoplevral fistül, bir hasta ise postoperatif 10. saatte gelişen pulmoner emboli nedeni ile kaybedildi. Postoperatif dönemde 173 hasta ortalama 4,6 yıl (1 ay -10 yıl) olmak üzere klinik ve radyolojik olarak takip edilebildi. Cerrahi tedaviden sonraki klinik durumlarını 135 hasta (%78) "çok iyi" olarak değerlendirirken, 32 hasta (%18,5) "iyi", altı hasta (%3,5) ise "kötü" olarak değerlendirdi. Komplet rezeksiyon ve inkomplet rezeksiyon sonuçları birbiriyle karşılaştırıldığında; komplet rezeksiyon uygulanan 155 hastanın 135'inde (%87,1)

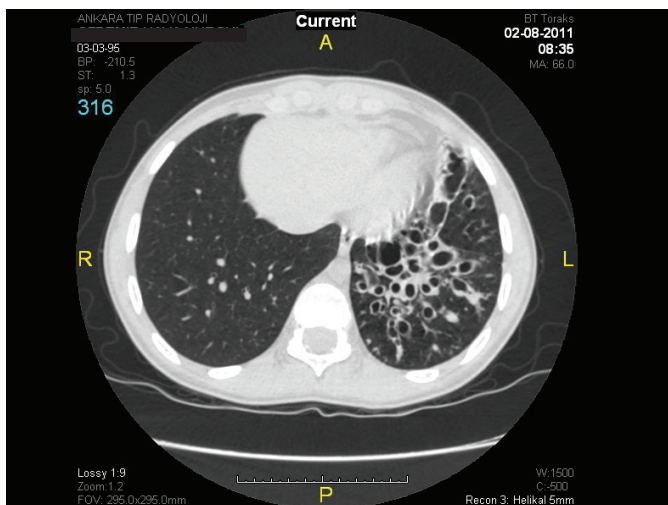
Tablo 1: Bronşektazi nedeniyle unilateral ve bilateral cerrahi girişim uygulanan 191 hastada uygulanan rezeksiyon tipleri

UNILATERAL (n=183)

	Sol		Sağ		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Pnömonektomi	11	5,8	6	3,1	17	8,9	
	Üst	6	3,1	Üst	5	2,6	
Lobektomi			Orta	13	6,8	96	50,3
	Alt	55	28,8	Alt	17	8,9	
			Süperior	1	0,5		
Bilobektomi			Inferior	9	4,7	10	5,2
Lobektomi+ segmentektomi/wedge	30	15,7	7	3,7	37	19,4	
Segmentektomi/wedge	16	8,4	7	3,7	23	12,0	
	118	61,8	65	34,0	183	95,8	

BILATERAL (n=8)

	Sol	Sağ	n	%
Lobektomi	Alt lobektomi	Orta lobektomi	4	2,1
	Lingulektomi	Orta lobektomi	2	1,1
Lobektomi + segmentektomi/wedge	Alt lob anterobazal segmentektomi	Orta lobektomi	1	0,5
	Alt lobektomi + lingula wedge	Bilobektomi inferior	1	0,5
			8	4,2



Şekil 1: Toraks bilgisayarlı tomografide saptanan sol alt lob bronşektazisi

semptomlarda kaybolma, 18'inde (%11,6) semptomlarda anlamlı gerileme, ikisinde (%1,3) ise semptomlarda değişiklik olmadığı saptanırken, inkomplet rezeksiyon uygulanan 18 hastanın 14'ünde (%77,8) semptomlarda anlamlı gerileme varken, dördünde (%22,2) ise hiçbir değişiklik olmadığı tespit edildi. Komplet rezeksiyon sonuçlarının inkomplet rezeksiyon sonuçlarına göre daha iyi olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 3).

Tartışma

İlk olarak 1819 yılında Laennac tarafından, kor pulmonale ve solunum yetmezliği ile ilişkili yüksek mortaliteye sahip bir hastalık olarak tanımlanan bronşektazi; çoğunlukla çocukluk çağıında geçirilen nekrotizan enfeksiyonlar sonucu edinsel bir bozukluk olarak ortaya çıksa da, konjenital gelişimsel bir anomali, kistik fibrozis gibi kalıtsal metabolik bir defekt ya da immün yetmezlik sendromları sonucu da oluşabilir (3). Bronşların yabancı cisim, tümör veya dıştan baskı ile lokal obstrüksiyonu, toksik gaz inhalasyonu, mide asidinin aspirasyonu ve alerjik bronkopulmoner aspergillozis de bronşektaziye zemin hazırlayan diğer edinsel faktörlerdir (4). Rekürren akciğer enfeksiyonlarının, hastalarımızın çoğunun geçmişinde var olan ortak etiyolojik faktör olduğu saptandı.

Öksürük ve kötü kokulu, pürülan balgam ekspektorasyonu bronşektazide görülen en sık semptomdur (5). Öksürük bütün

hastalarımızda mevcutken, %80,6 hastamızda öksürüğe balgam çıkarma eşlik ediyordu. Günlük çıkarılan balgam miktarının çok fazla oluşu bu kişileri toplum içinde yalnızlaşmaya ve depresyona sürükleyebilir. Klinik gözlemlerimiz de bronşektazili hastaların içine kapanık bireyler olduğu yönündedir.

Günümüzde toraks BT; bronşektazi tanısında akciğer parankimi hakkında ayrıntılı bilgiler veren hızlı ve efektif bir tanı yöntemidir. Hastaların cerrahi tedavi açısından değerlendirilmesi sırasında sunduğu parankimal, bronşial ve vasküler anatomik detaylar ile cerrahın en önemli kılavuzudur (6). Bütün hastalarımızda, intraoperatif eksplorasyon bulguları ile preoperatif dönemde çekilen BT bulgularının örtüştüğü görüldü. Bronşektazinin en fazla görüldüğü yer sol akciğerin alt lobudur. Bunu lingula ve sağ akciğer orta lobu izler (7). Çalışmamızda %51,3 hastada en çok sol alt lob lokalizasyonu görüldürken, orta lob ve lingula tutulumu eşit oranda izlendi.

Bronşektazide geleneksel tedavi yaklaşımlarını; hedef mikroorganizmaya yönelik antibiyotik rejimleri, sekresyonların klirensini artıran bronkodilatör ve mukolitik tedavi, postural ve bronkoskopik drenaj, altta yatan hastalığın tedavisi ile aşılama programları oluşturur. Modern cerrahi tekniklerin uygulanmaya başlanması ve anesteziadaki gelişmeler ile birlikte bronşektazinin tedavisinde "cerrahi" de bir seçenek haline gelmiş, antibiyoterapi ile birlikte kombine tedavi bronşektazi insidansının azalmasını sağlamıştır (5,7). Bronşektazide cerrahi tedavi; optimal medikal tedaviye rağmen hastalığın kontrol edilemediği ya da medikal tedaviye intoleransın geliştiği olgularda düşünülmelidir. Medikal tedavinin başarısızlığı, bildirilen en sık cerrahi tedavi endikasyonunu oluşturmaktadır (8,9). Çalışmamızda; %94,8 oranı ile medikal tedavinin yetersizliği en başta olmak üzere, %2,6 hastada kontrol edilemeyen masif hemoptizi, %1,6 hastada akciğer absesi ve %1 hastada ise yabancı cisim aspirasyonuna bağlı gelişen bronşektazi cerrahi tedavi endikasyonları olarak belirlendi.

Bronşektazide başlangıç tedavisi medikal olsa da çoğunlukla "küratif" olmaktan uzak kalmaktadır. Medikal tedavi hastaların büyük çoğunluğunda semptomların gerilemesine neden olmaktadır. Medikal ve cerrahi tedavinin kısa ya da uzun dönemde etkinliklerini karşılaştıran herhangi bir prospektif randomize çalışma yoktur. Ancak, hastaların medikal ya da cerrahi tedavi sonrası, tekrar hastanede yatarak tedavi olma gerekliliklerinin retrospektif olarak karşılaştırıldığı çalışmalarda, cerrahi gruptaki hastaların takiplerinde daha semptomsuz oldukları, daha az yıllık hastanede kalış süreleri ile daha düşük mortalite oranına sahip oldukları bulunmuştur (10). Bronşektazide cerrahi tedavi; uygun olgularda %80'lerin üzerinde iyi sonuçların elde edildiği "küratif" bir tedavi yöntemidir (7-11). Çalışmamızda postoperatif dönemde semptomlarının tamamen kaybolduğunu ifade eden ve cerrahi sonucu "çok iyi" olarak değerlendiren hasta oranı %87,1 olarak bulunmuştur. Bu oranın yüksek olmasındaki en önemli faktör yapılan rezeksiyonun komplet olmasıdır. Sadece segmentektomi/

Tablo 2: Postoperatif dönemde görülen komplikasyonlar

	n	%
Ampiyem	7	3,7
Uzamış hava kaçağı	7	3,7
Yara yeri enfeksiyonu	6	3,1
Atektazi	5	2,6
Kanama	4	2,1
Bronkoplevral fistül	3	1,6
Plevral effüzyon	2	1
Kollaps	2	1
Pulmoner emboli	1	0,5
Aseptik poş	1	0,5
Toplam	38	19,8

Tablo 3: Komplet ve inkomplet rezeksiyonun hasta semptomları ile ilişkisi

	Komplet	%	İnkomplet	%
Semptomlarda kaybolma "çok iyi"	135	87,1	-	-
Semptomlarda anlamlı gerileme "iyi"	18	11,6	14	77,8
Semptomlarda değişiklik yok "kötü"	2	1,3	4	22,2

wedge rezeksiyon uygulananlarda semptomlarda tamamen kaybolma hastaların hiçbirinde görülmemiştir. Preoperatif BT bulguları ile intraoperatif eksplorasyon bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile komplet rezeksiyon kararının verilebileceği görüşündeyiz.

Çalışmamızdaki rezeksiyonların büyük çoğunluğunu lobektomiler oluşturmaktadır. Hastaların kliniğimize geç dönemde başvurmaları böylece hastalığın tüm lobu tutması bunun nedeni olarak gösterilebilir. Erken dönemde yakalanıp segmentektomi uygulanabilen olgu sayımız %12 oranı ile oldukça azdır. Tek taraflı yaygın bronşektazisi olan hastalarda diğer akciğerin sağlam olması şartıyla tedavi şekli pnömonektomidir (12). Göğüs deformitesi gelişimini önlemek amacıyla acil endikasyon olmadığı sürece pnömonektomi 18 yaşından sonra yapılmalıdır. Çalışmamızda altısı sağ ve 11'i sol olmak üzere toplam 17 hastaya pnömonektomi uygulandı.

Bronşektazi olgularının %30'unda her iki akciğer tutulumu izlenir. Bilateral lokalize hastalık ise olguların %10'unda görülür (13). İki taraflı lokalize bronşektazide her iki alt lob, eğer orta lob ve lingula olaya katılmışsa bunlar da dahil olmak üzere çıkarılabilir. Laros, 10-13 segment rezeke ettiği 30 hastayı 30 yıl boyunca izleyerek, en az altı sağlıklı segment kaldığı sürece solunum fonksiyonlarının sürdürülebildiğini göstermiş, bilateral lokalize bronşektazinin rezeksiyon için kontrendikasyon oluşturmadığını belirtmiştir (11,13). Çalışmamızda sekiz hastaya iki taraflı lokalize bronşektazi nedeniyle bilateral rezeksiyon yapılmış olup sonuçları diğer rezeksiyon sonuçlarına benzerdir. Bilateral yaygın bronşektazisi olan hastalarda ise cerrahi rezeksiyonun yeri yoktur. Konservatif tedavi uygulanır. Çoğunluğunu kistik fibrozisli hastaların oluşturduğu seçilmiş olgularda ise kombine kalp-akciğer veya çift akciğer transplantasyonu yapılabilir (14). Günümüzde bronşektazide cerrahi tedavi; kabul edilebilir 8-24,6% morbidite ve 0-2,2% mortalite oranları ile uygulanmaktadır (3,8). Çalışmamızda bu oranlar morbidite için 19,8%, mortalite için ise 1,6% olarak bulunmuştur. Cerrahi tedavinin amacı; hastalığın ortadan kalkmasını sağlayarak yaşam kalitesini artırmak, ampiyem, masif veya tekrarlayıcı hemoptizi, akciğer absesi gibi ciddi komplikasyonlardan hastayı korumaktır (11). Bronşektatik alanların sıklıkla komplet olarak çıkarılmadığı, dolayısıyla geride içeriği sekresyon ile dolu dilate bronş kısımlarının bırakıldığı anatomik olmayan akciğer rezeksiyonlarından (wedge rezeksiyon) mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Cerrahi tedavi sonrası semptomların devam etmesinde "inkomplet rezeksiyon" en önemli belirleyici olarak bulunmuştur (1-5).

Sonuç

Günümüzde optimal medikal tedaviye rağmen semptomları devam eden lokalize bronşektazi olguları cerrahi tedavi için en

uygun adaylardır. Cerrahi tedavi sonuçlarının iyi/çok iyi olması için dikkat edilmesi gereken durumlar; cerrahi zamanlamanın, hastanın çıkardığı balgam miktarının en az olduğu kuru döneme denk getirilecek şekilde yapılması, rekürrens önlenmesi amacıyla intraoperatif olarak tespit edilen şüpheli alanların da çıkarılarak rezeksiyonun komplet olması ve rezeksiyon sonrası kalan sağlam akciğer dokusunun göğüs boşluğunu doldurabilmesi için cerrahi tedavinin geciktirilmemesi şeklinde sıralanabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğundan hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.Ö., M.A.S., B.M.Y., G.K., C.Y., S.E., A.K.C., Ş.K., Konsept: M.Ö., Dizayn: M.Ö., Veri Toplama veya İşleme: M.Ö., M.A.S., B.M.Y., G.K., C.Y., S.E., A.K.C., Analiz veya Yorumlama: M.Ö., Literatür Arama: M.Ö., Yazan: M.Ö.

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. Kutlay H, Cangir AK, Enon S, et al. Surgical treatment in bronchiectasis: analysis of 166 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:634-637.
2. Fujimoto T, Hillejan L, Stamatis G. Current Strategy for Surgical Management of Bronchiectasis. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1711-1715.
3. Agasthian T1, Deschamps C, Trastek VF, et al. Surgical management of bronchiectasis. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:976-978.
4. Gursoy S, Ozturk AA, Ucvet A, et al. Surgical management of bronchiectasis: the indications and outcomes. *Surg Today.* 2010;40:26-30.
5. Neves PC1, Guerra M, Ponce P, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13:619-625.
6. Özkan M, Sakallı MA, Enön, et al. Surgical approach in pulmonary sequestrations: An institutional experience with 32 cases. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2017;25:96-102.
7. Bagheri R, Haghi SZ, Fattahi Masoum SH, et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis of 277 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:291-294.
8. Balkanlı K, Genç O, Dakak M, et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis and short-term results in 238 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:699-702.
9. Dogan R, Alp M, Kaya S, et al. Surgical treatment of bronchiectasis: a collective review of 487 cases. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;37:183-186.

10. Corless JA, Warburton CJ. Surgery vs non-surgical treatment for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;4:CD002180.
11. Yuncu G, Ceylan KC, Sevinc S, et al. Functional results of surgical treatment of bronchiectasis in a developing country. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:183-188.
12. Zhang P, Jiang G, Ding J, et al. Surgical treatment of bronchiectasis: a retrospective analysis of 790 patients. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:246-250.
13. Laros CD, Van den Bosch JM, Westermann CJ, et al. Resection of more than 10 lung segments. A 30 year survey of 30 bronchiectatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:119-123.
14. Al-Kattan KM, Essa MA, Hajjar WM, et al. Surgical results for bronchiectasis based on hemodynamic (functional and morphologic) classification. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1385-1390.

Koroner Bypass Cerrahisi Sonrası Gelişen Akut Mezenter İskemi ve Dalak Enfarktı: 32 Hastanın Analizi

Acute Mesenteric Ischemia and Splenic Infarct After Coronary Bypass Surgery: An Analysis of 32 Patients

© Çağdaş Baran¹, © Mehmet Çakıcı¹, © Evren Özçınar¹, © Ali İhsan Hasde¹, © Ömer Arda Çetinkaya², © Serkan Durdu¹, © Mustafa Bahadır İnan¹, © Mustafa Şırlak¹, © Ahmet Rüçhan Akar¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Merkezi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Akut mezenter iskemisi ve diğer uç organ embolileri kardiyak cerrahi sonrası hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlardır. Bu çalışmada, açık kalp cerrahisi sonrası gelişen mezenter iskemisi ve dalak enfarktı hastalarının sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2010-Kasım 2017 yılları arasında, açık kalp cerrahisi uygulanan tüm hastalar analiz edildi ve kaydedilmiş akut mezenter iskemisi ve dalak enfarktı olan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 5607 hasta dahil edildi, 32 hastada (%0,57) akut mezenterik iskemisi ve splenik enfarkt gözlemlendi. Mezenter iskemisi ön tanısıyla operasyona alınan altı hastada dalak enfarktı tespit edildi. Bu hastalarda, splenektomi sonrası semptomlar tamamen geriledi ve bütün hastalar hayatta kaldı. Segmenter barsak rezeksiyonu sonrası yalnızca 26 hastanın ikisi sağ kaldı. Toplam mortalite 24'tü (%75). Yaş ($p=0,03$), diyaliz gereksinimi ($p=0,01$), acil kardiyak operasyon ($p=0,05$), periferik arter hastalığı ($p=0,001$) ve yüksek risk Euroscore'ları ($p=0,0001$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak farklıydı. Mezenter iskemisi, çalışan kalpte yapılan koroner bypass hastalarında anlamlı olarak daha fazla gözlemlendi ($p=0,0001$). Yine mezenter iskemisi gelişen gruptaki kardiyopulmoner bypass süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,0001$).

Sonuç: Kardiyak cerrahi sonrası, akut mezenter iskemisi hala oldukça yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Splenik infarkt semptomları mezenter iskemiyi taklit edebilir. Yüksek riskli kardiyak operasyonlarda mezenter iskemisi daha sık gözlenmektedir. Erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Mesenterik İskemi, Dalak İnfarktı, Kardiyak Cerrahi

Abstract

Objectives: Acute mesenteric ischemia and other end organ emboli are serious life-threatening complications after open-heart surgery. In this study, we evaluated the outcome of patients with mesenteric ischemia and splenic infarction after cardiac surgery.

Materials and Methods: From January 2010 to November 2017, all patients (5607) who underwent open-heart surgery were analysed, and patients with registered acute mesenteric ischemia and splenic infarct (32) were retrospectively reviewed.

Results: Five thousand six hundred and seven patients were included in this study, of which 32 (0.57%) patients suffered from acute mesenteric ischemia and splenic infarct. Intraoperatively, splenic infarction was detected in six patients who were pre-diagnosed as mesenteric ischemia. In these patients, the symptoms completely improved after the splenectomy and all the patients survived. Only two of 26 patients were survived after segmentary bowel resection. Overall mortality was 24 (%75). Age ($p=0.03$), need for dialysis ($p=0.01$), emergency cardiac operation ($p=0.05$), peripheral arterial disease ($p=0.001$), and high risk Euroscore ($p=0.0001$) were significantly different compared to the control group. Mesenteric ischemia was significantly higher in off-pump coronary artery bypass patients ($p=0.0001$). The time of cardiopulmonary bypass in mesenteric ischemia group was significantly higher than the control group ($p=0.0001$).

Conclusion: Acute mesenteric ischemia is still highly mortal, after cardiac surgery. Splenic infarct symptoms may mimic mesenteric ischemia. Mesenteric ischemia is more common in high-risk cardiac operations. Prompt diagnosis and treatment can be life-saving.

Key Words: Mesenteric Ischemia, Splenic Infarction, Cardiac Surgery

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Çağdaş Baran

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Merkezi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 469 79 23 E-posta: cagdasbaran@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-4079-4442

Geliş Tarihi/Received: 05.08.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 05.08.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Kardiyak cerrahi sonrası gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonlarının görülme sıklığı %0,3 ile %3 arasında değişmektedir (1-3). İntraabdominal patolojilerde, sıklıkla akut mezenter iskemi (AMİ) (%10-%67) ve nadir olarak diğer visseral organ embolileri gözlenmektedir (4,5). Çok sık insidansa sahip olmasada oldukça yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir.

Özellikle AMİ, yüksek mortalite oranlarına (%40-%94) sahip olmakla birlikte geç kalınmış tanı ve yetersiz tedavi mortalite oranlarını yükseltmektedir (6-8). Postoperatif erken süreçte hastanın entübe ve sedatize olması tanıyı geciktirebilir, ayırıcı tanıda klinisyenin akılda tutması gereken önemli komplikasyonlardan biridir.

AMİ gelişimi, sıklıkla superior mezenter arter (SMA) akut embolisi, öncesinde visseral arteriollerde ateroskleroz varlığı ile birlikte yetersiz kan akımına bağlı non-oklüziv iskemi ve mezenterik ven trombozu ile ilgilidir (9).

Erken tanının konmasında henüz yeterli bir yöntem olmasa da, klinik semptomlar, açıklanamayan laboratuvar ve biyokimyasal değerlerin yanısıra bilgisayarlı tomografi anjiyo ve selektif anjiyografi altın standarttır. Tanı konulduktan sonra erken müdahale oldukça önemlidir çünkü barsak iskemi alanı hastanın hayatta kalmasıyla ters orantılıdır.

Bu çalışmadaki amacımız kardiyak cerrahi sonrası gelişen AMİ ve benzer semptomlara sahip splenik enfarktüs (Sİ) insidansını, risk faktörlerini, tedavi seçeneklerini ve hasta sonuçlarımızı değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2010-Kasım 2017 yılları arasında açık kalp cerrahisi geçiren 5607 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. AMİ ve Sİ nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan tüm hastalar analiz edildi. Hastaların risk faktörleri, uygulanan kardiyak cerrahi prosedürler, sonrasında ki geçirdiği abdominal operasyon detayları, laboratuvar değerleri, hastanede kalış ve hayatta kalma süreleri kaydedildi. AMİ 26 (%0,46) ve Sİ altı (%0,1) nedeniyle laparotomi yapılan 32 (%0,57) hastanın demografik verileri kontrol grubuyla karşılaştırıldı (Tablo 1).

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterildi ve t-testi uygulandı. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak gösterildi ve Fisher Exact ki-kare ile analiz edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 (Windows 8) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Bu çalışmada, kardiyak cerrahi operasyon geçiren 5607 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Operasyon sonrası AMİ (26) ve Sİ (6) gelişen toplam 32 hastanın kayıtları preoperatif olarak kontrol grubu 5575 hastayla kıyaslandığında ortalama yaş ($65,4 \pm 9,2$ ile $62,2 \pm 8,4$, $p=0,03$), diyaliz gereksinimi (%12,5 ile %3,2, $p=0,01$), acil kardiyak operasyon (%9,3 ile %2,6, $p=0,05$), periferik arter hastalığı (%18,7 ile %5,6, $p=0,001$) ve yüksek risk Euroscore'ları (%90,6 ile %45,1, $p=0,0001$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak farklıydı (Tablo 1). GİS komplikasyonu gelişen bu hastaların 24'üne koroner arter by-pass grefleme (KABG) uygulanmış olup, sekiz hastaya ek prosedür olarak kalp kapak cerrahisi uygulanmıştır. KABG uygulanan hastaların 14'ü off-pump koroner arter by-pass cerrahisi geçirmiş olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı (%43,7 ile %15, $p=0,0001$). Kardiyopulmoner bypass (KBP) süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (%93,7 ile %11,4, $p=0,0001$). Mezenter iskemi ve splenik infarkt tanısı alan hastalarda postoperatif ilk 8 saatte, hastalarda hemodinamik instabilite, inotrop desteği başlama ya da desteklerde artış mevcuttu. Laktat düzeylerinde artış (%87,5 ile %13,9, $p=0,0001$), kan gazında asidoza kayma (%93,7 ile %17, $p=0,0001$), karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve baz açıkları ile karakterize bir tablo hakimdi (Tablo 2).

Tablo 1: Preoperatif demografik ve klinik özellikler

Temel Değişkenler	Kontrol Grup (n=5575)	AMİ + Sİ (n=32)	P değeri
Ortalama yaş (yıl, mean \pm SD)	62,2 \pm 8,4	65,4 \pm 9,2	0,03
Erkek Cinsiyet	3512 (63)	18 (56,2)	0,46
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ² , mean \pm SD)	23,6 \pm 4,4	24,8 \pm 4,2	0,12
Hipertansiyon	3623 (64,9)	22 (68,7)	0,71
Hiperlipidemi	3305 (59,2)	18 (56,2)	0,72
Sigara	2750 (49,3)	16 (50)	1
Diyabetes Mellitus	2120 (38)	15 (46,8)	0,36
Diyaliz Gereksinimi	180 (3,2)	4 (12,5)	0,01
KOAH	450 (8)	3 (9,3)	0,74
Preoperatif inotropik ajan	384 (6,8)	2 (6,2)	1
İABP desteği	321 (5,7)	2 (6,2)	0,71
Acil Kardiyak Operasyon	148 (2,6)	3 (9,3)	0,05
Atriyal Fibrilasyon	372 (6,6)	4 (12,5)	0,16
Geçirilmiş SVO	184 (3,3)	2 (6,2)	0,28
Periferik Arter Hastalığı	324 (5,8)	6 (18,7)	0,001
Euroscore II (>6)	2543 (45,1)	29 (90,6)	0,0001

Datalar n (%) veya ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verilmiştir. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İABP: İntraaortik balon pompası, SVO: Serebro vasküler olay, AMİ: Akut mezenter iskemi, Sİ: Splenik enfarktüs insidansı, SD: Standart deviasyon

Fizik muayene bulguları silik olmakla birlikte karın distansiyonu gelişimi ve hassasiyet nedeniyle genel cerrahi konsültasyonu tüm hastalara istendi. Çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyoda 26 hastada batında serbest mayi, barsak anslarında segmenter dilatasyon ve duvarlarında ödem hakimdi. Optimal olmayan görüntülerde sekiz hastada superior mezenter arterde (SMA) total tromboz, 16 hastada parsiyel tromboz mevcuttu, iki hastada mezenter tromboz gözlenmemiş olup non-oklüziv mezenter iskemide değerlendirilmiştir. Altı hastanın BT anjiyografisinde anlamlı bir bulguya rastlanmazken dalak boyutlarının üst sınırdaki olduğu tespit edildi.

Tüm hastalara laparotomi kararı verildi. Yapılan ekplorasyonda altı hastada SMA trombozu nedeniyle trombektomi ve segmenter barsak rezeksiyonu işlemi uygulandı, iki hastada yaygın ateroskleroz nedeniyle 4 mm PTFE greftle tübüler greft interpozisyonu yapıldı. On altı hastada sadece segmenter barsak rezeksiyonu yapıldı (Tablo 3).

Altı hasta intraoperatif olarak değerlendirildiğinde, mezenterik sistem ve barsaklarda iskemide sekonder bulguya

Tablo 2: Hastaların operatif ve postoperatif değerleri

Operatif Datalar	Kontrol Grup (n=5575)	AMİ + Sİ n (32)	p değeri
KABG	2420 (43,4)	10 (31,2)	0,21
KABG (off pump teknik)	840 (15)	14 (43,7)	0,0001
KABG + Kapak tamir/replasman	1100 (19,7)	8 (25)	0,5
Diğer kardiyak prosedürler	1215 (11,4)	0	-
KPB süresi >120 dk	640 (11,4)	30 (93,7)	0,0001
Postoperatif inotrop ihtiyacı	2480 (44,4)	22 (68,7)	0,24
BK >10000 109/L	4220 (75,6)	25 (78,1)	1
Laktat >10 (mmol/L)	780 (13,9)	28 (87,5)	0,0001
PH <7,35	950 (17)	30 (93,7)	0,0001

Datalar n (%) veya ortalama ± standart sapma (SS) olarak verilmiştir.

KABG: Koroner arter bypass greftleme, KPB: Kardiyopulmoner bypass, AF: Atriyal Fibrilasyon, BK: Beyaz küre, AMİ: Akut mezenter iskemide, Sİ: Splenik enfarktüs insidansı, SD: Standart deviasyon

Tablo 3: İntestinal iskemili hastalarda abdominal ve vasküler girişimler

Abdominal ve Vasküler Müdahaleler	Hastalar (n)	Mortalite (n)
Nekrotik barsak rezeksiyonu	16	15
Tromboembolektomi + barsak rezeksiyonu	6	6
Greft bypass + barsak rezeksiyonu	2	2
NOMİ (Medikal tedavi)	1	0
NOMİ (Medikal tedavi + barsak rezeksiyonu)	1	1
Splenektomi	6	0

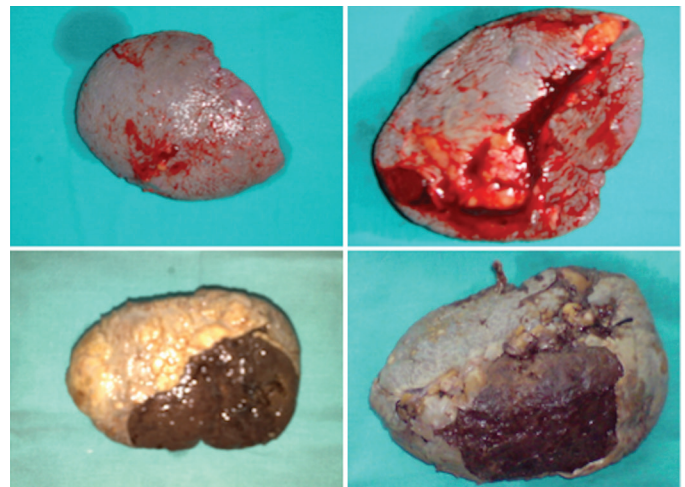
NOMİ: Non-oklüziv mezenter iskemide

rastlanmadı. Bu hastaların batın içi organları detaylı olarak incelendiğinde dalak makroskopik olarak beslenmesi bozulmuş ve infarkt görünümüne sahipti (Şekil 1). Bu hastalara splenektomi işlemi uygulanarak batın kapatıldı. İki hasta non-oklüziv mezenter iskemide olarak kabul edildi ve barsak rezeksiyonu gereksinimi olmadan kapatıldı, bu hastalardan biri 6. saatte re-eksplore edilerek segmenter barsak rezeksiyonu yapıldı. Segmenter rezeksiyon yapılan dört hasta 8. saatte re-eksplore edilerek rezeksiyon alanı genişletildi.

Batın operasyonlarından sonra 24 hasta postoperatif 24-48. saatler arasında hemodinamik instabilite nedeniyle eksitus oldu, splenektomi yapılan altı hastada klinik bulgular dramatik olarak düzeldi ve küratif sonuç olarak hastalar postoperative 4-6. günde taburcu oldular. AMİ nedeniyle müdahale edilen iki hasta postoperatif 6-8 günde taburcu oldu.

Tartışma

Kardiyak cerrahi sonrası gelişen gastrointestinal sistem komplikasyonları görülme sıklığı bizim çalışmamızda %0,57 ile literatürdeki oranlarla benzerdir (1-3). Yine mortalite oranlarımız %75 ile daha önceki çalışmalarla benzer bulunmuştur (10,11). Akut mezenter iskemide özellikle SMA emboli ya da trombozu ile sık görülmekle birlikte inferior mezenterik arter embolileri, mezenterik ven trombozu ya da çölyak arterlerde tutulumla birlikte dir. Altta yatan aterosklerotik oluşumlarla birlikte non-oklüziv mezenter iskemilerde gözlenebilmektedir (12). Kardiyovasküler girişimler sonrasında splenik infarkt oluşumu diğer gözlenebilen ateroembolik komplikasyonlardan birisidir (13). Kardiyopulmoner bypass sonrası gelişen GİS komplikasyonlarda ilk akla gelen ve en sık gözlenen AMİ olsa da nadirde olsa splenik infarkt olguları da bildirilmiştir. Bu durumda erken müdahalenin küratif olduğu vurgulanmıştır (14). AMİ gelişimi esnasında serum laktat düzeyleri, amilaz, lipaz, laktat dehidrogenaz ve beyaz küre artışı bize erken uyarı verse de tanı koydurmada yetersiz



Şekil 1: Kardiyak cerrahi sonrası gelişen splenik enfarkt

bulgulardır (15). Doppler ultrasonografi özellikle kronik mezenter iskemi tanısında kan akımının yetersizliğini bize gösterebilir ancak AMİ tanısında bize sınırlı bilgi vermektedir (16). BT barsak anslarının durumu, batında serbest mayive visceral organların değerlendirilmesi bağlamında erken tanıya yardımcı olabilir. Anjiyografik işlemler AMİ tanısında altın standart olmakla birlikte BT anjiyografi tanının düzgün olarak konmasında ve yapılacak müdahaleler hakkında bilgi vermektedir (17).

Kardiyak cerrahi sonrası gelişebilen nadir ancak yüksek mortalite-morbiditeye sahip AMİ hastalarında erken dönemde başlayan nonspesifik fizik muayene bulguları, ilk saatlerde hastalarda entübasyon ve sedasyon nedeniyle tam olarak anlaşılabilir, saatler ilerledikçe hastada gelişen asidoz tablosu ve hemodinamik instabilite beraberinde düşük debi semptomlarını oluşturabilir. İnotrop desteği mezenter iskemiye artırarak durumu daha da kısır döngüye sokacağından erken şüphe ve tanısal reflekslerde geç kalınmaması oldukça önemlidir. Benzer klinik bulgulara sahip olabilecek splenik infarkt durumunda yapılacak olan splenektomi işlemi hastada tam iyileşme ile seyredebilir.

Özellikle preoperative yüksek riskli hasta gruplarında, periferik arter hastalığı olan hastalarda, uzun KBP süreleri ya da off-pump teknikle yapılan koroner bypass hastalarında mezenter iskemi gelişme ihtimalinin daha fazla olduğu akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak akut mezenter iskemi, tanı konması ve tedavi edilmesi açısından oldukça zorlu bir klinik problemdir. Kardiyak cerrahi sonrası hastanın fizik muayeneden tanısal testlerine, şüphe uyandıracak laboratuvar bulgularından cerrahi müdahaleye kadar geçen süreç ne kadar erken ise hastada yaşam şansı o kadar yüksektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ç.B., M.Ç., E.Ö., A.İ.H., Ö.A.Ç., S.D., M.B.İ., M.Ş., A.R.A., Konsept: Ç.B., M.Ç., E.Ö., A.İ.H., Ö.A.Ç., S.D., M.B.İ., M.Ş., A.R.A., Dizayn: Ç.B., M.Ç., E.Ö., A.İ.H., Ö.A.Ç., S.D., M.B.İ., M.Ş., A.R.A., Veri Toplama veya İşleme: Ç.B., M.Ç., E.Ö., A.İ.H., Ö.A.Ç., S.D., M.B.İ., M.Ş., A.R.A., Analiz veya Yorumlama: Ç.B., M.Ç., E.Ö., A.İ.H., Ö.A.Ç., S.D., M.B.İ., M.Ş., A.R.A., Literatür Arama: Ç.B., M.Ç., E.Ö., A.İ.H., Ö.A.Ç., S.D., M.B.İ., M.Ş., A.R.A., Yazan: Ç.B., M.Ç., E.Ö., A.İ.H., Ö.A.Ç., S.D., M.B.İ., M.Ş., A.R.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, et al. Postoperative visceral hypotension the common cause for gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;42:152-157.
2. Zacharias A, Schwann TA, Parenteau GL, et al. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J.* 2000;27:93-99.
3. Mangi AA, Christison-Lagay ER, Torchiana DF, et al. Gastrointestinal complications in patients undergoing heart operation: an analysis of 8709 consecutive cardiac surgical patients. *Ann Surg.* 2005;241:895-901.
4. Bolcal C, Iyem H, Sargin M, et al. Gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: sixteen years of experience. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:613-617.
5. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, et al. Predictors and outcome of gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Surg.* 2007;246:323-329.
6. Acosta-Merida MA, Marchena-Gomez J, Hemmersbach-Miller M, et al. Identification of risk factors for perioperative mortality in acute mesenteric ischemia. *World J Surg.* 2006;30:1579-1585.
7. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, et al. Systematic review of survival after acutemesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg.* 2004;91:17-27.
8. Merle C, Lepouse C, de Garine A, et al. Surgery for mesenteric infarction: prognostic factors associated with early death within 72 hours. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:734-741.
9. Park WM, Gloviczki P, Cherry Jr K.J, et al. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. *J Vasc Surg.* 2002;35:445-452.
10. Chaudhuri N, James J, Sheikh A, et al. Intestinal ischaemia following cardiac surgery: a multivariate risk model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:971-977.
11. Garofalo M, Borioni R, Nardi P, et al. Early diagnosis of acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2002;43:455-459.
12. Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today.* 2005;35:185-195.
13. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, et al. Atheroembolism from the ascending aorta. An emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:1104-1111.
14. Cernilia J, Godbe DH, Ott R, et al. Splenic infarction from cholesterol embolization following cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg.* 1995;3:607-610.
15. Woo K, Major K, Kohanzadeh S, et al. Laparotomy for visceral ischemia and gangrene. *Am Surg.* 2007;73:1006-1008.
16. Hamada T, Yamauchi M, Tanaka M, et al. Prospective evaluation of contrast-enhanced ultrasonography with advanced dynamic flow for the diagnosis of intestinal ischaemia. *Br J Radiol.* 2007;80:603-608.
17. Ofer A, Abadi S, Nitecki S, et al. Multidetector CT angiography in the evaluation of acute mesenteric ischemia. *Eur Radiol.* 2009;19:24-30.

Malign Feokromositoma Tanılı Bir Olgu ve Literatür Derlemesi

Case Report and Review of Literature: Patient with Malignant Pheochromocytoma

© Mustafa Gürbüz¹, © Neslihan Özyurt¹, © Akın Fırat Kocaay², © Çiğdem Soydal³, © Filiz Çay Şenler¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Feokromositomalar, adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden köken alan ve katekolamin salgılayan nöroendokrin tümörlerdir. Feokromositomaların en az yüzde 10'u maligndir. Malign feokromositoma tanısı normalde kromaffin hücresi içermeyen dokularda tümör depozitlerinin saptanmasıyla konulur. Malign feokromositoma klinik seyri oldukça değişken olup, beş yıllık sağ kalım oranları %12 ile %84 arasında değişmektedir. Biz de nadir bir olgu olan 38 yaşında malign feokromositomalı bir kadın hastayı sunduk ve malign feokromositomanın tedavisini tartışmak istedik. Bu yaygın olmayan tümörün yönetimi ile ilgili klasik ve güncel literatürü gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Malign Feokromositoma, Tedavi, Adrenal, Nöroendokrin

Abstract

Pheochromocytomas are catecholamine-secreting neuroendocrine tumors that arise from chromaffin cells of the adrenal medulla. At least 10 percent of pheochromocytomas are malignant. A diagnosis of malignant pheochromocytoma can only be made by identifying tumor deposits in tissues that do not normally contain chromaffin cells. The clinical course of malignant pheochromocytoma is highly variable, with reported five-year survival rates that range widely from 12 to 84 percent. We report a rare case of a 38-year-old female who have malignant pheochromocytoma. We review the classic and current literature regarding management of this uncommon tumor.

Key Words: Malignant Pheochromocytoma, Treatment, Adrenal, Neuroendocrine

Olgu Sunumu

2008 yılında tansiyon yüksekliği, çarpıntı şikâyeti ile başvuran 38 yaşında kadın hastanın görüntülemelerinde sağ sürrenal bezde 8x10 cm boyutunda kitle tespit edilmiş ve kitle eksizyonu yapılan hastanın patolojisi feokromositoma ile uyumlu gelmiş. Cerrahi sonrası semptom ve bulguları gerileyen hasta takibe alınmış.

Şubat 2018 tarihinde çekilen toraks-abdomen-pelvik bilgisayarlı tomografide (BT) "sağ sürrenal bez lojunda malign görünümlü kitle lezyonu, segment 5-6 düzeyinde karaciğer kapsülünde ve karaciğer parankimi içine uzanan nüks ile uyumlu nodüler yumuşak dokular, portal ven önünde nodüler yumuşak doku, çekum anteriorunda, sağ parakolik alanda, dalak anteriorunda nodüler yumuşak dokular" saptandı. Hastadan preoperatif idrar örneğinden gönderilen vanil mandelik asit: 11,1 mg/24 saat (1,8-6,7), metanefrin= 2217 µg/gün (52-341),

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Gürbüz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 544 838 69 42 E-posta: mustafagurbuz123@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-7680-4142

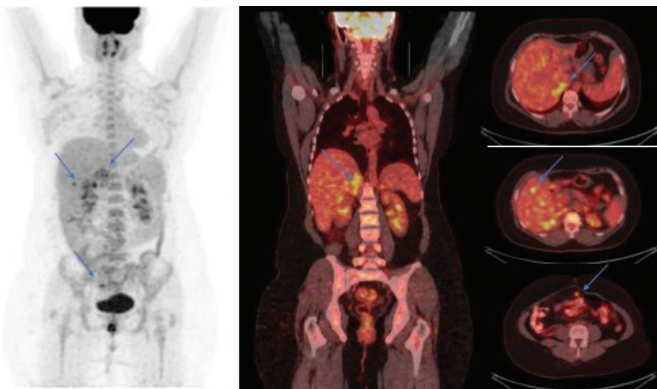
Geliş Tarihi/Received: 13.02.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 12.06.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



dopamin= 1387,5 µg/gün (40-400), noradrenalin= 37,4 µg/gün (20-81), normetanefrin= 546,1 µg/gün (88-444), homovalinik asit= 7,8 mg/24 saat (0,5-6,2), 5-hidroksi indol asetik asit= 2,7 µg/gün (0,5-8,2) olarak saptandı. Hastaya genel cerrahi tarafından Şubat 2018 tarihinde debulking cerrahi yapıldı. Patolojik değerlendirmede tümör hücrelerinde kromogranin A ve sinaptofizin ile kuvvetli pozitif boyanma ve S-100 ile boyanan hücre popülasyonu dikkati çekmişti. Ki-67 proliferasyon indeksi yüzde 1-2 kadar olan hastanın patoloji sonucu feokromositoma olarak geldi.

Nisan 2018 tarihinde çekilen kemoterapi öncesi pozitron emisyon tomografi-BT'de (PET-BT) sağ sürrenal lojda ($SUV_{max}=7,8$), karaciğer sağ lob arka medialine uzanan alanda ($SUV_{max}=7,3$), karaciğer sağ lobda fokal alanda, karın ön duvarına yakın peritoneal nodüler lezyonda ($SUV_{max}=5,5$) patolojik aktivite tutulumları saptandı (Şekil 1). Hastaya 25 mg/m²/gün intravenöz sisplatin (3 gün) ve 100 mg/m²/gün intravenöz etoposid (3 gün) kemoterapisi başlandı. Kemoterapi siklusları 21 günde bir tekrar edildi. Üç kür kemoterapi sonrası çekilen PET BT'de parsiyel yanıt elde edilen hastaya üç kür daha sisplatin + etoposid (PE) kemoterapisi verildi (Şekil 2). Toplam altı kür PE alan hastaya çekilen Eylül 2018 kontrol PET-BT'de sürrenal lojda aktivite birikiminin eskiye göre azalmış olduğu ve diğer tanımlanan aktivite artışlarının yeni çalışmada bulunmadığı saptandı (Şekil 3). Yalnız sürrenalde tutulumunun olması nedeniyle cerrahi açısından multidisipliner tümör konseyinde tartışıldı. PET-BT'de tutulumu olmasa da daha önceden varlığı bilinen peritoneal yaygın hastalığı olması ve daha önceden de geçirilmiş cerrahi öyküsü nedeniyle cerrahi morbiditesinin yüksek olduğu, hastanın yapılacak bir sürrenalektomiden çok da fazla fayda görmeyeceği düşünüldü. Kemoterapi cevabının devam etmesi, tedavi ilişkili yan etkilerin olmaması ve kemoterapi toleransının iyi olması nedeniyle kemoterapinin devam etmesine karar verildi. Hastaya 2 kür daha PE verildikten sonra çekilen PET-BT'de yanıt stabil olması nedeniyle tedavi sonlandırıldı ve hasta tedavisiz takibe alındı.

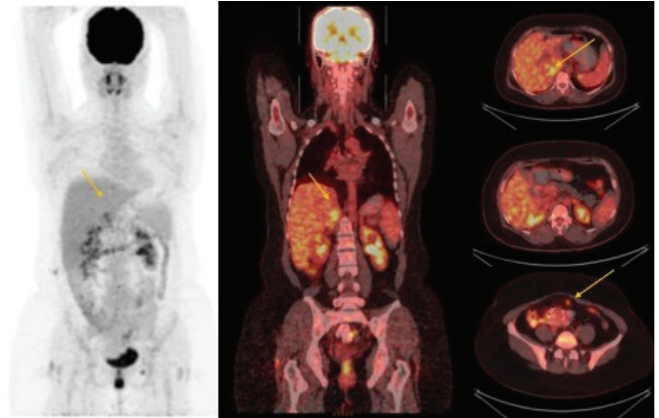


Şekil 1: Kemoterapi öncesi koronal ve transaksiyel PET-BT görüntüleri

Tartışma

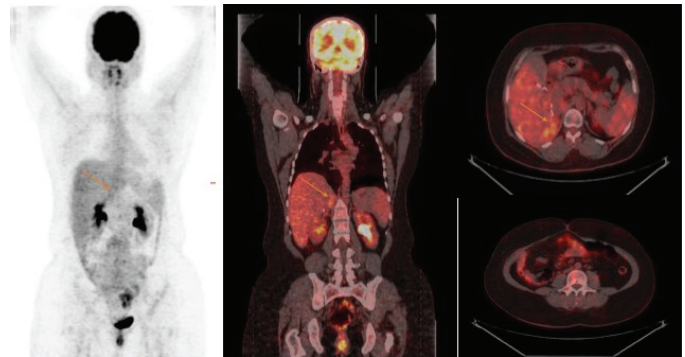
Feokromositomalar, adrenal medulla kromaffin hücrelerden köken alan ve katekolamin salgılayan nöroendokrin tümörlerdir. Feokromositomaların yaklaşık %10'u malign olarak seyredir. Katekolamin fazlalığına bağlı çarpıntı, baş ağrısı, terleme ve epizodik hipertansiyon gibi belirtiler görülebilir. Hipertansif hastaların yaklaşık %0,02-%0,5'i feokromositoma tanısı alırken, feokromositomaların %10'u tesadüfen saptanır (1). Bizim olgumuzda 2008 yılında hipertansiyon ve çarpıntı şikâyeti ile başvurmuştu.

Malign feokromositoma tanısı normalde kromaffin hücresi içermeyen dokularda tümör depozitlerinin saptanmasıyla konulur (örneğin; lenf nodu, karaciğer, akciğer) (2). Olgumuzda da ilk ameliyattan yaklaşık 10 yıl sonra çekilen Şubat 2018 tarihli trans araknoid ponksiyon-BT'de sağ sürrenal bez lojunda, karaciğer kapsül ve parankiminde, portal ven önünde, çekum anteriorunda, sağ parakolik alanda ve dalak anteriorunda nodüler yumuşak dokular mevcuttu. Maligne feokromositoma klinik seyri oldukça değişken olup, beş yıllık sağkalım oranları



Şekil 2: Üçüncü kür kemoterapi sonrası koronal ve transaksiyel PET-BT görüntüleri

PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 3: Altıncı kür kemoterapi sonrası koronal ve transaksiyel PET-BT görüntüleri

PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

%12 ile %84 arasında değişmektedir (3). Feokromositoma tanısı sıklıkla idrar katekolaminleri veya plazma metanefrinlerin düzeyleri test edilerek konulur (4).

Malign feokromositoma için küratif tedavi yoktur. Ancak mümkünse hem primer hem de metastatik lezyonlar rezektü edilmelidir (5). Biz de hastamıza debulking cerrahi yaptık. Ayrıca malign feokromositomada uygulanabilen radyoterapi, radyofrekans ablasyon, trans arteriyel kemoembolizasyon gibi lokal tedavi yöntemleri de vardır (6,7). Birçok küçük olgu serisinde semptom palyasyonu ve tümör regresyonu veya stabilizasyonu elde etmek için 131I-meta-iyodobenzilguanidin'nin terapötik değeri gösterilmiştir (8). Malign feokromositoma tedavisinde sitotoksik kemoterapi ajanları da kullanılmaktadır. En fazla veri, siklofosfamid, dakarbazin, vinkristin ve doksorubisin kombinasyonlarını kullanan çalışmalardan elde edilmiştir (9). Ayrıca cisplatin, etoposid, temozolamid, kapesitabin, docetaksel, paklitaksel gibi sitotoksik ajanlar kullanılabilir. Schlumberger ve ark. (10) yayınladığı 20 hastalık bir seride kemoterapi alan 7 hastanın dördüne PE uygulanmıştı. Dört hastanın üçünde stabil yanıt elde edilirken, bir hastada progresyon gelişmişti (11). Biz de hastamıza cisplatin ve etoposid kemoterapisi uyguladık ve altıncı kür sonrası çekilen PET-BT'de sürrenal lojdaki aktivite atışı hariç diğer tanımlanan aktivite artışlarının yeni çalışmada bulunmadığı saptandı. Ayrıca literatürde tirozin kinaz inhibitörleri sunitinibin etkinliğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Etik

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S., Dizayn: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S., Veri Toplama veya İşleme: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S., Analiz veya Yorumlama: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S., Literatür Arama: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S., Yazan: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo ClinProc.* 1983;58:802-804.
2. Tischler AS, de Krijger RR, Gill A, et al. Pheochromocytoma. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th, Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J (Eds), IARC, Lyon 2017. p.183.
3. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:717.
4. Waguespack S.G., Rich T., Grubbs E. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2023-2037.
5. Strajina V, Dy BM, Farley DR, et al. Surgical Treatment of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: Retrospective Case Series. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:1546.
6. Fishbein L, Bonner L, Torigian DA, et al. External beam radiationtherapy (EBRT) fo patients with malignant pheochromocytoma and non-head and -neck paraganglioma: combination with 131I-MIBG. *Horm Metab Res.* 2012;44:405-410.
7. McBride JF, Atwell TD, Charboneau WJ, et al. Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radio frequency ablation and cryoablation therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:1263.
8. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, et al. Iodine -131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery.* 2003;134:956.
9. Huang H, Abraham J, Hung E, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer.* 2008;113:2020.
10. Schlumberger M, Gicquel C, Lumbroso J et al. Malignant pheochromocytoma: Clinical, biological, histologic and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases. *J Endocrinol Invest.* 1992;15:631-642.
11. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:5.